

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome du QT Long

Centre de référence constitutif (CRMR)

Centre de Référence des Maladies cardiaques héréditaires
Hôpital Bichat APHP, Dr Isabelle DENJOY

Centre de référence associé (CRMR)

Centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires de l'Ouest, CHU Nantes, Hopital Nord, Pr Vincent PROBST

Mai 2021



Sommaire

Table des matières

Sommaire	2
Liste des abréviations	4
Synthèse destinée au médecin traitant	5
I) Le diagnostic et évaluation initiale.....	5
II) Prise en charge thérapeutique.....	6
III) La prise en charge psychologique.....	7
IV) Signes d’alerte et prise en charge des événements évolutifs de la maladie	8
Texte du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)	9
I) INTRODUCTION	9
II) OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS.....	10
1) Objectifs	10
2) Méthode de travail	10
III) DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION INITIALE	10
1) Objectifs	10
2) Professionnels impliqués	11
3) Diagnostic.....	11
4) Diagnostic différentiel.....	16
5) Diagnostic génétique	16
6) Annonce du diagnostic et conseil génétique.....	18
IV) PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	18
1) Objectif.....	18
2) Professionnels impliqués	18
3) Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres.....	19
4) Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	22
5) Grossesse et diagnostic pré natal	26
6) SQTL et féminité.....	28
7) SQTL et pédiatrie.....	28
V) SUIVI.....	29
1) Objectif.....	29
2) Professionnels impliqués	29
3) Suivi clinique et paraclinique	29

- 4) Hospitalisation pour pose ou remplacement ou contrôle du défibrillateur ou du DAI chez les patients qui ont été implantés..... 30

Annexe 1 - Liste des participants	31
Annexe 2 - Coordonnées des centres de référence, des centres de compétences et de l'association de patients	32
Annexe 3 - Arbre décisionnel en vue du diagnostic et de la prise en charge du SQTL	34
Annexe 4 - Liens et outils utiles	35
Annexe 5 – Références majeures	36
Références bibliographiques	38

Table des tableaux et illustrations

Tableau 1. Modalités de surveillance des patients	7
Tableau 2. Caractéristiques génétiques et électrophysiologiques des trois syndromes principaux.....	9
Tableau 3. Score de Schwartz modifié :	13
Tableau 4. Recommandations du consensus d'experts pour le traitement du SQTL.....	21
Tableau 5. Bilan cardiaque préconisé chez les apparentés au 1er degré.....	22
Figure 1. Torsades de pointes	5
Figure 2. Illustration de la méthode de la tangente.....	15
Figure 3. ECG typiques de SQTL.....	17

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
DAI	Défibrillateur automatique implantable
ECG	Électrocardiogramme
FMT	Fréquence maximale théorique
HAS	Haute autorité de santé
MAE	Médicaments antiépileptiques
PNDP	Protocole national de diagnostic et de soins

Synthèse destinée au médecin traitant

1) Le diagnostic et évaluation initiale

Le syndrome du QT long (SQTL) se caractérise par une **anomalie de la repolarisation ventriculaire consistant en un allongement de l'intervalle QT** sur l'électrocardiogramme (ECG) en 12 dérivations, exposant les patients qui en sont atteints à un **risque significatif de syncope ou de mort subite dû à des troubles du rythme ventriculaire graves : torsades de pointes** (Figure 1 ⁸⁵) ou **fibrillation ventriculaire**.

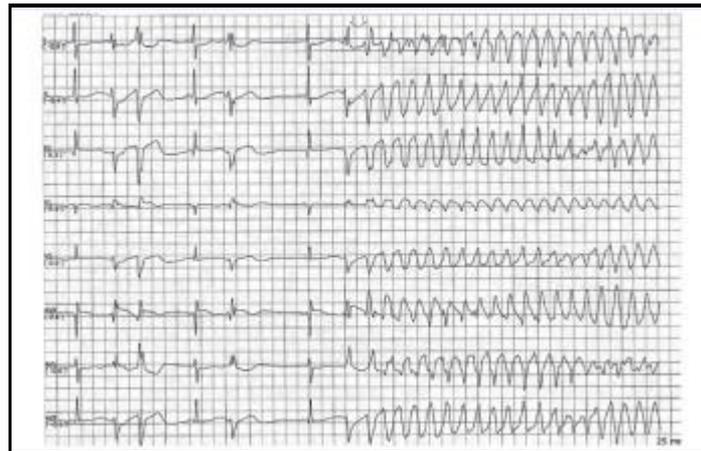


Figure 1. Torsades de pointes

Le SQTL est une anomalie de la repolarisation ventriculaire d'origine génétique.

L'exercice physique ou le stress émotionnel sont des **facteurs déclenchants** fréquents de ces syncopes ou morts subites, qui peuvent aussi survenir lors de stimulations sonores brutales (sonneries...) voire plus rarement pendant le sommeil (réveil). La prévalence est de l'ordre de 1/2 500 naissances.

Il faut y penser devant une syncope,
ou en cas de mort subite d'un parent proche.

Il s'agit d'une « canalopathie » en rapport avec une **mutation dans l'un des gènes intervenant dans le fonctionnement de canaux ioniques**. Actuellement, 17 gènes codants ont été identifiés, mais la majorité des anomalies génétiques (de l'ordre de 85 %) sont identifiées dans **trois gènes** : KCNQ1 (syndrome SQTL 1), KCNH2 (syndrome SQTL 2) et SCN5A (syndrome SQTL 3).

La **transmission** de ce syndrome est généralement **de type autosomique dominant (risque de transmission de 50 % à chaque naissance)**, impliquant la nécessité d'organiser **le dépistage familial** pour permettre une prise en charge précoce.

Le diagnostic de SQTL repose essentiellement sur la mesure de l'intervalle QT (corrige afin de tenir compte de la fréquence cardiaque : QT corrigé ou QTc), qui est allongé. Un système de score (Cf. plus loin, Tableau 3) a été établi, prenant en compte des paramètres ECG et cliniques personnels et familiaux.

L'ECG en 12 dérivations permet de mesurer l'intervalle QT, préférentiellement en D2 ou V5, et de **calculer le QTc selon la formule de Bazett** [QTc (en ms) = QT (en ms) / $\sqrt{\text{VRR}}$ (en s.)] où RR représente l'intervalle entre deux QRS). En cas d'arythmie sinusale marquée, il convient de faire la moyenne de trois valeurs de QTc consécutifs.

Le diagnostic est porté sur l'ECG avec la mesure de cet intervalle. La mesure couché/debout ou à la quatrième minute de récupération après un effort peut faciliter la mise en évidence de l'allongement. Le Holter complète les informations rythmiques, tandis que l'échocardiographie confirme la normalité, habituelle, des structures cardiaques. La vérification du ionogramme (en particulier, dosage correct de la kaliémie : prélèvement à jeun, au repos, sans massage ni mouvement du bras du côté du prélèvement, et sans garrot) doit être systématique.

**Le diagnostic de SQTL repose essentiellement
sur la mesure de l'intervalle QT corrigé et un bilan génétique.
La transmission autosomique dominante
implique une surveillance familiale.**

Un bilan génétique est indispensable et analysera, au moins, les trois principaux gènes impliqués, soit KCNQ1 (pour le syndrome SQTL 1), KCNH2 (pour le syndrome SQTL 2) et SCN5A (pour le syndrome SQTL 3). Ce bilan impératif nécessite une consultation de cardio-génétique avec prélèvements réalisés dans l'un des Centres de référence, ou l'un des Centres de compétences (Cf. Annexe 2). Les délais de réponse sont longs (plusieurs mois) et l'absence de mutation dans l'un des trois gènes n'élimine pas le diagnostic de SQTL, compte-tenu de l'existence de formes génétiques très rares. Une génétique positive confirme le diagnostic dans environ 60 % des cas et permet de dépister les apparentés au premier degré, une génétique négative n'élimine rien mais rend impossible le dépistage génétique des apparentés.

II) Prise en charge thérapeutique

Le risque d'accident rythmique grave dépend du sexe, de l'âge, du QTc et de la forme génétique. **Le risque est clairement diminué avec un traitement bêtabloquant (risque de mort subite 10 fois moindre)**. Ce traitement est de préférence le nadolol, recommandé pour tous les patients avec un diagnostic clinique de SQTL. Contrairement à tous les autres bêtabloquants, **LE SOTALOL, qui est un bêtabloquant ayant des propriétés antiarythmiques de classe III, EST STRICTEMENT CONTRE-INDIQUÉ CAR IL ALLONGE L'INTERVALLE QT**. Un bêtabloquant est à considérer pour les patients avec un diagnostic génétique, quelle que soit la valeur de QTc (recommandation de Classe II A). Pour les enfants, il conviendra de demander un avis spécialisé (dans un centre de référence ou un centre de compétence, Cf. Annexe 2) afin de préciser les modalités de suivi et le moment opportun pour instaurer le traitement bêtabloquant.

**Le traitement passe par la prescription d'un bêtabloquant,
le nadolol de préférence, mais pas le sotalol.
Il diminue d'un facteur 10 le risque de mort subite.
Les sports de compétition sont contre-indiqués.**

La contre-indication aux médicaments allongeant l'intervalle QT est formelle. Les sports de compétition sont contre-indiqués, sauf avis au cas par cas d'un centre spécialisé.

Les sports de loisirs sont autorisés sous réserve d'absence de symptômes, de niveau d'effort modéré et de contrôle du traitement bêtabloquant à l'épreuve d'effort (fréquence cardiaque maximale < 150/mn ou < 70 % de la fréquence maximale théorique, FMT : 220 - l'âge). L'autorisation de pratiquer la natation et les sports aquatiques est une décision très délicate dans la cadre du SQT1. De même, l'évitement des situations de stress sonore est à discuter pour les SQT1. La prévention des désordres métaboliques (hypokaliémie, hypomagnésémie) est nécessaire dans tous les cas.

Tableau 1. Modalités de surveillance des patients

Les enfants

-Consultation de cardiologie et ECG : 1 à 2 par an.

-Surveillance à l'aide :

- d'une épreuve d'effort dès que les enfants mesurent au moins 130 cm : à faire de préférence une fois par an,
- d'un Holter, une fois par an.

-Objectifs de la surveillance :

- vérifier l'efficacité du traitement bêta-bloquant et l'absence d'allongement excessif du QT ou d'arythmies à l'effort ; la fréquence cardiaque maximale sous traitement doit être inférieure à 70 % de la fréquence maximale théorique (220 - l'âge),
- rechercher des extrasystoles ventriculaires,
- mesurer la durée du QTc.

-L'échocardiographie doit être réalisée en vue de l'adressage à un centre spécialisé (centre de référence ou centre de compétence).

Les adultes

-Consultation cardiologique et ECG : 1 par an.

-Holter et épreuve d'effort : tous 2-3 ans en fonction du contexte clinique.

III) La prise en charge psychologique

L'annonce de la maladie, son caractère héréditaire et potentiellement létal peuvent provoquer des désorganisations et déséquilibres psychologiques pour le patient et son entourage. Il est donc recommandé de faire appel à un psychologue clinicien.

Il faut expliquer au patient

- la **nécessité légale d'informer** (lui-même ou via le médecin après autorisation écrite) les membres de sa famille (parents, fratrie et descendance) de l'existence du syndrome du QT long,
- **qu'il s'agit d'une affection risquant d'être transmise une fois sur deux à chaque grossesse, quel que soit le sexe.**

IV) Signes d'alerte et prise en charge des événements évolutifs de la maladie

Le SQTl peut être émaillé de syncopes (parfois confondues avec des crises d'épilepsie, notamment chez l'enfant) **ou d'arrêts cardiaques**. Le traitement préventif des syncopes est le traitement de la maladie.

La prise en charge des SQTl peut se faire en ALD (Affection de Longue Durée) au titre des troubles du rythme graves : troubles du rythme ventriculaire pouvant entraîner une instabilité hémodynamique et une mort subite cardiaque (ALD5), §5.4).¹

Texte du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

I) INTRODUCTION

Le syndrome du QT long (SQTL) a d'abord été **décrit en 1957** par Jervell et Lange-Nielsen dans des familles de patients atteints de surdit e congénitale, d'une prolongation de l'espace QT à l'électrocardiogramme (ECG) et de morts subites.²

Il se caractérise essentiellement par une anomalie de la repolarisation ventriculaire entraînant un allongement de l'intervalle QT ( valu  sous la forme d'un QT corrig ^a : QTc)   l'ECG en 12 dérivations ; cette anomalie expose les patients qui en sont atteints à des troubles graves du rythme ventriculaire à type de torsade de pointes ou de fibrillation ventriculaire, lesquels entraînent un **risque significatif de syncope, d'arrêt cardiaque ou de mort subite**. Ces accidents surviennent généralement sur un cœur sain par ailleurs. L'exercice physique ou le stress émotionnel sont des facteurs déclenchant fréquents de ces syncopes ou morts subites. Il a également été rapport  des stimulations sonores à l'origine des accidents cardiologiques.

