



HAL
open science

Etude du rendement diagnostique des panels de gènes dans le syndrome du QT long en pédiatrie

Elise Daire

► **To cite this version:**

Elise Daire. Etude du rendement diagnostique des panels de gènes dans le syndrome du QT long en pédiatrie. Pediatrics. 2021. dumas-03579129

HAL Id: dumas-03579129

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03579129v1>

Submitted on 17 Feb 2022

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 PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

**ÉTUDE DU RENDEMENT DIAGNOSTIQUE
DES PANELS DE GÈNES DANS LE SYNDROME
DU QT LONG EN PÉDIATRIE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPECIALITÉ : PÉDIATRIE

Numéro de thèse N° 2021 – 232

Soutenance publique du vendredi 29 octobre 2021 à 18h00

Elise DAIRE

Le Président du Jury :	Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN
Membres du Jury :	Monsieur le Professeur Loïc GARCON Madame Marlène GALLET Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL Madame le Docteur Sabine DIRANI
Le Directeur de thèse :	Monsieur le Docteur Guillaume JEDRASZAK

À Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"

Président de la Commission Médicale d'Établissement

Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur

Vous me faites l'honneur de présider ce jury,

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans mon parcours d'internat et de m'avoir soutenue dans mes choix professionnels,

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Loïc GARCON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Hématologie – Transfusion)

Chef du service d'Hématologie Biologique

Chef du service de Génétique Constitutionnelle

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Je vous remercie sincèrement pour votre aide notamment lors de quelques péripéties administratives durant mon master 2,

Soyez assuré de l'expression de ma profonde gratitude,

Madame Marlène GALLET

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Docteur en Biologie de l'os et des articulations et biomatériaux des tissus calcifiés

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail,

Je vous suis reconnaissant pour votre disponibilité,

Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Je te remercie de l'intérêt que tu as bien voulu porter à ce travail et de ta disponibilité si précieuse,

Merci pour ta pédagogie et ta gentillesse,

Merci de nous initier à la recherche et de nous inviter à développer notre esprit critique,

Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Sabine DIRANI,

Praticien Hospitalier,

Service de cardio-pneumo pédiatrie.

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Merci pour ta pédagogie et ton accueil chaleureux dès le début de mon parcours en cardio-pédiatrie,

Sache que je te suis reconnaissante pour la confiance et le soutien que tu m'accordes,

Et suis ravie de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés,

A ces futures années de collaboration dans la bonne humeur et la confiance !

Monsieur le Docteur Guillaume JEDRASZAK,

Praticien hospitalo-universitaire,

Service de Génétique Constitutionnelle,

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail et tant d'autres,

Je te suis reconnaissante pour ta gentillesse, ta patience et ta sincérité,

J'ai trouvé en toi un allié dans la réalisation de ces projets de recherche et suis ravie d'avoir découvert ce monde mystérieux qu'est la génétique,

Merci pour ta disponibilité hors pair, ton enthousiasme et ta persévérance,

J'espère que cette collaboration pourra perdurer dans les prochains mois et années,

À Romain, à ma famille et belle famille, à mes amis,

Merci de votre soutien indéfectible, et de votre amour sans réserve, source de mon bonheur et de mon épanouissement.

Ces mots sont bien trop timides pour exprimer la profondeur des sentiments qui m'animent à votre égard et dont je réserve l'expression à un cadre plus intime.

À mes co-internes, au BIPA,

Merci pour ces années passées et aux futures que nous passerons ensemble,

À l'ensemble de l'équipe de cardiopédiatrie, aux infirmières, aux secrétaires et aux médecins futurs confrères et consœurs,

Merci pour votre accueil si chaleureux pour lequel je vous suis très reconnaissante,

Aux futures années de collaboration qui nous attendent, qu'elles se déroulent toujours dans la bonne humeur et la bienveillance,

A très vite !

Table des matières

I.	Introduction.....	14
1.	Généralités concernant le syndrome du QT long	14
a.	Définition et épidémiologie	14
b.	Physiopathologie.....	14
c.	Diagnostic clinique et pronostic.....	16
d.	Traitements.....	18
2.	La génétique du syndrome du QT long	19
a.	Relation génotype phénotype.....	19
b.	Intérêt du diagnostic génétique	22
c.	Panels de gènes et rendement du diagnostic génétique.....	22
II.	Matériels et méthodes	24
1.	Population.....	24
2.	Recueil des données :	25
3.	Éthique.....	26
4.	Statistiques.....	26
III.	Résultats.....	27
1.	Sélection de la population	27
2.	Étude du rendement du diagnostic génétique.....	28
3.	Étude des données ECG et score de probabilité clinique.....	32
4.	Étude des données cliniques, paracliniques et thérapeutiques	34
IV.	Discussion.....	38
1.	Présentations des résultats principaux	38
2.	Population de l'étude	39
3.	Rendement du diagnostic génétique.....	39
4.	Gènes mineurs et formes syndromiques.....	42
5.	Lien entre clinique et génétique	43
6.	Limites et points forts de l'étude	45
a.	Limites	45
b.	Points forts	46
7.	Ouvertures et perspectives.....	46
V.	Conclusion	47
VI.	Bibliographie	48

<i>Annexe 1 : Variants non publiés</i>	<i>52</i>
<i>Annexe 2 : Données génétiques des moins de 1 an</i>	<i>53</i>
<i>Annexe 3 : Données cliniques et électrocardiographiques selon le panel de gènes</i>	<i>54</i>
<i>Annexe 4 : Données cliniques et paracliniques selon le panel de gènes.....</i>	<i>55</i>

Abréviations

ANPGM : Association Nationale des Praticiens en Génétique Moléculaire,

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire,

DAI : Défibrillateur automatique implantable,

ECG : Électrocardiogramme,

LQTS : syndrome du QT long,

MS : Mort subite,

SQTL : Syndrome du QT long,

I. Introduction

1. Généralités concernant le syndrome du QT long

a. Définition et épidémiologie

Le syndrome du QT long congénital (SQTL) est une maladie cardiaque congénitale appartenant à la famille des canalopathies héréditaires, responsable de désordres électriques sur un cœur structurellement sain. C'est une maladie génétique, qui se caractérise par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de surface (ECG). Il est associé à des présentations cliniques très variables allant de l'absence de symptômes à la mort subite par fibrillation ventriculaire (1). Actuellement, la prévalence de cette pathologie est estimée à 1/2500 naissances (2).

La première description de cette pathologie date de 1957, lorsque deux médecins norvégiens Anton Jervell et Fred Lange-Nielsen ont décrit une série de cas d'enfants atteints d'une surdit e cong enitale, qui avaient tendance à faire des syncopes à l'emporte-pi e et chez lesquels on retrouvait un intervalle QT long (3). De nombreuses descriptions cliniques s'en sont suivies. L'essor du diagnostic génétique dans les années 90 a permis d'isoler les principaux gènes responsables et d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Dès lors, de nouveaux variants ne cessent d'être décrits, depuis ces deux dernières décennies.

b. Physiopathologie

Les cardiomyocytes ou cellules musculaires cardiaques sont dites excitables *via* la génération d'un potentiel d'action membranaire. Ce dernier est lié à l'activation des canaux ioniques membranaires qui vont laisser transiter des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire, ayant pour finalité la création d'un courant électrique et ainsi permettre une contraction musculaire simultanée d'un groupe de myocytes.

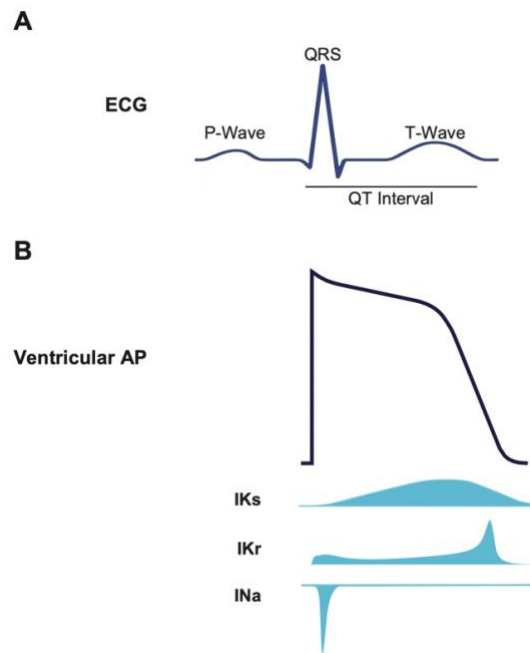


Figure 1 : ECG avec courants ioniques cellulaires d'après Bohnen et al, 2017 (4).

A : La dépolarisation de la membrane et la montée rapide du potentiel d'action ventriculaire donnent naissance au complexe QRS. La durée de l'intervalle QT correspond au temps de repolarisation ventriculaire.

B : Évolution temporelle de plusieurs courants ioniques qui sous-tendent la morphologie du potentiel d'action ventriculaire (courants non à l'échelle). Le I_{Na} , qui s'active et s'inactive rapidement, entraîne la dépolarisation de la membrane. Deux courants potassique, I_{Ks} et I_{Kr} , contribuent le plus au courant repolarisant nécessaire pour ramener le potentiel de la membrane au repos.

Dans le syndrome du QT long, le dysfonctionnement de ces canaux ioniques au niveau des cardiomyocytes ventriculaires génère une augmentation de la durée du potentiel d'action (*figure 1*) responsable d'un allongement du QT (repolarisation ventriculaire) qui favorise la survenue de troubles du rythme graves. La cause de ce dysfonctionnement est génétique ; les mutations dans les gènes qui codent ces protéines ou leurs régulateurs, sont à l'origine d'un fonctionnement anormal de ces protéines et, *in fine*, des anomalies électriques.

c. Diagnostic clinique et pronostic

Les manifestations cliniques du SQTl peuvent être regroupées en deux catégories : les arythmies et les aspects électrocardiographiques (ECG).

La présentation clinique est très variable mais les troubles du rythme sont toujours en cause, à type de torsade de pointe qui, selon leur durée et intensité, peuvent entraîner des syncopes, voire une mort subite lorsqu'elles se transforment en fibrillation ventriculaire. La mort subite est le premier événement chez 10 à 12% des patients atteints de SQTl, ce qui justifie le traitement des patients asymptomatiques (5). Ces manifestations cliniques peuvent survenir chez le nourrisson mais sont généralement observés entre la préadolescence et l'âge adulte (6).

Le diagnostic électrocardiographique repose sur la mesure de l'intervalle QT (*figure 2*) qui sera corrigé selon la fréquence cardiaque avec l'utilisation de la formule de Bazett (7), afin de normaliser cette mesure et de pouvoir la comparer. L'intervalle QTc est considéré long quand il est > 450 ms chez l'homme ou > 460 ms chez la femme (8).



Mesure de l'intervalle QT corrigé (formule Bazett)

$$QTc = \frac{(QT1 / \sqrt{RR1}) + (QT2 / \sqrt{RR2}) + (QT3 / \sqrt{RR3})}{3}$$

Figure 2 : Mesure de l'intervalle QT et formule de correction selon Bazett.

L'identification du phénotype est cependant beaucoup plus complexe. En effet, l'espace QTc peut varier d'un moment à l'autre chez un même sujet et son allongement chez les sujets atteints évolue au cours de la vie, pouvant se normaliser à l'âge adulte notamment chez les hommes (9). Ainsi, bien que l'allongement de l'intervalle QT soit le signe caractéristique du SQTl, il n'est pas toujours présent ; en effet environ 10% (LQT3) et 37% (LQT1) des patients « génotype positif » ont un intervalle QT normal au repos (10). D'autre part, il existe généralement des modifications de la morphologie de l'onde T qui peuvent aussi varier dans le temps. Avant de

poursuivre les investigations, il est essentiel d'éliminer les causes iatrogènes (11) ou désordres électrolytiques pouvant allonger l'espace QT.

Selon les recommandations de l'ESC 2015 (12), un syndrome du QTL est diagnostiqué :

- Si l'intervalle QT corrigé (QTc selon la formule de Bazett) est supérieur ou égal à 480 ms sur des ECG 12 dérivations répétés (grade IC),
- Si on identifie une mutation pathogène quelle que soit la durée du QT (grade IC),
- Si le QTc est supérieur ou égal à 460 ms sur des ECG 12 dérivations répétées chez un patient ayant présenté une syncope inexpliquée et en l'absence de causes secondaires d'allongement du QT (grade IIaC),
- En l'absence de ces critères, le diagnostic peut être retenu en fonction du score de Schwartz (figure 3). Une valeur supérieure à 3 permet de retenir le diagnostic avec certitude (grade IC).

