

Revue générale

Prise en charge d'un patient asymptomatique avec un QT long

RÉSUMÉ : Le syndrome du QT long est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme associé à un risque de trouble du rythme ventriculaire grave pouvant entraîner syncope ou mort subite. De nos jours, le diagnostic concerne dans la grande majorité des cas des patients asymptomatiques et l'enjeu consiste en l'évaluation du risque rythmique de ces sujets. La prise en charge repose essentiellement sur le traitement bêta-bloquant, l'évitement d'une liste de médicaments contre-indiqués et des recommandations pour une pratique sportive adaptée. Un bilan génétique et un dépistage familial, réalisés dans les centres de référence/compétences, s'imposent.



**N. BEHAR, M. BOUGAULT HAMEL,
D. FARGEAUD**

Service de cardiologie et maladies vasculaires,
CHU RENNES.

Le syndrome du QT long congénital

Le syndrome du QT long (SQTL) appartient à la famille des canalopathies, maladies impliquant une mutation de l'un des gènes intervenant dans le fonctionnement de canaux ioniques, et a été décrit pour la première fois en 1957 par Jervell et Lange Nielsen [1]. Il associe une anomalie de la repolarisation (allongement de l'intervalle QT sur l'ECG de surface) à un risque de trouble du rythme ventriculaire (TDRV) responsable de syncopes voire de mort subite. Le caractère familial est décrit depuis de nombreuses années et le substrat génétique a été identifié pour la première fois en 1992. La compréhension du substrat génétique a été un tournant dans la prise en charge, avec l'identification de variants avec pénétrance et expression phénotypiques variables. À ce jour, jusqu'à 17 gènes ont

été identifiés [2] dans ce syndrome, mais il est important de noter que les 3 gènes principaux représentent 90 % des cas avec identification d'une mutation génétique (**tableau I**).

La prévalence est estimée à 1/2 000-2 500 naissances [3]. Cette estimation n'est pas simple car il existe un chevauchement des durées du QT entre les patients porteurs d'un SQTL et les sujets sains. En effet, entre 1 et 10 % de la population générale a un QT corrigé > 450 ms alors que 40 % des patients porteurs d'une mutation génétique en lien avec un SQTL ont un QT normal [4]. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant dans la grande majorité des cas et peut plus rarement s'intégrer dans des formes syndromiques avec manifestations extra-cardiaques : syndrome, Andersen-Tawill (LQT7) ; syndrome de Timothy (LQT8). Il existe de très rares cas

Syndrome	Canal	Gène	Circonstance des symptômes	% des SQTL
LQT1	Potassique (IKs)	KCNQ1	Effort (natation)	35-45 %
LQT2	Potassique (IKr)	KCNH2	Émotion, bruit fort	30-40 %
LQT3	Sodique (INa)	SCN5A	Repos	5-10 %

Tableau I : Les 3 principaux SQTL : LQT1 (SQTL de type 1), LQT2 (SQTL de type 2), LQT3 (SQTL de type 3).

Revue générale

de transmission autosomique récessive. Parfois, le QT long est dit “acquis”, c’est-à-dire induit par un traitement pouvant prolonger l’intervalle QT, mais il faudra tout de même penser au substrat génétique car une mutation génétique sous-jacente est identifiée dans 1/3 cas [5].

Savoir poser le diagnostic de SQTL

Le contexte de diagnostic du QT long concerne dans 75 % des cas des patients asymptomatiques à l’occasion d’un dépistage familial en raison d’un apparenté porteur d’une SQTL, ou lors d’un ECG systématique, en particulier dans un contexte d’éligibilité à la pratique du sport.

Le diagnostic est principalement posé sur la constatation d’un allongement de l’intervalle QT sur l’ECG 12 dériviations. Le score de Schwartz (**tableau II**) est utilisé pour poser le diagnostic de SQTL avec un score $\geq 3,5$ [6]. On note que les symptômes ne sont pas une condition nécessaire pour poser le diagnostic. En effet, en cas de $QTc \geq 480$ ms le diagnostic de SQTL peut être posé ; de même en présence d’une mutation génétique identifiée par exemple dans le cadre d’un dépistage familial. Ainsi, les symptômes n’interviennent que peu dans le diagnostic initial du SQTL.