La prévalence du SQTL est difficile à évaluer. Parmi les sujets d'origine caucasienne, la **prévalence** du SQTL est d'environ **1 pour 2000 à 2500 naissances vivantes apparemment saines**. Des prévalences de 1 pour 5000 à 1 pour 20 000 ont également été publiées.^{3, 4, 5, 6} On a aussi noté la rareté des cas identifiés parmi les populations d'origine africaine.⁷

La transmission du SQTL est, en général, de type autosomique dominant : **il existe donc un risque de 50 % de transmettre la mutation à ses enfants, et rend nécessaire la surveillance familiale pour permettre une prise en charge précoce**.

La maladie est une « canalopathie » en rapport avec une mutation dans l'un des gènes intervenants dans le fonctionnement de canaux ioniques. Pour les trois formes principales, « majeures », du syndrome, leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques génétiques et électrophysiologiques des trois syndromes principaux

Nom courant	%	Chromosome	Locus	Gene	Sous-unité	Canaux voltage-dépendants	Responsable de la composante d'activation	Conséquence retardant la repolarisation et prolongeant le potentiel d'action
LQTS 1	30-35	11	11p15.5	KCNQ1	alpha-KvLQT1	potassique (Kv7.1)	lente du courant redresseur repolarisant retardé, IKs	Réduction (perte de fonction) du courant IKs
LQTS 2	25-30	7	7q35-q36	KCNH2	alpha-hERG	potassique (Kv11.1)	rapide du courant redresseur repolarisant retardé, IKr	Réduction (perte de fonction) du courant IKr
LQTS 3	5-10	3	3p21	SCN5A	0	sodique (NaV1.5)	du courant sodique dépolarisant, INa	Augmentation (gain de fonction) du courant INa

Les traitements actuels ont considérablement amélioré le pronostic des patients : en 1985, la mortalité était de 71 % chez des patients non traités à partir de la première syncope⁸ ; elle n' st maintenant plus que de 0,3 % pour les patients traités selon les protocoles modernes.⁹

^a La notion de correction ne fait pas référence ici à d'éventuelles erreurs de mesure, mais au fait que les mesures doivent être ajustées en tenant compte de la fréquence cardiaque. En effet, la durée de l'intervalle QT est influencée par la durée des cycles cardiaques précédents. Par exemple, en cas de bradycardie, on peut faussement poser le diagnostic de SQTL si l'on ne tient pas compte de la fréquence cardiaque.

II) OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

1) Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins souhaitable d'un patient atteint d'un SQT. Intégrant le patient comme acteur de son parcours de soin, il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SQT. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

2) Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint du centre de référence national labellisé, avec la participation de représentants de l'ensemble des centres de compétences. L'association AMRYC (Association des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque), partie prenante de CARDIOGEN, filière de soin des maladies Cardiaques Héréditaires, a également participé à la réalisation du document.

Ce PNDS s'appuie sur les recommandations internationales ou émises par la Société Européenne de Cardiologie, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

III) DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION INITIALE

1) Objectifs

- Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante.
- Annoncer le diagnostic et ses conséquences pour le patient et son entourage.
- Proposer au patient une prise en charge médicale et psychologique adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

2) Professionnels impliqués

Le diagnostic du SQTl étant porté sur l'ECG, c'est le plus souvent les cardiologues qui sont impliqués dans le diagnostic mais il peut également arriver que l'ECG montrant l'aspect soit réalisé par un médecin généraliste, un pédiatre (éventuellement néonatalogiste), un médecin anesthésiste-réanimateur, un médecin du sport, ou que soient impliqués un obstétricien, un psychologue.

3) Diagnostic

Les circonstances de découverte du SQTl congénital sont variables. Certains patients ne présentent aucun symptôme et la découverte de la maladie se fera de façon fortuite en mettant en évidence un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, découverte éventuellement favorisée par la prise d'un médicament allongeant le QT. La découverte peut aussi se faire lors d'un dépistage familial après la découverte du syndrome chez un parent, ou à l'occasion d'une syncope soudaine, ou d'un arrêt cardiaque, généralement associé à l'exercice, au stress ou pendant le sommeil. Chez des sujets jeunes décédés de mort subite avec autopsie et analyse génétique, le SQTl serait impliqué dans 5 % des cas environ.^{10, 11} Globalement l'incidence des syncopes est de 5 % par an, celle de la mort subite de 1,9 % par an.¹²

Les circonstances de survenue des événements cliniques conduisant au diagnostic sont variables en fonction du syndrome SQTl. Dans le SQTl 1, ce sont surtout les garçons pré-pubertaires qui sont symptomatiques, typiquement lors d'un effort physique ou **sportif**, ce qui contre-indique particulièrement la natation chez eux ; un stress émotionnel peut également être à l'origine d'une syncope ou d'un arrêt cardiaque. Dans le SQTl 2, ce sont plutôt les filles après la puberté, ou en post-partum (en particulier dans les neuf premiers mois **post accouchement**),¹³ qui sont symptomatiques, un **stress auditif ou émotionnel pendant le sommeil** (réveil brutal typiquement) étant parfois retrouvé. Dans le SQTl 3, chez les garçons, les accidents surviennent plutôt après la puberté ; les symptômes surviennent souvent au repos ou durant le **sommeil**, en présence d'une bradycardie relative, en l'absence de stress. Le SQTl 1 chez les garçons est associé à une augmentation du risque d'événement cardiologique grave alors qu'il n'y a pas de différence liée au sexe pour les SQTl 2 et SQTl 3 dans l'enfance. En revanche, les SQTl 1 et SQTl 2 chez les filles de plus de 16 ans sont associés à une augmentation du risque comparé aux garçons avec le même génotype. Les patients SQTl 1 sont symptomatiques principalement à l'effort (68 %), les patients SQTl 2 à l'émotion (51 %) ou au réveil (33 %) et les patients SQTl 3 plutôt durant le sommeil ou au repos.¹⁴ Toutes ces circonstances ne sont cependant pas pathognomoniques.

LES « S » DES 3 SQTl → SQTl 1 = Sport SQTl 2 = Stress auditif SQTl 3 = Sommeil
--

Le diagnostic de SQTl (Cf. Tableau 4 ^{7, 31}) repose essentiellement sur la mesure de l'intervalle QTc (QT corrigé), qui est généralement allongé, bien que 20 % à 25 % des patients atteints de SQTl confirmé par la présence d'une mutation pourraient avoir un QTc normal ⁷ ; le chevauchement des intervalles QTc au repos entre les personnes en bonne santé et les patients atteints de SQTl rend d'ailleurs le diagnostic difficile. Afin d'éviter un sur- ou un sous-diagnostic, l'évaluation de plusieurs ECG enregistrés à différentes fréquences cardiaques est indispensable.

La mesure de l'espace QT depuis le début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T peut se faire en utilisant la méthode de la tangente (QT Tangent) (**Figure 2**)¹⁵ ou la méthode du seuil (QT Threshold). Les deux méthodes ont une reproductibilité inter- et intra-lecteur élevée, et fournissent une bonne discrimination entre les patients SQTL et les témoins en fonction de l'intervalle QTc. Elles ont une spécificité similaire pour le diagnostic, mais leur sensibilité est différente ; la mesure utilisant la tangente tend à donner des **valeurs de QT plus faibles** que la méthode utilisant le seuil.¹⁵

En cas d'arythmie sinusale marquée, il convient de faire la moyenne des valeurs de trois QTc consécutifs. Les ondes U ne doivent pas être incluses dans la mesure du QT, et il faut éviter l'inclusion par inadvertance de l'onde P à des fréquences cardiaques élevées (fréquences auxquelles le QT est d'ailleurs difficilement analysables).¹⁶

La durée du QTc mesurée à la quatrième minute de récupération après un effort peut sensibiliser la mesure du QTc, au point d'en faire un critère diagnostique.

Certaines méthodes facilitent la mise en évidence d'un intervalle QTc allongé, incertain sinon. C'est le cas de la mesure de l'intervalle QT lors du passage brutal de la position « couché » à la position « debout ». Malgré une accélération cardiaque du même ordre au lever brutal, alors que le QT non corrigé raccourcit significativement chez les témoins, il tend à s'allonger significativement chez les patients ayant un SQTL. Le QTc s'allonge significativement plus chez les patients atteints que chez les témoins. Il suffit de pratiquer deux mesures du QTc, une en décubitus dorsal et une dans les dix à quinze secondes après le lever. La méthode a une très bonne sensibilité et une très bonne spécificité, et augmente significativement la capacité diagnostique. La prolongation du QTc est particulièrement nette pour les SLQT 2. On notera toutefois que les différences s'estompent chez les patients sous bêtabloquants. Par ailleurs, Exceptionnellement, un test à l'épinéphrine / adrénaline voire à l'adénosine peut être pratiqué en milieu hospitalier.^{17, 18, 19, 20, 21, 22} Un test de stress mental, produit selon une méthode précédemment décrite,²³ s'est révélé être un test rapide, simple et efficace pour démasquer précocement les patients présentant des SQTL 1 et 2 non évidents en induisant une augmentation paradoxale de l'intervalle QT chez les patients atteints.²⁴

Il faut garder en mémoire que la **mesure du QT n'est pas toujours facile**, particulièrement lorsque les ondes T sont de bas voltage ou de morphologie particulière, puisque même des experts internationaux réputés mesurent le QT avec une variation qui peut atteindre 70 ms.²⁵ C'est pourquoi **le diagnostic de SQTL doit de préférence être fait par des spécialistes expérimentés dans ce domaine, surtout dans les cas limites.**¹⁵ En conséquence, on trouvera en Annexe 2 les coordonnées des centres français experts du domaine.

Une fois le QT mesuré, sa « correction » se fait usuellement en utilisant la formule de Bazett²⁶,

$\left(\frac{QT_{(ms)}}{\sqrt{RR_{(sec)}}} \right)$ où RR représente l'intervalle entre deux QRS. D'autres formules sont plus rarement utilisées, telles les formules de Fridericia $\left(\frac{QT_{(ms)}}{\sqrt[3]{RR_{(sec)}}} \right)$ ²⁷, de Framingham,²⁸ de Rautaharju,²⁹ de Hodges³⁰.

Si, en général, aucune n'a montré de supériorité significative par rapport à celle de Bazett, celle-ci diminue en précision avec des fréquences cardiaques (FC) extrêmes : elle sous-corrige pour des fréquences cardiaques lentes et sur-corrige pour des fréquences cardiaques élevées. En conséquence, en cas de bradycardie, fréquente chez les athlètes au repos (Cf. SQTL et sport), l'application du seuil corrigé par Fridericia de 460 ms pour les hommes et de 470 ms pour les femmes a été recommandée.

Un système de score diagnostique a été établi, prenant en compte des paramètres ECG et cliniques personnels et familiaux (Tableau 3).³¹ On peut aussi utiliser le « **calculateur de probabilité** » accessible gratuitement en ligne conçu par l'Université d'Amsterdam aux Pays-Bas (www.QTcalculator.org). Il indique la probabilité qu'un patient ayant un certain QTc ait le SQTL par rapport à des témoins.

**Tableau 3. Score de Schwartz modifié :
évaluation du risque de la présence d'un SQTL.**

Un score inférieur ou égal à 1 traduit un risque faible d'être atteint d'un SQTL. Entre 1,5 et 3, le risque est considéré comme intermédiaire. Au-dessus de 3,5, la probabilité d'être atteint du SQTL est élevée.	
	Points
Résultats électrocardiographiques	
A. QTc :	
≥ 480 ms	3
460-479 ms	2
450-459 (chez les hommes)	1
B. QTc à la 4 ^e minute de récupération après test d'effort ≥ 480 ms	1
C. Torsades de pointes	2
D. Alternance de l'onde T	1
E. Onde T entaillée en 3 fils	1
F. Faible fréquence cardiaque pour l'âge	0,5
Histoire clinique	
A. Syncope	
<i>Avec stress</i>	2
<i>Sans stress</i>	1
B. Surdité congénitale	0,5
Antécédents familiaux	
A. Membres de la famille avec SQTL	1
B. Mort subite inexpliquée d'un membre de la famille proche de moins de 30 ans	0,5

La repolarisation ventriculaire est non seulement prolongée mais présente souvent des modifications morphologiques, dont certaines ont tendance à être relativement spécifiques du gène : l'onde T à large base oriente vers le SLQT 1 ; un faible voltage avec aspect en double bosse oriente vers le SLQT 2 ; une onde T retardée avec un segment ST plat oriente vers le SLQT 3 (Figure 3 ⁵⁷).³² En revanche, la présence d'aspects de repolarisation précoce ne semble pas corrélée au risque.³³

La fibrillation atriale est également plus fréquente chez les patients atteints de SQTL que dans la population générale.³⁴ Le traitement en sera souvent délicat du fait de la contre-indication à de nombreux anti-arythmiques.

