



**HAL**  
open science

# Apport de la mesure de la fenêtre électromécanique dans le syndrome du QT long congénital

Maxime Churet

► **To cite this version:**

Maxime Churet. Apport de la mesure de la fenêtre électromécanique dans le syndrome du QT long congénital. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02414655

**HAL Id: dumas-02414655**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02414655>**

Submitted on 16 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
UFR des sciences médicales

Année 2019 – Thèse N° 3006

*Apport de la mesure de*  
La **Fenêtre Electro-Mécanique**  
*dans le syndrome du QT long congénital*

**Thèse soutenue le 15 février 2019**

pour l'obtention du  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par **Monsieur Maxime CHURET**  
né le 17/02/1989 à Perpignan

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Josselin DUCHATEAU

Jury :

Monsieur le Professeur Frédéric SACHER, président  
Monsieur le Professeur Pierre BORDACHAR, rapporteur  
Madame le Docteur Méléze HOCINI, juge  
Monsieur le Docteur Olivier GEOFFROY, juge





# Remerciements

---

Monsieur le Professeur **Frédéric Sacher**, *président du jury*.

Tu me fais l'honneur de présider ma thèse. Ma passion pour la rythmologie s'est véritablement déclenché lors de mes premiers staffs ECG. Je garde en exemple l'effort de cohérence que tu nous as toujours demandé de garder, fondement essentiel d'une objectivité scientifique qui te fait honneur (« je peux tout entendre, mais il me faut des arguments »). Merci pour ta disponibilité et ton ouverture d'esprit.

Monsieur le Docteur **Josselin Duchateau**, *directeur*.

Tu es non seulement à l'origine de cette thèse, mais ton soutien permanent et tes lumières ont éclairés ma démarche tout au long de ce travail. Tes qualités ne peuvent que tirer vers le haut ceux qui te côtoient. J'espère pouvoir continuer à travailler avec toi sur d'autres projets. Je mesure la chance que j'ai eu de t'avoir comme directeur. Irremplaçable.

Monsieur le Professeur **Pierre Bordachar**, *rapporteur*.

Ton implication dans l'apprentissage de notre discipline est inégalable. Ton impact pédagogique sur les futurs rythmologues que nous sommes est énorme. Merci pour les valeurs de travail et de respect que tu nous transmets. Te prendre en exemple doit me permettre de ne jamais baisser les bras. J'espère pouvoir m'appuyer sur tes conseils pour développer le futur de l'internat de cardiologie à la Réunion.

Madame le Docteur **Mélèze Hocini**, *juge*.

Vous me faites l'honneur de juger ma thèse aujourd'hui. Vous êtes en avance sur votre temps. Rien n'a l'air insurmontable pour vous. Votre capacité à faire avancer la science est un exemple pour moi. Je vous remercie pour votre soutien.

Monsieur le Docteur **Olivier Geoffroy**, *juge*.

Tu es un modèle de bienveillance et de rigueur. Qualités qui te font honneur dans le service. Tu es à l'origine du développement de la rythmologie à la Réunion ; sans toi je ne serai donc pas où j'en suis. Je suis impatient de commencer à travailler avec toi et toute l'équipe. Merci d'avoir accepté de juger cette thèse.

Messieurs les Docteurs **Christophe Jeannot, Gaël Clérici, Nicolas Dijoux, Guillaume Caudron, Annaëlle Mathé & François Wiart.**

Vous avez commencé et terminé de m'enseigner la cardiologie. Je me suis tellement régalé que vous m'avez donné l'envie de continuer avec vous depuis le début. J'espère pouvoir vous rendre un peu de tout ce que vous m'avez apporté.

A Monsieur le Docteur **Christophe Pouillot** et à toute l'équipe de Sainte-Clotilde.  
Vous m'avez montré que la coronarographie et le privé pouvait rimer avec réflexion et empathie. Merci.

A Monsieur le Professeur **Arnaud Winer.**

Tu es à l'origine de ce qu'est devenu l'internat à la Réunion : respect. Et tu m'as permis de trouver un écho à l'envie que j'avais de m'impliquer pour le futur de l'internat de cardiologie à la Réunion.

Aux Docteurs **Prune Gaillard & Romain Boulestreau.**

La team qui devait gérer l'autre team... pas facile tous les jours j'imagine !  
En tout cas, merci de m'avoir prouvé que le parfait équilibre entre travail et plaisir était bien possible.

A **tous les Professeurs et Docteurs de Haut-Lévêque**, sans qui je n'aurai pas reçu cette formation de qualité.

A **tous les réanimateurs du service de réa poly de Saint-Pierre**, bel exemple pour le futur.

A **toutes les équipes soignantes** du 3<sup>ème</sup> ouest de Haut-lévêque et du service de cardiologie de Saint-Pierre.

**A mes parents.**

Je vous dois tout. Merci pour les valeurs de respect, d'équilibre et d'humilité dans lesquelles vous nous avez éduqué. Plus j'avance, plus je réalise à quel point vous êtes forts. Pensez à vous-même et comptez sur nous maintenant.

**A ma grande sœur.**

Tant que tu seras dans le coin, il ne pourra rien m'arriver je crois. Tu as été, et es toujours, une vraie grande sœur pour moi, et une grande Femme pour tout le monde. Ton ébullition intellectuelle est ta plus grande force.

**A mon grand frère.**

Tu es unique. Par ta tolérance, ton ouverture d'esprit et ton génie (oui). Tu n'as pas idée de de l'influence que tu as eu sur moi... et ce même avant que tu sois champion du monde aux pénos en 2011. Ton humilité te sublime.

**A Seb.**

Merci pour toute cette générosité et cette énergie que tu nous distribue depuis que j'ai 10 ans. Et au-delà de ça, tu as tellement fait preuve d'intelligence dans les moments importants.. Merci. Ne change rien, et surtout pas de belle-famille.

**A Amy.**

Merci d'être toujours à l'écoute et de bonne humeur. Merci d'avoir rencontré mon frère. Merci de donner autant autour de toi. Tu es brillante. Le monde entier devrait te remercier Amy Baty parce que tu es une faiseuse de bonheur.

**A mes grands-parents.**

A mamie **Alice**, que j'ai aimé à travers ma mère.

A papi **Joseph**, ton humilité et ta gentillesse seront toujours un exemple.

A mamie **Annette**, ma petite mamie. Tu es une grand-mère époustouflante.

A papi **Jacques**. C'est pour toi que nous sommes dans cette salle. Mes souvenirs à la montagne sont inestimables. Je t'ai toujours admiré. J'espère te faire honneur aujourd'hui.

**A toute ma famille bordelaise et aveyronnaise.** Merci pour les milliers de souvenirs.

**A ma marraine Jocelyne & à mon parrain Didier.** Pour votre amour.

**A ma très belle-famille.** Tous, sans exception.

**A Rapha.**

Ma source de vie. Tu m'as apporté une vision de la vie où les limites s'étendent selon les envies. Tu es lumineuse, et tous les gens qui te côtoient le savent. Je ne me rendrai jamais assez compte de la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés. Tu es merveilleuse, tous les jours. Je t'aime.

**A Pit, Ber, Cabé & Jojo.**

Oui je vous ai regroupé, vous n'aurez pas chacun votre mot ! Mais ne soyez pas déçus, c'est parce qu'au-delà de ce pourquoi je vous aime chacun séparément, je trouve toujours ça incroyable que nos vies se soient éloignées, mais nous jamais.

**A Tom & Marcus.**

Le GGDR survivra aux décennies, c'est certain maintenant. On n'a pas fini de se régaler !

**A Sarah & Bibi.**

Sans vous, la vie à la Réunion ne valait pas le coup d'être vécu.

**A Laurine, Antoine & Michou.**

**A Will & Nawel.**

**A Vince.**

**A Bapté, Bari, Sam, la Doublet', Romain D, Romain T, Nina, Igor & Anne-iris.**

**A Claire & Ju, Carole, La blonde, Hélène, Tom Ribes et tous les copains de Perpi.**

**A La meute, la seule, l'unique.**

**A Fatiha & Romain.**

**A ma famille réunionnaise : Jean-Marie, John, Natacha, Dimitri.**

**A tous mes co-internes actuels de réa. Très belle team.**

**A tous mes co-internes depuis le début. Paul, Marine, Emilie, Jean, Clément, Anne-so, Quentin, Asma, Amélie, Océane.**

# Résumé

---

Le syndrome du QT long congénital (SQTL) est une canalopathie touchant 1/2000 patients et responsable de morts subites par trouble du rythme ventriculaire grave. Le dépistage de cette maladie cardiaque repose sur la mesure du QT corrigé (QTc) à l'électrocardiogramme. Cependant, la mesure du QTc est parfois litigieuse, et est prise en défaut chez certains patients présentant un syndrome du QT long *frustré* (c'est-à-dire avec un QTc normal). Le test à l'adrénaline a été développé pour répondre à ces situations complexes et augmenter la sensibilité du diagnostic de SQTL.

Une première étude rétrospective sur 79 patients a donc été réalisée, avec pour objectif d'évaluer la reproductibilité intra et inter-observateur du test à l'adrénaline, par deux lectures en aveugle effectuées par 3 opérateurs différents. Nos résultats ont montré une faible concordance de l'interprétation du test entre les différents observateurs (kappa à 0.31). Le test à l'adrénaline est donc peu reproductible, et sa fiabilité pour diagnostiquer les patients SQTL est remise en cause.

Nous avons ensuite réalisé une seconde étude prospective, contrôlée, sur 31 patients SQTL génotypés et 21 sujets sains, dans le but d'évaluer une nouvelle méthode diagnostique : la mesure de la fenêtre électro-mécanique par phonocardiogramme. Les résultats prouvent que ce test est non seulement faisable, simple et reproductible, mais aussi supérieur à la mesure du QTc et au test à l'adrénaline, en termes de sensibilité diagnostique. Les conclusions de cette étude pilote, vont nous permettre d'élargir nos recherches à un plus grand nombre de patients, et d'étudier la valeur pronostique de ce test.

**Mots-clefs** : syndrome du QT long, test à l'adrénaline, fenêtre électro-mécanique, canalopathie, phonocardiogramme, QT corrigé



# *Abstract*

---

Congenital long QT syndrome (LQTS) is a channelopathy affecting 1/2000 patients and responsible for sudden cardiac death. Screening for this heart disease is based on the measurement of the corrected QT interval (QTC) on the electrocardiogram. However, QTC measurement is sometimes contentious, and may be misleading in patients with concealed long QT syndrome (with normal range QTC). The adrenaline challenge was developed to respond to these complex situations and increase the sensitivity of LQTS diagnosis.

We carried out a first retrospective study, on 79 patients, to evaluate the intra- and inter-observer reproducibility of this test, by 2 blind readings by 3 different operators. Our results showed a low concordance of the interpretation of the test between the different observers (kappa at 0.31). The adrenaline test is therefore poorly reproducible and appears unreliable to diagnose LQTS patients.

We continued our scientific approach in order to evaluate a new diagnostic method: the measurement of the electro-mechanical window by phonocardiogram. We conducted a second, prospective, controlled study of 31 LQTS-genotyped patients and 21 healthy subjects. Our results show that this test is not only feasible, simple and reproducible, but also superior to the measurement of QTc and the adrenaline test in terms of diagnostic sensitivity. The conclusions of this pilot study will allow us to broaden our research to a greater number of patients, and to study the prognostic value of this test.

**Key words :** long QT syndrome, epinephrine test, electro-mechanical window, channelopathy, phonocardiogram, corrected QT.

# TABLE DES MATIERES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. Le syndrome du QT long congénital.....</b>  | <b>11</b> |
| Epidémiologie .....   | 11        |
| Physiopathologie .....  | 13        |
| Bases d'électrophysiologie cardiaque .....  | 13        |
| Relation génotype-phénotype.....  | 16        |
| Troubles du rythme .....  | 17        |
| Dépistage & Diagnostic .....  | 20        |
| Dépistage : qui et comment ? .....  | 20        |
| Diagnostic : phénotype ou génotype ?.....   | 21        |
| Limitations : quelles solutions ? .....   | 23        |
| Risque rythmique .....  | 26        |
| Circonstances favorisantes.....   | 26        |
| Stratification du risque .....  | 27        |
| Prise en charge .....   | 28        |
| Les bêta-bloquants .....  | 29        |
| La dénervation sympathique cardiaque gauche .....   | 29        |
| Le défibrillateur automatique implantable .....   | 30        |
| <b>II. Démarche scientifique.....</b>   | <b>31</b> |
| Le test à l'adrénaline .....  | 31        |
| La fenêtre électro-mécanique .....  | 32        |
| <b>III. 1<sup>er</sup> Article : Diagnostic reproducibility of epinephrine drug challenge<br/>interpretation in suspected long QT syndrome.....</b> | <b>33</b> |
| Abstract.....   | 33        |
| Introduction.....   | 34        |
| Methods .....   | 35        |
| Study design .....  | 35        |
| Epinephrine challenge .....   | 36        |
| Statistical analysis.....   | 36        |
| Results .....   | 37        |
| Patient population.....   | 37        |
| Reproducibility .....   | 38        |
| Perceived diagnostic certainty .....  | 39        |

|   |           |
|---|-----------|
| Predictors of diagnostic uncertainty.....   | 40        |
| Discussion .....  | 42        |
| Main findings .....   | 42        |
| Clinical implications .....   | 42        |
| Limitations.....  | 43        |
| Conclusion .....  | 43        |
| <b>IV. Article 2 : Apport de la mesure de la fenêtre électro-mécanique par<br/>phonocardiogramme dans le syndrome du QT long congénital .....</b> | <b>45</b> |
| Introduction : <i>la fenêtre électro-mécanique</i> .....  | 45        |
| Principe .....  | 45        |
| Littérature scientifique .....  | 46        |
| Intérêts théoriques .....   | 49        |
| Objectifs de l'étude.....   | 50        |
| Matériel & Méthodes .....   | 51        |
| Population étudiée.....   | 51        |
| Matériel utilisé .....  | 51        |
| Mesures.....  | 52        |
| Interprétation de la fenêtre électro-mécanique .....  | 53        |
| Analyses statistiques.....  | 53        |
| Résultats .....   | 54        |
| Caractéristiques cliniques .....  | 54        |
| Reproductibilité .....  | 55        |
| La fenêtre électro-mécanique.....   | 55        |
| Discussion .....  | 59        |
| Un test diagnostique faisable et reproductible. ....  | 59        |
| Apport diagnostique par rapport au QTc.....   | 60        |
| Stratification du risque.....   | 61        |
| Limitations.....  | 62        |
| Perspectives .....  | 63        |
| Conclusion .....  | 63        |
| <b>V. Conclusion générale.....</b>  | <b>65</b> |

# Liste des abréviations

|      |  |
|------|--|
| BB   | Béta-bloquant                          |
| DAI  | Défibrillateur automatique implantable |
| ECG  | Électrocardiogramme                    |
| ESV  | Extrasystole ventriculaire             |
| FEM  | Fenêtre électro-mécanique              |
| FV   | Fibrillation ventriculaire             |
| OG   | Oreillette gauche                      |
| PA   | Potentiel d'action                     |
| QTc  | Intervalle QT corrigé                  |
| RS   | Réticulum sarcoplasmique               |
| SQTL | Syndrome du QT long                    |
| TdP  | Torsade de pointes                     |
| TV   | Tachycardie ventriculaire              |
| VG   | Ventricule gauche                      |



# I. LE SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL

## EPIDEMIOLOGIE

---

Le syndrome du QT long congénital est une maladie génétique qui se caractérise par la prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG), et un risque accru d'arythmie ventriculaire grave (classiquement des torsades de pointe) responsable de syncope et de mort subite.

Avec une prévalence estimée à 1:2000 [1], il est le chef de file du groupe nosologique des canalopathies [2], qui comprend aussi classiquement le syndrome de Brugada, le syndrome du QT court et les tachycardies ventriculaires catécholergiques polymorphes.

Les conséquences cliniques de ce syndrome sont donc d'abord les syncopes, avec un taux annuel de 8.6% par patient [3], puis l'arrêt cardiaque récupéré ou la mort subite qui mène à une probabilité cumulée de mortalité à l'âge de 40 ans de 5% [4].

Ces chiffres varient du tout au tout selon la sous-population choisie. Si l'on considère uniquement les cas index symptomatiques non traités par exemple, la mortalité décolle jusqu'à 50% à 10 ans [5]. D'un autre côté, et c'est ce qui fait toute la difficulté de la prise en charge de cette maladie, 50% des patients resteront asymptomatiques à vie [6].

Par ailleurs, chez l'enfant, c'est environ 10% des cas de mort subites inexplicables du nourrisson qui seraient liés au syndrome du QT long [7][8].

Nous connaissons actuellement 20 gènes (avec plus de 1500 variants répertoriés) associés au syndrome du QT long, codant tous directement (sous-unités) ou indirectement (protéines régulatrices) pour des canaux ioniques membranaires cardiaques [9] (tableau 1).

Les trois premiers types représentent à eux seuls environ 85% des syndromes du QT long génotypés à ce jour [9][10]. Le type 1 (gène KCNQ1) est le second en termes de prévalence (30-35%), le type 2 (gène KCNH2) est le plus fréquent (25-40%) et le type 3 (gène SCN5A) représente 5-10% des patients.

