



**HAL**  
open science

# Mort subite cardiaque dans un contexte de syndrome du QT long iatrogénique induit par les antipsychotiques

Jérémy Cornevaux

## ► To cite this version:

Jérémy Cornevaux. Mort subite cardiaque dans un contexte de syndrome du QT long iatrogénique induit par les antipsychotiques. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04013298

**HAL Id: dumas-04013298**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04013298>**

Submitted on 3 Mar 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License



UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
UFR des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques



# MORT SUBITE CARDIAQUE DANS UN CONTEXTE DE SYNDROME DU QT LONG IATROGENIQUE INDUIT PAR LES ANTIPSYCHOTIQUES

## Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier  
en vue d'obtenir  
le **Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**  
par

**Jeremy CORNEVAUX**

Soutenue le 14 Septembre 2022

### Membres du jury :

- Président du jury :** **Professeur Vincent LISOWSKI,**  
*Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier.*
- Directeur de thèse :** **Professeur Éric BACCINO,**  
*Praticien Hospitalier, Chef de Service, Responsable de l'équipe  
médicale Médecine légale et Thanatologie du CHU de  
Montpellier.*
- Assesseur :** **Docteur Olivier MATHIEU,**  
*MCUPH, Responsable de l'équipe médicale Toxicologie et suivi  
thérapeutique pharmacologique du CHU de Montpellier.*



UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
UFR des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques



# MORT SUBITE CARDIAQUE DANS UN CONTEXTE DE SYNDROME DU QT LONG IATROGENIQUE INDUIT PAR LES ANTIPSYCHOTIQUES

## Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier  
en vue d'obtenir  
le **Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**  
par

**Jeremy CORNEVAUX**

Soutenue le 14 Septembre 2022

### Membres du jury :

- Président du jury :** **Professeur Vincent LISOWSKI,**  
*Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier.*
- Directeur de thèse :** **Professeur Éric BACCINO,**  
*Praticien Hospitalier, Chef de Service, Responsable de l'équipe  
médicale Médecine légale et Thanatologie du CHU de  
Montpellier.*
- Assesseur :** **Docteur Olivier MATHIEU,**  
*MCUPH, Responsable de l'équipe médicale Toxicologie et suivi  
thérapeutique pharmacologique du CHU de Montpellier.*



*A mes parents,*

# Remerciements

**A M. le Professeur Éric BACCINO, Praticien Hospitalier, Chef de Service, Responsable de l'équipe médicale Médecine légale et Thanatologie du CHU de Montpellier,**

*Vous avez su me faire confiance alors que je n'étais qu'un jeune étudiant en pharmacie à la recherche d'un externat. Grâce à vous, j'ai eu la chance de vivre une expérience que peu de Pharmaciens ont pu réaliser en participant aux activités de votre service. Cette courte période de six mois a changé beaucoup de choses pour moi. Je vous remercie pour les opportunités que vous m'avez offertes.*

**A M. le Docteur Olivier MATHIEU, MCUPH, Responsable de l'équipe médicale Toxicologie et suivi thérapeutique pharmacologique du CHU de Montpellier,**

*Tout comme M. BACCINO, vous avez répondu favorablement à ma demande particulière d'externat « sur-mesure » organisé entre vos deux services. Votre gentillesse, votre soutien, et votre disponibilité m'ont beaucoup apporté. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.*

**A M. le Professeur Vincent LISOWSKI, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier,**

*Je suis sincèrement honoré que vous ayez accepté de juger de la qualité de ce travail en tant que Président de mon jury de thèse.*

### **A mes parents,**

*Et voilà, nous y sommes, la fin de mes études. La route fut longue, sinueuse, et semée d'embûches. Cependant, tout au long de ce chemin, une chose était sûre pour moi : la confiance et l'amour inconditionnel que vous me portez. Papa, Maman, mes parents aimés, voyez en ce travail l'accomplissement de vos sacrifices, de votre soutien, et de votre amour. Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. D'autres beaux moments nous attendent très bientôt ! Je vous aime.*

### **A ma sœur,**

*Ma très chère Emily. Heureusement que j'ai une sœur comme toi. Tout comme Papa et Maman, tu as toujours cru en moi. Et malgré nos chamailleries de frère et sœur, je ne t'échangerai pour rien au monde. Dire que c'est moi qui t'ai donné ton prénom ! Sache que je t'aime très fort, et merci d'être une sœur géniale. P.S. : Christopher, je ne t'oublie pas. Merci de rendre ma sœur heureuse. Je t'en suis infiniment reconnaissant.*

### **A ma fiancée,**

*Mélanie, merci pour tous ces moments de joie et d'amour que nous vivons ensemble. Tu illumines mon quotidien depuis le moment de notre rencontre. Et après tous ces mois de complicité, tu me fais l'honneur d'accepter de devenir ma femme. Tu me combles de bonheur. Maintenant que la thèse touche à sa fin, nous allons pouvoir nous consacrer pleinement à ce prochain projet : notre mariage. Je t'aime.*

### **A mes grands-parents,**

*Papi, Mamie, je suis tellement heureux de pouvoir partager ce moment avec vous. Sachez que vous comptez immensément pour moi et que je suis fier de pouvoir vous offrir ces moments de joie. Je vous aime fort.*

**A ma famille,**

*Merci à vous qui êtes venus et aussi à tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer. Votre présence et votre soutien me remplit de joie.*

**A mes amis de la faculté, Maëva, Sophia, Noémie, Mélanie, Mohamed,**

*Merci pour ces moments passés dans cette merveilleuse fac de Pharma. Vous avez été les témoins de ces belles années. Le contact que l'on garde ensemble est la preuve de cette amitié.*

**A mes amis, anciens et plus récents, Adrien, Vincent, Flori, Marc, Julie, Lorraine, Mathilde, Nathalie, Thibault, Laura, Benjamin,**

*Merci à vous, nos délires, notre complicité, les soirées passées ensemble, que ce soit en présentiel, ou en distanciel. Que cette amitié que l'on partage dure encore des années. Merci pour votre présence.*

**Au Tonton Henri, à la Tata Madeleine, au Tonton Emile, à mon Grand-Père,**

*J'aurais aimé que vous puissiez être présents pour ce jour important où nous sommes tous réunis. Je pense à vous.*



# Table des matières

Introduction .....	12
1 Bases d'électrophysiologie cardiaque .....	13
1.1 Anatomie cardiaque .....	13
1.2 Structures du système de conduction cardiaque .....	15
1.3 Mécanismes moléculaires des potentiels d'action cardiaque .....	18
1.3.1 Potentiel d'action à réponse rapide .....	20
1.3.2 Potentiel d'action à réponse lente .....	25
1.3.3 Hétérogénéité auriculo-ventriculaire du potentiel d'action .....	27
1.3.4 Hétérogénéité régionale ventriculaire du potentiel d'action.....	29
2 Mort subite cardiaque.....	31
2.1 Définition de la mort subite.....	31
2.2 Epidémiologie .....	32
2.3 Physiopathologie .....	37
2.3.1 Mort subite d'origine cérébrale .....	37
2.3.2 Mort subite d'origine respiratoire.....	38
2.3.3 Mort subite d'origine cardiaque / cardiovasculaire.....	39
3 Syndrome du QT long congénital .....	47
3.1 Historique.....	47
3.2 Epidémiologie .....	48
3.3 Mécanisme d'allongement de l'intervalle QT .....	49
3.3.1 Dispersion transmurale de la repolarisation .....	50
3.3.2 Repolarisations précoces et Torsades de pointe .....	51
3.4 Diagnostic.....	53
3.5 Génétique.....	60
3.6 Mutations impactant les courants potassiques .....	64
3.6.1 Structure et physiologie générale des canaux potassiques .....	64
3.6.2 Fonctions des canaux potassiques .....	69
3.6.3 Mutations impactant le courant $I_{Ks}$ : Courant potassique rectifiant sortant retardé à activation lente .....	69
3.6.4 Mutations impactant le courant $I_{Kr}$ : Courant potassique rectifiant	

sortant retardé à activation rapide .....	74
3.6.5 Mutations impactant le courant $I_{K1}$ : Courant rectificateur entrant.....	78
3.6.6 Mutations impactant le courant $I_{KAch}$ : Courant potassique activé par l'Acétylcholine .....	81
3.7 Mutations impactant les courants sodiques .....	82
3.7.1 Structure et physiologie d' $I_{Na}$ .....	82
3.7.2 Fonctions d' $I_{Na}$ .....	85
3.7.3 SCN5A-LQTS – SQT3 .....	86
3.7.4 CAV3-LQTS – SQT9.....	86
3.7.5 SCN4B-LQTS – SQT10 .....	87
3.7.6 SNTA1-LQTS – SQT12 .....	87
3.8 Mutations impactant les courants calciques.....	87
3.8.1 Structure et physiologie générale des canaux calciques.....	87
3.8.2 Canaux calciques de type L : Courant $I_{CaL}$ .....	91
3.9 Mutations impactant l'Ankyrine B .....	96
3.9.1 Structure et physiologie de l'Ankyrine B .....	96
3.9.2 Fonctions de l'Ankyrine B.....	97
3.9.3 ABS – SQT4 – Syndrome Ankyrine B.....	98
3.10 Mutations impactant la Triadine .....	99
3.10.1 Structure, physiologie et fonctions de la Triadine .....	99
3.10.2 TRDN – Triadin knockout syndrome (TKOS).....	99
4 Syndrome du QT long acquis, l'exemple des antipsychotiques .....	101
4.1 Histoire .....	101
4.2 Epidémiologie .....	103
4.3 Molécules thérapeutiques à risque.....	103
4.4 L'exemple des antipsychotiques.....	104
4.4.1 Généralités .....	104
4.4.2 Classification et mécanisme d'action des antipsychotiques.....	107
4.5 Antipsychotiques et syndrome du QT long .....	110
4.5.1 Physiopathologie .....	112
Conclusion et ouverture.....	123
Bibliographie .....	128

# Liste des figures

<i>Figure 1 : Représentation des structures principales du cœur.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 2 : Principales structures du système de conduction cardiaque. ....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 3 : Automaticité cardiaque normale. ....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 4 : Représentation du couplage excitation-contraction. ....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 5 : Contribution au potentiel d'action des courants ioniques pour les atriums et les ventricules. ....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 6 : Structures histologiques de la paroi ventriculaire cardiaque. ....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 7 : Distribution des différents rythmes cardiaques initiaux enregistrés par holter ECG lors de morts subites « ambulatoires ».....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 8 : Représentation des tracés ECG spécifiques des types 1, 2 et 3 du syndrome de Brugada .....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 9 : Représentation des tracés ECG des tachycardies ventriculaires catécholaminergiques.....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 10 : Représentation schématique d'un tracé ECG.....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 11 : Représentation d'un tracé ECG de torsades de pointes .....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 13 : Détermination de <math>T_{end}</math> par la méthode seuil (threshold) .....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 12 : Détermination de <math>T_{end}</math> par la méthode de la tangente.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 14 : Représentation des tracés ECG pour les SQT1, 2 et 3.....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 15 : Représentation des différents types de syndromes du QT long et leur impact phénotypique sur le potentiel d'action cardiaque .....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 16 : Représentation schématique des différentes familles de canaux <math>K^+</math> .....</i>	<i>66</i>
<i>Figure 17 : Représentation schématique des inactivations de type N et de type C. ....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 18 : Représentation du canal potassium <math>KCNQ1</math> avec une sous-unité <math>\beta</math> <math>KCNE1</math> et sa régulation par la PKA.....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 19 : Représentation schématique d'un tracé ECG spécifique au SQT1. Représentation de l'augmentation de la durée du potentiel d'action cardiaque et de la diminution d'activité du courant <math>I_{ks}</math>.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 20 : Représentation du canal potassium <math>K_v11.1</math> (hERG) avec une sous-unité <math>\beta</math> <math>KCNE2</math> .....</i>	<i>76</i>

<i>Figure 21 : Représentation du canal sodique SCN5A avec une sous-unité <math>\beta</math> SCN4B et ses principales protéines accessoires impliquées dans les SQTl .....</i>	85
<i>Figure 22 : Représentation schématique de la structure générale des canaux calciques</i>	90
<i>Figure 23 : Représentation de la structure cryo-EM de la protéine hERG avec une de ses sous-unités <math>\alpha</math> colorée par domaine .....</i>	114
<i>Figure 24 : Représentation de la structure cryo-EM de la protéine hERG avec une de ses sous-unités <math>\alpha</math> colorée par domaine. ....</i>	115
<i>Figure 25 : Représentation des différents états du canal hERG (fermé, ouvert et inactivé) montrant l'inactivation de type C.....</i>	116
<i>Figure 26 : Représentation de la poche hydrophobe au sein du canal hERG .....</i>	117
<i>Figure 27 : Représentation schématique de l'impact du blocage hERG sur la repolarisation des cellules ventriculaires et du tracé ECG. ....</i>	118
<i>Figure 28 : Représentation schématique des réentrées de phase 2 et de phase 3 .....</i>	119
<i>Figure 29 : Représentation schématique de l'activité des canaux <math>I_{Kr}</math> et <math>I_{CaL}</math> .....</i>	120

## Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Données de l'étude EuReCa ONE.....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 2 : Données du RéAC pour l'année 2021.....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 3 : Données du registre francilien sur la période 2011 – 2020 .....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 4 : Score de Schwartz diagnostic de SQT.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 5 : Formules de calcul de l'intervalle QT corrigé (QTc) .....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 6 : Liste des Syndromes du QT Long. ....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau 7 : Indications des antipsychotiques .....</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 8 : Estimation du niveau de risque des différents antipsychotiques.....</i>	<i>111</i>

# Introduction

Ce manuscrit est le résultat d'un travail commencé en 2018 lors de mon externat d'assistant hospitalo-universitaire au sein de l'équipe de l'Institut Médico-Légal du C.H.U. Lapeyronie de Montpellier. Il fait suite à un questionnement de Monsieur le Professeur Eric BACCINO, portant sur des décès suspects impliquant la prise d'antipsychotiques de seconde génération. Le Professeur BACCINO m'a ainsi proposé de réaliser une étude rétrospective sur l'ensemble des cas de mort inexplicée où les patients étaient traités par des antipsychotiques atypiques. En collaboration avec Madame le Docteur Aurélie ANDRIANSEN, anatomo-cyto-pathologiste, Monsieur le Docteur Pierre-Antoine PEYRON, médecin légiste, et Monsieur le Docteur Olivier MATTHIEU, chef de service Pharmacologie clinique et Toxicologie du C.H.U. Lapeyronie, nous avons pu mettre en évidence des cas de mort subite cardiaque attribuables à un traitement antipsychotique de seconde génération. J'ai eu la chance de pouvoir publier ce travail sous la forme d'une étude rétrospective intitulée « Morts subites cardiaques attribuables à un traitement antipsychotique de seconde génération – étude autopsique rétrospective entre 2012 et 2018 à l'Institut Médico-Légal du C.H.U. Lapeyronie de Montpellier » dans La Revue de Médecine Légale, journal officiel de la Société Française de Médecine Légale.

Cette publication a soulevé de nombreuses interrogations pouvant être résumées en une seule question : comment un traitement antipsychotique peut provoquer un syndrome du QT long entraînant une mort subite cardiaque ? Le présent manuscrit tente d'y répondre en prenant en compte les différentes composantes de cette question. La thèse est ainsi constituée de quatre parties. La première partie est un point de connaissances sur l'électrophysiologie cardiaque, prérequis nécessaire à la compréhension des cardiopathies électriques dont fait partie le syndrome du QT long. La deuxième partie est une présentation de la mort subite et plus précisément de la mort subite cardiaque. La troisième partie porte sur le syndrome du QT long, son historique, son épidémiologie, les mécanismes d'allongement de l'intervalle QT, le diagnostic et la physiologie et physiopathologie des canaux ioniques associés au SQTl. Enfin, la quatrième partie décrit le syndrome du QT long iatrogénique ou « drug-induced » en prenant l'exemple des antipsychotiques comme axe de développement.

# CHAPITRE 1

## 1 Bases d'électrophysiologie cardiaque

Afin de pouvoir appréhender les différents mécanismes pathologiques induits par le syndrome du QT long, nous allons commencer cet exposé par un exposé sur les bases d'électrophysiologie cardiaque. Ce chapitre est surtout basé sur quelques livres et publications faisant référence, et permettant d'avoir une vue synthétique sur ce sujet complexe. Il s'agit en particulier des livres et publications suivants :

- Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, par Douglas Zipes, Jose Jalife, et William Stevenson [1]
- Clinical Arrhythmology and Electrophysiology – A Companion to Braunwald's Heart Disease – par Ziad Issa, John Miller, Douglas Zipes [2]
- Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, par Douglas P. Zipes & Peter Libby & Robert O. Bonow & Douglas L. Mann & Gordon F Tomaselli [3]
- Costanzo Physiology, par Linda Costanzo [4]

### 1.1 Anatomie cardiaque

Le cœur est l'un des organes les plus importants du corps humain. Son rôle principal est de permettre la circulation sanguine, fournissant ainsi les nutriments essentiels au bon fonctionnement des cellules, du métabolisme et des organes, tout en récupérant les déchets produits par ces mêmes entités. C'est par le biais de contractions que le cœur génère suffisamment de pression pour entraîner le sang dans les différents vaisseaux sanguins du corps. Ces échanges de nutriments, déchets, et fluides s'opèrent entre la fine paroi des capillaires sanguins.

Le cœur est situé dans la cavité thoracique, entre les deux poumons, dans un espace appelé médiastin. A l'intérieur du médiastin, le cœur est séparé des autres structures par une membrane appelée le péricarde, situé dans un espace dédié appelé la cavité péricardique. Les grands vaisseaux sanguins sont attachés à la face supérieure du cœur, appelée la base, située au niveau du cartilage de la 3ème côte. Le point inférieur du cœur, l'apex, se situe juste à gauche du sternum, entre la 4ème et la 5ème

côte, au niveau de leur articulation avec les cartilages costaux. Le cœur n'est pas complètement droit et dévie vers le côté gauche. Cette légère déviation de l'apex cardiaque est retrouvée dans une dépression de la face médiale du lobe inférieur du poumon gauche, appelée l'incisure cardiaque.

Un cœur normal est à peu près de la même taille qu'un poing fermé : 12 cm de long, 8 cm de large, et 6 cm de profondeur. La taille et le poids varient selon le sexe avec 250-300 g pour une femme, et 300-350 g pour un homme. A noter que pour des sportifs entraînés et des athlètes, surtout pour des sports aérobiques, leur cœur peut être significativement plus gros.

Le cœur est divisé en 2 parties non communicantes : le cœur droit et le cœur gauche. Chaque côté comprend une cavité supérieure, l'atrium, et une cavité antérieure, le ventricule. Ces deux cavités sont séparées par des valves cardiaques. Les atrioms reçoivent le sang venu du système de circulation sanguine, se contractent et envoient le sang dans les ventricules qui se contractent à leur tour, faisant fonction de pompe et permettant la circulation du sang dans le reste du corps.

Le côté droit et le côté gauche du cœur ont des fonctions différentes. Le cœur droit est responsable de la circulation pulmonaire tandis que le cœur gauche est responsable de la circulation systémique. Le sang faible en oxygène arrive dans l'atrium droit par la veine cave supérieure et la veine cave inférieure, passe dans le ventricule droit via la valve tricuspide, et est éjecté par l'artère pulmonaire en passant par la valve pulmonaire. Le sang se retrouve ensuite dans les poumons où s'effectuent des échanges gazeux. Le sang alors chargé en oxygène arrive dans l'atrium gauche via les veines pulmonaires (les seules veines du corps contenant du sang chargé en oxygène), passe dans le ventricule gauche via la valve mitrale, et se retrouve dans la circulation systémique après avoir été expulsé via la valve aortique dans l'aorte.



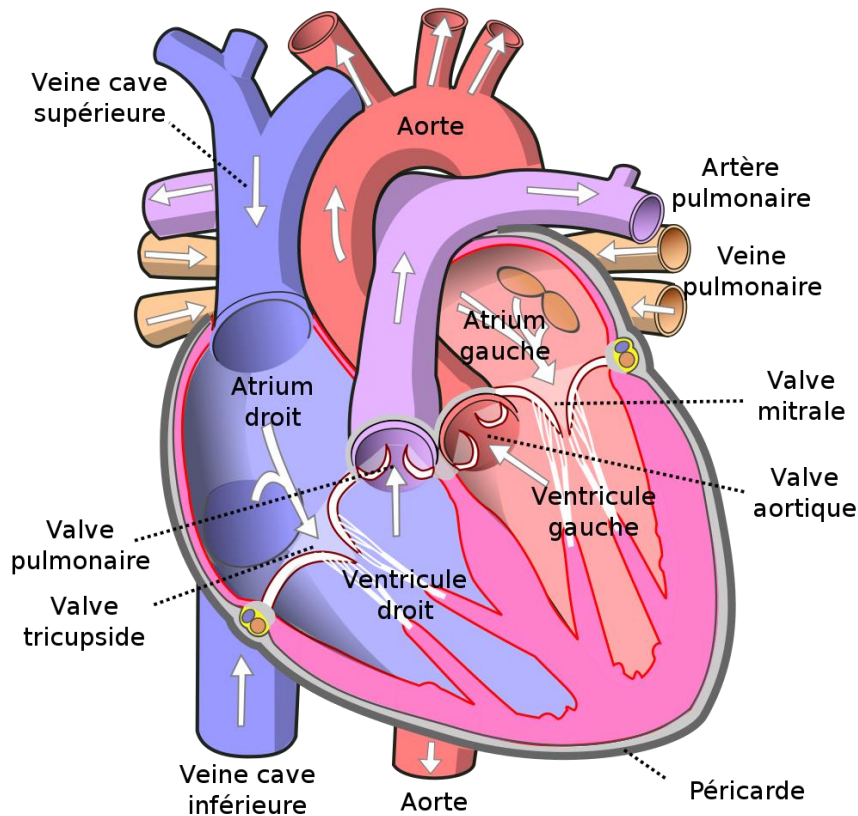


Figure 1 : Représentation des structures principales du cœur [5]

## 1.2 Structures du système de conduction cardiaque

La contraction du myocarde est due à un mécanisme contractile cellulaire synchrone, induit par un courant électrique appelé le potentiel d'action électrique. Le déplacement de ce courant est possible car les cellules du myocarde sont capables de conduction.

Il existe, d'un point de vue électrophysiologique, trois types de cellules différentes : les cellules cardionectrices constituant le tissu nodal, les cellules du tissu de conduction qui permettent le transfert de l'information électrique, et les cellules myocontractiles qui vont entraîner la contraction cardiaque. Le tissu nodal ou tissu cardionecteur, est constitué du nœud sinoatrial, où l'influx électrique constituant le potentiel d'action cardiaque est initié, et du nœud auriculo-ventriculaire.

Le tissu de conduction est constitué des voies de conduction intra-auriculaires, du faisceau de His et du système de Purkinje. Ces cellules permettent une conduction

rapide du signal électrique grâce à des voies de basse résistance entre les cellules.

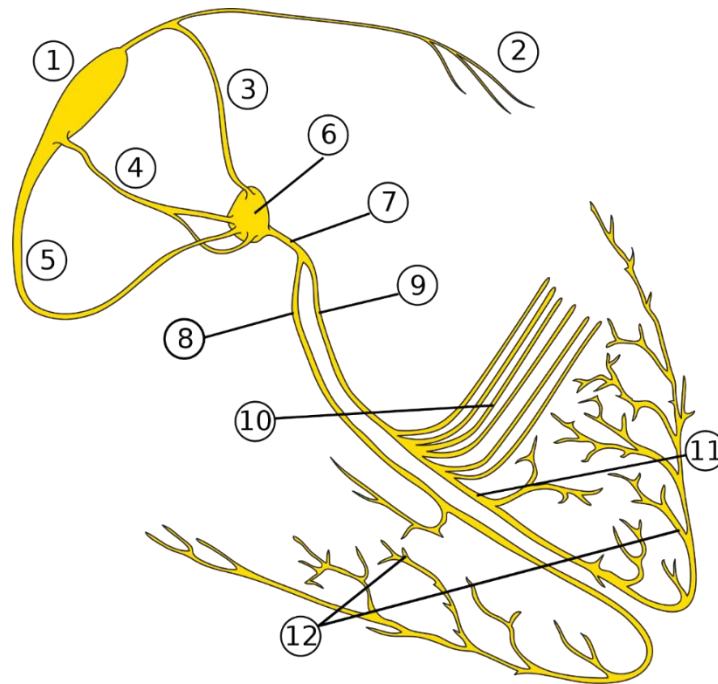
Le rythme cardiaque est initié par le nœud sinoatrial de façon automatique. Son automaticité est modulée par le système nerveux autonome par stimulation sympathique, qui a un effet de « up-regulation », et parasympathique qui a un effet de « down-regulation ». C'est à dire que la stimulation sympathique permet une augmentation de la fréquence et de la force de contraction tandis que la stimulation parasympathique entraîne le contraire.

Le potentiel d'action cardiaque se diffuse en partant du nœud sinoatrial. Il passe ensuite par les voies de conduction intra-auriculaire vers l'atrium droit puis gauche. Le potentiel d'action atteint alors le nœud atrio-ventriculaire où la vitesse de conduction est considérablement plus lente que dans les autres cellules cardionectrices. Ce freinage de l'influx électrique assure que les ventricules aient le temps de se remplir correctement. Enfin, le potentiel d'action se répartit dans les ventricules en suivant le faisceau de His et le système de Purkinje.

Cette activité cyclique est précisée en quatre phases, numérotées de I à IV :

IVc : L'onde de conduction cardiaque trouve son origine au niveau du nœud sinusal, constitué d'un amas de cellules cardionectrices, positionnées. Ces cellules se dépolarisent spontanément et créent une impulsion électrique qui se propage vers les cellules atriales. Sous l'effet de ce stimulus, les cellules des atriums se dépolarisent à leur tour et se contractent, entraînant la contraction des oreillettes. Cette contraction provoque un afflux de sang hors des atriums vers les ventricules. La pression de ceux-ci augmente et lorsque celle-ci est suffisante, les valves mitrale et tricuspide, séparant les atriums des ventricules, se ferment.

I : L'onde de dépolarisation arrive au niveau du nœud auriculo-ventriculaire. Il s'agit d'un lieu de connexion électrique entre les oreillettes et les ventricules, normalement isolés électriquement les uns des autres. Ce nœud permet de retarder le passage du courant afin que les atriums et les ventricules puissent agir en opposition de phase. Le potentiel d'action se propage alors dans les ventricules en suivant le faisceau de His, puis les fibres de Purkinje, jusqu'au myocarde ventriculaire. Les fibres de Purkinje sont constituées de grosses cellules à conduction huit fois plus rapide que le reste des voies de conduction. Les ventricules se contractent et la pression intraventriculaire augmente. Lorsque la pression est suffisante, les valves aortique et pulmonaire s'ouvrent, et le sang est expulsé dans le système de circulation sanguine.



*Figure 2 : Principales structures du système de conduction cardiaque. (1) Nœud sinusal ; (2) Faisceau de Bachmann ; (3) Faisceau internodal antérieur ; (4) Faisceau internodal médian ; (5) Faisceau internodal postérieur ; (6) Nœud auriculo-ventriculaire ; (7) Faisceau de His ; (8) Branche droite ; (9) Branche gauche ; (10) Fascicule antérieur ; (11) Fascicule postérieur ; (12) Fibres de Purkinje. [6]*

II : L'ouverture des valves permet l'expulsion d'une fraction importante du volume diastolique jusqu'à la moitié de la phase II correspondant à la fin de la dépolarisation. La repolarisation commence et entraîne la décontraction des ventricules. Le reste du volume diastolique est alors expulsé de façon plus lente. La pression à l'intérieur des ventricules diminue jusqu'à atteindre un seuil de pression, entraînant la fermeture des valves aortiques et pulmonaires. C'est à ce moment que les ventricules atteignent leur volume de sang minimal. L'éjection ventriculaire provoque un effet d'aspiration qui amorce le remplissage des atriums. C'est lors de cette phase que l'onde de repolarisation traverse d'abord les oreillettes puis les ventricules, et provoque leur décontraction.

III : Durant la repolarisation, les oreillettes sont décontractées et se remplissent. La pression des atriums augmente et lorsque celle-ci est supérieure à celle des ventricules, les valves tricuspides et mitrales s'ouvrent, permettant au sang de commencer à remplir les ventricules.

IVa : Le sang afflue dans les ventricules, les valves des atriums sont ouvertes et ceux-ci continuent de recevoir du sang. Pendant cette phase rapide, les ventricules atteignent environ 80% de leur volume diastolique.

IVb : Le remplissage des ventricules ralentit à cause de la diminution de la pression différentielle. Durant cette phase, 5% de volume diastolique supplémentaire remplit les ventricules.

IVc : Le cycle recommence avec une nouvelle onde de dépolarisation qui entraîne la contraction des oreillettes et permet de remplir les ventricules avec les derniers 15% de leur volume diastolique.

Ce cycle dure en moyenne et au repos environ une seconde. Cette durée varie selon si leur cœur est en activité et selon son intensité.

### **1.3 Mécanismes moléculaires des potentiels d'action cardiaque**

Pendant l'activité électrique physiologique, les courants ioniques qui traversent la membrane cellulaire sont dus à l'action de multiples canaux et transporteurs régulant le passage des molécules chargées vers où venant de l'intérieur de la cellule. La somme algébrique de ces contributions est appelée le courant membranaire net.

Lorsqu'un stimulus dépolarisant modifie le potentiel transmembranaire ( $E_m$ ) d'un cardiomyocyte au repos jusqu'à dépasser une valeur seuil, les propriétés de la membrane plasmique changent radicalement, entraînant une séquence d'événements impliquant le passage de multiples ions qui produisent ensemble le potentiel d'action de la cellule.

Contrairement au muscle squelettique, le muscle cardiaque est électriquement couplé, de sorte que la vague de dépolarisation se propage d'une cellule à l'autre, indépendamment de l'entrée neuronale.

Les cellules cardiaques non cardionectrices sont activées par des courants capacitifs générés lorsqu'une onde de dépolarisation s'approche d'une région du cœur qui est à son potentiel de repos. Contrairement aux courants ioniques, qui sont générés par le flux d'ions chargés à travers la membrane cellulaire, les courants capacitifs sont générés par le mouvement des électrons vers et depuis les surfaces de la membrane.

Ces changements de potentiel électronique sont passifs et indépendants de la conductance de la membrane. La diminution de la charge positive qui en résulte du côté extérieur de la membrane cellulaire réduit la charge négative de la surface intracellulaire de la membrane. Ces mouvements de charge, qui sont transportés par des électrons, génèrent un courant capacitif. Lorsqu'un stimulus excitateur rend l'Em moins négatif et dépasse un niveau seuil (environ -65 mV pour les cardiomyocytes auriculaires et ventriculaires en fonctionnement), les canaux  $\text{Na}^+$  s'activent (s'ouvrent) et permettent un courant  $\text{Na}^+$  entrant ( $I_{\text{Na}}$ ), ce qui entraîne un déplacement rapide du Em vers une plage de tension positive.

Le "potentiel de seuil" est le Em le plus bas auquel l'ouverture d'un nombre suffisant de canaux  $\text{Na}^+$  (ou de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cas des cellules nodales) est capable d'initier la séquence d'ouvertures de canaux nécessaire pour générer un potentiel d'action cardiaque ayant la capacité de se propager. Les stimuli dépolarisent la membrane proportionnellement à la force du stimulus. Lorsque ceux-ci ont une intensité insuffisante, ils ne provoquent que des réactions locales et ne permettent pas l'ouverture d'un nombre suffisant de  $\text{Na}^+$  pour initier un potentiel d'action cardiaque. En revanche, lorsque le stimulus est suffisamment intense pour faire passer l'Em au-delà d'une valeur seuil, il en résulte un potentiel d'action régénérateur, par lequel le mouvement intracellulaire de  $\text{Na}^+$  dépolarise davantage la membrane, un processus qui augmente davantage la conductance au  $\text{Na}^+$ , ce qui permet à davantage de  $\text{Na}^+$  d'entrer, et ainsi de suite.

Le déroulement du potentiel d'action peut être divisé en cinq phases (numérotées de 0 à 4). La phase 4 est l'Em de repos, et elle décrit l'Em lorsque la cellule n'est pas stimulée. Dans les cellules cardiaques atriales et ventriculaires ainsi que dans les cellules du faisceau de His-Purkinje, les potentiels d'action ont des réponses très rapides, médiées par l'entrée rapide du courant  $I_{\text{Na}}$ . Les potentiels d'action des cellules du noeud sinoatrial et du noeud auriculo-ventriculaire, ainsi que dans de nombreux types de tissus malades, ont des réponses très lentes, médiées par le courant calcique  $I_{\text{CaL}}$  voltage-dépendant.

