

I. DENJOY^{1,2,3}, J.M. LUPOGLAZOFF^{2,3},
F. EXTRAMIANA¹, A. LEENHARDT¹

¹Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

²Service de Cardiopédiatrie,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

³Inserm UR 582, Institut de Myologie,
GH Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Le SQTl congénital (SQTl), cliniquement et génétiquement hétérogène, est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, associé à un risque de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointe, FV) pouvant entraîner syncopes et mort subite.

Huit gènes ont été jusqu'à présent identifiés, pouvant être responsables du SQTl.

Ils codent dans la majorité des cas pour des sous-unités de canaux sodiques ou potassiques. Des mutations dans le gène de l'ankyrine B sont associées à la forme LQT4.

La gravité potentielle du pronostic justifie un dépistage des sujets atteints par un ECG et un enregistrement Holter. Afin d'identifier les sujets à risque d'événement cardiaque, ces examens associés à une recherche génétique doivent être effectués chez les membres de la famille directe.

Le défi majeur reste l'appréciation du risque de mort subite chez un sujet encore asymptomatique. Le traitement, sauf cas particulier, repose sur la prescription de bêtabloquants et l'éviction des médicaments connus pour favoriser les torsades de pointe.

Le syndrome du QT long congénital : une cause inhabituelle de mort subite

Le syndrome du QT long congénital (SQTl) est une maladie cardiaque à transmission autosomique dominante cliniquement et génétiquement hétérogène. Il se caractérise par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de surface (ECG) (*fig. 1*), associé à un risque élevé de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointe (TdP), fibrillation ventriculaire) pouvant entraîner syncopes et mort subite (*fig. 2*) [1].

Huit gènes ont été jusqu'à présent identifiés et codent majoritairement pour des sous-unités de canaux ioniques cardiaques [2, 3]. Des mutations dans le gène de l'ankyrine B sont associées à la forme LQT4 [4] (*tableau I*). Enfin, récemment, un gène codant pour un canal calcique a été identifié comme étant responsable d'une forme grave de SQTl avec syndactylie. On peut également inclure le syndrome d'Andersen associant allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire polymorphe et paralysie périodique pour lequel le gène KCNJ2 a été impliqué (*tableau I*). L'identification de mutations chez les sujets suspects de SQTl permet de confirmer le diagnostic et d'identifier dans ces familles les sujets susceptibles de développer des complications rythmiques graves.

Le traitement bêtabloquant a transformé le pronostic du SQTl dans la majorité des cas.



Fig. 1 : Aspects morphologiques à l'ECG en fonction du génotype. L'analyse morphologique de l'onde T sur l'ECG de sujets génétiquement identifiés montre des aspects morphologiques assez spécifiques pour les trois principaux gènes. Dans la forme LQT3, l'intervalle QTc était très allongé avec une onde T tardive et de grande amplitude. Dans la forme LQT2, l'onde T est de faible amplitude. Dans la forme LQT1, qui est la plus fréquente, la morphologie de l'onde T est monophasique avec une base élargie, sensiblement normale, ce qui rend son diagnostic plus difficile.