---

|                 | <b>Gen</b>     | <b>Protein</b>                                | <b>Incidence</b> |
|-----------------|----------------|---|------------------|
| LQTS 1          | <i>KCNQ1</i>   | Kv7.1   | 30-35%           |
| LQTS 2          | <i>KCNH2</i>   | Kv11.1  | 25-40%           |
| LQTS 3          | <i>SCN5A</i>   | Nav1.5  | 5-10%            |
| LQTS 4          | <i>ANK2</i>    | Ankyrin-B                                     | <2%              |
| LQTS 5          | <i>KCNE1</i>   | Mink  | <2%              |
| LQTS 6          | <i>KCNE2</i>   | Mirp1   | <2%              |
| LQTS 7<br>(ATS) | <i>KCNJ2</i>   | Kir2.1  | <1%              |
| LQTS 8<br>(TS)  | <i>CACNA1C</i> | Cav1.2  | <1%              |
| LQTS 9          | <i>CAV3</i>    | Caveolin                                      | <1%              |
| LQTS 10         | <i>SCN4B</i>   | Navβ4   | <1%              |
| LQTS 11         | <i>AKAP9</i>   | Yotiao  | <1%              |
| LQTS 12         | <i>SNTA1</i>   | α-syntrophin                                  | <1%              |
| LQTS 13         | <i>KCNJ5</i>   | Kir3.4  | <1%              |
| LQTS 14         | <i>RYR2</i>    | Ryanodine Receptor 2                          | <1%              |
| LQTS 15         | <i>CALM1</i>   | Calmodulin 1                                  | <1%              |
| LQTS 16         | <i>CALM2</i>   | Calmodulin 2                                  | <1%              |
| LQTS 17         | <i>SCN1B</i>   | Navβ1b  | <1%              |
| LQTS 18         | <i>CALM3</i>   | Calmodulin 3                                  | <1%              |
| LQTS 19         | <i>TRDN</i>    | Triadin                                       | <1%              |
| LQTS 20         | <i>TRPM4</i>   | Receptor Potential Cation Channel<br>Member 4 | <1%              |

---

**Tableau 1. Base génétique du syndrome du QT long. [6]**

*LQTS : Long QT syndrome. ATS : Anderson-Tawil Syndrome. TS : Timothy Syndrome.*

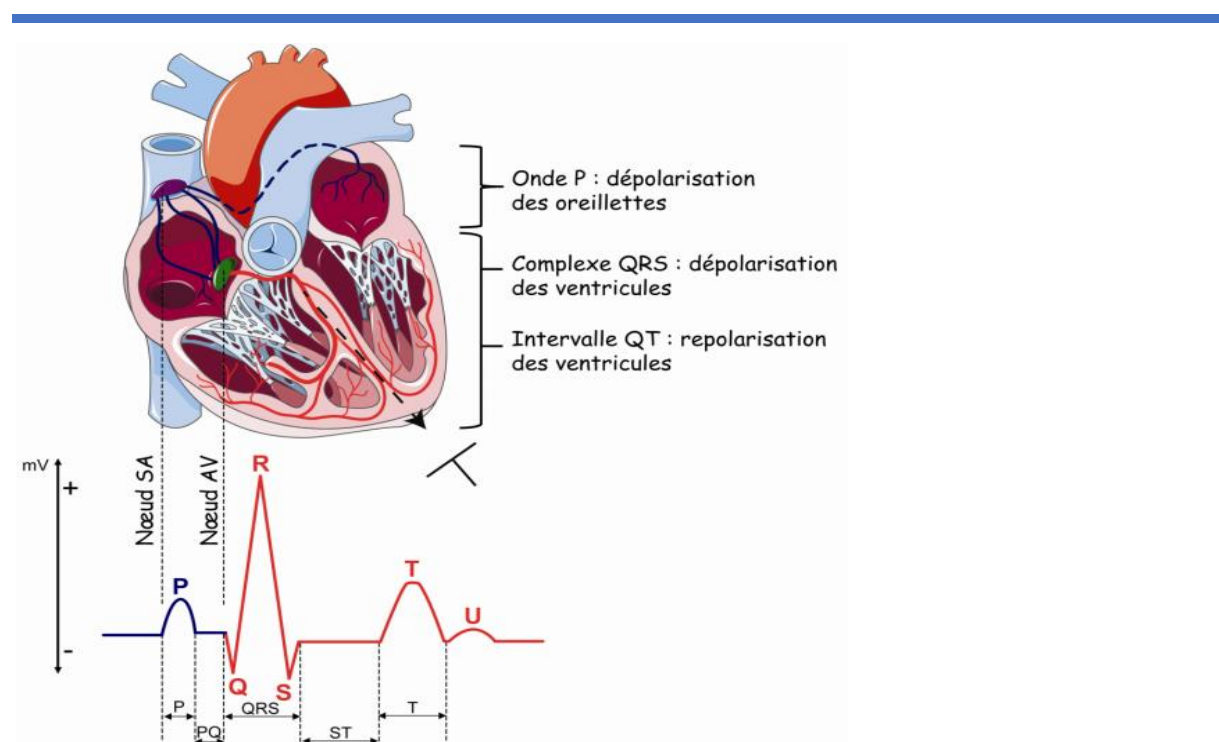
---

# PHYSIOPATHOLOGIE

## Bases d'électrophysiologie cardiaque

### Le potentiel d'action [11]

Au repos, les cellules du muscle cardiaque (les cardiomyocytes) ont un potentiel de repos transmembranaire de  $-80\text{mV}$ , ce qui signifie que le milieu intracellulaire est plus électro-négatif que le milieu extracellulaire. A cette polarisation s'ajoute différents gradients de concentration entre les principaux ions du corps humain :  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  en abondance dans le milieu extracellulaire et  $\text{K}^+$  dans le milieu intracellulaire. Ce gradient électrochimique est créé et maintenu par différentes pompes ioniques ATP-dépendantes.



**Figure 1.** Électrocardiogramme et activité électrique cardiaque. La partie bleue du tracé représente l'activité électrique des oreillettes tandis que la partie rouge représente l'activité électrique des ventricules. La flèche en pointillé représente le sens de la dépolarisation cardiaque.



L'entrée passive de cations ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ ) secondaire à l'ouverture de canaux ioniques spécifiques entraîne la dépolarisation de la cellule, c'est à dire un retour à un potentiel transmembranaire aux alentours de 0. Certains de ces canaux ioniques sont voltage-sensibles, c'est à dire qu'ils s'ouvrent à partir d'une certaine valeur de voltage transmembranaire (par exemple au-dessus de  $-50\text{mV}$ ).

En conséquent, l'initiation d'une dépolarisation par un facteur externe entraîne l'ouverture des canaux voltage-sensibles qui accélèrent et complètent la dépolarisation cellulaire. Cette dépolarisation cellulaire rapide est appelée potentiel d'action.

Les cellules cardiaques voisines sont reliées électriquement par des jonctions communicantes (*gap junction*) qui permettent les transferts ioniques de cytosol à cytosol par diffusion. En conséquent, un potentiel d'action dans une cellule entraînera une diffusion de cations vers les cellules voisines, démarrant alors une dépolarisation cellulaire auto-amplifiée. Ces caractéristiques font du potentiel d'action un phénomène propagatif.

Dans un second temps, les cellules cardiaques vont se repolariser, les canaux entrants étant alors transitoirement inactivés. Cette repolarisation permet un retour au potentiel transmembranaire de repos, et fait notamment intervenir la sortie passive d'ions potassium ( $\text{K}^+$ ) de la cellule cardiaque par des canaux dédiés.

## ***Les 5 phases du potentiel d'action d'un myocyte ventriculaire***

(Figure 2)

### *Phase 0 : Dépolarisation*

C'est la phase de déclenchement du PA. Elle correspond à l'ouverture des canaux sodiques qui vont permettre l'entrée d'ions  $\text{Na}^+$  à l'intérieur de la cellule. Cette entrée d'ions chargés positivement va engendrer un courant électrique entrant responsable de la dépolarisation de la membrane. Ce flux d'ions détermine le courant sodique  $I_{\text{Na}}$ .

### *Phase 1 : Repolarisation transitoire*

Elle correspond à l'ouverture de canaux potassiques transitoires qui vont permettre la sortie d'ions potassium à l'extérieur de la cellule. Le courant sortant généré par cette sortie d'ions  $\text{K}^+$  transitoire s'appelle  $I_{\text{to}}$  ('transient outward'). Le courant  $I_{\text{to}}$  s'oppose au courant  $I_{\text{Na}}$  et entraîne une repolarisation du potentiel membranaire.

### Phase 2 : Plateau

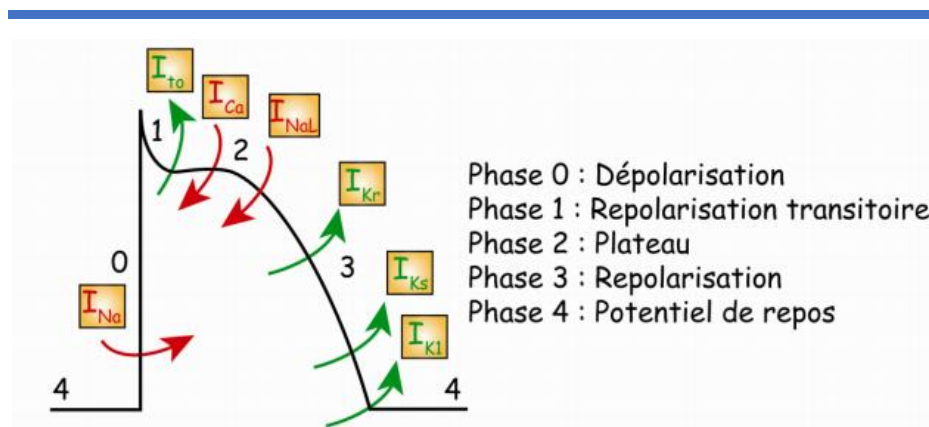
La phase de plateau et sa durée résultent d'un équilibre entre plusieurs types de courants entrants et sortants. Les principaux courants entrants sont le courant calcique  $I_{CaL}$  et le courant sodique  $I_{NaL}$ . Des échanges ioniques  $Na^+/Ca^{2+}$  participent aussi à cette phase de plateau par le biais des canaux échangeurs  $I_{NCX}$ .

### Phase 3 : Repolarisation

Elle correspond à une sortie d'ions  $K^+$ , et est principalement générée par deux types de canaux potassiques responsables des courants respectivement rapide et lent :  $I_{Kr}$  et  $I_{Ks}$ . Ces courants sont activés durant la phase 2 et modulent la balance des courants entrants et sortants, puis prennent le dessus à partir de la phase 3, pour accélérer puis terminer la repolarisation.

### Phase 4 : Potentiel membranaire de repos

Cette phase dépend également d'un courant potassique nommé  $I_{K1}$ , dont la principale fonction est de maintenir la cellule à son potentiel membranaire de repos.

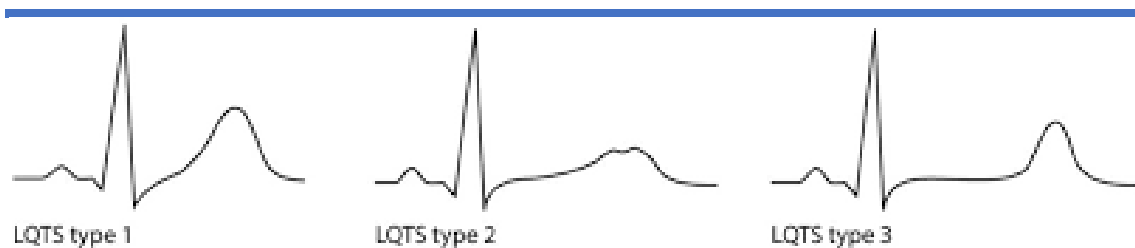


**Figure 2.** Les différentes phases du potentiel d'action cardiaque. Les courants représentés en rouge correspondent aux courants entrants (dépolarisants). Les courants représentés en vert correspondent aux courants sortants (repolarisants).

## Relation génotype-phénotype

Le type de mutation génétique est à l'origine des différents phénotypes qui s'expriment dans le syndrome du QT long par une altération de la repolarisation visible sur l'électrocardiogramme [9][12].

- **Type 1** : le gène KCNQ1 code pour la sous-unité  $\alpha$  du canal potassique voltage-dépendant Kv7.1, responsable de la composante lente du courant rectifiant retardé ( $I_{Ks}$ ). Sa mutation crée une perte de fonction de ce canal, entraînant un allongement de la phase 3 du PA, et donc de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT. L'aspect classique retrouve une onde T étirée ou à base élargie (figure 3).
- **Type 2** : le gène KCNH2 code lui, pour la sous-unité  $\alpha$  du canal potassique voltage-dépendant Kv11.1 (ou hERG1), responsable de la composante rapide du courant rectifiant retardé ( $I_{Kr}$ ) durant la phase 3 du potentiel d'action. Sa mutation engendre elle aussi une perte de fonction, allongeant la phase de repolarisation et donc le QT sur l'ECG, donnant une T typiquement bifide et peu ample (figure 3).
- **Type 3** : il se différencie des 2 premiers types car la mutation du gène SCN5A concerne un canal sodique et engendre un gain de fonction. Il code pour la sous-unité  $\alpha$  du canal sodique voltage-dépendant Nav1.5, responsable du courant sodique retardé ( $I_{NaL}$ ). Le gain de fonction créé par la mutation allonge donc la phase de plateau du PA, prolonge l'intervalle QT et crée un aspect typique d'une T d'apparition retardé sur l'ECG (figure 3).



**Figure 3.** Repolarisation typique des trois principaux types de QT long.

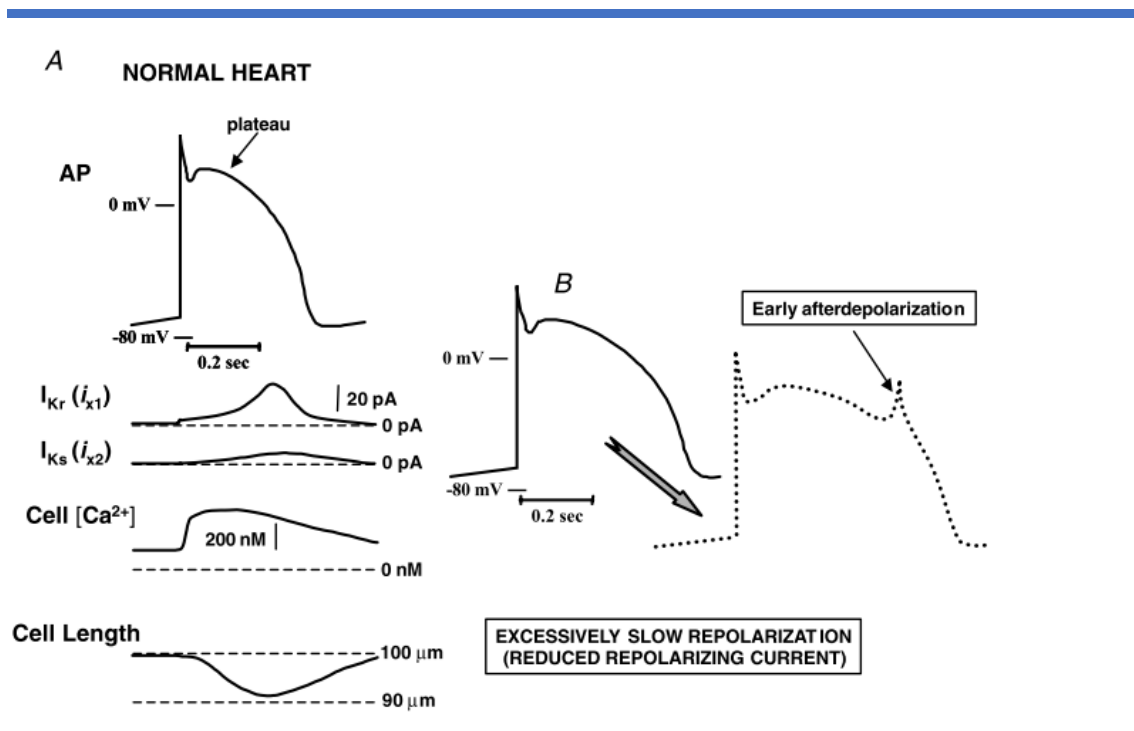
*SQTL type 1 avec onde T à base large - SQTL type 2 avec onde T bifide/biphasique - SQTL type 3 avec onde T d'apparition retardée*

## Troubles du rythme

### Les post-dépolarisations précoces

Les post-dépolarisations correspondent à des oscillations du potentiel transmembranaire qui dépendent de l'activité transmembranaire précédant leur apparition. On les divise en post-dépolarisations précoces, survenant pendant la repolarisation (phase 2 ou 3 du PA), et post-dépolarisations tardives, survenant après la repolarisation complète (phase 4).

Les différents modèles cellulaires et tissulaires du QT long congénital orientent vers ce mécanisme pour expliquer l'origine d'arythmies focales chez ces patients. Les mécanismes de survenue de post-dépolarisation dans le syndrome du QT long congénital sont imparfaitement compris. Une surcharge calcique intracellulaire (pouvant se manifester par des post-contractions) semble précéder la survenue de post-dépolarisations, qui en sont vraisemblablement la conséquence (échange  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$ ) (Figure 4).



**Figure 4.** Représentation schématique du potentiel d'action cardiaque et des conséquences ioniques (et post-dépolarisations) d'un allongement de la repolarisation.

Cette surcharge calcique a été attribuée à différents phénomènes :

- 1) Une surcharge calcique du réticulum sarcoplasmique (qui se remplit en phase 2 du PA) entraînant un trop plein et une fuite spontanée vers le cytosol en phase 3 [13][14].
- 2) La réactivation (par désinactivation temps-dépendante) des canaux calciques entrants voltages-sensibles avant la fin de la repolarisation, entraînant une réentrée précoce de  $Ca^{2+}$  depuis le milieu extracellulaire.

Ces deux phénomènes sont donc favorisés par une prolongation du potentiel d'action cellulaire, mais on constate que c'est réellement la surcharge calcique qui favorise l'arythmie. L'entrée de calcium par les canaux  $I_{CaL}$  est favorisée par la stimulation sympathique, expliquant le caractère adrénaline-sensible du QT long congénital.

Lorsque les post-dépolarisation précoces sont suffisamment amples et spatialement synchrones, elles peuvent déclencher un nouveau potentiel d'action, qui se traduit alors par des extrasystoles [15].

### ***La torsade de pointes***

La torsade de pointes (TdP) tient son nom de l'aspect ECG qui la caractérise, à savoir une tachycardie ventriculaire polymorphe, présentant des QRS d'amplitude variable et donnant l'impression d'une torsion autour de l'axe isoélectrique (figure 5). C'est une arythmie survenant spécifiquement dans un contexte d'allongement du QT. Elle s'arrête spontanément ou dégénère en fibrillation ventriculaire, et peut alors être létale.

La physiopathologie des torsades de pointes est un sujet débattu depuis plus de 30 ans, et il n'existe toujours pas de consensus sur le sujet.

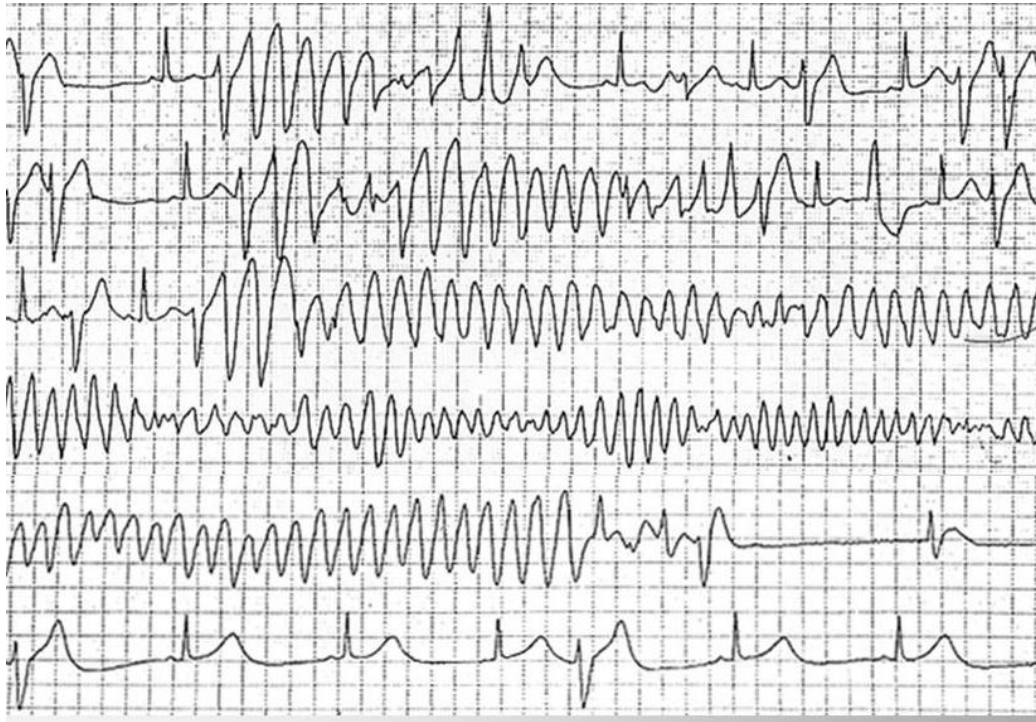
Une des difficultés de la recherche sur le sujet est celle de l'inhomogénéité de cette pathologie.

En raison de leur aspect électrocardiographique caractéristique, les torsades de pointes sont classiquement décrites comme une entité homogène, mais les tableaux cliniques qui les provoquent sont variés. Il est donc également possible que les mécanismes sous-jacents soient variés.

Cette hétérogénéité a été occultée par les différentes études mécanistiques sur le sujet, qui proposent souvent des modèles expérimentaux très différents les uns des autres, tout en comparant directement leurs résultats

Une question importante est celle de la nature réentrante ou focale de l'arythmie. Malgré la diversité des modèles, il existe un consensus assez large sur l'initiation par post-dépolarisation des premiers battements des torsades de pointes. Ces post-dépolarisations surviennent préférentiellement dans le réseau de Purkinje, en raison des caractéristiques du potentiel d'action cellulaire des cellules de ce tissu de conduction, mais également du caractère unidimensionnel de ces fibres qui réduit les phénomènes de *source-sink mismatch*.