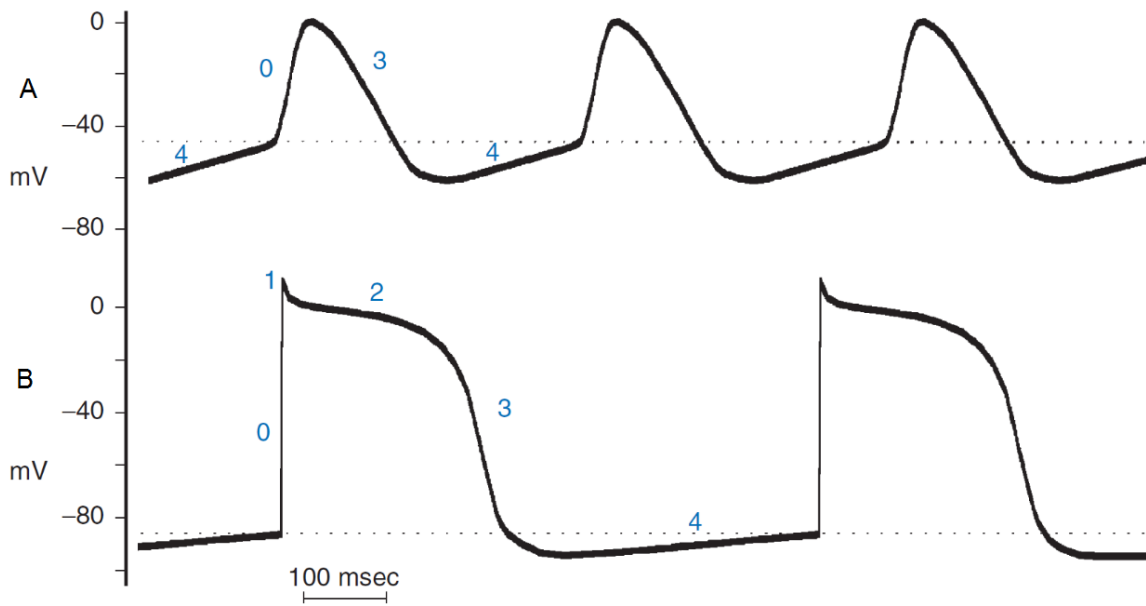


Figure 3 : Automaticité cardiaque normale. Les potentiels d'actions à réponse lente (en haut) et à réponse rapide (en bas) sont représentés avec l'échelle de tension sur les axes verticaux. Les lignes pointillées représentent le potentiel membranaire de repos. Les chiffres font référence aux différentes phases du potentiel d'action. [2]

### 1.3.1 Potentiel d'action à réponse rapide

#### 1.3.1.1 Phase 4 : Potentiel membranaire de repos

Le potentiel membranaire auriculaire et ventriculaire au repos est stable durant la diastole. Cet  $E_m$  est dû aux différences de concentrations ioniques à travers la membrane et à la perméabilité (conductance) sélective de la membrane à divers ions. D'importants gradients de concentration de  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  et  $Cl^-$  à travers la membrane cellulaire sont maintenus par les pompes et les échangeurs ioniques.

On retrouve notamment l'action du courant  $I_{K1}$  (courant potassique rectifiant entrant) qui possède une conductance plus grande que celle des autres courants. C'est pour cette raison que  $E_m$  au repos est proche du potentiel d'inversion de  $K^+$  (environ -92 mV).

L' $E_m$  au repos est également alimenté par la pompe  $Na^+/K^+$  ATPase, qui aide à établir des gradients de concentration de  $Na^+$  et de  $K^+$  à travers la membrane cellulaire. Dans des conditions physiologiques, la pompe  $Na^+/K^+$  transporte deux ions  $K^+$  dans la

cellule contre son gradient chimique et trois ions  $\text{Na}^+$  à l'extérieur contre son gradient électrochimique, au prix d'une molécule d'ATP. Comme la stœchiométrie du mouvement des ions n'est pas de 1 : 1, la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  est électrogène et génère un mouvement net de charges positives vers l'extérieur (c'est-à-dire un courant sortant).

Le  $\text{Ca}^{2+}$  ne contribue pas directement au potentiel de repos car les canaux calciques voltage-dépendants sont fermés pendant cette phase. Cependant, les changements de la concentration intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  libre peuvent affecter d'autres valeurs de conductance membranaire en stimulant, par exemple, l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  qui échange trois ions  $\text{Na}^+$  contre un ion  $\text{Ca}^{2+}$  en fonction des besoins de la cellule. Au repos et lors d'une libération spontanée de  $\text{Ca}^{2+}$  par le réticulum sarcoplasmique, cet échangeur génère un influx net de  $\text{Na}^+$ , ce qui peut provoquer des dépolarisations transitoires de la membrane.

### **1.3.1.2 Phase 0 : Dépolarisation rapide**

Lors de l'excitation d'un cardiomyocyte atrial, ventriculaire ou du système de Purkinje, le potentiel membranaire de repos se dépolarise, entraînant l'ouverture des canaux  $\text{Na}^+$  à partir de leur état de repos, et permettant un afflux important et rapide d'ions  $\text{Na}^+$  dans la cellule selon leur gradient électrochimique. En conséquence, la valeur du potentiel membranaire se déplace vers celle du potentiel d'inversion de l'ion sodium. Au-delà du seuil d'activation des canaux  $\text{Na}^+$  (environ -65 mV), le courant  $I_{\text{Na}}$  induit par les canaux  $\text{Na}^+$  peut se régénérer et ne dépend plus du stimulus dépolarisant initial. L'afflux d'ions  $\text{Na}^+$  dépolarise davantage la membrane et augmente ainsi la conductance au  $\text{Na}^+$ , ce qui permet à davantage de  $\text{Na}^+$  d'entrer dans la cellule.

### **1.3.1.3 Phase 1 : Repolarisation précoce**

La phase 0 est suivie de la phase 1 (repolarisation précoce), pendant laquelle la membrane se repolarise rapidement et transitoirement à presque 0 mV (encoche précoce), en partie à cause de l'inactivation de  $I_{\text{Na}}$  et de l'activation concomitante de plusieurs courants sortants. Le courant  $\text{K}^+$  sortant transitoire ( $I_{\text{to}}$ ) est principalement responsable de la phase 1 du potentiel d'action. Il s'active rapidement sous l'effet de la dépolarisation, et s'inactive tout aussi rapidement. L'afflux d'ions  $\text{K}^+$  via les canaux  $I_{\text{to}}$  repolarise partiellement la membrane, fixant la hauteur du plateau initial (phase 2).

### 1.3.1.4 Phase 2 : Plateau

La phase de plateau est la conséquence d'un équilibre délicat entre les courants d'entrée dépolarisants ( $I_{CaL}$  et une petite composante résiduelle du courant  $I_{Na}$ ) et les courants de sortie repolarisants (courants de rectification externe retardés à activation ultrarapide  $I_{Kur}$ , rapide  $I_{Kr}$ , et lente  $I_{Ks}$ ). Cette phase est la plus longue du potentiel d'action et dure quelques dizaines (atriums) à quelques centaines de millisecondes (ventricules et système de His-Purkinje).

Le courant  $I_{CaL}$ , activé par la dépolarisation de la membrane, est en grande partie responsable du plateau du potentiel d'action et est un déterminant majeur de la durée de cette phase. L'augmentation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire, par l'intermédiaire du courant  $I_{CaL}$ , déclenche une libération massive de  $Ca^{2+}$  en provenance du réticulum sarcoplasmique (principal réservoir de calcium) dans le cytosol. Ce relargage de calcium se fait via l'ouverture des canaux du récepteur de la ryanodine 2 (RyR2).

Le  $Ca^{2+}$  libre se lie à la troponine C et provoque un changement de conformation dans le complexe troponine-tropomyosine, de sorte que la troponine I expose un site sur une molécule d'actine capable de se lier à la myosine ATPase située sur la tête de la myosine. Cette liaison entraîne une hydrolyse de l'ATP qui fournit l'énergie nécessaire à un changement de conformation du complexe actine-myosine. Le résultat de ces changements est un mouvement (cliquetis) entre les têtes de myosine et l'actine, de sorte que les filaments d'actine et de myosine glissent l'un sur l'autre et raccourcissent ainsi la longueur du sarcomère. Les cycles de cliquetis continuent à se produire tant que les niveaux de  $Ca^{2+}$  cytosolique restent élevés. La relaxation nécessite l'élimination du  $Ca^{2+}$  du cytosol. À la fin de la phase 2 du potentiel d'action, l'entrée du  $Ca^{2+}$  dans la cellule ralentit, et la plupart du  $Ca^{2+}$  excédentaire dans le cytosol est reséquestré dans le réticulum sarcoplasmique par la SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA). Une partie du  $Ca^{2+}$  sort de la cellule via l'échangeur  $Na^+/Ca^{2+}$  et par la  $Ca^{2+}$  ATPase. Lorsque la concentration de  $Ca^{2+}$  cytosolique diminue, le  $Ca^{2+}$  se dissocie rapidement des myofilaments, ce qui induit un changement de conformation du complexe troponine conduisant à l'inhibition par la troponine I du site de liaison de l'actine. À la fin du cycle, un nouvel ATP se lie à la tête de la myosine et déplace l'adénosine diphosphate, et la longueur initiale du sarcomère est restaurée, mettant ainsi fin à la contraction.



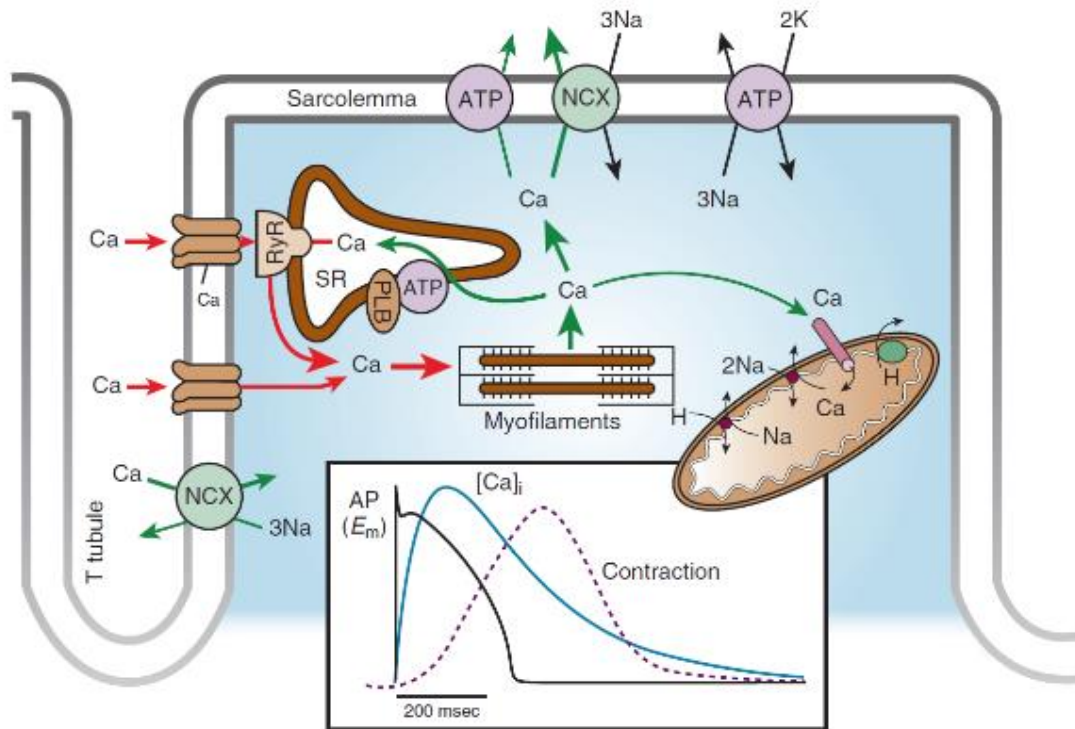


Figure 4 : Représentation du couplage excitation-contraction. Le diagramme montre la relation entre le potentiel d'action transmembranaire, la concentration en  $Ca^{2+}$ , et la réponse contractile dans une cardiomyocyte ventriculaire. [2]

Les canaux  $Na^+$  apportent également une contribution, bien que mineure, à la phase de plateau. Après la phase 0 du potentiel d'action, certains canaux  $Na^+$  ne parviennent pas à s'inactiver ou présentent une ouverture prolongée ou une réouverture répétitive pendant des centaines de millisecondes après des latences variables et prolongées, ce qui entraîne une petite  $I_{Na}$  entrante (d'une magnitude inférieure à 1 % de  $I_{Na}$  de pointe). Cette  $I_{Na}$  persistante ou "tardive" ( $I_{NaL}$ ), ainsi que  $I_{CaL}$ , contribuent à maintenir le plateau du potentiel d'action.

$I_{Kr}$  s'active relativement rapidement lors de la dépolarisation de la membrane, permettant ainsi la diffusion vers l'extérieur des ions  $K^+$  en fonction de son gradient électrochimique, mais son inactivation voltage-dépendante est très rapide. Seul un nombre limité de canaux reste à l'état ouvert, tandis qu'une fraction importante reste à l'état inactivé non conducteur. L'inactivation rapide dépendante du voltage limite le courant sortant à travers le canal à des tensions positives et aide ainsi à maintenir la phase de plateau du potentiel d'action qui contrôle la contraction et empêche l'excitation prématurée. Lorsque la tension devient moins positive à la fin de la phase

de plateau, les canaux récupèrent rapidement de l'inactivation conduit à une augmentation progressive des amplitudes de  $I_{Kr}$  pendant la fin de la phase 2 et la phase 3 du potentiel d'action.

$I_{Ks}$ , qui est environ 10 fois plus grand que  $I_{Kr}$ , contribue également à la phase de plateau.  $I_{Ks}$  s'active en réponse à la dépolarisation de la membrane et augmente progressivement pendant la phase de plateau de façon lente. Leur contribution au courant repolarisant net est la plus importante tard dans la phase 2. Il est important de noter que, bien que les  $I_{Ks}$  s'activent lentement par rapport à la durée du potentiel d'action, ils sont également lentement inactivés. Lorsque la fréquence cardiaque augmente,  $I_{Ks}$  augmente parce que la désactivation des canaux est lente et incomplète pendant la diastole raccourcie. Cela permet aux canaux  $I_{Ks}$  de s'accumuler à l'état ouvert pendant les potentiels d'action successifs rapides et d'assurer la médiation de la vitesse plus rapide de la repolarisation. Les  $I_{Ks}$  jouent donc un rôle important dans la détermination du raccourcissement du potentiel d'action cardiaque en fonction de la vitesse.

$I_{Kur}$  est détecté uniquement dans les atriums. Il est le courant redresseur retardé responsable de la repolarisation auriculaire et à l'origine de la durée plus courte du potentiel d'action des atriums.  $I_{Kur}$  s'active rapidement lors de la dépolarisation pendant la phase de plateau et s'inactive lentement. L'échangeur  $Na^+/Ca^{2+}$  et la pompe  $Na^+/K^+$  fournissent des composants de courant mineurs pendant la phase 2.

### **1.3.1.5 Phase 3 : Repolarisation rapide**

La phase 3 est la phase de repolarisation rapide qui ramène l' $E_m$  à sa valeur de repos. La phase 3 est médiée par l'augmentation de la conductance des courants rectificateurs externes retardés ( $I_{Kr}$  et  $I_{Ks}$ ), des courants  $K^+$  rectificateurs internes ( $I_{K1}$  et le courant  $K^+$  activé par l'acétylcholine ( $I_{KAch}$ ), et l'inactivation dépendante du temps de  $I_{CaL}$ . La repolarisation finale pendant la phase 3 résulte de l'efflux de  $K^+$  par les canaux  $I_{K1}$

### **1.3.1.6 Phase 4 : Restauration du potentiel membranaire de repos**

Pendant le potentiel d'action, les ions  $Na^+$  et  $Ca^{2+}$  entrent dans la cellule et dépolarisent la  $E_m$ . Bien que la  $E_m$  soit rapidement repolarisée par l'efflux d'ions  $K^+$ , il

est nécessaire de restaurer les gradients de concentration ionique transmembranaire à l'état de repos de base. Ceci est réalisé par la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase et par l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .

La réduction de la concentration cytosolique de  $\text{Ca}^{2+}$  pendant la diastole est obtenue par le recaptage du  $\text{Ca}^{2+}$  par le réticulum sarcoplasmique via l'activation de la pompe à calcium sarco-endoplasmique réticulaire calcium-ATPase (SERCA), en plus de la sortie à travers le sarcolemme via l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .

Dans le cœur humain au repos, le temps nécessaire à la dépolarisation, la contraction, la relaxation et la récupération des myocytes cardiaques est d'environ 600 millisecondes.

### **1.3.2 Potentiel d'action à réponse lente**

Les potentiels d'action à réponse lente sont caractérisés par un potentiel membranaire plus dépolarisé au début de la phase 4 (-50 à -65 mV), une dépolarisation diastolique lente pendant la phase 4 et une amplitude réduite du potentiel d'action. De plus, la vitesse de dépolarisation en phase 0 est beaucoup plus lente que celle des cellules myocardiques actives, ce qui entraîne une réduction de la vitesse de conduction de l'influx cardiaque dans les régions nodales. Les potentiels d'action des cellules normales du sinus et du nœud auriculo-ventriculaire, ainsi que de nombreux types de tissus malades, ont des pics très lents, médiés principalement par l'entrée lente  $I_{\text{CaL}}$ , plutôt que par l'entrée rapide  $I_{\text{Na}}$ .

#### **1.3.2.1 Phase 4 : Dépolarisation diastolique spontanée**

Les cellules du nœud sinoatrial et du nœud auriculo-ventriculaire sont dépourvues du courant potassique rectifiant entrant  $I_{\text{K1}}$ , qui permet normalement de stabiliser le potentiel membranaire de repos. Ces cellules présentent une baisse spontanée, lente et progressive du potentiel membranaire pendant la diastole appelée dépolarisation diastolique spontanée. Une fois que la dépolarisation atteint un niveau seuil (environ -40 mV), un nouveau potentiel d'action est généré.

Le courant  $I_{\text{F}}$  (pour "funny") est un acteur majeur dans la génération de l'activité spontanée et dans le contrôle du rythme des cellules du pacemaker cardiaque. Les canaux HCN (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) sont les canaux

responsables pour le courant  $I_F$ . Ils sont désactivés pendant la montée du potentiel d'action et la phase de plateau initial de la repolarisation, mais ils commencent à s'activer à la fin du potentiel d'action lorsque la repolarisation amène le potentiel membranaire à des niveaux plus négatifs que -40 à -50 mV. Une fois activé,  $I_F$  dépolarise la membrane pour la ramener à un niveau auquel le courant  $Ca^{2+}$  s'active pour initier le potentiel d'action. À la fin de la phase de repolarisation d'un potentiel d'action, comme l'activation du courant  $I_F$  se produit dans le contexte d'un courant sortant décroissant (dépendant du temps  $K^+$ ), le flux de courant passe rapidement de l'extérieur vers l'intérieur, ce qui donne lieu à une inversion soudaine du changement de tension (de la repolarisation vers la dépolarisation) au potentiel diastolique maximum. Par conséquent,  $I_F$  s'oppose d'abord au processus de repolarisation, puis l'arrête (au potentiel diastolique maximal), et enfin initie la dépolarisation diastolique.

La contribution d' $I_F$  prend fin lorsque, dans la dernière partie de la dépolarisation diastolique, les processus dépendants du  $Ca^{2+}$  prennent le relais et que le seuil d'activation du courant  $Ca^{2+}$  de type L et de déclenchement du potentiel d'action est atteint. Bien que la désactivation d' $I_F$  à des tensions dépolarisées soit rapide, la coupure complète du courant ne se produit que pendant la fraction très précoce du potentiel d'action, ce qui fournit un bref intervalle de temps pendant lequel  $I_F$  transporte un courant sortant à des tensions positives.  $I_F$  n'est pas seulement impliqué dans la génération du rythme principal mais joue également un rôle clé dans la régulation du rythme cardiaque. Le degré d'activation d' $I_F$  détermine, à la fin d'un potentiel d'action, la pente de la dépolarisation de la phase 4 et donc la fréquence du déclenchement du potentiel d'action. En outre,  $I_F$  représente un mécanisme physiologique de base qui intervient dans la régulation autonome de la fréquence cardiaque.

### **1.3.2.2 Phase 0 : Dépolarisation lente**

$I_{K1}$  est presque absente dans les cellules sinusales et nodales auriculo-ventriculaires, permettant ainsi des potentiels diastoliques de repos relativement plus dépolarisés (-50 à -65 mV) par rapport aux myocytes auriculaires et ventriculaires et facilitant la dépolarisation diastolique médiée par les courants d'entrée (par ex,  $I_F$ ). Au niveau de dépolarisation du potentiel diastolique maximal des cellules du pacemaker,

la plupart des canaux  $\text{Na}^+$  sont inactivés et indisponibles pour la dépolarisation de la phase 0. Par conséquent, la montée du potentiel d'action est principalement assurée par l' $I_{\text{CaL}}$ .

Les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  de type L s'activent lors de la dépolarisation à des potentiels positifs à -40 mV, et l' $I_{\text{CaL}}$  atteint un pic entre 0 et +10 mV. L'amplitude maximale d' $I_{\text{CaL}}$  est inférieure à 10 % de celle d' $I_{\text{Na}}$ , et le temps nécessaire à l'activation et à l'inactivation d' $I_{\text{CaL}}$  est environ un ordre de grandeur plus lent que celui d' $I_{\text{Na}}$ . Par conséquent, la vitesse de dépolarisation en phase 0 est beaucoup plus lente et l'amplitude maximale du potentiel d'action est inférieure à celle des cellules myocardiques actives.

### **1.3.2.3 Phase 3 : Repolarisation**

La phase de repolarisation est due à l'inactivation des canaux calcium type L, empêchant l'entrée de calcium dans la cellule, et l'activation des canaux potassiques, permettant la sortie d'ions  $\text{K}^+$  et rendant le potentiel membranaire plus électronégatif.

### **1.3.3 Hétérogénéité auriculo-ventriculaire du potentiel d'action**

Par rapport aux atriums, les myocytes ventriculaires maintiennent un potentiel membranaire de repos légèrement plus hyperpolarisé (environ -85 mV contre -80 mV). En outre, la durée du potentiel d'action est plus longue, la phase de plateau atteint un potentiel membranaire plus dépolarisée (environ +20 mV) et la courbe de repolarisation de la phase 3 est plus raide dans les myocytes ventriculaires par rapport au potentiel d'action auriculaire. Cette différence est principalement due à la présence du courant  $I_{\text{Kur}}$  uniquement dans les atriums.

De plus, la densité du courant  $I_{\text{to}}$  est deux fois plus élevée dans les atriums que dans les myocytes ventriculaires. Les sous-types du courant  $I_{\text{to}}$  ( $I_{\text{to,f}}$  et  $I_{\text{to,s}}$ ) sont exprimés de manière différentielle dans le cœur.  $I_{\text{to,f}}$  est le principal sous-type exprimé dans l'oreillette humaine. A l'inverse,  $I_{\text{to,s}}$  est plus exprimé dans les ventricules. Les densités nettement plus élevées du courant  $I_{\text{to,f}}$ , associées à l'expression du courant  $I_{\text{Kur}}$ , accélèrent la phase précoce de la repolarisation et entraînent des potentiels de plateau plus faibles et des durées de potentiel d'action plus courtes dans les cellules atriales par rapport aux cellules ventriculaires.

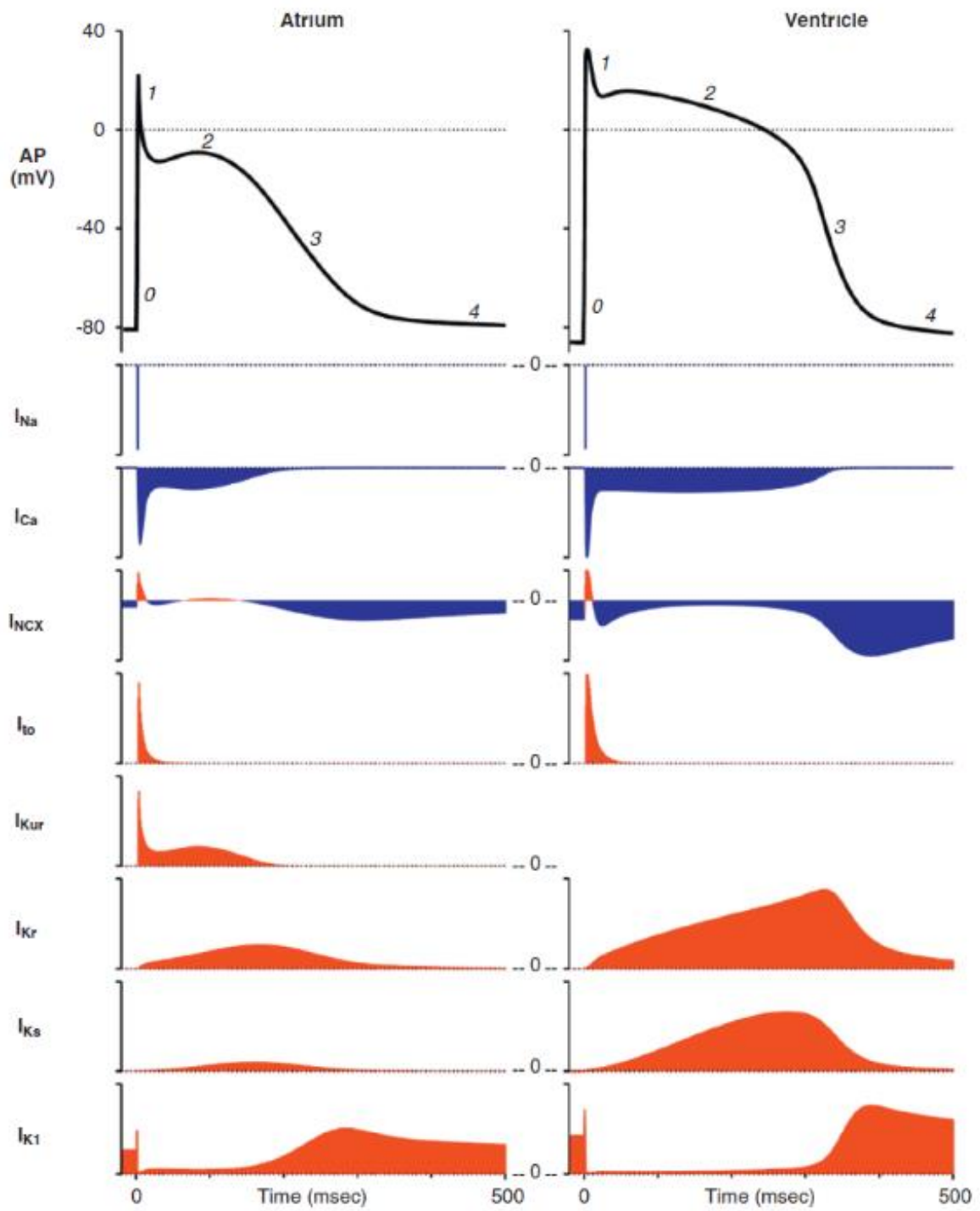


Figure 5 : Contribution au potentiel d'action des courants ioniques pour les atriums et les ventricules. [2]

La densité de  $I_{K1}$  est beaucoup plus élevée dans les myocytes ventriculaires que dans les myocytes auriculaires, ce qui explique la phase de repolarisation abrupte dans les ventricules (où  $I_{K1}$ , plus abondant, joue un rôle plus important dans l'accélération de la partie terminale de la repolarisation) et la phase moins profonde dans les oreillettes. De plus, l'expression plus élevée du canal  $I_{K1}$  sous-tend le potentiel membranaire de repos hyperpolarisé dans les myocytes ventriculaires, et empêche la cellule ventriculaire de présenter une activité de pacemaker.

Plusieurs autres canaux  $K^+$  sont sélectifs de l'oreillette et contribuent potentiellement de manière significative au potentiel d'action auriculaire, mais pas ventriculaire. Il s'agit des canaux  $I_{KAch}$ , des canaux  $K^+$  à deux pores (K2P) et des canaux  $K^+$  activés par le  $Ca^{2+}$  (SK) à faible conductivité.

### **1.3.4 Hétérogénéité régionale ventriculaire du potentiel d'action**

L'hétérogénéité de repolarisation est une propriété intrinsèque du myocarde ventriculaire et la raison principale de la formation des ondes T sur l'électrocardiogramme (ECG). Cette hétérogénéité résulte des temps d'activation différents et des durées de potentiel d'action différentes selon les types cellulaires constituant la paroi des ventricules et les différences locales d'expression des canaux ioniques et de leurs protéines accessoires. [7, 8]

Trois formes d'ondes de potentiel d'action ont été identifiées en fonction de trois types cellulaires prédominants contribuant à l'hétérogénéité transmurale de la repolarisation ventriculaire : les myocytes épocardiques, midmyocardiques (cellules M) et endocardiques. Chaque type cellulaire présente des différences spécifiques. [8]

Le potentiel d'action des cellules de l'épicaarde présente une « pointe » et un « dôme » attribué à une densité du courant  $I_{to}$  supérieur aux autres types cellulaires. La durée du potentiel d'action épicaardique est plus courte que celle des autres types cellulaires. [9]

Les cellules M ont une durée de potentiel d'action prolongée d'environ 100ms par rapport aux myocytes épicaardiques et endocardiques. Cette différence s'explique par un courant  $I_{Ks}$  moins important, un  $I_{Na}$  tardif plus important et un courant d'échange  $Na^+/Ca^{2+}$  plus important par rapport à l'endocarde et l'épicaarde. Ces

différences contribuent grandement à la durée et la forme de l'onde T sur l'ECG. Les potentiels d'action du midmyocarde semblent être plus susceptibles à être modifié. [10, 11]

Outre le gradient de potentiel d'action transmural qui existe entre les trois couches du myocarde dans les ventricules gauche et droit, la durée globale du potentiel d'action du ventricule droit est plus courte et la morphologie en pointe et en dôme est plus prononcée par rapport à celle du ventricule gauche. Ces différences ont été attribuées à des densités  $I_{to}$  plus élevées dans les myocytes du ventricule droit que dans ceux du ventricule gauche.

Il existe également une hétérogénéité du potentiel d'action ventriculaire apicobasal. La durée du potentiel d'action semble être plus courte à la base du ventricule gauche qu'à l'apex. Des  $I_{to}$  et des  $I_K$  plus importants dans les myocytes apicaux par rapport aux myocytes basaux sous-tendent probablement ce phénomène [12].

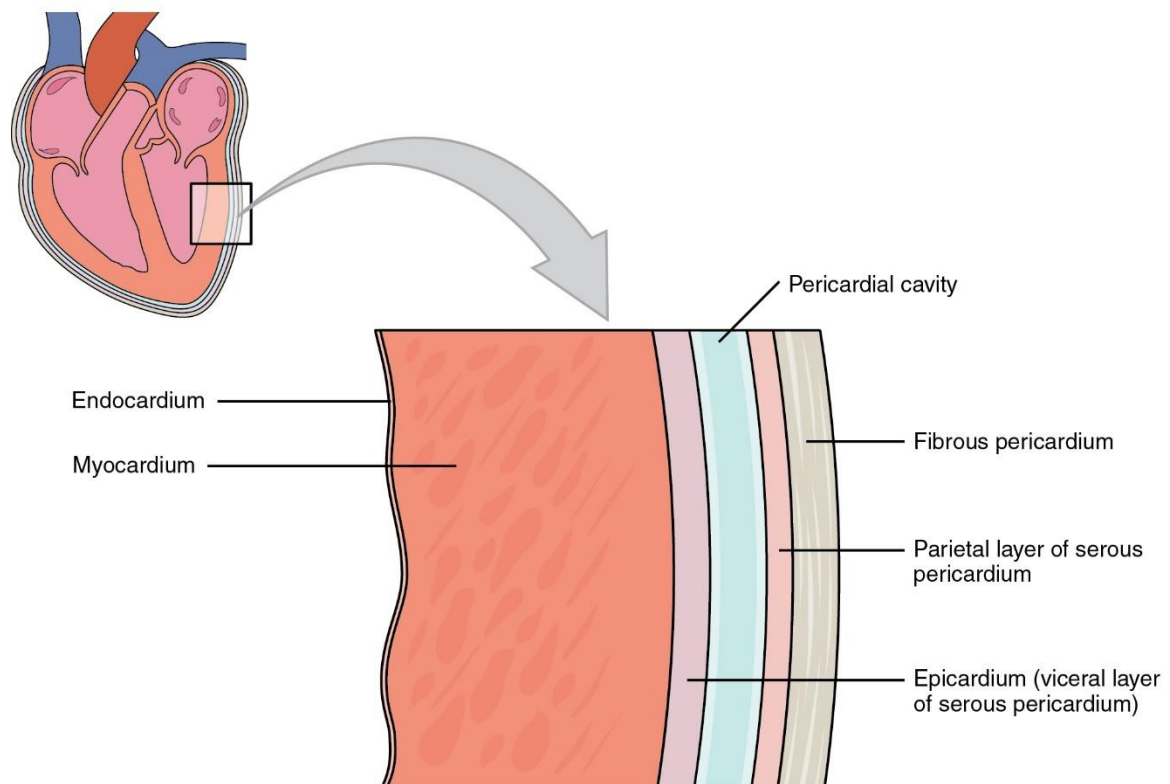


Figure 6 : Structures histologiques de la paroi ventriculaire cardiaque. [13]



# CHAPITRE 2

## 2 Mort subite cardiaque

La mort subite cardiaque représente environ 10 % de la mortalité globale et l'un des modes de décès les plus importants dans les pays occidentaux, s'inscrivant comme un problème de santé publique majeur de notre société [14]. Malgré les efforts entrepris par la communauté scientifique internationale, les données épidémiologiques restent difficiles à appréhender par manque de consensus dans la définition de la mort subite cardiaque.