Le Holter semble pouvoir améliorer significativement les performances diagnostiques par rapport à l'ECG à 12 dérivations, en particulier chez les enfants ; cependant, et bien qu'une validation soit disponible,³⁵ la technique de lecture est encore semi-expérimentale.^{36,37,38,39,40,41}

Il ne faut pas perdre de vue que, dans une étude, **40 % des patients qui ont reçu une deuxième opinion dans un centre spécialisé** pour un diagnostic de SQTL précédemment porté par un rythmologue **ont été reclassés comme normaux**, les preuves diagnostiques étant considérées comme insuffisantes.¹⁶

Tableau 4. Recommandations de consensus d'experts ou lignes directrices sur le diagnostic de SQTL

1. Le diagnostic de SQTL est porté :

- a. En présence d'un score de risque SQTL $\geq 3,5$ (ou $> 3^{42}$) en l'absence d'une autre cause d'allongement de l'intervalle QT (Cf. § Diagnostic différentiel),
et / ou bien
- b. En présence d'une mutation pathogène sans équivoque dans un des gènes du SQTL,
ou bien
- c. En présence d'un intervalle QT corrigé ≥ 500 ms (ou 480 ms⁴²) selon la formule de Bazett sur des ECG à 12 dérivations répétés, et en l'absence d'une autre cause d'allongement de l'intervalle QT (Cf. § Diagnostic différentiel).

2. Le diagnostic de SQTL peut aussi être porté en présence d'un QTc compris de façon répétée entre 480 ms et 499 ms (ou ≥ 460 ms⁴²) dans des ECG à 12 dérivations, chez un patient présentant une syncope inexpliquée, en l'absence d'une autre cause d'allongement de l'intervalle QT (Cf. § Diagnostic différentiel) et en l'absence de mutation pathogène.

Lorsque le diagnostic est affirmé, plusieurs éléments peuvent donner une indication du degré de risque d'accident cardiaque. Un risque élevé d'accident est présent chaque fois que le QTc est supérieur à 500 ms, et il devient extrêmement élevé chaque fois que le QTc est supérieur à 600 ms, de même que si deux variants génétiques pathogènes sans équivoque sont présents avec un QTc supérieur à 500 ms. La présence d'**ondes T alternantes**, phénomène défini comme une fluctuation de battement à battement de l'amplitude, morphologie ou polarité de l'onde T de l'ECG, est un signe direct d'instabilité électrique et appelle à des mesures préventives urgentes.⁴³ Ce phénomène, revisité à l'aide de techniques informatiques récentes, pourrait être plus fréquent que ce qui était cru et un marqueur de vulnérabilité.⁴⁴ Les patients qui ont fait une **syncope ou un arrêt cardiaque avant l'âge de 7 ans** ont une probabilité plus élevée de récurrence d'événements arythmiques sous traitement. Ceux chez qui ces accidents sont survenus au cours de la première année de vie présentent un risque élevé d'événements mortels et ceux qui souffrent d'événements arythmiques malgré un traitement médical optimal sont plus à risque.



Figure 2. Illustration de la méthode de la tangente.

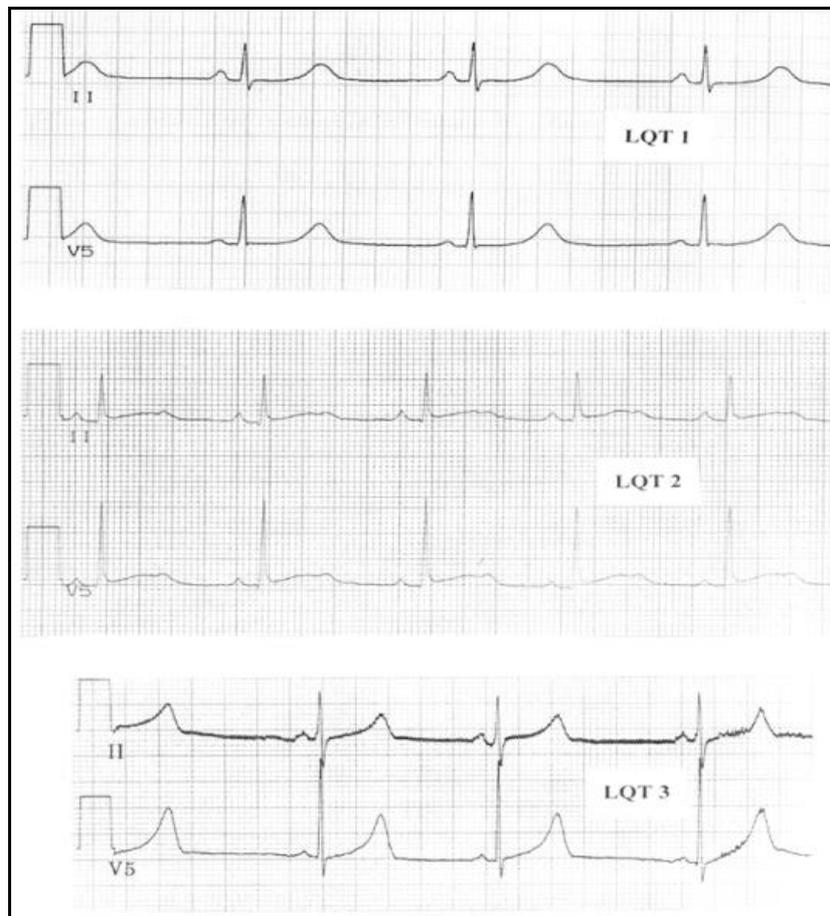


Figure 3. ECG typiques de SQT1 1, 2, 3
Ondes T à base large (SQT1 1),
ondes T bifides (SQT1 2), segment horizontal long (SQT1 3).

4) Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel du SQTl est l'existence d'une prolongation acquise de l'intervalle QT par prise de certains médicaments (une liste est disponible gratuitement et tenue à jour, en anglais et en espagnol, sur le site <https://www.crediblemeds.org/> ou sur l'application « *crediblemeds* ») ou par trouble électrolytique, hypokaliémie, hypomagnésémie voire hypocalcémie, ou lors de bradycardies majeures ; la présence d'une cardiopathie est également un facteur d'allongement acquis du QT (tel le Tako-Tsubo^b et l'infarctus récent du myocarde), tout comme certains AVC ou les hémorragies méningées, voire, plus rarement, la prise de cocaïne ou de méthadone (des cas de torsades de pointe y ont été associés). Un programme d'analyse automatique des ondes T semble capable de différencier une prolongation acquise d'un SQTl congénital dans les ¾ des cas, avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 58 %, mais il s'agit d'une étude encore préliminaire.⁴⁵

On peut aussi rencontrer un allongement de l'intervalle QT chez les athlètes pratiquant le sport de façon intensive (plus de 10 heures par semaine). En effet, chez eux, la prévalence de l'intervalle QTc prolongé est de 0,4 %. Un QTc supérieur à 500 ms est fortement évocateur de SQTl. Un QTc de moins de 500 ms en l'absence de symptômes ou de maladie familiale est peu susceptible de représenter le SQTl chez eux.⁴⁶

Enfin, il ne faut pas confondre une syncope due au SQTl avec une **crise épileptique** familiale⁴⁷ : une crise d'épilepsie pendant l'effort, l'excitation ou le sommeil et, en règle générale, n'ayant pas fait sa preuve neurologique, doit faire envisager un SQTl.⁴⁸

5) Diagnostic génétique

À l'heure actuelle, au moins 17 gènes codants principalement pour des canalopathies cardiaques ont été identifiés.⁴⁹ Cependant, la majorité des anomalies génétiques (environ 80 %) sont identifiées dans trois gènes « majeurs », et correspondent aux trois formes les plus fréquentes du SQTl : KCNQ1 (SQTl1, qui représente 30 à 35 %^c des cas), KCNH2 (SQTl2, qui représente 25 à 30 %^c des cas) et SCN5A (SQTl3, qui représente 5 à 10 %^c des cas).

Les autres formes, gènes « mineurs » classiquement numérotés SQTl4, SQTl5 etc..., ont une prévalence beaucoup plus faible, généralement inférieure à 1 %^c des cas ; ils représentent collectivement environ 5 à 10 %^c des cas génotypés.

Le syndrome de Romano-Ward, décrit en 1963-1964,^{50, 51} concerne les SQTl 1 à 6 (SQTl 1-6) et 9 à 15 (SQTl 9-15).^{52, 53}

Le syndrome d'Andersen-Tawil (SQTl 7, très rare : 1/1 000 000⁵⁴) associe au QT long une paralysie périodique hypokaliémique, des ESV polymorphes voire bidirectionnelles très fréquentes, et des traits physiques caractéristiques : petite taille, scoliose, oreilles bas implantées, hypertélorisme, racine du nez large, micrognathie, clinodactylie, brachydactylie, syndactylie.

^b Syndrome des cœurs brisés ou ballonnisation apicale, une cardiomyopathie consistant en une sidération myocardique survenant après un stress émotionnel.

^c Ces pourcentages sont des ordres de grandeur.

Le syndrome de Timothy (SQTL 8, très exceptionnel : < 1/1 000 000⁵⁴ associe une maladie multisystémique qui associe au QT long des atteintes du cœur, des mains, du visage et le développement du système nerveux, une syndactylie des doigts et des orteils, une racine du nez aplatie, des oreilles implantées bas, une petite mâchoire supérieure, une lèvre supérieure fine et des signes d'autisme. Des hypoglycémies, une épilepsie et des troubles immunitaires sont également rencontrés.⁵⁵

Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen,² très rare (prévalence 1/50 000⁵⁴ à 1/1 000 000) concerne les SQTL classiquement numérotés 16 et 17 ; il s'accompagne d'une surdité congénitale, bilatérale, profonde et neurosensorielle. C'est une forme **récessive autosomique**, et c'est la forme la plus sévère du SQTL familial ; ses manifestations sont beaucoup plus précoces que dans les autres formes. Les accidents cardiaques sont, dans 90 % des cas environ, déclenchés par une émotion forte ou brusque, une compétition, une frayeur, ou un plongeon dans l'eau froide.⁵⁶

Utilisés initialement à titre de recherche, les tests génétiques se pratiquent maintenant dans des laboratoires agréés pour ces syndromes. La probabilité d'identifier une anomalie génétique chez les patients avec un diagnostic clinique très évocateur est de l'ordre de 70 %. Ces analyses permettent également de faire le diagnostic des apparentés, en particulier dans les formes asymptomatiques avec modification modérée de l'ECG. **L'analyse des trois gènes principaux impliqués dans le SQTL (KCNQ1, KCNH2 et SCN5A) est recommandée chez tous les patients pour lesquels il existe une forte suspicion de SQTL (histoire clinique, anomalie à l'ECG, antécédents familiaux). Cette analyse est également recommandée chez les patients asymptomatiques avec un intervalle QT allongé (QTc > 480 ms chez l'enfant et QTc > 500 ms chez l'adulte).** L'analyse génétique peut être envisagée chez les patients asymptomatiques en cas d'allongement de l'intervalle QTc (> 460 ms chez l'enfant et > 480 ms chez l'adulte). Enfin, **la recherche de mutation directe est recommandée chez tous les apparentés au sein d'une famille avec SQTL congénital et marqueur génétique identifié.**

La responsabilité réelle des gènes « mineurs » a été récemment discutée. Sur les 17 gènes rapportés comme responsables du SQTL, neuf (AKAP9 11, ANK2, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, SCN4B, SNTA1) sont classés comme ayant des preuves limitées ou contestées en tant que gènes causant le SQTL. Ces variants ne doivent pas être utilisés pour la prise de décision clinique, à moins que des preuves solides ne soient apportées. **Seuls les trois gènes « majeurs » (KCNQ1/SQTL1, KCNH2/SQTL2, SCN5A/SQTL3) sont considérés comme indiscutablement responsables.** Quatre autres gènes (CALM1, CALM2, CALM3, TRDN) sont certainement responsables, mais avec des caractéristiques atypiques, y compris un bloc auriculo-ventriculaire néonatal et une hérédité autosomique récessive. Un gène restant (CACNA1C) est possiblement responsable du SQTL. **C'est pourquoi il est aujourd'hui préférable de réserver les terminologies « SQTL suivi d'un numéro » aux trois premières formes « majeures » (SQTL 1-3) et de remplacer cette terminologie par la base physiopathologique pour les formes « mineures »** (par exemple, il est désormais recommandé de parler de CALM1-SQTL plutôt que de SQTL 14).⁵⁷

**Au total, la génétique du SQTL est particulièrement complexe,
ce qui doit amener à beaucoup de prudence dans le conseil génétique.**

6) Annonce du diagnostic et conseil génétique

Le diagnostic du SQTl est donc clinique, électrocardiographique et/ou **génétique**. Des ECG doivent être obtenus sur tous les parents au premier degré. Les valeurs de QTc > 440 ms sont considérées comme suspectes et les valeurs inférieures à 410 ms sont rares chez les porteurs de gènes. Jusqu'à un tiers des porteurs de mutations génétiques asymptomatiques ont des valeurs QTc dans la plage normale. Chez un apparenté porteur de la mutation familiale, les informations génétiques peuvent donc permettre de porter le diagnostic, même si son ECG est normal.

Le conseil génétique doit être effectué au sein d'une équipe pluridisciplinaire (centre de référence, centre de compétence). Il comporte une information sur l'origine génétique de la maladie et ses conséquences, abordant les raisons de la surveillance familiale et l'intégration du test génétique.

- Un premier panel, dit de niveau 1 et incluant les principaux gènes, est réalisé en première intention. Une étude plus approfondie peut être réalisée en seconde intention après avis d'experts.