Les mécanismes de maintien et d'arrêt des épisodes sont moins bien compris.



**Figure 5.** Aspect typique de torsade de pointes sur un holter-ECG.

# DEPISTAGE & DIAGNOSTIC

---

## *Dépistage : qui et comment ?*

### ***Population générale***

Il n'existe actuellement pas de recommandations internationales en faveur d'un dépistage ECG dans la population générale [21], bien que le Japon [22] et l'Italie [1] aient déjà fait ce choix.

### ***Sportifs***

Il existe des recommandations, notamment européennes [23], concernant le dépistage clinique et électrocardiographique du syndrome du QT long pour le sport en compétition. Ce bilan est à compléter par une épreuve d'effort et un holter ECG de 24h pour les QTc borderline. Et un bilan génétique est obligatoire lorsqu'un diagnostic définitif est requis pour la stratification du risque et le choix de la thérapeutique.

A noter cependant, qu'une large étude israélienne [24] réalisée en 2011 ne retrouvait pas de différence significative en terme de mortalité chez les sportifs, avant et après mise en place d'un programme de dépistage systématique par ECG et épreuve d'effort pour le sport en compétition.

### ***Dépistage familial de mort subite***

Dans le cadre du bilan de mort subite rythmique ou inexplicée, il est en effet recommandé de dépister les membres de la famille du 1<sup>er</sup> degré par un examen clinique, un ECG, un holter ECG et une échocardiographie afin de dépister une cardiopathie arythmogène familiale.

Selon l'orientation donnée par ce premier check-up, un bilan génétique pourra être réalisé à la recherche de mutations ciblées [21].

### ***Arythmie ventriculaires documentées ou suspectées***

Un patient décrivant des palpitations brutales suivi de lipothymies, ou un antécédent de syncope à l'effort ou en position allongée, doit faire l'objet d'un dépistage pour rechercher une cardiopathie arythmogène. Le bilan doit comprendre un interrogatoire approfondi sur les symptômes, les médicaments utilisés et les antécédents familiaux, un examen physique par un cardiologue et un bilan de 1<sup>ère</sup> intention comprenant ECG, holter ECG, épreuve d'effort et échocardiographie [21].

## *Dépistage familial de syndrome de QT long génotypés*

Le dépistage familial au 1<sup>er</sup> degré d'un patient index présentant une mutation pathogène connue du SQTl congénital, passe aujourd'hui par un interrogatoire, un examen physique et un ECG en première intention, qui sera complétée par une analyse biomoléculaire en cas d'anomalie.

## *Diagnostic : phénotype ou génotype ?*

Selon les dernières recommandations européennes [21] le premier temps du diagnostic de QT long congénital doit être l'**élimination de toute cause secondaire** de prolongation du QT. Ensuite les critères de diagnostic positif sont établis ainsi :

- **QTc  $\geq$  480 ms** sur ECG 12 dérivation répétées (grade I) *ou*
  - **QTc  $\geq$  460 ms** sur ECG 12 dérivation répétées **avec** un antécédent de **syncope** inexpliquée (grade IIa) *ou*
- **Score de risque de SQTl  $\geq$  3** [25] (grade I) *ou*
- La présence d'une **mutation pathogénique** confirmée associée au SQTl (grade I)

En premier lieu, il est donc primordial de bien définir quelles sont les causes secondaires d'allongement du QT (SQTl acquis) [26][27].

La grande majorité des syndromes du QT long acquis sont dus à la prise de médicaments qui bloquent les canaux potassiques IKr (par interaction avec le gène hERG) : Cf <https://crediblemeds.org/>

Les autres étiologies connues sont l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie, l'hypothyroïdie, l'hypothermie et la bradycardie.

Bien sûr, tous ces facteurs peuvent être à eux seuls à l'origine d'une prolongation du QT, mais ils sont souvent coexistant et se potentialisent.

Par ailleurs, pour la pratique clinique, il est essentiel de connaître à l'intérieur de cette liste, les étiologies plus précises qui sont particulièrement à risque de torsade de pointes :

- Médicaments : Disopyramide, Dofetilide, Ibutilide, Procainamide, Quinidine, Sotalol, Bepridil
- Hypokaliémie, hypomagnésémie sévère
- Bradycardie



|   | Points |
|---|--------|
| <b>ECG findings*</b>  |        |
| A. QT <sub>c</sub> †  |        |
| ≥480 msec <sup>1/2</sup>  | 3      |
| 460-470 msec <sup>1/2</sup>   | 2      |
| 450 msec <sup>1/2</sup> (in males)  | 1      |
| B. Torsade de pointes‡  | 2      |
| C. T-Wave alternans   | 1      |
| D. Notched T wave in three leads  | 1      |
| E. Low heart rate for age§  | 0.5    |
| <b>Clinical history</b>   |        |
| A. Syncope‡   |        |
| With stress   | 2      |
| Without stress  | 1      |
| B. Congenital deafness  | 0.5    |
| <b>Family history  </b>   |        |
| A. Family members with definite LQTS#   | 1      |
| B. Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members | 0.5    |

LQTS, long QT syndrome.

\*In the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features.

†QT<sub>c</sub> calculated by Bazett's formula, where  $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ .

‡Mutually exclusive.

§Resting heart rate below the second percentile for age.<sup>25</sup>

||The same family member cannot be counted in A and B.

#Definite LQTS is defined by an LQTS score ≥4.

**Tableau 1. Score de risque de syndrome du QT long proposé par Schwartz *et al.***

- ≤ 1 : faible probabilité de SQT
- 2-3 : probabilité intermédiaire de SQT
- ≥ 4 : forte probabilité de SQT

Deuxièmement, il faut donc savoir correctement mesurer l'intervalle QT, comme décrit par Lepschkin *et al* en 1952 [28] c'est-à-dire du début de l'onde Q à la fin de l'onde T, définie par l'intersection entre la tangente de la pente descendante la plus raide de l'onde T et la ligne isoélectrique.

Ensuite, il faut savoir corriger cet intervalle sur la fréquence cardiaque pour obtenir du QT corrigé, car c'est de cette valeur que dépend le diagnostic de SQT. Pour ce faire, on utilise communément la formule de Bazett [ $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ ], décrite en 1920 [29].

Troisièmement, on utilise le score de risque de QT long proposé par Schwartz *et al* en 1993 [25] et toujours d'actualité. Il prend en compte l'histoire médicale personnelle et familiale du patient, ses symptômes et ses caractéristiques ECG ; il est détaillé dans le tableau 2.

Enfin, l'identification d'une mutation génétique pathogène doit toujours être confrontée à l'avis de cliniciens experts afin de statuer de manière collégiale sur le diagnostic (annonce conjointe généticien/cardiologue), la stratification du risque et la conduite à tenir.

## *Limitations : quelles solutions ?*

### ***1. Diagnostic phénotypique***

Dans le cadre du syndrome du QT long congénital, le diagnostic phénotypique renvoie à la mesure du QTc, à intégrer dans un contexte clinique.

A l'ère de la génétique, il ne faut pas oublier que le diagnostic phénotypique est au moins aussi important que la recherche de mutation génétique, et ce pour 3 grandes raisons :

1/ Il est le seul diagnostic possible dans l'attente des résultats des analyses génétiques, qui peuvent prendre jusqu'à un an.

2/ Pour un patient sur quatre, le résultat des analyses biomoléculaires ne retrouve pas de mutation pathogénique (28% de patients sans génétique positive avec un très fort phénotype dans cette étude [30]).

3/ C'est lui qui permet, en parallèle avec la génétique, de stratifier le risque rythmique du patient et de guider la prise en charge.

### **limitations**

Ce diagnostic clinico-électrocardiographique est donc essentiel, mais il reste pourtant souvent compliqué pour un grand nombre de cliniciens.

C'est ce que montre les études de Kaufman *et al* [31] montrant une mauvaise précision du diagnostic ECG (par mesure du QTc) dans une population pourtant homogène (même famille de SQT type 2) ; celle de Viskin *et al* [32] avec seulement 50% des cardiologues calculant correctement le QTc de 4 ECGs différents ; ou encore celle de Taggart *et al* [33] qui ne retrouvait qu'un tiers de concordance diagnostique entre un cardiologue et le centre expert.

Comment expliquer la variabilité de la mesure du QTc ?

Voici quelques limitations pouvant expliquer le manque de précision et de reproductibilité de la mesure du QT corrigé :

- Premièrement, il faut savoir mesurer correctement le QT, comme décrit plus haut [28]. Ce qui ne coule pas forcément de source, notamment dans les cas où la morphologie de l'onde T est inhabituelle (biphasique par exemple).
- Deuxièmement, le QT d'un même patient est variable d'une dérivation à l'autre sur le même ECG et dans le temps ; car la repolarisation est sensible aux variations du système nerveux autonome, qu'elles soient d'ordre physiologique, pathologique ou pharmacologique [29].
- Troisièmement, lorsqu'on corrige le QT sur la fréquence cardiaque, on prend en compte l'intervalle RR précédent, ce qui est une source d'erreur lorsque le rythme cardiaque est fluctuant car la repolarisation s'adapte progressivement à la fréquence cardiaque [29].
- Quatrièmement, la morphologie de la repolarisation n'est malheureusement pas toujours une belle onde T monophasique ; on retrouve souvent des ondes T bifides ou biphasiques, suivie d'une onde U qui se confond plus ou moins avec la fin de l'onde T [28]. C'est d'ailleurs cette dernière qui est responsable de la majorité des discordances de mesure du QT dans l'étude de Taggart *et al* [33]

### Solutions

Pour aider au diagnostic, différentes alternatives ont été proposées : mesure de la variation nyctémérale de l'intervalle QT en fonction de la fréquence cardiaque [34][35] test de stress mental[36] orthostatisme[37] stimulation sympathique [38] épreuve d'effort [39][40][41][42] test à l'adrénaline [43][44][45] ou mesure de Tp/Te [46].

Ces tests ont tous pour objectif d'augmenter la sensibilité et/ou la spécificité du diagnostic phénotypique, et certains sont mieux établis que d'autres.

C'est le cas du test d'effort, mais aussi du test à l'adrénaline. Ils sont surtout utilisés pour démasquer les patients avec SQTl frustre, en provoquant un prolongement paradoxal de l'intervalle QT lors de l'accélération de la fréquence cardiaque [47][44][45]. Les test à l'adrénaline a notamment montré une sensibilité et une spécificité proches des 90% pour le diagnostic des SQTl de type 1 et 2 [48][49]. Cependant sa reproductibilité est remise en cause (Cf article - partie II).

## 2. Diagnostic génétique

Depuis l'identification des premières mutations pathogènes il y a maintenant 30 ans, l'analyse génétique est devenue un des piliers du diagnostic du syndrome du QT long congénital [50]. La génétique a aujourd'hui un impact clinique clair sur la prise en charge des patients [51]. De plus, un quart des patients porteurs d'une mutation pathogène ont des valeurs de QTc comprise dans la fourchette normale [52], ce qui fait de ce test la pierre angulaire du dépistage familial.

### Limitations

Cependant, d'après les résultats de Tester *et al* [53], en 2006 il y avait encore 28% des patients présentant une très forte probabilité phénotypique de QT long, sans qu'aucune mutation pathogène ne soit retrouvée au bilan génétique.

De plus, une étude de Perez *et al* [54] montre que le rapport coût-efficacité n'est pas en faveur d'un dépistage génétique sans stratification clinique, des membres de la famille au premier degré.

### Solutions

Les solutions sont les suivantes :

1/ Associer la génétique à la clinique, car l'une et l'autre ne répondent pas aux mêmes interrogations et se complètent.

2/ Poursuivre évidemment la recherche dans ce domaine en perpétuelle évolution. La preuve avec cette étude de 2012 qui améliore de 16% le dépistage des mutations pathogènes en reprenant les patients sans mutations retrouvés en 2005 [30]. Car n'oublions pas que la génétique n'en est probablement aujourd'hui qu'à ses balbutiements, et va continuer à s'étoffer et se préciser, à l'instar de l'épigénétique.

# RISQUE RYTHMIQUE

---

Les patients présentant un syndrome du QT long congénital ont un risque de trouble du rythme grave plus élevé que la population générale : dans cette grande étude multicentrique sur 3 386 patients génotypés de Goldenberg *et al* [52] le risque de mort subite ou d'arrêt cardiaque récupéré à 40 ans était de 15% chez les patients mutés avec un QTc allongé à l'ECG *vs* 0,4% dans le groupe contrôle.

Le risque rythmique est porté en premier lieu par les épisodes de torsade de pointes (Cf physiopathologie) dégénéralant en fibrillation ventriculaire [55].

## *Circonstances favorisantes*

### ***Médicaments***

Les médicaments qui allongent le QT sont les premiers pourvoyeurs d'arythmies graves dans le syndrome du QT long. Ils réduisent l'amplitude des courants potassiques sortants, majorent les courants sodiques ou calciques entrants dépolarisants, et ainsi, favorisent le développement des post-dépolarisations précoces qui déclenchent les tachycardies [16].

### ***Hypokaliémie***

L'hypokaliémie prolonge le potentiel d'action cardiaque, et peut entraîner l'apparition de post-dépolarisations précoces et de torsade de pointe. Le manque de potassium réduit les courants potassiques sortants, et augmente dans le même temps les courants calciques entrant I<sub>CaL</sub> [16].

### ***Bradycardie***

La séquence cycle long - cycle court jouent un rôle prédominant dans le déclenchement des torsades de pointes aussi bien dans les SQT<sub>L</sub> acquis que génétique. En effet, ces séquences produisent une cascade d'évènements propices à la formation de TdP, en majorant notamment la durée de la repolarisation et sa dispersion [56].

### ***Facteurs génotype-dépendant***

Les évènements déclenchants ou les circonstances favorisant l'apparition d'un trouble du rythme grave diffèrent d'un génotype à l'autre. Au sein des 3 principaux types de QT long, on décrit les spécificités suivantes :

- **Type 1** : La majorité (60 à 75%) des évènements cardiaques (syncope ou arrêt cardiaque) surviennent à l'effort, classiquement lors d'activités aquatiques (plongeon, nage) [57] alors que seulement 3% surviennent au repos [58].

En effet, de façon physiologique, les courants IKs sont majorés par l'activation du système sympathique, permettant l'adaptation (raccourcissement) du QT lors de l'accélération du rythme cardiaque (à l'effort notamment). On comprend alors qu'en cas de dysfonctionnement des canaux IKs, comme c'est le cas dans le SQTl type 1, l'intervalle QT ne se raccourcisse pas de façon physiologique à l'effort, créant une situation pro-arythmogène [51].

- **Type 2** : Les évènements cliniques surviennent le plus souvent dans les suites immédiates d'une forte stimulation auditive (alarme, réveil, tonnerre, coup de feu...) ou à la suite d'une émotion vive (43%), ainsi qu'en post-partum [57] [58].

- **Type 3** : Dans la plupart des cas, c'est au repos, voire pendant le sommeil (39%) que surviennent les troubles du rythme [58].

## *Stratification du risque*

Une des grandes problématiques du syndrome du QT long est la stratification du risque à l'échelle individuelle.

On retrouve dans la littérature 3 grands facteurs prédictifs négatifs :

- *Les antécédents de syncope ou de troubles du rythme.* C'est un facteur clinique, attendu et primordial [3][59].
- *Le QT corrigé.* Plus le QTc s'allonge, plus la probabilité d'évènement clinique augmente, avec un groupe seuil qui se détache au-dessus de 500 ms [59][60].
- *Le génotype.* Les SQTl type 2 & 3 ont une plus grande probabilité d'évènements cardiaques que les SQTl type 1 [60]. La létalité des évènements est significativement plus importante dans le SQTl type 3 [61]. Enfin, les patients présentant des mutations combinés ont eux aussi un risque rythmique plus élevé [62].

Notons que *le genre* pourrait être le quatrième facteur prédictif, mais celui-ci est plus controversé, car il varie en fonction du génotype, de l'âge et du type d'évènement étudié.

En effet Zareba *et al* ont montré qu'il y avait significativement plus d'évènements cardiaques chez les femmes adultes dans les SQTl types 1 & 2, après ajustement sur la durée du QTc, mais que leur létalité était plus importante chez les hommes [61]. Et Priori *et al* ont démontré par ailleurs que le sexe masculin était un facteur prédictif négatif indépendant dans le SQTl type 3 [60].

# PRISE EN CHARGE

---

Selon les recommandations du dernier consensus d'expert [63], la prise en charge des patients présentant un syndrome du QT long congénital est la suivante :

1. **Contre-indication des médicaments allongeant le QT** - grade I
2. **Identification et correction des désordres électrolytiques** engendrés par les diarrhées, vomissements, conditions métaboliques particulières ou régimes alimentaires déséquilibrés - grade I
3. **Béta-bloquants** pour les patients :
  - a. Symptomatiques (syncope ou TV/FV documentée) - grade I
  - b. Asymptomatiques avec un QTc  $\geq$  470 ms - grade I
    - i. Asymptomatiques avec un QTc  $<$  470 ms - grade IIa
4. **Dénervation sympathique cardiaque gauche** pour les patients à haut-risque chez qui :
  - a. L'implantation d'un DAI est contre-indiquée ou refusée – grade I
  - b. Les béta-bloquants sont inefficaces (syncope ou troubles du rythme persistants), mal tolérés, refusés ou contre-indiqués – grade I
    - i. Les évènements cliniques persistent malgré BB et DAI – grade IIa
5. **Défibrillateur automatique implantable** pour les patients :
  - a. Ayant survécu à un arrêt cardiaque – grade I
    - i. Présentant des syncopes itératives malgré BB – grade IIa
6. **Bloqueurs des canaux sodiques** en thérapie adjuvante, pour les SQTl type 3 avec un QTc  $>$  500 ms qui raccourcissent leur QTc de  $>$  40 ms à la suite d'un test thérapeutique par prise orale avec une de ces molécules – grade IIa
7. Se référer à un clinicien expert pour évaluation du risque chez les patients souhaitant pratiquer un sport en compétition

## *Les bêta-bloquants*

L'efficacité des bêta-bloquants a été largement démontré, grâce à leur action anti-adrénergique.

Dès 1985, A. Moss *et al* [3] retrouvaient une diminution significative du risque relatif de syncope/décès chez les patients présentant un syndrome du QT long. Résultats confirmés plus récemment par Sauer *et al* [59] avec une réduction du risque d'évènements cardiaques de 60%, significativement plus importante chez les SQTL types 1 & 2 par rapport au type 3. De même, S. Priori *et al* [64] trouvent une diminution significative des évènements cardiaques sous BB, et ce plus nettement dans le SQTL type 1.

Cependant, les auteurs de cette dernière étude précisent qu'il persiste un taux élevé d'évènements sous BB, notamment dans les SQTL type 2 & 3 (23% et 32% respectivement). Ces résultats corroborent ceux de A. Moss *et al* [65] en 2000, qui rapportaient 32% d'évènements sous BB à 5 ans chez les patients symptomatiques avant l'initiation du traitement, et 14% d'arrêts cardiaques sous BB à 5 ans chez les patients ayant déjà présenté un arrêt cardiaque récupéré avant la mise sous BB.

Concernant la réponse au traitement des patients SQTL type 3, l'efficacité des BB a été démontré de façon significative uniquement chez les femmes [66].

Enfin, on ne retrouve pas de recommandations particulières dans la littérature quant aux choix de la molécule, si ce n'est une meilleure efficacité du propranolol et du nadolol par rapport au métoprolol [67].

## *La dénervation sympathique cardiaque gauche*

Le rationnel en faveur de la dénervation sympathique cardiaque gauche dans le syndrome du QT long est sensiblement le même que celui des BB, à savoir la diminution des effets adrénérergiques médiés par le système sympathique, mais en s'attaquant directement aux neurones moteurs du système végétatif qui se situent dans les ganglions sympathiques.