Dans ce chapitre, nous allons faire un point sur les définitions de la mort subite, son épidémiologie, sa physiopathologie et ses différentes étiologies. Une attention plus importante sera donnée aux cardiopathies électriques.

### 2.1 Définition de la mort subite

Le terme de mort subite se réfère à la mort inattendue et soudaine d'un individu âgé de plus d'1 an. La mort subite se produisant de façon inattendue lors de la première année de vie est nommée la mort inattendue du nourrisson (Sudden Infant Death Syndrome SIDS) [15]. De nombreuses définitions permettant un large nombre d'interprétations ont été utilisées, avec notamment une grande variation de l'intervalle de temps entre la survenue des symptômes et le décès.

En 1969, l'International Society of Cardiology propose comme définition : "La mort inattendue (naturelle) est définie comme un décès survenant de façon instantanée ou dans un intervalle estimé de 24 heures suivant des symptômes ou signes aigus." [16]. Cette première définition consensus est axée sur un intervalle de temps par rapport à une présentation clinique.

Cette première définition consensus présente les éléments fondamentaux des définitions de la mort subite : le caractère inattendu, naturel, et dans un intervalle de temps suivant l'apparition de symptômes ou signes aigus.

En 1982, Goldstein publie dans l'*American Heart Journal* : « *The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: Witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms.* ». Il adresse une critique de la définition de 1969, indiquant que

dans le cadre d'études cliniques, la définition doit être aussi explicite que possible et doit s'adapter, notamment lors d'essais pharmacologiques. Il propose alors comme que « la mort subite soit définie comme un décès devant témoin survenant moins d'une heure après l'apparition des premiers symptômes », introduisant le dernier point fondamental de la définition, la notion de témoin [17].

En 2009, une conférence internationale d'experts [18] a établi une nouvelle définition encore en usage aujourd'hui [19] :

- La mort subite dite "certaine" : une mort inattendue, sans cause extracardiaque évidente, avec effondrement brutal devant témoin survenant moins de 1 heure après l'apparition de symptômes.
- La mort subite dite "probable" : une mort inattendue, sans cause extracardiaque évidente, survenue moins de 24 heures après le dernier contact avec le patient.
- Le décès ne doit pas survenir dans le cadre d'une affection terminale antérieure (par exemple une tumeur maligne non en rémission ou une maladie pulmonaire obstructive chronique au stade terminal)
- Le terme sudden cardiac death (SCD) / mort subite cardiaque (MSC) doit être utilisé pour décrire les cas pour lesquels des enregistrements spécifiques de réanimation sont disponibles ou pour lesquels le patient a survécu à l'événement cardiaque.

Cependant, bien que le mécanisme final de la mort soit l'arrêt cardiaque, la mort subite n'est pas exclusivement cardiaque ou cardiovasculaire. Le cœur peut cesser de fonctionner à la suite d'une défaillance cérébrale ou respiratoire aiguë. Ainsi, il est possible de définir le mécanisme de mort subite comme étant cérébrale, respiratoire ou cardiaque/cardiovasculaire.

L'arrêt cardiaque peut être réversible grâce à des manœuvres de réanimation. Le terme de mort subite s'applique tout de même lorsque le patient a été ressuscité. La mort subite est alors qualifiée de récupérée [20].

## 2.2 Epidémiologie

En général, la mort subite cardiaque est définie par une règle appelée « règle

des 50 » : La mort subite cardiaque représente 50% de tous les décès d'origine cardiovasculaire, environ 50% de toutes les morts subites cardiaques sont des premières manifestations non attendues, et représentent jusqu'à 50% d'espérance de vie perdue à cause des maladies d'origine cardiaque [21]. En dépit d'actions de santé publique (e.g. défibrillateurs cardiaques dans les espaces publics, campagnes de dépistage), ainsi que l'amélioration de la prise en charge des cardiopathies et des facteurs de risque cardiovasculaires, la mort subite cardiaque reste la cause de 15 à 20 % des décès dans les sociétés occidentales, avec une incidence entre 50 à 100 cas pour 100 000 personnes-années [22]. Cependant, malgré l'importance de cette étiologie, la compréhension épidémiologique est limitée. La grande hétérogénéité de méthodologie de recueil des données ainsi que la définition changeante de la mort subite cardiaque, sont les principales entraves à l'amélioration des connaissances. Il subsiste un manque de données venant des pays en voie de développement.

En Europe, l'étude EuReCa ONE a permis de faire un point sur les arrêts cardiaques hors hôpital (Out-of-hospital cardiac arrest – OHCA) dans une population estimée à 174 millions d'européens. EuReCa ONE était une étude internationale, prospective, multicentrique, construite pour être une première étape dans l'établissement d'un registre européen des arrêts cardiaques (European Registry of Cardiac Arrest). Pendant le mois d'Octobre 2014, 10 682 OHCA ont été référencés dans 248 régions différentes de 27 pays, couvrant environ 34 % de la population européenne totale. L'étude EuReCa ONE conclut à un taux d'incidence européen de 84 ACEH pour 100 000 personnes-années. La proportion de patients pour lesquels il est retrouvé une fibrillation ventriculaire était de 22,2 % [23].

Pour la France, l'étude EuReCa ONE rapporte les données suivantes pour le mois d'Octobre 2014 :

Population totale (en milliers)	66,318
Population étudiée (en milliers)	17,166
Pourcentage étudié	26 %
Régions	44
Cas avec arrêt cardiaque	855
Arrêts cardiaques pour 100000 personnes-années	60
Nombre de tentatives de réanimation	743
Tentatives de réanimation pour 100000 personnes-années	52

*Tableau 1 : Données de l'étude EuReCa ONE [23]*

En France, deux principaux registres permettent d'obtenir des données sur les arrêts cardiaques.

Le premier est le Registre Electronique des Arrêts Cardiaques (RéAC). Il a été fondé en 2011 par les Professeurs Hervé HUBERT et Pierre-Yves GUEUGNIAUD. L'activité du registre est basée sur le recueil exhaustif des arrêts cardiaques pris en charge sur l'ensemble du territoire français (métropole et CROM-COM) grâce à la participation volontaire de plus de 311 SMUR et 94 SAMU, soit plus de 90 % des centres d'urgences. Il est aujourd'hui le plus grand registre d'Europe sur la thématique de l'arrêt cardiaque et recense actuellement plus de 138 000 Arrêts Cardiaques Extra-Hospitaliers (ACEH). Le registre RéAC fournit aux SAMU/SMUR une fiche papier servant de support d'intervention pour les équipes de secours et pour le recueil de données. Les agents SAMU/SMUR doivent reporter les données sur le site du RéAC et doivent réaliser un suivi à J + 30 pour vérifier l'état du patient et la cause véritable (si établie) de l'arrêt cardiaque [24].

Pour l'année 2021, le RéAC a déclaré les données présentées en Tableau 2. La base de données du RéAC est consultable publiquement en ligne.

Le Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS) a mis en place depuis 2011 un registre francilien, issu d'une collaboration entre la Brigade des Sapeurs-Pompiers de Paris (BSPP), le SAMU, les services d'hospitalisation de la région Île-de-France, l'Institut Médico-Légal de Paris et l'INSERM. Ce registre permet de rassembler en temps réel les informations sur l'ensemble des cas d'arrêts cardiaques de l'adulte survenus dans les départements de Paris, Hauts-de-Seine, Seine-Saint-Denis et Val-de-Marne, couvrant ainsi environ 10 % de la population française.

Ce registre n'est pas consultable publiquement. Les données présentées ci-dessous sont issues de publications.

Ainsi, sur la période 2011 – 2015, 14 815 cas d'arrêts cardiaques ont été pris en charge et référencés dans le registre francilien. Parmi eux, 2223 étaient de cause extracardiaque évidente et 12 592 étaient des morts subites (cause présumée cardiaque). L'incidence de la mort subite peut être estimée entre 45 et 78 cas pour 100 000 personnes-années (ce qui équivaut à 23 000 à 37 000 adultes par an en contexte extrahospitalier, pour la population couverte par le CEMS).

La mort subite touche plus souvent les hommes (66 %) avec une moyenne d'âge

de 65 ans. Un témoin assiste à l'évènement dans 70 à 80 % des cas. Le taux de survie est très faible, aux alentours de 7 % [25, 26].

Nombre d'arrêts cardiaques	9952
Nombre d'arrêts cardiaques réanimés	8791
Sexe (patient réanimé)	F : 2940 ; M : 5825 ; Autre : 26
Type d'arrêts (patient réanimé)	Médical : 7497 Asphyxie : 576 Traumatique : 516 Intoxication : 116 Noyade : 82 Electrocution 4
Lieu de l'arrêt	Domicile / lieu privé : 6101 Voie publique : 920 Etablissement de santé : 276 Lieu public : 181 Autre : 172 Etablissement médico-social : 158 Lieu de travail : 109 Gare : 13 Aéroport : 9
Présence d'un témoin sur les lieux de l'AC (patient réanimé)	Oui : 5085 Non : 3076
RCP immédiate par témoin présent sur les lieux (patient réanimé)	Oui : 2794 Non : 2991
Présence et utilisation d'un défibrillateur avant l'arrivée du SMUR (patient réanimé)	Présent et utilisé : 5196 Présent mais non utilisé : 1753 Absent : 1280
Devenir des patients	Reprise de l'activité cardiaque : Non 4755 ; Oui 1315 Admission à l'hôpital : Décédé 5119 ; Vivant 951 Devenir à J+30 : Décédé 5821 ; Vivant 249

*Tableau 2 : Données du RéAC pour l'année 2021 [24].*

Pendant la période du 16 mars au 26 avril 2020, le registre francilien a permis de faire un point sur les arrêts cardiaques extrahospitaliers pendant la première vague épidémique du COVID-19. En plus de nous communiquer des informations sur les ACEH en contexte de pandémie, une étude publiée dans The Lancet par Eloi Marijon et al. permet de mettre à jour les données du registre francilien sur la période 2011 – 2020 [27].

	Période pandémique	Période non pandémique 1	Période non pandémique 2	p-value	Total 2011 – 2020
Sexe				0.038	
Féminin	185/519 35.6%	1221/3047 40.1%	10309/27151 38.0%	N/A	11715/30717 38.1%
Masculin	334/519 64.4%	1826/3047 59.9%	16842/27151 62.0%	N/A	19002/30717 61.9%
Age (années)	69.7 (SD 17)	68.5 (SD 18)	68.7 (SD 18)	0.20	
Survenu à domicile	460/510 90.2%	2336/3042 76.8	20486/27027 75.8	< 0.0001	23282/30579 76.1%
Présence d'un témoin	294/500 58.8%	1887/2908 64.9%	16600/24999 66.4%	0.0030	18781/28407 66.1%
RCP initiée	239/500 47.8%	1165/1822 63.9%	9780/16150 60.6	< 0.0001	11187/18472 60.5%
Utilisation d'un défibrillateur public	2/500 0.4%	33/1092 3.0%	333/9522 3.5%	0.0012	368/11114 3.3%
Rythme choquable	46/500 9.2%	472/2471 19.1%	4195/21863 19.2%	< 0.0001	4713/24834 19.0%
Temps de réponse médian (min)					
Réponse de l'appel → arrivée sur les lieux	10.4 (8.4-13.8)	9.4 (7.9-12.6)	9.3 (7.8-12.4)	< 0.0001	
Temps sur la route	6.4 (4.3-8.5)	5.1 (3.0-8.1)	5.0 (3.0-7.1)	< 0.0001	
Survie lors de l'admission	67/521 12.9%	695/3052 22.8%	6230/27195 22.9%	< 0.0001	6992/30768 22.7%
Survie à la sortie d'hospitalisation	16/517 3.1%	164/3052 5.4%	1450/5731 5.3%	0.0001	1630/9300 17.5%

Tableau 3 : Données du registre francilien sur la période 2011 – 2020 [27].

La période pandémique a été définie comme étant la période du 16 Mars 2020 au 26 avril 2020, considérées comme les 6 semaines de la première vague épidémique en région parisienne. Le confinement a commencé le 17 mars 2020. La période non pandémique 1 a été définie comme les semaines 12 à 17 de chaque année entre 2012 et 2019. La période non pandémique a été définie comme les données des patients ayant présenté un ACEH inclus dans le registre francilien de 2011 à 2020, excluant les semaines 12 à 17 de chaque année. Le total des cas référencés sur la période 2011 à 2020 est présenté en dernière colonne.

En comparant la période du 16 Mars au 26 Avril 2020 et la même période entre 2012 et 2019, on constate une augmentation de l'incidence par semaine (26,64 contre 13,42), sans variabilité de profil des patients. Cependant, les temps d'interventions

étaient significativement plus longs et les tentatives de réanimation plus faibles. Le taux de survie a aussi diminué de façon significative (3.1% contre 5.3%).

Il est possible que ces résultats puissent en partie être liés directement au COVID-19 (décès par voie respiratoire aiguë, réponse immunitaire excessive, exacerbation des lésions cardiovasculaires et des myocardites) et/ou aux effets indirects induits par le confinement (changement de comportements, problèmes logistiques, reprogrammation des prises en charge non urgentes).

Parmi les survivants, 18 % d'entre eux présentent des séquelles d'intensité modérée à sévère en sortie d'hospitalisation, empêchant un retour immédiat à la vie normale. Les résultats rapportés par les cliniciens (reprise d'activité circulatoire spontanée RACS, échelle CPC, échelle modifiée de Rankin) permettent de déterminer les pronostics acceptables. Cependant, ces résultats sont insuffisants pour refléter la perspective du patient. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est la perception individuelle de l'impact d'une maladie (et de son traitement) sur la vie courante. Il existe des outils de mesure génériques, par exemple le questionnaire EQ-5D, un questionnaire de santé auto rapporté mesurant cinq dimensions de la santé d'une personne : la mobilité, la douleur ou l'inconfort, l'autonomie, l'anxiété et la dépression, et les activités courantes. Des tests standardisés décrivent une diminution des capacités physiques et mentales chez les patients ayant subi un ACEH jusqu'à 5 ans après l'évènement [28].

## **2.3 Physiopathologie**

Le mécanisme terminal de la mort est l'arrêt cardiaque, mais les morts subites ne sont en aucun cas toutes de nature cardiaque ou cardiovasculaires. Le cœur peut cesser de battre en conséquence d'une défaillance cérébrale ou respiratoire. Ainsi, lorsque l'on considère la perte première de fonction, une mort subite peut être définie comme cérébrale, respiratoire ou cardiaque / cardiovasculaire.

### **2.3.1 Mort subite d'origine cérébrale**

Il existe trois grandes familles de mort subite cérébrale. Tout d'abord, la survenue d'une apoplexie cérébrale brutale le plus souvent due à un accident vasculaire cérébral de nature hémorragique, ou une rupture d'anévrisme au niveau du

polygone de Wills, ou un infarctus hémisphérique extensif (défini comme une atteinte de plus de 75% du volume du territoire de l'artère cérébrale moyenne, avec ou sans implication des territoires adjacents, sur estimation en tomодensitométrie) après occlusion embolique d'une carotide ou d'une artère cérébrale [29, 30].

L'œdème cérébral aigu résultant de l'hémorragie entraîne une compression du tronc cérébral où sont situés les centres autonomes respiratoires, responsables de la ventilation pulmonaire. Cette hernie cérébrale entraîne une perte de fonction des centres autonomes, stoppant la respiration. Le cœur s'arrête alors à son tour, par bradycardie jusqu'à asystolie.

L'embolie cardiaque est une deuxième famille de mort subite cérébrale. Une embolie cérébrale se produit lorsque qu'un thrombus, formé ou introduit dans une partie du système vasculaire, se déplace vers une artère qui alimente le tissu cérébral [31].

Enfin, la mort subite cérébrale peut survenir lors de crises épileptiques associées à une paralysie respiratoire. La mort subite cérébrale épileptique est la cause la plus importante de mortalité prématurée chez les patients épileptiques et représente entre 8 et 17% des décès chez ces mêmes patients. De plus, l'incidence de la mort subite cérébrale épileptique est 27 fois supérieure que l'incidence de mort subite dans la population générale. La mort subite cérébrale épileptique est définie comme une « mort soudaine, inattendue, avec ou sans témoin, non traumatique et sans noyade, survenant dans des circonstances bénignes chez un individu épileptique, avec ou sans preuve d'une crise, à l'exclusion de l'état épileptique documenté, dans lequel l'examen post-mortem ne révèle pas la cause du décès. » [32-34]

### **2.3.2 Mort subite d'origine respiratoire**

La mort subite respiratoire est caractérisée par une obstruction abrupte des voies aériennes, entraînant un déficit de ventilation aigu et un arrêt des échanges gazeux alvéolaire, produisant alors une hypoxie et un arrêt cardiaque terminal. Les accidents d'obstruction trachéale ou bronchique à la suite de l'inhalation d'un corps étranger ne sont pas à considérer comme des morts subites. L'obstruction soudaine peut être spontanée dans le cas d'anomalies congénitales (par exemple une sténose bronchique ou trachéale) ou lors d'une crise d'asthme allergique. Lors d'une crise



allergique, l'inflammation d'origine éosinophile infiltre les parois bronchiques et entraînent un gonflement de la membrane basale. En plus de l'œdème bronchique, les glandes mucines hypersécrètent en réponse à la réaction allergique, aggravant l'obstruction des voies respiratoires [35, 36].

### **2.3.3 Mort subite d'origine cardiaque / cardiovasculaire**

La mort subite cardiovasculaire peut être due à une défaillance fatale du cœur ou des principales artères. Les artères coronaires permettent un afflux sanguin suffisant au myocarde, qui lui-même garantit une contraction ordonnée et synchrone, mais aussi une propagation des potentiels électriques homogènes ; les valves cardiaques et l'endocarde assurent une circulation fluide et sans reflux lors du cycle cardiaque ; le système de conduction permet de maintenir une stabilité électrique via les fonctions de pacemaker. Dans le cas d'une mort subite, la défaillance d'une de ces structures peut être instantanée. D'un point de vue physiopathologique, l'arrêt cardiaque survient selon deux mécanismes.

#### **2.3.3.1 Physiopathologie**

##### **2.3.3.1.1 L'arrêt mécanique**

Le cœur et les fonctions circulatoires sont soudainement entravés par des facteurs mécaniques. Par exemple, lors d'une rupture de l'aorte ou d'une paroi cardiaque, qui entraîne un épanchement sanguin dans le péricarde : un hémopéricarde. La mort survient à la suite d'une tamponnade cardiaque, augmentant la pression sur le muscle cardiaque et empêchant celui-ci d'assurer un remplissage des ventricules suffisant [37]. La rupture d'un muscle papillaire peut induire une sévère défaillance des valves cardiaques et un œdème pulmonaire [38].

##### **2.3.3.1.2 L'arrêt arythmique**

Lors d'une mort subite arythmique, le rythme cardiaque est soudainement perturbé, les ventricules ont de grandes difficultés à se remplir et à se vider. En conséquence, le débit cardiaque diminue, l'afflux sanguin au cerveau baisse drastiquement, résultant en des dommages neurologiques et la mort de l'individu.

Les séquelles entraînées par un événement ischémique récent (nécrose

myocardique) ou ancien (fibrose du myocarde) constituent le substrat le plus fréquent pour les défaillances électriques. Cependant les arythmies peuvent survenir en l'absence d'ischémie mais en présence de cardiomyopathie ou d'anomalies du système de conduction.

En 1989, De Luna et son équipe ont pu étudier 157 cas de morts subites survenues chez des patients porteurs d'un Holter-ECG. Ils ont montré que la majorité des épisodes cardiaques débutaient soit par une tachycardie ventriculaire (83,4 %), soit par une bradycardie arythmique (16,5 %). Pour les patients ayant présenté une tachycardie ventriculaire, trois mécanismes ont été identifiés. Le premier étant la tachycardie ventriculaire primaire, ou plus rarement un flutter ventriculaire qui conduit à la mort subite via une fibrillation ventriculaire. Le deuxième mécanisme est la fibrillation ventriculaire d'apparition soudaine, c'est-à-dire précédée seulement d'une contraction ventriculaire précoce ou par une phase très brève de tachycardie ventriculaire. Le dernier mécanisme est la torsade de pointe, représentant 12,7 % des cas totaux de mort subite [39].

A noter que la fibrillation ventriculaire évolue naturellement vers une asystolie causée par l'anoxie des cellules myocardiques, expliquant que les rythmes choquables ne représentent qu'environ 20% des situations constatées lors de l'arrivée des premiers secours.

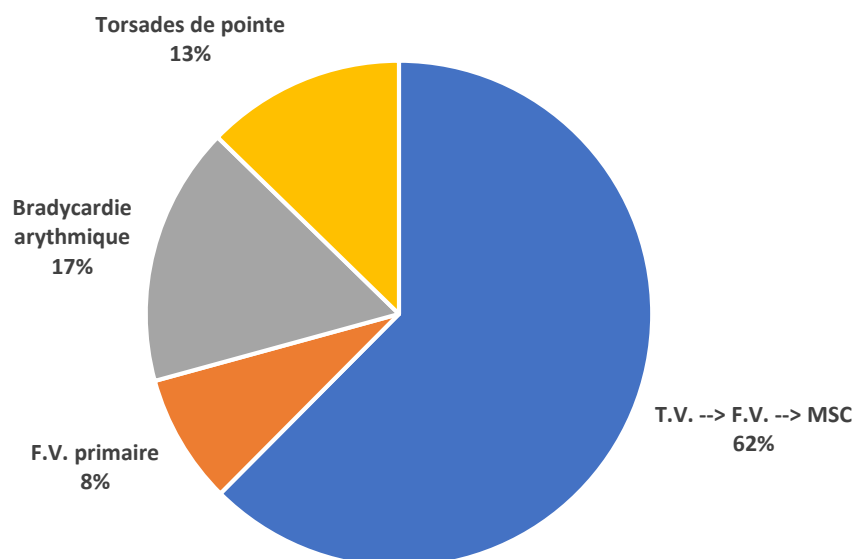


Figure 7 : Distribution des différents rythmes cardiaques initiaux enregistrés par holter ECG lors de morts subites « ambulatoires » [39].

A l'origine de ces arythmies sont trois facteurs composant le « triangle de Coumel » [40] :

- Un substrat arythmogène susceptible d'entretenir un trouble du rythme : par exemple une zone ischémique en séquelle de nécrose, ou une zone fibrosée telle qu'une cicatrice d'infarctus à conduction lente responsable de circuits de réentrée. Les anomalies de conduction (QRS fragmentés, potentiels ventriculaires tardifs) et les hétérogénéités de repolarisation (dispersion de l'intervalle QT, alternance de l'onde T) sont des substrats arythmogènes fonctionnels.
- Un facteur initiant ou facteur « gâchette » : pouvant être une extrasystole (anomalies du rythme les plus fréquentes correspondant à une contraction cardiaque prématurée), une accélération du rythme ventriculaire, une automaticité anormale, ou un ralentissement de la fréquence des influx électriques.
- Une modification du milieu : des modifications neurohormonales (e.g. stimulation sympathique ou décharge de catécholamines), hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie) ou métaboliques (ischémie, acidose).

### **2.3.3.2 Etiologies**

Les causes de mort subite sont nombreuses et diffèrent selon l'âge et le sexe. Chez les sujets jeunes, les canalopathies et les cardiomyopathies sont prédominantes tandis que chez les sujets plus âgés les maladies chroniques dégénératives sont plus présentes (valvulopathies, coronaropathies, insuffisance cardiaque).

Dans la population générale, la cardiopathie ischémique représente l'étiologie la plus fréquente (80%). Les cardiomyopathies constituent la deuxième étiologie (10 – 15%) et, surtout chez les sujets jeunes, les cardiopathies électriques sans anomalies structurelles (5 – 10%) [25, 26].

#### **2.3.3.2.1 Cardiopathie ischémique**

La cardiopathie ischémique survient au cours d'un syndrome coronarien aigu ou en évolution d'une cardiopathie ischémique chronique, c'est-à-dire sans ischémie aiguë. Malgré de récents progrès dans la prise en charge des syndromes coronariens

aigus, 2 à 8% des infarctus du myocarde évoluent en arrêt cardiaque.

#### **2.3.3.2.2 Cardiomyopathies**

Les cardiomyopathies représentent la deuxième famille des causes de mort subite d'origine cardiaque :

- Cardiomyopathies dilatées : les plus fréquentes
- Cardiomyopathies hypertrophiques
- Cardiomyopathies restrictives
- Dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)
- Hypertrophie
- Myocardites

#### **2.3.3.2.3 Cardiopathies électriques**

Les cardiopathies électriques concernent les patients décédés à la suite d'une fibrillation ventriculaire qui, lors de l'examen post mortem, après avoir exclu toutes causes extracardiaques ainsi que des causes cardiaques évidentes, ne présentent aucune anomalie structurelle, même subtile. Il est possible lors de l'investigation anatomopathologique des retrouver un substrat arythmogène dissimulé [41]. Par exemple une myocardite focale, une dysplasie ventriculaire droite arythmogène segmentée, ou des anomalies du système de conduction.

Cependant, les morts subites cardiaques restent inexplicables dans environ 20% des cas malgré un examen microscopique. Dans ces cas, l'anomalie peut certainement être au niveau moléculaire, rendant impossible l'identification d'un substrat organique via des techniques d'investigation traditionnelle (mors sine materia). Des analyses génétiques post mortem, aussi appelées les autopsies moléculaires, peuvent permettre d'identifier certaines pathologies [42, 43].

##### **2.3.3.2.3.1 Syndrome de Brugada (élévation non ischémique du segment ST)**

Le syndrome de Brugada a été décrit pour la première fois en 1992 [44]. C'est une maladie héréditaire associée à un risque de fibrillation ventriculaire. Son diagnostic repose sur un schéma électrocardiographique caractéristique : une élévation du segment ST suivie d'une onde T négative lue sur les dérivations précordiales droites V1 à V2, observée soit spontanément, soit lors d'un test aux inhibiteurs des canaux sodiques. La prévalence mondiale est estimée à 0.5 pour 1000

habitants, mais est endémique en Asie du Sud-Est (15 fois supérieure à la prévalence mondiale). Le syndrome de Brugada touche principalement les hommes avec un ratio de 8 hommes pour 1 femme [45]. Il atteint typiquement les hommes adultes jeunes et la mort subite survient principalement la nuit, tel que décrit dès 1917 aux Philippines sous le nom de *Bangungut* [46].

D'un point de vue génétique, le syndrome de Brugada est héréditaire, transmis selon un mode autosomique dominant à pénétrance variable. Plus de 300 variations potentiellement pathogéniques dans 24 gènes ont été identifiées. Environ 15 % sont porteurs d'une variation pathogène dans le gène SCN5A, qui code pour la sous-unité alpha du canal sodique Nav1.5, impliqué dans le courant  $I_{Na}$  [47, 48].

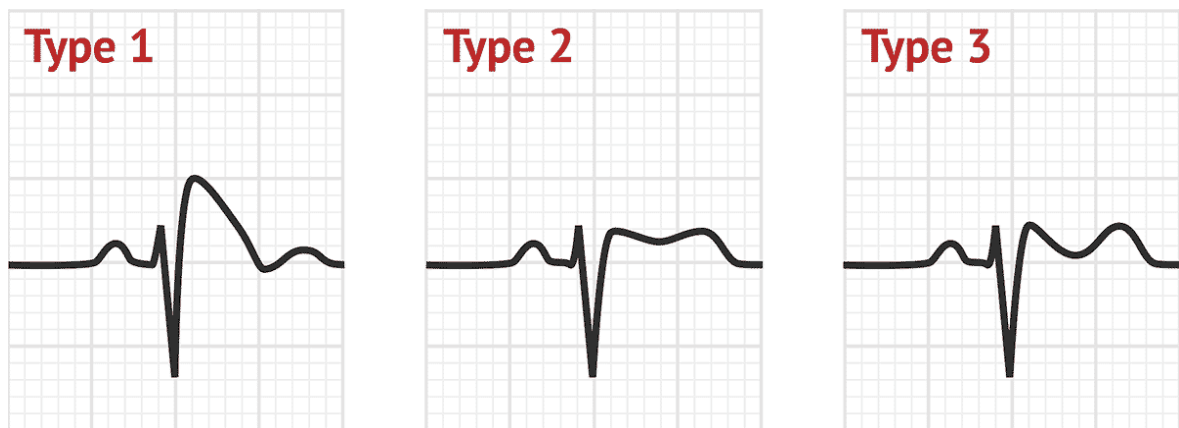


Figure 8 : Représentation des tracés ECG spécifiques des types 1, 2 et 3 du syndrome de Brugada [49].

#### 2.3.3.2.3.2 Tachycardies ventriculaires catécholergiques

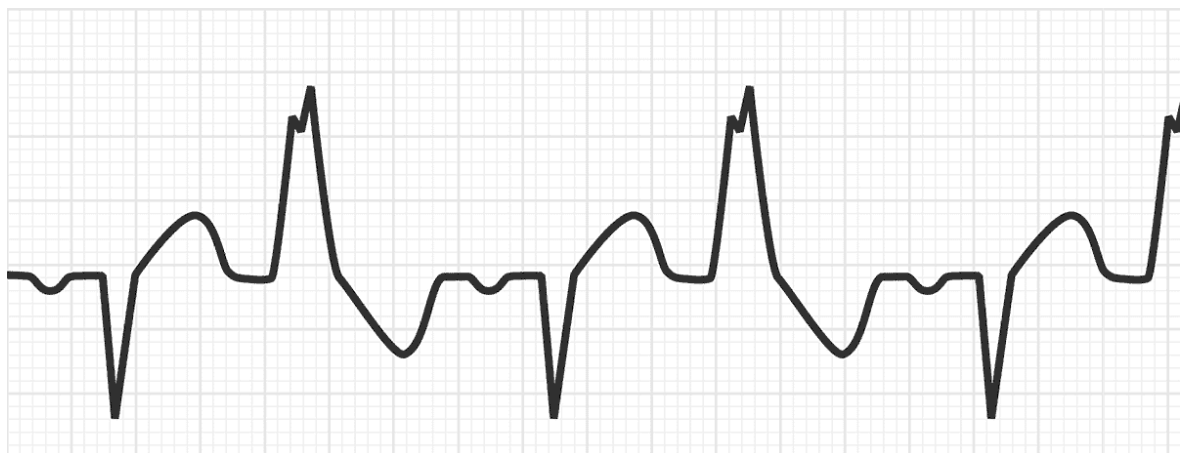
La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC) est un trouble arythmogène du cœur caractérisé par une forme de tachycardie polymorphe induite par l'activité physique, le stress, ou la perfusion de catécholamines, pouvant alors se détériorer en fibrillation ventriculaire. Les sujets présentent des syncopes récurrentes, des malaises, des convulsions, pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, généralement après une activité physique ou un stress émotionnel. Généralement, les examens cardiologiques cliniques standards ne révèlent aucune anomalie. En investigation post mortem, il est possible de retrouver une légère infiltration graisseuse du myocarde.