Données ECG	Points
A - QTc	
≥ 480 ms	3
460-479 ms	2
450-459 ms (masculin)	1
B - QTc ≥ 480 ms à la 4 ^{ème} minute de récupération du test d'effort	1
C - Torsade de pointes	2
D - Alternance onde T	1
E - T double bosse dans 3 dérivations	1
F - Bradycardie / âge	0.5
Histoire clinique	Points
A - Syncope	
Avec stress	2
Sans stress	1
B - Surdité congénitale	0.5
Antécédents familiaux	Points
A - Membres de la famille avec SOTL	1
B - MS < 30 ans chez les apparentés 1 ^{er} degré	0.5
SCORE	
≤ 1 point : faible probabilité de SOTL	
1.5 � 3 points : probabilité intermédiaire de SOTL	
> 3 points : probabilité élevée	

Figure 3 : Score diagnostique de Schwartz élaboré en 1993 et modifié en 2006 (13)

D'autres examens complémentaires peuvent aider au diagnostic notamment dans le cadre du dépistage des patients sans atteinte phénotypique sur l'ECG de repos. Ces tests reposent sur la stimulation adrénergique : le test à l'adrénaline (14) (15), test à l'isuprel, l'épreuve d'effort avec en particulier la mesure du QTc à la 4^{ème} minute de récupération (16) et le test de stress mental (17). Cependant, malgré de bons paramètres de sensibilité et de spécificité, ces tests restent imparfaits et d'interprétation parfois difficile.

Les facteurs de risque de troubles du rythme ont été identifiés dans la littérature : le sexe, l'âge (sur-risque du sexe masculin chez les enfants puis inversion de la tendance après 18 ans (18), les modifications hormonales (19), la durée du QT avec un seuil à 500ms (20), le gène muté, le caractère symptomatique et les antécédents de mort subite familiale (10).

d. Traitements

Les dernières recommandations européennes concernant la prise en charge thérapeutique du SQTl ont été publiées en 2015 (12). Il convient d'éviter les désordres électrolytiques et les médicaments allongeant l'intervalle QT (11) ainsi que d'appliquer les mesures préventives spécifiques à chaque sous type de SQTl.

Les bêtabloquants (Nadolol, Propranolol, Metoprolol, Atenolol) sont recommandés chez tous les patients avec un diagnostic clinique de SQTl et doivent être considérés chez les porteurs de la mutation avec un intervalle de QT normal. Ils ont une efficacité prouvée dans la réduction des événements cardiaques et le risque de mort subite (21).

Le défibrillateur automatique implantable est indiqué notamment chez les patients atteints du SQTl avec un antécédent de syncope ou d'arrêt cardiaque sous traitement bêtabloquants, diminuant la mortalité de 16% à 1,3% (22).

La sympathectomie qui consiste en l'ablation de la moitié inférieure du ganglion stellaire gauche et des ganglions thoraciques T2 à T4 conduisant à une dénervation cardiaque doit être considérée lorsque les autres thérapeutiques ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être mises en place. Elle est associée à une réduction significative de l'incidence des arrêts cardiaques récupérés et des syncopes chez les patients à haut risque (23).

2. La génétique du syndrome du QT long

a. Relation génotype phénotype

Le SQTl est divisé en 17 sous-types (*figure 4*), en rapport avec 15 gènes décrits (24). Les sous-types les plus fréquents sont le LQT1, LQT2 et LQT3.

LQTS type	Gene	Protein	Current	Frequency (%)
Romano-Ward				
LQT1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	↓ I _{Ks}	40–55
LQT2	<i>KCNH2</i>	Kv11.1	↓ I _{Kr}	30–45
LQT3	<i>SCN5A</i>	Nav1.5	↑ I _{Na}	5–10
LQT4	<i>ANKB</i>	Ankyrin	↓ Coordination of Ncx, Na/K ATPase	Rare
LQT5	<i>KCNE1</i>	MinK	↓ I _{Ks}	Rare
LQT6	<i>KCNE2</i>	MiRP1	↓ I _{Kr}	Rare
LQT7	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	↓ I _{K1}	Rare
LQT8	<i>CACNA1C</i>	Cav1.2	↑ I _{Ca}	Rare
LQT9	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	↑ I _{Na}	Rare
LQT10	<i>SCN4B</i>	Sodium channel β4-subunit	↑ I _{Na}	Very rare
LQT11	<i>AKAP9</i>	Yotiao	↓ I _{Ks}	Very rare
LQT12	<i>SNTA1</i>	Syntrophin-α1	↑ I _{Na}	Very rare
LQT13	<i>KCNJ5</i>	Kir3.4	↓ I _{K-Ach}	Very rare
LQT14	<i>CALM1</i>	Calmodulin 1	Dysfunctional Ca ²⁺ signaling	Rare
LQT15	<i>CALM2</i>	Calmodulin 2		Rare
Jervell and Lange-Nielsen				
JLN1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	↓ I _{Ks}	Rare
JLN2	<i>KCNE1</i>	MinK	↓ I _{Ks}	Rare

Figure 4 : Les 17 sous-types décrits dans le cadre du SQTl, la protéine codée par ces gènes, leur action sur les canaux ioniques et la fréquence dans la population atteinte (24)

La relation génotype phénotype est bien décrite dans la littérature. Elle joue un rôle majeur dans la prise en charge du SQTl et s'illustre dans les trois principaux types de SQTl :

- Le sous-type LQT1 concerne le gène *KCNQ1* qui code pour la protéine kv7.1 (sous unité du canal générant le courant potassique retardé I_{Ks}) représente 40-55% des cas où une mutation est identifiée. L'aspect ECG est celui d'un intervalle QT long sur l'ECG avec une onde T à base large. Les troubles du rythme surviennent particulièrement pendant l'effort en particulier la natation ou la plongée (25), et les bêtabloquants sont particulièrement efficaces dans cette indication (26).

- Le sous-type SQT2 concerne le gène *KCNH2* qui code pour la protéine hERG (Kv11.1, sous unité du canal générant le courant potassique retardé IKr) et représente 30-45% des cas où une mutation est identifiée. L'aspect ECG typique est celui de l'onde T biphasique avec un aspect en « double bosse ». Parmi les facteurs déclenchants classiquement décrits, on trouve la stimulation sonore brutale et l'apparition d'une émotion forte. Le post-partum est une période particulièrement à risque pour les femmes en raison des changements hormonaux, du manque de sommeil et des réveils brusques causés par les cris du bébé (19). La réponse au traitement bêtabloquant est moins bonne que le SQT1. Une supplémentation potassique ou la prescription de diurétiques épargneurs de potassium peuvent être recommandées.
- Le sous-type SQT3 concerne le gène *SCN5A* qui code pour la protéine Nav1.5 (sous unité du canal alpha du canal sodique) et représente 5-10% des cas où une mutation est identifiée. L'aspect ECG retrouve un segment ST très allongé avec une onde T tardive, parfois biphasique. Les syncopes surviennent plutôt au repos, voire au sommeil (*figure 6*) et la létalité est importante malgré la prise en charge thérapeutique. Les antagonistes des canaux sodiques peuvent être utiles.

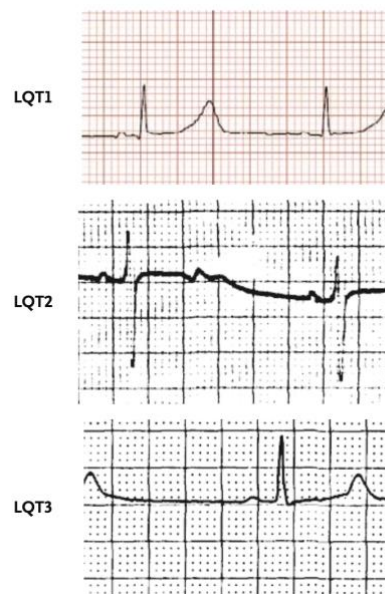


Figure 5 : Formes de l'onde T dans les différents sous-types du SQT.

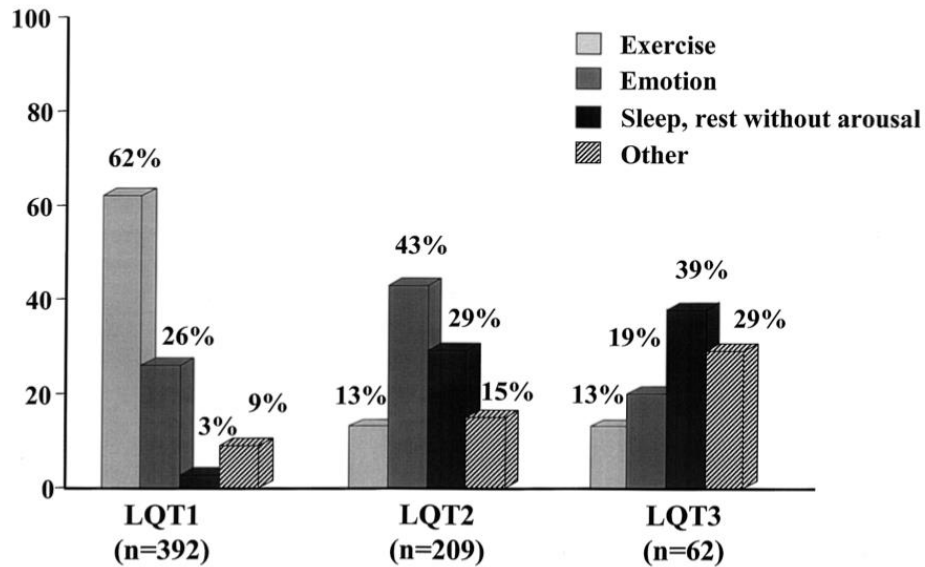


Figure 6 : Facteurs déclenchants d'évènements cardiaques selon le génotype (27)

D'autres sous-types de SQT/L correspondant à des présentations syndromiques peuvent être décrits. Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (gènes *KCNQ1* et *KCNE1*) s'associe à une surdité (3), le syndrome d'Andersen-Tawil ou SQT/L7 (gène *KCNJ2*), qui se manifeste par d'autres arythmies, une paralysie périodique et des malformations morphologiques (triade oreilles bas implantées-micrognathie-clinodactylie) (28). Le syndrome de Timothy, ou SQT/L8 (gène *CACNA1C*), se caractérise par des malformations cardiaques, des anomalies du neuro-développement et morphologiques (29). Les calmodulinopathies ou SQT/L14 et 15 (g ne *CALM1&2*) s'accompagnent d'un retard du développement psychomoteur avec crises d'épilepsie et des arrêts cardiaques récurrents pendant la petite enfance (30). Enfin, le syndrome de l'anhydrase-B se manifeste par une dysfonction sinusale, des épisodes de fibrillation auriculaire et une mauvaise adaptation à l'effort.

La transmission génétique du syndrome se fait sur un mode autosomique essentiellement dominant (syndrome de Romano Ward) (31) mais il existe aussi une forme récessive (syndrome de Jervell et Lange-Nielsen) plus sévère et associée à une surdité.

Les progrès effectués dans le domaine de la génétique ces vingt dernières années ont permis de mettre en évidence plus de 1200 variants délétères, et ce parfois dans de nouveaux gènes (32), (6).

b. Intérêt du diagnostic génétique

La dimension familiale de cette pathologie rend le diagnostic génétique primordial afin de dépister l'entourage des cas index et pouvoir bénéficier d'un conseil génétique. Compte tenu de la pénétrance variable (33), le dépistage des patients asymptomatiques est essentiel car l'intervalle QT peut être normal. Par ailleurs, la corrélation génotype-phénotype est bien établie dans ce syndrome et l'identification du génotype permet une prise en charge thérapeutique adaptée.

Ainsi, les tests génétiques jouent un rôle majeur dans le diagnostic des cas index, la stratification du risque, le dépistage familial et la prise en charge thérapeutique. Ils font donc partis actuellement des critères diagnostiques du SQT (12).

c. Panels de gènes et rendement du diagnostic génétique

Le rendement du diagnostic génétique est difficile à estimer, en effet les découvertes de nouveaux gènes et mutations impliqués dans le SQT ont été nombreuses ces deux dernières décennies et les panels de gènes utilisés diffèrent selon les laboratoires. La littérature rapporte un rendement diagnostique qui varie entre 50 et 80% (6) avec peu de données spécifiques à la population pédiatrique.

En 2017, l'association nationale des praticiens de génétique moléculaire française a voulu harmoniser et actualiser les protocoles avec la mise en place d'un arbre décisionnel pour aider au diagnostic moléculaire (34). Celui-ci se décline en 2 niveaux de panels de gènes ciblés pour les SQT ; un premier panel avec 5 gènes dont *KCNQ1*, *KCNH2* et *SCN5A* puis, si celui-ci n'est pas concluant, un deuxième panel avec 16 gènes dit « mineurs » (*figure 7*).