L’outil principal du diagnostic positif est donc l’ECG avec la mesure de l’intervalle QT. Il va être primordial d’en obtenir une mesure fiable [7] en prenant en considération les éléments suivants :

>>> La dérivation : en 1^{re} intention, la dérivation recommandée est DII (variation du QTc selon la dérivation). Quand la fin de l’onde T n’est pas facile à déterminer en DII, on pourra utiliser DIV5 ou V6.

>>> La définition de la fin de l’intervalle QT : l’onde U ne doit pas être incluse dans la mesure (il n’y a pas de norme pour l’intervalle QU). Bien

		Données	Points
ECG	QTc	≥ 480 ms	3,5
		460-479 ms	2
		450-459 ms (hommes)	1
		≥ 480 ms à 4 ^e min de récupération du test d’effort	1
	Torsades de pointes	2	
	Alternance de l’onde T	1	
	Notch sur onde T dans 3 dériviations	1	
	Bradycardie	0,5	
Clinique	Syncope	Effort	2
		Sans effort	1
Histoire familiale	Apparenté avec un SQTL	1	
	MS apparenté 1 ^{er} degré avant 30 ans	0,5	
Génétique	Mutation pathogène	3,5	

Tableau II : Score de Schwartz modifié.

que les ondes U soient la plupart du temps annulées par les filtres des appareils actuels, elles représentent une source fréquente de sur-diagnostic. Normalement l’onde U est de faible amplitude et de faible fréquence. Il ne faut pas la confondre avec une onde T avec un notch (LQT2) ou ondes U anormales (très amples dans le syndrome d’Andersen Tawil). Plusieurs méthodes aident à déterminer la fin de l’intervalle QT. Celle de la tangente est la plus utilisée car c’est la plus simple et la plus reproductible (**fig. 1**) [8].

>>> Correction du QT : le QT varie en fonction de la fréquence cardiaque (FC), il est nécessaire de le corriger en fonction de cette dernière. La formule de Bazett ($QTc = QTm/\sqrt{RR}$) avec intervalle RR (en secondes) correspondant au RR précédent (**fig. 1**) est la formule de choix pour des FC comprises entre 50 et 100/min. Au-delà de 100/min il y a un risque de

surestimation du QT et on utilisera préférentiellement la formule de Fridericia ($QTc = QTm/\sqrt[3]{RR}$). En cas d’arythmie sinusale marquée, il convient de moyenner 3 mesures.

>>> En cas de doute diagnostique, il ne faudra pas hésiter à répéter les ECG, l’anomalie pouvant être fluctuante dans le temps, et à réaliser des ECG aux apparentés de 1^{er} degré.

Une fois le QT mesuré, on considère que le QTc normal est inférieur à 450 ms chez hommes et à 460 ms chez les femmes.

La morphologie de l’intervalle QT est également importante. Historiquement dans la description initiale, l’onde T est large, biphasique, avec un notch, associée parfois à une macro-alternance électrique de l’onde T battement à battement. Les études génétiques ont permis d’apporter une corrélation génotype/phéno-

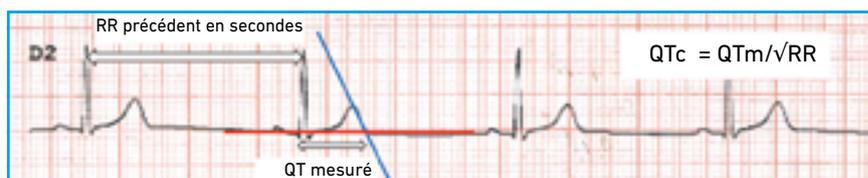


Fig. 1 : Description de la méthode de la tangente. L’onde T se termine avec l’intersection de la tangente de l’onde T (ligne le long de la pente la plus forte de la fin de l’onde T, en bleu) et de la ligne de base (en rouge). Calcul du QTc à partir du QT mesuré et de l’intervalle RR précédent.

type avec les aspects typiques de l'onde T selon la mutation causale (**fig. 2**).