► Causes rares des morts subites rythmiques

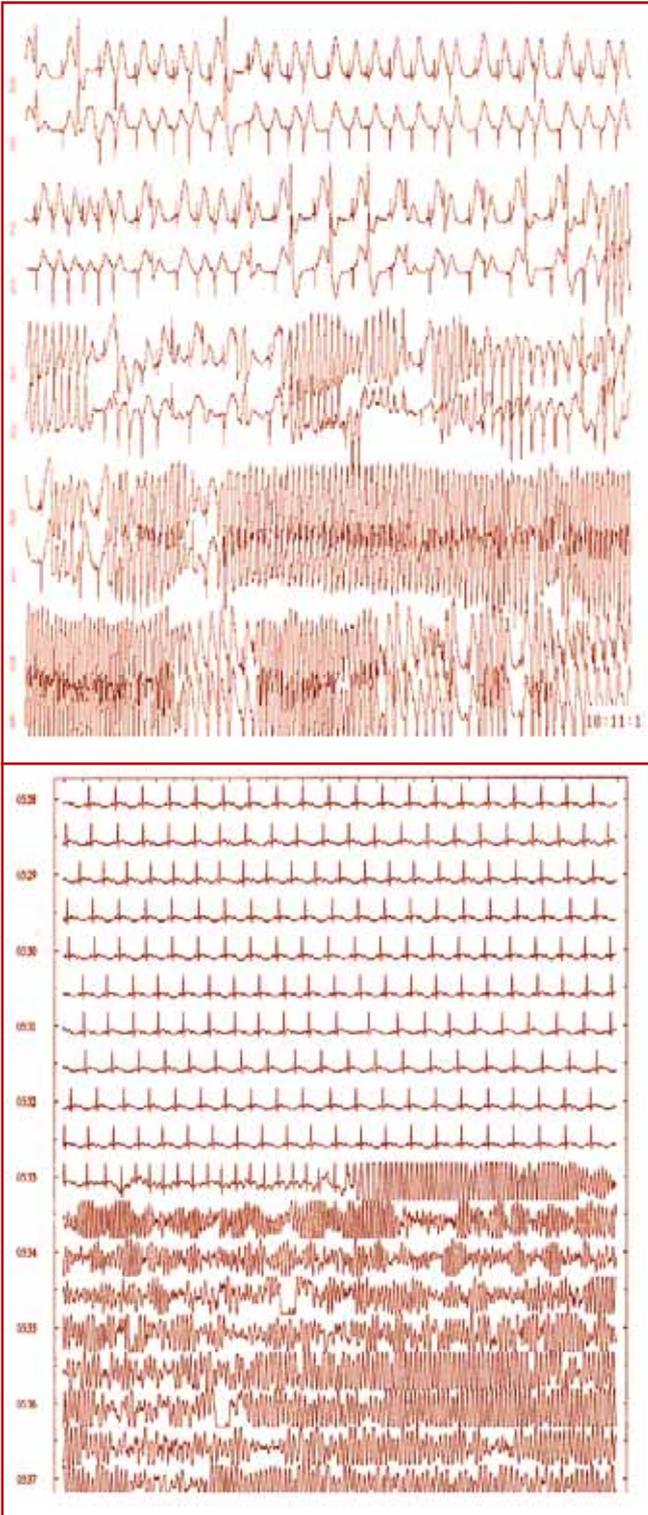


Fig. 2 : Torsades de pointes (TdP) enregistrées au Holter chez deux patients différents. **Tracé du haut :** la TdP est pause-dépendante. Le début du trouble du rythme est précédé d'une séquence cycle court-cycle long due à une extrasystole ventriculaire (ESV) et à une pause post-extrasystolique. **Tracé du bas :** la TdP est adrénérurgique-dépendante. Elle survient au cours d'une tachycardie sinusale d'apparition brutale.

Syndromes	Gènes	Courant	Fréquence
LQT1	KCNQ1	I _{ks} ↓	35-45 %
LQT2	KCNH2	I _{kr} ↓	30-40 %
LQT3	SCN5A	I _{Na} ↑	5-10 %
LQT4	Ankyrine B	Na/Ca	< 1 %
LQT5	KCNE1	I _{Ks} ↓	< 1 %
LQT6	KCNH2	I _{Kr} ↓	< 1 %
Syndrome de Timothy	CACNA1C	I _{CaL} ↑	< 1 %
Syndrome d'Andersen	KCNJ2	I _{K1} ↑	< 1 %

Tableau I : Les gènes impliqués dans le syndrome du QT long congénital.

■ EPIDEMIOLOGIE

La prévalence génétique du SQTl est actuellement estimée à 1/5000 individus [3]. Il existe une prédominance féminine qui s'explique en partie par une distorsion de transmission en faveur des filles [5]. Dans la population française, les formes LQT1 (KCNQ1) et LQT2 (KCNH2) sont les plus fréquentes et concernent respectivement 50 % et 45 % des familles génotypées (*tableau I*).

A côté des formes congénitales de SQTl, il existe des formes dites acquises, découvertes lors de désordres hydro-électrolytiques ou de l'administration de substances pharmacologiques connues pour allonger l'intervalle QT telles que les anti-arythmiques des classes Ia et III, les psychotropes, les anti-histaminiques, les macrolides (*tableau II*) [3].

