

Syndrome du QT court familial

Auteurs : Jean-Marie Lupoglazoff^{1,2}, Isabelle Denjoy^{2,3}

¹ Unité de cardiologie néonatale, hôpital Robert-Debré, 75935 Paris Cedex 19.

² Inserm U582, Institut de myologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13.

³ Service de cardiologie, hôpital Lariboisière, 75475 Paris Cedex 10.

Correspondance : jean-marc.lupoglazof@rdb.aphp.fr.

Editeur scientifique : Professeur Denis Duboc

Date de création : Février 2007

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Définition et épidémiologie](#)

[Manifestations cliniques](#)

[L'électrocardiogramme](#)

[Une origine génétique](#)

[Prise en charge des familles des syndromes du QT court](#)

[Prise en charge thérapeutique](#)

[Perspectives](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome du QT court congénital est une nouvelle entité cardiologique qui associe un intervalle QTc court (QT et QTc 300 ms) sur l'électrocardiogramme de surface avec un risque élevé de syncope ou de mort subite par arythmie ventriculaire maligne. Il s'agit d'une pathologie très rare du sujet jeune avec une grande hétérogénéité dans l'expression clinique. Ce syndrome est très fréquemment associé à une fibrillation auriculaire isolée. Les manifestations cliniques de ce syndrome sont très variables, allant de l'absence de symptôme jusqu'à des épisodes de syncopes ou des morts subites. La transmission du syndrome est de type autosomique dominant. Des mutations dans les gènes KCNQ1, KCNH2 et KCNJ2, tous codant des canaux potassiques cardiaques, ont été identifiées chez certains sujets atteints. Lors de leur réexpression, ces mutations entraînent un gain de fonction et un raccourcissement du potentiel d'action, et donc un raccourcissement de l'intervalle QT. L'exploration électrophysiologique montre des périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires courtes et une vulnérabilité ventriculaire chez la majorité des patients. Le seul traitement préventif de la mort subite à l'heure actuelle reste le défibrillateur automatique implantable.

Introduction

La mort subite d'origine cardiaque est un problème de santé publique. Aux États-Unis, près de 300 000 sujets meurent chaque année de mort subite cardiaque. Dans la vaste majorité des cas, les patients ont une anomalie de structure du myocarde, mais il existe dans 20% des cas des morts subites cardiologiques avec un cœur normal à l'autopsie. Les morts subites qui restent inexplicables après la réalisation d'une autopsie sont considérées comme ayant une origine rythmique primitive. On distingue parmi ces arythmies ventriculaires souvent létales les torsades de pointes dégénérant en fibrillation ventriculaire dans le syndrome du QT long congénital, les tachycardies ventriculaires catécholergiques, les fibrillations ventriculaires

associées au syndrome de Brugada ou au syndrome du QT court, et de très rares observations de fibrillation auriculaire associée à une préexcitation auriculo-ventriculaire. La confirmation rétrospective de ce diagnostic n'est possible qu'en cas d'identification de l'anomalie génétique chez le sujet décédé, ou lorsque l'anomalie génétique est détectée ou le diagnostic clinique posé chez l'un des membres de la famille.

Définition et épidémiologie

Le syndrome du QT court se définit par l'existence d'un intervalle QT et QTc court sur l'électrocardiogramme de surface (QT et QTc 320 ms [QTc : QT corrigé]) associé à un risque élevé de syncope et de mort subite par arythmie ventriculaire maligne. Ce syndrome, décrit pour la première fois en 2000 par Gussak,¹ est en fait une arythmie familiale primitive avec une hétérogénéité génétique.²⁻⁵ Il est extrêmement rare puisque seuls une dizaine de cas ont été publiés.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques du syndrome du QT court sont très variables, allant de l'absence de symptôme jusqu'à des épisodes de syncopes ou des morts subites par trouble du rythme ventriculaire.⁶ Il semble néanmoins que le risque de syncope ou de mort subite soit très élevé chez les patients ayant un intervalle QTc court. De plus, la mort subite peut être inaugurale. En reprenant l'ensemble des observations publiées, comprenant seulement 13 cas index, on peut retenir que dans les familles atteintes il existe des morts subites ou des morts subites récupérées sur plusieurs générations (3 ou 4) survenant à un âge moyen de 35 ±25 ans.⁶ L'âge de survenue du premier symptôme est très variable, depuis la période néonatale jusqu'à l'âge de 70 ans. Il est possible que certaines morts subites du nourrisson inexplicables soient des syndromes du QT court.²