Afin d'affiner le diagnostic, on pourra avoir recours à différents tests de provocation : test d'effort et mesure du QT à la 4^e minute de récupération [9], test à l'adrénaline en milieu hospitalier [10], ECG en position debout [11], test de stress mental [12]. Ces examens améliorent la performance diagnostique lorsque le diagnostic est incertain (QTc en "zone grise") en évaluant la "réserve de repolarisation" en réponse aux variations du système nerveux autonome témoignant d'une mauvaise adaptation

du QT à la variation de FC. Il est important de préciser qu'aucun de ces tests utilisé seul ne permet d'affirmer ni d'exclure de manière formelle un SQTl.

L'évaluation du pronostic du patient asymptomatique

La prise en charge actuelle a permis d'améliorer drastiquement le pronostic des patients, avec une mortalité de 0,3 % pour les patients traités.

Chez un patient asymptomatique, l'évaluation du risque rythmique apparaît au

premier plan afin de pouvoir ajuster la prise en charge. L'absence de symptôme est un élément de bon pronostic quant au risque de survenue de TDRV. D'autres éléments peuvent être pris en compte. En particulier la durée maximum de l'intervalle QTc dans le suivi est un élément prédictif du risque de TDRV : il existe une augmentation du risque de TDRV (MS ou FV récupérée) de 15 % à chaque augmentation de 10 ms du QTc [13]. La valeur de 500 ms a été retenue avec 2 à 3 fois plus de risque de TDRV en cas de QTc \geq 500 ms [14]. Il y a également un intérêt à réaliser des mesures répétées du QT devant la variation de l'aspect ECG au cours du temps, ce d'autant que la durée maximum enregistrée du QTc dans le suivi est la plus prédictive d'événements cardiovasculaires.

L'âge du patient est un élément important dans l'évaluation du pronostic. Les événements sont plus fréquents dans l'enfance et diminuent ensuite [15]. Il est important de noter qu'ils sont très rares après 60 ans [16]. Il existe également une influence du sexe sur le risque rythmique et cette influence varie en fonction de l'âge : jusqu'au début de l'adolescence, il existe un sur-risque d'un facteur 2 à 4 chez les garçons ; pendant l'adolescence, le risque est similaire entre les garçons et les filles, et à partir de l'âge adulte, il existe un sur-risque d'un facteur 2 chez les femmes. Enfin, le génotype a un impact pronostique (**fig. 3**).

La prise en charge

En cas de diagnostic de SQTl, il est important d'adresser le patient dans un centre de compétence/référence afin de valider ce diagnostic en particulier pour les cas limites (liste des centres sur le site de la filière nationale des maladies cardiaques héréditaires : www.filiere-cardiogen.fr/public/annuaire/). Cela permettra en particulier de réaliser la consultation de génétique au sein d'une équipe pluridisciplinaire, le test génétique ciblant en première intention les 3 principaux gènes du SQTl. Un test



Fig. 2 : Aspects ECG typiques des 3 principaux SQTl.