Le signe distinctif de la TVPC est la survenue d'arythmies ventriculaires de

morphologie variables qui ne sont pas présentes au repos, mais se manifestent lors d'exercice physique (particulièrement à la piscine), d'excitation, de stress émotionnel, ou d'administration de catécholamines [50].

La mortalité due à la TVPC est élevée, atteignant 30 à 50 % avant 30 ans. La prévalence de la maladie est inconnue mais est estimée à 1 pour 10 000 [51].

D'un point de vue génétique, des mutations sont identifiées dans environ 2/3 des cas de TVPC. Une forme autosomique dominante due à des mutations du gène RYR2 représente 50 à 55 % des cas, une forme autosomique récessive liée à des mutations du gène CASQ2 est responsable de 2 à 5% des cas, d'autres mutations notamment sur les gènes TECRL, CALM1, TRDN et CALM3 sont impliquées dans moins de 5%. Aujourd'hui, près de 45% des cas restent inexplicables génétiquement. Plus de 100 mutations sur le gène RYR2 ont été identifiées en association avec des formes autosomiques dominantes ou des cas rares de TVPC. Le taux de mutation de novo de RYR2 est estimé à 40% [52].



*Figure 9 : Représentation des tracés ECG des tachycardies ventriculaires catécholaminergiques [53].*

#### **2.3.3.2.3.3 Troubles de la conduction cardiaque hétérogènes**

Les troubles de la conduction cardiaque, ou les troubles familiaux progressifs de la conduction cardiaque (PCCD familial) sont des troubles héréditaires hétérogènes pouvant progresser jusqu'au bloc auriculoventriculaire complet et entraîner une mort subite cardiaque. La forme la plus fréquente est la forme dégénérative appelée maladie de Lenègre-Lev touchant le système de His-Purkinje. Elle est définie par la présence à l'ECG d'un bloc de branche droit complet, un bloc de branche gauche complet, un bloc

fasciculaire antérieur gauche, un hémibloc, un intervalle PR allongé, ou encore un bloc auriculo-ventriculaire complet avec des complexes QRS larges). Dans la plupart des cas, le cœur est structurellement et fonctionnellement normal, mais un bloc AV complet peut parfois entraîner une dilatation du ventricule gauche et une insuffisance cardiaque. La prévalence de la maladie est estimée à 1 pour 20 000. La maladie auto-immune maternelle représente 90 à 99 % de tous les cas diagnostiqués avant l'âge de 6 mois. Le passage à travers la membrane placentaire d'auto-anticorps maternels provoque une fibrose irréversible du système de conduction cardiaque du fœtus ainsi qu'une inhibition des canaux calciques cardiaques de type L. Dans les cas où aucune autre cause évidente de bloc auriculoventriculaire ne peut être identifiée, celui-ci est considéré idiopathique et héréditaire. La transmission des formes familiales se fait selon un mode de transmission autosomique dominante. Des mutations sur les gènes SCN5A, SCN1B, SCN10A, TRPM4, KCN K17, NKX2.5, Tbx5, Id2, et les gènes codants pour des connexines ont été identifiées [54, 55].

#### **2.3.3.2.3.4 Syndrome du QT Court**

Le syndrome du QT court (SQTC) est une canalopathie cardiaque rare et héréditaire, caractérisée par des intervalles QT anormalement courts et associée à une prédisposition à la fibrillation auriculaire. Les patients présentent un cœur structurellement normal, mais l'électrocardiographie met en évidence des intervalles QTc inférieurs à 360 ms, avec une onde T « pointue ».

Le SQTC a une histoire tout à fait récente. Ce syndrome a été décrit pour la première fois par Gussak et al. en 2000. Jusqu'alors, le raccourcissement de l'intervalle QT avait été signalé uniquement dans des contextes de déséquilibres électrolytiques (hyperkaliémie, hypercalcémie), d'hyperthermie, d'acidose et de troubles endocriniens. La nature héréditaire du SQTC a été confirmée par Gaita et al. en 2003 chez deux familles européennes non apparentées.

Aujourd'hui, le diagnostic du SQTS fait toujours débat. Il est généralement défini comme un QTc  $\leq$  330 ms, ou un intervalle QTc  $<$  360 ms, et un ou plusieurs des éléments suivants : antécédents d'arrêt cardiaque ou de syncope, antécédents familiaux de mort subite cardiaque à l'âge de 40 ans ou moins, ou antécédents familiaux de SQTS. Cependant, les guidelines de 2015 du ESC préfèrent définir le SQTS comme un QTc  $\leq$  340 ms.

La prévalence du syndrome du QT court est difficile à évaluer en raison de la rareté des cas. Par exemple, en 2011, le registre européen des syndromes du QT court n'enregistrait que 53 patients.

Iribarren et al, ont mené une étude en utilisant une base de données de 6,4 millions d'ECG provenant de 1,7 million de personnes entre 1995 et 2008. Ils ont indiqué que la prévalence du QT court (<300 ms) était de 0.7 pour 100 000 variait selon l'ethnie, la plus élevée étant chez les afro-américains (5,8), suivis des caucasiens (3,2), des populations hispaniques (1,8) et des populations de l'Asie du Sud-Est (1,6). Une autre étude de Funada et al a montré que sur 10 984 Japonais (hommes 50,2 %), seuls trois (0,03 %) sujets avaient un QTc < 300 ms.

D'un point de vue génétique, de multiples variations pathogènes ont été rapportées pour 6 gènes. Elles seraient responsables d'environ 50 % des cas de SQTC, cependant il est admis que d'autres mutations sur d'autres gènes non identifiés sont en cause. Ces mutations entraînent des pertes ou des gains de fonction des canaux ioniques cardiaques. En raison de la contribution hétérogène des courants ioniques résultant de ces mutations, il se met en place une dispersion de la repolarisation, constituant un substrat arythmogène [55-60].



# CHAPITRE 3

## 3 Syndrome du QT long congénital

Le syndrome du QT long congénital (ci-après abrégé en SQTLc) représente un groupe de cardiopathies électriques héréditaires associées à un défaut de la repolarisation cardiaque. Ces anomalies se traduisent notamment par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de base. Elles sont généralement associées à des tachycardies ventriculaires, des torsades de pointes, des syncopes et une mort subite cardiaque. Dans ce chapitre, nous allons explorer les aspects épidémiologiques, physiopathologiques et diagnostiques du syndrome du QT long congénital, avant de décrire chacun des 21 phénotypes actuellement identifiés.

### 3.1 Historique

La première description de cas pouvant être identifié aujourd'hui comme mort subite liée à un syndrome du QT long remonte à Meissner en 1856. Celui-ci décrit le cas d'une petite fille atteinte de surdité décédée à l'école après s'être fait réprimander par son enseignante. Les parents de la fillette rapportent que deux autres de leurs enfants sont aussi décédés subitement après un accès de colère pour l'un, et après avoir eu peur pour l'autre [61].

La première description d'un aspect d'électrocardiogramme pathologique a été réalisée par Herrlin et Möller en 1953, décrivant une onde T anormale et un intervalle QT allongé chez un patient atteint de surdité et présentant des syncopes à répétition [62].

Le syndrome du QT long a été défini tel quel pour la première fois par Jervell et Lange-Nielsen en 1957. Il est décrit dans cette étude quatre enfants d'une même famille atteints de surdité et de mutisme, présentant tous un allongement de l'intervalle QT. Les parents et deux autres enfants de la même fratrie paraissaient en bonne santé, avaient une audition normale et ne présentaient pas de mutisme. Trois des enfants sont décédés lors de "crises d'Adams-Stoke" (évanouissements périodiques dus à une perte de la circulation spontanée et un flux sanguin insuffisant vers le cerveau.) causées par l'arrêt du cœur. Une autopsie fut réalisée sur un des enfants. Aucune anomalie

macroscopique cardiaque ne fut détectée [63].

Après Jervell et Lange-Nielsen, Romano et Ward, en 1963 et 1964 respectivement et de façon indépendante, furent les prochains à décrire un syndrome du QT long, cette fois-ci non associé à une surdité [64, 65].

En 1978 au Japon, Hashiba étudia le sex ratio du SQT et conclut que les femmes sont plus affectées que les hommes, hypothèse confirmée par Locati et al. en 1998 [66, 67].

## 3.2 Epidémiologie

Des patients affectés par le syndrome du QT long ont été identifiés dans le monde entier, quelle que soit leur appartenance ethnique. Parmi la population caucasienne, une hypothèse de prévalence du SQT a été établie par une étude prospective d'examen électrocardiographiques couplés à une analyse moléculaire. 40 000 nouveau-nés âgés de 15 à 25 jours ont ainsi été étudiés. Des mutations responsables d'un SQT ont pu être identifiées chez 43% et 29% des nourrissons présentant un QTc (mesure de l'intervalle QT corrigée à l'aide d'une formule) dépassant respectivement 470 et 460 ms. Ces résultats tendent à démontrer une prévalence d'environ 1 individu sur 2000 (IC 95%, 1/1583 à 1/4350) [68].

Cette prévalence est probablement sous-évaluée étant donné que seuls les jeunes enfants présentant un allongement du QT détecté à l'électrocardiogramme ont été testés génétiquement.

Il est intéressant de noter qu'il n'existe aujourd'hui aucune étude systématique sur la prévalence du LQTS dans la population générale. Cependant, il est estimé que 1% à 10% de la population mondiale peut présenter un intervalle QTc  $\geq$  450 ms [69, 70].

Avec une estimation prudente, près de 40% des personnes ayant un SQT diagnostiqué génétiquement peuvent présenter un intervalle QTc normal [71-73].

Il semblerait que 5% à 10% des cas de mort subite cardiaque faisant l'objet d'une autopsie soient atteints d'un SQT (diagnostiqué à l'aide de tests génétiques et/ou à l'aide de tests phénotypiques de la famille proche). Ce chiffre monte à 15% des cas d'arrêts cardiaques inexplicables ayant pu être ressuscités [74-76].

Dans la population générale, l'intervalle QT est plus long chez les femmes que

chez les hommes, différence n'apparaissant qu'après la puberté. Cette différence est associée à une plus grande susceptibilité au SQTl et aux torsades de pointes, notamment induites par un xénobiotique.

Le risque d'évènements cardiaque est cependant plus élevé chez les jeunes garçons atteints d'un SQTl que les jeunes filles pendant l'enfance, mais une inversion du risque lié au sexe se produit après le début de la puberté. L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT et le risque d'évènements cardiaques semblent être plus prononcés pendant les périodes où les taux d'estradiol sont élevés et où les taux de progestérone sont plus faibles (par exemple pendant la phase folliculaire du cycle menstruel), et légèrement réduits pendant les périodes où le rapport progestérone/estradiol est plus élevé (par exemple, pendant la phase lutéale du cycle menstruel et pendant la grossesse).

Le risque arythmogène augmente de façon marquée immédiatement après l'accouchement, lorsque les concentrations sériques de progestérone diminuent brusquement.

Les mécanismes expliquant ces différences liées au sexe sont encore mal compris. La durée de la repolarisation ventriculaire et de l'intervalle QT semble influencée par l'interaction entre les hormones stéroïdes sexuelles et les gonadotrophines plutôt que par une seule hormone en particulier.

En simplifiant, la testostérone chez les hommes et le rapport progestérone/estradiol raccourcissent la repolarisation, tandis que l'hormone folliculo-stimulante (FSH) prolonge la repolarisation [77-82].

### **3.3 Mécanisme d'allongement de l'intervalle QT**

Sur le plan électrophysiologique, l'allongement de la durée du potentiel d'action et de l'intervalle QT, dans le cadre d'un SQTl peut provenir soit d'une diminution du courant repolarisant sortant (courants  $K^+$  :  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{KAch}$ ), soit d'une augmentation du courant membranaire dépolarisant entrant ( $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ) pendant les phases 2 et 3 des potentiels d'action (phases de repolarisation). Ces anomalies des courants ioniques entraînent une dispersion de la repolarisation notamment au sein des ventricules.

### 3.3.1 Dispersion transmurale de la repolarisation

L'accentuation de la dispersion transmurale de la repolarisation dans le myocarde ventriculaire est le principal substrat arythmogène dans le SQT. L'amplification de la dispersion spatiale de la réfractarité peut prendre la forme d'une augmentation de la dispersion transmurale, transseptale ou apico-basale de la repolarisation. Les facteurs qui prolongent le potentiel d'action accentuent de façon disproportionnée la durée du potentiel d'action dans les M-cells. Par conséquent, la dispersion de la durée du potentiel d'action devient irrégulièrement exagérée à travers la paroi ventriculaire, ce qui entraîne une augmentation de l'hétérogénéité de la durée du potentiel d'action et ainsi l'arythmogénèse [7-11].

Les différences dans l'évolution temporelle de la repolarisation des trois types prédominants de cellules myocardiques contribuent de façon importante à l'inscription de l'onde T de l'ECG. Les gradients de tension qui se développent en raison de l'évolution temporelle différente de la repolarisation des phases 2 et 3 dans les trois types de cellules donnent lieu à des gradients de tension opposés de chaque côté de la région M, qui sont en partie responsables de l'inscription de l'onde T. Dans le cas d'une onde T verticale, la réponse épiscopardique est la plus précoce à se repolariser et le potentiel d'action de la cellule M est le plus tardif [83].

La repolarisation complète du potentiel d'action épiscopardique coïncide avec le sommet de l'onde T et la repolarisation des cellules M coïncide avec la fin de l'onde T. La durée du potentiel d'action des cellules M détermine donc l'intervalle QT, tandis que la durée du potentiel d'action épiscopardique détermine l'intervalle  $QT_{peak}$ . L'intervalle entre le pic et la fin de l'onde T (intervalle  $T_{peak}-T_{end}$ ) dans les dérivations ECG précordiales est suggéré pour fournir un indice de la dispersion transmurale de la repolarisation. Des études récentes fournissent des directives pour l'estimation de la dispersion transmurale de la repolarisation dans le cas d'ondes T plus complexes, y compris les ondes T négatives, biphasiques et triphasiques. Dans ces cas, l'intervalle entre le nadir de la première composante de l'onde T et la fin de l'onde T fournit une approximation de la dispersion transmurale de la repolarisation [84].

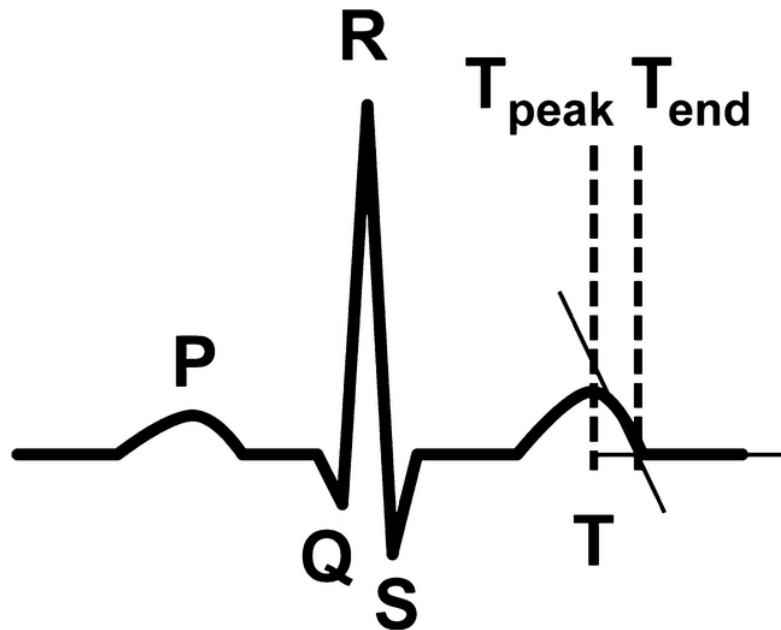


Figure 10 : Représentation schématique d'un tracé ECG. On retrouve dans l'ordre l'onde P, le complexe QRS, l'onde T avec des précisions sur le sommet de l'onde T ( $T_{peak}$ ) et la fin de l'onde T ( $T_{end}$ ).

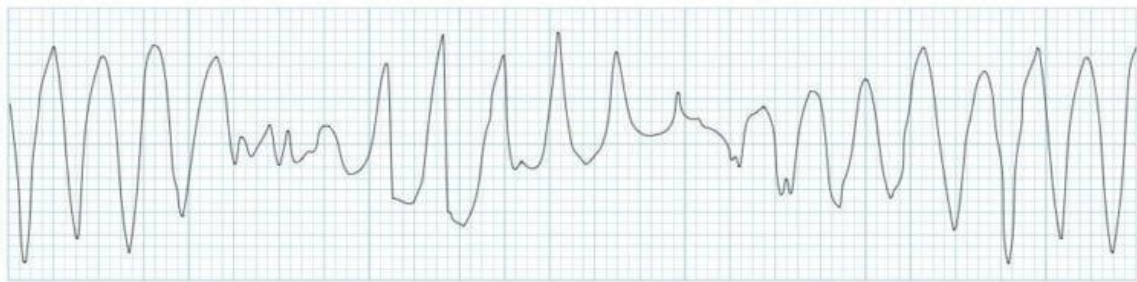
### 3.3.2 Repolarisations précoces et Torsades de pointe

L'augmentation excessive de l'hétérogénéité spatiale et/ou temporelle des potentiels d'action favorise l'apparition d'EADs (early afterdepolarization), aussi appelées repolarisations précoces. Les EAD sont des dépolarisations anormales qui se produisent pendant la phase plateau du potentiel d'action cardiaque. Ces EAD peuvent être arythmogènes. Il est connu que les EAD sont favorisés par l'augmentation des courants ioniques entrants et/ou la diminution des courants ioniques sortants, c'est-à-dire une diminution de la réserve de repolarisation [85].

Ces EAD peuvent provoquer des complexes ventriculaires prématurés (ou extrasystoles ventriculaires) qui sont des impulsions prématurées naissant dans les ventricules avec une morphologie différente de celle du rythme de base. Une hétérogénéité transmurale excessive de la durée du potentiel d'action fournit le substrat suffisant pour un bloc unidirectionnel et des circuits de réentrée fonctionnelles permettant la survenue de torsades de pointes. La propagation des torsades de pointes semble facilitée par les mécanismes de réentrée intramurale qui donnent naissance à un ou plusieurs rotors intramuraux. Ces rotors imposent un

rythme ventriculaire ectopique rapide (150 à 300 bpm) qui migre à l'intérieur de la paroi ventriculaire. Ainsi, à chaque nouveau cycle, le foyer principal de dépolarisation migre et entraîne un changement progressif de l'axe électrique du cœur, avec une rotation typique de 180°. Il en résulte une tachycardie ventriculaire polymorphe avec le schéma sinusoïdal caractéristique de la torsade de pointe sur l'ECG de surface à 12 déviations [86].

Les torsades de pointes sont des tachycardies ventriculaires polymorphes se caractérisant par un changement progressif de l'axe électrique, avec une rotation typique de 180° en 10 à 12 cycles environ. Il en résulte une torsion sinusoïdale caractéristique des pics des complexes QRS autour de la ligne de base, d'où le nom de torsades de pointes.



*Figure 11 : Représentation d'un tracé ECG de torsades de pointes. On retrouve le tracé caractéristique en torsion [87].*

La tachycardie ventriculaire est fréquemment précédée d'une période variable de rythme bigéminé : deux battements cardiaques très rapprochés, le second étant une extrasystole, suivis d'une pause, couplés au prolongement de l'intervalle QT du battement initial. La fréquence de la tachycardie est comprise entre 150 et 300 bpm. Les torsades de pointes peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et entraîner ainsi une mort subite cardiaque [88].

La repolarisation prolongée, la dispersion transmurale de la repolarisation et les EAD sont les trois composantes électrophysiologiques liées à la genèse des torsades de pointes.

L'indice de dispersion de l'intervalle QT est obtenu par la différence entre les intervalles QT maximal et minimal ( $QT_{\max} - QT_{\min}$ ) mesurés sur un ECG à 12 dérivations. L'indice de dispersion du QT reflète l'hétérogénéité spatiale de la réfractarité du

myocarde de manière plus précise que les valeurs individuelles du QT. La visualisation des différences d'intervalle QT dans les différentes dérivations ECG peut être facilitée par l'affichage de dérivations ECG simultanées alignées dans le temps avec une légère séparation sur l'échelle d'amplitude.

### 3.4 Diagnostic

Le diagnostic du SQTl est en grande partie un diagnostic clinique, basé sur la présentation de la maladie, les antécédents personnels, l'histoire familiale et les résultats d'ECG. La connaissance de l'historique familial est un point essentiel. Il faut rechercher les antécédents de syncope et de mort subite cardiaque chez les parents au premier degré, mais aussi chez les parents plus éloignés. D'autres manifestations potentielles d'arythmie malignes qui n'auraient pas été classées comme d'origine cardiaque doivent aussi être recherchées. Par exemple la noyade, les morts au volant, les crises d'épilepsie. Obtenir des informations sur certaines comorbidités (par exemple la surdité congénitale) contribue aussi au diagnostic du SQTl.

Etant donné qu'une part non négligeable des personnes atteintes d'un SQTl présentent un examen ECG normal au repos (environ 40%), il ne faut pas exclure le diagnostic de SQTl sur cette base seule et des examens supplémentaires sont indiqués dès lors que l'histoire clinique et familiale vont dans le sens d'un diagnostic positif.

L'examen de la famille peut aussi permettre d'identifier une maladie héréditaire, car certains membres peuvent présenter un allongement évident de l'intervalle QT, augmentant la probabilité de SQTl chez le sujet principal.

Les premiers travaux sur le SQTlc visaient à identifier les patients sur la base du phénotype clinique de l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface. Les informations apportées par l'ECG, l'historique clinique et l'histoire familiale ont permis le développement d'un système de notation clinique d'aide au diagnostic : le Schwartz score. Il est important d'interpréter les résultats de l'ECG en absence de facteurs pouvant prolonger de façon réversible l'intervalle QT (par exemple : xénobiotiques). Le score de Schwartz est resté sensiblement inchangé depuis sa création et sa dernière itération a fait l'objet d'un consensus international d'experts en 2013 [89, 90]. Le score a été divisé en trois catégories de probabilité, permettant une estimation quantitative du risque de SQTl. Un score égal ou supérieur à 3.5 rend

le diagnostic de SQTl très probable. Un test génétique, s'il est disponible, doit être réalisé.

Score de Schwartz		Points	
Résultats ECG	A	Intervalle QTc, ms	
		• $\geq 480$	3
		• 460 – 479	2
		• 450 – 459 (hommes)	1
	B	Intervalle QTc $\geq 480$ ms après 4 minutes de récupération lors d'un exercice de stress	1
	C	Torsades de pointes	2
	D	Alternance de l'onde T (T-wave alternans)	1
	E	Onde T anormale (notched) sur 3 dérivation	1
	F	Faible fréquence cardiaque par rapport à l'âge	0.5
Historique clinique	A	Syncope	
		• Avec stress	2
		• Sans stress	1
	B	Surdité congénitale	0.5
Historique familial	A	Membre de la famille avec un SQTl diagnostiqué	1
	B	Mort subite cardiaque inexpliquée chez un membre de la famille survenue à un âge < 30 ans	0.5
Score :			
• 1 = faible probabilité			
• 1.5 à 3 = probabilité intermédiaire			
• $\geq 3.5$ = forte probabilité			

Tableau 4 : Score de Schwartz diagnostic de SQTl [89].

Ainsi, le diagnostic de SQTl est posé dès lors que :

1. Score de Schwartz supérieur ou égal à 3.5 en l'absence de causes secondaires pouvant provoquer un allongement du QT
- ET/OU 2. Mutation pathogène sans équivoque au niveau d'un des gènes responsables pour un SQTl
- OU 3. Intervalle QTc corrigé avec la formule de Bazett  $\geq 500$  ms (ou  $\geq 480$  ms selon les recommandations) en ECG de surface à 12 dérivation ET en l'absence de causes secondaires pouvant provoquer un allongement du QT
- OU 4. Intervalle QTc corrigé avec la formule de Bazett entre 480 – 499 ms en ECG de surface à 12 dérivation réalisé au moins deux fois chez un patient ayant présenté une syncope non expliquée en l'absence de causes secondaires pouvant provoquer un allongement du QT et en l'absence d'une mutation pathogène.

A noter que seul le diagnostic génétique donne la certitude du diagnostic [91].

La mesure de l'intervalle QT est à la base du diagnostic clinique du syndrome



du QT long. Cet intervalle est mesuré par électrocardiographie, une technique d'enregistrement des variations de potentiel électrique du cœur, représenté sous la forme d'un électrocardiogramme. Ces potentiels électriques sont connus depuis 1842 grâce à Carlo Matteucci qui utilisa un galvanomètre (un ampèremètre analogique) pour observer la modification de courants électriques pendant la contraction d'un muscle. John Burden Sanderson et Frederik Page en 1887 sont les premiers à détecter à l'aide d'un électromètre capillaire les phases QRS et T du cycle cardiaque. En 1887, le premier électrocardiogramme humain est publié par Augustus D. Waller grâce à l'électromètre capillaire de Lippman. En 1895, Willem Einthoven met en évidence les cinq déflexions P, Q, R, S et T à l'aide d'un galvanomètre à cordes et publie les premières classifications d'électrocardiogrammes pathologiques en 1906. Il sera notamment récompensé du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1924. Il développe aussi le concept de triangle d'Einthoven, toujours utilisé de nos jours en électrocardiographie standard afin de définir les différentes dérivations. L'ECG représente l'activité électrique cardiaque globale, ce qui correspond à la somme des activités électriques de chaque potentiel d'action cellulaire individuel. En général, la détermination de l'intervalle QT est réalisé à partir des dérivations DII ou V5. Alternativement, V2 ou V3 peuvent permettre de réaliser la mesure de l'intervalle QT mais présentent une plus faible valeur prédictive dans l'identification de variants génétiques.

L'intervalle QT est mesuré du début du complexe QRS à la fin de l'onde T, c'est à dire entre la première dépolarisation ventriculaire et la dernière repolarisation ventriculaire. Deux méthodes existent pour déterminer la mesure : la méthode tangentielle et la méthode « threshold » (seuil). A noter que la méthode tangentielle mesure de façon reproductible des intervalles plus courts que la méthode threshold d'environ 10 ms.

Pour la méthode tangentielle, la fin de l'onde T est définie comme le point où la tangente la plus pentue de la branche terminale de l'onde T croise la ligne de base isoélectrique.

Pour la méthode threshold, la fin de l'onde T est définie comme l'intersection de la partie terminale de l'onde T avec la ligne de base isoélectrique. Lorsqu'une onde U interrompt l'onde T avant qu'elle ne revienne à la ligne de base, la fin de l'intervalle QT est défini comme le point le moins élevé entre l'onde T et l'onde U.

### Tangent method



Figure 13 : Détermination de  $T_{end}$  par la méthode de la tangente [92].

### Threshold method

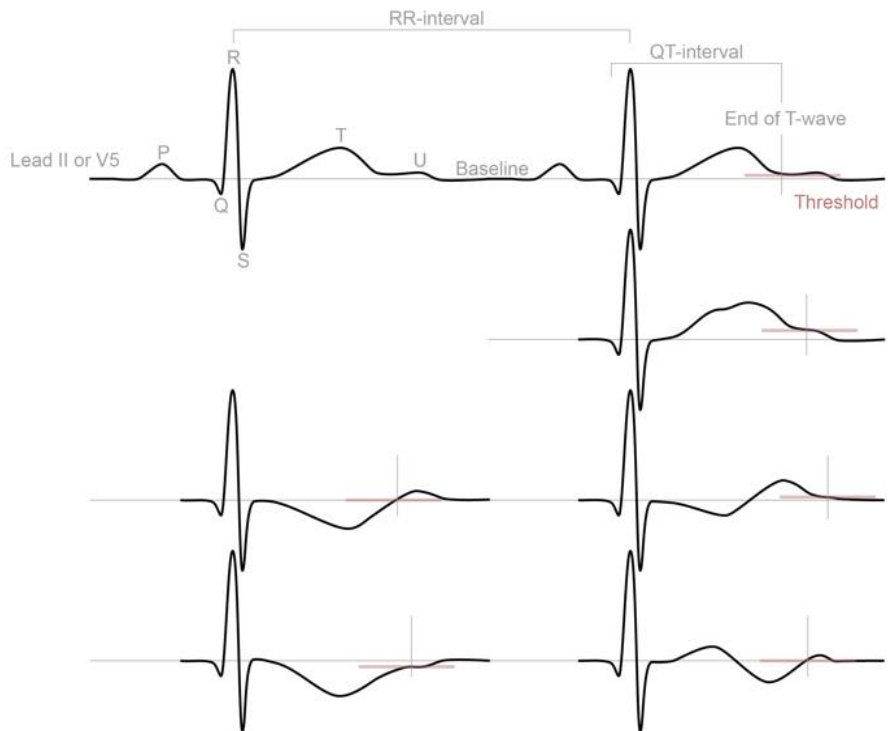


Figure 12 : Détermination de  $T_{end}$  par la méthode seuil (threshold) [92].

Un outil mis à disposition par l'Amsterdam UMC (<https://www.qtcaculator.org/>) permet de calculer une estimation de l'intervalle QT selon plusieurs formules différentes et donne des indications issues d'un article de 2014 par Postema et Wilde [92].

Les principales formules utilisées pour le calcul de l'intervalle QT corrigé (QTc) sont :

Bazett QTcB		Fridericia QTcF			
$\frac{QT (s)}{\sqrt{RR}}$		$\frac{QT (s)}{\sqrt[3]{RR}}$			
Framingham QTcFram		Hodges QTcH		Rautaharju QTcR	
$QT + 0.154 \times (1 - RR)$		$QT + 1.75 \times (HR - 60)$		$QT - 0.185 (RR - 1) + k$	

*Tableau 5 : Formules de calcul de l'intervalle QT corrigé (QTc)*

Avec RR : Intervalle de temps entre deux ondes R successives, HR : rythme cardiaque (réciproque de RR), k = +0.006 sec pour les hommes, +0 sec pour femmes et enfants < 12 ans [93-97].

La formule la plus utilisée aujourd'hui, malgré ses critiques, reste la formule de Bazett qui permet la plus grande discrimination pronostique et permet un diagnostic malgré la présence de béta-bloquants, surtout dans les SQT1 et 2. Cependant, l'intervalle QT est légèrement surestimé en comparaison avec d'autres méthodes de calcul. La formule de Bazett reste le gold standard bien que les formules de Fridericia et Framingham puissent être plus performantes en contexte clinique [98-100].

En plus d'un intervalle QT prolongé, les patients atteints d'un SQT1 peuvent présenter des anomalies morphologiques de l'onde T. Ces ondes T anormales sont décrites comme biphasiques, larges, crantées et alternant d'un battement à l'autre [101].

Les patients atteints de LQT1 présentent généralement une onde T lisse, à base large, présente dans la plupart des dérivations, et particulièrement évidente dans les

dérivations précordiales. L'onde T a généralement une amplitude normale à relativement élevée et souvent aucun début distinct.

Les patients LQT2 présentent généralement des ondes T de faible amplitude, qui sont entaillées ou bifides chez environ 60 % des porteurs. L'onde T bifide peut être confondue avec un complexe T-U ; cependant, contrairement aux ondes U, les ondes T bifides sont généralement présentes dans la plupart des 12 dérivations de l'ECG.

Les patients LQT3 présentent souvent des ondes T tardives, étroites, en pointe et/ou biphasiques avec un segment ST isoélectrique prolongé. Parfois, l'onde T est pointue et asymétrique avec une pente descendante raide. Ces profils d'ondes ST-T peuvent être observés chez 88 % des porteurs de LQT1 et LQT2 et chez 65 % des porteurs de LQT3 [102, 103].



Figure 14 : Représentation des tracés ECG pour les SQTL1, 2 et 3 [104].

Aucun profil d'onde T spécifique n'a été suggéré dans les syndromes LQT5 et LQT6. Les anomalies des ondes T-U, telles que les ondes T biphasiques suivant de longues pauses comme celles que l'on trouve dans le syndrome LQT2, sont couramment observées dans le syndrome LQT4. Les ondes U élargies et séparées de l'onde T sont considérées comme des caractéristiques ECG du syndrome LQT7. Un allongement sévère de l'intervalle QT et une alternance macroscopique des ondes T peuvent être observés dans le syndrome LQT8.

L'analyse quantitative de la morphologie de l'onde T dans la dérivation V6 s'est avérée, dans un rapport récent, capable de distinguer les patients atteints de LQTS génétiquement prouvé des témoins appariés et permet même d'identifier plus de 80 % des patients atteints de LQTS, malgré un QTc normal au repos [105].