Les circonstances de survenue de ces accidents cardiaques ne sont pas claires. On retrouve des observations de mort subite ou de syncope à l'effort⁷ mais également durant le repos ou le sommeil.^{1,8} On note également une incidence élevée (70% des cas) de fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique.⁶ Dans plus de la moitié des cas, la fibrillation auriculaire est la première manifestation du syndrome, avec un âge de survenue de 40 ±19 ans. Ainsi, devant une fibrillation auriculaire idiopathique du sujet jeune, il faut penser à éliminer le diagnostic de syndrome du QT court.⁶ Il existe souvent des antécédents familiaux de mort subite ou de fibrillation auriculaire touchant plusieurs générations.

Diagnostic différentiel

Il faut apprendre maintenant à rechercher cette nouvelle pathologie rythmique devant une arythmie ventriculaire ou auriculaire, associée sur l'électrocardiogramme à un raccourcissement de l'intervalle QT, surtout s'il y a des antécédents familiaux similaires. Il faut éliminer les causes secondaires comme l'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypercalcémie, la fièvre, la tachycardie, la dysautonomie, le surdosage digitalique avant d'évoquer ce diagnostic qui reste rare mais probablement sous-estimé. En cas de suspicion de syndrome du QT court, les patients doivent être adressés à des cardiologues ayant l'expertise de ce type de pathologie rythmique génétique.

L'électrocardiogramme

Le signe caractéristique de la maladie est un intervalle QT très court à l'électrocardiogramme de surface (QT absolu <320 ms) [fig.1]. L'intervalle QT doit être mesuré et corrigé par la fréquence cardiaque, mais la mesure doit se faire pour des fréquences cardiaques inférieures à 80/min. L'intervalle QT corrigé par la fréquence cardiaque (QTc) est habituellement inférieur à 320 ms (pour une normale supérieure à 360 ms). L'onde T est pointue et ample, et souvent symétrique dans les précordiales droites. Il n'y a pas de segment ST, et l'onde T commence dès la fin de l'onde S. Il existe chez les patients ayant un syndrome du QT court une absence totale d'adaptation de la durée de QT à la variation de fréquence cardiaque. Ainsi, la durée de QT diminue très peu en cas d'accélération sinusale, en comparaison avec le raccourcissement physiologique de la durée de QT observé chez des sujets normaux. Lors de l'exploration électrophysiologique, la plupart des patients atteints de ce syndrome ont des périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires courtes et des arythmies inductibles telles que des fibrillations auriculaires et ventriculaires.⁶ Du fait de la rareté de ce syndrome il n'y a bien sûr pas de corrélation génotype/phénotype encore actuellement utilisable pour les cliniciens.^{6,9} En effet, la maladie est hautement hétérogène avec même des variations dans la gravité et les symptômes dans des familles différentes ayant la même mutation.

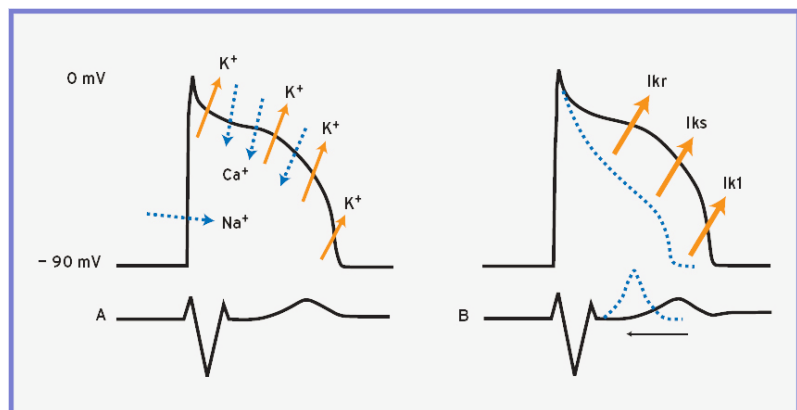


Figure 1 Représentation schématique d'un potentiel d'action et d'un complexe QRS-T à l'électrocardiogramme.