- **L'analyse de screening des trois gènes principaux** impliqués dans le SQTl (KCNQ1, KCNH2 et SCN5A), est recommandée **chez tous les patients pour lesquels il existe une forte suspicion de SQTl** sans autre cause d'allongement de QT. Une anomalie génétique est identifiée chez environ 60 % des cas index. Le test génétique négatif chez le cas index n'exclut alors pas le diagnostic ni son origine génétique.

- **La recherche ciblée de mutation est recommandée chez tous les apparentés au sein d'une famille avec syndrome de QT long et mutation identifiée, dès la naissance.** En cas d'identification de la mutation familiale, un suivi cardiologique spécifique est recommandé avec un ECG une fois par an chez l'adulte et deux fois par an chez l'enfant (Cf. modalités de surveillance). Il conviendra de remettre au patient la liste des médicaments contre-indiqués (www.crediblemeds.org) et de préciser les contours d'une pratique sportive restreinte.

- **L'analyse génétique de screening peut être envisagée chez un patient asymptomatique en cas d'allongement de l'intervalle QTc (> 460 ms chez l'enfant et > 480 ms chez l'adulte) même si les critères diagnostiques ne sont pas remplis.**

IV) PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

1) Objectif

-Proposer une prise en charge pour prévenir les complications et traiter les symptômes existants.

-Soutenir, accompagner et offrir une éducation thérapeutique et une prise en charge médicosociale au patient et à son entourage, ainsi qu'au **dépistage de apparentés**.

2) Professionnels impliqués

En lien avec le médecin coordinateur des centres spécialisés, le cardiologue traitant, le pédiatre et le médecin traitant assurent le suivi.

Pour la prise en charge psychologique à visée de soutien, non systématisée, dès le départ et tout au long du cheminement, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien. Le centre de ressource psychologique mis en place par la filière CARDIOGEN est joignable au 01 42 16 13 62 ou par mail à psy.cardiogen.psl@aphp.fr ; il peut apporter son aide dans la prise en charge des patients. Si un soutien psychologique plus important est nécessaire, le centre de ressources psychologiques a mis en place un annuaire des psychologues en région formés aux maladies rythmiques héréditaires.

3) Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres

La prévention des syncopes et de la mort subite passe généralement par la prescription d'un traitement bêtabloquant (sauf s'il existe une contre-indication) qui doit être prescrit à tous les patients symptomatiques du fait d'un surrisque qui existe **même avec un phénotype considéré comme normal**.⁵⁸

Par ailleurs, une **supplémentation potassique ou l'utilisation d'un diurétique épargneur du potassium** peut également jouer un rôle important, au moins pour les SQT1 2.⁵⁹ La correction des anomalies électrolytiques pouvant survenir lors de diarrhées, de vomissements, de troubles métaboliques ou de régimes alimentaires déséquilibrés est capitale.⁷

Les bêtabloquants sont très efficaces pour les formes LQT1 et la majorité des formes LQT2, y compris chez les enfants, avec une diminution très significative (de l'ordre de 80 %) du risque.⁶⁰ Selon une méta-analyse de dix études, **le nadolol est le plus efficace** (en particulier dans les SQT1 1 et SQT1 2), le **propranolol** semblant également efficace dans le SQT1 1 ; le **métoprolol** en deux prises/jour ne devrait pas être utilisé.⁶¹ Une autre étude indique que le **bisoprolol** pourrait être efficace.⁶² **LE SOTALOL NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ CAR IL EST ASSOCIÉ À L'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QTC**.⁶³ Dans l'ensemble, il semble que les formulations à action prolongée de bêtabloquant à la dose la plus élevée acceptable pour l'âge et le poids soient préférables, la dose devant permettre d'atteindre une FC bloquée à 70 % de la fréquence maximale théorique.³¹ Néanmoins, malgré une efficacité prouvée, environ 10 % des SQT1, 23 % des SQT2 et 32 % des SQT3 font quand même des accidents cardiaques sous traitement.⁶⁴ Cependant, même en cas d'échec, l'arrêt brutal des bêtabloquants doit être évité car il pourrait augmenter le risque de survenue d'événements rythmiques.⁷

Un bénéfice dû aux bêtabloquants est plus discuté, mais considéré comme probable, chez les femmes SQT3, et sans effet défavorable chez les hommes SQT3.^{65,66} Dans cette forme, le blocage des canaux sodiques étant souhaitable, la **mexilétine** tend à être l'autre médicament de référence,^{67,68} bien que la prescription soit hors AMM : un avis d'un Centre de référence ou de compétence est recommandé. D'autres médicaments sont parfois utilisés (**flécaïnide**,^{69,70} **ranolazine**,⁷¹ **éleclazine**⁷²).

En cas d'échec d'un traitement bêtabloquant dont on aura vérifié la réponse clinique par des enregistrements Holter, des épreuves d'effort démontrant une diminution de la fréquence cardiaque avec obtention d'une FC bloquée à 70 % de la fréquence maximale théorique, les options disponibles sont :

- outre le **changement de médicament ou l'addition d'un autre médicament** au traitement bêtabloquant (SQT3 surtout),

Protocole National de Diagnostic et de Soins - Syndrome du QT long

- l'association au bêtabloquant de la **pose d'un stimulateur cardiaque** en cas de bradycardie ou de pause cardiaque ;
- plus rarement,
 - la **pose d'un défibrillateur automatique implantable (DAI)**, efficace chez la moitié des patients mais avec un taux relativement élevé de complications (**surtout chez l'enfant**), en particulier des chocs inappropriés ;⁷³
 - la **sympathectomie^d**, en particulier chez les patients qui présentent des orages rythmiques avec un défibrillateur automatique implantable ;^{74,75}
- exceptionnellement, la **greffe cardiaque**.⁷⁶

Le pronostic va être étroitement lié à

- la **bonne adhésion** du patient à la prise du traitement médicamenteux et aux modifications du mode de vie, adhésion qui devra être évaluée très attentivement à chaque consultation,
- à la **contre-indication à toute automédication** et la nécessité de **vérifier systématiquement** que le traitement qui serait donné ne risque pas d'entraîner d'allongement de la durée du QT (consulter le site <https://crediblemeds.org/index.php/login/dlcheck>).

^d Dénervation cervico-thoracique sympathique gauche (ablation de la partie inférieure du ganglion stellaire gauche ou ganglion cervico-thoracique, formé par la fusion du ganglion cervical inférieur et du premier ganglion paravertébral) et de la chaîne sympathique de T2 à T4.

Tableau 4. Recommandations du consensus d'experts pour le traitement du SQT

(d'après références 7, 31)

<p>Recommandation de classe I</p> <p>Preuves et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles, efficaces</p>	<p>1) Les modifications suivantes du mode de vie <i>sont recommandées</i> chez tous les patients ayant eu le diagnostic de SQT :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Éviter les médicaments prolongeant le QT (Cf. www.qtdrugs.org) b. Identifier et corriger les anomalies électrolytiques pouvant survenir en cas de diarrhée, vomissements, problèmes métaboliques ou régime déséquilibré pour perdre du poids <p>2) Les bêta-bloquants <i>sont recommandés</i> chez les patients ayant eu le diagnostic de SQT :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Asymptomatiques avec un QTc ≥ 470 ms <i>et/ou</i> b. Symptomatiques : syncope ou TV ou FV documentée <p>3) Une sympathectomie (dénervation cervico-thoracique sympathique gauche) <i>est recommandée</i> chez les patients à haut risque ayant eu le diagnostic de SQT chez qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Un défibrillateur automatique implantable est contre-indiqué ou refusé, <i>et/ou</i> b. Les bêta-bloquants sont inefficaces pour prévenir une syncope ou les arythmies, mal tolérés, non acceptés ou contre-indiqués. <p>4) L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable <i>est recommandée</i> chez les patients ayant eu le diagnostic de SQT et qui ont survécus à un arrêt cardiaque.</p> <p>5) Tous les patients sportifs ayant eu le diagnostic de SQT qui veulent faire de la compétition <i>devraient</i> être adressés à un expert pour évaluer le risque.</p>
<p>Recommandation de classe II a</p> <p>Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinions sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question. Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité.</p>	<p>6) Les bêta-bloquants <i>peuvent être utiles</i> chez les patients ayant eu le diagnostic de SQT asymptomatiques avec un QTc ≤ 470 ms.</p> <p>7) L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable <i>peut être utile</i> chez les patients ayant eu le diagnostic de SQT chez qui surviennent des syncopes récidivantes sous bêta-bloquants.</p> <p>8) Une sympathectomie (dénervation cervico-thoracique sympathique gauche) <i>peut être utile</i> chez les patients ayant eu le diagnostic de SQT chez qui surviennent des événements majeurs sous bêta-bloquants.</p> <p>9) Les bloqueurs des canaux sodiques <i>peuvent être utiles</i> chez les patients ayant eu le diagnostic de SQT 3 avec un QTc > 500 ms dont le QTc diminue 40 ms après avoir testé ponctuellement ce traitement avec un de ces médicaments.</p>
<p>Recommandation de classe III</p> <p>Preuve ou accord général sur le fait que le traitement ou la procédure en question n'est pas utile/efficace, et peut être nuisible dans certains cas.</p>	<p>10) Sauf cas particulier, L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable <i>n'est pas indiquée</i> chez les patients asymptomatiques ayant eu le diagnostic de SQT chez qui les bêta-bloquants n'ont pas été essayés.</p>

4) Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

(a) Modifications d'ordre général

La prise en charge d'un patient avec SQTL congénital comporte la mise en place de **précautions simples**, telles que la modification des sonneries de téléphone portable, de réveil matin, de sonnette de la porte d'entrée, tout particulièrement pour les formes SQTL 2.

(b) Prise en charge familiale

Par ailleurs, une prise en charge familiale est **indispensable initialement** au sein des centres de référence/compétence pour ces syndromes. Au cours de ces consultations, chaque membre de la famille aura la possibilité de rencontrer un cardiologue, un généticien et un psychologue pour établir le diagnostic et préciser la prise en charge. La surveillance cardiologique de la famille implique l'explication au patient de la nécessité légale d'informer (lui-même ou via le médecin après autorisation écrite) les membres de sa famille (parents, fratrie et descendance) de l'existence du syndrome du QT long.

Tableau 5. Bilan cardiaque préconisé chez les apparentés au 1er degré

- ECG
- Holter, possible dès la naissance
- ± Épreuve d'effort avec mesure de QTc à la 4^e minute de récupération
- ± Test pharmacologique

Chez les enfants et en cas de score inférieur à 3, le bilan est à renouveler deux ans après, en cas de premier bilan cardiaque normal et en l'absence de données génétiques. Dans le cas de mutation identifiée, le patient sera suivi tous les six à 12 mois pour les enfants et tous les 12 à 18 mois pour les adultes (ECG, Holter).

(c) SQTL et sport

La prévalence d'un **QT prolongé chez les athlètes d'élite** est de 1 pour 250 (0,4 %), mais, comme indiqué plus haut, cela **n'implique pas nécessairement que ces athlètes soient atteints** du SQTL.⁴⁶

Les recommandations concernant la pratique du sport chez les personnes souffrant de pathologies rythmiques tels que le SQTL ont significativement évolué depuis 15 ans et sont un peu différentes en Europe et aux USA. **Ce qui suit est surtout basé sur les recommandations européennes de 2020.**⁷⁷

Chez les sportifs ordinaires, comme dans le reste de la population, le SQTL congénital doit être suspecté sur un ECG de routine (ou après 4 min de récupération après un test d'effort, en particulier chez les SQTL 3⁷⁸) si le QTc corrigé selon la formule de Bazett est ≥ 470 ms chez les hommes asymptomatiques ou ≥ 480 ms chez les femmes asymptomatiques. Un QTc ≥ 500 ms à valeur diagnostique. Il faut toutefois prendre en compte le fait que **la correction de Bazett diminue en précision avec des fréquences cardiaques (FC) extrêmes** : elle sous-estime pour des fréquences cardiaques lentes et le surestime pour des fréquences cardiaques élevées. Étant donné que de nombreux athlètes peuvent être bradycardes au repos, un ECG répété doit être effectué après une activité aérobie légère pour s'assurer que la FC est supérieure à 50 bpm/min. C'est pourquoi l'application du seuil corrigé par Fridericia de 460 ms pour les hommes et

de 470 ms pour les femmes a été recommandée, plutôt que celle de la correction de Bazett, pour l'examen certifiant l'absence de contre-indication à la pratique d'un sport à risque.⁷⁹

Dans le cas d'un intervalle QTc limite et de l'absence d'antécédent personnel et familial, les arythmies infracliniques doivent être exclues par des tests d'effort et un Holter ECG de longue durée.

Étant donné que le risque d'événements cardiaques pendant les activités sportives est en grande partie spécifique du gène muté, des tests génétiques et un dépistage des membres de la famille devraient être effectués après un diagnostic clinique de SQT1. **Les personnes atteintes de SQT1 sont les plus à risque lors d'un exercice physique ou associé à un stress.**

Les sportifs symptomatiques ne doivent pas pratiquer de sports de compétition. Les personnes atteintes de LQT1 ne devraient pas pratiquer la natation ni d'activités aquatiques qui impliquent de plonger dans l'eau froide.