En cas d'incertitude, des tests spécifiques peuvent permettre d'identifier des porteurs de variants. Lors d'un test à l'effort, il est possible d'évaluer la repolarisation cardiaque en réponse à une augmentation et une diminution de la fréquence cardiaque. Une réponse inadaptée est fréquemment observée chez les patients porteurs d'un SQT1 [106, 107].

La surveillance cardiaque en ambulatoire via un Holter, bien que non suffisamment standardisée pour servir d'évaluation primaire, peut être parfois utilisée pour détecter des modifications de l'intervalle QT ou de l'onde T [108].

Cette surveillance Holter permet notamment de distinguer des chronotypes d'allongement du QT selon le type de SQT1. Par exemple, les patients atteints d'un SQT1 sont plus susceptibles de présenter un allongement du QT pendant la journée, lorsque le tonus sympathique est élevé. Les patients SQT2 présentent quant à eux un allongement de l'intervalle QT plus la nuit que le jour. C'est dans la discrimination entre les différents types de SQT1 que l'Holter prend son sens comme outil diagnostique [109, 110].

L'adaptation de l'intervalle QT aux changements de la fréquence cardiaque est altérée dans le SQT1. Cette inadaptation est aggravée lors de changements de fréquence cardiaque soudains et brutaux. Le passage rapide d'un patient en position debout depuis une station assise engendre une stimulation sympathique qui affecte l'intervalle QT indépendamment de la tachycardie induite et concomitante. Ce test est facile à réaliser et peut être utilisé en complément des autres tests de référence [111]. Il est intéressant de noter que la position debout est considérée comme un déclencheur de syncope chez un tiers des patients symptomatiques du SQT1 [112].

Les tests d'exercice peuvent être utilisés pour évaluer l'adaptation de l'intervalle QT à la fréquence cardiaque. Le protocole d'exercice le plus utilisé est la mesure du QTc à 4 minutes de récupération après un exercice d'intensité maximale. Un comportement de l'intervalle QTc spécifique au gène pendant l'exercice a été signalé. Les mutations génétiques du LQT1 entraînent une réduction de l'amplitude des  $I_{Ks}$ , l'un des courants  $K^+$  dominants responsables de la repolarisation, en particulier à des fréquences cardiaques rapides. L'atténuation des  $I_{Ks}$  entraîne un défaut d'adaptation de l'intervalle QT (c'est-à-dire un défaut de raccourcissement) en réponse à l'augmentation de la fréquence cardiaque. Un allongement paradoxal et inadapté de l'intervalle QTc pendant la phase de récupération (QTc supérieur à 470 millisecondes

ou  $\Delta QTc$  [ $QTc$  à 3 minutes de récupération moins le  $QTc$  de base en position couchée] supérieur à 30 millisecondes) distinguait les patients présentant un LQT1 manifeste ou caché des sujets normaux et de ceux présentant les génotypes LQT2 et LQT3 [106, 113, 114].

Des modifications du rythme cardiaque peuvent aussi être provoquées à l'aide d'adrénaline. Cependant, le rythme ainsi obtenu peut être variable et l'induction de changements marqués dans la morphologie de l'onde T peut affecter l'interprétation de ce test. L'injection d'adrénaline peut être cependant considérée pour des patients ne pouvant pas réaliser de test d'effort [115].

### 3.5 Génétique

Comme noté plus haut, seul le test génétique permet de diagnostiquer avec certitude le SQTLC. L'identification de la mutation spécifique causant la maladie peut potentiellement guider le choix thérapeutique, améliorer les mesures de mitigation du risque et faciliter la prise en charge de la famille dans son ensemble. De plus, les tests génétiques familiaux peuvent permettre d'identifier un SQTLC non diagnostiqué chez des personnes ayant un intervalle QT normal.

Selon la rigueur de l'évaluation clinique, le rendement des tests génétiques positifs dans le cas du SQTLC varie de 50% à 80%, et est le plus élevé chez les personnes testées ayant la plus forte probabilité clinique. A noter qu'il existe un risque de résultats faussement négatifs. En effet les difficultés techniques du génotypage, les variants non codants ou des mutations sur des gènes non encore associés à la maladie et donc non recherchés sont tout autant de facteurs pouvant induire un faux négatif [116-118].

Un test génétique complet ou cible pour les trois principaux types de SQTLC (SQTLC1, 2 et 3) est recommandé pour les patients symptomatiques présentant un fort indice clinique de suspicion de SQTLC, et pour les patients présentant un allongement de l'intervalle QT en l'absence de causes secondaires pouvant provoquer un allongement du QT.

Aujourd'hui, 21 phénotypes de SQTLC, présentés dans le tableau 6, ont été définis avec 21 gènes identifiés.

Ces gènes codent en majorité des protéines canalaire. Certaines d'entre elles

ont été décrites au chapitre précédent. Ces mutations entraînent une modification des courants ioniques en modifiant les influx ou efflux d'ions en affectant le fonctionnement physiologique normal des canaux impactés. Cette modification se traduit par un allongement de la durée des phases 2 et 3 du potentiel d'action cardiaque, induisant ainsi l'allongement de l'intervalle QT et les anomalies de morphologie de l'onde T recherchés lors du diagnostic initial de la maladie.

La majorité des personnes affectées par un syndrome du QT long sont atteintes du SQT1, 2 et 3 (60 à 75 %). Les autres sont des cas beaucoup plus rares et parfois plus graves. Les SQT « syndromiques » sont souvent dus à des mutations multiples, entraînant un phénotype plus sévère. Historiquement, les SQT étaient classés selon 4 types :

**Le syndrome de Romano-Ward :** Phénotype clinique englobant les SQT 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 et 16. Transmission principalement autosomique dominante. Il correspond à 89% des formes de SQT. Aujourd'hui, ces phénotypes sont aussi qualifiés de formes non syndromiques pour les différencier des formes syndromiques plus graves et multiorganiques / multisystèmes. Le syndrome de Romano-Ward n'affecte que le cœur [64, 65, 119].

**Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen :** Phénotype clinique caractérisé par une surdité de perception congénitale, bilatérale, profonde et neurosensorielle, ainsi qu'un QT long et des tachyarythmies ventriculaires pouvant provoquer des syncopes. Les patients atteints de ce syndrome sont à haut risque de mort subite cardiaque. Ce syndrome est rare, transmis de façon récessive, et touche moins d'1 personne sur 1 000 000. Le syndrome fut rapporté pour la première fois par Jervell et Lange-Nielsen en 1957 comme précisé quelques paragraphes plus hauts [63]. Levine et Woodworth en 1958 ont décrit un cas similaire d'un jeune garçon de 13 ans, lui aussi atteint de surdité et de mutisme [120]. Les gènes KCNE1 et KCNQ1 sont tous les deux impliqués dans le LQT1 et les JLNS. C'est le caractère homozygote des mutations qui entraîne le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen. Les patients atteints de ce syndrome ont un phénotype cardiaque plus sévère et subissent des événements cardiaques très tôt dans leur vie : 15 % d'entre eux avant l'âge d'un an, 50 % à 3 ans et 90 % à 18 ans. Une mort subite cardiaque survient chez plus de 25 % des patients, même pris en charge par un traitement médical [119, 121].

**Le syndrome d'Andersen-Tawil :** Le syndrome d'Andersen-Tawil est causé par la mutation hétérozygote du gène *KCNJ2* sur le chromosome 17q24. Il est transmis de façon autosomale dominante. Le syndrome est caractérisé par une triade spécifique : des paralysies périodiques dépendantes du niveau de potassium, une arythmie ventriculaire et une dysmorphie faciale ou du squelette spécifique. Il ne faut pas confondre le syndrome d'Andersen-Tawil avec la maladie d'Andersen (ou amylopectinose), un déficit en enzyme branchante du glycogène [122].

**Le syndrome de Timothy :** Le syndrome de Timothy est causé par une mutation hétérozygote du gène *CACNA1C* sur le chromosome 12p13. Une mutation de ce gène peut aussi causer le syndrome de Brugada ou un SQT/L8. Ce syndrome est caractérisé par une défaillance multiorganique, incluant des arythmies fatales, une syndactylie, des maladies du cœur congénitales, une immunodéficience, des hypoglycémies intermittentes, des anomalies cognitives et des troubles du spectre autistique [123].

Aujourd'hui, cette nomenclature n'est plus utilisée. Les dernières avancées concernant les SQT/L permettent de mieux différencier les différents types de SQT/L qui possèdent chacun leurs spécificités. Nous allons présenter les différents syndromes du QT long en fonction des canaux impactés.

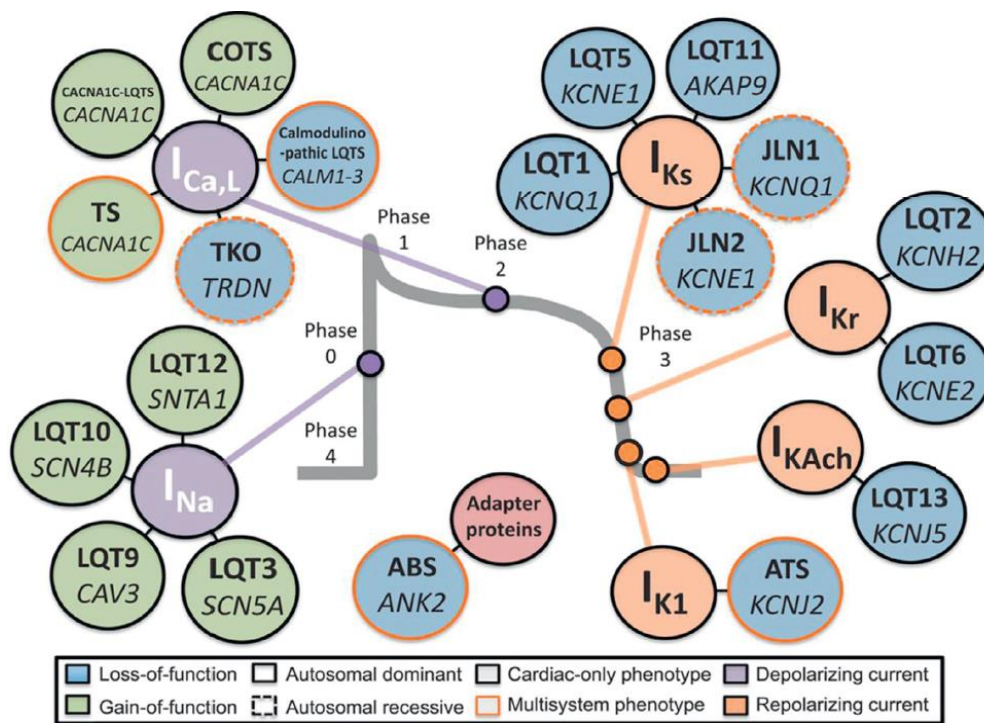


Figure 15 : Représentation des différents types de syndromes du QT long et leur impact phénotypique sur le potentiel d'action cardiaque [1].



Catégorie	Gène	Sous-type LQTS	Historique	Protéine	Effet fonctionnel	Mode de transmission	Fréquence	Niveau de preuve
SQTL non syndromique majeur	KCNQ1	LQT1	LQT1	Canal K+ Iks sous-unité $\alpha$ (KvLQT1, Kv7.1)	Réduction Iks	AD ; AR	30-35%	Définitif
	KCNH2	LQT2	LQT2	Canal K+ Ikr sous-unité $\alpha$ (hERG, Kv11.1)	Réduction Ikr	AD	25-30%	Définitif
	SCN5A	LQT3	LQT3	Canal Na+ sous-unité $\alpha$ (Nav1.5)	Augmentation INa	AD	5-10%	Définitif
SQTL non syndromique mineur	AKAP9	AKAP9-LQTS	LQT11	Yotiao	Diminution Iks	AD	< 1%	Contesté
	CACNA1C	CACNA1C-LQTS	LQT8	Canal Ca2+ voltage dépendant type L (Cav1.2)	Augmentation Ica,L	AD	1-2%	Modéré
	CALM1	CALM1-LQTS	LQT14	Calmoduline 1	Augmentation IcaL (CDI défectueux)	AD ; sporadique	1-2%	Définitif
	CALM2	CALM2-LQTS	LQT15	Calmoduline 2	Augmentation IcaL (CDI défectueux)	AD ; sporadique	1%	Définitif
	CALM3	CALM3-LQTS	LQT16	Calmoduline 3	Augmentation IcaL (CDI défectueux)	AD ; sporadique	1%	Définitif
	CAV3	CAV3-LQTS	LQT9	Cavéoline 3	Augmentation INa	AD	< 1%	Limité
	KCNE1	KCNE1-LQTS	LQT5	Canal K+ sous-unité $\beta$ (Kv7.1, MinK)	Réduction Iks	AD	< 1%	Limité
	KCNE2	KCNE2-LQTS	LQT6	Canal K+ sous-unité $\beta$ (Kv11.1, MiRP1)	Réduction IKr	AD	< 1%	Contesté
	KCNJ5	KCNJ5-LQTS	LQT13	Canal K+ a courant rectifiant entrant (Kir3.4)	Réduction IK,Ach	AD	< 1%	Contesté
	SCN4B	SCN4B-LQTS	LQT10	Canal Na+ sous-unité $\beta$ 4 (Nav1.5)	Augmentation INa	AD	< 1%	Contesté
	SNTA1	SNTA1-LQTS	LQT12	Syntrophine- $\alpha$ 1	Augmentation INa	AD	< 1%	Contesté
Syndrome Ankyrin-B	ANK2	ABS	LQT4	Ankyrine B	Localisation aberrante du transporteur/canal ionique	AD	< 1%	Contesté
Syndrome de Timothy cardiaque exclusif	CACNA1C	COTS	N/A	Canal Ca2+ voltage dépendant type L (Cav1.2)	Augmentation Ica,L	AD	1%	Modéré
Syndrome de Jervell et Lange-Nielson	KCNQ1	JLNS1	JLNS1	Canal K+ Iks sous-unité $\alpha$ (KvLQT1, Kv7.1)	Réduction Iks	AR	Très rare	Définitif
	KCNE1	JLNS2	JLNS2	Canal K+ sous-unité $\beta$ (Kv7.1, MinK)	Réduction Iks	AR	Très rare	Limité
Syndrome d'Andersen-Tawil	KCNJ2	ATS1	LQT7	Canal K+ IK1 (Kir2.1)	Réduction IK1	AD	< 1%	Définitif (Limité lorsque non syndromique)
Syndrome de Timothy	CACNA1C	TS1	LQT8	Canal Ca2+ voltage dépendant type L (Cav1.2)	Augmentation Ica,L (VDI ralenti)	Sporadique ; mosaïsme AD	Très rare	Définitif
Triadin knockout syndrome	TRDN	TKOS	N/A	Triadine	Probable augmentation IcaL (perturbation CRU)	AR ; sporadique	2%	Fort

Tableau 6 : Liste des Syndromes du QT Long.

## 3.6 Mutations impactant les courants potassiques

Tout comme pour le premier chapitre, les éléments concernant les canaux potassiques, sodiques et calciques que nous allons étudier sont principalement basés sur les livres de référence cités ci-dessous ainsi que sur des publications référencées dans le texte :

- Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, par Douglas Zipes, Jose Jalife, et William Stevenson [1]
- Clinical Arrhythmology and Electrophysiology – A Companion to Braunwald's Heart Disease – par Ziad Issa, John Miller, Douglas Zipes [2]
- Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, par Douglas P. Zipes & Peter Libby & Robert O. Bonow & Douglas L. Mann & Gordon F Tomaselli [3]

### 3.6.1 Structure et physiologie générale des canaux potassiques

Les canaux potassiques cardiaques sont des protéines membranaires qui permettent le mouvement passif des ions  $K^+$  à travers la membrane cellulaire le long de leur gradient électrochimique. La sous-unité conductrice d'ions formant un pore est généralement appelée sous-unité  $\alpha$ . L'oxygène carbonyle de la chaîne principale apporté par la séquence tripeptidique Glycine-Tyrosine-Glycine et les oxygènes de la chaîne latérale de la thréonine dans la séquence TXGYG Thréonine-X-Glycine-Tyrosine-Glycine (où X représente un acide aminé variable) sont communs aux pores de tous les canaux  $K^+$ . Ils constituent le motif de signature permettant de déterminer la sélectivité des ions  $K^+$  [124]. Tout comme les canaux  $Na^+$ , un mécanisme de gating contrôle la commutation entre l'état ouvert-conducteur et fermé-non-conducteur.

Les canaux  $K^+$  représentent la classe la plus diverse de canaux ioniques cardiaques. La diversité des courants  $K^+$  dépasse le nombre de gènes de canaux  $K^+$  identifiés. Les explications de cette diversité incluent l'épissage alternatif des gènes, les modifications post-traductionnelles, l'assemblage hétérologue des sous-unités  $\beta$  au sein d'une même famille et l'assemblage avec des sous-unités  $\beta$  accessoires qui modulent les propriétés des canaux. Même de petites différences dans la composition

des canaux donnent lieu à une diversité fonctionnelle importante [125].

Les canaux  $K^+$  cardiaques peuvent être classés en deux catégories : les canaux voltage dépendants ( $K_v$ ) et les canaux ligand-dépendants. Dans les canaux  $K_v$ , l'ouverture du pore est couplée au mouvement d'un capteur de tension à l'intérieur de la membrane. Les canaux  $K_v$  sont à l'origine des courants suivants :

- $I_{to}$  : courant transitoire sortant à activation et inactivation rapide
- $I_{Kur}$  : courant ultrarapide
- $I_{Kr}$  : courant rapide
- $I_{Ks}$  : courant lent

Pour les canaux ligands dépendants, l'ouverture du pore est conditionnée à la liaison d'une molécule organique, y compris pour les canaux activés par la diminution de la concentration intracellulaire d'adénosine triphosphate ( $K_{ATP}$ ) ou d'acétylcholine ( $K_{Ach}$ ). D'autres classes de canaux potassiques répondent à des stimuli différents, y compris les changements de concentration intracellulaire de  $Ca^{2+}$  ou de protéines G [126].

Il est possible de classer les sous-unités a des canaux potassiques en trois familles différentes :

- Les canaux constitués de six segments transmembranaires et d'un seul pore. Il s'agit de l'architecture typique des canaux voltages dépendants.
- Les canaux contenant deux segments transmembranaires (M1 et M2) et un seul pore. Cette architecture est typique des canaux rectificateurs entrants  $K^+$  (canaux  $K_{ir}$ ), incluant les canaux  $K_1$ ,  $K_{ATP}$  et  $K_{Ach}$ . Ces canaux sont à l'origine de courants potassiques plus entrants que sortants et jouent un rôle important dans la détermination du potentiel membranaire de repos.
- Les canaux constitués de quatre segments transmembranaires et deux pores ( $K_2P$ ).

Les canaux potassiques voltage-dépendants sont formés de quatre sous-unités  $\alpha$  identiques (homotétramères) ou d'une combinaison de quatre sous-unités  $\alpha$  différentes (hétérotétramères).

Chaque sous unité  $\alpha$  contient un domaine constitué de six segments membranaires (S1 à S6) reliés entre eux par des boucles peptidiques alternativement intracellulaires et extracellulaires. Les extrémités N-terminale et C-terminale sont situées du côté intracellulaire. Les hélices S1-S4 comprennent le domaine de détection

de tension, où l'hélice S4, avec ses résidus d'arginine chargés positivement, détecte les changements de potentiel de la membrane. La région centrale du pore conducteur d'ions est formée par les segments S5 et S6, ainsi que par le segment de liaison S5-S6 appelé le segment P. Le segment de liaison S5-S6 est responsable de la sélectivité de l'ion  $K^+$ . De plus, la boucle cytoplasmique entre S4 et S5 joue un rôle important dans le couplage entre le capteur de tension et le pore et dans le gating dépendant du voltage. De plus, la boucle cytoplasmique entre S4 et S5 joue un rôle important dans le couplage entre le capteur de tension et le pore et dans le gating dépendant du voltage. La boucle cytoplasmique entre S2 et S3 joue également un rôle dans le gating du canal. Le domaine COOH-terminal contient quatre hélices intracellulaires appelées A-D. Un large éventail de fonctions a été attribué à ce domaine, notamment la liaison à la calmoduline, l'interaction avec les autres sous-unités et les protéines d'échafaudage, ainsi que l'assemblage et le trafic des canaux.

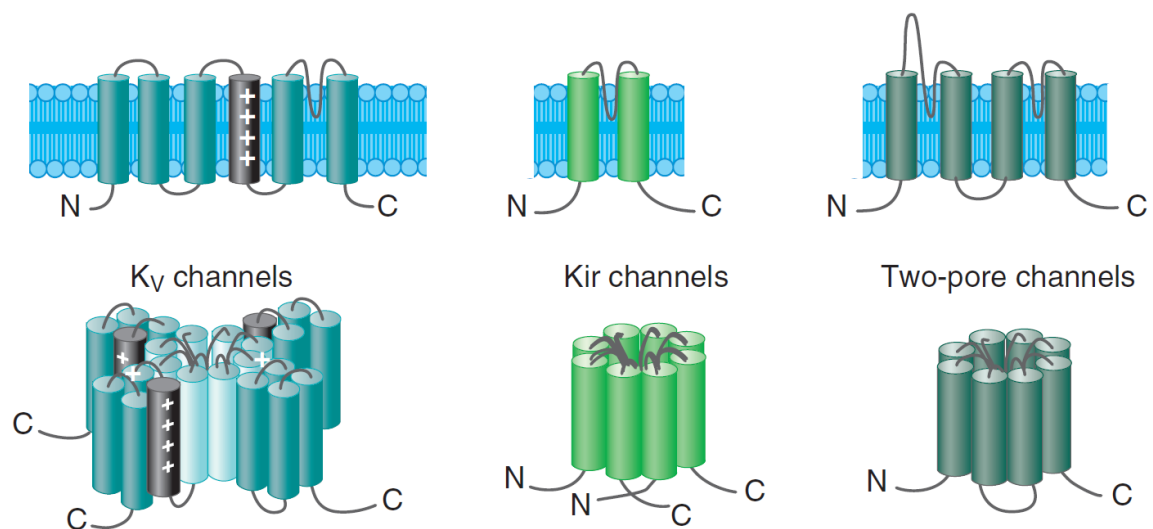


Figure 16 : Représentation schématique des différentes familles de canaux  $K^+$  [1]

Bien que l'assemblage de sous-unités  $\alpha$  soit suffisant pour générer un courant  $K^+$  dans des systèmes hétérologues, l'assemblage d'un tétramère fonctionnel nécessite la présence de nombreuses autres unités auxiliaires. Dans la plupart des cas, les sous-unités auxiliaires s'associent avec les sous-unités  $\alpha$  permettent de moduler l'expression à la surface cellulaire, la cinétique de gating et la sensibilité aux substances chimiques. En majorité, les sous-unités  $\beta$  s'assemblent avec les sous-unités  $\alpha$  pour donner un complexe  $\alpha 4\beta 4$ . Les sous-unités  $\beta$  sont un groupe diversifié de molécules incluant :

- Les protéines cytoplasmiques interagissant avec les domaines cellulaires des sous-unités  $\alpha$  (par exemple :  $K_v\beta 1$  à  $K_v\beta 4$ ,  $K_{CHIP}$ , et  $K_{ChAP}$ )
- Des protéines transmembranaires simples encodées par la famille de gènes KCNE (ex : minK et les protéines apparentées à minK [MiRP])
- Les protéines de transport ATP-binding cassette (par exemple, les récepteurs des sulfonylurées [SUR]).

Comme les canaux  $Na^+$  ( $Nav$ ) et  $Ca^{2+}$  ( $Cav$ ) voltage-dépendants, les canaux  $K_v$  fluctuent typiquement entre des états conformationnels distincts en réponse aux changements de tension à travers la membrane cellulaire (gating voltage-dépendant). Le canal  $K_v$  s'active (s'ouvre) lors de la dépolarisation de la membrane, permettant ainsi le passage rapide des ions  $K^+$  à travers la membrane. Après l'ouverture, le canal subit une transition conformationnelle en fonction du temps vers un état stable non conducteur (inactivé). Les canaux inactivés sont incapables de se rouvrir, même si la tension transmembranaire est favorable, à moins qu'ils ne « récupèrent » de leur inactivation (c'est-à-dire qu'ils passent à l'état fermé) lors de la repolarisation de la membrane. Les canaux fermés sont non conducteurs mais peuvent être activés lors de la dépolarisation de la membrane.

Trois types mécaniquement distincts d'inactivation du canal  $K_v$  qui sont associés à des domaines moléculaires distincts ont été identifiés : N-type, C-type et plus rarement U-type.

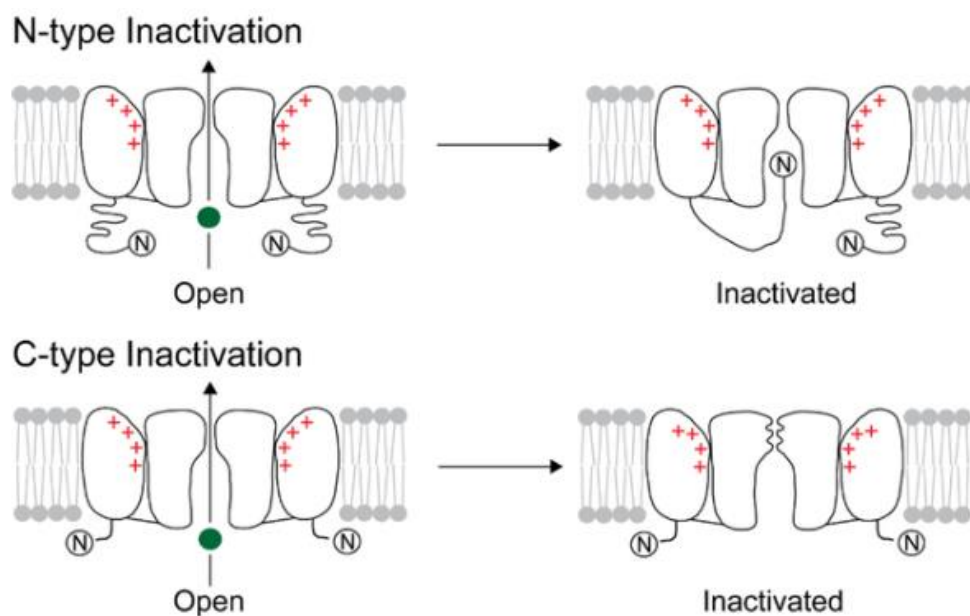
L'inactivation N-type (aussi appelée "ball and chain") implique l'occlusion physique de la bouche intracellulaire du pore du canal par la liaison d'un petit groupe d'acides aminés (" boule d'inactivation attachée à une chaîne ") à l'extrémité N-terminale.

L'inactivation C-type implique des changements de conformation dans l'ouverture externe du pore. L'inactivation C-type existe dans presque tous les canaux  $K^+$  et peut se comparer à une lente constriction du pore. Ce processus d'inactivation semble être indépendant du voltage, couplé à l'ouverture du canal, et généralement plus lent que l'inactivation N-type. La récupération de l'inactivation C-type est relativement lente et faiblement dépendante du voltage. Il est important de noter que le taux d'inactivation et de récupération C-type peut être fortement influencé par d'autres facteurs. L'inactivation C-type est fortement accélérée par l'inactivation N-

type, et est favorisée par les ions  $H^+$  extracellulaires. Contrairement à l'inactivation N-type, l'inactivation C-type est empêchée par les ions  $K^+$  extracellulaires qui se fixent sur la face du pore. Ces interactions font de l'inactivation C-type un processus biophysique important dans la régulation de l'activité électrique répétitive et la détermination de certaines propriétés physiologiques telles que la réfractarité, la liaison aux médicaments et la sensibilité aux ions extracellulaires.

L'inactivation U-type se manifeste par la préférence du canal à s'inactiver à partir d'un état pré-ouvert mais non conducteur. Par conséquent, le degré d'inactivation du canal est moins prononcé à des potentiels plus dépolarisés, ce qui donne lieu à un profil d'inactivation dépendant du voltage en forme de U. L'inactivation U-type peut être provoquée lors de mutations au niveau des parties N-terminales des canaux potassiques, proche du site extérieur de liaison du potassium au filtre de sélectivité. Les changements conformationnels exacts qui sous-tendent l'inactivation U-type ne sont toujours pas clairs [127-131].

Il est important de noter qu'il existe une extrême diversité dans les propriétés cinétiques et potentiellement moléculaires de l'inactivation des canaux  $K_v$ , en particulier de l'inactivation C-type.



*Figure 17 : Représentation schématique des inactivations de type N et de type C. On peut voir que les résidus N-terminaux se déplacent pour bloquer le pore du canal dans l'inactivation N-type, et que la conformation de l'ouverture externe du pore change dans l'inactivation C-type [127].*

### 3.6.2 Fonctions des canaux potassiques

Les canaux  $K^+$  constituent un groupe diversifié et ubiquitaire de protéines membranaires qui régulent le flux d'ions  $K^+$  à travers la membrane cellulaire sur le gradient électrochimique et régulent l'Em au repos, la fréquence des cellules pacemakers, ainsi que la forme et la durée du potentiel d'action cardiaque. Comme la concentration d'ions  $K^+$  à l'extérieur de la membrane cellulaire est environ 25 fois inférieure à la concentration intracellulaire, l'ouverture des canaux  $K^+$  génère un courant sortant (dans le sens électrophysiologique du terme un courant sortant fait diminuer le potentiel membranaire) résultant de l'efflux d'ions chargés positivement qui offre un mécanisme pour contrecarrer, amortir ou limiter le front de dépolarisation (phases 1 à 4 du potentiel d'action) déclenché par un influx de cations ( $Na^+$  et  $Ca^{2+}$ ). La variation du niveau d'expression des canaux  $K^+$  qui participent à la genèse du potentiel d'action cardiaque explique les différences régionales de configuration et de durée des potentiels d'action cardiaques, du nœud sinusal et des myocytes auriculaires aux myocytes ventriculaires et à travers la paroi myocardique (endocarde, myocarde moyen et épicarde). En outre, l'expression et les propriétés des canaux  $K^+$  ne sont pas statiques ; la fréquence cardiaque, l'état neurohumoral, les agents pharmacologiques, les maladies cardiovasculaires (hypertrophie et insuffisance cardiaques, infarctus du myocarde) et les arythmies (par exemple la fibrillation auriculaire) peuvent influencer ces propriétés, et elles sous-tendent le changement de configuration du potentiel d'action en réponse à la variation de la fréquence cardiaque et à diverses conditions physiologiques et pathologiques.

### 3.6.3 Mutations impactant le courant $I_{Ks}$ : Courant potassique rectifiant sortant retardé à activation lente

#### 3.6.3.1 Structure et physiologie d' $I_{Ks}$

$I_{Ks}$  est formé par le coassemblage de quatre sous-unités  $\alpha$  formant un pore ( $K_v7.1$ , également connu sous le nom de  $K_vLQT1$ , codé par le gène  $KCNQ1$ ) et de sous-unités  $\beta$  (minK, codé par le gène  $KCNE1$ ).  $I_{Ks}$  est un courant sélectif de  $K^+$  qui s'active très lentement en réponse à la dépolarisation de la membrane à des potentiels

supérieurs à -30 mV et atteint une activation semi-maximale proche de +20 mV.  $I_{Ks}$  a une relation courant-tension linéaire, son temps d'activation est extrêmement lent, plus lent que tout autre courant  $K^+$  connu, et l'amplitude de l'état d'équilibre n'est atteinte qu'avec une dépolarisation de la membrane extrêmement longue. L'inactivation des canaux KCNQ1 est semi-maximale à -18 mV. À son maximum, l'inactivation réduit le courant pleinement activé d'environ 35 %. De plus, contrairement à l'inactivation des autres canaux  $K_v$ , le début de l'inactivation des  $I_{Ks}$  se produit après un délai (un délai d'environ 75 millisecondes à +40 mV). En revanche, lorsque l'inactivation est induite après un rétablissement transitoire des canaux à l'état ouvert, le début de l'inactivation est 10 fois plus rapide. Le mécanisme moléculaire de l'inactivation du canal KCNQ1 est inconnu, mais contrairement à une inactivation classique C-type, l'inactivation du KCNQ1 est indépendante de la concentration extracellulaire de  $K^+$  [132, 133].