I Revues générales

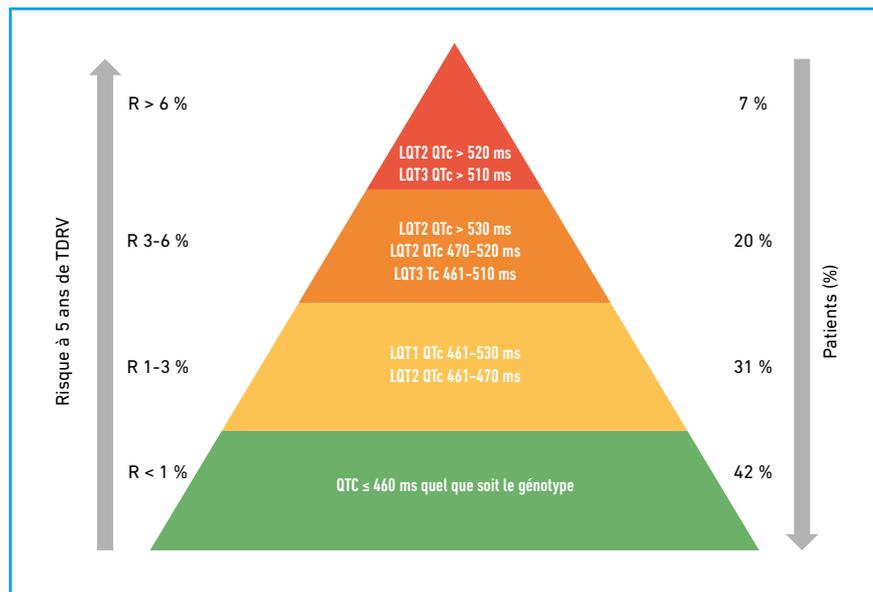


Fig. 3 : Évaluation du risque de TDRV selon le génotype et la durée du QT (d'après [13]).

génétique négatif n'exclut pas le diagnostic de SQTL ni son origine génétique puisque une mutation est identifiée dans environ 60 % des cas index. Le dépistage familial est également organisé avec recherche ciblée de la mutation familiale chez tous les apparentés avec SQTL muté et ce dès la naissance.

1. Mesures non pharmacologiques

En présence d'un SQTL, il conviendra de prendre certaines mesures non pharmacologiques [6]. Tout d'abord, le patient doit être averti de la nécessité de l'éviction des médicaments prolongeant le QT dont la liste est disponible sur le site <https://crediblemeds.org/>. Il est important de savoir reconnaître les situations à risque d'hypokaliémie (notamment en cas de diarrhées, vomissements...) et de les corriger en particulier dans le SQTL de type 2.

La pratique du sport en compétition est contre-indiquée en cas de diagnostic de SQTL car il existe un risque de TDRV lors d'un exercice physique intense, notamment pour le SQTL de type 1. Les patients porteurs d'une mutation de SQTL sans expression phénotypique, c'est-à-dire asymptomatiques et avec

un intervalle QT normal, peuvent faire l'objet d'une discussion et d'une prise de décision partagée au sein d'une équipe multidisciplinaire quant à la pratique de sport en compétition.

Des mesures spécifiques peuvent être proposées notamment pour le SQTL de type 2 (modification des sonneries de réveil ou de téléphone, de sonnette de porte d'entrée) car on sait que les bruits soudains sont des facteurs favorisant les TDRV sur ce type de SQTL.

Par ailleurs, une prise en charge psychologique peut être nécessaire et doit être proposée au patient si besoin.

2. Traitement pharmacologique

La prévention des TDRV graves est basée sur le traitement bêta-bloquant en l'absence de contre-indication. Le traitement est recommandé chez les patients avec un diagnostic de SQTL, y compris les patients asymptomatiques avec un allongement l'intervalle QT (recommandation de classe IB) [17]. Chez les patients asymptomatiques porteurs d'une mutation génétique avec un phénotype normal, c'est-à-dire

absence d'allongement de l'intervalle QTc, le traitement bêta-bloquant doit être considéré (recommandations de classe IIa). Il est donc plutôt recommandé de traiter ces patients même si certains éléments de l'évaluation du risque rythmique peuvent être pris en considération, notamment l'âge (risque très faible après 60 ans).

Le traitement par bêta-bloquant est très efficace pour le LQT1 et le LQT2, en particulier chez les enfants [18] avec une réduction significative du risque de TDRV de plus de 80 %. L'efficacité est plus modérée dans les LQT3.

Il faut privilégier le nadolol qui est le plus efficace dans cette indication [19]. La dose doit être adaptée de façon individuelle afin d'obtenir la fréquence cardiaque maximum cible de 70 % de la fréquence maximum théorique. Il est primordial d'insister sur l'observance thérapeutique car l'arrêt brutal du traitement peut être associé à la survenue de TDRV [20]. Il faudra évaluer l'efficacité du traitement bêta-bloquant par une épreuve d'effort ou un holter ECG chez les enfants plus jeunes.

Le traitement devra être poursuivi pendant la grossesse et dans la période post-partum, surtout pour le SQTL de type 2, pour lequel il existe un risque de TDRV dans cette période. Un suivi spécialisé cardiologique et obstétrical est préconisé dans une maternité de niveau 2 minimum.