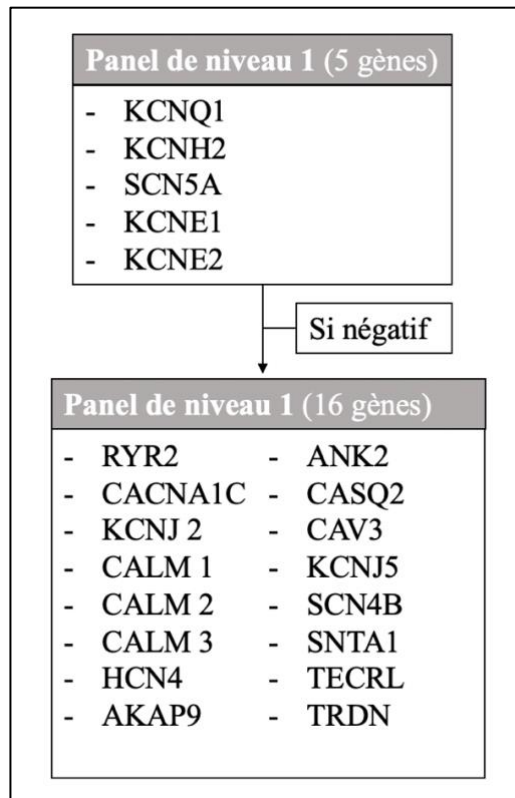


Figure 7 : Inspiré de l'arbre décisionnel d'aide au diagnostic moléculaire du SQT de l'ANPGM (34)

Les perspectives d'évolution sont riches notamment avec l'essor du séquençage génome entier dans le cadre du projet « plan France Médecine Génomique 2025 » qui promet une amélioration de ce rendement diagnostique. Il semble cohérent, à la veille d'une révolution scientifique, de faire l'état des lieux du rendement diagnostique actuel afin de juger à l'avenir, de l'évolution de celui-ci.

Ainsi, l'objectif principal de l'étude est d'évaluer le rendement diagnostique d'un panel de 21 gènes dans le SQT de révélation pédiatrique et de décrire la prévalence des gènes mutés. Les caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients avec ou sans mutation seront décrits dans un second temps.

II. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et multicentrique, menée au CHU d'Amiens en 2021.

1. Population

La population de l'étude était issue des cohortes de patients dont les prélèvements ont été adressés pour une recherche génétique de syndrome QT long, dans les laboratoires de génétique moléculaire de quatre centres experts français : CHU d'Amiens, CHRU de Lille, CHU de Nantes et hôpital de la Pitié Salpêtrière de l'APHP (l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris). Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Patient dont le prélèvement sanguin a été adressé aux différents laboratoires de cardiogénétique français mentionnés ci-dessus, pour recherche génétique du SQT, du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2020,
- Patient qui était proband,
- Âge des premiers symptômes ou au diagnostic ou au prélèvement génétique, inférieur à 17 ans révolus,
- Utilisation des panels de gènes recommandés selon l'ANPGM pour le syndrome du QT long (34) et utilisés par les laboratoires participants depuis 2015. Le panel de niveau 2 devait avoir été exploré si la mutation n'était pas identifiée avec le panel de niveau 1 (*figure 7*),
- Disponibilité des données génétiques,
- Consentement écrit des représentants légaux du patient autorisant l'utilisation des données médicales à des fins de recherche, après avoir reçu une information claire, loyale et adaptée.

Les critères d'exclusion étaient spécifiques à chaque étape de l'étude et correspondaient à la présence de données incomplètes :

- La première partie de l'étude nécessitait un accès aux données génétiques, d'âge et de sexe.
- La seconde partie de l'étude concernait les données des ECG et du score de Schwartz. Elle a donc nécessité l'exclusion des patients n'ayant pas de données complètes utiles au calcul de ce score probabiliste (31).
- Enfin, la troisième partie de l'étude s'appuyait sur des données cliniques, paracliniques et thérapeutiques excluant tout recueil incomplet.

2. Recueil des données :

Les données génétiques ont été recueillies rétrospectivement, à partir de registres tenus par les laboratoires. Nous avons réinterprété chaque variant selon les dernières données épidémiologiques, bibliographiques et les outils de prédiction afin de mettre à jour leur classification de pathogénicité (35). Nous avons déterminé le caractère causal d'une mutation uniquement pour les variants de classe 4 « probablement pathogène » et 5 « pathogène ».

Les données cliniques, ECG, paracliniques et thérapeutiques ont été obtenues soit à partir de registres soit à partir des courriers de consultation ou d'hospitalisation rédigés par des cardiologues ou cardio-pédiatres. L'âge recueilli était le plus jeune disponible entre l'âge des premiers symptômes, l'âge au diagnostic ou l'âge au prélèvement. Les valeurs de QTc étaient aussi recueillies et devaient avoir été calculées à partir de la formule de Bazett. La classification des QTc appliquée dans notre étude est inspirée de la classification du score de Schwartz. Le score de probabilité clinique ou score de Schwartz était soit recueilli, soit calculé à partir des données disponibles et lorsque celles-ci étaient jugées suffisamment exhaustives (31). Le critère « antécédent familial de mort subite » était retenu lorsqu'il était mentionné dans les bases de données ou dans un courrier médical. Les circonstances de découverte correspondaient au motif de recours aux soins ayant abouti au diagnostic de SQT. La symptomatologie pouvait se décliner sous plusieurs signes cliniques. Les épreuves d'effort étaient réalisées au moment du diagnostic, la mesure du QTc avait lieu à la 4^{ème} minute de récupération comme recommandé (36) et le caractère « allongement du QTc » était extrait des comptes rendus. Les tests de

provocation médicamenteux à l'aide de l'adrénaline et l'isuprel étaient considérés positifs s'il y avait une augmentation du QTc > 30ms(15). Le test de provocation par stress mental était considéré positif devant une augmentation QTc > à 11ms (17).

Les données ont été pseudonymisées et stockées dans un espace numérique protégé par le CHU d'Amiens répondant aux obligations de la RGPD.

3. Éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local sous la méthodologie de référence MR004 et inscrite au registre interne du CHU d'Amiens avec accord de la CNIL sous le numéro d'enregistrement PI2021_843_0167.

4. Statistiques

Les variables discontinues étaient exprimées sous formes de nombres et de pourcentages. Nous avons initialement effectué un test de Shapiro-Wilk afin de déterminer la distribution des données continues. Celles-ci étaient exprimées par des moyennes et des écarts types ou par des médianes et des intervalles interquartiles pour les données non paramétriques.

Les différences entre deux groupes pour les variables discontinues ont été évaluées à l'aide du test du Chi 2 ou test de Fisher exact si les effectifs dans le tableau de contingence étaient inférieurs ou égaux à 5. Concernant les variables continues, nous avons utilisé le test t de Student et le test de Mann Whitney (si les données étaient non paramétriques).

Les tests statistiques effectués étaient bilatéraux et une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS, version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, États-Unis d'Amérique).

III. Résultats

1. Sélection de la population

Notre population source était issue de quatre laboratoires de références de cardiogénétique en France ; le CHU d'Amiens, le CHU de Lille, le CHU de Nantes et l'hôpital universitaire Pitié Salpêtrière. Nous avons inclus 366 patients pour l'étude du rendement du diagnostic génétique. Dans un deuxième temps, notre étude s'est concentrée sur un échantillon de 145 patients après l'exclusion de 221 patients chez qui les données ECG et nécessaires au calcul du score de probabilité clinique étaient indisponibles. Enfin, l'étude des données cliniques, paracliniques et thérapeutiques a été réalisée sur les 42 patients pour qui l'intégralité des informations a été recueillie.

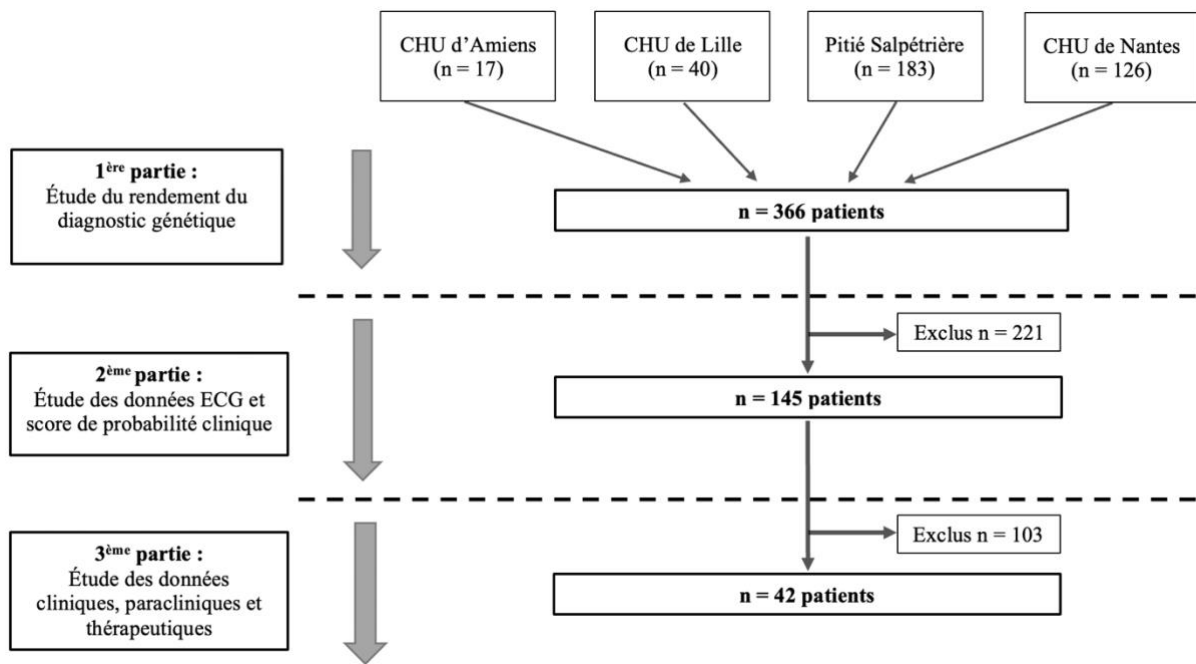


Figure 8 : Diagramme de flux de l'étude

2. Étude du rendement du diagnostic génétique

Notre population d'étude était constituée de 366 patients âgés de 11 [7] ans avec 181 garçons soit un sex ratio à 0,97. La distribution des âges montre un pic démographique chez les moins de 1 an et à l'adolescence autour des 14 ans (*figure 9*).

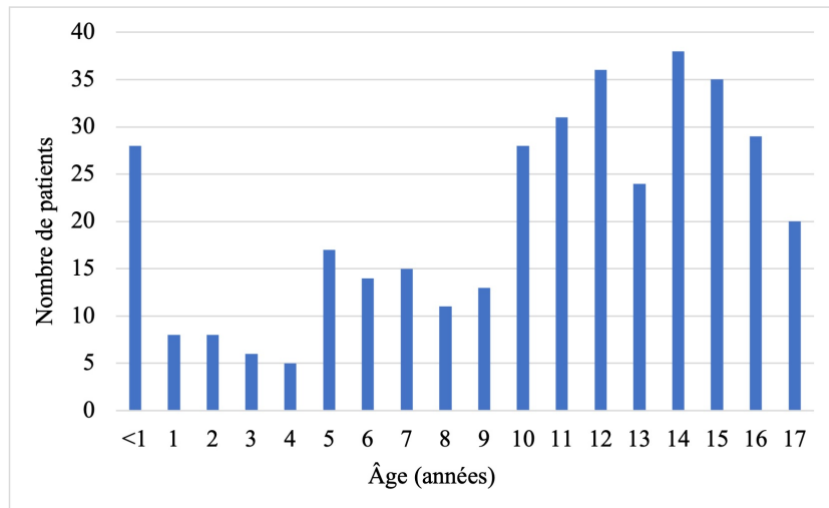


Figure 9 : Répartition des 366 patients selon leurs âges.

Dans la population étudiée, tous panels confondus, un diagnostic génétique a été établi chez 174 patients soit un rendement diagnostique de 47,5% (*figure 10*). Nous avons un nombre plus élevé de mutations issues des gènes du panel de niveau 1 que du niveau 2 (n=151 (86,8%) vs n=23 (13,2%) ; $p < 0,01$).