A. Potentiel d'action normal déterminé par les flux ioniques des courants entrants sodiques (Na^+) et calciques (Ca^{2+}) et des courants sortants potassiques (K^+).
B. La durée du potentiel d'action diminue (en pointillé) et l'intervalle QT à l'électrocardiogramme se raccourcit en cas de mutation dans l'un des 3 gènes avec gain de fonction (SQT1 \rightarrow Ikr \blacktriangleright ; SQT2 \rightarrow Iks \blacktriangleright ; SQT3 \rightarrow Ik1 \blacktriangleright). Reproduction avec autorisation de R. Brugada, d'après la réf. 6. SQT : syndrome du QT.

Une origine génétique

L'origine génétique du syndrome de QT court, maladie cardiaque familiale, a été confirmée par l'identification d'une mutation sur le gène *KCNH2* chez les patients atteints des 2 premières familles publiées.³ À ce jour, des mutations dans 3 gènes, *KCNH2*, *KCNQ1* et *KCNJ2*, tous codant des canaux potassiques cardiaques impliqués dans la repolarisation des cellules

FORMES DE SQTc	LOCUS	GÈNES	PROTÉINES	EFFET SUR LE COURANT POTASSIQUE
SQT1	7q36	<i>KCNH2</i>	Canal potassique (sous-unité α HERG)	Ikr \blacktriangleright
SQT2	11p15.5	<i>KCNQ1</i>	Canal potassique (sous-unité α KvLQT1)	Iks \blacktriangleright
SQT3	17q24	<i>KCNJ2</i>	Canal potassique Kir2.1	Ik1 \blacktriangleright

Tableau SQTc : syndrome du QT court.

cardiaques, ont été trouvées associées à ce syndrome (v. tableau). La transmission du syndrome du QT court est de type autosomique dominant.

Le gène *KCNH2*

Anciennement nommé *HERG*, ce gène code le canal potassique qui sous-tend le courant rapide entrant (*I_{kr}*). Brugada, en 2004, avait retrouvé une mutation dans ce gène chez 2 familles indépendantes.³ Après réexpression de la mutation, l'étude des courants cellulaires a montré un gain de fonction avec augmentation du courant *I_{kr}* et raccourcissement sélectif de la durée du potentiel d'action ventriculaire et des périodes réfractaires (fig.2).¹⁰ Cette même mutation n'avait par ailleurs aucun effet sur les fibres de Purkinje. Cela implique une hétérogénéité des potentiels d'action et des périodes réfractaires ventriculaires, favorisant le substrat pour des arythmies par réentrée. Par ailleurs, la présence de fibrillation auriculaire paroxystique chez quelques patients atteints suggère que l'augmentation de l'hétérogénéité peut également être présente au niveau auriculaire et responsable des arythmies à cet étage.^{6,10,11}

Le gène *KCNQ1*

Ce gène code la sous-unité alpha du canal potassique, responsable de l'activation lente du courant potassique *I_{ks}*. Une première mutation dans ce gène a été décrite chez un homme de 70 ans ayant eu une mort subite récupérée, secondaire à une fibrillation ventriculaire qui est advenue au décours avec un QT court à 290 ms.⁴ La réexpression de l'anomalie au niveau cellulaire a permis de montrer également un gain de fonction des courants sortants, expliquant le raccourcissement de l'intervalle QT observé sur l'électrocardiogramme.⁴