■ DIAGNOSTIC CLINIQUE

1. – Histoire clinique et modes de déclenchement

Le SQTl se caractérise par la survenue de syncopes ou de mort subite survenant pendant un effort, une émotion chez un sujet jeune, souvent un enfant, en dehors de toute cardiopathie. Les pertes de connaissances peuvent s'accompagner de convulsions qui dans un contexte de stimulation adrénérurgique doivent faire évoquer le diagnostic de SQTl.

Le mode de déclenchement des événements rythmiques varie en fonction du défaut génétique. En effet, le plus souvent la syncope ou l'arrêt cardiaque en cas de LQT1 survient au cours d'un effort particulièrement dans un

Les médicaments contre-indiqués sont ceux pour lesquels des torsades de pointe, avec une forte imputabilité, ont pu être documentées. Les médicaments déconseillés ou à utiliser avec précautions sont des substances qui ne sont pas électrophysiologiquement neutres pour des raisons pharmacodynamiques ou du fait de leur appartenance à une famille ou une classe thérapeutique ; il est préférable de les éviter ou de ne les prescrire que sous stricte surveillance électrocardiographique.

Médicaments cardiovasculaires	Psychotropes
<p>1. – Antiarythmiques de classe I</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none"> – Quinidine (Cardioquine, Longacor, Quinidurule, Sérécor). – Disopyramide (Rythmodan, Isorythm). ● Déconseillés : <ul style="list-style-type: none"> – Cibenzoline (Cipralan, Exacor). – Flécaïnone (Flécaïne). – Propafénone (Rythmol). – Aprindine (Fiboran). <p>2. – Antiarythmiques de classe III</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none"> – Amiodarone (Cordarone, Corbionax). – Sotalol (Sotalex). – Ibutilide (Corvert). <p>3. – Inhibiteurs calciques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqué : <ul style="list-style-type: none"> – Bépridil (Cordium). <p>4. – Diurétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none"> – Tous les diurétiques hypokaliémiants. <p>5. – Vasodilatateurs cérébraux</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none"> – Dérivés de la vincamine (Vinca, Voncafor, Rhéobral, Vincarutine). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none"> – Neuroleptiques : chlorpromazine (Largactil), dropréridol (Droleptan), halopéridol (Haldol), sultopride (Barnéttil), thioridazine (Melleril), pimozide (Orap), rispéridone (Risperdal). – Antidépresseurs : imipramine (Tofranil), désipramine (Perlofran), amitriptyline (Laroxyl, Elavil), doxépine (Quitaxon), maprotiline (Ludiomil), fluoxétine (Prozac). ● Déconseillés : <ul style="list-style-type: none"> – Tous les médicaments de la famille des phénothiazines, des butyrophénones, des benzamides, des imipraminiques, le lithium, la méthadone.
	Anti-infectieux
	<ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none"> – Erythromycine (Erythrocline, Abboticine, Propiocrine, Ery). – Clarythromycine (Zeclar, Naxy). – Spiramycine (Rovamycine, Rodogyl). – Amphotéricine B (Fungizone, Amphocycline). – Triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim, Eusaprim). – Amantadine (Mantadix). – Pentamidine (Pentacarinal). – Sparfloxacin (Zagam). – Chloroquine (Nivaquine), halofantrine (Halfan). – Azolés : kétoconazole (Nizoral), miconazole (Daktarin), itraconazole (Sporanox). ● Déconseillés : <ul style="list-style-type: none"> – Les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludéens : quinine (Quinimax, Quinoforme), méfloquine (Lariam), amodiaquine (Flavoquine).
Anti-allergiques	
<ul style="list-style-type: none"> ● Déconseillés : <ul style="list-style-type: none"> – Les autres antihistaminiques H1 non anticholinergiques : cétirizine (Zyrtec, Virlix), laratidine (Clarityne), oxatomide (Tinset). – Les antihistaminiques anticholinergiques : hydroxyzine (Atarax), cyproheptadine (Périactine), prométhazine (Phénergan), dexchlorphéniramine (Polaramine), alimémazine (Théralène), carboxinamine (Allergafond), buclizine (Aphilan), bromphéniramine (Dimégan), méquitazine (Primalan), isothipendyl (Istamyl), doxylamine (Méréprine, Donormyl). – Les produits classés dans les “décongestionnants” qui contiennent des antihistaminiques. – Attention aux associations entre les antihistaminiques et les dérivés azolés. 	
	Autres classes thérapeutiques
	<ul style="list-style-type: none"> ● Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none"> – Doxorubicine (Adriblastine), cisapride (Prépuksid). ● Déconseillés : <ul style="list-style-type: none"> – Sildénafil (Viagra), l'Hexaquine qui contient de la quinine, les laxatifs irritants, notamment en association avec les dérivés azolés, le dompéridone (Motilium). – Antimigraineux : sumatriptan (Imigrane). – Antimitotiques : tamoxifène (Nolvadex, Kessar).