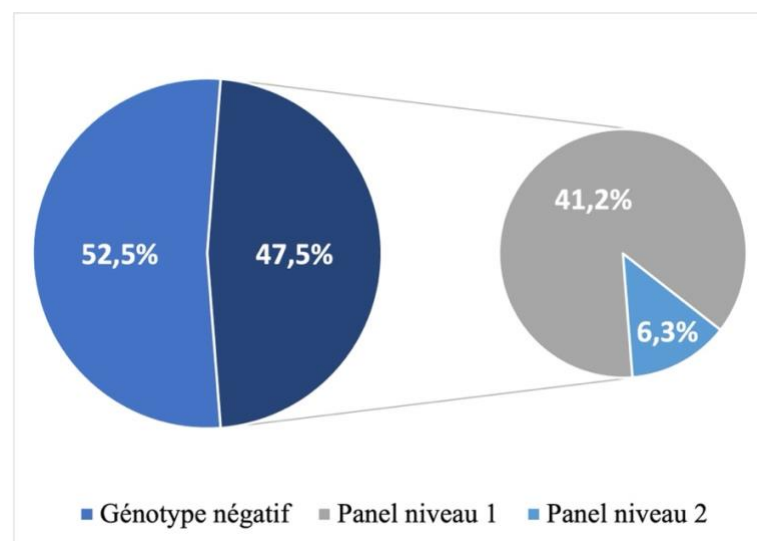


Figure 10 : Répartition de la population selon leur génotype puis selon le panel utilisé dans le groupe « génotype positif ».

Les caractéristiques démographiques, telles que l'âge et le sexe, ne présentent pas de différence statistiquement significative selon d'une part le génotype, d'autre part le panel dont la mutation est issue (*tableau 1*).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population selon le génotype puis selon le panel utilisé au sein de la population « génotype positif ».

	Population générale			Population génotype positif		
	Génotype négatif n = 192	Génotype positif n = 174	p	Panel niveau 1 n = 151	Panel niveau 2 n = 23	p
Sexe ratio	0,92	1,05	0,54	1,15	0,53	0,09
Âge (années)	12 [7]	11 [8]	0,14	11 [8]	11 [11]	0,71
0-4 ans,	27 (14,1%)	28 (16,1%)	0,59	24 (15,9%)	4 (17,4%)	0,85
5-9 ans,	34 (17,7%)	36 (20,7%)	0,47	30 (19,9%)	6 (26,1%)	0,49
10-14 ans,	82 (42,7%)	75 (43,1%)	0,94	68 (45%)	7 (30,4%)	0,18
15-17 ans,	49 (25,5%)	35 (20,1%)	0,22	29 (19,2%)	6 (26,1%)	0,44

Médiane avec [IQR] intervalle interquartile. Seuil de significativité à $p < 0,05$.

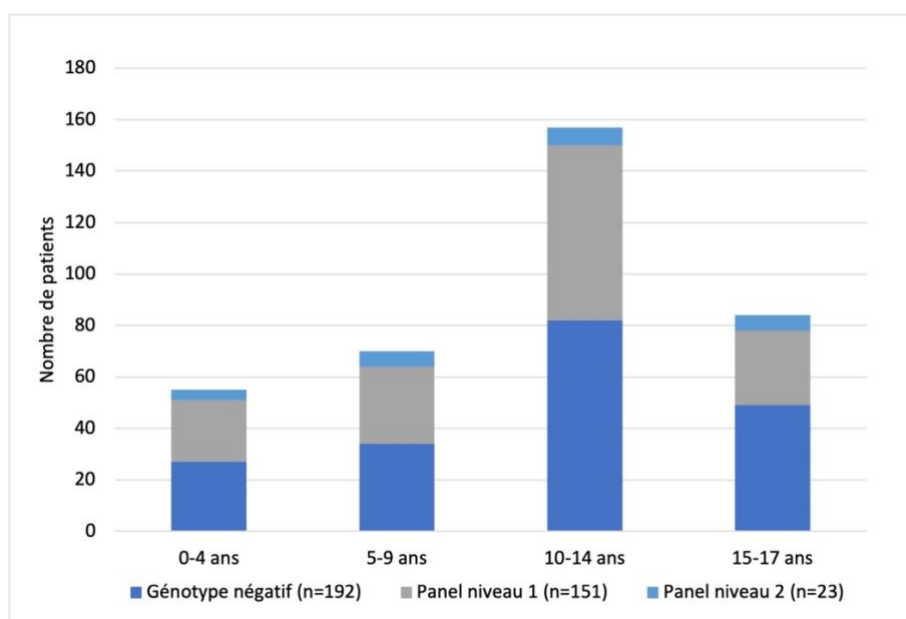


Figure 11 : Répartition en fonction de la tranche d'âge des patients « génotype négatif » et « génotype positif » sous divisé selon le panel auquel appartient le gène muté.

En ce qui concerne les mutations identifiées, elles provenaient en majorité des gènes *KCNQ1* (35,6%), *KCNH2* (33,9%) et *SCN5A* (15,5%) issus du panel de niveau 1 (*tableau 2*) (*figure 12*). Le gène le plus représenté du panel de niveau 2 était le gène *RYR2* avec 7 patients porteurs de mutations ce qui représente 4% de la population avec un diagnostic moléculaire.

Nous avons identifié 8,6% de SQTЛ syndromiques ; Le syndrome d'Andersen-Tawil SQTЛ7 (mutation sur le gène *KCNJ2*) chez 6 patients, le syndrome de Timothy SQTЛ8 également chez 6 patients (mutation sur le gène *CACNA1c*) et les calmodulinopathies SQTЛ14 et 15 (mutation sur le gène *CALM1* et *CALM2*) chez 3 patients. Aucune mutation du gène *KCNE2* du panel niveau 1 n'a été identifiée dans cette cohorte, tout comme les autres gènes du niveau 2 (*AKAP9*, *ANK2*, *CALM3*, *CASQ2*, *CAV3*, *KCNJ5*, *SCN4B*, *SNTA1*, *TECRL*, *TRDN*).

Parmi les variants présents dans la cohorte, nous avons identifiés 37 d'entre eux soit 21,3% n'ayant pas été publiés au regard de la littérature scientifique actuelle (*annexe 1*).

Tableau 2 : Gènes retrouvés dans la population avec diagnostic génétique établi.

	Génotype positif n = 174
Panel niveau 1, n (%)	151 (86,8%)
KCNQ1	62 (35,6%)
KCNH2	59 (33,9%)
SCN5A	27 (15,5%)
KCNE1	3 (1,7%)
KCNE2	0
Panel niveau 2, n (%)	23 (13,2%)
RYR2	7 (4%)
CACNA1C	6 (3,4%)
KCNJ2	6 (3,4%)
CALM1	2 (1,1%)
CALM2	1 (0,5%)
HCN4	1 (0,5%)

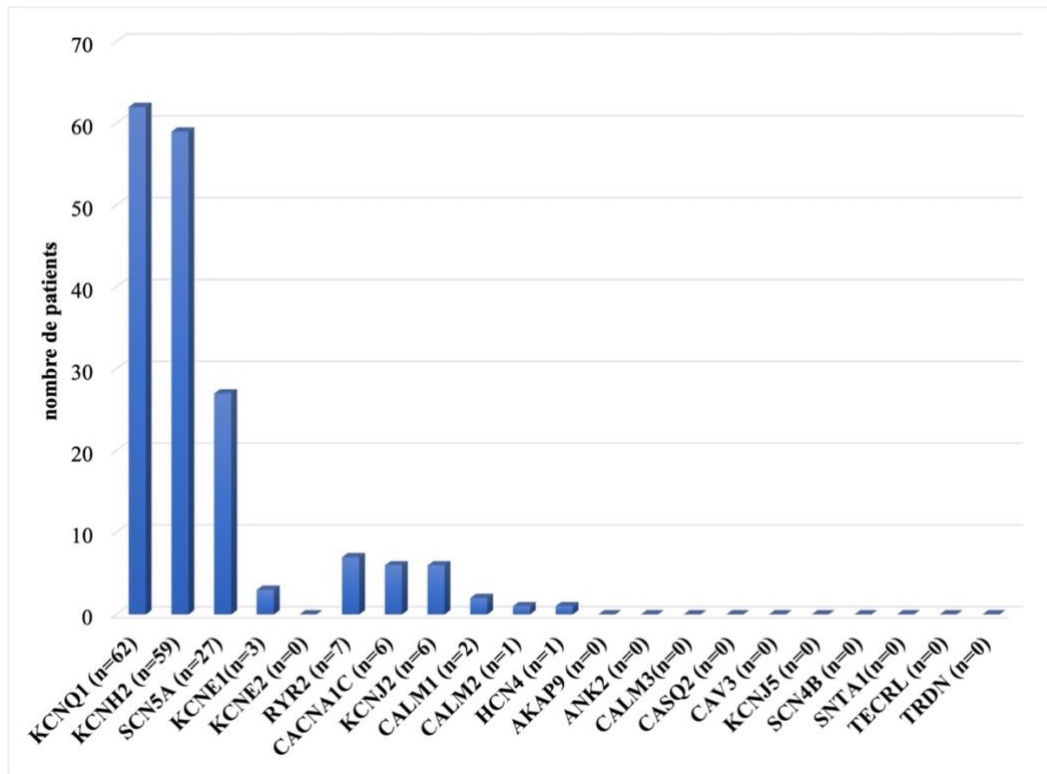


Figure 12 : Représentation des gènes mutés dans la population étudiée

Nous avons comparé les données génétiques entre les moins d'un an et le reste de la population. Cette comparaison n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative (annexe 2).

3. Étude des données ECG et score de probabilité clinique

Cette seconde partie de l'étude a été réalisée sur les 145 patients chez qui le score de Schwartz ou les données pour ce calcul étaient disponibles. Nous retrouvons un rendement diagnostique de 47% avec 11,8% de mutations identifiées dans des gènes appartenant au panel de niveau 2 (proportions similaires à la population d'étude initiale 47% vs 47,5% ; $p=0,89$ et 11,8% vs 13,2% $p=0,74$).

La comparaison des données recueillies entre les sous-groupes (selon le génotype) est présentée dans le tableau 3. Nous n'avons pas noté de différences significatives d'âge, de sexe ou de présence d'antécédents familiaux entre les sous-groupes étudiés.

Concernant la valeur du QTc, nous avons observé des valeurs de QTc plus élevées dans le groupe « génotype positif » comparé au « génotype négatif » (481,5 [76,5] vs 445 [57,5], $p<0,01$). Cette différence se trouve, en particulier, dans les valeurs supérieures à 480 ms (56% vs 23,4%, $p<0,01$). Le score de Schwartz est quant à lui supérieur dans le groupe avec diagnostic génétique établi (3 [2] vs 1 [2], $p<0,01$). Nous pouvons donc observer des taux de rendement diagnostique plus élevés dans les catégories supérieures de QTc ou du score de Schwartz.

On note tout de même que 23,5% des patients ayant un diagnostic génétique ont une probabilité faible selon le score de Schwartz et 11,7% ont un QTc normal < 450 ms.

En revanche, l'analyse en sous-groupe selon le panel auquel appartient le gène muté n'a pas mis en évidence de différence sur les données de QTc et du score de Schwartz. Nous avons observé une proportion plus importante de score de Schwartz avec probabilité élevée dans le groupe « panel niveau 1 » sans que cela ne soit statistiquement significatif (*annexe 3*).

Tableau 3 : Comparaison des données cliniques et électrocardiographiques selon le génotype et rendement diagnostique calculé selon les critères cliniques.

	Tous génotypes n = 145	Selon le génotype			Rendement diagnostique
		Génotype négatif n = 77	Génotype positif n = 68	p	
Sexe ratio	1,3	1,03	1,72	0,13	/
Âge,	12 [5]	13 [5]	11 [4,75]	0,11	/
0-4 ans,	11(7,6%)	6 (7,8%)	5 (7,4%)	0,92	45,4%
5-9 ans,	22 (15,2%)	10 (13%)	12 (17,6%)	0,43	54,5%
10-14 ans,	75 (51,7%)	40 (51,9%)	35 (51,5%)	0,95	46,7%
15-17 ans,	37 (25,5%)	21 (27,3%)	16 (23,5%)	0,61	43,2%
Atcd familial MS	24 (16,5%)	13 (14,3%)	11 (16%)	0,90	45,8%
QTc Bazett (ms)	465 [74,5]	445 [57,5]	481,5 [76,5]	≤0,01	/
< 450,	49 (33,8%)	41 (53,2%)	8 (11,7%)	≤0,01	16,3%
[450-459],	14 (9,6%)	6 (7,8%)	8 (11,7%)	0,42	57%
[460-479],	26 (17,9%)	12 (15,6%)	14 (20,6%)	0,43	53,8%
> 480,	56 (38,6%)	18 (23,4%)	38 (56%)	≤0,01	67,8%
Score de Schwartz	2 [3]	1 [2]	3 [2]	≤0,01	/
Probabilité faible,	59 (40,7%)	43 (55,8%)	16 (23,5%)	≤0,01	27,1%
Probabilité interm,	42 (29%)	20 (26%)	22 (32,3%)	0,40	52,4%
Probabilité élevée,	44 (30,3%)	14 (18,2%)	30 (44,2%)	≤0,01	68,2%

Atcd familial MS = antécédent familial de mort subite, médiane avec [IQR] intervalle interquartile. Seuil de significativité à p<0,05.