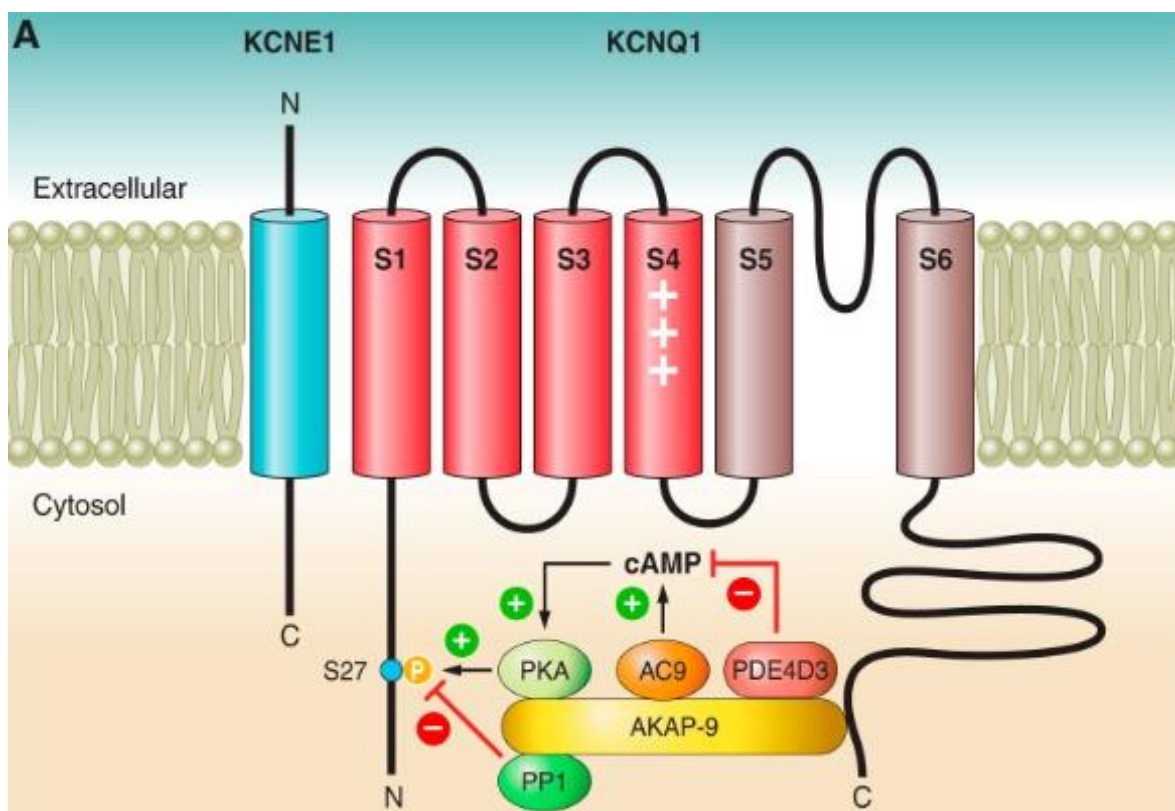


Figure 18 : Représentation du canal potassium KCNQ1 avec une sous-unité  $\beta$  KCNE1 et sa régulation par la PKA.



### 3.6.3.2 Fonctions d' $I_{Ks}$

$I_{Ks}$  contribue à la repolarisation auriculaire et ventriculaire, en particulier pendant les potentiels d'action de longue durée.  $I_{Ks}$  augmente progressivement pendant la phase de plateau du potentiel d'action car son activation est retardée et très lente. En conséquence, la contribution d' $I_{Ks}$  au courant repolarisant net est la plus importante à la fin de la phase de plateau du potentiel d'action cardiaque.  $I_{Ks}$  est exprimé dans tous les types de cellules, mais il est moins présent dans les cellules du midmyocarde. Les cellules myocardiques moyennes ont la plus longue durée de potentiel d'action à travers la paroi myocardique.  $I_{Ks}$  joue un rôle important dans la détermination du raccourcissement du potentiel d'action cardiaque et de l'intervalle QT en fonction de la fréquence cardiaque. Lorsque la fréquence cardiaque augmente,  $I_{Ks}$  augmente car la désactivation des canaux est lente et incomplète pendant la diastole raccourcie. Cela permet aux canaux  $I_{Ks}$  de s'accumuler à l'état ouvert pendant les fréquences cardiaques rapides et de contribuer à la rapidité de la repolarisation. Il est important de noter que  $I_{Ks}$  est fonctionnellement régulé à la hausse lorsque d'autres courants de repolarisation (par exemple,  $I_{Kr}$ ) sont réduits, servant potentiellement de sauvegarde contre la perte de pouvoir de repolarisation. Ainsi, plusieurs mécanismes redondants contribuent à la repolarisation constituant la réserve de repolarisation, dans laquelle  $I_{Ks}$  joue un rôle important [132, 133].

### 3.6.3.3 KCNQ1 – SQT1

Le courant potassium rectifiant sortant retardé à activation lente ( $I_{Ks}$ ) contribue à la repolarisation auriculaire et ventriculaire, en particulier pendant les potentiels d'action de longue durée. Il joue un rôle important dans la détermination et du raccourcissement du potentiel d'action cardiaque en fonction de la vitesse.

Le SQT1 représente entre 30 % et 35 % du total des SQT1, ce qui en fait le phénotype le plus courant.

Des triggers d'activation d'événement cardiaques spécifiques au SQT1 ont pu être identifiés. Les jeunes garçons entre 5 et 15 ans sont les plus à risque lors d'une pratique sportive (en particulier la natation), d'un effort intense ou d'une émotion forte. Les patients males présentent leur premier événement cardiaque beaucoup plus

tôt que les femmes, jusqu'à une inversion après la puberté [134].

Le réflexe d'immersion chez les mammifères, un réflexe qui cause notamment une bradycardie après immersion du visage dans de l'eau froide, est connu pour être moins prononcé avec l'âge et pourrait être responsable des syncopes par activation du nerf vagal. D'un point de vue électrophysiologique, la diminution du rythme cardiaque accentue le gradient transmural de repolarisation et augmente le risque de survenue de torsades de pointes [135].

Les patients atteints du SQT1 présentent une onde T spécifique plus large que pour les autres SQT.

Wang et al. ont identifié en 1996 un gène, appelé alors  $K_vLQT1$ , sur le chromosome 11 (11p15.5), responsable d'une grande partie des SQT. Le SQT1 est causé par des mutations de perte de fonction du gène  $KCNQ1$  (dénomination moderne du gène  $K_vLQT1$ ) qui code pour la sous-unité  $\alpha$  ( $K_v7.1$ ) des  $I_{Ks}$  entrants [136].

Des erreurs dans le nombre de codons des variants alléliques existent à cause de modifications de la séquence de  $KCNQ1$ . Sa longueur normale est de 676 acides aminés. Par exemple, la mutation A341V est une des causes les plus fréquentes du SQT1 [137].

Plusieurs types de défaillances liées à des mutations spécifiques peuvent affecter le fonctionnement physiologique du canal  $KCNQ1$  :

Les défauts de perméation modifient de façon délétère la conformation du filtre de sélectivité du pore, entraînant une diminution de la perméation au  $K^+$ , réduisant de façon significative l'amplitude du courant  $I_{Ks}$ .

Les défauts de gating sont dus à des mutations sur les domaines transmembranaires constituant le pore (S5-S6). Par exemple, certaines mutations entraînent un ralentissement de l'activation du canal, tandis que d'autres peuvent bloquer le canal en mode « ouvert ». En plus des mutations altérant le pore, certaines mutations modifient l'hélice voltage sensitive du domaine S4. Ces mutations altèrent le gating du canal, entraînant un shift du courant  $I_{Ks}$  vers des potentiels de membrane plus dépolarisés. D'autres mutations sur les domaines transmembranaires S1 à S3 modifient aussi le courant  $I_{Ks}$  vers des potentiels plus positifs, une activation plus lente, et une désactivation plus rapide, tous entraînant une diminution de l'ouverture du canal [138].

Des défauts d'adressage des canaux à la membrane plasmique peuvent être

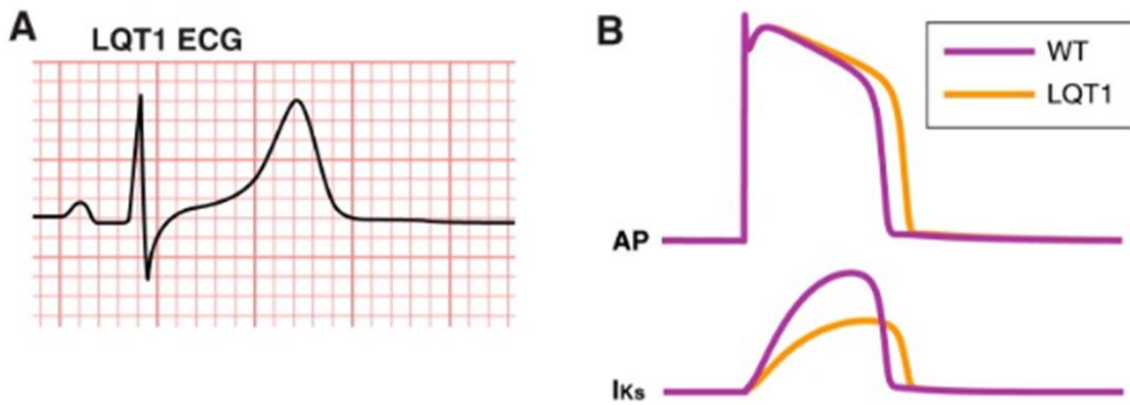


Figure 19 : (A) Représentation schématique d'un tracé ECG spécifique au SQTL1. On retrouve la forme large de l'onde T. (B) Représentation de l'augmentation de la durée du potentiel d'action cardiaque (en haut) et de la diminution d'activité du courant  $I_{Ks}$  (en bas) [1].

provoqués par des mutations. Cela entraîne une diminution de l'expression des canaux  $K_v7.1$  et réduit donc le courant  $I_{Ks}$  [139].

Des défauts de signalisation médiés par la Pka peuvent aussi être impactés par des mutations, et entraînent une prolongation de l'intervalle QT. Par exemple, certaines mutations peuvent modifier un point de binding de AKAP-9, empêchant le courant  $I_{Ks}$  d'être stimulé par l'AMPc, diminuant la réponse au stress et dont la repolarisation des potentiels d'action cardiaques [138].

#### 3.6.3.4 KCNE1-LQTS – SQTL5

Le SQTL5 est causé par des mutations de perte de fonction du gène KCNE1, qui code pour minK, une sous-unité  $\beta$  du canal potassique voltage-dépendant  $K_v7.1$ , responsable du courant  $I_{Ks}$ . Cette perte de fonction entraîne une diminution du courant  $I_{Ks}$ . Ces mutations peuvent modifier la cinétique de « gating », l'adressage à la membrane de la sous-unité  $\beta$ , et l'interaction entre KCNE1 et KCNQ1 [138].

#### 3.6.3.5 AKAP9-LQTS – SQTL11

Le SQTL11 est causé par des mutations de perte de fonction du gène AKAP9, qui code pour une protéine d'ancrage de l'A-kinase (Yotiao), protéine faisant partie intégrante du complexe macromoléculaire des  $I_{Ks}$ . La présence de Yotiao est nécessaire pour la réponse physiologique des  $I_{Ks}$  à la stimulation  $\beta$ -adrénergique. Les mutations

sur AKAP9 réduisent les interactions entre Yotiao et le canal  $I_{Ks}$  ( $K_v7.1$ ), empêchant la réponse fonctionnelle des  $I_{Ks}$  à l'AMPC et à la stimulation adrénérgique, provoquant une diminution des  $I_{Ks}$  [138].

### **3.6.3.6 JLNS1 / JLNS2 – Syndrome de Jervell et Lange-Nielson 1 et 2**

Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (JLNS) se caractérise par une perte auditive neurosensorielle bilatérale profonde congénitale et un QTc long, généralement >500 msec. Une anémie ferriprive et un taux élevé de gastrine sont également des caractéristiques fréquentes du JLNS. La présentation classique du SLNJ est celle d'un enfant sourd qui connaît des épisodes de syncope pendant des périodes de stress, d'exercice ou de peur. Cinquante pour cent des individus atteints de JLNS ont eu des événements cardiaques avant l'âge de trois ans. Plus de la moitié des enfants non traités atteints du JLNS meurent avant l'âge de 15 ans [140].

### **3.6.4 Mutations impactant le courant $I_{Kr}$ : Courant potassique rectifiant sortant retardé à activation rapide**

#### **3.6.4.1 Structure et physiologie d' $I_{Kr}$**

Le pore conducteur d'ions des canaux produisant le courant  $I_{Kr}$  est formé par le coassemblage de quatre sous-unités  $\alpha$  formant un pore ( $K_v11.1$ , codé par KCNH2) et de sous-unités  $\beta$  (MiRP1, codé par KCNE2). KCNH2 est également connu sous le nom de gène HERG (human-ether-a-go-go-related gene). Le nom amusant de HERG provient de la similitude entre ce gène et le locus EAG ("ether-a-go-go") de la drosophile *Drosophila melanogaster*. Certaines *D. melanogaster* présentant une mutation dans le locus EAG ont un comportement de secouage de jambes pendant l'anesthésie à l'éther, tout comme les go-go dancers dans un théâtre ou une discothèque [141].

Le courant généré par les canaux HERG présente une dépendance inhabituelle vis-à-vis de la tension. Contrairement aux  $I_K$ ,  $I_{Kr}$  s'active relativement rapidement (de l'ordre de quelques dizaines de millisecondes) lors de la dépolarisation de la membrane. L'activation de  $I_{Kr}$  se produit avec une forte dépendance au voltage et

atteint une activation semi-maximale à un voltage de membrane d'environ -20 mV. La magnitude de  $I_{Kr}$  augmente en fonction de  $E_m$  jusqu'à environ 0 mV, mais elle diminue avec une dépolarisation plus forte (supérieure à 0 mV), ce qui entraîne une pente négative de la relation courant-tension. Pendant la repolarisation du potentiel d'action,  $I_{Kr}$  récupère rapidement de l'inactivation, provoquant ainsi le pic du courant à -40 mV. L'amplitude du courant de queue lors de la repolarisation dépasse celle du courant pendant l'impulsion de dépolarisation. La dépendance inhabituelle de  $I_{Kr}$  vis-à-vis de la tension résulte d'un processus d'inactivation rapide C-type dépendant de la tension, qui limite le flux de  $K^+$  vers l'extérieur à des tensions positives. L'important courant de queue lors de la repolarisation à partir de tensions positives résulte de la récupération rapide des canaux inactivés dans un état conducteur. Lors de la repolarisation, les canaux HERG se désactivent (se ferment) par un processus lent, indépendant de la tension (contrairement au processus d'inactivation dépendant de la tension) [132, 142]. Contrairement à la plupart des canaux  $K_v$ , les canaux HERG présentent une rectification vers l'intérieur. La rectification décrit la propriété d'un canal ionique de permettre aux courants de circuler préférentiellement dans un sens ou de limiter les courants de circuler dans l'autre sens. En d'autres termes, la conductivité des canaux transportant de tels courants n'est pas constante mais est modifiée selon le potentiel membranaire  $E_m$ . Un canal qui se redresse vers l'intérieur est un canal qui fait passer le courant (charge positive) plus facilement dans la cellule. Cette propriété est essentielle pour limiter la conductance  $K^+$  sortante pendant la phase de plateau du potentiel d'action cardiaque. Pour les canaux  $K_{ir}$  typiques, la rectification provient du blocage du pore du canal par les polyamines intracellulaires. Le mécanisme de rectification vers l'intérieur des canaux HERG est une inactivation très rapide qui se développe à des potentiels beaucoup plus négatifs (-85 mV) que l'activation du canal (-20 mV). L'inactivation des canaux HERG ressemble à l'inactivation C-type d'autres canaux  $K_v$  dans sa sensibilité aux cations extracellulaires (y compris  $K^+$  et  $Na^+$ ) et au tétraéthylammonium (TEA), et aux mutations du segment P. Cependant, le comportement de gating est distinct de celui des autres canaux. Premièrement, l'inactivation du canal est beaucoup plus rapide que l'activation voltage-dépendante, ce qui entraîne sa rectification caractéristique. Deuxièmement, l'inactivation du HERG présente une dépendance intrinsèque au voltage. Comme pour l'inactivation classique C-type, l'augmentation de la concentration de  $K^+$  extracellulaire ralentit l'inactivation

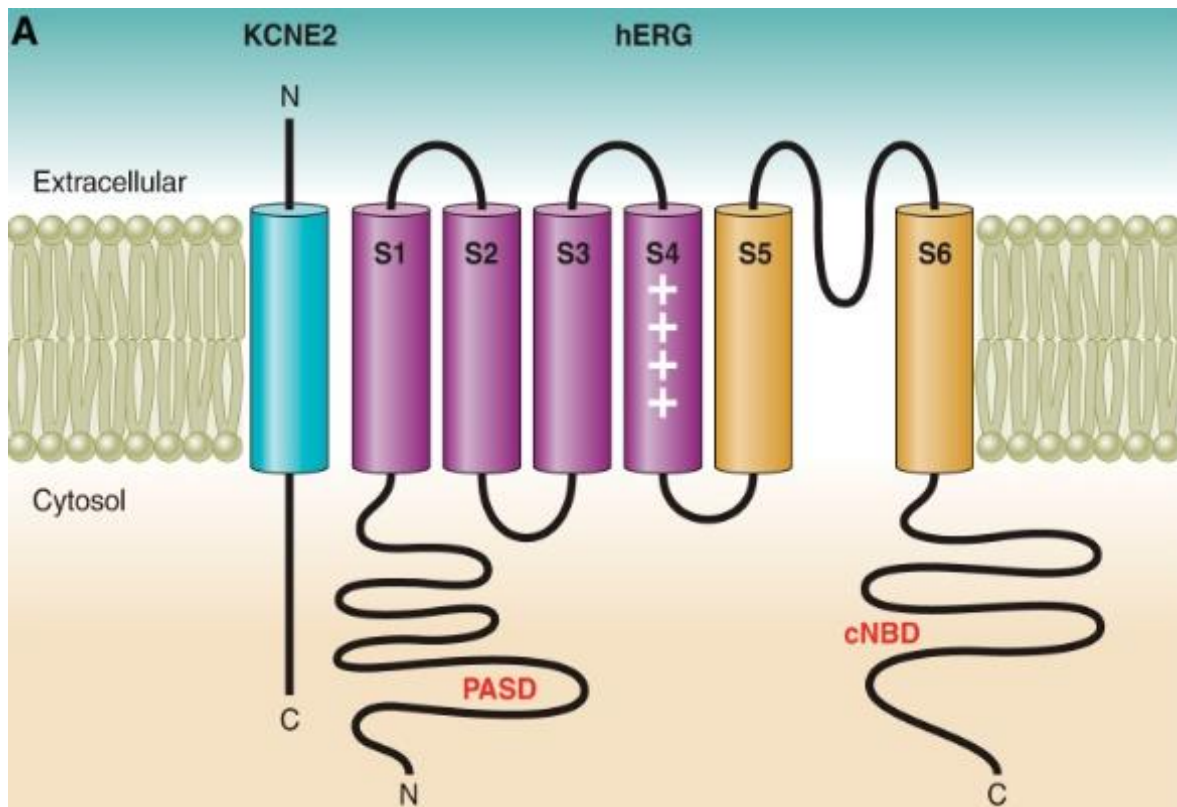


Figure 20 : Représentation du canal potassium  $K_v11.1$  (hERG) avec une sous-unité  $\beta$  KCNE2 [1].

C-type du canal HERG, un effet qui semble résulter de l'occupation du filtre de sélectivité du pore par le  $K^+$  [132, 142].

### 3.6.4.2 Fonctions d' $I_{Kr}$

$I_{Kr}$  est le principal courant de repolarisation à la fin de la phase de plateau dans la plupart des cellules cardiaques et joue un rôle important dans le contrôle de la durée et de l'excentricité du potentiel d'action cardiaque.  $I_{Kr}$  est exprimé de manière différentielle, avec des niveaux élevés dans l'oreillette gauche et dans l'endocarde ventriculaire.  $I_{Kr}$  s'active relativement rapidement lors de la dépolarisation de la membrane et permet la diffusion vers l'extérieur d'ions  $K^+$  en fonction de son gradient électrochimique, mais l'inactivation voltage-dépendante qui suit est très rapide. Par conséquent, seul un nombre limité de canaux reste à l'état ouvert, tandis qu'une fraction considérable réside à l'état inactivé non conducteur. L'inactivation rapide dépendante de la tension limite le courant sortant à travers le canal à des tensions positives et aide ainsi à maintenir la phase de plateau qui contrôle la contraction et

empêche l'excitation prématurée.

Cependant, lorsque la tension devient moins positive à la fin de la phase de plateau de la repolarisation, les canaux récupèrent rapidement de l'inactivation, ce qui conduit à une augmentation progressive des amplitudes de  $I_{Kr}$  pendant les phases 2 et 3 du potentiel d'action, le courant sortant maximal se produisant avant la phase finale de déclin rapide du potentiel d'action. L'important courant sortant  $I_{Kr}$  réurgent repolarise le potentiel de la membrane. Ensuite, le canal se désactive (se ferme) lentement. Le courant sortant important et transitoire qui en résulte s'ajoute considérablement à la repolarisation en cours et rend le HERG particulièrement adapté au contrôle robuste de la phase de repolarisation [143].

#### **3.6.4.3 KCNH2-LQTS – SQT2**

Le gène KCNH2 code pour la sous-unité  $\alpha$  du canal  $K_v11.1$  responsable du courant  $I_{Kr}$ . Des mutations de perte de fonction entraînent la diminution du courant  $I_{Kr}$ . Plusieurs types de mutations peuvent survenir : diminution de la synthèse / transcription de la protéine, défauts d'adressage à la membrane, modifications de la cinétique de « gating », ou défauts de perméation du canal aux ions potassium.

L'onde T a une allure spécifique, elle présente une encoche de faible amplitude ou un aspect en « double-bosse ».

Pour le SQT2, ce sont les femmes adultes, en particulier jusqu'à 9 mois en post-partum, qui sont les plus exposées (risque augmenté d'un facteur 9 par rapport aux autres catégories de patient). Les stimulations auditives ou émotionnelles sont souvent responsables de troubles arythmiques. Des études montrent qu'un bruit sourd et soudain augmente l'intervalle QT de façon significative chez les patients porteurs d'un SQT2, avec une adaptation de la repolarisation plus lente [134, 144, 145].

Les mécanismes du SQT2 seront explorés lors du développement du SQTa. En effet, le canal  $K_v11.1$  présente un tropisme particulier pour les molécules thérapeutiques. La liaison de ces molécules entraîne une physiopathologie quasi identique au SQT2.

#### **3.6.4.4 KCNE2-LQTS – SQT6**

Le gène KCNE2 code pour une protéine à domaine transmembranaire, MinK

related Peptide 1 (MiRP1), qui fonctionne comme une sous-unité  $\beta$  du canal  $K_v11.1$ . Les mutations causant le SQTL6 sont transmises sur un mode autosomal dominant et constituent une perte de fonction de la protéine, entraînant une diminution du courant  $I_{Kr}$ . En plus de se combiner avec les canaux hERG, MiRP1 module l'activité du canal HCN, responsable du courant  $I_{to}$ , et ses propriétés de déclenchement dans les myocytes [146, 147].

### **3.6.5 Mutations impactant le courant $I_{K1}$ : Courant rectificateur entrant**

#### **3.6.5.1 Structure et physiologie d' $I_{K1}$**

La famille des canaux potassiques  $K_{ir}$  est classée en sept sous-familles ( $K_{ir}1$ - $K_{ir}7$ ). La sous-famille  $K_{ir}2$  est responsable d' $I_{K1}$  dans les cellules cardiaques. La sous-famille  $K_{ir}2$  comprend six membres ( $K_{ir}2.1$ - $K_{ir}2.6$ ), dont seulement trois sont exprimés dans les myocytes cardiaques ( $K_{ir}2.1$ ,  $K_{ir}2.2$ , et  $K_{ir}2.3$ , codés par  $KCNJ2$ ,  $KCNJ12$ , et  $KCNJ4$ , respectivement). Ces canaux sont formés par le coassemblage de quatre sous-unités  $\alpha$ . Chaque sous-unité  $\alpha$  ( $K_{ir}2.x$ ) de  $I_{K1}$  est constituée de deux domaines transmembranaires (M1 et M2) reliés par une boucle P formant un pore (H5) ainsi que des extrémités N et C cytoplasmiques. Le complexe tétramérique du canal  $K_{ir}2$  peut être formé par des sous-unités  $\alpha$  identiques (homotétramères) ou différentes (hétérotétramères).

Les canaux  $K_{ir}$  présentent une forte propriété de rectification entrante car la conductance aux ions  $K^+$  change selon le potentiel membranaire. Pour rappel, la rectification décrit la propriété d'un canal ionique de permettre aux courants de circuler préférentiellement dans une direction ou de limiter les courants de circuler dans l'autre direction. Un canal rectifiant entrant est un canal qui laisse passer les charges positives plus facilement dans la cellule. Dans le cas des canaux  $K_{ir}$ , la rectification entrante est une diminution fortement dépendante du voltage de l'efflux de  $K^+$  (c'est-à-dire une réduction du courant sortant) lors de la dépolarisation de la membrane qui produit une région caractéristique de ce que l'on appelle la "conductance de pente négative" (negative slope conductance). A un potentiel de membrane plus négatif que le potentiel d'inversion de  $K^+$  ( $E_k = -90$  mV), la conductance



de  $I_{K1}$  est beaucoup plus importante que celle de tout autre courant, et elle bloque donc  $E_m$  au repos près de  $E_K$ .

Lors de la dépolarisation, les canaux  $I_{K1}$  se ferment presque immédiatement et limitent ainsi l'efflux de  $K^+$  à des potentiels membranaires plus positifs que l' $E_K$ , restent fermés tout au long du plateau du potentiel d'action, et s'ouvrent à nouveau à des potentiels négatifs jusqu'à  $-20$  mV. En tant que tels, les canaux  $I_{K1}$  conduisent également un courant sortant substantiel à un  $E_m$  compris entre  $-40$  et  $-90$  mV. Dans cette plage de tension, le courant sortant  $I_{K1}$  est plus important à des potentiels plus négatifs. Ainsi,  $I_{K1}$  contribue également à la phase 3 terminale de la repolarisation. Parce qu'un  $E_m$  négatif à  $E_K$  n'est pas atteint dans les cardiomyocytes, seul le  $I_{K1}$  sortant joue un rôle dans la formation du potentiel d'action.

Le phénomène de rectification entrante des canaux  $I_{K1}$  résulte d'une haute affinité et d'un blocage fortement voltage-dépendant du pore interne du canal (à un site fourni par un anneau de charges négatives) par le  $Mg^{2+}$  cytosolique, le  $Ca^{2+}$  et les polyamines chargées positivement (spermine, spermidine, putrescine), qui bouchent le pore du canal à des potentiels dépolarisés, entraînant une baisse des courants sortants, mais sont déplacés par les ions  $K^+$  entrants à des potentiels hyperpolarisés. Ce blocage voltage-dépendant par les polyamines entraîne une bonne conduite des courants uniquement dans le sens entrant. Ainsi, les canaux  $I_{K1}$  sont régulés en tension malgré l'absence du mécanisme classique de détection de tension des canaux  $K_v$ . La réduction de la conductance globale de la membrane et la limitation de l'efflux de  $K^+$  pendant les potentiels d'action par la rectification vers l'intérieur est une importante économie d'énergie, puisque la restauration de l'état de repos de la membrane nécessite l'influx des ions  $K^+$  extrudés par la pompe  $Na^+/K^+$  aux dépens de l'hydrolyse de l'ATP.

Une propriété unique de  $I_{K1}$  est la dépendance inhabituelle de la rectification à la concentration extracellulaire de  $K^+$ . Plus précisément, lors d'une augmentation du  $K^+$  extracellulaire, la relation courant-tension de  $I_{K1}$  se déplace presque parallèlement à  $E_K$  et conduit à un phénomène de croisement. Une conséquence importante de ce comportement est qu'à des potentiels positifs au croisement, la conductance  $K^+$  augmente plutôt que de diminuer. Ceci est contraire à l'attente d'une dépolarisation de la membrane cellulaire basée sur une force motrice réduite pour les ions  $K^+$  (en raison d'un  $E_K$  moins négatif) à la suite d'une concentration extracellulaire élevée de  $K^+$  [148].

### 3.6.5.2 Fonctions d' $I_{K1}$

$I_{K1}$  établit et stabilise l'Em de repos et régule l'excitabilité cellulaire des myocytes auriculaires et ventriculaires pendant la phase 4. Il contribue également à la partie terminale de la repolarisation de la phase 3. En plus de la contribution de  $I_{K1}$  à l'onde T sur l'ECG de surface, les données suggèrent que l'onde U est fortement modulée par  $I_{K1}$ . Les canaux  $I_{K1}$  se ferment lors de la dépolarisation. La forte rectification vers l'intérieur des  $I_{K1}$  limite le courant sortant pendant la phase positive du potentiel d'action (phases 0, 1 et 2), permettant ainsi la dépolarisation de la membrane après l'activation du canal  $Na^+$ , ralentissant la repolarisation de la membrane et contribuant à maintenir un potentiel d'action cardiaque plus prolongé. Ceci confère également une efficacité énergétique dans la génération du potentiel d'action.

La densité de  $I_{K1}$  est beaucoup plus élevée dans les myocytes ventriculaires que dans les myocytes auriculaires, ce qui explique la phase de repolarisation abrupte dans les ventricules (où  $I_{K1}$ , plus abondant, joue un rôle plus important dans l'accélération de la partie terminale de la repolarisation) et la phase moins profonde dans les oreillettes. L'expression plus élevée du canal  $I_{K1}$  dans le ventricule protège la cellule ventriculaire de l'activité du stimulateur cardiaque. En revanche,  $I_{K1}$  est presque absent dans les cellules du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire, ce qui permet d'obtenir des potentiels diastoliques de repos relativement plus dépolarisés par rapport aux myocytes auriculaires et ventriculaires. En outre, on a observé une expression dépendante de la localisation des isoformes spécifiques de  $K_{ir}2$  ( $K_{ir}2.1$ ,  $K_{ir}2.2$ ,  $K_{ir}2.3$ ).

Les fréquences cardiaques rapides augmentent la concentration de  $K^+$  dans l'espace intercellulaire étroit jusqu'à plusieurs millimètres (secondaire à l'efflux de  $K^+$  via  $I_{Kr}$  et  $I_{Ks}$  pendant les potentiels d'action répétitifs) et augmentent  $I_{K1}$ , ce qui entraîne un raccourcissement de la durée du potentiel d'action qui peut compenser la capacité des bloqueurs de  $I_{Kr}$  à prolonger la durée du potentiel d'action dans ces conditions [148].

### 3.6.5.3 **ATS1 – Syndrome d’Andersen-Tawil – SQT17**

Comme présenté plus haut, le syndrome d’Andersen-Tawil est un SQT17 syndromique décrit par Andersen en 1971 et par Tawil en 1994. Ce syndrome autosomal dominant est dû à la mutation du canal  $K_{ir}2.1$  responsable du courant  $I_{K1}$ . Les mutations induisent une réduction du courant  $I_{K1}$ . Le syndrome est caractérisé par une triade clinique composée d'une paralysie périodique sensible au potassium, d'une ectopie ventriculaire et de caractéristiques dysmorphiques (taille anormale, malformations faciales, clinodactylies...). Ces paralysies sensibles au potassium peuvent être causées par de l'exercice physique, des périodes de repos longues et par le stress [149].

### 3.6.6 **Mutations impactant le courant $I_{KAch}$ : Courant potassique activé par l’Acétylcholine**

#### 3.6.6.1 **Structure et physiologie d’ $I_{KAch}$**

Le courant  $I_{KAch}$  est issu d’un complexe hétérotétramérique composé de deux sous-unités  $\alpha$   $K_{ir}3.1$  et deux sous-unités  $\beta$   $K_{ir}3.4$ , constituant un canal  $K_{ir}$  couplé aux protéines G. Ces canaux possèdent de grands domaines cytoplasmiques contenant des sites de liaison spécifiques pour des molécules cytosoliques. Le canal conduit  $I_{KAch}$  en réponse à la stimulation des récepteurs muscariniques (M2) et adénosine (A1) couplés à la protéine G. Comme le déclenchement du canal nécessite une protéine G,  $K_{ir}3.1/K_{ir}3.4$  est considéré comme un type de canal KG (d’où la terminologie GIRK1/GIRK4).

Les  $I_{K1}$  et  $I_{KAch}$  cardiaques sont les principaux courants  $K^+$  présentant les caractéristiques de rectification entrante avec dépolarisation de la membrane, une propriété unique qui est critique pour leurs rôles dans l'excitabilité cardiaque [150].