Tableau II : Médicaments contre-indiqués, déconseillés ou à utiliser avec précaution dans le syndrome du QT long congénital (d'après [3]).

contexte émotionnel (natation). Les patients LQT2 présentent des syncopes ou des troubles du rythme plutôt lors d'une stimulation auditive ou à l'émotion, ou lors d'un réveil nocturne, et les patients LQT3 durant le repos ou le sommeil [6].

2. – Allongement de l'intervalle QT

Le SQTL est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG qui est classiquement mesuré dans les dérives D2 ou V5. Une durée de QT corrigée (QTc) par la fré-

► Causes rares des morts subites rythmiques

quence cardiaque selon la formule de Bazett ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$ précédent) > 440 ms est associée à une forte probabilité de SQT [5, 12].

Néanmoins, le QT_c varie d'un moment à l'autre chez un même individu et on ne peut éliminer formellement le diagnostic de SQT en cas d'ECG normal dans un contexte clinique évocateur. Ainsi, Vincent a montré qu'il existe un chevauchement important des intervalles QT_c chez les sujets sains et chez les sujets génétiquement atteints, avec des valeurs de $QT_c < 440$ ms chez 12 % des patients génétiquement atteints [7].

3. – Autres anomalies ECG

L'analyse morphologique de l'onde T sur l'ECG de sujets génétiquement identifiés montre des aspects morphologiques assez spécifiques pour les trois principaux gènes connus du SQT. Dans la forme LQT3, l'intervalle QT_c est très allongé avec une onde T tardive et de grande amplitude (*fig. 1*) [3]. Dans la forme LQT2, l'onde T est de faible amplitude avec un aspect en double bosse. Dans la forme LQT1 qui est la plus fréquente, la morphologie de l'onde T est monophasique avec une base élargie, sensiblement normale, ce qui rend son diagnostic plus difficile.

L'analyse de l'ensemble des tracés ECG des membres d'une même famille améliore la sensibilité et la spécificité pour un patient donné. Le Holter-ECG peut être très contributif dans la détection d'anomalies de l'onde T "en double bosse" présentes sur une dérivation à des fréquences cardiaques plus rapides. Elles sont fortement évocatrices d'une forme LQT2, en particulier si elles sont associées à une inversion de l'onde T dans l'autre dérivation du Holter [8].

On retrouve une bradycardie sinusale dans environ 25 % des cas, particulièrement chez les sujets jeunes ou ayant une mutation dans LQT3, et elle semble liée au risque de morbi-mortalité [5]. Le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) compliquant un SQT a un pronostic plus péjoratif. L'existence de BAV 2/1 dans le SQT est le plus souvent rapportée chez le nourrisson et l'enfant. Il s'agit dans la majorité des cas d'un BAV "fonctionnel" c'est-à-dire induit par une repolarisation trop longue avec une fréquence sinusale comparativement trop rapide et une onde P qui survient pendant la période réfractaire ventriculaire.

4. – Critères diagnostiques

Les difficultés diagnostiques ont amené à proposer un score de probabilité du diagnostic de SQT chez un individu donné [9]. Cette définition intègre des données électrocardiogra-

phiques ainsi que des éléments de l'histoire clinique. Ce score, en donnant trop de "poids" à l'allongement de l'intervalle QT, ne permet pas de classer correctement les sujets asymptomatiques dont l'intervalle QT est peu augmenté: il existe encore 20 % de faux négatifs lorsque l'on utilise comme référence le diagnostic génétique [9].

C'est pourquoi nous avons établi d'autres critères diagnostiques moins spécifiques mais plus sensibles, validés a posteriori par une étude génétique. Ainsi, le diagnostic de SQT est probable si au moins l'un des critères suivants est présent :

- $QT_c > 460$ ms,
- $QT_c > 440$ ms et bradycardie ou morphologie anormale de l'onde T,
- syncope ou torsades de pointe dans une famille de QT long.