Chez les survivants après un arrêt cardiaque et les personnes qui ont eu une (ou des) syncope(s), particulièrement sous traitement médicamenteux bien conduit, la pose d'un DAI et une dénervation sympathique cardiaque doivent être discutés. **L'implantation du DAI ne constitue cependant pas une autorisation à pratiquer des sports intensifs ou de compétition.** Le DAI peut autoriser la pratique d'exercices peu intenses dans de meilleures conditions de sécurité, et peut aider les individus à retrouver leur autonomie et à surmonter les craintes liées à l'exercice sans surveillance. Bien entendu, les situations dans lesquelles une perte de concentration ou une perte de conscience pourrait causer du tort à un tiers ou à l'athlète (comme dans les sports automobiles, la plongée, l'alpinisme, même le cyclisme) doivent être évités. L'athlète doit connaître les seuils de détection programmés pour éviter de les atteindre pendant l'exercice. Inversement, les zones de fréquences d'intervention du DAI doivent être programmées suffisamment haut pour pouvoir atteindre une fréquence cardiaque suffisamment élevée pendant les niveaux d'exercice souhaités.

Chez les porteurs de mutations SQT1 asymptomatiques sans QT prolongé, c'est-à-dire moins de 470 ms chez l'homme et moins de 480 ms chez la femme (génotype positif / phénotype négatif), une prise de décision partagée est nécessaire, équilibrant le risque d'arythmies avec le bien-être psychologique. Un test d'effort négatif n'a aucune valeur prédictive.

(d) Utilisation de co-médications et situations de soins particulières

1. Anti-épileptiques

De nombreux médicaments anti-épileptiques (MAE) affectent la fonction des canaux ioniques. Une étude portant sur 296 patients présentant un SQT1 a examiné les modifications du risque d'événements cardiaques en fonction du génotype SQT1 et du mécanisme prédominant de l'action des MAE (**bloqueurs des canaux Na⁺ et modificateurs des récepteurs de l'acide-aminobutyrique, GABA**). Il y avait un risque statistiquement accru d'événements cardiaques pour les SQT2, mais pas pour les SQT1. En particulier, les MAE bloquant les canaux Na⁺ tels la **phénytoïne** étaient associés à un risque accru d'événements cardiaques, en particulier pour les SQT2, mais à une diminution du risque pour les SQT1. **L'augmentation du risque lors de la prise de tous les MAE et lors de la prise des MAE inhibiteurs des canaux Na⁺ a été significativement atténuée par un traitement concomitant par bêtabloquants.**

L'incidence des SQTl et des arythmies liées aux médicaments est plus élevée chez les femmes, et les participantes couraient un risque accru d'événements cardiaques lors de la prise de tous les MAE et de chaque classe de MAE. **De nombreux MAE sont également prescrits dans d'autres indications et ces résultats suggèrent la prudence lors de toute prescription de MAE à des patients présentant un allongement de l'intervalle QTc.**⁸⁰

2. Neuroleptiques

Une mise à jour d'une revue de 2013 portant sur les relations entre les SQTl et les médicaments psychotropes indique que, malgré la paucité des données, l'**halopéridol** comporte un risque d'allongement de l'intervalle QT. Parmi les antipsychotiques atypiques, la **ziprasidone** - et peut-être l'**ilopéridone**⁸¹ - sont associées au plus grand allongement de l'intervalle QT, tandis que l'**aripiprazole** semble le plus sûr de ce point de vue. Une analyse approfondie des autres facteurs de risque est donc indispensable lorsqu'une prescription est justifiée, **la plus grande prudence restant nécessaire.**⁸²

3. Anti-dépresseurs

Un risque accru d'arythmies cardiaques récurrentes a été statistiquement significativement associé aux antidépresseurs chez les patients atteints d'un SQTl 1, mais pas chez ceux atteints d'un SQTl 2. De même, les patients SQTl 1 qui prenaient un **inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine** ou un antidépresseur comportant un risque connu de torsade de pointes avaient un risque plus élevé d'arythmies cardiaques récurrentes, mais ce n'était pas le cas de ceux atteints d'un SQTl 2.⁸³ Le **citalopram** a semblé prolonger l'intervalle QT plus que les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. L'**escitalopram** a semblé prolonger l'intervalle QT dans une moindre mesure. **Mais là aussi, la plus grande prudence reste nécessaire.**⁸²

4. Soins intensifs

Les patients en soins intensifs sont particulièrement sujets à un allongement de l'intervalle QTc pour deux raisons principales : ils sont exposés à des médicaments qui peuvent prolonger la phase de repolarisation, soit par leur mécanisme d'action, soit par l'interaction avec d'autres médicaments ; en outre, les facteurs de risque de torsades de pointe sont répandus chez les patients gravement malades. **Dans ces circonstances, la vérification sur *CredibleMeds* (Cf. Annexe 4) est particulièrement indispensable. Une surveillance préventive particulièrement attentive et des contrôles ECG pour contrôler l'intervalle QTc sont donc recommandés.** En raison de leur mécanisme d'action, c'est particulièrement le cas avec les **antiarythmiques** tels que l'**amiodarone**, le **sotalol** (un bêtabloquant), la **quinidine**, le **procaïnamide**, le **vérapamil** et le **diltiazem**, qui sont associés à l'allongement de l'intervalle QTc. Parmi les **médicaments non cardiovasculaires** largement utilisés dans les unités de soins intensifs, l'**ondansétron**, les **macrolides** et les **fluoroquinolones**, les agents **antipsychotiques**, la **thioridazine** et le **sertindole** sont également fréquemment associés à l'allongement de l'intervalle QTc.⁶³

Enfin, dans le contexte actuel, il faut rappeler les risques d'allongement du QT et de troubles cardiaques, y compris des morts subites, lors de l'utilisation d'**hydroxychloroquine** (seule ou associée à l'**azithromycine**) dans le traitement de la COVID-19⁸⁴; plus généralement, la prudence semble également raisonnable lors de l'utilisation de ces médicaments en rhumatologie ou médecine interne.

5. Anesthésie ⁸⁵

La période péri-opératoire présente un certain nombre de problèmes spécifiques qui peuvent affecter le risque d'un patient de développer une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des torsades de pointes. En effet, 40 cas de torsades de pointe en péri-opératoire ont été rapportés en 30 ans, et 80 % des patients ont un allongement significatif de l'intervalle QTc par l'effet cumulatif des médicaments anesthésiques, l'intubation trachéale elle-même, les médicaments de l'induction. **Dans ces circonstances également, la vérification sur *Crediblemeds* (Cf. Annexe 4) est particulièrement indispensable.**

Il faut en particulier insister sur l'attention à porter à l'équilibre électrolytique. En cas de QTc > 500 ms, il faut s'assurer que la kaliémie soit supérieure à 4,5 mmol/L et la magnésémie supérieure à 20 mg/L ; le cas échéant (ESV ou torsades de pointes), l'injection de 2 g de sulfate de magnésium en 5 minutes, suivie d'une perfusion continue de 3 à 20 mg/min jusqu'à diminution du QT, raccourcit celui-ci et diminue le risque de torsades de pointe. **L'implantation, provisoire ou permanente, d'un stimulateur cardiaque doit parfois être envisagée. Le traitement bêtabloquant doit être poursuivi,** mais, s'il n'est pas déjà en cours, il ne doit pas nécessairement être mis en place car la bradycardie peut entraîner une prolongation du QT, en particulier dans les SQT3 : une consultation pré-opératoire d'électrophysiologie peut devoir être envisagée. **L'importance du calme,** dans l'environnement et le bloc opératoire, doit être signalée, compte-tenu du risque induit par le stress, y compris auditif, dans certains SQT3. **Le midazolam peut être utilisé** en prémédication, mais la **dexmédétomidine** allonge le QT chez l'enfant. **L'hypothermie, l'hypoxie et l'hypercapnie doivent être particulièrement surveillés.** Des précautions particulières doivent être prises si un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur automatique implantable sont présents.

Tableau 7. Médicaments péri-opératoires suggérés. NB : CAM = concentration alvéolaire minimale (d'après référence 85)

Produits recommandés	À utiliser prudemment	À éviter
SÉDATION Midazolam 0,05-3 mg/kg IV		Dexmédétomidine
ANALGÉSIE Lidocaïne 1,5 mg/kg IV Fentanyl 2 µg/kg IV Alfentanil 0,5-3 µg/kg/min IV Rémifentanil 0,1-0,5 µg/kg/min IV Morphine 0,05-0,1 mg/kg IV	Buprénorphine 0,3 mg IV Méthadone 0,1-0,3 mg/kg IV (ne pas dépasser 200 mg/j)	Épinéphrine Kétamine Sufentanil
ANESTHÉSQUES IV	Propofol 6 mg/kg/h IV Étomidate 0,3 mg/kg IV Thiopental 2-6 mg/kg IV	
ANESTHÉSQUES VOLATILS Isoflurane 1-3 % (CAM inspirée)	Sévoflurane 0,5-3 % (CAM inspirée) Protoxyde d'azote 25-70 % inspiré	
BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES ET ANTAGONISANTS Rocuronium 0,6-1,2 mg/kg IV Vecuronium 0,04-0,1 mg/kg IV (intubation) 0,8-1,2 µg/kg/min (maintien) Cisatracurium 0,15-0,2 mg/kg/min (intubation) 0,06-0,18 mg/kg/min (maintien)	ANTAGONISANTS Anticholinestérases, anticholinergiques	Succinylcholine Pancuronium Glycopyrrolate (glycopyrronium) Atropine
ANESTHÉSIES SPINALES ET ÉPIDURALES Préférer la voie épidurale Combinées spinales et épidurales	Combinées spinales et épidurales Oxytocine	Anesthésie spinale jusqu'à T10 Épinéphrine
SOINS POSTOPÉRATOIRES ET ANTIÉMÉTIQUES	Dropéridol 0,625-1,25 mg IV Ondansétron 4 mg IV (ne pas dépasser 16 mg) Métoclopramide 10-20 mg IV Dexaméthasone 0,1 mg/kg IV	

On notera aussi que si, pour les patients présentant un **allongement acquis** de l'intervalle QT ou des torsades de pointes, l'**isoprotéréno**l ou la **dobutamine** peuvent être utilisés pour prévenir la bradycardie, **chez les patients atteints de SQTl, ces médicaments peuvent aggraver l'allongement de l'intervalle QT et augmenter le risque d'arythmies**. Leur usage doit être considéré comme contre-indiqué et peut être remplacé par une sonde d'entraînement électrosystolique. La dobutamine est parfois indispensable. Elle ne doit être utilisée que sous contrôle permanent du rythme cardiaque et après avoir corrigé les autres facteurs de risque de torsades de pointe.

5) Grossesse et diagnostic pré natal

L'histoire naturelle du SQTL fœtal est mal connue. En effet, la morphologie de la forme d'onde et la repolarisation peuvent théoriquement être déduites par ECG fœtal dès 17 semaines de gestation, mais les signaux électriques du cœur fœtal sont atténués par le liquide amniotique et le vernix fœtal. Bien que les complexes QRS puissent généralement être détectés, seuls 60 % des sujets ont une morphologie interprétable des ondes p et T.⁸⁶ En outre, l'échocardiographie fœtale utilisée pour diagnostiquer les arythmies fœtales ne peut évaluer que la fréquence par les conséquences mécaniques du rythme cardiaque du fœtus ; la forme d'onde cardiaque, les caractéristiques de morphologie et de repolarisation ne peuvent pas être évaluées. Une fréquence cardiaque fœtale inférieure au troisième percentile pour l'âge gestationnel est assez spécifique du SQTL, mais la sensibilité n'est que d'environ 50 %. **Le temps de relaxation isovolumétrique ventriculaire gauche est prolongé et peut servir de marqueur du SQTL fœtal**, sa version normalisée en permettant le diagnostic avant la 20^e semaine avec une très bonne sensibilité (92 %) et une bonne spécificité (70 %).⁸⁷

La magnétocardiographie (MCG), une technique non invasive, est la seule à pouvoir fournir un ECG fœtal sans contact avec celui-ci, à partir de la 18^e semaine. Elle a ainsi permis le diagnostic fœtal de SQTL chez 37 fœtus sur 39 examinés, et a permis de détecter la présence d'ondes T alternantes chez tous les sujets avec torsades de pointe pré- ou post-natale ; elle a même permis d'identifier des alternances des ondes P et QRS. Il apparaît aussi que **l'histoire naturelle du SQTL fœtal dépend du type de mutation.** Les fœtus porteurs d'une mutation KCNQ1 (SQTL1) familiale ou de novo présentent le plus souvent une bradycardie dont le caractère anormal n'est souvent même pas reconnu. En revanche, les fœtus porteurs d'une mutation KCNH2 (SQTL2) sont plus susceptibles de présenter une bradycardie par conduction AV 2/1. Des torsades de pointes fœtales ont pu être détectées avec cette technique avec une mutation familiale ou de novo. La magnétocardiographie devrait permettre d'en savoir plus dans l'avenir.⁸⁸

Une revue rétrospective récente à propos de 148 grossesses chez 103 familles suivies dans 11 centres internationaux expérimentés dans le domaine des maladies héréditaires du rythme cardiaque indique que **les mères ayant un SQTL sont à risque augmenté de décès fœtal et de mortinatalité, indépendamment de l'existence d'un SQTL fœtal.** Le pourcentage de mortinatalité (4 %) et de fausses couches (16 %) était très supérieur à celui de la population générale (0,4 % et 8 %, respectivement). Les morts fœtales étaient également anormalement fréquentes (24,4 % vs 3,4 %), de même que les accouchements prématurés. En outre, les enfants étaient de poids de naissance anormalement bas. Les deux tiers d'entre eux étaient porteurs du SQTL, ce qui est peu- être à mettre en relation avec le fait que deux des trois mutations majeures du SQTL sont exprimées dans le placenta et le myomètre. Par ailleurs, **la probabilité de mort fœtale est nettement plus basse si le génotype SQTL est d'origine paternelle.** Une analyse génétique du nouveau-né décédé **devrait donc être proposés dans les grossesses avec SQTL avec mort fœtale pour clarifier la relation entre la mort fœtale et le génotype SQTL.**⁸⁹

Une étude a examiné rétrospectivement le risque d'arythmie lié à 136 grossesses ainsi que l'efficacité et l'innocuité du traitement bêtabloquant chez les femmes enceintes atteintes de SQTL et leurs bébés, en présence (n = 42) ou en l'absence de traitement bêtabloquant (n = 94). Dans le groupe bêtabloquant, seuls deux événements sont survenus en post-partum, alors que 12 événements sont survenus dans le groupe non bêtabloquant, six chez la mère. La fréquence

des avortements spontanés ne différait pas entre les deux groupes. Le taux de croissance fœtale et la proportion de nourrissons atteints de malformation congénitale étaient similaires. **Bien que les accouchements prématurés et les nourrissons de faible poids à la naissance aient été plus fréquents** lorsque les mères prenaient des bêtabloquants, **ce traitement semble acceptable pour les bébés dans les cas de SQTl maternel.**⁹⁰ Chez les femmes ayant un SQTl 2, le post-partum s'accompagne d'une augmentation du risque de troubles du rythme.