* Utilisation du test de Fisher exact lors les effectifs étaient inférieurs à 5.

4. Étude des données cliniques, paracliniques et thérapeutiques

Dans cette dernière partie, nous avons étudié les circonstances de découvertes, la symptomatologie, les explorations complémentaires et la thérapeutique des patients. La sous-population d'étude était constituée de 42 patients issus de deux centres, chez lesquels nous avons pu recueillir ces données de manière exhaustive. Nous avons retrouvé un rendement diagnostique de 54,7% avec 2 patients dont les mutations appartiennent à des gènes du panel de niveau 2, ce qui n'était pas statistiquement différent de notre population initiale (54,7% vs 47,5% ; $p=0,77$ et 4,7% vs 13,2% ; $p=1$ avec test de Fischer exact).

Les circonstances de découverte étaient variées et la syncope apparaissait la plus fréquente (45% de la population) dans un contexte d'effort ou de stress dans 36,8% des cas (*figure 13*). La découverte fortuite représentait 28,6% de la population, était faite dans un contexte de consultation pour certificat de sport, dans la moitié des cas (7 patients soit 58,3%). L'arrêt cardio-respiratoire, troisième circonstance de découverte, concernait 4 patients dont 3 patients avaient une probabilité élevée selon le score de Schwartz avec $QTc > 480ms$ et un patient avait une probabilité intermédiaire, un $QTc < 450ms$ mais un contexte d'immersion dans l'eau. Parmi ces patients, la moitié avaient une mutation identifiée (*KCNQ1* et *CACNA1c*). Les autres circonstances de découverte étaient les palpitations (7,1%), les malaises non syncopaux (4,8%), et les dépistages de surdité (4,8%) (*tableau 4*).

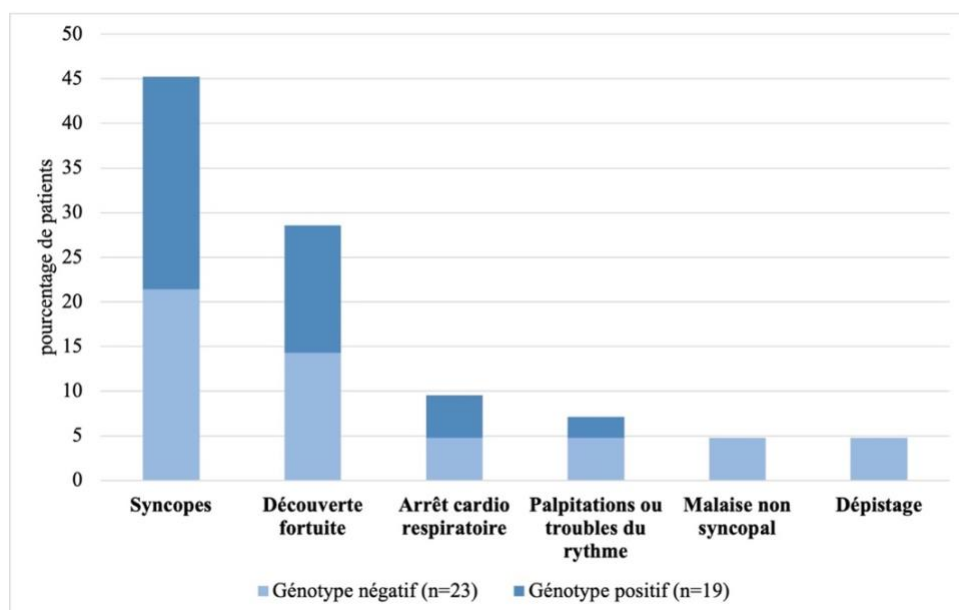


Figure 13 : Circonstances de découverte dans la population constituée de 42 patients avec répartition entre la population « génotype positif » et « génotype négatif ».

Nous avons décrit une symptomatologie chez 29 patients soit 69% de la population. La majorité des patients avait des syncopes (82,7%) et un tiers ressentait des palpitations (27,5%). Les symptômes neurologiques, caractérisés essentiellement par des mouvements anormaux, étaient présents chez 7 patients soit 24% des symptomatiques. Parmi ces patients, le tableau clinique était qualifié initialement à tort d'épilepsie chez 3 patients dont l'analyse génétique a révélé une mutation au sein du gène *KCNQ1* pour 2 patients, et *KCNH2* pour le dernier. Nous n'avons déploré aucun décès au sein de cette cohorte.

La moitié de la population avait un facteur déclenchant décrit. Parmi ces facteurs, nous avons décrit le contexte d'effort (53,3%), l'immersion au sein dans l'eau (20%), la stimulation auditive au réveil (13,3%), la douleur (6,7%) et la gastro-entérite aiguë (6,7%).

La présence de comorbidités ou de contexte syndromique était décrit chez 9 patients, soit 21% de la cohorte. Parmi les comorbidités, nous avons décrit la présence de malformations cardiaques congénitales (une communication inter-ventriculaire, une bicuspidie aortique, un faisceau accessoire de Kent et une cardiopathie de la voie gauche), de surdité de perception, une hypothyroïdie, un diabète, un syndrome d'Andersen-Tawil (LQTS7) et un syndrome de Timothy (LQTS8).

Nous avons recueilli les données concernant les examens complémentaires réalisés. Les épreuves d'effort étaient réalisées chez 76,2% des patients au moment du diagnostic avec la présence d'un allongement du QTc en phase de récupération chez 46,9% de la population, proportion plus importante dans le sous-groupe « génotype positif » (71,4%) sans qu'il n'y ait de différence statistiquement significative. Les troubles du rythme per effort étaient rares (6,2%) et non graves. Les tests de provocation (adrénaline, isuprel et stress mental) ont été réalisés chez 18 patients soit 42,8% de la population, avec une augmentation significative du QTc dans 61% des cas. Un moniteur ECG implantable (Reveal™, medtronic) a été implanté chez 9 patients, nous n'avons pas retrouvé de trouble du rythme décrit depuis.

Concernant les thérapeutiques, les bêtabloqueurs ont une place de choix, puisqu'ils sont utilisés chez 64,3% des patients et notamment 94,7% des « génotypes positifs », un seul patient ayant refusé. Le Nadolol (Corgard®) est le traitement majoritaire et représente 85,2% des bêtabloquants utilisés. L'usage d'un diurétique épargneur potassique (Spironolactone, Aldactone®) a été retrouvé chez 4 patients ; 3 patients « génotype positif » (2 *KCNH2*, 1

KCNQ1) et un patient sans mutation identifiée mais dont les circonstances de syncope au stress auditif étaient évocatrices d'une anomalie génétique du gène *KCNH2* (*SQTL2*). Le défibrillateur automatique implantable (DAI) est présent chez environ 1 patient sur 8, à la suite d'un arrêt cardiaque récupéré chez 4 patients dont le QTc était > 480ms et chez un patient présentant des syncopes mais avec contre-indication aux bêtabloquants à la suite d'un asthme aigüe grave sous traitement. Parmi ces patients, trois avaient un génotype positif (*KCNQ1*, *CACNA1C* et *KCNH2*). Par ailleurs, 2 patients de la cohorte (soit 4,7%) ont eu recours à une sympathectomie à la suite d'évènements rythmiques graves à répétition malgré un traitement optimisé avec notamment l'usage d'un DAI.

Nous avons comparé ces données selon le génotype (*tableau 4*) et selon le panel utilisé parmi les patients avec mutation (*annexe 4*). Ces analyses n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les sous-groupes étudiés.

Tableau 4 : Description clinique, paraclinique et thérapeutique du SQTL chez 42 patients avec comparaison selon le génotype.

	Tous génotypes n = 42	Génotype négatif n = 23	Génotype positif n = 19	p
Circonstances de découverte,				
Arrêt cardiorespiratoire	4 (9,5)	2 (8,7)	2 (10,5)	1*
Syncopes	19 (45,2)	9 (39,1)	10 (52,6)	0,38
- au repos	10 (52,6)	5 (50)	5 (50)	1*
- à l'effort ou stress	7 (36,8)	3 (42,8)	4 (57,2)	1*
- sans précision	2 (10,5)	1(50)	1 (50)	1*
Malaise non syncopal	2 (4,8)	2 (8,6)	0	0,49*
Palpitations ou arythmie	3 (7,1)	2 (8,6)	1 (5,3)	1*
Dépistage	2 (4,8)	2 (8,6)	0	0,49*
Découverte fortuite	12 (28,6)	6 (26)	6 (31,6)	0,69
- certificat de sport	7 (16,7)	3 (13)	4 (21)	1*
Symptômes	29 (69)	17 (73,9)	12 (63,1)	0,45
Syncope	24 (82,7)	14 (82)	10 (83,3)	0,41
Palpitations	8 (27,5)	6 (35)	2 (16,7)	0,26*
Douleurs thoraciques	4 (13,9)	3 (17,6)	1 (8,3)	1*
Troubles du rythme	5 (17,2)	3 (17,6)	2 (16,7)	1*
Arrêt cardiorespiratoire	4 (13,7)	2 (11,7)	2 (16,7)	1*
Symptômes neurologiques	7 (24)	4 (23,5)	3 (25)	1*
Facteur déclenchant	15 (51)	8 (47)	7 (58,3)	0,89
Examens complémentaires				
Épreuve d'effort	32 (76,2)	18 (78,3)	14 (73,7)	0,60
- Allongement du QT	15 (46,9)	5 (27,8)	10 (71,4)	/
- Troubles du rythme	2 (6,2)	1 (5,5)	1 (7,1)	/
Test à l'adrénaline	5 (11,9)	5 (21,7)	0	0,73
- Allongement QTc	2 (40)	2 (40)	0	/
Test à l'isuprel	11 (26,2)	8 (34,8)	3 (15,8)	1*
- Allongement QTc	7 (63,6)	4 (50)	3 (100)	/
Test au stress mental	2 (4,7)	1 (43,5)	1 (5,3)	1*
- Allongement QTc	2 (100)	1 (100)	1 (100)	/
Traitement				
Bêta bloquants	27 (64,3)	9 (39,1)	18 (94,7)	<0,01
Aldactone	1 (2,3)	1 (4,3)	0	1*
Défibrillateur	5 (11,9)	2 (8,7)	3 (15,8)	0,82*
Sympathectomie	2 (4,7)	1 (4,3)	1 (5,2)	1*

Moyenne avec (\pm SD) standard déviation, médiane avec [IQR] intervalle interquartile. Seuil de significativité à $p < 0,05$

* utilisation du test de Fisher exact lors les effectifs étaient inférieurs à 5.

IV. Discussion

1. Présentations des résultats principaux

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective et multicentrique, sur les données génétiques du SQTl chez 366 patients.

Le rendement du diagnostic génétique était de 47,5%, avec une prédominance des gènes du panel de niveau 1 (86,8% pour le panel niveau 1 vs 13,2% pour le panel niveau 2, $p < 0,01$). Les mutations ont été principalement identifiées dans les gènes *KCNQ1* (35,6%), *KCNH2* (33,9%) et *SCN5A* (15,5%). Nous n'avons pas mis en évidence de différences selon l'âge ou le sexe. Par ailleurs, nous avons constaté la présence de formes syndromiques du SQTl chez 8,6% de notre population avec mutation identifiée soit 4% de la population tous génotypes confondus.

Concernant les données ECG recueillies chez 145 patients, nous avons retrouvé un QTc significativement plus long dans le groupe « génotype positif » (481,5 ms [76,5] vs 445 ms [57,5] ; $p < 0,01$) avec notamment une proportion plus importante de QTc > 480 ms ($n=38$ (56%) vs $n=18$ (23,4%) ; $p < 0,01$). Le score de probabilité clinique de Schwartz était lui aussi plus important dans le groupe « génotype positif » (3 [2] vs 1 [2] ; $p < 0,01$). Cependant, un quart de la population « génotype positif » (23,5%), avait un score de probabilité clinique faible.

Les circonstances de découverte, les données cliniques et paracliniques ont été recueillies chez 42 patients. Les syncopes (45,2%), la découverte fortuite (28,6%) et l'arrêt cardio-respiratoire (9,5%) constituaient les trois principaux modes de découverte. Nous avons décrit une symptomatologie chez 69% des patients avec pour la moitié des cas la présence de facteurs déclenchants tels que l'effort et l'immersion dans l'eau et un quart des patients présentaient des symptômes neurologiques à type de mouvements anormaux. Les épreuves d'efforts ont été réalisées chez 75% des patients environ, avec un allongement du QTc décrit dans presque la moitié des cas. Les tests pharmacologiques (à l'adrénaline et l'isuprel) ainsi que les tests de stress mental, réalisés chez 42,8% de la population ont provoqué un allongement significatif du QTc dans plus de la moitié des cas. Concernant les thérapeutiques, les bêtabloqueurs ont une place de choix avec une majorité (64,3%) de patients sous traitement, notamment chez les patients « génotype positif » (94,7%). Les traitements invasifs comme le DAI et la

sympathectomie ont concerné 16,7% des patients. Nous avons comparé toutes ces données cliniques selon le génotype puis dans un deuxième temps selon le panel utilisé chez les patients porteurs d'une mutation. Nous n'avons pas mis en évidence de différences entre ces sous-groupes.