Cette procédure s'adresse en majorité aux enfants porteur d'un syndrome du QT long à haut risque, chez qui l'implantation d'un DAI n'est pas adaptée (petite taille et complications à long terme), et qui présentent des syncopes répétées malgré un traitement par BB optimisé, ou qui sont contre-indiqués (asthme) ou intolérants aux BB.



Dans cette étude [68] Schwartz *et al* ont prouvé que la dénervation sympathique cardiaque gauche était associée à une diminution significative de l'incidence des arrêts cardiaques récupérés et des syncopes chez les patients SQTL à haut risque, mais sans impact significatif à long terme sur les événements cardiaques incluant les morts subites.

Notons que cette thérapie est efficace sur les SQTL type 1 & 2, mais semble inefficace sur les SQTL type 3 [69].

## *Le défibrillateur automatique implantable*

L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable concerne uniquement les patients ayant déjà survécu à un arrêt cardiaque ou restant symptomatiques malgré un traitement par BB à dose maximale toléré. Il doit toujours être murement réfléchi car il comporte un risque non négligeable de complications à long terme [63].

Zareba *et al* [70] ont montré une diminution clairement significative de la mortalité : passant de 16% chez les patients non implantés d'un DAI, à 1.3% chez les patients implantés sur un suivi moyen de 8 ans.

Il est par ailleurs important d'optimiser les réglages du DAI, en mettant notamment un zone de FV unique haute > 220 bpm et allongeant le temps de détection [71]

La question de l'élargissement ou du resserrement des indications de DAI dans cette population de patients se pose fréquemment. Et les études semblent confirmer les indications actuellement recommandées [72][73].

## II. DEMARCHE SCIENTIFIQUE

Le diagnostic de syndrome du QT long congénital est en plein essor sur le plan de la recherche génétique, mais connaît paradoxalement toujours les mêmes limites sur le plan électrocardiographique, qui constitue pourtant la base de la démarche diagnostique.

Différentes techniques de dépistage ont été proposées pour améliorer le dépistage du syndrome du QT long congénital. Ce travail de thèse s'articule autour de deux études s'intéressant chacune à une technique différente : le test de provocation à l'adrénaline et la mesure de la fenêtre électro-mécanique.

### LE TEST A L'ADRENALINE

---

Les difficultés de diagnostic s'expliquent en partie par le fait qu'un nombre important de patients porteur du syndrome du QT long présente une forme électrocardiographiquement frustrée (environ 1 patient sur 3 [52][74]), c'est-à-dire un intervalle QT normal, mais restent néanmoins à risque de mort subite.

Pour pallier au sous-diagnostic de ce groupe de patients, une des méthodes les plus utilisées actuellement est le test à l'adrénaline. Il consiste en une perfusion continue d'adrénaline à très faible dose, induisant un allongement paradoxal de l'intervalle QT alors que la fréquence cardiaque s'accélère. Ce test permet de démasquer les patients porteurs d'un syndrome du QT long frustré au repos, et son intérêt diagnostique a principalement été démontré pour les SQTL de type 1.

Cependant, malgré les nombreuses études réalisées sur le sujet, la pratique clinique nous montre que l'interprétation de ce test n'est souvent ni claire ni consensuelle ; le cut-off très précis (30 ms) étant pris en litige par des mesures d'intervalle QT parfois délicates et imprécises du fait de modifications de la repolarisation secondaires à la perfusion d'adrénaline.

Ces observations nous ont poussé à réaliser une première étude d'évaluation de la reproductibilité de l'interprétation des tests à l'adrénaline réalisés dans notre service de rythmologie. Soixante-dix-neuf tests à l'adrénaline ont été interprétés par 3 cardiologues effectuant chacun 2 lectures indépendantes, afin d'évaluer la reproductibilité intra et inter-observateur, et statuer ainsi sur la fiabilité d'interprétation de ce test (Cf Article 1).

# LA FENETRE ELECTRO-MECANIQUE

---

L'intérêt diagnostique potentiel de la fenêtre électromécanique (FEM) dans le SQTL a été suggéré par différents travaux. Une de ces études, publiée en 2014 par Rachel Ter Bekke *et al* [75], a particulièrement attiré notre attention. Les auteurs démontraient en effet qu'il existait une négativation de la FEM dans le groupe SQTL et que cette FEM était significativement plus négative chez les patients symptomatiques. Pour mesurer cette FEM, une échographie cardiaque était réalisée pour définir la fermeture de la valve aortique, couplé à un ECG.

Sur la base de ces résultats, nous avons donc décidé de réaliser une seconde étude afin d'évaluer l'apport diagnostique de la fenêtre électro-mécanique dans le syndrome du QT long.

Notre approche se distinguait de celle de l'étude princeps par deux grands aspects :

1/ L'objectif. Nous avons cherché à évaluer directement l'intérêt diagnostique de la FEM dans le syndrome du QT long congénital, à la recherche d'une valeur cut-off nous apportant le meilleur rapport sensibilité-spécificité, pour ensuite comparer cette méthode diagnostique à la mesure du QTc ou au test à l'adrénaline.

2/ La méthode. L'utilisation de l'échocardiographie dans un contexte de diagnostic de routine, voire de dépistage, ne nous semblait pas approprié ; et impliquait l'utilisation d'un tracé électrocardiographique de qualité médiocre (sur l'écran de l'échographie). Nous avons donc décidé d'utiliser un phonocardiogramme, en réalisant un montage couplant un stéthoscope électronique à un électrocardiographe. Cet outil nous permettait de pallier aux deux inconvénients décrits précédemment, à savoir une utilisation simple, rapide, peu coûteuse et un tracé électrocardiographique de qualité, tout en nous donnant une valeur précise de la fin de la systole mécanique grâce au signal acoustique du B2 retrouvé sur le même tracé.

Nous avons donc réalisé une étude prospective, contrôlée, multicentrique afin d'évaluer la faisabilité, la reproductibilité et l'apport diagnostique de la mesure de la fenêtre électromécanique par phonocardiogramme dans le syndrome du QT long congénital. Nous avons aussi comme objectif secondaire d'évaluer l'apport de cette mesure dans la stratification du risque dans le SQTL ; cette hypothèse étant soutenue par des arguments physiopathologiques (Cf Article 2).

## III.1<sup>ER</sup> ARTICLE :

# Diagnostic reproducibility of epinephrine drug challenge interpretation in suspected long QT syndrome

## ABSTRACT

---

**Introduction:** epinephrine challenge has been proposed to improve diagnosis for congenital long-QT syndrome (LQTS). The aim of the study was to evaluate diagnostic reliability of epinephrine provocative test for LQTS diagnosis, the consideration of intra and inter-observer variability in the interpretation of the test.

**Methods and Results:** a retrospective analysis of 79 consecutive epinephrine provocative tests was conducted. Epinephrine was administered following a standardized protocol at 2 doses: 0.05 µg/kg/min and 0.10 µg/kg/min. ECGs were blindly read twice by three different operators at ≥ 1 week interval. QT and RR intervals were collected at rest and at each dose, as well as final operator interpretation of the test. There was a high inter-observer reproducibility of corrected QT measurements with an intra-class correlation (ICC) of 0.74 (IC 95% 0.66-0.80) but a low inter-observer reproducibility on the final interpretation with a Kappa of 0.31. Intra-observer reproducibility of corrected QT was very good (ICC 0.93;0.91-0.95), but still resulted in an only moderate intra-observer reproducibility in the final diagnosis (Kappa of 0.47). Perceived certainty of at least 1 reading by 2 operators (N=62 tests) increased inter-observer reproducibility compared to baseline (Kappa=0.43).

**Conclusion :** inter and intra-observer agreement in the interpretation of the epinephrine provocation test for long QT syndrome is poor to modest. Complexity in interpretation varies from one case to the next. The low reliability of this test questions its importance in the clinical management of patients with suspected LQTS.

# INTRODUCTION

---

Long QT syndrome (LQTS) is a hereditary disorder in which patients present a delayed ventricular repolarization manifesting on the electrocardiogram (ECG) as QT prolongation[3].

The prevalence of congenital LQTS is reported to be approximately 1/2000[1]. The most frequent subtypes (85% to 95%) are type 1 (KCNQ1 mutation, potassium channel), type 2 (gene KCNH2, potassium channel) and type 3 (gene SCN5A, sodium channel)[76]. All subtypes are at risk of polymorphic ventricular tachycardia, leading to palpitations, syncope or sudden death. Cumulative risk of sudden cardiac death is high, approximately 15% before age 40[52].

According to current guidelines, there are three ways to diagnose congenital LQTS[63] :

- 1) A corrected QT (QTc) interval of  $\geq 500$  ms in an asymptomatic patient or between 480–499 ms in a patient with a history of unexplained syncope in the absence of a pathogenic mutation (and in the absence of a secondary cause for QT prolongation);
- 2) An LQTS score  $\geq 3.5$  (taking into consideration the age of the patient, medical and family history, symptoms, and QTc)[25];
- 3) Molecular identification of an unequivocally pathogenic mutation in one of the LQTS gene.

Since the identification of the first pathogenic mutations 30 years ago, genetic testing has therefore gained a key role in the diagnosis of LQTS[50]. Up to a third of asymptomatic gene mutation carriers have QTc values with normal range at baseline[52][74], making this test the cornerstone of family screening.

Nevertheless, ECG parameters are still important to guide therapy awaiting genetic results, and in mutation-negative cases of LQTS (28% of patients genotype-negative with a strong positive phenotype[30]). Diagnosis of LQTS based solely on QTc in these cases is challenging, even with clinical and detailed ECG analyses in an homogenous population[31], and even for cardiologist[32].

To facilitate screening, different solutions have been proposed: heart rate dependence of QT interval[34][35] mental stress test[36] standing response[37] sympathetic stimulation[38] exercise testing[39][40][41][42] adenosine injection[43] or the measurement of Tp/Te[46].

One of the most popular tests to unmask patients with concealed LQTS is the epinephrine challenge. A paradoxical prolongation of the QT interval during epinephrine administration has been reported[44][45] to provide a 90% sensitivity and specificity for the diagnosis of type 1 and 2 LQTS[48][49]. For this reason, the latest expert consensus

statement on inherited primary arrhythmia syndromes, proposes this test in uncertain cases[63].

As suggested by the initial report and based on our clinical experience, we believe the interpretation of this test to be challenging. Intra and inter-observer variability have not been assessed and are possible limitations.

The aim of the present study was to evaluate diagnostic reliability of the epinephrine drug challenge for LQTS screening, through the consideration of intra and inter-observer variability in the interpretation of the test.

## METHODS

---

### *Study design*

A retrospective analysis of 79 consecutive epinephrine tests carried out in the department of cardiac electrophysiology unit, at the hospital of Bordeaux, between January 2010 and December 2017, was performed. Tests were performed for family screening or individual suspicion of LQTS. Tests carried out for a suspicion of catecholaminergic ventricular tachycardia were excluded.

Clinical characteristics of the population, and results of the genetic testing (when available), were collected. ECGs were then anonymized and interpreted twice by three different operators. All of them were cardiologist, with at least a 6 months training experience in a cardiac electrophysiology specialized unit. Interpretations from the same operator were performed  $\geq 1$  week apart and in a random order with different anonymization numbers.

Each operator was asked to measure the following parameters at each interpretation: QT and RR intervals at rest, and at the end of each epinephrine dose threshold, and final interpretation of the test. Final interpretation was one of 5 possible answers: clear positive (CP), uncertain positive (UP), uncertain (U), uncertain negative (UN), or clear negative (CN).

Measure of the QT interval at rest, QTc, delta QT max (defined as the greatest hysteresis of QT interval from QT at rest and QT during epinephrine test) and interpretations of the test, were then compared between the first to the second readings (intra-observer reproducibility) and between operators (inter-observer reproducibility).

Analysis of the reproducibility of the interpretation was carried out directly on the 5-category interpretation. A second analysis was carried out by grouping results in 3 categories: clearly positive and uncertain positive as positive (P), clearly negative and uncertain negative as negative (N), and uncertain remains uncertain (U). In this way, we aimed to have a more clinically relevant reproducibility analysis.

To better understand the difficulties in interpretation, we analyzed the relationship between the rate of clear interpretations (clearly positive or clearly negative) and T wave morphology or repolarization modification during the challenge, and compared reproducibility with perceived certainty of the diagnosis

## *Epinephrine challenge*

Epinephrine challenges were performed in the cardiac electrophysiology unit, in a dedicated room equipped with a bedside cardioverter-defibrillator device. The test was performed in the presence of a trained cardiologist and a specialized nurse. Written informed consent was collected before each test.

The patient was monitored with continuous 12-lead ECG and blood pressure. After supine baseline evaluation, an infusion of epinephrine according to the Mayo clinic protocol was initiated, at 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  for 5 minutes (level 1), and then 0.10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  for 5 min again (level 2). The test was interrupted in case of arrhythmia, heart rate  $> 120$  bpm, systolic blood pressure  $> 200$  mmHg, nausea or syncope.

Diagnosis of LQTS was defined for a QT hysteresis  $> 30$  ms at an administered dose of 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  or less, according to the Mayo definition.

## *Statistical analysis*

Quantitative data analysis (QTc at rest and delta QT max) was performed by computing intra-class correlation (ICC) coefficients and corresponding 95% confidence intervals. Results are presented along with corresponding Bland-Altman plot.

Intra and inter-observer reproducibility in interpretation was evaluated on the 5-category diagnosis using intra-class correlation and by computing the Cohen Kappa coefficient for the 3-category diagnosis, in which results have the same signification regarding the level of concordance.

The relationship between perceived certainty of the diagnosis and reproducibility in interpretation was studied by computing the Cohen Kappa statistic as above in the sub-populations for which 1, 2 or 3 operators considered at least one of their interpretations as CP or CN.

A  $p$ -value below 0.05 was considered statistically significant.

# RESULTS

## *Patient population*

Seventy-nine patients (31 women and 48 men) were included. Mean age was 37.9 years (39 years for women and 37.2 for men). Indications for epinephrine challenge, genetic testing and heart diseases characteristic are presented in table 3.

|   |                           |
|---|---------------------------|
| <b>Total number of patients</b>                 | <b>79</b>                 |
| <b>Females, N (rate)</b>                        | <b>31 (39%)</b>           |
| <b>Males, N (rate)</b>                          | <b>48 (61%)</b>           |
| <b>Average age (SD, minimum-maximum)</b>        | <b>37.9 (14.2, 12-69)</b> |
| Females   | <b>39 (15.2, 12-68)</b>   |
| Males   | <b>37.2 (14, 13-69)</b>   |
| <b>Indication of epinephrine test, N (rate)</b> |                           |
| Suspicion of LQTS on ECG at rest                | <b>25 (32%)</b>           |
| Familial screening of LQTS                      | <b>9 (11%)</b>            |
| Syncope checkup                                 | <b>22 (28%)</b>           |
| Premature ventricular contractions checkup      | <b>3 (4%)</b>             |
| Palpitations checkup                            | <b>1 (1%)</b>             |
| Aborted cardiac arrest checkup                  | <b>6 (8%)</b>             |
| Familial sudden death checkup                   | <b>13 (16%)</b>           |
| <b>Heart disease, N (rate)</b>                  |                           |
| None  | <b>75 (95%)</b>           |
| Valvular heart disease                          | <b>1 (1.2%)</b>           |
| Hypertrophic cardiomyopathy                     | <b>2 (2.4%)</b>           |
| Dilated cardiomyopathy                          | <b>1 (1.2%)</b>           |
| <b>Genetic testing, N (rate)</b>                |                           |
| Number of patients with genetic test performed  | <b>33 (41.8%)</b>         |
| Positive result for LQT mutation                | <b>21 (30.3%)</b>         |
| LQT1 (KCNQ1)                                    | <b>5 (6.3%)</b>           |
| LQT2 (KCNH2)                                    | <b>7 (8.9%)</b>           |
| LQT3 (SCN5A)                                    | <b>2 (2.5%)</b>           |
| LQT7 (KCNJ2)                                    | <b>7 (8.9%)</b>           |

**Table 3.** descriptive table of patient's characteristics. SD : standard deviation

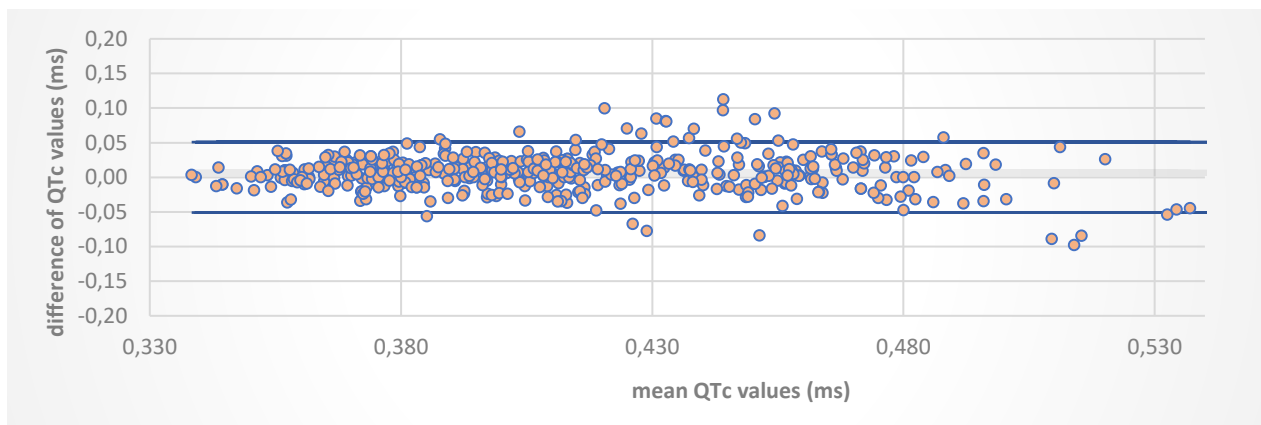


## Reproducibility

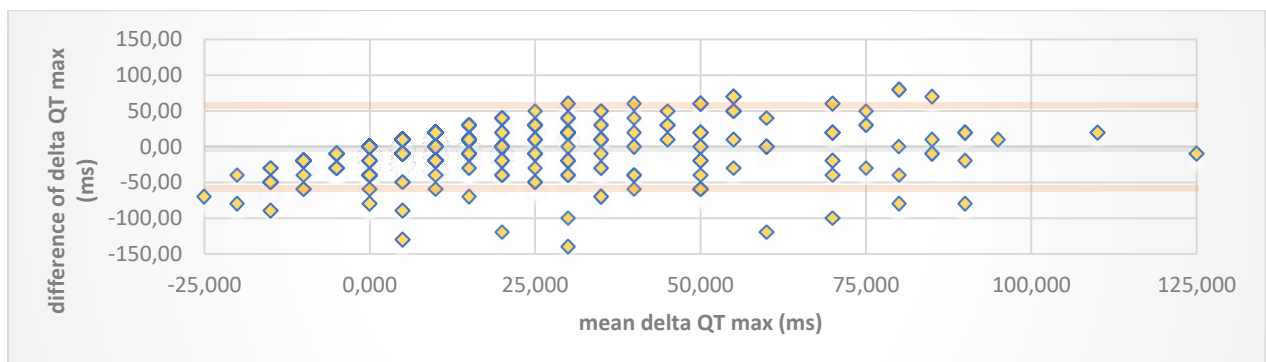
Resting QTc measurements showed very high intra-observer and high inter-observer reproducibility, with ICCs of 0.93 (0.91-0.95) and 0.74 (0.66-0.80), respectively. QT interval hysteresis during epinephrine test ( $\Delta QT_{max}$ ) showed very high intra-observer reproducibility (ICC 0.93;0.90-0.94), and high inter-observer reproducibility (ICC 0.67;0.57-0.75). Figures 6 & 7 shows the Bland-Altman plot for inter-observer analysis for QTc & delta QT max.