6) SQTl et féminité

La contraception orale est autorisée. On notera toutefois que les pilules contraceptives sont associées à des altérations variables de la repolarisation ventriculaire induites par les médicaments chez les femmes en bonne santé non ménopausées.⁹¹

Il n'y a pas de contre-indication à la grossesse qui sera suivie dans une **maternité de niveau 2 minimum**. Une consultation pré conceptionnelle multidisciplinaire est souhaitable. Le traitement par bêtabloquants sera poursuivi pendant toute la grossesse, y compris au décours de la grossesse. On prévoira :

- une consultation avec le cardiologue vers le 6^e mois, avec un enregistrement Holter,
- une échocardiographie fœtale vers le 6^e mois de grossesse (pour rechercher une arythmie fœtale).

En effet, d'une manière générale, les bêta-bloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. En conséquence, pendant la grossesse, il pourrait être préférable de recommander les bêtabloquants cardiosélectifs **et de préférence le bisoprolol (Cf. ci-dessus)**. Une surveillance du flux sanguin utéroplacentaire (**échographie Doppler utéro-placentaire, vélocimétrie du Doppler ombilical...**) et de la croissance fœtale est en tous cas nécessaire.

L'accouchement par voie basse est possible (avec une consultation d'anesthésie informative au préalable).

Pour les formes SQTl 2 et SQTl 3, la grossesse s'accompagne d'un risque de troubles de conduction in utero ou néonataux. **L'accouchement** proche d'un centre de cardiologie pédiatrique est préconisé (**maternité de niveau 3**).

7) SQTl et pédiatrie

De façon générale, le **syndrome de mort subite du nourrisson** est la principale cause de décès au cours de la première année de vie, particulièrement entre 2 et 4 mois, les garçons étant plus susceptibles d'en mourir (ratio de 3/2), et sachant qu'il existe des disparités ethniques dans son incidence.

Dans les années 1990, le nombre de cas de MSIN a diminué, probablement parce que les parents ont été encouragés à endormir leurs bébés sur le dos. Cependant, depuis lors, la fréquence en est resté stable. Le syndrome est probablement multifactoriel. Des études récentes suggèrent que **le SQTl pourraient être la cause de décès de 10 % des cas**. Il paraît maintenant justifié éthiquement de rechercher un diagnostic moléculaire de SQTl chez un nourrisson dont la mort subite reste inexpiquée malgré une autopsie approfondie et des

investigations accessoires, et cela doit donc être envisagée dans tous les contextes médico-légaux.⁹²

Chez les nouveau-nés, la période la plus appropriée pour l'**enregistrement de l'ECG** est vers l'âge de 3 à 4 semaines, et il semble préférable de connecter les câbles ECG à la machine avant d'appliquer les électrodes au nouveau-né car la fréquence cardiaque acquise est plus rapide.⁹³ La formule de Bazett reste bien adaptée à cette population, la valeur seuil du QTc étant de 460 ms.⁹⁴

Bien que les mécanismes physiopathologiques exacts par lesquels les hormones sexuelles influencent l'intervalle QTc ne soient pas connus, **la testostérone – et donc la puberté – semble raccourcir l'intervalle QTc.**⁹⁵ Il existe donc un effet significatif de l'âge et du sexe sur l'intervalle QTc dans le SQTl, et l'âge de 12 à 14 ans est une période de transition importante, particulièrement chez **les patients SQTl 2 qui doivent être étroitement surveillés pendant les périodes de changements des concentrations d'hormones** sexuelles, car ils sont plus sensibles à ces variations que les patients SQTl 1.⁹⁶

V) SUIVI

1) Objectif

- Améliorer le pronostic et la qualité de vie,
- Apprécier l'évolution et rechercher l'apparition de symptômes qui modifieraient le risque rythmique.
- Répondre aux interrogations du patient et de son entourage, accompagner, soutenir,
- Gérer les éventuelles complications du défibrillateur ou du DAI
- Permettre au patient de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, social et professionnel,
- Accompagner le patient et sa famille pour les actes de la vie sociale et en particulier les relations avec les assurances
- Conseiller et accompagner les parents dans le parcours scolaire

2) Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes que ceux indiqués dans les sections III.2 et IV.2.

3) Suivi clinique et paraclinique

(a) Chez les enfants

- Consultation de cardiologie et ECG : 1 à 2 par an
- Holter : 1 par an. Il permet de surveiller :
 - le bêta blocage (la fréquence cardiaque de repos doit être à 60/mn)
 - l'existence d'ESV
 - la durée du QTc
- Épreuve d'effort : une par an à une fréquence cardiaque maximale < 70 % fréquence maximale théorique.
- L'échocardiographie doit être réalisée en vue de l'adressage à un centre spécialisé (centre de référence, centre de compétence)

(b) Chez les adultes

- Consultation cardiologique et ECG : 1 par an
 - Holter : tous 12 à 18 mois
 - Épreuve d'effort : en fonction du contexte clinique, pour vérifier le bêtablocage et la normalité du QT en phase de récupération (révélation ou majoration des anomalies de repolarisation dans le SLQT 1 et le SLQT 2 lorsque la dose de bêtabloquant est non optimale).⁹⁷
- 4) Hospitalisation pour pose ou remplacement ou contrôle du défibrillateur ou du DAI chez les patients qui ont été implantés

Annexe 1 - Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Isabelle DENJOY (CRMR Maladies Cardiaques Héritaires ou Rares, Hôpital Bichat APHP) et le Pr Vincent PROBST (CRMR Maladies Cardiaques Héritaires ou Rares, CHU Nantes),

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Isabelle DENJOY, cardiologie, Paris

Pr Vincent PROBST, cardiologie, Nantes

Relecteurs et correcteurs :

Pr Philippe CHEVALIER (Lyon, Hôpital Lyon Sud HCL, cardiologue)

Pr Jean Claude DEHARO (Marseille, Hôpital de la Timone, cardiologue)

Pr Fabrice EXTRAMANIA (Paris, hôpital Bichat, cardiologue)

Dr Véronique FRESSART (Paris, Hôpital Pitié Salpêtrière, biologiste moléculaire)

Pr Jean Sylvain HERMIDA (Amiens, Hôpital Sud, cardiologue)

Pr Antoine LEENHARDT (Paris, Hôpital Bichat, cardiologue)

Dr Philippe MABO (Rennes, hôpital Pontchaillou, cardiologue)

Dr Isabelle MAGNIN POULL (Nancy, Hôpitaux de Brabois, cardiologue)

Dr Alice MALTRET (Paris, CCML, cardiopédiatre)

Pr Philippe MAURY (Toulouse, Hôpital Purpan, cardiologue)

Pr Jean Louis PASQUIE (Montpellier, CHU, cardiologue)

Pr Frédéric SACHER (Bordeaux - GH Sud Haut-Lévêque - Hôpital Cardiologique, cardiologue)

Dr Angélique Rouyer, médecin généraliste, Geneston

Marie Hélène Marcardet (Paris, Hôpital Bichat, Psychologue)

Francoise PELISSIER (Paris, Association AMRYC)

Sophie PIERRE (Paris, Association AMRYC)

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Protocole National de Diagnostic et de Soins - Syndrome du QT long

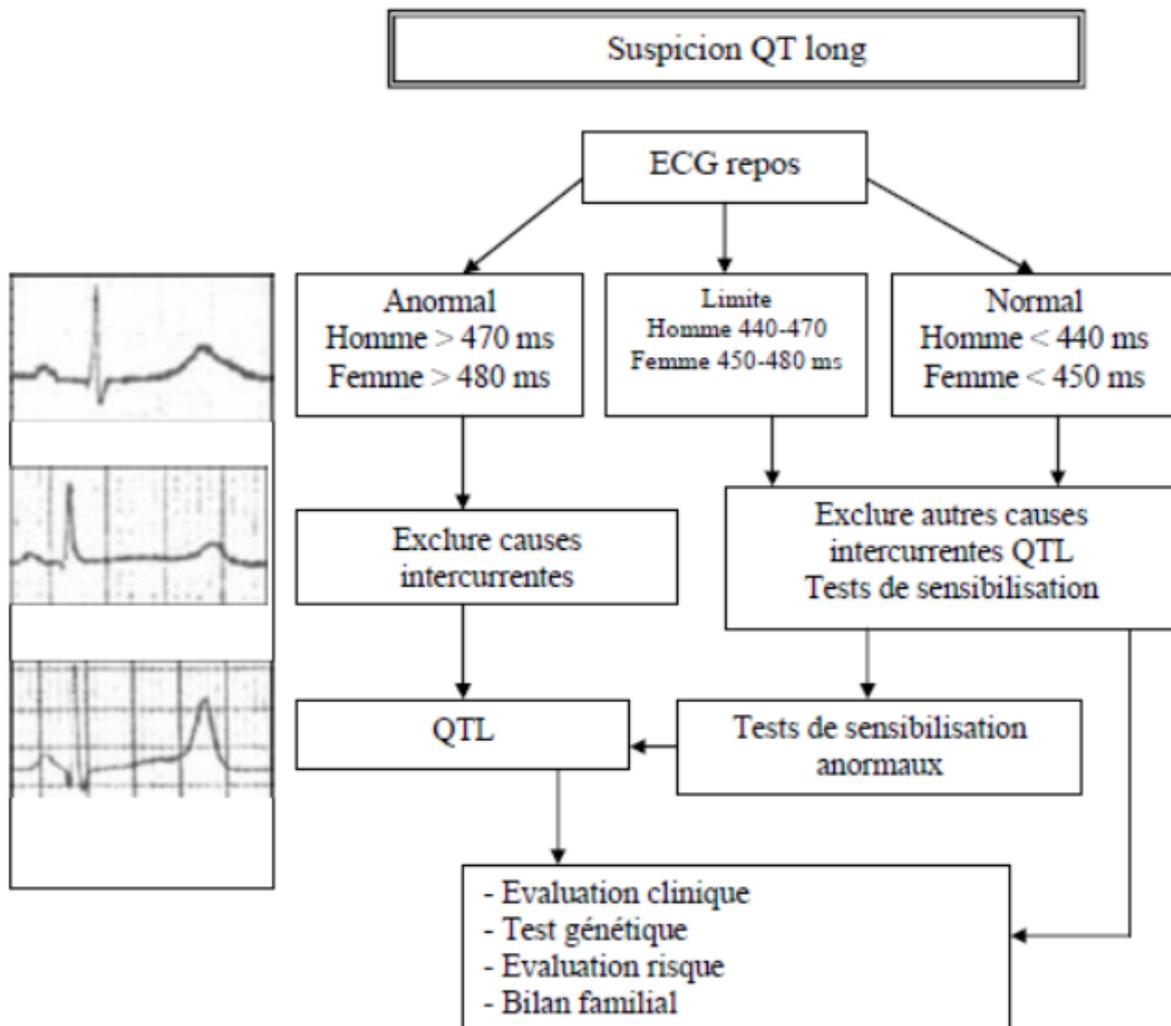
Annexe 2 - Coordonnées des centres de référence, des centres de compétences et de l'association de patients