2. Population de l'étude

Notre effectif de 366 patients était non négligeable notamment pour une maladie rare et se situait dans le contexte scientifique parmi les plus grandes cohortes pédiatriques sur le sujet. L'étude comportait autant de filles que de garçons, avec un sex ratio à 0,97 (181/185). Or, la littérature rapporte une prédominance féminine au sein de la population SQT1 avec une transmission mendélienne non classique (37). Les cohortes publiées sur le sujet décrivent un âge plus précoce pour l'apparition d'évènements cardiaques dans la population de sexe masculin (38), ce qui peut expliquer la proportion masculine dans notre étude compte tenu de son caractère pédiatrique. Par ailleurs, nous retrouvons deux âges prépondérants dans notre étude : les moins de 1 an et l'adolescence, une donnée non décrite dans la littérature actuelle. L'importance du nombre de cas découverts avant 1 an peut néanmoins être mise en lien avec l'augmentation des données sur la place du SQT1 dans les morts inattendues du nourrisson (MIN), estimée récemment à 12% (39). Par ailleurs, nous ne retrouvons pas de différence quant aux caractéristiques génétiques notamment le rendement diagnostique, entre ce sous-groupe et le reste de la population (57% vs 46,7% ; $p = 0,29$).

3. Rendement du diagnostic génétique

Notre étude s'inscrit dans le paysage scientifique avec la spécificité d'une population uniquement pédiatrique, n'incluant que des probands et l'utilisation commune d'un même panel de gènes par quatre laboratoires de référence français. D'autre part, la méthodologie comprenait la réinterprétation de tous les variants à la lumière de la littérature scientifique actuelle et dans le respect des recommandations de l'ACMG (35) ainsi que des recommandations nationales du groupe des laboratoires de la filière Cardiogen. Notre taux de rendement diagnostique de 47,5% apparaît comme le plus faible des articles publiés sur le même sujet (*tableau 5*). Cette constatation est à nuancer car la comparaison des rendements du diagnostic génétique n'est pas

aisée puisque les études reposent sur des populations hétéroclites, des panels de gènes variés et une méthode d'interprétation qui évolue dans le temps pouvant donc influencer le rendement génétique. En effet, nous avons pris le parti de considérer un « génotype positif » uniquement pour les mutations de classe 4 et 5 selon les recommandations actuelles, ce qui a pu restreindre notre rendement comparé aux autres études. Les articles ne sélectionnant que les probands adultes et enfants ont des rendements diagnostiques proche de nos données (50% Tester et al, 54,6% Napolitano et al). Celles qui se concentrent sur les populations avec probabilité clinique élevée selon le score de Schwartz (Splawski et al, Ohno et al) (40)(41) décrivent un rendement diagnostique plus élevé autour de 68-69%. C'est également le cas de notre cohorte dans le sous-groupe avec données cliniques disponibles, puisque la population avec score de Schwartz > 3 avait un rendement diagnostique de 68%.

Au-delà des différences de critères d'inclusion des populations, le rendement du diagnostic moléculaire est éminemment lié à la disponibilité des tests, à son coût mais aussi à la rigueur du diagnostic clinique. En effet, Taggart et al (42) ont considéré, après relecture des dossiers cliniques et ECG par des experts, que 41% des patients requérant des tests génétiques dans leur laboratoire pour recherche du SQTl n'étaient pas affectés ; 32% étaient probablement affectés et seulement 27% étaient des cas certains. Les tests génétiques ont confirmé l'évaluation clinique, puisque des mutations pathogènes n'ont été trouvées chez aucun des patients « non affectés », chez 34 % des patients « probablement affectés » et chez 78 % des patients « définitivement affectés ». Cela met en lumière la complexité et la difficulté du diagnostic clinique de ce syndrome. L'aspect multicentrique de notre étude, impliquant une variété de prescripteurs, ne peut garantir l'homogénéité et l'exactitude des diagnostics cliniques établis.

Concernant la fréquence des gènes du panel de niveau 1 dans lesquels une mutation a été identifiée, nous décrivons dans notre étude une proportion plus faible de mutations dans *KCNQ1* comparé à la littérature, assez comparable en ce qui concerne *KCNH2* et plus importante concernant le gène *SCN5A*. Cette proportion importante de *SCN5A* peut être expliquée par ses caractéristiques phénotypiques incluant des événements cardiaques plus graves et mortels (10) que les autres génotypes pouvant mener à un diagnostic plus précoce. Cette notion n'est pas rapportée dans la littérature et nécessite de plus amples études notamment dans d'autres populations pédiatriques.

Parmi les nombreux variants étudiés dans notre cohorte, 37 n'ont pas été décrits dans la littérature soit 21,3% des mutations quand Kapplinger et al en 2009 en décrivait 36% (43). Toutefois les dix ans séparant les deux études peuvent expliquer cette différence par une augmentation constante des variants publiés.

Tableau 5 : Revue de la littérature actuelle sur le rendement du diagnostic génétique dans le SQTL.

Population d'étude	Type de panel	Rend. Diag	KCNQ1	KCNH2	SCN5A	Autres gènes	Référence
Étude actuelle							
Notre étude, Enfants <17 ans, Probands uniquement, N = 366	Panel N2	47,5%	35,6%	33,9%	15,5%	Panel N2 13,2% : KCNEA 1,7% RYR2 4%, CACNA1C 3,4% KCNJ2 3,4%, CALM1 1,1% CALM2 0,5%, HCN4 0,5%	
Panel 3 gènes principaux							
Enfants, Probands /non probands, N = 72	KCNQ1 KCNH2 SCN5A	70%	58%	33%	9%		Etheridge et al. – 2007 (44)
Revue de la littérature	KCNQ1 KCNH2 SCN5A	NC	42-49%	39-45%	8-10%		Ponce, Deschenes, et al. – 2021 (45)
Panel niveau 1							
Adultes et enfants, Probands, Score de Schwartz élevé, N = 262	Panel N1	68%	42%	45%	8%	KCNE1 3% KCNE2 2%	Splawski et al. – 2000 (40)
Adulte et enfants, Probands, N = 541	Panel N1	50%	44%	35%	9,5%	KCNE1 1,1% KCNE2 0,3%	Tester et al. – 2005 (46)
Genereview		80%	30-35%	25-30%	5-10%		Alders et al. – 2018 (6)
Adulte et enfants, Probands / non probands, N = 2500	Panel N1		43%	32%	13%		Kapplinger et al. – 2009 (43)
Adultes, Probands, N = 430	Panel N1	54,6%	49%	39%	10%	1,7% KCNE1, 0,7% KCNE2.	Napolitano et al. – 2005 (47)
Panel niveau 1 & 2							
Revue de la littérature	Panel N2					<5%, Excepté RYR2, inclus KCNE1&2	Giudicessi Ackerman et al. – 2013 (48)
Adultes et enfants, Âge médian 13 ans, Probands, non probands Score Schwartz élevé, N=160 patients,	Panel N1 et N2	69.4%	44,1%	30,6%	4,5%	Panel N2 12,6% : CACNA1C 5,4% CALM2 1,8%, RYR2 5,4%	Ohno, et al. - 2020 (41)

Rend. diag = rendement diagnostique.

Quant au caractère pédiatrique de notre étude, il est peu représenté dans la littérature actuelle. L’Etheridge et al. ont réalisé en 2007 une étude portant exclusivement sur les enfants, avec un effectif moins important que le nôtre, incluant des apparentés, avec l’étude des 3 gènes principaux (44). Nos données sur ces 3 gènes retrouvent des proportions discordantes comparé à l’Etheridge et al. Si l’on rapporte la fréquence de ces mutations uniquement sur ces 3 gènes au sein de notre étude, on retrouve une fréquence moins importante pour *KCNQ1* (42% vs 58% Etheridge et al) mais majoré pour *KCNH2* (40% vs 33%) et *SCN5A* (17,7% vs 9%). L’explication de ces disparités est délicate étant donné que les critères d’inclusion diffèrent entre les deux populations et l’interprétation des variants qui s’est perfectionnée depuis, avec notamment l’avènement de base de données en population saine comme GnomAD (49).

4. Gènes mineurs et formes syndromiques

L’apport du panel de niveau 2 dans notre cohorte est non négligeable, puisqu’il représente 13,2% de la population « génotype positif ». La contribution de ces gènes mineurs au diagnostic du SQTЛ est difficile à comparer tant les populations d’études diffèrent et la pathogénicité de ces gènes, en dehors des formes syndromiques peut être remise en cause (50) (Alder, 2020). On retrouve la notion de < 5% des mutations du SQTЛ dans la revue de littérature de Giudicessi Ackerman et al (48), chiffre incluant le gène *KCNE1* et *KCNE2* toutefois sans prendre en compte le gène *RYR2*. Ohno et al (41), décrit quant à lui, une proportion similaire de 12,6% sur une cohorte moins nombreuse incluant des apparentés et sélectionnant une probabilité clinique élevée. La part considérable du panel de niveau 2 dans notre cohorte, peut être expliquée par la spécificité pédiatrique de notre population et notamment les présentations syndromiques de certains de ces gènes comme le *KCNJ2* (syndrome d’Andersen Tawil), *ANKB* (syndrome de l’ankyrine B), *CACNA1C* (syndrome de Timothy) et *CALM1&2* (Syndrome des calmodulines), qui du fait de leurs symptomatologies multi-systémiques et sévères, se manifestent précocement.

En effet, le syndrome d’Andersen Tawil (ou SQTЛ7, gène *KCNJ2*), dont la fréquence parmi les mutations recensées dans notre étude est de 3,4%, se caractérise par la triade clinique d’une dysmorphie (oreilles bas implantées, micrognathie, clinodactylie), de paralysies périodiques et de troubles du rythme ventriculaire (ESV fréquentes (au repos comme à l’effort) avec accès de tachycardie ventriculaire bidirectionnelle et des ondes U amplifiées à l’effort (28). Le syndrome

de Timothy (ou SQT8, gène *CACNA1C*) décrit chez 6 patients de notre cohorte est caractérisé par une dysmorphie (oreilles bas implantées, syndactylie), des malformations cardiaques congénitales, des troubles du rythme et de la conduction (BAV 2:1) ainsi que des troubles du spectre autistique (51). Le pronostic est sévère et s'avère souvent léthal dès les premières années de vie, avec nécessité de la mise en place d'un DAI (29). Quant aux calmodulinopathies (SQT 14 et 15, gène *CALM1&2*) affectant 3 patients de notre cohorte, elles s'accompagnent d'allongement extrême du QT > 600 ms et d'un retard du développement psychomoteur avec crises d'épilepsie et des arrêts cardiaques récurrents pendant la petite enfance (30). Enfin, le syndrome de l'anhydrine-B et le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen n'ont pas été recensés dans la cohorte, quand bien même ce dernier fut la présentation historique du SQT mais dont la fréquence est très rare (52).

5. Lien entre clinique et génétique

Le diagnostic du SQT est complexe tant la présentation clinique est variable, la mesure du QTc peut être difficile, observateur dépendant et parfois normale. En effet, nous avons décrit 11,7% de la population « génotype positif » avec un QTc < 450ms. Cette observation a déjà été faite par Johnson et Ackerman en 2009 et illustrée par une zone grise entre 440 et 480ms (*figure 14*) lieu de chevauchement entre les valeurs « normales » et les valeurs de QTc chez des patients porteurs de mutation du SQT (53). Ainsi le diagnostic du SQT ne peut reposer uniquement sur la mesure du QTc car l'évaluation d'un rythmologue expert sur l'intervalle QT, la morphologie ST et l'onde T, reste une pierre angulaire du diagnostic.