Ces critères diagnostiques permettent de réduire à 5-10 % les faux-négatifs [3].

■ DIAGNOSTIC GENETIQUE

La biologie moléculaire est devenue l'une des méthodes de référence pour confirmer le diagnostic de SQT, avec certaines limitations [10]. Cette analyse génétique s'effectue à partir d'une prise de sang chez le propositus, premier sujet diagnostiqué dans une famille, après avoir obtenu son consentement écrit et donné une information éclairée. Dans une famille donnée, lorsque la mutation est connue, on peut la rechercher chez les autres membres de la famille. Les prélèvements seront adressés aux centres agréés pour réaliser un diagnostic par la biologie moléculaire (CHU Pitié-Salpêtrière Paris, CHU Nantes, CHU Lyon, CHU Lille). Néanmoins, la recherche de mutation reste négative dans 50 % des cas environ.

L'identification de la mutation responsable du SQT chez le propositus permet de détecter l'anomalie génétique chez d'autres membres de la famille potentiellement exposés à un risque de syncope ou de mort subite. Tout individu atteint génétiquement est susceptible de développer des troubles du rythme ventriculaire graves à l'occasion de la prise d'un médicament modifiant la repolarisation ventriculaire, même si l'intervalle QT_c n'est que modérément allongé.

■ PRONOSTIC

La survenue des symptômes dépend de l'âge, du sexe, de la durée du QT_c et du génotype. L'âge du premier événement clinique est

Risque élevé d'événement cardiaque avant 40 ans sans traitement (> 50 %)	<ul style="list-style-type: none"> – Patients LQT1, LQT2 avec QTc > 500 ms – Patients de sexe masculin LQT3 avec QTc > 500 ms
Risque intermédiaire d'événement cardiaque avant 40 ans sans traitement (30 à 49 %)	<ul style="list-style-type: none"> – Patientes de sexe féminin LQT3 avec QTc > 500 ms – Patientes LQT2 et patients LQT3 (féminin et masculin) avec QTc < 500 ms
Risque faible d'événement cardiaque avant 40 ans sans traitement (< 30 %)	<ul style="list-style-type: none"> – Patients LQT1 et LQT2 sexe masculin avec QTc < 500 ms

Tableau III : Stratification du risque d'un premier événement cardiaque avant 40 ans et en l'absence de traitement en fonction du sexe, de l'allongement de l'intervalle QTc et du génotype (d'après [11]).

plus précoce chez les garçons que chez les filles mais, après l'âge de 15 ans, les femmes restent plus symptomatiques que les hommes. Piori a récemment proposé une stratification du risque de premier événement cardiaque avant l'âge de 40 ans [11].

La population à plus haut risque (> 50 %) comprend les patients de sexe masculin LQT3, les patients LQT1 et LQT2, dont la durée de QTc est > 500 ms. La population à plus faible risque (< 30 %) comprend les patients LQT2 de sexe masculin et les patients LQT1 avec QTc < 500 ms (*tableau III*). A la différence de la grossesse, le post-partum est associé à une augmentation du risque de symptômes. Aussi, il est recommandé de poursuivre le traitement bêtabloquant durant la grossesse et le post-partum chez les patientes ayant un SQTl.

La sévérité clinique du propositus n'a pas d'influence sur celle des apparentés. Les formes les plus graves semblent être celles qui sont précocement symptomatiques, surtout dans l'enfance. La létalité des événements est plus élevée pour LQT3 [3]. Ainsi, dans les formes LQT1 et LQT2, les patients sont plus souvent symptomatiques mais meurent moins, alors que dans la forme LQT3, les patients sont moins symptomatiques mais le risque mortel à chaque syncope est plus important [5].