Le gène *KCNJ2*

Plus récemment, une troisième forme de syndrome de QT court a été décrite, avec identification d'une mutation dans le gène *KCNJ2*, qui code le canal potassique responsable du courant entrant avec *I_{k1}*.⁵ Le phénotype était un peu différent avec des QTc un peu plus longs (315 et 320 ms respectivement chez le *propositus* et son père) et une asymétrie de l'onde T à l'électrocardiogramme. Les études d'expression de la mutation ont montré un raccourcissement de la phase finale du potentiel d'action, sans altération du courant électrique généré.⁵

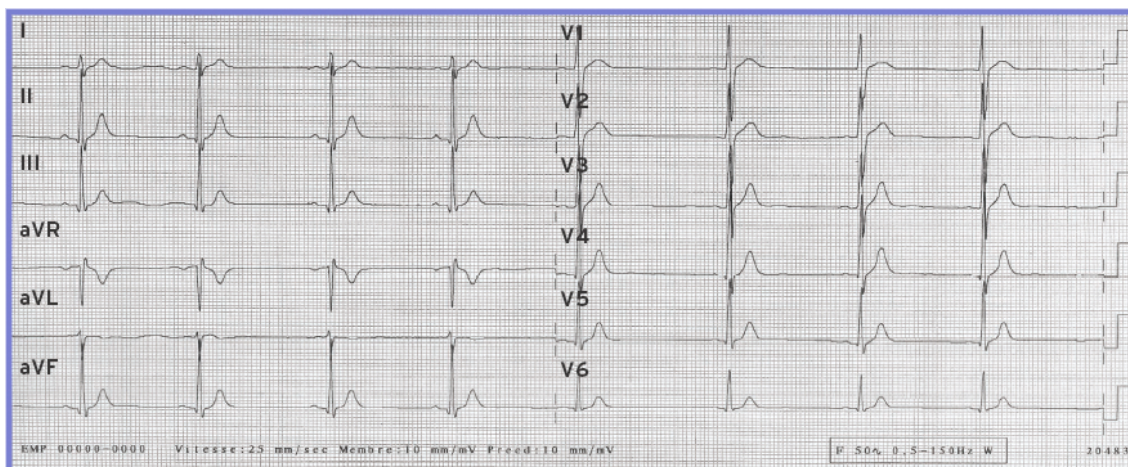


Figure 2 Électrocardiogramme en 12 dériviations.

Enregistré chez un homme de 25 ans au décours d'une syncope. L'intervalle QTc est mesuré à 310 ms. Les ondes T sont pointues.

Prise en charge des familles des syndromes du QT court

Le dépistage cardiologique de ce syndrome repose sur l'analyse de l'électrocardiogramme et le recueil des antécédents personnels de chaque membre de la famille. La mise en cause des 3 gènes suscités rend possible le dépistage des apparentés présymptomatiques ou symptomatiques dont le diagnostic n'aurait pas été établi. Cette prise en charge ne peut être considérée comme un examen de routine. 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 délai de réflexion doit être respecté. L'annonce des résultats doit être encadrée et le suivi programmé sur le long terme.

Le test diagnostique

Il permet de confirmer le gène en cause et le type de mutation et, lorsque la mutation est identifiée chez le *propositus*, de rechercher facilement la mutation chez les apparentés présymptomatiques.

Le diagnostic des sujets présymptomatiques

Le test «présymptomatique» chez les apparentés d'un patient affecté permet d'identifier ceux qui sont à risque de développer la maladie ou ses complications et qui doivent bénéficier d'une prise en charge cardiologique spécifique. Cependant, compte tenu de l'absence de traitement curatif et préventif médicamenteux (le défibrillateur automatique implantable étant la seule solution thérapeutique ayant prouvé un bénéfice sur la prévention de la mort subite), le test doit être réalisé après une information préalable donnée au cours d'une consultation multidisciplinaire.

Le conseil prénatal

Le diagnostic, lorsque la mutation familiale est connue, peut être porté dès la 10^e semaine de grossesse par la biopsie des villosités chorales mais, les risques fœtaux n'étant pas nuls, le test ne peut être envisagé que si une décision d'interruption de grossesse en dépend. Or, le risque de transmettre la maladie pour ces syndromes autosomiques dominants est de 50% pour un parent atteint et il est difficile de déterminer à l'avance son degré de sévérité.