NOM, prénom	Service, association	Adresse	Téléphone 1	Téléphone 2	Courriel, site	Autre
CENTRES DE RÉFÉRENCE						
Pr Philippe CHEVALIER	Service de rythmologie cardiaque	Hospices Civils de Lyon CHU de Lyon - GH Est Hôpital Louis Pradel 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	04 72 35 76 89	04 72 35 75 65 04 72 68 49 73	philippe.chevalier@chu-lyon.fr	
Pr Antoine LEENHARDT	Service de Cardiologie	Hôpital Bichat – Claude-Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 Paris	01 40 25 86 69	01 40 25 82 36	antoine.leenhardt@aphp.fr	
Pr Vincent PROBST	Centre de référence Maladies rythmiques cardiaques Institut du thorax Clinique cardiologique et des maladies vasculaires	CHU de Nantes Hôpital Nord Guillaume et René Laënnec Bd Jacques-Monod - Saint- Herblain 44093 NANTES CEDEX 1	02 40 16 57 14		vincent.probst@chu-nantes.fr	
Pr Frédéric SACHER	Service Pr Haissaguerre Unité du Pr Jais	CHU de Bordeaux Hôpital Cardiologique GH Sud Haut-Lévêque 33604 PESSAC CEDEX	05 57 65 63 56	05 56 79 56 79	frederic.sacher@chu-bordeaux.fr	

Protocole National de Diagnostic et de Soins - Syndrome du QT long

NOM, prénom	Service, association	Adresse	Téléphone 1	Téléphone 2	Courriel, site	Autre
CENTRES DE COMPÉTENCE						
Dr Estelle COLIN	Service de génétique Consultations de cardiologie	CHU Angers 4 rue Larrey 49933 ANGERS Cedex 9	02 41 35 45 47		@	
Pr Jean-Sylvain HERMIDA	Service de cardiologie	CHU d'Amiens Hôpital Sud Avenue René Laennec 80054 AMIENS Cedex 01	03 22 08 72 30		rythmologie@chu-amiens.fr	
Pr Xavier JEUNEMAITRE	Service de Génétique	CHU Paris IdF Hôpital Européen Georges Pompidou 20 rue Leblanc 75015 PARIS	01 49 81 22 53			
Pr Didier LACOMBE	Service de génétique clinique	CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX Cedex	05 56 79 61 31			
Pr Jacques MANSOURATI	Service cardiologie	CHU de Brest Bd Tanguy Prigent 29609 BREST Cedex	02 98 34 73 73			
Dr Gilles MORIN	Service de Génétique	CHU d'Amiens Hôpital Sud Avenue René Laennec 80054 AMIENS Cedex 01	03 22 66 87 31			
AMRYC : Association des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque		85 avenue de Ségur 75015 Paris	06 15 17 16 38		contact@amryc.org http://www.amryc.org	

Annexe 3 - Arbre décisionnel en vue du diagnostic et de la prise en charge du SQT



Résumé de la prise en charge.

Annexe 4 - Liens et outils utiles

Médicaments susceptibles d'allonger le QT : liste gratuitement disponible et tenue à jour, en anglais et en espagnol) sur <https://www.crediblemeds.org/>)

- Site internet de la Filière Cardiogen : <https://www.filiere-cardiogen.fr>



- Il comporte diverses informations ou documents, dont les coordonnées des centres experts en France.
- Dans la continuité de sa mission de communication thérapeutique, éducative et préventive, la Filière Cardiogen a conçu un livret imagé entièrement dédié aux enfants atteints du Syndrome du QT long qui survient majoritairement chez le sujet très jeune, souvent dès la naissance.

Ce livret attractif et ludique aidera l'enfant atteint du SCTL à vivre mieux et à évoluer plus sereinement avec sa maladie dans un environnement averti. Il peut être téléchargé sur le site à :

http://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2015/06/LIVRETQTlongenfants_final_hd_web.pdf

- Le Centre National de Ressources Psychologiques : on peut contacter une psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation au 01 42 16 13 62 ou par mail à psychologues@filiere-cardiogen.fr
- Association de patients :
Association des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque – AMRYC
85 avenue de Ségur 75015 Paris
<https://amryc.org/>
Courriel : contact@amryc.org

Annexe 5 – Références majeures

NB : ces références majeures (classées ici par ordre alphabétique du premier auteur) sont "appelées" dans le texte ; elles sont donc également présentes dans la liste bibliographique qui suit.

Ahn J, Kim HJ, Choi JI, Lee KN, Shim J, Ahn HS, Kim YH. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One*. **2017** Oct 23;12(10):e0185680. doi: 10.1371/journal.pone.0185680. PMID: 29059199; PMCID: PMC5653191.

Cuneo BF, Kaizer AM, Clur SA, Swan H, Herberg U, Winbo A, Rydberg A, Haugaa K, Etheridge S, Ackerman MJ, Dagradi F, Killen SAS, Wacker-Gussmann A, Benson DW, Wilde AAM, Pan Z, Lam A, Spazzolini C, Horigome H, Schwartz PJ; Fetal LQTS Consortium. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: findings from a multicenter international study. *Am J Obstet Gynecol*. **2020** Mar;222(3):263.e1-263.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.004. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520628.

Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, Polonsky B, Lowenstein C, Cutter K, Lopes C, Zareba W, Moss AJ. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. **2018** May;23(3):e12537. doi: 10.1111/anec.12537. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29504689; PMCID: PMC5980697.

Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, Leong-Sit P, Gula LJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **2011** Dec; 4(6):958-64. doi: 10.1161/CIRCEP.111.965947. PMID: 22203660. → ABSENCE DE RESUME / D INFO
Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. **2021** Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605. PMID: 32860412.

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. **2015** Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.

Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. **Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement** on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. **2013** Dec;10(12):e85-108. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.021. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23916535.

Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. **HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement** on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. **2013** Dec;10(12):1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014. Epub 2013 Aug 30. PMID: 24011539.

Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, Owen HJ, Bos KM, Kruisselbrink T, Ackerman MJ. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* **2017** Jul 25;70(4):453-62. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046. PMID: 28728690.

Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* **2013** Jul 16;62(3):169-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044. Epub 2013 May 15. PMID: 23684683; PMCID: PMC3710520.

Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2012** (Aug 1);5(4):868-77.

Wallace E, Howard L, Liu M, O'Brien T, Ward D, Shen S, Prendiville T. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol.* **2019** Oct;40(7):1419-30. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31440766; PMCID: PMC6785594.

Références bibliographiques

- ¹ Journal officiel de la République française 2011 01 21 Décret no 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. NOR ETSS1027111D
- ² 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 Jul;54(1):59-68. doi: 10.1016/0002-8703(57)90079-0. PMID: 13435203.
- ³ Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespola L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009 Nov 3;120(18):1761-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19841298; PMCID: PMC2784143. → VERIF GERARD ONGLET REVUE LITTERAIRE
- ⁴ Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 (Aug 1);5(4):868-77. → VERIF GERARD ONGLET REVUE LITTERAIRE
- ⁵ Refsgaard L, Holst AG, Sadjadieh G, Haunso S, Nielsen JB, Olesen MS. High prevalence of genetic variants previously associated with LQT syndrome in new exome data. *Eur J Hum Genet.* 2012 Aug. 20(8):905-8. → VERIF GERARD ONGLET REVUE LITTERAIRE
- ⁶ Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 16;62(3):169-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044. Epub 2013 May 15. PMID: 23684683; PMCID: PMC3710520. → VERIF GERARD ONGLET REVUE LITTERAIRE
- ⁷ Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. Executive summary: HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013 Dec;10(12):e85-108. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.021. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23916535.
- ⁸ Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J.* 1985;109(2):399-411 .
- ⁹ Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, Owen HJ, Bos KM, Kruisselbrink T, Ackerman MJ. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 25;70(4):453-62. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046. PMID: 28728690.
- ¹⁰ Bastiaenen R, Behr ER. Sudden death and ion channel disease: pathophysiology and implications for management. *Heart* Sep 2011;97:1365-72. → Abstract très court : pas d'information
- ¹¹ Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012;125:620-37.
- ¹² Amoretti R, Toussaint JF. Cœur et sport. *EMC* 2013 (11);8 (4);11-052-C-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568\(13\)50547-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(13)50547-X)
- ¹³ Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, Robinson JL, Goldenberg I, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L (2007) Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 49(10):1092-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.054> → VERIF GERARD ONGLET ETUDE
- ¹⁴ Schwartz PJ. Gene-specific lethality of arrhythmic events in the long QT syndrome? A message from the International Registry. *Eur Heart J* 1999;20:1137- 9.
- ¹⁵ Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation.* 2018;138(21):2345-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943
- ¹⁶ Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2613e20 → VERIF GERARD ONGLET ETUDE
- ¹⁷ Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:413-21.

- ¹⁸ Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B, Levitas A, Wagshal A, Katz A, Fourey D, Zeltser D, Oliva A, Pollevick GD, Antzelevitch C, Rozovski U. Provocation of sudden heart rate oscillation with adenosine exposes abnormal QT responses in patients with long QT syndrome: a bedside test for diagnosing long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(4):469-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehi460. Epub 2005 Aug 16. PMID: 16105845; PMCID: PMC1474076. → VERIF GERARD ONGLET ETUDE
- ¹⁹ Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, 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;55:1955-61.
- ²⁰ Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011 Jun;8(6):864-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.01.048. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21315846.
- ²¹ Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, Leong-Sit P, Gula LJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Dec; 4(6):958-64. doi: 10.1161/CIRCEP.111.965947. PMID: 22203660.
- ²² Muñoz-Esparza C, Zorio E, Domingo Valero D, Peñafiel-Verdú P, Sánchez-Muñoz JJ, García-Molina E, Sabater M, Navarro M, San-Román I, Pérez I, Santos JJ, Cabañas-Perianes V, Valdés M, Pascual D, García-Alberola A, Gimeno Blanes JR. Value of the "Standing Test" in the Diagnosis and Evaluation of Beta-blocker Therapy Response in Long QT Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Nov;70(11):907-14. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.006. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28233664.
- ²³ Finlay MC, Lambiase PD, Ben-Simon R, Taggart P. Effect of mental stress on dynamic electrophysiological properties of the endocardium and epicardium in humans. *Heart Rhythm* 2016;13:175-82.
- ²⁴ Etienne P, Huchet F, Gaborit N, Barc J, Thollet A, Kyndt F, Guyomarch B, Le Marec H, Charpentier F, Schott JJ, Redon R, Probst V, Gourraud JB. Mental stress test: a rapid, simple, and efficient test to unmask long QT syndrome. *Europace*. 2018 Dec 1;20(12):2014-2020. doi: 10.1093/europace/euy078. PMID: 29688407.
- ²⁵ Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez Chavez L, Iturralde Torres P, Cruz F FE, Centurión OA, Fujiki A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005; 2:569-74. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.02.011
- ²⁶ Bazett HZ. An analysis of the time relationship of electrocardiograms. *Heart rhythm*. 1920; 7:353-70.
- ²⁷ Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Medica Scand*. 1920;53:489. doi:10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.x : article en allemand
- ²⁸ Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992;70:797-801. doi: 10.1016/0002-9149(92)90562-D
- ²⁹ Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol*. 2004;93:1017-21. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.055
- ³⁰ Hodges MS, Salerno D, Erlie D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:694
- ³¹ Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014. Epub 2013 Aug 30. PMID: 24011539.

- ³² Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):2929-34. doi: 10.1161/01.cir.92.10.2929. PMID: 7586261.
- ³³ Sugrue A, Rohatgi RK, Bos M, Vaidya VR, Asirvatham SJ, Noseworthy PA, Ackerman MJ. Clinical Significance of Early Repolarization in Long QT Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 Sep;4(9):1238-acquis44. doi: 10.1016/j.jacep.2018.06.007. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30236400.
- ³⁴ Zellerhoff S, Pistulli R, Mönnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Köbe J, Steinbeck G, Kääh S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Böcker D, Kirchhof P. Atrial Arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Apr;20(4):401-7. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01339.x. Epub 2008 Oct 27. PMID: 19017345.
- ³⁵ Couderc JP, Garnett C, Li M, Handzel R, McNitt S, Xia X, Polonsky S, Zareba W. Highly automated QT measurement techniques in 7 thorough QT studies implemented under ICH E14 guidelines. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011 Jan;16(1):13-24. doi: 10.1111/j.1542-474X.2010.00402.x. PMID: 21251129; PMCID: PMC3076006.
- ³⁶ Immanuel SA, Sadrieh A, Baumert M, Couderc JP, Zareba W, Hill AP, Vandenberg JI. T-wave morphology can distinguish healthy controls from LQTS patients. *Physiol Meas*. 2016 Sep;37(9):1456-73. doi: 10.1088/0967-3334/37/9/1456. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27510854.
- ³⁷ Page A, McNitt S, Xia X, Zareba W, Couderc JP. Population-based beat-to-beat QT analysis from Holter recordings in the long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 2017 Nov-Dec;50(6):787-791. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.008. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28919217; PMCID: PMC6366849.
- ³⁸ Robyns T, Willems R, Vandenberg B, Ector J, Garweg C, Kuiperi C, Breckpot J, Corveleyn A, Janssens S, Heidbuchel H, Nuyens D. Individualized corrected QT interval is superior to QT interval corrected using the Bazett formula in predicting mutation carriage in families with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2017 Mar;14(3):376-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.11.034. PMID: 28212739.
- ³⁹ Follansbee CW, Beerman L, Arora G. Automated QT analysis on Holter monitors in pediatric patients can differentiate long QT syndrome from controls. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 Jan;41(1):50-56. doi: 10.1111/pace.13244. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29219203.
- ⁴⁰ Ogawa Y, Tanaka T, Kido S. Maximum QTc on Holter electrocardiography in children. *Pediatr Int*. 2018 Jun;60(6):507-12. doi: 10.1111/ped.13556. PMID: 29575607.
- ⁴¹ Page A, Aktas MK, Soyata T, Zareba W, Couderc JP. "QT clock" to improve detection of QT prolongation in long QT syndrome patients. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):190-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.037. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26334569; PMCID: PMC4698188.
- ⁴² Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320108.
- ⁴³ Takasugi N, Takasugi M, Goto H, Kuwahara T, Nakashima T, Kubota T, Kanamori H, Kawasaki M, Nishigaki K, Minatoguchi S, Verrier RL. Significance of T-wave inversion triggered by spontaneous atrial premature beats in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2018 Jun;15(6):860-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.003. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29427819.
- ⁴⁴ El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Congenital Long QT syndrome and torsade de pointes. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017 Nov;22(6):e12481. doi: 10.1111/anec.12481. Epub 2017 Jul 2. PMID: 28670758; PMCID: PMC6931590.
- ⁴⁵ Sugrue A, Noseworthy PA, Kremen V, Bos JM, Qiang B, Rohatgi RK, Sapir Y, Attia ZI, Brady P, Caraballo PJ, Asirvatham SJ, Friedman PA, Ackerman MJ. Automated T-wave analysis can differentiate acquired QT prolongation from congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive*

Electrocardiol. 2017 Nov;22(6):e12455. doi: 10.1111/anec.12455. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28429460; PMCID: PMC6931613.