#### 3.6.6.2 **Fonctions d’ $I_{KAch}$**

$I_{KAch}$  a généralement une distribution opposée à celle de  $I_{K1}$ . L’ $I_{KAch}$  est plus important dans le tissu auriculaire, ainsi que dans le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire, et est largement absent dans les ventricules. La distribution régionale d’ $I_{KAch}$  est également hétérogène au sein des oreillettes et entre elles.

$I_{K_{Ach}}$  est le médiateur des influences vagales sur la fréquence sinusale et la repolarisation auriculaire, ainsi que sur la conduction du nœud auriculo-ventriculaire. L'activation d' $I_{K_{Ach}}$  par l'acétylcholine hyperpolarise l'Em et raccourcit la durée du potentiel d'action. Ces effets entraînent un ralentissement de la dépolarisation de la phase 4, une réduction de la fréquence de « firing » spontané des cellules pacemaker du nœud sinusal et un ralentissement de la conduction du nœud auriculo-ventriculaire. Ces effets expliquent pourquoi les manœuvres vagales ou l'adénosine IV peuvent mettre fin aux tachycardies supraventriculaires réentrantes en stimulant le nœud auriculo-ventriculaire [150].

### **3.6.6.3 KCNJ5-LQTS – SQT13**

Le SQT13 est dû à une mutation du gène KCNJ5 codant pour Kir3.4 aussi appelée GIRK4. Les personnes atteintes par ce syndrome présentent de façon spécifique un intervalle  $QT_{peak}$  prolongé significativement [151, 152].

## **3.7 Mutations impactant les courants sodiques**

### **3.7.1 Structure et physiologie d' $I_{Na}$**

Les canaux sodiques sont l'exemple typique des canaux voltage dépendants. Ils sont composés d'une sous-unité primaire  $\alpha$  et de multiples sous-unités  $\beta$  auxiliaires. La sous-unité  $\alpha$ , constituée d'environ 2000 acides aminés, forme le pore, contrôle la sélectivité à l'ion  $Na^+$  et la fonction de gating voltage-dépendant.

Neuf types de sous-unités  $\alpha$  (Nav1.1 à Nav1.9) sont codés par neuf gènes différents. Nav1.5 est le principal isoforme cardiaque. Nav1.8 et Nav1.9 sont principalement exprimés dans les neurones sensoriels périphériques, Nav1.4 dans le muscle squelettique, et Nav1.1, Nav1.2 Nav1.3, Nav1.6 et Nav1.7 sont exprimés dans le système nerveux central.

Nav1.5 est encodé par le gène SCN5A et consiste en quatre domaines homologues internes (I à IV) connectés entre eux par des linkers cytoplasmiques. Chaque domaine est constitué de six segments transmembranaires (S1 à S6) connectés entre eux par des boucles peptidiques alternantes intracellulaires / extracellulaires. Les quatre domaines sont arrangés en un cercle symétrique pour former le pore. Les

boucles extracellulaires entre S5 et S6 (nommées les segments P) ont une structure primaire unique pour chaque domaine. Les segments P se recourbent dans la membrane pour former un pore central conducteur d'ions dont les constituants structurels déterminent les propriétés de sélectivité et de conductance du canal Na<sup>+</sup>. Quatre sous unités β (Navβ1 à Navβ4, encodés par les gènes SCN1B à SCN4B respectivement) ont été identifiées. Chacune est une glycoprotéine avec un seul segment transmembranaire. Les sous-unités β modulent la densité, la cinétique, la dépendance au voltage de l'activation et de l'inactivation, ainsi que l'expression à la surface membranaire du canal sodique [153].

Les canaux sodiques se présentent sous trois états : désactivés (fermés), activés (ouverts) et inactivés (fermés), en fonction du potentiel membranaire (E<sub>m</sub>). Ces états contrôlent la perméabilité membranaire à Na<sup>+</sup>. L'activation des canaux sodiques permet l'influx d'ions Na<sup>+</sup> dans les cardiomyocytes.

Lors de l'excitation d'un cardiomyocyte par un stimulus électrique venant d'une cellule voisine, son potentiel membranaire de repos (environ -85 mV) commence à se dépolariser. Le segment S4 chargé positivement de chaque domaine des sous-unités α fonctionne en tant que capteur du voltage transmembranaire. Il semblerait que ces segments subissent un changement de conformation rapide entraînant l'ouverture (activation) depuis leur état de repos (fermés), permettant ainsi le passage rapide et important d'ions Na<sup>+</sup> (inward Na current, I<sub>Na</sub>) pendant la phase 0 du potentiel d'action dans les cardiomyocytes atriaux, ventriculaires et du système de Purkinje. L'afflux rapide de charge positive à travers la membrane cellulaire fait passer le potentiel membranaire de sa tension de repos à un pic de 50 mV, proche du potentiel d'équilibre du Na.

Normalement cette activation est transitoire. Leur inactivation rapide (fermeture du pore du canal) est initiée simultanément à leur activation, mais étant donné que leur activation est plus rapide que leur inactivation, les canaux restent transitoirement ouverts pour permettre la conduction du courant I<sub>Na</sub> pendant la phase 0 du potentiel d'action cardiaque avant leur fermeture.

L'inactivation des canaux Na<sup>+</sup> comprend différents états de conformation : inactivation rapide, intermédiaire, et lente. L'inactivation rapide est partiellement médiée par l'occlusion de la partie interne du pore du canal sodique. Le linker cytoplasmique situé entre les domaines III et IV de la sous-unité α possède un triplet

de résidus hydrophobes (Isoleucine, Phénylalanine, Méthionine, « IFM ») agissant comme un « verrou » articulé limitant ou restreignant le passage des ions  $\text{Na}^+$  à travers le canal. L'extrémité carboxyle (C-terminale) joue également un rôle important dans ce contrôle de l'inactivation et dans la stabilisation de l'état inactivé en interagissant avec la boucle reliant les domaines III et IV [154].

Une fois inactivés, les canaux  $\text{Na}^+$  ne conduisent plus de courant et ne peuvent pas être réactivés avant d'avoir « récupéré » de leur inactivation. Ce rétablissement voltage-dépendant se produit lors de la repolarisation cellulaire en phase 4 du potentiel d'action. Après la récupération, les canaux  $\text{Na}^+$  entrent dans une conformation non conductrice, ce qui permet aux canaux d'être à nouveau activés lors du prochain potentiel d'action.

La fraction des canaux disponibles pour l'ouverture varie de presque 100% à un potentiel de membrane de -90 mV et 50% à un potentiel d'action de -75 mV à presque 0% à +40 mV. Par conséquent, les membranes cellulaires hautement polarisées (-80 à -90 mV) peuvent être dépolarisées rapidement par des stimuli parce qu'un plus grand nombre de canaux  $\text{Na}^+$  sont disponibles pour ouverture, alors que les cellules partiellement dépolarisées avec des potentiels proches du seuil -70 mV génèrent une remontée beaucoup plus lente en raison de l'inactivation d'une partie des canaux  $\text{Na}^+$ .

À la fin de la phase 1 du potentiel d'action (en l'espace de 3 à 5 millisecondes), plus de 99 % des canaux  $\text{Na}^+$  passent d'un état ouvert (activé) à un état inactivé. Néanmoins, une petite fraction des canaux ne parvient pas à s'inactiver, maintenant un petit courant soutenu pendant le plateau du PA, appelé courant sodique tardif ( $I_{\text{NaL}}$ ). Les détails particuliers de la façon dont cette petite fraction de canaux évite l'inactivation ne sont pas compris, et plusieurs mécanismes sont proposés dans la littérature [155].

En plus de ces transitions de gating rapides, les canaux  $\text{Na}^+$  sont également sensibles à des processus d'inactivation plus lents (inactivation lente) si la membrane reste dépolarisée pendant un temps plus long. Ces événements plus lents peuvent contribuer à la disponibilité de canaux actifs dans diverses conditions physiologiques. Alors que les canaux  $\text{Na}^+$  activés rapidement récupèrent rapidement (dans les 10 millisecondes) pendant l'intervalle hyperpolarisé entre les stimuli, l'inactivation lente nécessite des temps de récupération beaucoup plus longs (allant de centaines de

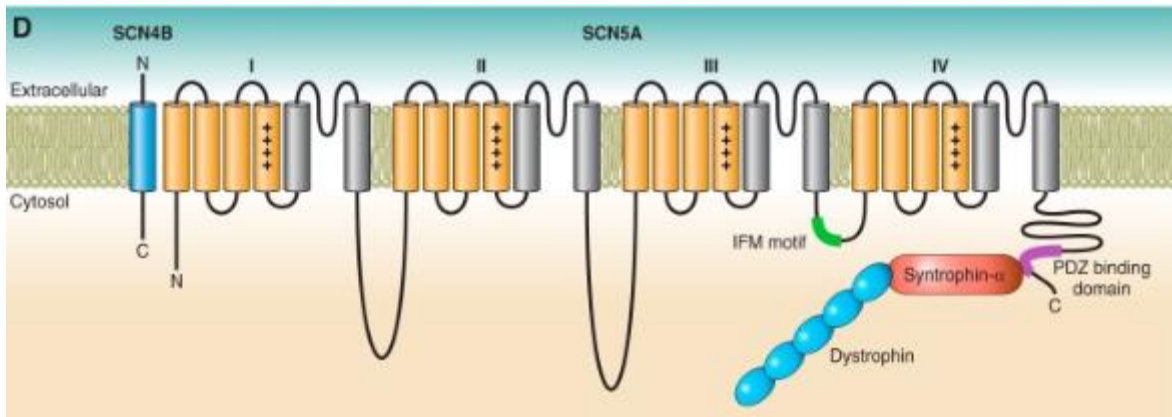


Figure 21 : Représentation du canal sodique SCN5A avec une sous-unité  $\beta$  SCN4B et ses principales protéines accessoires impliquées dans les SQT/L [1].

millisecondes à plusieurs secondes). Les mouvements moléculaires conduisant à l'inactivation lente sont moins bien compris. Les segments P semblent jouer un rôle clé dans l'inactivation lente. Malgré sa contribution mineure dans les cœurs sains, le courant  $I_{NaL}$  peut potentiellement jouer un rôle important dans les cœurs malades [156].

### 3.7.2 Fonctions d' $I_{Na}$

Les canaux sodiques jouent un rôle central dans l'initiation, la propagation et le maintien du rythme cardiaque normal. Le courant  $I_{Na}$  détermine l'excitabilité et la conduction dans les cellules atriales, du système de His-Purkinje et des ventricules.

La dépolarisation membranaire et l'ouverture rapide des canaux sodiques permet de déclencher une interaction dite « excitation-contraction ». L'entrée de  $Na^+$  à l'intérieur de la cellule fait varier la concentration intracellulaire. Cette modification de concentration active l'échangeur  $Na^+/Ca^{2+}$  modifiant aussi la concentration de  $Ca^{2+}$  intracellulaire. Ces ions calcium participeront à la contraction des cellules myocardiques.

Les canaux  $Na^+$  jouent aussi un rôle crucial dans la propagation du potentiel d'action. L'ouverture des canaux sodiques dans les atriums est à la base de l'onde P sur l'électrocardiogramme. Le courant  $I_{Na}$  dans les ventricules est quant à lui à la base du complexe QRS et permet la contraction ventriculaire synchrone.

Comme l'augmentation du potentiel électrique est un déterminant important de la vitesse de conduction entre les cellules adjacentes, les canaux  $Na^+$  sont présents en

abondance dans les tissus où la vitesse de conduction du potentiel d'action cardiaque est rapide. Les cardiomyocytes du Purkinje contiennent jusqu'à un million de canaux  $\text{Na}^+$ .

L'inactivation du canal  $\text{Na}^+$  est très importante car elle empêche les cellules de se réexciter prématurément. Lors de la repolarisation, le canal  $\text{Na}^+$  se remet rapidement de son inactivation et est prêt à s'ouvrir de nouveau. Les canaux  $\text{Na}^+$  aident donc à déterminer la fréquence du déclenchement du potentiel d'action. Dans une moindre mesure, les canaux  $\text{Na}^+$  cardiaques sont également présents dans le nœud sinusal et le nœud atrio-ventriculaire où ils contribuent à l'activité pacemaker.

### 3.7.3 SCN5A-LQTS – SQT3

Le SQT3 est dû à une défaillance dans l'inactivation du canal Nav1.5. L'incapacité du canal à s'inactiver ou à rester inactivé pendant les phases de plateau ou de repolarisation du potentiel d'action ventriculaire permet un courant de dépolarisation suffisant pour prolonger le potentiel d'action, laissant les patients susceptibles de subir des EAD ou des DAD asynchrones. Dans la plupart des cas, l'altération de l'inactivation se manifeste par un courant  $I_{\text{Na}}$  maintenu [157, 158].

Alors que les patients atteints d'un SQT associé au canal potassium présentent généralement un risque plus élevé d'événements cardiaques pendant l'exercice, les patients atteints d'un SQT3 présentent un risque élevé au repos. L'onde T est souvent en « retard ». Les patients présentent une bradycardie accentuée lors du sommeil et ont un risque important de mort subite cardiaque la nuit [159].

Normalement, l'activation et l'inactivation du canal Nav1.5 se fait rapidement. Cependant, les canaux mutés entrent dans une mode de « gating » lent, aussi appelé mode « burst », ou le courant reste persistant.

Il est possible aussi que certaines mutations entraînent une réouverture du canal alors que celui-ci devrait être fermé [160].

### 3.7.4 CAV3-LQTS – SQT9

Le SQT9 est dû à une mutation du gène CAV3, situé sur le chromosome 3, qui code pour la synthèse de la cavéoline. La cavéole est une invagination de la membrane plasmique impliquée dans l'endocytose, l'homéostasie lipidique et la transduction des



signaux cellulaires. La cavéoline est un composant indispensable à la formation de ces structures membranaires. Dans la cavéoline, l'orientation et la localisation des canaux ioniques conditionne leur fonctionnement. La Caveoline-3 s'associe normalement avec la sous-unité  $\alpha$  du canal Nav1.5, permettant son activité. La mutation de CAV3 modifie à la fois la conformation de la cavéoline et l'association avec Nav1.5, ce qui entraîne une augmentation du courant  $I_{Na}$ . [161, 162]

### **3.7.5 SCN4B-LQTS – SQTL10**

Le SQTL10 est dû à des mutations du gène SCN4B codant pour la sous-unité Nav $\beta$ 4. Ces mutations provoquent à la fois une augmentation significative du courant  $I_{Na}$  et un décalage de la dépolarisation. Certaines d'entre elles ont été associées avec la mort subite inexplicée du nourrisson [163].

### **3.7.6 SNTA1-LQTS – SQTL12**

Le SQTL12 est dû à une mutation du gène SNTA1 codant pour l'alpha-1 syntrophine. Cette protéine est une protéine de transduction du signal et sert de transporteur à des molécules de signalisation. Elle se lie normalement au domaine C-terminal de Nav1.5. La liaison de la forme mutée altère la fonction du canal sodique et augmente le courant  $I_{Na}$  [164, 165].

## **3.8 Mutations impactant les courants calciques**

### **3.8.1 Structure et physiologie générale des canaux calciques**

Les canaux  $Ca^{2+}$  voltage-dépendants fonctionnels (Cav) sont composés de protéines de la sous-unité  $\alpha$ 1 formant des pores, codées par les gènes CACNA1x, dont il existe 10 isoformes dans le génome des mammifères. Sur la base de la similarité des séquences d'acides aminés, les canaux Cav $\alpha$ 1 sont divisés en trois sous-familles : Cav1, Cav2 et Cav3.

La sous-famille Cav1 conduit le courant  $Ca^{2+}$  de type L et comprend quatre isoformes : Cav1.1 ( $\alpha$ 1S), Cav1.2 ( $\alpha$ 1C), Cav1.3 ( $\alpha$ 1D) et Cav1.4 ( $\alpha$ 1F), codées par CACNA1S, -C, -D et -F, respectivement. L'expression tissulaire de Cav1.1 et Cav1.4 est

plus restreinte que celle de Cav1.2 et Cav1.3. Cav1.1 est principalement exprimé dans les muscles squelettiques, tandis que Cav1.4 est principalement limité à la rétine. Cav1.2 est la principale isoforme dans le muscle cardiaque, et est également présente dans les cellules musculaires lisses, les tissus sécrétoires et le système nerveux. Cav1.3 joue un rôle majeur dans le tissu du nœud sinusal et dans le système auditif, et est également présent dans le cerveau.

La sous-famille Cav2 conduit les courants  $Ca^{2+}$  de type P/Q, N et R et comprend trois isoformes : Cav2.1 ( $\alpha 1A$ , également appelé type P/Q), Cav2.2 ( $\alpha 1B$ , également appelé type N) et Cav1.2 ( $\alpha 1E$ , également appelé type R), codés par CACNA1A, -B et -E, respectivement. Les canaux Cav2.x sont principalement exprimés dans le système nerveux.

La sous-famille Cav3 conduit le courant  $Ca^{2+}$  de type T et comprend trois isoformes : Cav3.1 ( $\alpha 1G$ ), Cav3.2 ( $\alpha 1H$ ), et Cav3.3( $\alpha 1I$ ), codés par CACNA1G, -H, et -I, respectivement. Les canaux Cav3 sont largement distribués dans les neurones et autres cellules excitables. Ils jouent un rôle important dans l'excitabilité neuronale et cardiaque et dans l'activité du pacemaker cardiaque et neuronal.

Bien que la sous-unité  $\alpha 1$  (Cav $\alpha 1$ ) soit le composant principal des canaux  $Ca^{2+}$  voltage-dépendants et qu'elle soit responsable de leurs propriétés biophysiques et pharmacologiques uniques, un canal  $Ca^{2+}$  fonctionnel nécessite le coassemblage de la sous-unité  $\alpha 1$  avec des sous-unités auxiliaires (sous-unité  $\beta$  et sous-unités  $\alpha 2\delta$ ). Ces sous-unités accessoires renforcent l'expression de la sous-unité  $\alpha 1$  et modifient ses propriétés.

Les deux sous-familles Cav1 et Cav2 sont capables de former un complexe hétéromère, en s'assemblant avec l'une des quatre sous-unités  $\beta$  (Cav $\beta 1$ - $\beta 4$ , codée par CACNB1-4), et l'une des quatre sous-unités  $\alpha 2\delta$  (codée par CACNA2D1-4). Pour les canaux Cav3, les sous-unités  $\alpha 1$  peuvent former des canaux fonctionnels seuls, mais peuvent également s'associer à d'autres protéines.

Une sous-unité  $\gamma$  fait également partie du complexe de canaux  $Ca^{2+}$  des muscles squelettiques. Huit isoformes de la sous-unité  $\gamma$  ( $\gamma 1$ - $\gamma 8$ , codées par CACNG1-8) ont été identifiées. Seules les  $\gamma 4$ ,  $\gamma 6$ ,  $\gamma 7$  et  $\gamma 8$  sont exprimées dans le cœur humain. Cependant, il n'a pas été démontré qu'aucune sous-unité  $\gamma$  faisait partie intégrante des canaux  $Ca^{2+}$  cardiaques ou neuronaux.

Pour certains canaux Cav1 et Cav2, la liaison étroite de la calmoduline à un

domaine isoleucine-glutamine (motif dit " IQ ") dans leur partie C-terminale permet de considérer la calmoduline comme une quasi-sous-unité.

Plusieurs autres protéines interagissent avec le complexe du canal, notamment des kinases, des phosphatases, des protéines d'échafaudage, la cavéoline-3, entre autres [166-168].

### **Sous-unité $\alpha 1$**

La sous-unité  $\alpha 1$  (Cav $\alpha 1$ ) a une structure similaire à celle du canal Na<sup>+</sup> : quatre domaines homologues (I à IV), chacun constitué de six segments transmembranaires (S1 à S6). Les segments S5 et S6, et la boucle poreuse (boucle P) associée à la membrane forment le pore central à travers lequel les ions s'écoulent le long de leur gradient électrochimique. La boucle P contient quatre résidus de glutamate chargés négativement qui sont nécessaires à la sélectivité du canal pour le Ca<sup>2+</sup>. Le segment S4 de chaque domaine homologue contient un résidu hautement conservé chargé positivement (arginine ou lysine) à chaque troisième ou quatrième position. Ce segment sert de capteur de tension pour le gating. La sous-unité  $\alpha 1C$  est le composant principal et le plus grand de Cav et elle dicte les principales propriétés biophysiques et pharmacologiques de ces canaux car elle abrite le pore sélectif d'ions, le capteur de tension, l'appareil de gating et la majorité des sites de liaison aux xénobiotiques.

### **Sous-unité $\beta$**

La sous-unité  $\beta$  (Cav $\beta 1$ , codée par le gène CACNB) est entièrement intracellulaire et est étroitement liée à un motif hautement conservé dans le lieu cytoplasmique entre les domaines I et II de la sous-unité  $\alpha 1C$  (appelé domaine d'interaction  $\alpha$ , AID). La coexpression de la sous-unité  $\beta$  module les propriétés biophysiques de la sous-unité  $\alpha 1C$ . La sous-unité  $\beta$  joue un rôle prépondérant dans l'expression, le trafic et la régulation du canal. Des sites possibles de phosphorylation par diverses protéines kinases (PKA, PKC, protéine kinase G [PKG]) ont été identifiés dans ces sous-unités. Les sous-unités  $\beta$  sont également impliquées dans la régulation du canal par la stimulation  $\beta$ -adrénergique et en réponse aux changements du pH de la cellule. De plus, la sous-unité  $\beta$  peut augmenter considérablement l'amplitude du courant Ca<sup>2+</sup>, modifier la dépendance au voltage et la cinétique d'activation et d'inactivation du canal, et altérer les propriétés pharmacologiques du canal.

### Sous-unité $\alpha 2\delta$

Les protéines  $\alpha 2$  et  $\delta$  sont codées par un seul ARNm ; les formes matures des sous-unités  $\alpha 2\delta$  sont dérivées par un clivage protéolytique post-traductionnel de  $\alpha 2$  et  $\delta$ , mais elles restent associées par un lien disulfure. La sous-unité  $\alpha 2$  est complètement extracellulaire, alors que la sous-unité  $\delta$  possède un seul segment membranaire avec une partie intracellulaire très courte qui ancre le complexe de sous-unités  $\alpha 2\delta$  à la sous-unité  $\alpha 1C$ . Le complexe de sous-unités  $\alpha 2\delta$  a moins d'influence sur la fonction du canal que la sous-unité  $\beta$ . La sous-unité  $\alpha 2\delta$  augmente légèrement l'amplitude du courant  $\text{Ca}^{2+}$  et accélère l'inactivation du canal et peut modifier les propriétés de l'activation du canal  $\text{Ca}^{2+}$ . Elle peut également affecter le trafic de densité des canaux.

### Sous-unité $\gamma$

La sous-unité  $\gamma$  est composée de quatre segments transmembranaires et de terminaisons N et C intracellulaires. Les sous-unités  $\gamma$  ont des effets variables sur la fonction du canal, en fonction des sous-unités  $\text{Cav}\alpha 1$  et  $\text{Cav}\beta$  associées.

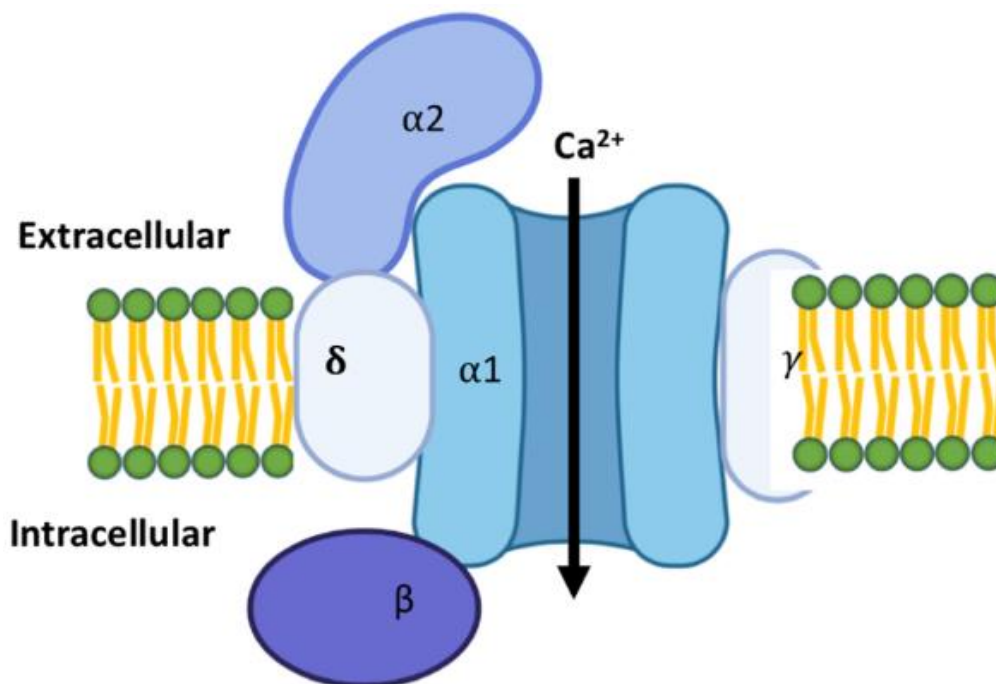


Figure 22 : Représentation schématique de la structure générale des canaux calciques

[1]

## 3.8.2 Canaux calciques de type L : Courant $I_{CaL}$

### 3.8.2.1 Structure et physiologie d' $I_{CaL}$

Dans le muscle cardiaque, deux types de canaux  $Ca^{2+}$  voltage-dépendants, le type L et le type T, transportent le  $Ca^{2+}$  dans les cellules. Le canal de type L (L pour long-lasting en raison de sa cinétique lente de décroissance du courant par rapport aux canaux  $Na^+$ ) est présent dans tous les types de cellules cardiaques. Le canal de type T (T pour minuscule et transitoire) se trouve principalement dans les cellules du pacemaker, de l'oreillette et de Purkinje. L'expression "canaux  $Ca^{2+}$ " est utilisée pour désigner le canal de type L. Les canaux  $Ca^{2+}$  cardiaques de type L sont composés de quatre sous-unités polypeptidiques ( $\alpha 1$ ,  $\beta$ ,  $\alpha 2$ ,  $\delta$ ) et forment un complexe hétérotétramérique. Les isoformes Cav1.2 ( $\alpha 1C$  codé par le CACNAIC) et Cav1.3 ( $\alpha 1D$  codé par le CACNAID) sont toutes deux exprimées dans le cœur, mais leur contribution au courant de type L ( $I_{CaL}$ ) varie dans différentes régions.

Les canaux  $Ca^{2+}$  de type L sont caractérisés par une grande conductance à canal unique. Les canaux sont fermés au potentiel de repos, mais ils s'activent lors de la dépolarisation à des potentiels positifs jusqu'à  $-40$  mV.  $I_{CaL}$  atteint son maximum entre  $0$  et  $+10$  mV, et tend à s'inverser entre  $+60$  et  $+70$  mV, suivant une relation courant-tension en forme de cloche.

Bien que l' $I_{CaL}$  soit normalement activée pendant la phase 0 par la dépolarisation régénératrice causée par l' $I_{Na}$  rapide, l' $I_{CaL}$  est beaucoup plus petite que l' $I_{Na}$  de pointe. En outre, l'amplitude de l' $I_{CaL}$  n'est pas maximale près du pic du potentiel d'action en raison de la nature dépendante du temps de l'activation de l' $I_{CaL}$  ainsi que de la faible force motrice ( $E_m - E_{Ca}$ , où  $E_{Ca}$  est le potentiel d'inversion d'un canal  $Ca^{2+}$  cardiaque) pour l' $I_{CaL}$ .

La décroissance de  $I_{CaL}$  pendant la dépolarisation (c'est-à-dire l'inactivation dépendante du temps) est très lente et dépend de deux mécanismes : l'inactivation dépendante du voltage et l'inactivation dépendante du  $Ca^{2+}$ . Ces deux mécanismes contrôlent l'afflux de  $Ca^{2+}$  dans les cardiomyocytes et régulent ainsi la transduction du signal vers les canaux  $Ca^{2+}$  du réticulum sarcoplasmique (récepteur de la ryanodine 2 [RyR2]) et assurent la contraction et la relaxation normales du cœur.

L'inactivation rapide dépendante du  $Ca^{2+}$  sert de rétroaction négative pour le

Ca<sup>2+</sup> afin de limiter toute entrée supplémentaire de Ca<sup>2+</sup> via les canaux Ca<sup>2+</sup> de type L. L'inactivation lente voltage-dépendante (induite par la dépolarisation de la membrane) empêche une augmentation prématurée de I<sub>CaL</sub> lorsque la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> diminue et l'inactivation Ca<sup>2+</sup>-dépendante se termine lors d'une dépolarisation maintenue. Bien qu'elle soit encore contestée, la contribution relative de l'inactivation dépendante du Ca<sup>2+</sup> à l'inactivation totale de l'I<sub>CaL</sub> semble être plus importante aux potentiels négatifs lorsque l'inactivation dépendante du voltage, qui présente généralement une courbe de disponibilité en forme de U, est faible. Après une stimulation β-adrénergique, l'inactivation Ca<sup>2+</sup>-dépendante devient le principal mécanisme d'inactivation en raison d'un ralentissement de l'inactivation voltage dépendante.

Le mécanisme d'inactivation dépendant du Ca<sup>2+</sup> dépend principalement du Ca<sup>2+</sup> libéré par le réticulum sarcoplasmique. La calmoduline, une protéine se liant au Ca<sup>2+</sup>, fonctionne comme un capteur critique médiant l'inactivation des canaux Ca<sup>2+</sup> de type L induite par le Ca<sup>2+</sup>. La calmoduline se lie à deux séquences d'acides aminés de la sous-unité α1C (appelées domaines L et K). Lorsque la concentration intracellulaire locale de Ca<sup>2+</sup> augmente (secondaire à l'influx de Ca<sup>2+</sup> par l'I<sub>CaL</sub>, ainsi qu'à la libération de Ca<sup>2+</sup> induite par le réticulum sarcoplasmique), davantage d'ions Ca<sup>2+</sup> se lient à la calmoduline, qui possède quatre sites de liaison au Ca<sup>2+</sup>. Lorsqu'elle est saturée en Ca<sup>2+</sup>, le changement de conformation de la calmoduline et de la sous-unité α1C entraîne le blocage du pore du canal. L'activation et l'inactivation à l'état d'équilibre en tension sont sigmoïdales, avec une plage d'activation de -40 à +10 mV (avec un potentiel de demi-activation proche de -15 mV) et un potentiel de demi-inactivation proche de -35 mV. Cependant, un soulagement de l'inactivation pour les tensions positives à 0 mV conduit à une courbe de tension en forme de U pour l'inactivation à l'état d'équilibre. Le chevauchement des relations d'inactivation et d'activation à l'état d'équilibre dépendant de la tension définit une fenêtre de courant près du plateau du potentiel d'action, à l'intérieur de laquelle peuvent se produire des transitions entre les états fermé et ouvert qui peuvent participer à la repolarisation du potentiel d'action et jouer un rôle majeur dans l'initiation des EAD.

Après l'inactivation, la transition des canaux Ca<sup>2+</sup> de l'état inactivé à l'état fermé de repos (c'est-à-dire la récupération après l'inactivation [réactivation, restauration ou réamorçage]) dépend également du Ca<sup>2+</sup> et du voltage. La réduction de la concentration

intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le voisinage immédiat du canal permet de récupérer de l'inactivation dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$ . L'accélération de la réactivation du canal  $\text{Ca}^{2+}$ , qui peut se produire à la suite de la réabsorption du  $\text{Ca}^{2+}$  par le réticulum sarcoplasmique lors d'une dépolarisation prolongée, peut entraîner la récupération de l'inactivation  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendante et permettre une dépolarisation secondaire. Ceci conduit à l'instabilité de la cellule Em pendant la repolarisation et peut être à la base des EADs qui sont capables d'initier des torsades de pointes.

Le rétablissement de l' $I_{\text{CaL}}$ , dépendant de la tension, après son inactivation entre les potentiels d'action, est lent lorsque l'Em est faible (dépolarisée), et il devient très rapide lorsque la repolarisation du potentiel d'action est presque terminée. Par conséquent, l' $I_{\text{CaL}}$  diminue en réponse à une stimulation répétitive à une Em partiellement dépolarisée entre les impulsions (résultant d'une récupération incomplète du canal  $\text{Ca}^{2+}$  après inactivation), et un escalier négatif de contractilité est observé.