In line with these findings, intra-observer reproducibility of the interpretations of epinephrine test showed a high 5-category ICC of 0.86 (0.82-0.90), which translated into a moderate concordance with a Kappa of 0.47 for the 3-category analysis.

But inter-observer reproducibility of the interpretation was more modest with an ICC of 0.75 (0.71-0.79) in the 5-category analysis, and a Kappa of 0.31 in the 3-category analysis (table 4).



**Figure 6.** Bland-Altman graph representing inter-observer correlation of QTc at rest.



**Figure 7.** Bland-Altman graph representing inter-observer intraclass correlation of delta QT max during epinephrine test.

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Resting QTc , mean <math>\pm</math> SD (ms)</b>             | 414 +/- 41.8     |
| Intra-observer variability, ICC (95% CI)                       | 0.93 (0.91-0.95) |
| Inter-observer variability, ICC (95% CI)                       | 0.74 (0.66-0.80) |
| <b><math>\Delta</math>QTmax, mean <math>\pm</math> SD (ms)</b> | 17.5 +/- 24.3    |
| Intra-observer variability, ICC (95% CI)                       | 0.93 (0.90-0.94) |
| Inter-observer variability, ICC (95% CI)                       | 0.67 (0.57-0.75) |
| <b>5-category interpretation</b>                               |                  |
| Certain positive, N (%)  | 46 (9.7%)        |
| Uncertain positive, N (%)                                      | 41 (8.6%)        |
| Inconclusive, N (%)  | 39 (8.2%)        |
| Uncertain negative, N (%)                                      | 99 (20.8%)       |
| Certain negative, N (%)  | 249 (52.5%)      |
| Intra-observer variability, ICC (95% CI)                       | 0.86 (0.82-0.90) |
| Inter-observer variability, ICC (95% CI)                       | 0.75 (0.71-0.79) |
| <b>3-category interpretation</b>                               |                  |
| Positive, N (%)  | 87 (18.4%)       |
| Inconclusive, N (%)  | 39 (8.2%)        |
| Negative, N (%)  | 348 (73.4%)      |
| Intra-observer variability, Cohen kappa coefficient            | 0.47             |
| Inter-observer variability, Cohen kappa coefficient            | 0.31             |

**Table 4.** ECG parameters and inter/intra-observer variability analysis for the entire population (N=79). *SD = standard deviation*

### *Perceived diagnostic certainty*

62.2% of diagnosis were considered certain (either CP or CN) by the different operators. Perceived certainty of at least 1 reading by 1, 2 or 3 operators (N=74, 62 and 38 tests)

increased inter-observer reproducibility compared to baseline (Kappa=0.34, 0.43 and 0.46 respectively) (table 5).

| Pooled interpretations (N-U-P)* | Cohen Kappa coefficient (inter-observer) |
|---------------------------------|--|
| All patients (N=79)             | 0.31                                     |
| Patients $\geq 1$ C+ (N = 74)   | 0.34                                     |
| Patients $\geq 2$ C+ (N = 62)   | 0.43                                     |
| Patients $\geq 3$ C+ (N = 38)   | 0.46                                     |

**Table 5.** Results of inter-observer correlation analysis of interpretations of the epinephrine tests, on subgroup analysis according to perceived diagnostic certainty.

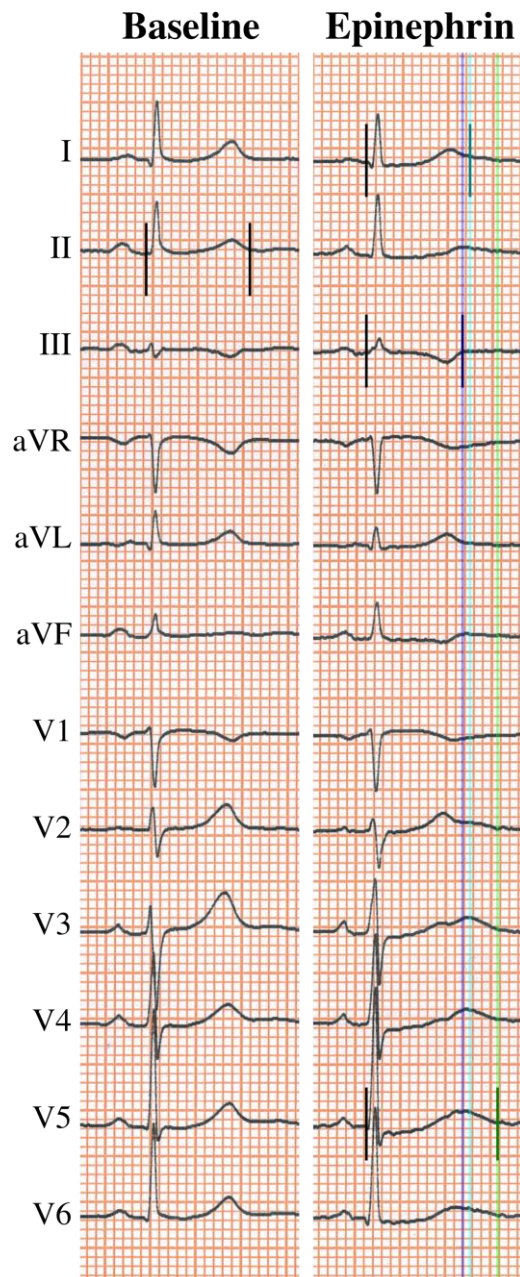
\* N (negative) gathers certain negative and uncertain negative interpretations – U (uncertain = inconclusive interpretations) - P (positive) gathers certain positive and uncertain positive interpretations.

+ Patients  $\geq 1,2$  or 3 C = patients with at least one certain interpretation from 1,2 or 3 operators.

### *Predictors of diagnostic uncertainty*

We identified 3 situations that complicate interpretation of the epinephrine challenge :

- 8 patients (10.1% of the population) presented at least one premature ventricular contraction (PVC) every two beats (bigeminal PVC) on epinephrine infusion.
- 11 patients (13.9%) had important modifications of T wave morphology, with a change from a monophasic to a biphasic or bifid T wave during epinephrine administration (see figure 8).
- 11 patients (13.9%) had a flat T wave (at baseline or during epinephrine) (see figure 8 in DII).



**Figure 8.** Example of T wave morphology changes during epinephrine test. Change of morphology (flattening) in DII makes measurement in this derivation not reliable, and the great dispersion of QT interval in other derivations (see DIII-V5) explain the different interpretations of the test.

# DISCUSSION

---

## *Main findings*

Our study demonstrates a progressive decline in inter-observer reproducibility from the QT interval measurement (high inter-observer reproducibility of corrected QT measurements with an ICC of 0.74) to the final interpretation of the epinephrine challenge (low inter-observer reproducibility of the final 3-category diagnosis with a Kappa of 0.31).

More surprisingly, intra-observer reproducibility of corrected QT was very good (ICC of 0.93), but still resulted in moderate intra-observer reproducibility in the 3-category final diagnosis (Kappa of 0.47).

This progressive decline in reproducibility is due to the workflow of the epinephrine challenge, which evaluates a difference between serial measurements of the QT interval before applying a fixed threshold. These different steps imply that errors at different steps of the process will accumulate and result in a reduced overall reproducibility.

Furthermore, this 30 ms threshold is especially misleading, as it is very precise (less than 1 small square on ECG), and epinephrine test often lead to repolarization changes (38% of our patients) that make the measure of QT interval more complicated (see figure 3 & 4).

Perceived uncertainty in the interpretation is also high, as reflected by the high proportion of uncertain diagnosis (37.8%). This perceived uncertainty logically translates into lower reproducibility of the final diagnosis, but it should be noted that even in cases where all 3 operators felt the diagnosis was clear for at least one of their 2 interpretations, agreement was still only moderate (Kappa of 0.46). This indicates that collegial interpretation of these tests may be useful to improve diagnosis.

## *Clinical implications*

A reliable diagnostic test is needed to uncover patients with concealed long QT syndrome, because they represent 32% of genotyped LQTS (with QTc < 440 ms)[52] and also have a high risk of sudden death.

Since genetic testing cannot be used as routine test for screening (too expensive[77] and too long), epinephrine provocative test has logically [44][45][48][49] become one the first choice in specialized wards, to uncover concealed LQTS or reinforce LQTS suspicion. In light of our study, it seems that the epinephrine challenge should be used for clinical management of suspected LQTS only if its interpretation is clear and concordant after collegial discussion. In most circumstances however, test results are unclear and should probably not impact the therapeutic strategy.

## *Limitations*

Our study was monocentric and retrospective, with a moderate statistical power, but in a population that is relatively limited (epinephrine tests are only performed in specialized center and long QT syndrome suspicions are not so frequent).

## CONCLUSION

---

Interpretation of the epinephrine provocation test for the diagnosis of LQTS is challenging. Overall intra- and inter-observer reproducibility of the final diagnosis is poor, and results from a combination of difficulties. These difficulties include serial QT interval measurement in the context of changing T-wave morphology, and an applied threshold in the range of the standard error in measurement of the QT hysteresis.

Qualitative assessment by the operators of the certainty of their diagnosis is a predictor of inter-observer reproducibility and therefore leaves room for collegial interpretation of a subset of tests.

Nevertheless, the low overall reliability of this test questions its importance in the clinical management of patients with suspected LQTS. Given the favorable risk/benefit balance of beta-blocker therapy, we suggest initiation of this therapy while awaiting genetic results in suspected LQTS.



# IV. ARTICLE 2 :

## Apport de la mesure de la fenêtre électro-mécanique par phonocardiogramme dans le syndrome du QT long congénital

### INTRODUCTION :

#### *LA FENETRE ELECTRO-MECANIQUE*

---

##### *Principe*

La fenêtre électro-mécanique (FEM) correspond à l'intervalle de temps séparant la fin de la systole électrique de la fin de la systole mécanique (Cf figure 9).

On utilise classiquement l'intervalle QT pour mesurer la durée de la systole électrique.

Et on mesure la durée de la systole mécanique soit par mesure de la pression intra-cardiaque, soit par imagerie cardiaque (échographie, IRM) nous donnant l'intervalle Q-fermeture de la valve aortique, soit par phonocardiogramme (ECG couplé à un stéthoscope) nous donnant l'intervalle Q-B2 (le bruit B2 correspondant à la fermeture de la valve aortique).

On obtient ensuite la valeur de la fenêtre électro-mécanique par le calcul  $[QB2 - QT]$ , ou par la mesure directe de l'intervalle [fin de l'onde T – début du B2].

Chez les patients sains, cette valeur est positive [78], car la systole mécanique est plus longue que la systole électrique ; le B2 survenant en moyenne 25 ms après la fin de l'onde T [79] comme dans l'exemple de la figure 9.



## Littérature scientifique

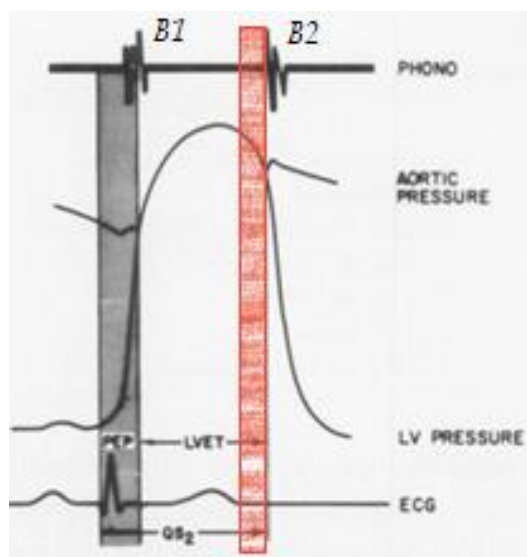
Dans les années 80' 90', de nombreux travaux s'intéressaient déjà à l'étude des rapports électro-mécaniques.

Au début des années 80', Lewis *et al* [80] décrivaient les variations de la « systole électro-mécanique » (c'est-à-dire l'intervalle entre le début de l'onde Q et la fermeture de la valve aortique se manifestant par le 2<sup>ème</sup> bruit auscultatoire : Q-S2 ou Q-B2) en fonction de la fréquence cardiaque, mesurée à l'aide d'un phonocardiogramme.

En 1981, l'équipe de Boudoulas *et al* [79] prouve qu'une stimulation adrénérgique inverse le rapport QT/QS2 en raccourcissant la systole électro-mécanique (intervalle QS2) sans raccourcir le QT.

Plus tard, en 1991, Vincent *et al* [78] montrent pour la première fois, dans une étude sur 27 patients porteur du syndrome de Romano-Ward (correspondant au SQTl congénital actuel), une « inversion » de la fenêtre électro-mécanique significative : QT/QS2 à 1.12 +/- 0.11 dans le groupe patient vs 0.93 +/- 0.03 dans le groupe contrôle ; le ratio se creusant encore à l'effort.

Et c'est toujours en 1991, que Nador *et al* [81] commencent à décrire des anomalies non pas électriques mais mécaniques, au niveau de la contraction ventriculaire, dans le syndrome du QT long congénital.



**Figure 9.** représentation schématique de la mesure de la fenêtre électro-mécanique (en rouge) par phonocardiogramme. Tracés de haut en bas : phonocardiogramme, pression intra-aortique, pression intra-VG, électrocardiogramme.

De la fin des années 90' aux années 2000', le sujet connaît une période de « vide » scientifique, occulté par l'essor de la génétique, de l'électrophysiologie endocavitaire et de l'échographie cardiaque (qui fera disparaître la phonocardiographie).

Ce sont les équipes de Gallacher *et al* [18] en 2007 et de Van der linde *et al* [82] en 2010 qui vont relancer l'intérêt pour le sujet.

Ils démontrent sur des modèles animaux de SQT1 type 1, la relation de temporalité qui existe entre la négativation de la FEM, la génération de post-dépolarisations et l'initiation des torsades de pointes, et ce, indépendamment de l'allongement du QT. En effet, après blocage pharmacologique des courants IKs, la stimulation B-adrénergique par isoprénaline raccourcit la systole mécanique, sans réduction de l'intervalle QT, créant une fenêtre électro-mécanique négative importante (-109 ms en moyenne), à l'intérieur de laquelle les post-dépolarisations apparaissent, et précèdent l'apparition de torsades de pointes.

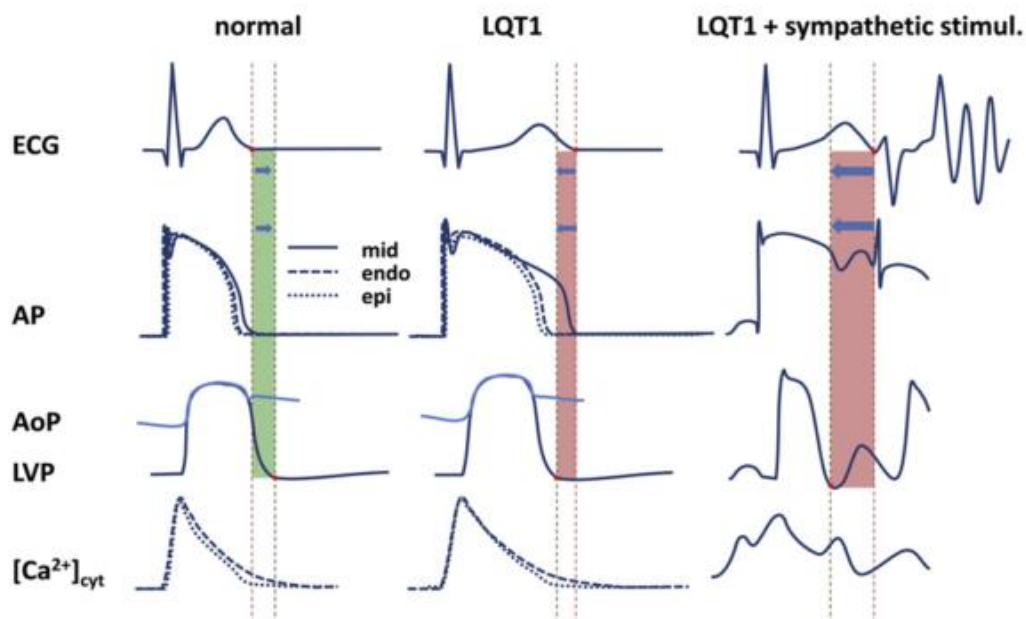
Ils montrent donc qu'une négativation significative de la FEM précède chronologiquement l'apparition de TdP et font l'hypothèse que cette négativation puisse être mécaniquement liée à l'apparition des arythmies.

En effet, on sait que la contraction mécanique du myocarde dépend de la concentration intra-cellulaire en calcium. Dans le syndrome du QT long, la prolongation de la repolarisation prolonge l'activité de l'échangeur  $Ca^{2+}-Na^{+}$ , et majore donc le taux calcique intra-cellulaire en phase 3. L'application supplémentaire d'une stimulation adrénergique favorise la réouverture des canaux calciques voltages sensibles, et des post-contractions peuvent alors survenir (Cf figure 10).

Notons aussi que le pré-traitement par aténolol prévenait efficacement l'apparition de TdP (dans 100% des cas), en réduisant significativement la durée de la FEM (de -109 à -23 ms) par un allongement de la systole mécanique, sans raccourcissement de l'intervalle QT [82]. Cette constatation renforce l'hypothèse selon laquelle la prolongation du QT ne serait pas elle-même pro-arythmogène, mais que la négativation de la FEM procurerait elle, les conditions nécessaires au développement des TdP.

La corrélation entre le risque de TdP et la négativation de la fenêtre électro-mécanique est encore soutenue par une étude publiée en 2012 par Guns *et al* [83]. Les auteurs montrent en effet que les médicaments connus à risque de TdP (haloperidol, dompéridone etc) négative la FEM, alors que les médicaments qui allongent le QT mais sont à faible risque de TdP (amiodarone, ciprofloxacine etc) ne modifient pas significativement la FEM.

En 2014, Rachel Ter Bekke *et al* [75] publient une étude multicentrique contrôlée sur 244 patients SQTL génotypés, dans le but d'étudier la mesure de la FEM par un couplage ECG – échocardiographie. Les résultats sont probants, avec une fenêtre électro-mécanique positive dans le groupe contrôle et négative dans le groupe SQTL ( $22 \pm 19$  vs.  $-43 \pm 46$  ms ;  $p < 0.0001$ ), et significativement plus négative chez les patients symptomatiques que chez les asymptomatiques ( $267 \pm 42$  vs.  $227 \pm 41$  ms ;  $p < 0.0001$ ) dans le groupe SQTL. Par ailleurs, la mesure de la FEM discriminait mieux les patients ayant présenté un événement rythmique, que la mesure du QTc.



**Figure 10.** Représentation de la modulation de la fenêtre électro-mécanique entre un patient sain (FEM positive, en vert), un patient SQTL type 1 (FEM négative, en rose) et l'initiation d'une torsade de pointes post-stimulation sympathique chez un patient SQTL type 1 par majoration de la négativité de la FEM et l'apparition de post-contractions ventriculaires suite à la libération calcique intracellulaire.

## *Intérêts théoriques*

### ***1/ La faisabilité de la mesure par phonocardiogramme***

Sa faisabilité a été démontrée il y a plusieurs décennies [78][79], mais n'a pas été étudié avec les nouveaux stéthoscopes électroniques permettant de moduler l'amplitude du signal.

L'utilisation de ce système couplant un électrocardiogramme à un stéthoscope est tout à fait appropriée à son utilisation dans le cadre d'un dépistage ou d'un diagnostic de routine puisqu'il est simple, rapide, accessible et peu coûteux.

Cette méthode diagnostique a comme avantage d'être beaucoup plus accessible que la mesure par échocardiographie. En effet, la réalisation d'un phonocardiogramme peut être effectuée en 5 minutes au lit du malade, par une infirmière préalablement formée, et le résultat interprété à posteriori par un médecin ; ou encore être réalisé au cours d'une simple consultation. A l'inverse d'une mesure par ETT qui implique de réserver une plage d'échographie, prendra un temps médical plus important, et ne peut se réaliser au cours d'une consultation standard.