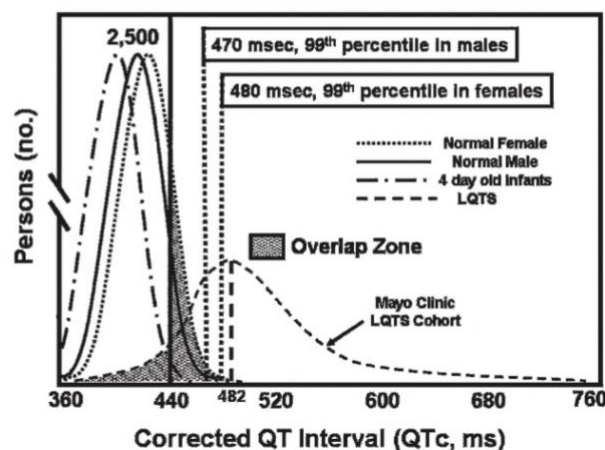


Figure 14 : Distribution des valeurs de QTc pour les patients avec et sans syndrome du QT long (LQTS) (53).

Des outils ont été développés au cours du temps pour optimiser le diagnostic notamment le score de probabilité clinique appelé score de Schwartz. Bien qu'utile, ce score est encore insuffisant puisqu'un quart de notre population porteur de mutation a un score de probabilité clinique faible. Cette proportion était déjà décrite par le passé avec un taux de faux négatif de 20% dans l'étude de Lupoglazoff et al (54) dont la discussion évoquait une place trop importante de la mesure du QTc dans ce score clinique.

La clinique et les circonstances de découverte constituent des éléments pouvant orienter le diagnostic. L'âge de survenu de ces événements cardiaques dans la population symptomatique est estimé à moins de 12 ans pour 50% d'entre eux et à moins de 40 ans pour 90% (55). Notre population pédiatrique est donc représentative d'une grande partie des circonstances de découverte dans la population SQT. Parmi les 42 patients étudiés, nous avons décrit la syncope comme premier signe clinique, en cohérence avec la littérature actuelle (56). La découverte fortuite arrive en seconde position, ce qui n'a que peu été décrit dans la littérature. Enfin, l'arrêt cardiorespiratoire récupéré représentait 9,5% de la population générale et jusqu'à 10,5% des génotypes positifs, ce qui était similaire aux données de Khan et al qui présentait une prévalence entre 10 et 12% des cas (5). Les patients étaient donc majoritairement symptomatiques ; 69% d'entre eux et jusqu'à 73,0% des génotypes positifs, ce qui est nettement plus élevé que les cohortes publiées qui obtiennent un taux d'environ 50% (46). Cette notion est à nuancer, étant donné que la définition de la symptomatologie est vaste. Parmi ces symptômes, des signes neurologiques à type de mouvements anormaux ont été décrits chez 24% des patients symptomatiques. Source de confusion, l'épilepsie a été initialement évoquée chez 3 de ces patients. En effet les syncopes d'origine cardiaque peuvent s'accompagner de convulsions par bas débit cérébral, cependant Johnson et al rapporte un taux d'épilepsie plus important dans le génotype QTL2 (*KCNH2*). L'hypothèse physiopathologique énoncée par l'article est fondée sur le dysfonctionnement du canal potassique HERG associé au SQT2, présent et actif en quantité significative dans les cellules gliales qui serait responsable d'une perturbation de l'homéostasie du potassium dans ces cellules reconnue comme épileptogène (57–59). Malgré cette description prometteuse, le sujet n'a pas été approfondi et les publications sur cette problématique se font rares.

Concernant les traitements préventifs, les bêtabloquants occupent une place de choix, avec 94,7% des patients « génotype positif » sous traitement. A noter que seulement 39,1% des patients « génotype négatif » étaient sous bêtabloquants, ce qui laisse à penser qu'une partie

des tests génétiques ont été réalisés dans le cadre d'une certitude diagnostique faible. Parmi les traitements invasifs, le DAI était implanté chez 11,9% de la population dont 15,8% de la population « génotype positif », ce qui est proche des données de la littérature variant de 3% (60) à 21% dans une population pédiatrique (44). De plus la sympathectomie a été réalisée chez 4,7% de la population étudiée, ce qui est plus élevé que précédemment décrit (60).

6. Limites et points forts de l'étude

a. Limites

Premièrement, notre étude était rétrospective ce qui sous-tend une potentielle perte des données et un manque d'exhaustivité dans les informations recueillies. Le recueil a été réalisé à partir de bases de données mais aussi de courriers médicaux dont la quantité et la qualité des informations complétées par chaque clinicien ne peuvent être vérifiées, et peut aboutir à des informations lacunaires notamment concernant les symptômes du patient.

Deuxièmement, nous n'avons pu obtenir la totalité des informations cliniques et paracliniques de la cohorte. Par conséquent, l'étude a été divisée en trois sous-parties sur des effectifs inégaux, ce qui peut compliquer la compréhension, limiter la validité externe et la puissance de l'étude. De ce fait, l'effectif des sous-groupes selon le panel de gènes auquel appartient la mutation, était faible et a limité la comparaison des données.

Notre population est essentiellement caucasienne, ce qui peut limiter l'extrapolation des données à d'autres populations. En effet, la fréquence des mutations diffère selon les pays, comme en Finlande où la fréquence de la mutation KCNQ1-G589D est importante alors qu'elle n'est pas retrouvée dans notre cohorte (61).

Enfin, le caractère multicentrique de l'étude a pour conséquence une potentielle inhomogénéité dans les diagnostics cliniques effectués par différents praticiens.

b. Points forts

Le principal atout de cette étude est son effectif, de 366 enfants soit une des cohortes pédiatriques les plus importantes sur la génétique dans le SQTL. De plus, nous avons sélectionné uniquement des probands ce qui permet une analyse du rendement génétique sans biais liée aux dépistages familiaux. À cela s'ajoute le caractère multicentrique, avec la participation de 4 des 5 laboratoires de référence français, ce qui renforce la puissance de l'étude. Par ailleurs, les critères cliniques et paracliniques recueillis sont nombreux et confèrent une vision globale des dimensions cliniques du syndrome.

7. Ouvertures et perspectives

Notre étude a permis de faire un état des lieux du rendement génétique actuel dans le SQTL et a mis en avant la place du panel de niveau 2 dans la population pédiatrique. Il serait utile de poursuivre cette étude à l'échelle nationale avec les données de la population adulte afin de les comparer et de mettre en évidence les caractéristiques spécifiques à la population pédiatrique.

Ce travail s'inscrit dans un champ de recherche en pleine expansion. En effet, les méthodes diagnostiques de routine s'intéressent principalement aux exons, la partie codante du gène. Or, de nombreux patients restent sans identification de la mutation causale quand bien même le caractère génétique est indéniable. Récemment dans le domaine des cardiomyopathies hypertrophiques, une équipe de Lyon a prouvé l'implication de mutations introniques du gène MYBP3 chez 6,5% des patients n'ayant pas eu de diagnostic par les méthodes usuelles (62). De plus, la notion récente de formes polygéniques dans la population « génotype négatif » du SQTL est prometteuse (63). Les perspectives d'évolution sont riches notamment avec l'essor du séquençage génome entier dans le cadre du projet « plan France Médecine Génomique 2025 » qui promet une amélioration de ce rendement diagnostique. Ainsi, une approche active du dépistage génétique permet de mettre en œuvre des modifications adéquates du mode de vie et la prise de bêtabloquants comme mesures préventives chez les porteurs de mutation.

V. Conclusion

Nous avons analysé les données d'un panel de 21 gènes réalisé chez 366 enfants, probands atteints du SQTL et dont les analyses ont été réalisées dans 4 laboratoires référents en France. Nous rapportons un rendement de l'analyse génétique proche de 47,5%. Parmi ces mutations, 13,2% provenaient de gènes mineurs appartenant au niveau 2, taux supérieur aux données de la littérature. La spécificité pédiatrique de notre étude réside dans les 8,6% de formes syndromiques retrouvées parmi les patients avec mutation. De plus, nous avons décrits 37 nouveaux variants non publiés. Par ailleurs, un quart des patients porteurs de mutations dont les données cliniques étaient disponibles avaient un score de Schwartz de probabilité faible, ce qui renforce la place intégrante de la génétique dans le diagnostic du SQTL.

Notre étude a la force d'avoir un effectif pédiatrique conséquent sur une maladie pourtant rare. Les données présentées dans ce travail ont pour but d'illustrer l'efficacité de nos techniques de routine actuelle. Le faible rendement diagnostique des panels de gènes invite donc à poursuivre les recherches avec notamment l'essor de nouvelles techniques telles que le génome entier au sein du « plan France génomique 2025 ». L'objectif consiste à développer un dépistage génétique individuel et familial optimal, afin d'introduire un traitement préventif par bêtabloquants aux patients porteurs de mutation permettant à terme une réduction significative de la mortalité.

VI. Bibliographie

1. Campuzano O, Beltrán-Alvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2010;12(5):260-7.
2. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 3 nov 2009;120(18):1761-7.
3. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J.* 1 juill 1957;54(1):59-68.
4. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev.* janv 2017;97(1):89-134.
5. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J.* janv 2002;143(1):7-14.
6. Alders M, Bikker H, Christiaans I. Long QT Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129/>
7. Malik M. Arrhythmic substrate. *Heart Br Card Soc.* avr 2008;94(4):402-3.
8. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* déc 2013;10(12):1932-63.
9. Lande G, Kyndt F, Baró I, Chabannes D, Boisseau P, Pony JC, et al. Dynamic analysis of the QT interval in long QT1 syndrome patients with a normal phenotype. *Eur Heart J.* mars 2001;22(5):410-22.
10. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med.* 8 mai 2003;348(19):1866-74.
11. CredibleMeds :: Home [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.crediblemeds.org/>
12. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 1 nov 2015;36(41):2793-867.
13. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med.* janv 2006;259(1):39-47.
14. Shimizu W. Genotype-specific clinical manifestation in long QT syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* sept 2003;1(3):401-9.
15. Vyas H, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol.* oct 2006;39(4 Suppl):S107-113.
16. Chattha IS, Sy RW, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Klein GJ, et al. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: a novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? *Heart Rhythm.* juill 2010;7(7):906-11.
17. Etienne P, Huchet F, Gaborit N, Barc J, Thollet A, Kyndt F, et al. Mental stress test: a rapid, simple, and efficient test to unmask long QT syndrome. *Eur Eur Pacing Arrhythm*

- Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 1 déc 2018;20(12):2014-20.
18. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 17 juin 2008;51(24):2291-300.
 19. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, Bell CM, Ackerman MJ. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. mai 2004;1(1):60-4.
 20. Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, et al. Combined assessment of sex- and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. juin 2012;9(6):892-8.
 21. Ahn J, Kim HJ, Choi J-I, Lee KN, Shim J, Ahn HS, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PloS One*. 2017;12(10):e0185680.
 22. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. avr 2003;14(4):337-41.
 23. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 20 avr 2004;109(15):1826-33.
 24. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AAM. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(12):2827-33.
 25. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation*. 12 oct 2004;110(15):2119-24.
 26. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 15 sept 2004;292(11):1341-4.
 27. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2 janv 2001;103(1):89-95.
 28. Kukla P, Biernacka EK, Baranchuk A, Jastrzębski M, Jagodzińska M. Electrocardiogram in Andersen-Tawil Syndrome. *New Electrocardiographic Criteria for Diagnosis of Type-1 Andersen-Tawil Syndrome*. *Curr Cardiol Rev*. août 2014;10(3):222-8.
 29. Napolitano C, Timothy KW, Bloise R, Priori SG. CACNA1C-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1403/>
 30. Crotti L, Johnson CN, Graf E, De Ferrari GM, Cuneo BF, Ovadia M, et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*. 5 mars 2013;127(9):1009-17.
 31. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. août 1993;88(2):782-4.
 32. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. mars 2014;10(1):29-33.
 33. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 2 févr 1999;99(4):529-33.
 34. ANPGM. *Recommandations maladies rythmiques héréditaires*. 2017.
 35. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the

- American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2015;17(5):405-24.
36. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 15 nov 2011;124(20):2181-4.
 37. Imboden M, Swan H, Denjoy I, Van Langen IM, Latinen-Forsblom PJ, Napolitano C, et al. Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 28 déc 2006;355(26):2744-51.
 38. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA.* 13 sept 2006;296(10):1249-54.
 39. Ioakeimidis NS, Papamitsou T, Meditskou S, Iakovidou-Kritsi Z. Sudden infant death syndrome due to long QT syndrome: a brief review of the genetic substrate and prevalence. *J Biol Res Thessalon Greece.* déc 2017;24:6.
 40. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation.* 5 sept 2000;102(10):1178-85.
 41. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J Hum Genet.* déc 2020;65(12):1083-91.
 42. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 22 mai 2007;115(20):2613-20.
 43. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm.* sept 2009;6(9):1297-303.
 44. Etheridge SP, Sanatani S, Cohen MI, Albaro CA, Saarel EV, Bradley DJ. Long QT syndrome in children in the era of implantable defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2 oct 2007;50(14):1335-40.
 45. Ponce-Balbuena D, Deschênes I. Long QT syndrome - Bench to bedside. *Heart Rhythm O2.* févr 2021;2(1):89-106.
 46. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* mai 2005;2(5):507-17.
 47. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA.* 21 déc 2005;294(23):2975-80.
 48. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol.* oct 2013;38(10):417-55.
 49. Karczewski K. The genome Aggregation Database (gnomAD) [Internet]. MacArthur Lab. 2017 [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://macarthurlab.org/2017/02/27/the-genome-aggregation-database-gnomad/>
 50. Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenberg EA, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation.* 11 févr 2020;141(6):418-28.
 51. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *The Lancet.* 30 août 2008;372(9640):750-63.
 52. Tranebjaerg L, Bathen J, Tyson J, Bitner-Glindzicz M. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *Am J Med Genet.* 24 sept 1999;89(3):137-46.
 53. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med.* sept 2009;43(9):657-62.

54. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Guicheney P. [Value of genetic testing in the management of the congenital long QT syndrome]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* mai 2003;96(5):539-47.
55. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 15 févr 2000;101(6):616-23.
56. Schwartz PJ, MD LC, Insolia R. Long QT Syndrome: From Genetics to Management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 1 août 2012;5(4):868-77.
57. Emmi A, Wenzel HJ, Schwartzkroin PA, Tagliatela M, Castaldo P, Bianchi L, et al. Do glia have heart? Expression and functional role for ether-a-go-go currents in hippocampal astrocytes. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 mai 2000;20(10):3915-25.
58. Linden DJ. Long-term potentiation of glial synaptic currents in cerebellar culture. *Neuron.* juin 1997;18(6):983-94.
59. Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* mai 1999;22(5):208-15.
60. Koponen M, Marjamaa A, Hiippala A, Happonen J-M, Havulinna AS, Salomaa V, et al. Follow-up of 316 molecularly defined pediatric long-QT syndrome patients: clinical course, treatments, and side effects. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* août 2015;8(4):815-23.
61. Piippo K, Swan H, Pasternack M, Chapman H, Paavonen K, Viitasalo M, et al. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics. *J Am Coll Cardiol.* févr 2001;37(2):562-8.
62. Janin A, Chanavat V, Rollat-Farnier P-A, Bardel C, Nguyen K, Chevalier P, et al. Whole MYBPC3 NGS sequencing as a molecular strategy to improve the efficiency of molecular diagnosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 15 nov 2019;
63. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema PG, Beekman L, et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation.* 28 juill 2020;142(4):324-38.

Annexe 1 : Variants non publiés

Gène muté	c.	p.	Classe de la mutation
HCN4	c.1382G>A	p.(Trp461*)	4
KCNE1	Del gène KCNE1	p. ?	5
KCNH2	c.2775del	p.(Pro926Argfs*48)	5
KCNH2	c.1189C>T	p.(Arg397Cys)	4
KCNH2	c.1157del	p.(Pro386Leufs*)	5
KCNH2	c.1454_1470del	p.(His485Argfs*28)	5
KCNH2	c.1664G>A	p.(Cys555Tyr)	4
KCNH2	c.1694C>G	p.(Ala565Gly)	5
KCNH2	c.2942del	p.(Ser981Thrfs*76)	5
KCNH2	c.2966-2A>G	p. ?	5
KCNH2	c.1876G>C	p.(Gly626Arg)	4
KCNH2	Del Ex15	p. ?	5
KCNH2	c.3153+6-3193 Del	p. ?	5
KCNH2	c.1766T>A	p.(Leu589Gln)	4
KCNH2	c.2775dup	p.(Pro926Alafs*14)	5
KCNH2	c.232-236dup	p.(Ala80Leufs*38)	5
KCNH2	c.851C>A	p.(Ser284*)	5
KCNH2	c.2083C>T	p.(Gln695*)	5
KCNH2	c.1058C>T	p.(Thr353Ile)	4
KCNJ2	c.269T>G	p.(Leu90Arg)	4
KCNJ2	c.647A>G	p.(Asn216Ser)	4
KCNQ1	c.785T>A	p.(Leu262Gln)	4
KCNQ1	c.1787A>G	p.(Glu596Gly)	4
KCNQ1	Del Ex07-08	p. ?	5
KCNQ1	c.740C>A	p.(Thr247Asn)	4
KCNQ1	c.542G>C	p.(Arg181Pro)	4
KCNQ1	c.965C>G	p.(Thr322Arg)	5
KCNQ1	c.1630C>T	p.(Gln544*)	5
KCNQ1	c.1123A>T	p.(Ile3375Phe)	4
KCNQ1	c.359G>A	p.(Trp120*)	5
RYR2	c.12578G>A	p.(Cys4193Tyr)	4
RYR2	c.526C>G	p.(Arg176Gly)	4
SCN5A	c.2822C>T	p.(Ser941Phe)	4
SCN5A	c.1816del	p.(Ala606Glnfs*17)	5
SCN5A	c.213_245del	p.(Asp72_Pro82del)	4
SCN5A	c.4507T>C	p.(Ser1503Pro)	4
SCN5A	c.5441T>G	p.(Leu1814Arg)	4

c. = position ADN codant, p. = position protéique.

Annexe 2 : Données génétiques des moins de 1 an

	Moins d'1 an n = 28	Plus d'1 an n = 338	p
Sex ratio	1,5 (17/11)	0,94 (164/174)	0,21
Génotype positif	16 (57%)	158 (46,7%)	0,29
Panel N1	14 (87,5%)	137 (86,7%)	0,93*
Panel N2	2 (12,5%)	21 (13,2%)	0,93*
Gènes mutés			
KCNQ1	6 (37,5%)	56 (35,4%)	0,87
KCNH2	5 (31,2%)	54 (34,2%)	1*
SCN5A	3 (18,7%)	24 (15,2%)	0,72*
CALM1	1 (6,2%)	1 (0,06%)	0,17*
KCNJ2	1 (6,2%)	5 (3,2%)	0,44*

Médiane avec [IQR] intervalle interquartile. Seuil de significativité à $p < 0,05$, * utilisation du test de fisher exact lors les effectifs étaient inférieurs à 5.

Annexe 3 : Données cliniques et électrocardiographiques selon le panel de gènes

	Selon le panel		
	Panel N1 n = 60	Panel N2 n = 8	p
Sexe ratio	1,6	3	0,70*
Âge	11,5 [4]	8,5 [11,5]	0,34
0-4 ans,	3 (5%)	2 (25%)	0,10*
5-9 ans,	10 (16%)	2 (25%)	0,62*
10-14 ans,	33 (55%)	2 (25%)	0,14*
15-17 ans,	14 (23%)	2 (25%)	1*
Atcd familial MS	8 (13%)	3 (37,5%)	0,11*
QTc Bazett (ms)	486 [75,7]	472 [101]	0,37
< 450,	6 (10%)	2 (25%)	0,23*
[450-459],	7 (11,6%)	1 (12,5%)	1*
[460-479],	12 (20%)	2 (25%)	0,66*
> 480,	35 (58,4%)	3 (37,5%)	0,45*
Score de Schwartz	3 [2]	3 [1,75]	0,44
Probabilité faible,	14 (23,3%)	2 (25%)	1*
Probabilité intermédiaire,	17 (28,3%)	5 (62,5%)	0,10*
Probabilité élevée,	29 (48,3%)	1 (12,5%)	0,07*

Atcd familial MS = antécédent familial de mort subite, médiane avec [IQR] intervalle interquartile. Seuil de significativité à p<0,05.

* Utilisation du test de fisher exact lors les effectifs étaient inférieurs à 5.

Annexe 4 : Données cliniques et paracliniques selon le panel de gènes

	Panel N1 n = 17	Panel N2 n = 2	p
Circonstances de découverte,			
Arrêt cardiorespiratoire récupéré,	1 (5,8%)	1 (50%)	0,48*
Syncope, dont ;	10 (58,8%)	0	0,41*
- au repos	5	0	/
- à l'effort ou stress	4	0	/
- sans précision	1	0	/
Palpitations	1 (5,8%)	0	1*
Découverte fortuite	5 (29,4%)	1 (50%)	1*
- dont certificat de sport	4	0	/
Symptômes,	11 (64,7%)	1 (50%)	1*
Syncope	10 (90%)	0	0,4*
Palpitations	2 (18%)	0	1*
Douleurs thoraciques	1 (9%)	0	1*
Troubles du rythme	1 (9%)	0	1*
Arrêt cardiorespiratoire	1 (9%)	1	0,48*
Symptômes neurologiques	3 (27%)	0	1*
Facteur déclenchant	7 (63%)	0	0,71*
- Effort	3	0	/
- Piscine	2	0	/
- Bruit au réveil	1	0	/
- Douleur	0	0	/
- Gastro entérite aigue	1	0	/
Examens complémentaires,			
Épreuve d'effort	13	1	/
- dont un allongement du QTc	10	0	/
- dont un trouble du rythme	0	0	/
Test à l'adrenaline	0	0	/
Test à l'isuprel	3	0	/
- dont un allongement QTc	3	0	/
Test au stress mental	1	0	/
- dont un allongement QTc	1	0	/
Reveal	3	0	/

N (%), seuil de significativité à p<0,05. * Utilisation du test de fisher exact lors les effectifs étaient inférieurs à 5.

ÉTUDE DU RENDEMENT DIAGNOSTIQUE DES PANELS DE GÈNES DANS LE SYNDROME DU QT LONG EN PÉDIATRIE.

Introduction : Le syndrome du QT long (SQTL) est une cardiopathie héréditaire responsable de troubles du rythme graves. L'identification de la mutation est essentielle pour le diagnostic, la mise en place d'un traitement préventif et le dépistage familial. L'objectif est d'évaluer le rendement diagnostique d'un panel de 21 gènes dans le SQTL de révélation pédiatrique et d'en décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques.

Méthodes : Étude descriptive, rétrospective et multicentrique, menée entre 2015 et 2020, à partir des données d'enfants probands présentant un SQTL analysés sur un panel de 21 gènes.

Résultats : Nous avons inclus 366 patients, âgés de 11[7]ans, dont 47,5% avaient une mutation causale issue majoritairement des gènes KCNQ1 (35,6%), KCNH2 (33,9%), SCN5A (14,9%) et incluant 37 variants non publiés. Les gènes mineurs représentaient 13,2% et les formes syndromiques 8,6% des mutations. Parmi les 151 patients avec score de Schwartz disponible, 23,5% des patients porteurs de mutations avaient une faible probabilité clinique. Enfin, 69% des patients avec données cliniques recueillies (n=42) avaient des symptômes et les principales circonstances de découverte étaient la syncope (45,2%), la découverte fortuite (28,6%) et l'arrêt cardio-respiratoire (9,5%).

Conclusion : Le rendement génétique dans le SQTL de révélation pédiatrique est de 47,5%. Nous décrivons un taux plus élevé de mutations du gène SCN5A, des gènes mineurs et de formes syndromiques, au regard des données de la littérature. La faible performance du diagnostic génétique invite à poursuivre les recherches notamment avec l'essor du séquençage génome entier.

Mots clés : Syndrome du QT long, pédiatrie, dépistage génétique, génotype, mutation.

STUDY OF THE DIAGNOSTIC YIELD OF GENE PANELS IN LONG QT SYNDROME IN PEDIATRICS

Introduction: Long QT syndrome (SQTL) is an inherited heart disease responsible for serious arrhythmias. Identification of the mutation is essential for diagnosis, initiation of preventive treatment and family screening. The purpose is to evaluate the diagnostic yield of a panel of 21 genes in the pediatric revelation SQTL and secondarily to describe its clinical, paraclinical and therapeutic characteristics.

Methods: Descriptive, retrospective and multicenter study, conducted between 2015 and 2020, using genetic and clinical data from proband children analyzed with the same panel of genes in search of a SQTL.

Results: We included 366 patients, aged 11[7] years, of which 47.5% had a causal mutation resulting mainly from the KCNQ1 (35.6%), KCNH2 (33.9%), SCN5A (14.9%) and including 37 unpublished variants. The genes in the level 2 panel represented 13.2% and the syndromic forms 8.6% of the mutations. Among the 151 patients with an available Schwartz score, 23.5% of patients with mutations had a low clinical probability. Finally, 69% of patients with clinical data collected (n = 42) had symptoms and the main circumstances of discovery were syncope (45.2%), accidental discovery (28.6%) and cardio-respiratory arrest. (9.5%).

Conclusion: The genetic yield in the pediatric revealing SQTL is 47.5%. We describe a higher rate of mutations in the SCN5A gene, minor genes in the level 2 panel and syndromic forms, compared to data from the current literature. The poor performance of genetic diagnosis calls for further research, particularly with the growth of the whole genom sequencing.

Key words: Long QT syndrome, pediatrics, genetic testing, genotype, mutation