⁴⁶ Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, Behr E, Sharma S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur Heart J*. 2007 Dec;28(23):2944-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehm404. Epub 2007 Oct 18. PMID: 17947213.

⁴⁷ MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, French JK, Crozier I, Shelling AN, et al. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. *Ann Emerg Med* 2009;54:26–32.

⁴⁸ Waddell-Smith KE, Skinner JR; members of the CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the Diagnosis and Management of Familial Long QT Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016 Aug;25(8):769-76. doi: 10.1016/j.hlc.2016.01.020. Epub 2016 Mar 5. PMID: 27262388.

⁴⁹ Wallace E, Howard L, Liu M, O'Brien T, Ward D, Shen S, Prendiville T. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol*. 2019 Oct;40(7):1419-30. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31440766; PMCID: PMC6785594.

⁵⁰ Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature)]. *Clin Pediatr. (Bologna)*. 1963;45:656–83. Pas d'abstract disponible

⁵¹ Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:103–06. Pas d'abstract disponible

⁵² Romano C, Gemme G, Pongiglione R. [Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature)]. *Clin Pediatr. (Bologna)*. 1963;45:656–83.

⁵³ Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:103–06.

⁵⁴ Association des praticiens de génétique moléculaire. Maladies rythmiques héréditaires. 2017 19 mai). Version 1, page 3.

https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_131_Maladies_rythmiques_hereditaires.pdf

⁵⁵ Orphanet. Syndrome de Timothy. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=65283. Consulté le 4/11/2020.

⁵⁶ Orphanet. Jervell and Lange-Nielsen syndrome. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=90647. Consulté le 1/11/2020.

⁵⁷ Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenberg EA, Feilotter H, Amenta S, Mazza D, Bikker H, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2020;141:418–28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132

⁵⁸ Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:51-9.

⁵⁹ Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, Mason JW. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 19;42(10):1777-82. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.006. PMID: 14642687.

⁶⁰ 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;25:1405-11.

⁶¹ Ahn J, Kim HJ, Choi JI, Lee KN, Shim J, Ahn HS, Kim YH. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 23;12(10):e0185680. doi: 10.1371/journal.pone.0185680. PMID: 29059199; PMCID: PMC5653191.

⁶² Steinberg C, Padfield GJ, Al-Sabeq B, Adler A, Yeung-Lai-Wah JA, Kerr CR, Deyell MW, Andrade JG, Bennett MT, Yee R, Klein GJ, Green M, Laksman ZW, Krahn AD, Chakrabarti S. Experience with bisoprolol in long-QT1 and long-QT2 syndrome. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016 Nov;47(2):163-70. doi: 10.1007/s10840-016-0161-2. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27394160.

⁶³ Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(4):210-22. doi: 10.2174/1574884713666180223123947. PMID: 29473523.

- ⁶⁴ Patel C, Antzelevitch C. Pharmacological approach to the treatment of long and short QT syndromes. *Pharmacol Ther.* 2008 Apr;118(1):138-51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.02.001. PMID: 18378319; PMCID: PMC2386155.
- ⁶⁵ Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina CR, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation.* 2016 Sep 20;134(12):872-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021823. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27566755; PMCID: PMC5030177.
- ⁶⁶ Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, Polonsky B, Lowenstein C, Cutter K, Lopes C, Zareba W, Moss AJ. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018 May;23(3):e12537. doi: 10.1111/anec.12537. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29504689; PMCID: PMC5980697.
- ⁶⁷ Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, Novelli V, Baiardi P, Bagnardi V, Etheridge SP, Napolitano C, Priori SG. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 8;67(9):1053-1058. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.033. PMID: 26940925; PMCID: PMC4773513.
- ⁶⁸ Li G, Zhang L. The role of mexiletine in the management of long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2018 Nov-Dec;51(6):1061-5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.08.035. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30497731.
- ⁶⁹ Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J.* 2016;80(2):340-5. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0984. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26632536.
- ⁷⁰ Chorin E, Taub R, Medina A, Flint N, Viskin S, Benhorin J. Long-term flecainide therapy in type 3 long QT syndrome. *Europace.* 2018 Feb 1;20(2):370-6. doi: 10.1093/europace/euw439. PMID: 28339995.
- ⁷¹ Chorin E, Hu D, Antzelevitch C, Hochstadt A, Belardinelli L, Zeltser D, Barajas-Martinez H, Rozovski U, Rosso R, Adler A, Benhorin J, Viskin S. Ranolazine for Congenital Long-QT Syndrome Type III: Experimental and Long-Term Clinical Data. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Oct;9(10):e004370. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004370. PMID: 27733495; PMCID: PMC5119553.
- ⁷² Priori S, Denjoy I, Blair C, Hellawell J, Satler CA, Ackerman MJ. Abstract 15437: A Phase 3 Single-Blind Study of Eleclazine in Subjects With Type 3 Long QT Syndrome. Originally published 8 Jun 2018. *Circulation.* 2017;136:A15437.
- ⁷³ Zienciuk-Krajka A, Sterliński M, Filipecki A, Owczuk R, Bednarek J, Kempa M, Sielski S, Dziduszko M, Mitkowski P, Kaźmierczak J, Kuśnierz J, Michałkiewicz D, Stec SM, Gułaj M, Majcherek R, Lubiński A, Raczak G. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with long QT syndrome: a multicentre study. *Kardiol Pol.* 2018;76(12):1687-1696. doi: 10.5603/KP.a2018.0177. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30251242.
- ⁷⁴ Schwartz PJ, De Ferrari GM, Pugliese L. Cardiac sympathetic denervation 100years later: Jonnesco would have never believed it. *Int J Cardiol.* 2017 Jun 15;237:25-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.020. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28318666.
- ⁷⁵ Li K, Yang J, Guo W, Lv T, Guo J, Li J, Zhang P. Video-Assisted Thoracoscopic Left Cardiac Sympathetic Denervation in Chinese Patients with Long QT Syndrome. *Int Heart J.* 2018 Nov 28; 59(6):1346-51. doi: 10.1536/ihj.17-727. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30369582.
- ⁷⁶ Kelle AM, Bos JM, Etheridge SP, Cannon BC, Bryant RM, Johnson JN, Ackerman MJ. Cardiac transplantation in children and adolescents with long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2017 Aug;14(8):1182-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.04.023. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28416468.
- ⁷⁷ Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific

Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605. PMID: 32860412.

⁷⁸ Takahashi K, Nabeshima T, Nakayashiro M, Ganaha H. QT Dynamics During Exercise in Asymptomatic Children with Long QT Syndrome Type 3. *Pediatr Cardiol*. 2016 Jun;37(5):860-7. doi: 10.1007/s00246-016-1360-4. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26921063.

⁷⁹ Hadley D, Hsu D, Pickham D, Drezner JA, Froelicher VF. QT Corrections for Long QT Risk Assessment: Implications for the Preparticipation Examination. *Clin J Sport Med*. 2019 Jul;29(4):285-91. doi: 10.1097/JSM.0000000000000522. PMID: 31241530.

⁸⁰ Auerbach DS, Biton Y, Polonsky B, McNitt S, Gross RA, Dirksen RT, Moss AJ. Risk of cardiac events in Long QT syndrome patients when taking antiseizure medications. *Transl Res*. 2018 Jan;191:81-92.e7. doi: 10.1016/j.trsl.2017.10.002. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29121487; PMCID: PMC5733703.

⁸¹ European medicines agency. Autorisation de mise sur le marché refusée. 10 novembre 2017. [EMA/729957/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-fanaptum-iloperidone_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-fanaptum-iloperidone_fr.pdf)

⁸² Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018 Mar-Apr;59(2):105-22. doi: 10.1016/j.psych.2017.10.009. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29275963.

⁸³ Wang M, Szepietowska B, Polonsky B, McNitt S, Moss AJ, Zareba W, Auerbach DS. Risk of Cardiac Events Associated With Antidepressant Therapy in Patients With Long QT Syndrome. *Am J Cardiol*. 2018 Jan 15;121(2):182-187. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.10.010. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29174490; PMCID: PMC5742310.

⁸⁴ Martin D pour l'Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé. Lettre au Pr Raoult et au Pr P. Brouqui. 24 octobre 2020.

⁸⁵ O'Hare M, Maldonado Y, Munro J, Ackerman MJ, Ramakrishna H, Sorajja D. Perioperative management of patients with congenital or acquired disorders of the QT interval. *Br J Anaesth*. 2018 Apr;120(4):629-644. doi: 10.1016/j.bja.2017.12.040. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29576105.

⁸⁶ Gardiner HM, Belmar C, Pasquini L, et al. Fetal ECG: a novel predictor of atrioventricular block in anti-Ro positive pregnancies. *Heart*. 2007; 93(11):1454-1460. PubMed 17085531.

⁸⁷ Clur SB, Vink AS, Etheridge SP, Robles de Medina PG, Rydberg A, Ackerman MJ, Wilde AA, Blom NA, Benson DW, Herberg U, Donofrio MT, Cuneo BF. Left Ventricular Isovolumetric Relaxation Time Is Prolonged in Fetal Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Apr;11(4):e005797. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005797. PMID: 29654130.

⁸⁸ Cuneo BF, Strasburger JF, Wakai RT. The natural history of fetal long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 2016 Nov-Dec;49(6):807-13. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.023. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27539165; PMCID: PMC5159227.

⁸⁹ Cuneo BF, Kaizer AM, Clur SA, Swan H, Herberg U, Winbo A, Rydberg A, Haugaa K, Etheridge S, Ackerman MJ, Dagradi F, Killen SAS, Wacker-Gussmann A, Benson DW, Wilde AAM, Pan Z, Lam A, Spazzolini C, Horigome H, Schwartz PJ; Fetal LQTS Consortium. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: findings from a multicenter international study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;222(3):263.e1-263.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.004. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520628.

⁹⁰ Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart*. 2017 Sep;103(17):1374-9. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310617. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28292826.

⁹¹ Salem JE, Dureau P, Bachelot A, Germain M, Voiriot P, Lebourgeois B, Trégouët DA, Hulot JS, Funck-Brentano C. Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in

Healthy Nonmenopausal Women. *JAMA Cardiol.* 2018 Sep 1;3(9):877-882. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2251. PMID: 30073300; PMCID: PMC6233640.

⁹² Van Niekerk C, Van Deventer BS, du Toit-Prinsloo L. Long QT syndrome and sudden unexpected infant death. *J Clin Pathol.* 2017 Sep;70(9):808-813. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204199. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28663329.

⁹³ Sarquella-Brugada G, Cesar S, Zambrano MD, Fernandez-Falgueras A, Fiol V, Iglesias A, Torres F, Garcia-Algar O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Electrocardiographic Assessment and Genetic Analysis in Neonates: a Current Topic of Discussion. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(1):30-37. doi: 10.2174/1573403X14666180913114806. PMID: 30210005; PMCID: PMC6367699.

⁹⁴ Stramba-Badiale M, Karnad DR, Goulene KM, Panicker GK, Dagradi F, Spazzolini C, Kothari S, Lokhandwala YY, Schwartz PJ. For neonatal ECG screening there is no reason to relinquish old Bazett's correction. *Eur Heart J.* 2018 Aug 14;39(31):2888-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehy284. PMID: 29860404.

⁹⁵ Vink AS, Clur SB, Wilde AAM, Blom NA. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Jan;28(1):64-75. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.012. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28869094.

⁹⁶ Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents With Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Apr;10(4):e004645. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004645. PMID: 28356306.

⁹⁷ Mascia G, Arbelo E, Solimene F, Giaccardi M, Brugada R, Brugada J. The long-QT syndrome and exercise practice: The never-ending debate. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 Mar;29(3):489-496. doi: 10.1111/jce.13410. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29292852.