■ TRAITEMENT

1. – Les bêtabloquants

Le traitement de référence dans la prévention des TDP sont les bêtabloquants qui doivent être prescrits à tous les patients symptomatiques [12, 13]. Dans notre expérience, le pourcentage de récurrences sous traitement par nadolol à la posologie de 50 mg/m²/j est très faible [13]. Cette efficacité remarquable

- ▶ **Maladie rythmique héréditaire à transmission autosomique dominante.**
- ▶ **Signes cliniques souvent dès l'enfance, avec syncopes déclenchées par l'effort ou l'émotion, ou la prise de médicaments allongeant l'intervalle QT.**
- ▶ **Diagnostic : anomalie ECG avec allongement de l'intervalle QT (QTc ≥ 440 ms) et morphologie anormale de l'onde T.**
- ▶ **Risque : mort subite par torsades de pointe.**
- ▶ **Traitement : les bêtabloquants (nadolol 50 mg/m²/j).**
- ▶ **Liste des médicaments contre-indiqués.**
- ▶ **Contre-indication pratique sportive.**
- ▶ **Diagnostic génétique possible en collaboration avec les centres de référence (8 gènes connus).**

des bêtabloquants dans la prévention de la mort subite est probablement à moduler en fonction du génotype. L'effet bénéfique attendu est surtout remarquable pour les patients LQT1 [13] et certains patients LQT2.

Ainsi, l'algorithme proposé avant la connaissance du diagnostic génétique qui recommande pour un patient symptomatique le traitement bêtabloquant seul doit être rediscuté au vu du génotype [3]. Chez un patient LQT3 symptomatique, l'indication d'un défibrillateur implantable sera retenue comme traitement de première intention, encore que toutes les mutations SCN5A ne sont probablement pas toutes associées à des phénotypes sévères [3, 14].

2. – Le stimulateur cardiaque

La stimulation cardiaque est parfois proposée en association aux bêtabloquants lorsque ceux-ci sont mal tolérés (bradycardies, troubles conductifs induits) ou ne peuvent être prescrits à une posologie suffisante [3, 12]. Bien qu'elle diminue la fréquence des syncopes et morts subites, elle doit rester associée aux bêtabloquants pour prévenir les récurrences. Les formes LQT2 nécessitent parfois l'association bêtabloquants et stimulation cardiaque. Les autres indications de la stimulation cardiaque également retenues sont les contre-indications aux bêtabloquants comme l'asthme sévère ou le très jeune âge des patients.

3. – Le défibrillateur automatique implantable (DAI)

C'est dans les formes qui "échappent" au traitement bêtabloquant et probablement pour les formes LQT3 que le DAI

► Causes rares des morts subites rythmiques

Diagnostic et traitement des formes LQT1	
<p>Diagnostic</p> <p>Syncopes fréquentes à l'effort (natation) Bradycardie sinusale (nouveau-né) Onde T à base large</p>	<p>Traitement</p> <p>Bêtabloquant (nadolol 50 mg/m²/j) Pas de compétition sportive Liste de médicaments contre-indiqués DAI si QTc > 500 ms (IIb, B)</p>
Diagnostic et traitement des formes LQT2	
<p>Diagnostic</p> <p>Syncopes fréquentes : à l'émotion, au bruit, réveil nocturne, post-partum, BAV 2/1 fonctionnel Onde T faible amplitude en double bosse</p>	<p>Traitement</p> <p>Bêtabloquant (nadolol 50 mg/m²/j) ± stimulation cardiaque (bradycardie, BAV 2/1) DAI si QTc > 500 ms (IIb, B), PC sous bb ou AC inaugural Changer sonnerie portable, réveil Pas de compétition sportive Liste de médicaments contre-indiqués</p>
Diagnostic et traitement des formes LQT3	
<p>Diagnostic</p> <p>Arrêt cardiaque, syncope Sommeil, repos Onde T retardée</p>	<p>Traitement</p> <p>Bêtabloquant (nadolol 50 mg/m²/j) DAI si sexe masculin (IIb, B) Pas de compétition sportive Liste de médicaments contre-indiqués</p>

trouve sa place. Le terme échappement suppose une observance parfaite du traitement et une posologie suffisante. Contrairement aux Etats-Unis, il est rare de poser l'indication en France d'un DAI lorsque le traitement bêtabloquant est bien conduit et respecté. Les DAI ne sont pas justifiés pour la majorité des patients SQTL. Ses indications viennent d'être précisées et prennent en compte l'échec du traitement bêtabloquant et les différentes formes génétiques [14].