Prise en charge thérapeutique

L'incidence élevée de mort subite dans le syndrome du QT court implique une prise en charge agressive avec la réalisation d'une exploration électro-physiologique au cours de laquelle sont mesurées les périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires (en règle générale courtes). La stimulation ventriculaire programmée permet d'identifier les patients ayant une fibrillation ventriculaire inductible, considérés comme ayant un risque élevé de mort subite. L'indication de mise en place d'un défibrillateur implantable est retenue chez les patients ayant déjà fait un épisode de mort subite récupérée ou chez les apparentés avec un syndrome du QT court et une fibrillation ventriculaire inductible dans les familles où il existe des morts subites. La surveillance est compliquée, en raison du risque important de chocs inappropriés du défibrillateur implantable par surdétection des ondes T. Il faudra probablement à l'avenir développer des programmes spécifiquement dédiés à ce type de pathologie. D'autres traitements sont à l'étude, surtout pour les patients peu symptomatiques ou asymptomatiques, puisque de nombreux médicaments sont connus pour modifier les courants potassiques et

allonger l'espace QT (p.ex. les antibiotiques de type macrolide, des antifongiques, des antihistaminiques). Les antiarythmiques de classe III qui allongent également l'intervalle QT peuvent également constituer une approche dans le traitement du syndrome du QT court et ont leur place dans la prévention des accès de fibrillation auriculaire. Ainsi, le sotalol, antiarythmique de classe III bloqueur du courant I_{Kr}, a été donné dans une famille pour étayer cette hypothèse.^{3,12} De même, plus récemment, un essai clinique a été réalisé dans le traitement du QT court en utilisant de la quinidine, connue pour allonger l'intervalle QT avec probablement de meilleurs résultats que le sotalol.¹² Enfin, le traitement par propafénone a semblé efficace dans une forme familiale de SQTC avec fibrillation auriculaire paroxystique.¹¹

Perspectives

Actuellement, trois formes génétiques de syndrome du QT court ont été décrites correspondant à des mutations dans des canaux potassiques cardiaques, modifiant des courants impliqués dans le potentiel d'action. La gravité de la maladie, responsable de mort subite souvent dans le jeune âge, rend indispensable une prise en charge globale spécialisée clinique et génétique. En effet, le traitement de première intention, surtout en cas de mort subite récupérée ou d'épisode de syncope, est l'implantation d'un défibrillateur automatique. Dans l'avenir, il conviendra de stratifier le risque de mort subite et d'identifier les patients et leurs apparentés susceptibles de tirer bénéfice de l'implantation d'un défibrillateur automatique. Il faudrait également évaluer les thérapeutiques allongeant l'intervalle QT, comme le sotalol ou la quinidine. Dans cette pathologie, il est pertinent de proposer des recommandations pour la prise en charge des patients symptomatiques détectés lors d'enquêtes familiales.

Références

1. Gussak I, Brugada P, Brugada J, *et al.* Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94:99-102.
2. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, *et al.* Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-70.
3. Brugada R, Hong K, Dumaine R, *et al.* Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109:30-5.
4. Bellocq C, van Ginneken A, Bezzina C, *et al.* Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004;109:2394-7.
5. Priori S, Pandit S, Rivolta I, *et al.* A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the *KCNJ2* gene. *Circ Res* 2005;96:800-7.
6. Brugada R, Hong K, Cordeiro J, Dumaine R. Short QT syndrome. *CMAJ* 2005;173:1349-54.
7. Borggreffe M, Wolpert C, Anzelevitch C, *et al.* Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005;38:75-80.
8. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, *et al.* Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in *KCNH2*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:394-6.
9. Schimpf R, Bauersfeld Urs, Gaita F, Wolpert C. Short QT syndrome: successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm* 2005;2:416-7.
10. Maury P, Hollington L, Duparc A, Brugada R. Short QT syndrome: should we push the frontier forward? *Heart Rhythm* 2005;2:1135-7.
11. Priori S, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology. *Circulation* 2006;113:1130-5.
12. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, *et al.* Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494-9.

Rev Prat 2007 ; 57 : 121-5