### ***2/ La reproductibilité et la fiabilité de la mesure***

La reproductibilité et la fiabilité d'une mesure sont deux éléments essentiels à évaluer dans l'étude d'un nouveau test diagnostique.

L'éclat du B2 retranscrit sur un phonocardiogramme correspond à un signal bref et net, qui confère à la mesure de l'intervalle Q-B2 un caractère précis, et donc reproductible.

La définition de la fin de l'onde T, nécessaire à la mesure de la FEM, connaît les mêmes limitations que sur une mesure ECG classique ; cependant on élimine les imprécisions de mesure dues aux changements de morphologie de l'onde T retrouvés au cours d'un test à l'adrénaline par exemple, ou aux artéfacts créés par les mouvements du patient lors d'une épreuve d'effort.

De plus, en comparaison avec une mesure de FEM réalisée par ETT qui ne nous permet d'obtenir qu'un tracé électronique sur écran avec une seule dérivation ; la mesure par phonocardiographe présente l'avantage de procurer dans le même temps un tracé électrocardiographique 12 dérivations de qualité.

### ***3/ Le diagnostic de SQT long congénital***

Il existe dans ce syndrome une inversion de la fenêtre électro-mécanique, c'est-à-dire une valeur négative chez les patients SQTL et une valeur positive chez les sujets sains [78][75]. Mais ces études s'intéressaient à des valeurs moyennées ou à la performance diagnostique globale de la FEM.

Il n'existe pas d'étude s'étant intéressée à la valeur d'une interprétation diagnostique directe (positif/négatif) de cette fenêtre électro-mécanique, dans le syndrome du QT long. L'intérêt théorique concernant l'apport diagnostique par une valeur cut-off de FEM établie à priori, et recueillie par phonocardiogramme, reste donc à évaluer.

#### ***4/ La stratification du risque rythmique***

Les différents travaux cités plus haut ont montré [18][82][83] que l'apparition de torsades de pointes est précédée d'une négativation de la fenêtre électro-mécanique dans un contexte adrénérgique, puis par l'apparition de post-dépolarisations dans cette fenêtre ; et ce, indépendamment de l'allongement du QT. De plus, la négativation de la FEM semble discriminer plus efficacement que la mesure du QTc les patients ayant déjà présenté un événement rythmique [75].

Un des intérêts théoriques majeur de la mesure de FEM serait de pouvoir stratifier dès le diagnostic les patients à haut risque rythmique.

#### ***5/ Réponse au traitement BB : impact sur la prise en charge***

Nous savons d'un côté que le traitement par bêta-bloquant prévient l'apparition de TdP par une réduction de la FEM [82], et nous savons par ailleurs que 10 à 30% des patients restent symptomatiques malgré un traitement par BB [64], mais nous ne savons pas prédire qui sont ces patients.

L'hypothèse formulée est donc la suivante : la réduction de la FEM après introduction des bêta-bloquants permettrait-elle de discriminer les patients « répondeurs » aux bêta-bloquants et les patients non protégés par le traitement ?

Cela aurait un impact thérapeutique direct en sélectionnant les patients à haut risque et non répondeurs aux BB, qui pourraient bénéficier de l'implantation d'un DAI avant la survenue d'un événement fatal.

### ***Objectifs de l'étude***

Les objectifs principaux de notre étude étaient d'évaluer d'une part la faisabilité et la reproductibilité de la mesure de la fenêtre électro-mécanique par l'utilisation d'un phonocardiogramme, et d'autre part l'apport diagnostique de cette mesure dans le syndrome du QT long congénital.

Nous avons comme objectifs secondaires d'évaluer l'apport de la mesure de la fenêtre électro-mécanique dans la stratification du risque rythmique, et la variation de cette fenêtre avant et après bêta-bloquant.

# MATERIEL & METHODES

---

## *Population étudiée*

Nous avons mené une étude prospective bicentrique sur 31 patients présentant un syndrome du QT long génotypé et 21 sujets contrôles.

10 patients présentaient une mutation pathogène sur le gène KCNQ1 (SQTL type 1), 6 patients sur le gène KCNH2 (SQTL type 2), 14 patients sur le gène SCN5A (SQTL type 3) et 1 patiente présentait une mutation pathogène du gène Calmoduline 3 (SQTL type 18). L'âge moyen était de 44,9 ans (tableau 6). Les antécédents personnels et traitement en cours des patients ont été récupérés.

Les patients étaient classés comme « asymptomatique » s'il n'avait aucun antécédent de syncope, de trouble du rythme ventriculaire, d'arrêt cardiaque récupéré ou de mort subite. Les antécédents familiaux étaient définis comme un antécédent au 1<sup>er</sup> degré de mort subite ou de trouble du rythme grave (TV, TdP, FV).

Le groupe contrôle était constitué de 15 volontaires sains, appariés sur l'âge et le sexe, et de 6 patients adressés pour suspicion de QT long mais dont le bilan hospitalier retenait un diagnostic final négatif.

## *Matériel utilisé*

La phonocardiographie a disparu suite à l'apparition et à la généralisation de l'échographie dans les années 90', et il n'y a actuellement pas de commercialisation de phonocardiographe en France. Nous avons donc réalisé notre propre phonocardiographe à l'aide d'un électrocardiographe Cardiofax M Nihon Koden, qui possède une fiche analogique audio nous ayant permis de le coupler à un stéthoscope électronique Cardionics E-scope, qui présente la double particularité d'avoir une sortie audio analogique pouvant se connecter sur notre électrocardiographe et d'avoir un amplificateur nous permettant de moduler l'amplitude de sortie afin d'obtenir le tracé acoustique le plus précis (B1B2).

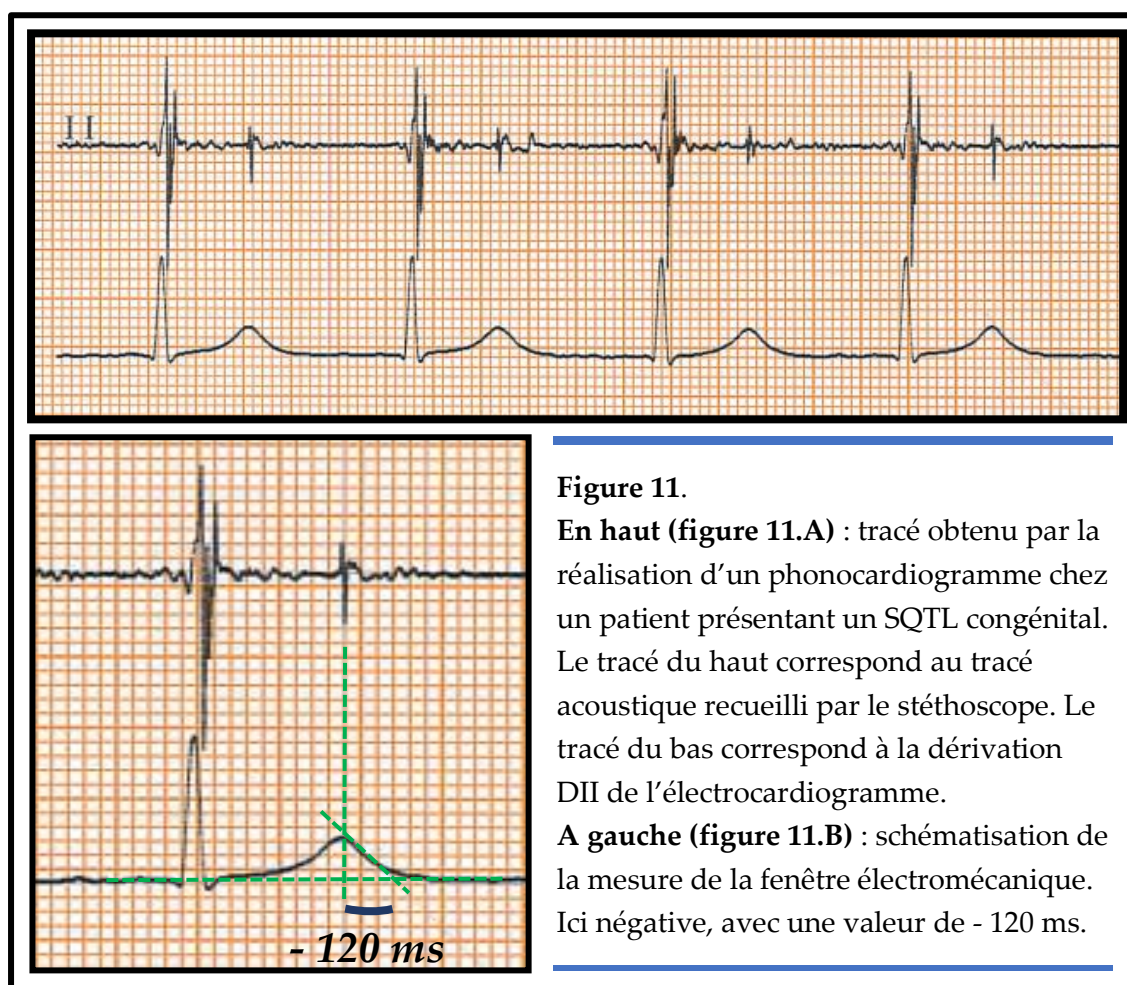
Afin de faire une étude multicentrique et ne disposant que d'un seul stéthoscope électronique, nous avons fabriqué avec l'aide d'un ingénieur en électronique, un deuxième stéthoscope avec amplificateur et sortie analogique, avec lequel nous avons pu recruter des patients dans un second centre (au CHU de Saint-Pierre).

## Mesures

Nous avons réalisé chez tous les patients un électrocardiogramme de repos 12 dérivations standard et un enregistrement par phonocardiogramme nous permettant d'obtenir en parallèle un tracé des bruits du cœur (B1-B2) et une dérivation ECG (DII) (figure 11 A).

La mesure de la fenêtre électromécanique était obtenue en mesurant la différence de temps entre la fin de l'onde T et la première déflexion nette du B2 (figure 11.B) ce qui est égal au calcul décrit dans la littérature  $FEM = QB2-QT$ , nous donnant une valeur positive quand le B2 survient après la fin de l'onde T ( $QB2 > QT$ ) et négative lorsque le B2 survient avant la fin de l'onde T ( $QB2 < QT$ ).

Chez un de nos patients, les mesures n'ont pas pu être réalisées car la repolarisation étant totalement aplatie et ne nous permettait aucune mesure fiable de l'intervalle QT.



Nous avons aussi réalisé un test à l'adrénaline chez 14 patients du groupe SQT long, selon le protocole de la Mayo Clinic (0.05 µg/kg/min pendant 5 minutes (pallier 1), puis 0.10 µg/kg/min pendant 5 min (pallier 2)) avec une positivité du test défini par un hystérésis du QT > 30 ms. Dans le même temps, nous réalisions trois mesures de la fenêtre électromécanique : initiale, en fin de 1<sup>er</sup> pallier puis en fin de 2<sup>nd</sup> pallier.

Enfin, nous avons effectué des mesures de la FEM après arrêt d'un traitement bêta-bloquant pendant 48h et après reprise du traitement.

L'ensemble de ces mesures ont été réalisées et interprétées à posteriori par deux observateurs indépendants.

## *Interprétation de la fenêtre électro-mécanique*

Notre objectif était de pouvoir interpréter de manière directe la mesure de la FEM grâce à une valeur cut-off prédéfinie. Nous avons donc défini le test comme positif si la FEM ≤ 0 et négatif si la FEM > 0. Ce cut-off ≤ 0 ou > 0 a été choisi d'après les données de la littérature, puisque la valeur moyenne de FEM chez les sujets sains est légèrement positive (+ 25 ms) et que nous ne voulions une interprétation claire, la valeur 0 englobant le groupe malade semblait la plus cohérente.

Par ailleurs, nous avons considéré le test diagnostique par mesure du QTc positif pour une valeur > 460 ms, au vu des recommandations actuelles (diagnostic de SQTl positif pour un QTc > 480 ms ou > 460 ms avec un antécédent de syncope inexplicé).

## *Analyses statistiques*

Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne et écart-type. Les comparaisons entre les différents groupes étaient réalisées par un test de Student pour les variables quantitatives, et un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Une analyse dichotomisée était donc réalisée avec les seuils proposés (FEM ≤ ou > à 0 et QTc < ou ≥ 460 ms) ; et les résultats étaient comparés de façon appariée par le test de McNemar.

La performance diagnostique des différentes mesures (QT corrigé et fenêtre électromécanique) était estimée par l'aire sous la courbe ROC.

La reproductibilité inter-observateur de la FEM était estimée par le calcul du coefficient de corrélation intra-classe sur la valeur du QT, du QTc, du QB2 et de la FEM et par le calcul du Kappa de Cohen sur la FEM dichotomisée.

Un petit p < 0.05 était considéré comme statistiquement significatif.



# RESULTATS

## *Caractéristiques cliniques*

Les caractéristiques de l'ensemble de la population étudiée (groupe malade / groupe contrôle) sont détaillés dans le tableau 6. Les deux groupes sont comparables sur l'âge, le sexe et la cardiopathie (FEVG).

On retrouve les différences attendues : un nombre de patients sous Béta-bloquant supérieur dans le groupe SQTl (52% vs 38% ;  $p=0.34$ ), et un intervalle QTc significativement plus grand dans le groupe SQTl que dans le groupe contrôle ( $459 \pm 38$  ms vs.  $410 \pm 35$  ms ;  $p < 0,01$ )

|                                      | <b>Groupe SQTl<br/>(n = 31)</b> | <b>Groupe contrôle<br/>(n = 21)</b> | <b>Valeur p</b> |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Age, années</b>                   | 44.9 +/- 19.2                   | 45.8 +/- 19.3                       | 0.87            |
| <b>Sexe féminin, n (%)</b>           | 19 (56%)                        | 13 (62%)                            | 1               |
| <b>FEVG &gt; 50%, n (%)</b>          | 30 (97%)                        | 21 (100%)                           | 1               |
| <b>Béta-bloquant, n (%)</b>          | 16 (52%)                        | 8 (38%)                             | 0.40            |
| <b>Intervalle RR, ms</b>             | 983 +/- 217                     | 879 +/- 138                         | 0.06            |
| <b>Intervalle QT, ms</b>             | 454 +/- 49                      | 382 +/- 31                          | < 0.001         |
| <b>QTc, ms</b>                       | 459 +/- 38                      | 410 +/- 35                          | < 0.001         |
| <b>Intervalle QB2, ms</b>            | 422 +/- 36                      | 400 +/- 27                          | 0.02            |
| <b>QB2c, ms</b>                      | 431 +/- 33                      | 428 +/- 28                          | 0.80            |
| <b>Fenêtre électro-mécanique, ms</b> | -30 +/- 29                      | 18 +/- 16                           | < 0.001         |

Tableau 6. Tableau descriptif de la population QT long *vs* population contrôle

## Reproductibilité

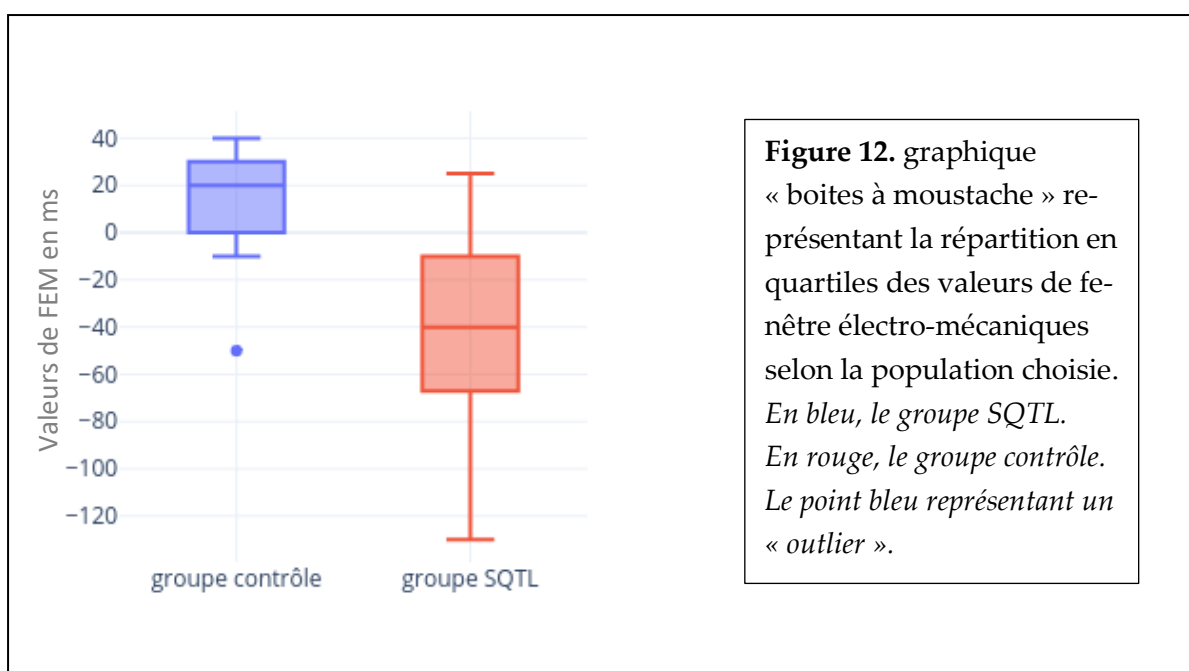
La reproductibilité inter-observateur était excellente pour l'ensemble des mesures recueillies, avec un coefficient de corrélation intra-classe  $> 0.80$  montrant un accord presque parfait : QT (ICC=0.96), QTc (ICC=0.90), QB2 (ICC=0.95), FEM (ICC = 0.90).

En outre, les résultats montraient une excellente concordance inter-observateur dans l'interprétation de la mesure de la fenêtre électro-mécanique, avec un coefficient kappa de Cohen à 0.91, soit un accord presque parfait avec 96% d'interprétations identiques.

## La fenêtre électro-mécanique

La fenêtre électro-mécanique était significativement diminuée (ou plutôt négativée) dans le groupe SQTL par rapport au groupe contrôle (-30 +/- 29 ms vs 18 +/-16 ms respectivement ;  $p < 0.001$ ). Il n'y avait pas de différence sur l'intervalle QB2 corrigé entre les deux groupes ( $p = 0.8$ ) (tableau 6).

La figure 12 propose une représentation graphique de la répartition des valeurs de fenêtres électro-mécaniques entre le groupe SQTL et le groupe contrôle.



La comparaison des méthodes diagnostiques dichotomisées ( $FEM \leq 0$  vs  $QTc > 460$ ms) est détaillée dans le tableau 7 et représentée par la figure 13.

Le test diagnostique utilisant la FEM était significativement plus sensible que la méthode par mesure du QTc (93.3% [IC 78.7%-98.2%] vs 53% [IC 36.1%-69.8%] respectivement) sans différence statistiquement significative sur la spécificité (71.4% [IC 50%-86.2%] vs 85.7% ; [IC 65.4%-95.0%]).