4. – Mesures préventives associées

Dans tous les cas de SQTL confirmé ou supposé, des mesures de prévention doivent être prises :

- par le dépistage et la mise en route d'un traitement bêtabloquant de tous les sujets génétiquement atteints symptomatiques (ou non), a fortiori les sujets jeunes,
- par la prévention des circonstances favorisant la survenue des TDP (hypokaliémie...),
- par l'interdiction de la compétition sportive. La pratique du sport de loisir doit être discutée au cas par cas en tenant compte des recommandations récentes [15],
- par l'exclusion de tout traitement médicamenteux pouvant allonger la durée de l'intervalle QT [3] (*tableau II*).

5. – Les apparentés

La fratrie et les parents du propositus doivent être vus en consultation multidisciplinaire pour reprendre l'anamnèse de

chacun, faire un ECG, complété au moindre doute par un Holter. Le SQTL étant une maladie autosomique dominante le plus souvent, la moitié des apparentés de chaque famille peut être atteinte de SQTL. Par ailleurs, ces données sont également informatives pour le propositus et pour l'orientation génétique. Lors de la consultation multidisciplinaire, le propositus et les membres de la famille pourront être prélevés pour une analyse de l'ADN après recueil écrit du consentement éclairé.

■ CONCLUSION

Le SQTL est rare, mais expose les patients au risque de mort subite. Le diagnostic repose sur l'analyse de l'ECG, le recueil des antécédents personnels de chaque membre de la famille. Certains gènes en cause sont connus et rendent possible le dépistage des apparentés pré-symptomatiques ou symptomatiques dont le diagnostic n'aurait pas été établi.

Les indications doivent être sélectionnées et sa pratique s'appuiera sur l'aide d'une équipe pluridisciplinaire constituée idéalement d'un cardiologue, d'un généticien et d'un psychologue. Le patient doit être informé des enjeux du test génétique et des limites du résultat quant à une éventuelle prise de décision. Un traitement par bêtabloquants sera initié en première intention. Dans certains cas, le DAI reste la seule solution thérapeutique ayant prouvé un bénéfice sur la prévention secondaire de la MS. ■

Bibliographie

1. CHIANG CE, RODEN DM. The long QT syndromes : genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 1-12.
2. SPLAWSKI I, SHEN J, TIMOTHY K *et al.* Spectrum of Mutations in Long-QT Syndrome Genes : KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1 and KCNE2. *Circulation*, 2000 102 : 1 178-85.
3. LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, GUICHENEY P. Apports de la génétique dans la prise en charge du syndrome du QT long congénital. *Arch Mal Cœur*, 2003 ; 96 : 539-47.
4. MOHLER P, SCHOTT JJ, GRAMOLINI A *et al.* Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*, 2003 ; 421 : 634-9.
5. IMBODEN M, SWAN H, DENJOY I *et al.* Female predominance and transmission distortion in the long QT syndrome. *N Engl J Med*, 2006 ; 355 : 2744-51.
6. SCHWARTZ PJ, PRIORI SG, SPAZZOLINI C *et al.* Genotype phenotype correlation in the long QT syndrome : specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 2001 ; 103 : 89-95.
7. VINCENT GM. Role of DNA testing for diagnosis, management and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. *Heart*, 2001 ; 86 : 12-6.
8. LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, BERTHET M *et al.* Notched T waves on Holter recordings in long-QT syndrome : a phenotypic marker of HERG missense mutation carriers. *Circulation*, 2001 ; 103 : 1095-101.
9. SCHWARTZ PJ, MOSS AJ, VINCENT GM, CRAMPTON RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome : an update. *Circulation*, 1993 ; 88 : 782-4.
10. CHIMIZU W. The long QT syndrome : Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res*, 2005 ; 67 : 347-56.
11. PRIORI SG, SCHWARTZ PJ, NAPOLITANO *et al.* Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 1 866-74.
12. KHAN IA. Long QT syndrome : diagnosis and management. *Am Heart J*, 2002 ; 143 : 7-14.
13. VILLAIN E, DENJOY I, LUPOGLAZOFF JM, FRESSART V, LUCET V, GUICHENEY P, SIDI D, BONNET D. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with the long QT syndrome. *Eur Heart J*, 2004 ; 25 : 1405-11.
14. ALIOT E. Indications du défibrillateur automatique implantable ventriculaire. Mise à jour de la version française. *Arch Mal Cœur*, 2006 ; 99 : 141-54.
15. HEIDBUCHEL H, CORRADO D, BIFFI A *et al.* Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006 ; 13 : 676-86.