3. Les autres traitements

Il est exceptionnel d'avoir recours à l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire chez un patient asymptomatique, l'implantation étant réservée aux patients présentant des événements rythmiques sous traitement bêta-bloquant bien conduit. La sympathectomie est quant à elle réservée aux patients qui demeurent symptomatiques avec des TDRV graves malgré un traitement bêta-bloquant.

■ Le suivi du patient

Le suivi du patient devra être réalisé de façon annuelle voire biannuelle chez les enfants avec consultation et ECG. Les consultations de suivi sont l'occasion de vérifier l'absence d'apparition de nouveaux symptômes qui seraient susceptibles de modifier la prise en charge, de valider la bonne tolérance et surtout la bonne efficacité du traitement bêta-bloquant avec blocage de la fréquence cardiaque maximum < 70 % de la FMT au test d'effort. Les patients seront suivis à l'aide d'un holter et d'une épreuve d'effort annuels.

C'est également l'occasion de rappeler l'importance d'une bonne observance du traitement bêta-bloquant ainsi que l'éviction des traitements contre-indiqués. On vérifiera également l'avancée du dépistage familial.

BIBLIOGRAPHIE

- JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*, 1957;54:59-68.
- WALLACE E, HOWARD L, LIU M *et al*. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol*, 2019;40:1419-1430.
- SCHWARTZ PJ, STRAMBA-BADIALE M, CROTTI L *et al*. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 2009;120:1761-1767.
- VISKIN S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*, 2009;6:711-5.
- ITOH H, CROTTI L, AIBA T *et al*. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *European Heart Journal*, 2016;37:1456-1464.
- PRIORI S, WILDE A, HORIE M *et al*. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and AHA in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 2013;10:1932-63.
- POSTEMA P, WILDE A. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev*, 2014;10:287-294.

POINTS FORTS

- Le syndrome du QT long est une maladie rythmique héréditaire qui expose à un risque de mort subite ou de syncope par trouble du rythme ventriculaire grave.
- La majorité des patients pris en charge sont asymptomatiques au moment du diagnostic.
- Le diagnostic repose essentiellement sur l'électrocardiogramme et la mesure de l'intervalle QT dont il est primordial d'obtenir une mesure fiable.
- Le traitement pharmacologique repose sur les bêta-bloquants et plus particulièrement sur le nadolol recommandé pour l'ensemble des patients porteurs d'un SQT.
- Les mesures non pharmacologiques associent l'éviction des traitements contre-indiqués et de la pratique de sport en compétition.

- VINK AS, NEUMANN B, LIEVE K *et al*. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation*, 2018;138:2345-2358.
- SY R, VAN DER WERF C, CHATTHA I *et al*. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*, 2011;124:2187-2194.
- VYAS H, HEJLIK J, ACKERMAN M. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*, 2006;113:1385-1392.
- VISKIN S, POSTEMA P, BHUIYAN Z *et al*. The response of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:1955-1961.
- ETIENNE P, HUCHET F, GABORIT N *et al*. Mental stress test: a rapid, simple, and efficient test to unmask long QT syndrome. *Europace*, 2018;20:2014-2020.
- MAZZANTI A, MARAGNA R, VACANTI G *et al*. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:1663-1671.
- SAUER A, MOSS A, MCNITT S *et al*. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:329-337.
- NANNENBERG E, SIJBRANDS E, DIJKSMAN L *et al*. Mortality of inherited arrhythmia syndromes: insight into their natural history. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012;5:183-189.
- GOLDENBERG I, MOSS A, BRADLEY J *et al*. Long-QT syndrome after age 40. *Circulation*, 2008;117:2192-2201.
- PRIORI S, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al*. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*, 2015;17:1601-1687.
- VILLAIN E, DENJOY I, LUPOGLAZOFF JM *et al*. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J*, 2004;25:1405-1411.
- ACKERMAN M, PRIORI S, DUBIN A *et al*. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*, 2017;14:e41-e44.
- MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ *et al*. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 2000;101: 616-623.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.