La différence d'interprétation entre les deux tests était aussi statistiquement significative ( $p=0.01$ ) lorsqu'on analysait les résultats de façon appariée grâce au test de McNemar.

|  | <b>FEM <math>\leq 0</math></b> | <b>QTc &gt; 460 ms</b> | <b>Test à l'adrénaline positif</b> | <b>Valeur p</b> |
|--|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|-----------------|
| <b>Groupe SQTL N=30, n (%)</b>                 | 28 (93%)                       | 16 (53%)               | DI                                 | <0.01           |
| <b>Groupe contrôle N=21, n (%)</b>             | 6 (28%)                        | 3 (14%)                | DI                                 | 0.5             |
| <b>Sous-groupe SQTL adrénaline N=15, n (%)</b> | 14 (93%)                       | 9 (60%)                | 5 (33%)                            | <0.01*          |
| <b>Sous-groupe QT frustré, N=13, n (%)</b>     | 11 (85%)                       | 0 (0%)                 | DI                                 | <0.001          |

**Tableau 7.** Comparaison des différentes méthodes diagnostiques.

*FEM  $\leq 0$  = fenêtre électro-mécanique inférieure ou égale à 0.*

*Sous-groupe SQTL adrénaline = sous-groupe de patients SQTL ayant réalisé un test à l'adrénaline.*

*Sous-groupe QT frustré = sous-groupe de patients SQTL ayant un QTc < 460 ms.*

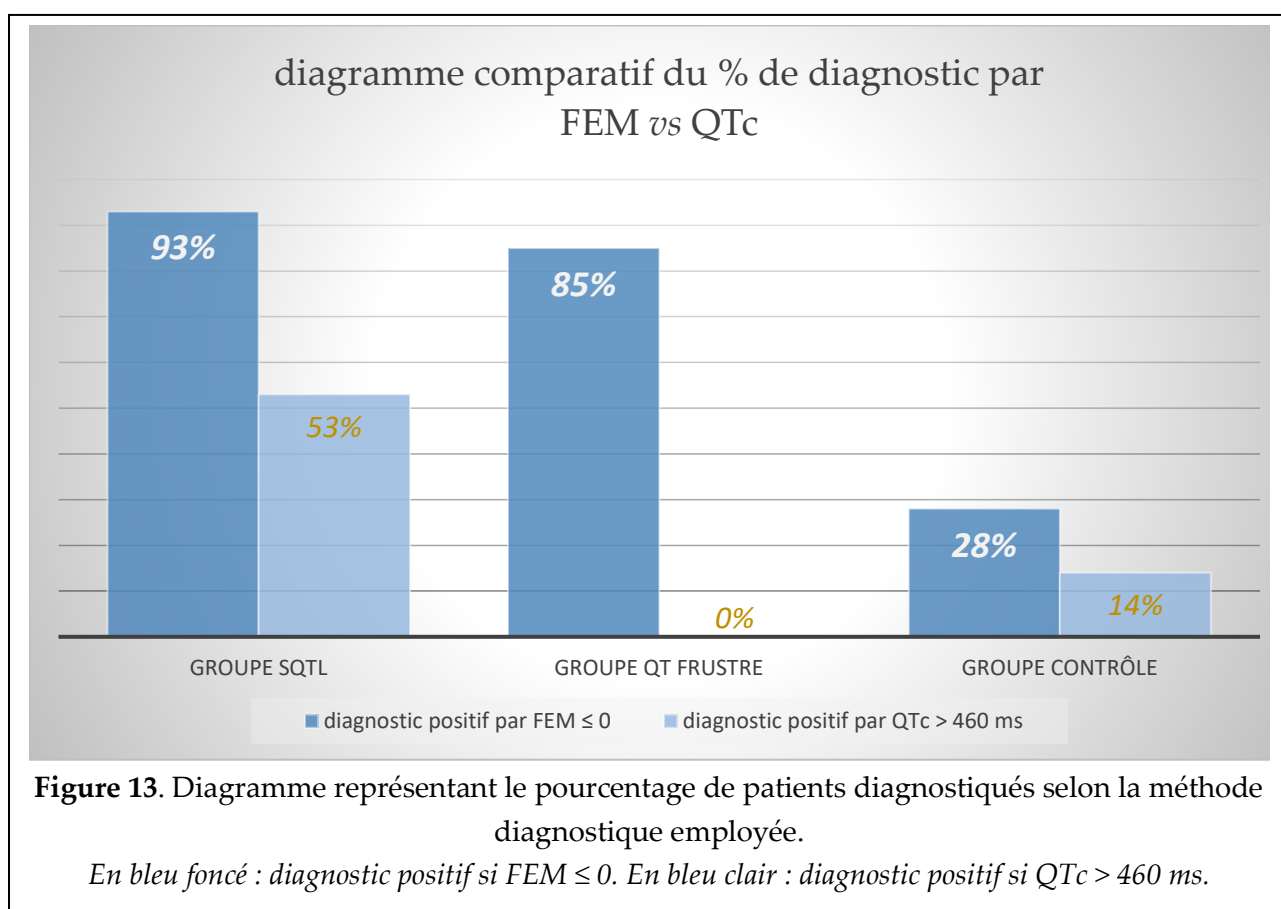
*Valeur p obtenue par analyse statistique appariée selon le test de McNemar.*

*DI = données incomplètes*

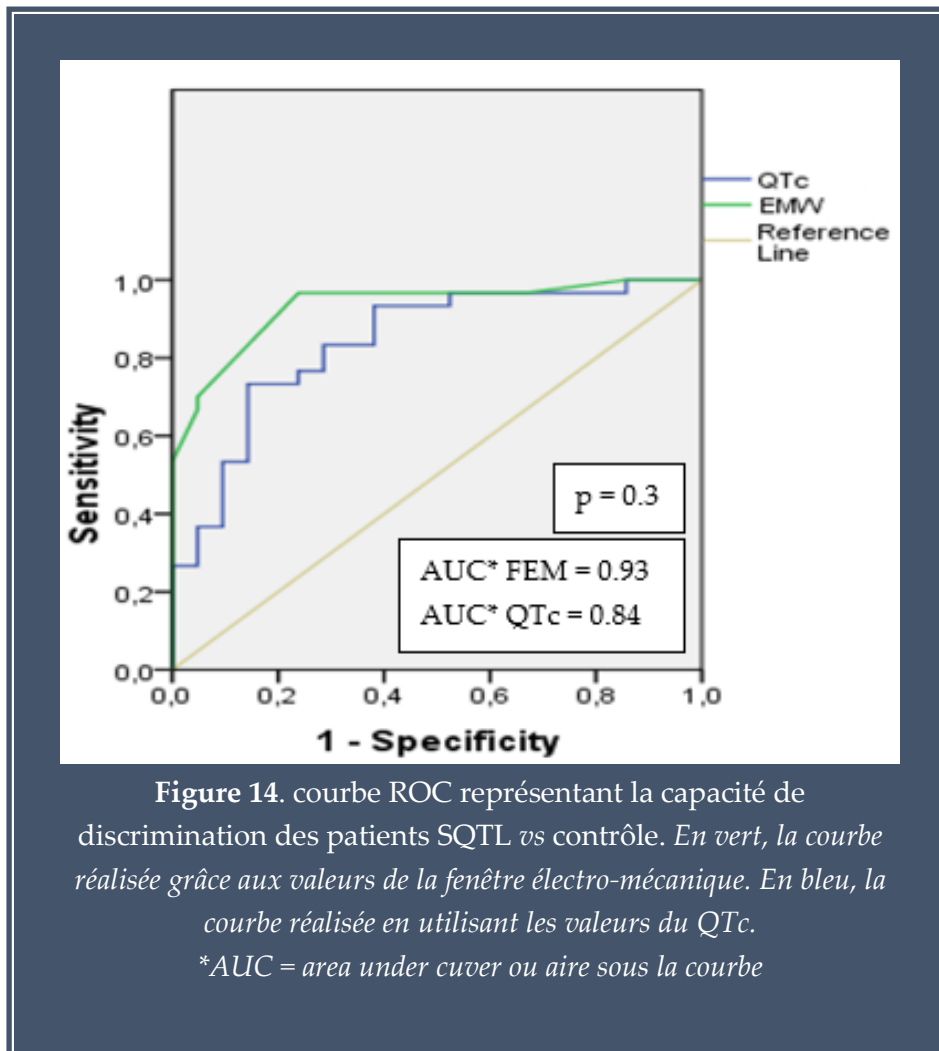
*\*Différence calculée entre test diagnostique par FEM et test à l'adrénaline.*

Dans le sous-groupe de patients QT fruste, c'est-à-dire les patients avec un QTc < 460 ms mais génotypés positivement pour un SQTl congénital, on retrouvait 11 patients sur 13 présentant une FEM ≤ 0, soit un redressement du diagnostic de SQTl pour 85% de ces patients non diagnostiqués par la mesure du QTc (p<0.01) (Cf figure 13).

Dans le sous-groupe des patients SQTl ayant bénéficié d'un test à l'adrénaline, alors que seul 5/15 patients soit 33% revenait avec un test positif, on retrouvait 14/15 patients soit 93% avec un test par mesure de la FEM positif (soit FEM≤0), soit là aussi une différence significative (p<0.01).



On ne retrouvait pas de différence significative entre les valeurs du QTc et de la FEM en termes de performance diagnostique globale avec des aires sous la courbe à 0.840 et 0.932 respectivement, donnant un  $p=0.3$  (Cf courbe ROC : figure 14). La valeur de FEM la plus discriminante était de 5 ms.



# DISCUSSION

---

## *Un test diagnostique faisable et reproductible.*

### ***Faisabilité***

D'après notre expérience, la mesure de la fenêtre électro-mécanique par phonocardiogramme est une méthode simple à réaliser. On peut la décomposer en deux temps :

- 1) ***La réalisation du tracé phonocardiographique.*** Elle prend, selon notre étude, environ une minute de plus que la réalisation d'un électrocardiogramme 12 dérivations. En pratique, cela se déroule dans le même temps que la réalisation de l'ECG d'entrée du patient, et la durée supplémentaire correspond simplement au positionnement du stéthoscope et à l'enregistrement du tracé. Le temps requis pour réaliser ce test est donc négligeable, surtout si on le compare au temps dédié et à l'organisation nécessaire à la réalisation d'un test à l'adrénaline ou à la réalisation d'une échocardiographie pour la mesure de la FEM.
- 2) ***L'interprétation du test par la mesure de la fenêtre électro-mécanique.*** Elle comprend les mêmes limites que la mesure de l'intervalle QT car elle nécessite de repérer correctement la fin de l'onde T, mais son interprétation négative/positive la rend plus simple. Et elle s'affranchit par ailleurs des modifications de morphologie de l'onde T retrouvées lors d'un test à l'adrénaline.

Globalement, la faisabilité est similaire à la réalisation d'un ECG et à la mesure du QTc, tout en étant plus simple à interpréter qu'un test à l'adrénaline, et plus accessible que la mesure de la FEM par le biais de l'échographie.

### ***Reproductibilité***

La fiabilité d'un test dépend essentiellement de sa reproductibilité. Nos résultats montrent un accord inter-observateur presque parfait de la mesure de la fenêtre électro-mécanique (ICC = 0.90), et une concordance elle aussi presque parfaite, de l'interprétation du test avec un coefficient kappa de Cohen à 0.91.

En comparaison, dans notre précédente étude sur la reproductibilité du test à l'adrénaline, on retrouvait un accord faible à modéré avec une valeur du coefficient kappa de Cohen variant entre 0.25 et 0.45 selon la paire d'observateur choisie.

Un des principes de notre démarche était de rester le plus cohérent possible avec la pratique clinique.

C'est à partir de cette réflexion, que nous avons décidé d'utiliser un phonocardiogramme plutôt qu'une échographie cardiaque, et de définir un test diagnostique simplement positif/négatif ( $FEM \leq 0$  /  $FEM > 0$ ) pour s'affranchir des difficultés d'interprétations d'un test à l'adrénaline (allongement du QT avant/après de  $> 30$  ms).

Et c'est en partie grâce à cette démarche que notre méthode s'avère simple et reproductible.

## *Apport diagnostique par rapport au QTc*

Tout d'abord, les mesures de fenêtres électro-mécaniques recueillies dans notre étude concordent bien avec les valeurs décrites dans la littérature par Vincent *et al* [78] en 1991 et Ter Bekke *et al* [75] en 2014, avec une différence significative des mesures entre les groupes SQTL et contrôle ( $p < 0.001$ ).

Lorsqu'on compare l'interprétation des mesures de la FEM et du QTc, en les considérant comme des tests diagnostiques directs (positif si  $FEM \leq 0$  ou si  $QTc > 460$  ms, et négatif dans le cas inverse) on démontre une supériorité du test diagnostique par phonocardiogramme (avec mesure de la FEM) par rapport à un diagnostic par électrocardiogramme (avec mesure du QTc), avec une sensibilité significativement supérieure de 93% (vs 53%) sans différence significative en ce qui concerne la spécificité des deux tests.

L'étude de la performance diagnostique globale par l'aire sous la courbe ROC retrouve une tendance à la supériorité pour la mesure de la FEM (0.93 vs 0.84). Cette différence n'est cependant pas significative ( $p = 0.3$ ), d'une part car notre échantillon de population est trop faible, et d'autre part car les deux aires sous la courbe sont excellentes. Ceci s'expliquant en partie par une moyenne de QTc à 410 ms dans la population contrôle, et donc une faible difficulté diagnostique (car très peu de QTc litigieux dans la population contrôle).

Par ailleurs, d'après l'analyse de la courbe ROC, la valeur de FEM la plus discriminante est de 5 ms, ce qui conforte la cohérence de notre valeur cut-off de  $FEM \leq 0$  ms, incluant la valeur 0 dans le diagnostic positif.

Les résultats de l'analyse en sous-groupe sur les patients génotypés QT long mais présentant un QTc  $< 460$  ms (QT frustré) montrent que la mesure de la fenêtre électro-mécanique permet de « démasquer » 85% des patients SQTL (11/13) dans ce groupe. C'est donc potentiellement plus de 4 patient sur 5, présentant un QTc normal, et pourtant bien à risque de mort subite [60], chez qui le diagnostic aurait pu être redressé par la mesure de la FEM.

D'autre part, il est intéressant de noter qu'il existe un allongement du QTc et une diminution de la FEM tout deux statistiquement significatifs ( $p < 0.001$ ) dans le groupe SQTl, mais sans différence significative sur l'intervalle QB2c ( $p = 0.8$ ). Ces résultats laissent penser que la négativation de la FEM dans le groupe SQTl dépendrait uniquement de l'allongement du QT (puisque  $FEM = QB2 - QT$ ), et donc que la FEM ne devrait pas apporter d'avantage par rapport au QTc.

Cependant, il y a bel et bien une différence significative lorsqu'on compare les deux tests diagnostiques (FEM *vs* QTc) de façon appariée ( $p = 0.01$ ) et une sensibilité diagnostique significativement meilleure par la mesure de la FEM (93% *vs* 54%).

Cette incohérence apparente peut s'expliquer par un changement de référentiel.

En effet, le test diagnostique par QTc s'évère positif si celui-ci est supérieur à 460 ms, cette valeur provenant d'une norme globale ; on compare donc le QTc du patient à un référentiel collectif, représentée par la valeur seuil du QTc de 460 ms.

En revanche, dans le cas du test par phonocardiogramme, le diagnostic est positif si la FEM est inférieure ou égale à 0, c'est à dire en d'autres termes, si le QT est plus long que le QB2. On compare donc ici le QT du patient à un référentiel individuel, représentée par la valeur de son propre QB2.

C'est une des hypothèses pouvant expliquer la supériorité de la méthode diagnostique par FEM, car elle s'adapte au cas de chaque patient.

## *Stratification du risque*

La stratification du risque par la génétique est intellectuellement séduisante, mais la pénétrance très variable des génotypes rend délicate la prédiction d'évènement clinique sur des facteurs uniquement génétiques.

Les arguments cliniques et électrocardiographiques sont actuellement toujours les plus fiables. Par exemple, la présence d'un antécédent de syncope dans l'anamnèse d'un patient QT long double son risque d'évènement cardiaque grave, et le risque d'évènement cardiaque s'élève d'environ 20% pour un allongement du QTc de 10 ms, jusqu'à 500 ms [66].

Cependant, certains patients développent des torsades de pointes sans allongement significatif du QT [16]. La question est la suivante : pourrions-nous mieux stratifier ces patients, et ainsi prévenir l'apparition d'évènement cardiaque grave, grâce à la mesure de la fenêtre électro-mécanique ?



L'état actuel de notre étude ne permet pas de répondre à cette question, mais plusieurs études présentent des données intéressantes allant de ce sens, en démontrant sur des modèles animaux de SQTL type 1, que l'exacerbation de la négativité de la FEM conduit à l'apparition de TdP [18] [82]. De plus, Guns *et al* [83] ont prouvé que les torsades de pointes ne survenaient que lorsque la FEM se négativait de manière significative (-50 ms), indépendamment de l'allongement du QT. Enfin, Ter Bekke *et al* [75] ont montré chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital, que la mesure de la FEM possédait une valeur pronostique d'évènement rythmique supérieure à la valeur du QTc.

De plus, le rôle connu de la stimulation adrénergique dans le déclenchement des TdP a été démontré s'imbrique parfaitement dans l'explication physiopathologique incluant la FEM. En effet, nous avons vu précédemment que la négativation de la FEM à l'état basal dans le SQTL semble n'être dû qu'à un allongement relatif du QT par rapport au QB2 du patient, et on sait d'autre part que la stimulation adrénergique entraîne un raccourcissement du QB2 [79]. C'est ce raccourcissement supplémentaire de la systole mécanique (raccourcissement du QB2) qui va donc créer la négativation « significative » de la FEM [83] nécessaire à la survenue de TdP.

Enfin, les mesures de FEM avant et après BB ne montrait pas de différence significative, mais les résultats ne sont pas interprétables car ces mesures n'ont pu être réalisés que chez un tout petit nombre de patients.

## *Limitations*

La puissance de notre étude était relativement faible, mais la population étudiée est limitée (le syndrome du QT long congénital reste une pathologie rare).

Notre schéma prospectif nous évite les biais d'une étude rétrospective, mais pour en tirer tous les bénéfices il aurait fallu inclure les patients dès le diagnostic initial et les suivre à moyen/long terme.

Nous avons choisi de réaliser une interprétation dichotomique avec une valeur cut-off à 0 pour la FEM. Cependant, avec une étude à plus forte puissance, on pourrait inclure la possibilité d'une interprétation « indéterminée » du test pour les valeurs nulles (ou entre -10 et + 10 ms) afin d'obtenir une interprétation clairement positive ou négative de la FEM. Enfin, nous n'avons pas réalisé de bilan génétique chez les patients contrôles et on ne peut donc exclure la possibilité de patients SQTL dans notre groupe contrôle.

## *Perspectives*

Ce travail constitue une étude pilote. Au vu des résultats, nous avons décidé d'étendre les inclusions et de travailler sur un projet à plus grande échelle, avec une méthodologie plus aboutie, et un groupe contrôle génotypé.

Un suivi au long cours et la possibilité de répéter les mesures grâce à la simplicité d'utilisation du phonocardiographe nous permettrons de plus d'évaluer la valeur pronostique de la FEM. En effet, la mesure de la négativation de la fenêtre électro-mécanique pourrait être le marqueur à la fois cohérent sur le plan physiopathologique et cliniquement mesurable, qui nous manquait jusque-là pour évaluer le risque rythmique des patients.

Il serait aussi intéressant d'appareiller les patients sur la durée du QTc ou de prendre un groupe de patient sain dont le QT est à la limite supérieure de la normale, afin d'évaluer l'apport de la mesure de la FEM dans ce cadre-là.

Enfin, une étude mériterait d'être conduite chez les patients présentant un QT long acquis, sur la base des travaux de Güns *et al* [83].

## CONCLUSION

---

La mesure de la fenêtre électro-mécanique par phonocardiogramme constitue une nouvelle méthode diagnostique avantageuse dans le syndrome du QT long congénital. Elle est à la fois plus simple et plus fiable que le test à l'adrénaline, et plus sensible que la mesure du QT corrigé. Sa performance diagnostique globale semble supérieure au QTc, mais une étude à plus grande échelle est nécessaire pour confirmer ces résultats.



# V. CONCLUSION GENERALE

Le diagnostic de syndrome du QT long est difficile et souvent débattu. L'algorithme diagnostique repose sur la mesure électrocardiographique du QTc, s'étaye par la clinique et aboutit à la recherche de mutation génétique ; mais les phénotypes et la pénétrance génétique sont variables.

Le test à l'adrénaline est une méthode diagnostique souvent utilisée dans les services spécialisés pour améliorer la sensibilité du diagnostic phénotypique, mais nos résultats montrent que son interprétation est peu reproductible, et remettent en cause sa fiabilité.

La mesure de la fenêtre électro-mécanique par phonocardiogramme présente une solution plus simple et plus fiable. Sa sensibilité diagnostique dans le syndrome du QT long apparaît même supérieure à la mesure du QTc dans notre étude pilote.

Une étude de plus grande envergure est en cours afin de confirmer ces résultats encourageants, et d'évaluer l'apport potentiel de la fenêtre électro-mécanique dans la stratification du risque rythmique dans le syndrome du QT long congénital.

## Bibliographie

- [1] P. J. Schwartz *et al.*, "Prevalence of the congenital long-qt syndrome," *Circulation*, vol. 120, no. 18, pp. 1761–1767, 2009.
- [2] J. R. Skinner, A. Winbo, D. Abrams, J. Vohra, and A. A. Wilde, "Channelopathies that lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects," *Hear. Lung Circ.*, pp. 1–9, 2018.
- [3] A. J. Moss, P. J. Schwartz, R. S. Crampton, E. Locati, and E. Carleen, "The long QT syndrome : prospective international study," *Circulation*, vol. 71, no. 1, pp. 17–21, 1985.
- [4] P. . Wojciech Zareba, M.D., PH.D., Arthur j Moss, M.D., Peter j Schwartz, M.D., Silvia g Priori, M.D., PH.D., W. Jackson Hall, "Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome," *new Engl. J. Med.*, 1998.
- [5] A. J. Moss *et al.*, "The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families," *Circulation*, vol. 84, no. 3, pp. 1136–1144, 1991.
- [6] Y. Mizusawa, M. Horie, and A. A. Wilde, "Genetic and Clinical Advances in Congenital Long QT Syndrome," *Circ. J.*, vol. 78, no. 12, pp. 2827–2833, 2014.
- [7] M. D. Schwartz, Peter J, M.D.; Patricia Salice, "Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome," *new Engl. J. Med.*, pp. 1709–1714, 1998.
- [8] M. Arnestad *et al.*, "Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome," *Circulation*, vol. 115, no. 3, pp. 361–367, 2007.
- [9] O. Campuzano and G. Sarquella-brugada, "Update on the Genetic Basis of Long QT Syndrome," *Hum. Genet. Dis.*, pp. 2–31, 2017.
- [10] I. Splawski *et al.*, "Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2," *Circulation*, vol. 102, no. 10, pp. 1178–1185, 2000.
- [11] P. Michaël, BIET, "Rôle et implication du courant sodique cardiaque dans la genèse de phénomènes arythmogéniques en conditions physiopathologiques," 2014.
- [12] L. Zhang *et al.*, "Spectrum of ST-T-Wave Patterns and Repolarization Parameters in Congenital Long-QT Syndrome," *Genet. Test.*, pp. 2849–2855, 2000.
- [13] R. A. Bassani, "Transient outward potassium current and Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the heart: Beyond the action potential," *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, vol. 39, no. 3, pp. 393–403, 2006.
- [14] S. Nattel, "Delayed-rectifier potassium currents and the control of cardiac repolarization: Noble and Tsien 40 years after," *J. Physiol.*, vol. 586, no. 24, pp. 5849–5852, 2008.
- [15] C. Antzelevitch and S. Sicouri, "Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 23, no. 1, pp. 259–277, 1994.
- [16] H. L. Tan, C. J. Y. Hou, M. R. Lauer, and R. J. Sung, "Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes," *Ann. Intern. Med.*, vol. 122, no. 9, pp. 701–714, 1995.
- [17] M. J. Killeen *et al.*, "Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalaemic murine heart," *Acta Physiol.*, vol. 189, no. 1, pp. 33–46, 2007.

- [18] D. J. Gallacher *et al.*, "In vivo mechanisms precipitating torsades de pointes in a canine model of drug-induced long-QT1 syndrome," *Cardiovasc. Res.*, vol. 76, no. 2, pp. 247–256, 2007.
- [19] P. G. A. Volders *et al.*, "Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: Time to revise current concepts," *Cardiovasc. Res.*, vol. 46, no. 3, pp. 376–392, 2000.
- [20] N. El-Sherif, E. B. Caref, H. Yin, and M. Restivo, "The Electrophysiological Mechanism of Ventricular Arrhythmias in the Long QT Syndrome," *Circ. Res.*, vol. 79, no. 3, p. 474 LP-492, 1996.
- [21] S. G. Priori *et al.*, "2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europea," *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 41, p. 2793–28671, 2015.
- [22] M. Yoshinaga *et al.*, "Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs," *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 7, no. 1, pp. 107–112, 2014.
- [23] A. Pelliccia *et al.*, "Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease," *Med. dello Sport*, vol. 58, no. 3, pp. 157–191, 2005.
- [24] A. Steinvil *et al.*, "Mandatory electrocardiographic screening of athletes to reduce their risk for sudden death: Proven fact or wishful thinking?," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 11, pp. 1291–1296, 2011.
- [25] P. J. Schwartz, A. J. Moss, G. M. Vincent, and R. S. Crampton, "Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update," *Circulation*, vol. 88, no. 2, pp. 782–784, 1993.
- [26] D. M. Roden, "Drug-Induced Prolongation of the QT Interval," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 10, pp. 1013–1022, 2004.
- [27] N. El-Sherif, G. Turitto, and M. Boutjdir, "Acquired long QT syndrome and torsade de pointes," *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 41, no. 4, pp. 414–421, 2018.
- [28] B. E. Lepeschkin and B. Surawicz, "The Measurement of the Q-T Interval of the Electrocardiogram," *Circulation*, vol. VI, 1952.
- [29] C. Funck-Brentano and P. Jaillon, "Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations," *Am. J. Cardiol.*, vol. 72, no. 6, 1993.
- [30] M. M. Medlock, D. J. Tester, M. L. Will, J. M. Bos, and M. J. Ackerman, "Repeat long QT syndrome genetic testing of phenotype-positive cases: Prevalence and etiology of detection misses," *Hear. Rhythm*, vol. 9, no. 12, pp. 1977–1982, 2012.
- [31] E. S. Kaufman *et al.*, "Electrocardiographic prediction of abnormal genotype in congenital long QT syndrome: Experience in 101 related family members," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 12, no. 4, pp. 455–461, 2001.
- [32] S. Viskin *et al.*, "Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one," *Hear. Rhythm*, vol. 2, no. 6, pp. 569–574, 2005.
- [33] N. W. Taggart, C. M. Haglund, D. J. Tester, and M. J. Ackerman, "Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 115, no. 20, pp. 2613–2620, 2007.

- [34] N. Neyroud *et al.*, "Diagnostic performance of QT interval variables from 24-h electrocardiography in the long QT syndrome," *Eur. Heart J.*, vol. 19, no. 1, pp. 158–165, 1998.
- [35] J. Němec *et al.*, "Heart rate dependence of the QT interval duration: Differences among congenital long QT syndrome subtypes," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 15, no. 5, pp. 550–556, 2004.
- [36] P. Etienne *et al.*, "Mental stress test: a rapid, simple, and efficient test to unmask long QT syndrome," *EP Eur.*, no. April, pp. 1–7, 2018.
- [37] S. Viskin *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.*, vol. 55, no. 18, pp. 1955–1961, 2010.
- [38] E. S. Kaufman, E. Z. Gorodeski, M. M. Dettmer, and M. Dikshteyn, "Use of autonomic maneuvers to probe phenotype/genotype discordance in congenital long QT syndrome," *Am. J. Cardiol.*, vol. 96, no. 10, pp. 1425–1430, 2005.
- [39] R. W. Sy *et al.*, "Repolarization dynamics during exercise discriminate between LQT1 and LQT2 genotypes," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 21, no. 11, pp. 1242–1246, 2010.
- [40] I. S. Chattha *et al.*, "Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: a novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome?," *Hear. Rhythm*, vol. 7, no. 7, pp. 906–911, 2010.
- [41] J. A. Wong, L. J. Gula, G. J. Klein, R. Yee, A. C. Skanes, and A. D. Krahn, "Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long-QT syndrome," *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 3, no. 2, pp. 120–125, 2010.
- [42] P. Justin M. Horner, MD, MPH,\* Melissa M. Horner, MD,\* Michael J. Ackerman, MD, "The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome Justin," *Hear. Rhythm*, vol. 92, no. 4, pp. 125–129, 2011.
- [43] S. Viskin *et al.*, "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.*, vol. 27, no. 4, pp. 469–475, 2006.
- [44] M. J. Ackerman, A. Khositseth, D. J. Tester, J. B. Hejlik, W. K. Shen, and C. B. J. Porter, "Epinephrine-induced QT interval prolongation: A gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 77, no. 5, pp. 413–421, 2002.
- [45] W. Shimizu *et al.*, "Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 41, no. 4, pp. 633–642, 2003.
- [46] I. Topilski *et al.*, "The Morphology of the QT Interval Predicts Torsade de Pointes During Acquired Bradyarrhythmias," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 3, pp. 320–328, 2007.
- [47] K. Takenaka *et al.*, "Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 107, no. 6, pp. 838–844, 2003.
- [48] W. Shimizu *et al.*, "Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome," *Hear. Rhythm*, vol. 1, no. 3, pp. 276–283, 2004.

- [49] H. Vyas, J. Hejlik, and M. J. Ackerman, "Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: Diagnostic accuracy of the paradoxical QT response," *Circulation*, vol. 113, no. 11, pp. 1385–1392, 2006.
- [50] M. Keating, D. Atkinson, C. Dunn, K. Timothy, G. M. Vincent, and M. Leppert, "Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the harvey ras-1 gene," *Science (80-. )*, vol. 252, no. 5006, pp. 704–706, 1991.
- [51] P. J. Schwartz, M. J. Ackerman, A. L. George, and A. A. M. Wilde, "Impact of genetics on the clinical management of channelopathies," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 3, pp. 169–180, 2013.
- [52] I. Goldenberg *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.*, vol. 57, no. 1, pp. 51–59, 2010.
- [53] D. J. Tester, M. L. Will, C. M. Haglund, and M. J. Ackerman, "Effect of Clinical Phenotype on Yield of Long QT Syndrome Genetic Testing," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 47, no. 4, pp. 764–768, 2006.
- [54] M. V. Perez, N. A. Kumarasamy, D. K. Owens, P. J. Wang, and M. A. Hlatky, "Cost-effectiveness of genetic testing in family members of patients with long-qt syndrome," *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 4, no. 1, pp. 76–84, 2011.
- [55] A. Proclemer *et al.*, "Use of implantable cardioverter-defibrillator in inherited arrhythmogenic diseases: Data from Italian ICD registry for the years 2001-6," *PACE - Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 32, no. 4, pp. 434–445, 2009.
- [56] S. Viskin *et al.*, "Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 28, no. 5, pp. 1262–1268, 1996.
- [57] A. J. Moss *et al.*, "Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome," *Am. J. Cardiol.*, vol. 84, no. 8, pp. 876–879, 1999.
- [58] P. J. Schwartz *et al.*, "Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias," *Circulation*, vol. 103, no. 1, pp. 89–95, 2001.
- [59] A. J. Sauer *et al.*, "Long QT Syndrome in Adults," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 3, pp. 329–337, 2007.
- [60] S. G. Priori *et al.*, "Risk Stratification in the Long-QT Syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 19, pp. 1866–1874, 2003.
- [61] W. Zareba *et al.*, "Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 42, no. 1, pp. 103–109, 2003.
- [62] P. Westenskow, I. Splawski, T. Kw, and K. Mt, "Compound Mutations . A Common Cause of Severe Long-QT Syndrome Microvolt T-Wave Alternans as a Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias . A Prospective Study Using Atrial Pacing Left Cardiac Sympathetic Denervation in the Management of High-Risk Patients," p. 2004, 2004.
- [63] M. Silvia G. Priori, MD, PhD, (HRS Chairperson)<sup>1</sup>, Arthur A. Wilde, MD, PhD, (EHRA Chairperson)<sup>2</sup>, Minoru Horie, MD, PhD, (APHRS Chairperson)<sup>3</sup>, Yongkeun Cho, MD, PhD, (APHRS Chairperson)<sup>4</sup>, Elijah R. Behr, MA, MBBS, MD, FRCP<sup>5</sup>, Charles Berul, MD, FHRS, CCDS<sup>6</sup>, Ni, "HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes," *Hear. Rhythm*, 2016.



- [64] S. G. Priori, P. J. Schwartz, and M. Grillo, "Association of Long QT Syndrome Loci and Cardiac Events Among Patients Treated With  $\beta$ -Blockers," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 292, no. 11, pp. 1341–1344, 2004.
- [65] A. J. Moss *et al.*, "Effectiveness and limitations of  $\beta$ -blocker therapy in congenital long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 101, no. 6, pp. 616–623, 2000.
- [66] P. Arthur A.M. Wilde, MD, PhD; Arthur J. Moss, MD; Elizabeth S. Kaufman, MD; Wataru Shimizu, MD, PhD; Peter J. Schwartz, MD; Michael J. Ackerman, MD, "Clinical Aspects of Type 3 Long QT Syndrome : An International Multicenter Study," *Circulation*, 2016.
- [67] P. Chockalingam *et al.*, "Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 20, pp. 2092–2099, 2012.
- [68] P. J. Schwartz *et al.*, "Left Cardiac Sympathetic Denervation in the Management of High-Risk Patients Affected by the Long-QT Syndrome," *Circulation*, vol. 109, no. 15, pp. 1826–1833, 2004.
- [69] J. M. Bos, K. M. Bos, J. N. Johnson, C. Moir, and M. J. Ackerman, "Left cardiac sympathetic denervation in long QT syndrome: Analysis of therapeutic nonresponders," *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 6, no. 4, pp. 705–711, 2013.
- [70] I. Cardioverter, "Implantable Cardioverter Defibrillator in High-Risk Long QT Syndrome Patients," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 14, no. 10, pp. 1130–1131, 2003.
- [71] G. Mönnig *et al.*, "Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: A long-term follow-up," *Heart Rhythm*, vol. 2, no. 5, pp. 497–504, 2005.
- [72] P. J. Schwartz *et al.*, "Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: Data from the European Long-QT syndrome implantable cardioverter-defibrillator (LQTS ICD) registry," *Circulation*, vol. 122, no. 13, pp. 1272–1282, 2010.
- [73] P. Gaba *et al.*, "Implantable cardioverter-defibrillator explantation for overdiagnosed or overtreated congenital long QT syndrome," *Heart Rhythm*, vol. 13, no. 4, pp. 879–885, 2016.
- [74] H. Vyas and M. J. Ackerman, "Epinephrine QT stress testing in congenital long QT syndrome," *J. Electrocardiol.*, vol. 39, no. 4 SUPPL., pp. 107–113, 2006.
- [75] R. M. A. Ter Bekke *et al.*, "Electromechanical window negativity in genotyped long-QT syndrome patients: Relation to arrhythmia risk," *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 3, pp. 179–186, 2014.
- [76] I. Goldenberg, W. Zareba, and A. J. Moss, "Long QT Syndrome," *Curr. Probl. Cardiol.*, vol. 33, no. 11, pp. 629–694, 2008.
- [77] F. M. Gonzalez, M. A. Veneziano, A. Puggina, and S. Boccia, "A Systematic Review on the Cost-Effectiveness of Genetic and Electrocardiogram Testing for Long QT Syndrome in Infants and Young Adults," *Value Heal.*, vol. 18, no. 5, pp. 700–708, 2015.
- [78] G. M. Vincent, D. Jaiswal, and K. W. Timothy, "Effects of Exercise on Heart Rate, QT, QTc and QT/QTc in the Romano-Ward Inherited Long QT Syndrome," 1991.
- [79] H. Boudoulas, P. Geleris, R. P. Lewis, and C. V. Leier, "Effect of increased adrenergic activity on the relationship between electrical and mechanical systole," *Circulation*, vol. 64, no. 1, pp. 28–33, 1981.
- [80] R. P. Lewis, H. Boudoulas, C. V. Leier, D. V. Unverferth, and a. M. Weissler,

- “Usefulness of the systolic time intervals in cardiovascular clinical cardiology.,” *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, vol. 93, pp. 108–120, 1982.
- [81] M. Filippo Nador, MD; Gabriella Beria, MD; Gaetano M. De Ferrari, MD; Marco Stramba-Badiale, MD; Emanuela H. Locati, MD; Antonio Lotto, MD; and Peter J. Schwartz, “Unsuspected Echocardiographic Abnormality in the Long QT Syndrome,” *Circulation*, vol. 84, no. 4, pp. 1530–1542, 1991.
- [82] H. J. van der Linde, B. Van Deuren, Y. Somers, B. Loenders, R. Towart, and D. J. Gallacher, “The Electro-Mechanical window: A risk marker for Torsade de Pointes in a canine model of drug induced arrhythmias,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 161, no. 7, pp. 1444–1454, 2010.
- [83] P. J. Guns, D. M. Johnson, J. Van Op Den Bosch, E. Weltens, and J. Lissens, “The electro-mechanical window in anaesthetized guinea pigs: A new marker in screening for Torsade de Pointes risk,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 166, no. 2, pp. 689–701, 2012.
- [84] D. Ziupa *et al.*, “Electro-mechanical (dys-)function in long QT syndrome type 1,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 274, pp. 144–151, 2018.
- [85] I. S. Leren *et al.*, “Cardiac mechanical alterations and genotype specific differences in subjects with long QT Syndrome,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 8, no. 5, pp. 501–510, 2015.
- [86] K. Lange and J. Gartzke, “Cardiac excitation-contraction coupling: role of membrane potential in regulation of contraction,” *Am J Physiol Hear. Circ Physiol*, vol. 14, no. Mv, pp. 8–14, 2001.

# Résumé

---

Le syndrome du QT long congénital (SQTL) est une canalopathie touchant 1/2000 patients et responsable de morts subites par trouble du rythme ventriculaire grave. Le dépistage de cette maladie cardiaque repose sur la mesure du QT corrigé (QTc) à l'électrocardiogramme. Cependant, la mesure du QTc est parfois litigieuse, et est prise en défaut chez certains patients présentant un syndrome du QT long *frustré* (c'est-à-dire avec un QTc normal). Le test à l'adrénaline a été développé pour répondre à ces situations complexes et augmenter la sensibilité du diagnostic de SQTL.

Une première étude rétrospective sur 79 patients a donc été réalisée, avec pour objectif d'évaluer la reproductibilité intra et inter-observateur du test à l'adrénaline, par deux lectures en aveugle effectuées par 3 opérateurs différents. Nos résultats ont montré une faible concordance de l'interprétation du test entre les différents observateurs (kappa à 0.31). Le test à l'adrénaline est donc peu reproductible, et sa fiabilité pour diagnostiquer les patients SQTL est remise en cause.

Nous avons ensuite réalisé une seconde étude prospective, contrôlée, sur 31 patients SQTL génotypés et 21 sujets sains, dans le but d'évaluer une nouvelle méthode diagnostique : la mesure de la fenêtre électro-mécanique par phonocardiogramme. Les résultats prouvent que ce test est non seulement faisable, simple et reproductible, mais aussi supérieur à la mesure du QTc et au test à l'adrénaline, en termes de sensibilité diagnostique. Les conclusions de cette étude pilote, vont nous permettre d'élargir nos recherches à un plus grand nombre de patients, et d'étudier la valeur pronostique de ce test.

**Mots-clefs** : syndrome du QT long, test à l'adrénaline, fenêtre électro-mécanique, canalopathie, phonocardiogramme, QT corrigé