En revanche, à des potentiels membranaires de repos normaux, la récupération de l' $I_{\text{CaL}}$  après inactivation est rapide, et l' $I_{\text{CaL}}$  peut augmenter progressivement pendant la stimulation répétitive. Cet escalier positif ou cette potentialisation de la contractilité en fonction du taux dépend du  $\text{Ca}^{2+}$  et est probablement le résultat d'une diminution de l'inactivation dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$  à des fréquences où la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  par le réticulum sarcoplasmique est moindre. En outre, comme pour l'inactivation  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendante, la facilitation  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendante nécessite une liaison de haute affinité de la calmoduline à la queue C-terminale du canal Cav1.2 et peut être facilitée par une phosphorylation dépendante de la calmoduline kinase II. La calmoduline kinase II est une sérine/thréonine kinase dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline qui est activée par une faible concentration intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$ . L'effet facilitateur de l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  sur l' $I_{\text{CaL}}$  subséquent est distinct de, mais coexistant avec, l'inactivation dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$  [169, 170].

### **3.8.2.2 Fonctions d' $I_{\text{CaL}}$**

Les isoformes Cav1.2 et Cav1.3 sont toutes deux exprimées dans le cœur. Dans le myocarde de travail, les canaux Cav1.2 prédominent, avec une expression nulle (myocytes ventriculaires) ou minimale (myocytes auriculaires) de Cav1.3. En revanche,

Cav1.3 est l'isoforme prédominante dans le nœud sinusal et le NVA, et joue un rôle important dans la fonction de stimulation cardiaque.

Dans les cardiomyocytes auriculaires et ventriculaires, les canaux Cav1.2 déclenchent la contraction.  $I_{CaL}$  est activé par la dépolarisation de la membrane, est largement responsable du plateau du potentiel d'action, et est un déterminant majeur de la durée de la phase de plateau et donc de la durée du potentiel d'action et de la réfractarité.  $I_{CaL}$  relie également la dépolarisation de la membrane à la contraction du myocarde et constitue le facteur dominant dans la médiation de l'effet inotrope positif dans le tissu cardiaque. Les canaux  $Ca^{2+}$  de type L sont la principale porte d'entrée du  $Ca^{2+}$  dans les cellules pendant la dépolarisation. L'influx de  $Ca^{2+}$  pendant le plateau du potentiel d'action déclenche une libération plus massive de  $Ca^{2+}$  (transitoires de  $Ca^{2+}$ ) du réticulum sarcoplasmique vers le cytosol via l'activation des canaux de libération de  $Ca^{2+}$  (par exemple, RyR2). Ce processus d'amplification, appelé libération de  $Ca^{2+}$  induite par le  $Ca^{2+}$  (CICR), provoque une augmentation rapide de la concentration intracellulaire de  $Ca^{2+}$  (d'environ 100 nM à environ 1  $\mu$ M) à un niveau requis pour une liaison optimale du  $Ca^{2+}$  à la troponine C et l'induction de la contraction. La plupart des canaux  $Ca^{2+}$  de type L du myocyte adulte sont localisés dans les tubules transverses (tubules T) face à la jonction réticulum sarcoplasmique et au RyR2, organisés en un " complexe " qui assure une libération coordonnée du  $Ca^{2+}$  lors du couplage excitation-contraction.

La concentration cytosolique de  $Ca^{2+}$  diminue pendant la diastole : la contraction est suivie de la libération de  $Ca^{2+}$  par la troponine C et de son recaptage par le réticulum sarcoplasmique via l'activation de la pompe  $Ca^{2+}$ -ATPase du réticulum sarcoplasmique, en plus de l'extrusion à travers le sarcolemme via l'échangeur  $Na^+/Ca^{2+}$ . L'inactivation intracellulaire  $Ca^{2+}$ -dépendante limite l'influx de  $Ca^{2+}$  pendant le potentiel d'action. Pour maintenir l'homéostasie intracellulaire du  $Ca^{2+}$  et l'équilibre de l'activité cardiaque, l'influx de  $Ca^{2+}$  dans le cytoplasme via l' $I_{CaL}$  doit être interrompu. Ceci est réalisé par l'inactivation  $Ca^{2+}$ -dépendante de  $I_{CaL}$ . Cette inactivation sert de mécanisme de rétroaction négative pour réguler l'entrée du  $Ca^{2+}$  dans la cellule et de mécanisme de sécurité physiologique contre une surcharge nocive de  $Ca^{2+}$  dans la cellule, qui peut provoquer des arythmies et la mort cellulaire. L'inactivation  $Ca^{2+}$ -dépendante est également un déterminant majeur de la durée du potentiel d'action, et elle garantit la coordination des cycles de contraction et de relaxation de la fibre



musculaire cardiaque. L'incapacité à désactiver complètement l' $I_{CaL}$  pourrait être un mécanisme essentiel à l'origine des EAD causés par la suppression des courants redresseurs retardés  $K^+$ .

L'inhibition de la liaison de la sous-unité  $\alpha 1C$  à la calmoduline élimine l'inactivation dépendante du  $Ca^{2+}$ , favorisant ainsi la facilitation dépendante du  $Ca^{2+}$ , qui contribue à une relation force-fréquence dans le cœur. En outre, l' $I_{CaL}$  est responsable de la montée (phase 0) des potentiels d'action à réponse lente (dans les cardiomyocytes en phase de stimulation et dans les régions à Em déprimé au repos) et contribue à la régulation de la fréquence physiologique dans le nœud sinusal. Dans les cellules du nœud sinusal, les isoformes des canaux Cav1.2 et Cav1.3 sont toutes deux nécessaires au bon fonctionnement. Les Cav1.2 soutiennent le potentiel d'action du nœud sinusal. Les canaux Cav1.3 s'activent à un potentiel de seuil (d'activation) plus négatif que les Cav1.2. Cette propriété facilite la fonction de stimulation cardiaque, puisque les canaux Cav1.3 sont activés plus tôt pendant la phase de dépolarisation diastolique. De plus, le Cav1.3 est étroitement lié aux RyRs sarcomériques, ce qui peut lui permettre de contribuer à la libération de  $Ca^{2+}$  médiée par les RyRs pendant la dépolarisation diastolique. Cav1.3 est également le principal canal de type L dans les cellules du nœud auriculo-ventriculaire et contribue à la conduction et à la stimulation à ce niveau [171, 172].

### **3.8.2.3 CACNA1C-LQTS – SQT18**

Le SQT18 est dû à une mutation autosomale dominante de la sous-unité  $\alpha$  du canal Cav1.2 codé par le gène CACNA1C. Ces mutations de gain de fonction entraînent des modifications de la cinétique d'activation et d'inactivation du canal calcique. L'inactivation est plus lente et l'activation plus longue. Ces changements de cinétique entraînent une augmentation du courant  $I_{CaL}$  [173, 174].

### **3.8.2.4 CALM1-LQTS – SQT14; CALM2-LQTS – SQT15; CALM2-LQTS – SQT16**

La calmoduline est une protéine capable de lier plusieurs atomes de calcium et joue un rôle dans la régulation du calcium intracellulaire. Il existe trois gènes (CALM1,

CALM2, CALM3) codant pour la même protéine. La calmoduline module la fonction du canal Cav1.2. Une mutation sur un de ces trois gènes entraîne une affinité réduite pour le  $\text{Ca}^{2+}$  et une inactivation diminuée du canal Cav1.2 par la perte de l'inactivation dépendante du calcium. Le canal reste donc en mode activé et le courant  $I_{\text{CaL}}$  augmente [175, 176].

### **3.8.2.5 TS1 – Syndrome de Timothy et COTS – Syndrome de Timothy cardiaque exclusif**

Le syndrome de Timothy est dû à une mutation du gène CACNA1C et consiste en la combinaison d'un intervalle QT prolongé, d'un syndrome autistique, d'une malformation cardiovasculaire et une syndactylie des doigts et des orteils. Ce syndrome très rare entraîne aussi des retards de développement et d'apprentissage de la parole, des crises d'épilepsie et des infections récurrentes. Il semblerait que les modifications des canaux et des flux d'ions calcium altèrent la régulation de certains gènes, ce qui entraîne les anomalies morphologiques spécifiques au syndrome de Timothy.

Les canaux de la famille CaV1 ont un second mode de gating appelé « mode 2 » qui consiste en des ouvertures plus fréquentes et plus longues que le mode de base « mode 1 ». Les mutations associées au syndrome de Timothy augmentent la fréquence de la stimulation en mode 2. Le canal Cav1.2 reste alors ouvert plus longtemps, permettant au  $\text{Ca}^{2+}$  d'entrer dans la cellule de façon anormale. Le courant  $I_{\text{CaL}}$  augmente [177].

## **3.9 Mutations impactant l'Ankyrine B**

### **3.9.1 Structure et physiologie de l'Ankyrine B**

L'ankyrine B est une protéine faisant partie d'une famille de polypeptides identifiés pour la première fois en 1979 dans la membrane plasmique des érythrocytes. Elle fut ensuite découverte dans plusieurs types cellulaires, notamment dans le cerveau et les cellules myogéniques. Les ankyrines sont codées à partir de 3 gènes : ANK1 qui code pour l'ankyrine R (AnkR), ANK2 qui code pour l'ankyrine B (AnkB), et ANK3, qui

code pour l'ankyrine G (AnkG) [178].

L'ankyrine B a d'abord été identifiée dans le cerveau et à par la suite été identifiée comme adaptateur critique et protéine d'échafaudage dans le cœur.

De petites populations d'AnkB ont été identifiées au niveau des disques intercalaires.

ANK2, tout comme ANK1 et ANK3, génère de nombreux produits génétiques. La diversité des produits génétiques est connue et le potentiel de diversité est grand. Il comprend des produits d'épissage définis comme des isoformes AnkB avec des structures plus ou moins différentes. La base de données « NCBI Gene » recense 79 variants de transcription.

AnkB-188 et AnkB-212 sont deux isoformes présents dans le cœur. AnkB-188 est exprimé dans les cardiomyocytes humains et régule l'expression de l'échangeur sodium-calcium ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) NCX. AnkB-212 est exprimé dans les cardiomyocytes et les muscles squelettiques.

Bien qu'il existe une multitude d'isoformes d'ankyrine B dans le cœur, l'isoforme principal est l'AnkB canonique de 220 kD.

Les protéines ankyrines canoniques partagent une structure similaire composée d'un Membrane Binding Domain MBD, d'un Spectrin-Binding Domain SBD et d'un domaine régulateur (Regulatory Domain RD) qui comprend un domaine de mort (Death Domain DD) et un domaine C-terminal (C-terminal Domain CTD). La MBD d'AnkB est divisée en quatre sous-domaines composés de 24 répétitions ANK, qui sont définies par leur structure alpha-hélicoïdale répétée. Les répétitions ANK ne sont pas spécifiques aux trois protéines ankyrines canoniques et sont présentes dans une gamme de protéines fonctionnellement diverses, notamment SHANK, BARD1 et ANKRD. La MBD d'AnkB régule la localisation des canaux ioniques et des transporteurs.

### **3.9.2 Fonctions de l'Ankyrine B**

Elle permet la transduction de signaux entre les protéines de la membrane plasmique et le réseau cytosquelettique spectrine-actine.

AnkB est cruciale pour l'expression et la localisation des canaux ioniques au niveau du réticulum sarcoplasmique, des tubules transversaux et de la membrane plasmique. AnkB est une protéine adaptatrice qui agit comme un régulateur pivot dans

la localisation et l'organisation des canaux ioniques, des protéines structurelles, des molécules de signalisation et des protéines adaptatrices. Le MBD participe à la régulation de la localisation des canaux et des transporteurs ioniques. Le SBD se lie directement au cytosquelette de spectrine afin d'aider à maintenir l'intégrité structurelle du myocyte. Le DD, composé de six hélices qui ressemblent au DD des protéines intervenant dans l'apoptose, joue certainement un rôle d'auto-inhibition des fonctions de l'ankyrine B. Le rôle du CTD n'est pas complètement défini mais il semblerait qu'il régule les propriétés d'interaction entre l'ankyrine B et d'autres protéines [179].

### **3.9.3 ABS – SQTL4 – Syndrome Ankyrine B**

Les variantes de l'ankyrine B sont liées à un ensemble spécifique de phénotypes cliniques, y compris des susceptibilités à la dysfonction du nœud sinusal et à des maladies cardiaques acquises telles que la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque. La spécificité de l'ankyrine, du moins en partie, est attribuée à un peptide de liaison auto-inhibiteur entre le domaine de liaison à la membrane (MBD) et le domaine de liaison à la spectrine (SBD), qui empêche AnkB de se lier à des partenaires protéiques. Une spécificité supplémentaire est attribuée aux rôles clés des domaines C-terminaux divergents d'AnkB et d'AnkG.

Des variations d'AnkB ont été identifiées dans les quatre domaines de la protéine et sont liés à de nombreux phénotypes cardiovasculaires. AnkB est classiquement associé à des syndromes d'arythmie, dont beaucoup présentent une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Il est probable que des facteurs génétiques secondaires, des facteurs liés au mode de vie et/ou à l'environnement soient nécessaires pour provoquer la maladie.

Le syndrome Ankyrine B ou SQTL4 est une maladie arythmogène héréditaire résultant de mutations « loss of function » de ANK2. De multiples variants génétiques ont pu être identifiés et chacun présente une sévérité clinique pouvant comprendre des torsades de pointes et/ou des tachycardies ventriculaires.

La déficience d'AnkB entraîne une mauvaise localisation et une expression altérée de plusieurs protéines membranaires et cytosquelettiques, notamment NCX, NKA, le canal K<sup>+</sup> sensible à l'ATP (K<sub>ir</sub>6.2), le canal calcique dépendant du voltage

(CaV1.3) et la  $\beta$ II-spectrine, provoquant un déséquilibre ionique et une dérégulation de la signalisation cellulaire.

Les myocytes AnkB<sup>+/-</sup> présentent une expression réduite et une mauvaise localisation des partenaires de liaison à AnkB, ainsi que de forts phénotypes électriques, notamment des extrasystoles, des post-dépolarisations précoces (EAD) et des post-dépolarisations retardées (DAD) après une stimulation adrénergique. Le mécanisme qui sous-tend les arythmies associées à l'AnkB est attribué à une mauvaise gestion du calcium via une organisation perturbée des partenaires de liaison de l'AnkB. En utilisant un modèle de cardiomyocyte canin, Chu et al. ont prédit que la mauvaise localisation de la NKA et son découplage ultérieur de la NCX dans les cardiomyocytes AnkB<sup>+/-</sup> perturbent les courants  $Ca^{2+}$  et  $Na^+$  et prédisposent la cellule à une prolongation du potentiel d'action [180-182].

### **3.10 Mutations impactant la Triadine**

#### **3.10.1 Structure, physiologie et fonctions de la Triadine**

La triadine est une famille multiprotéique composée de différentes isoformes produites par épissage alternatif d'un seul gène TRDN. C'est une protéine transmembranaire à passage unique, composée d'un court domaine cytosolique N-terminal, d'un domaine transmembranaire long de 20 acides aminés et d'une extrémité C-terminale située dans la lumière du réticulum sarcoplasmique. Les 3 isoformes Trisk 95, Trisk 51, et Trisk 32, présentent la même séquence cytosolique et transmembranaire et diffèrent par la longueur du segment luminal.

Trisk 32, est exprimé principalement dans les cellules musculaires cardiaques. La triadine fait partie d'un complexe multiprotéique avec le récepteur de la ryanodine (RyR), la junctine et la calsequestrine, et joue un rôle essentiel dans la régulation de la libération de calcium dans le mécanisme de couplage excitation-contraction dans les cellules musculaires [183].

#### **3.10.2 TRDN – Triadin knockout syndrome (TKOS)**

Le Triadin knockout syndrome est lié à une mutation récessive du gène TRDN. Les patients atteints de TKOS présentent des caractéristiques de troubles arythmiques

multiples, notamment un allongement transitoire de l'intervalle QT, une ectopie lors des tests d'effort et des inversions étendues de l'onde T dans les dérivations précordiales. Certains patients présentent une myopathie squelettique ou une légère faiblesse proximale due à la perte de triadine dans les muscles squelettiques [184, 185].

# CHAPITRE 4

## 4 Syndrome du QT long acquis, l'exemple des antipsychotiques

Le syndrome du QT long acquis (SQTLa) et le SQTL iatrogénique (SQTLi) peuvent être définis comme un allongement pathologique de l'intervalle QTc supérieur à 480 ms secondaire à un déclencheur environnemental (anomalies électrolytiques, molécules thérapeutiques...), et revenant à la normale après mise à l'écart du déclencheur. La cause la plus fréquente est la prise d'un traitement médicamenteux, ce qui pose un réel problème de pharmacovigilance, anticipé par ailleurs grâce à de nombreuses recommandations internationales impactant notamment la recherche clinique. Parmi les molécules susceptibles d'entraîner un syndrome du QT long acquis, nous retrouvons les antipsychotiques qui présentent tous cette possibilité. Dans ce chapitre, nous allons présenter le syndrome du QT long iatrogénique en nous appuyant sur l'exemple des antipsychotiques.

### 4.1 Histoire

Les syncopes occasionnelles au cours d'un traitement à la quinidine, un antiarythmique, ont été décrites dès les années 1920. Leur association avec des torsades de pointes a été identifiée en 1964. Pendant les années 1950 et 1960, les premières descriptions du SQTL congénital ont été réalisées. C'est à la suite de ce moment, à partir des années 1970 que des rapports de plus en plus nombreux ont fait état d'un allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes associés à l'utilisation d'une multitude de produits thérapeutiques : antiarythmiques, antibiotiques, antiémétiques, antihistaminiques, antagonistes aux opiacés, agents antinéoplasiques, et antipsychotiques [186].

Il faut cependant attendre les années 1990 pour que le SQTL induit par les médicaments (SQTL iatrogénique ou SQTLi) soit suffisamment reconnu afin d'affecter la pratique clinique et le développement de médicaments. Il était question à l'époque de faire passer en vente libre un antihistaminique non sédatif très populaire : la

terfénadine. Ce médicament commercialisé en France sous le nom de Teldane® par la firme pharmaceutique Marion Merrel était l'un des antiallergiques les plus prescrits au monde. En 1996, 35 millions de jours de traitement ont été recensés en France, et 407 millions dans le monde. La terfénadine est « un antihistaminique sélectif agissant sur les récepteurs H1 périphériques, dénué d'effets secondaires sédatifs et atropiniques aux doses thérapeutiques » selon le dictionnaire Vidal® de 1989. Le produit est mis sur le marché en France en 1984 et était remboursé à 65% par la Sécurité Sociale [187].

En 1989, une lettre publiée dans le British Medical Journal rend compte du premier cas de toxicité cardiaque secondaire à une intoxication volontaire par la terfénadine. La lettre décrit des épisodes de convulsions, des irrégularités du rythme cardiaque et un allongement de l'intervalle QTc à 570 ms. Les auteurs rapportent aussi 12 autres cas d'intoxication sans toxicité cardiaque apparente. Enfin, ils signalent que 773 cas d'effets secondaires dont 2 cas d'arythmie, 1 cas d'arrêt cardiaque, et 3 cas de convulsions, ont été rapportés au Committee on Safety of Medicines (l'équivalent de l'ANSM au Royaume-Uni) [188].

En juin 1990, la Food and Drug Administration demande une enquête sur la terfénadine [189]. La société Marion Merrell Dow, fabriquant de la terfénadine adresse à la communauté médicale une lettre d'information sur les cas de trouble du rythme ventriculaire constatés et du risque de mort subite cardiaque. Une mise en garde est ajoutée dans la notice de la terfénadine à la suite de cette enquête et de cette lettre [190].

La terfénadine est retirée du marché en 1997 après qu'il a été montré que le principe actif entraînait le blocage du canal potassique hERG.

Les années suivantes, d'autres classes de médicaments, dont des antibiotiques et des psychotropes, ont été associées à des TdP et un certain nombre de ces agents ont été retirés du marché. Par exemple l'astémizole (HISMANAL®), un antihistaminique grépaflouxacine (RAXAR®) un antibiotique de la famille des fluoroquinolones, ou encore le cisapride (PREPULSID®), indiqué dans le reflux gastro-oesophagien.

En réponse à cet événement, les organismes de réglementation gouvernementaux et l'industrie pharmaceutique ont réalisé qu'une évaluation complète de l'intervalle QT et du risque d'arythmie devait être intégrée au programme de développement des nouvelles molécules. En 2003, l'International Conference on Harmonization (ICH) a publié le document S7B, qui définit la stratégie préclinique pour



évaluer le potentiel des composés non cardiovasculaires à modifier la repolarisation ventriculaire. En 2005, les organismes de réglementation des États-Unis, de l'Europe et du Japon ont mis à jour le document ICH S7B tout en rédigeant le document d'orientation clinique ICH E14, qui présente des recommandations pour évaluer le risque arythmique des produits pharmaceutiques non cardiaques expérimentaux et leur effet sur la repolarisation ventriculaire [191, 192].

Aujourd'hui, l'évaluation de l'intervalle QT occupe une place centrale dans le développement des médicaments notamment grâce à l'attention particulière des organismes de réglementation gouvernementaux dans le monde entier sur ce sujet précis.

## **4.2 Epidémiologie**

La prévalence et l'incidence du SQTLa sont très difficiles à déterminer. Le syndrome est souvent transitoire et son diagnostic nécessite l'enregistrement d'un ECG pendant un épisode d'allongement du QT pour le confirmer. Cependant, une étude menée dans des centres hospitaliers sélectionnés dans la région Midi-Pyrénées permet une estimation de l'incidence en France des patients survivants jusqu'à l'hôpital à la suite d'un événement cardiaque induit par un SQTLi à environ 10.9 par million par an. De plus 98% des cas sans maladie cardiaque sous-jacente ont été exposés à un médicament à risque d'allongement de l'intervalle QT [193]. Ces résultats sont à comparer avec ceux obtenus avec une étude similaire réalisée en Suède estimant l'incidence à 30 par million par an [194]. Cette différence témoigne très certainement d'une sous-estimation française des cas de SQTLi.

## **4.3 Molécules thérapeutiques à risque**

En raison des risques provoqués par le SQTLi, plusieurs listes de médicaments permettent de recenser les molécules susceptibles d'allonger l'intervalle QT. La liste la plus importante est « QTDrugs », disponible sur le site internet [crediblemeds.org](http://crediblemeds.org) et maintenue par l'Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) [195]. Cette liste, qui contient des informations sur 192 molécules thérapeutiques, est mise régulièrement à jour à la suite d'une analyse systématique continue des preuves

mises à disposition par les équipes de recherche de par le monde.

Comme indiqué dans l'historique du SQTLa, de nombreuses classes thérapeutiques sont impactées avec entre autres antiarythmiques, antibiotiques, antiémétiques, antihistaminiques, antagonistes aux opiacés, agents antinéoplasiques, et antipsychotiques.

CredibleMeds classe les médicaments dans 4 niveaux de risques :

- Risque connu de torsades de pointes : Molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT et clairement associées à un risque connu de torsades de pointes, même en conditions normales d'utilisation.
- Risque possible de torsades de pointes : Molécules pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT mais dont le niveau de preuves est insuffisant pour identifier le risque en conditions normales d'utilisation.
- Risque conditionnel de torsades de pointes : Molécules pouvant provoquer des torsades de pointes, mais seulement sous certaines conditions d'utilisation (par exemple : surdosage, hypokaliémie, interaction avec d'autres molécules) ou en créant des conditions qui facilitent ou induisent des torsades de pointes (par exemple en inhibant le métabolisme d'une molécule qui allonge le QT ou en provoquant une perturbation électrolytique).
- Molécules à éviter dans un contexte de SQTLC : Molécules entraînant un haut risque de torsades de pointes chez les patients porteurs d'un SQTLC. Toutes les molécules des catégories précédentes sont concernées ainsi que certaines molécules ayant un risque spécifique.

## **4.4 L'exemple des antipsychotiques**

### **4.4.1 Généralités**

Les antipsychotiques de première et de deuxième génération sont utilisés pour traiter les patients atteints de troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie, et les patients atteints de troubles bipolaires. De plus, certains antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés comme stratégie d'augmentation dans la dépression résistante au traitement [196, 197]. L'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires observée chez les patients qui reçoivent des

antipsychotiques a été attribuée à plusieurs facteurs, notamment un taux accru de mode de vie malsain (tabagisme, inactivité physique et mauvaises habitudes alimentaires), un dépistage sous-optimal et des mesures médicales préventives secondaires, ainsi que les effets directs et indirects des médicaments antipsychotiques, dont notamment le SQTli.

Les antipsychotiques sont indiqués dans la prise en charge de nombreuses pathologies :

<b>Population générale</b>	<b>Population pédiatrique</b>
Episodes psychotiques aigus	Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans activité
Etats d'agitation ou d'agressivité aigus	Troubles de conduites
Troubles bipolaires décompensés : épisodes maniaques, dépressifs et mixtes	Trouble oppositionnel
Syndromes confusionnels	Trouble envahissant du développement
Crises suicidaires	Dépression
Anxiétés majeures et insomnies	Tics
Etats de stress aigus et états de stress post-traumatiques	Schizophrénie
Troubles psychotiques chroniques : schizophrénie et autres troubles délirants persistants	Troubles bipolaires
Troubles bipolaires	Troubles anxieux
Episodes dépressifs caractérisés : troubles unipolaires	
Démences et autres troubles neurodégénératifs	
Troubles de la personnalité de type borderline	

*Tableau 7 : Indications des antipsychotiques [196, 197].*

Les patients atteints de ces troubles psychiatriques présentent une surmortalité (naturelle et non naturelle) supérieure à la population générale s'expliquant surtout par un taux de suicide important [198]. Une récente méta-analyse montre que 44 % des personnes atteintes de schizophrénie planifient au moins 1 suicide dans leur vie [199]. De plus, 18 % à 55 % des patients feront au moins une tentative de suicide, et entre 4 et 13% décèderont d'un suicide [200]. Similairement à la population générale, les hommes se suicident plus que les femmes, même si le ratio hommes / femmes est inférieur chez les populations psychiatriques [201]. Le suicide est d'ailleurs la cause de

décès la plus importante chez les patients atteints de schizophrénie et ayant entre 15 et 24 ans. Pour les patients entre 25 et 44 ans, la cause principale de la mort est la survenue d'accidents. Par exemple, un des effets secondaires courants des antipsychotiques est la difficulté à avaler, ce qui peut enclencher une suite d'événements pouvant mener à la mort (possibles pneumonies d'inhalations), ou encore la consommation de substances illicites ou détournées beaucoup fréquente que dans la population générale. Pour les patients de 45 à 74 ans, les maladies cardiaques sont les causes de décès les plus courantes. Enfin, pour les patients de 75 ans et plus, les complications de la maladie d'Alzheimer et autres maladies de la vieillesse sont la première cause de décès dans cette tranche d'âge [202-204].

Cette surmortalité s'explique aussi par une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire, attribuable à de multiples facteurs. Comme indiqué dans le paragraphe précédent, l'utilisation de drogues légales détournées ou illégales est plus importante chez les patients atteints de troubles psychiatriques. De plus, 68% de la population schizophrène consomme régulièrement du tabac contre 35% dans la population générale. La consommation de tabac est aussi globalement plus élevée chez ces patients, 20 à 40% consommant plus de 30 cigarettes par jour [205]. A noter qu'une partie des antipsychotiques sont métabolisés par le CYP 1A2, pouvant laisser supposer un effet enzymatique inducteur lié à la consommation de tabac [206].

Un grand nombre de facteurs de risques est augmenté chez ces patients : la présence d'un syndrome métabolique est doublée (40 % contre 20,7 %), la prévalence du diabète est 4,3 fois supérieure (13 %) que dans la population générale (3 %), et les patients ont plus de risques de développer une hypertension artérielle que la population générale (27 % contre 17 %) [207].

Cependant, le dépistage et le suivi de ces comorbidités reste difficile. Les patients atteints de pathologies psychiatriques sont compliqués à suivre de façon régulière et présentent généralement une faible observance thérapeutique. Il est fait état d'une certaine stigmatisation des malades psychiatriques entraînant un défaut d'accès aux soins. Par exemple, selon une étude réalisée en 2000, un patient schizophrène hospitalisé pour infarctus du myocarde présente deux fois moins de chances de bénéficier d'une revascularisation par rapport à la population générale. Les

maladies psychiatriques peuvent être elles-mêmes un facteur responsable du sous-diagnostic des comorbidités [208].

#### **4.4.2 Classification et mécanisme d'action des antipsychotiques**

Il existe deux grandes familles d'antipsychotiques, les "conventionnels" et les "atypiques" que l'on nomme aussi antipsychotiques de 1ère génération et de 2nde génération respectivement.

Les antipsychotiques de première génération agissent en inhibant la neurotransmission dopaminergique. Les antipsychotiques de deuxième génération agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 ainsi que l'action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques.

La majorité des informations des deux prochaines sous-parties sont issues du livre « Stahl's essential psychopharmacology », faisant référence en ce qui concerne les antipsychotiques [209].

##### **4.4.2.1 Antipsychotiques conventionnels ou de première génération**

Les antipsychotiques de 1ère génération (APG) se lient aux récepteurs D2 dopaminergiques spécifiquement dans la voie mésolimbique. Ce blocage entraîne une réduction de l'hyperactivité de cette voie qui semble être à l'origine des symptômes positifs de la psychose. Tous les APG réduisent les symptômes positifs à condition qu'ils bloquent un nombre suffisant de récepteurs D2 dans la voie mésolimbique. Seulement, les APG ne sont pas spécifiques aux récepteurs D2 situés à cet endroit précis et bloquent les autres récepteurs dans le reste du cerveau. Cela entraîne une quantité d'effets secondaires et indésirables propres à l'utilisation des APG.

##### **Neurolepsie**

Les récepteurs D2 de la voie mésolimbique sont aussi les médiateurs du système de récompense. Leur blocage peut entraîner le blocage des mécanismes de récompense, entraînant une apathie, une anhédonie, un manque de motivation, d'intérêt et de plaisir pour les interactions sociales. Cet effet des APG, proche des

symptômes négatifs de la schizophrénie, peut en partie expliquer l'incidence élevée du tabagisme, de l'alcoolisme et de la toxicomanie chez les patients traités par ces molécules, ainsi que chez les patients atteints de troubles schizophréniques. L'état comportemental défavorable ainsi produit est appelé syndrome déficitaire induit par les neuroleptiques.

### **Symptômes extrapyramidaux et dyskinésie tardive**

Le blocage des récepteurs D2 de la voie nigrostriatale entraîne des troubles du mouvement pouvant ressembler à ceux de la maladie de Parkinson. Comme la voie nigrostriatale fait partie du système nerveux extrapyramidal, ces effets secondaires sont aussi appelés symptômes extrapyramidaux. Si les récepteurs sont bloqués de façon chronique, cela peut produire un trouble du mouvement hyperkinétique appelé dyskinésie tardive. Ce trouble du mouvement entraîne des mouvements du visage et de la langue, comme une mastication constante, des protrusions de la langue, des grimaces faciales ainsi que des mouvements brusques des membres. Environ 5% des patients sous APG développeront une dyskinésie tardive chaque année, sachant que pour les personnes âgées, ce chiffre atteint 25% pour la première année de traitement.

### **Élévation de la prolactine**

Le blocage des récepteurs D2 de la voie tubéro-infundibulaire entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de prolactine, c'est-à-dire une hyperprolactinémie. Cet état est associé à des galactorrhées et aménorrhées, et peut interférer avec la fertilité, en particulier chez les femmes. L'hyperprolactinémie peut entraîner une déminéralisation plus rapide des os, conduisant à terme à une ostéoporose. D'autres problèmes associés à des niveaux élevés de prolactine peuvent inclure des dysfonctionnements sexuels et une prise de poids.

### **Autres propriétés pharmacologiques des antipsychotiques classiques**

En plus de bloquer les récepteurs D2 dans toutes les voies dopaminergiques, les APG ont la capacité de bloquer les récepteurs muscariniques. Ce qui peut entraîner des effets secondaires tels qu'une sécheresse buccale, des troubles de la vision, de la constipation, de la rétention urinaire et une diminution des fonctions cognitives. A noter que les molécules ayant des actions anticholinergiques elles auront tendance à

atténuer les effets du blocage de D2 dans la voie dopaminergique nigrostriatale, diminuant les symptômes extrapyramidaux.

Les APG peuvent aussi bloquer les récepteurs histaminiques, ce qui peut entraîner une prise de poids et de la somnolence. Ils peuvent aussi bloquer les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, ce qui peut aussi entraîner une perte de poids, mais aussi des effets secondaires cardiovasculaires tels que l'hypotension orthostatique et la somnolence.

#### **4.4.2.2 Antipsychotiques de 2<sup>de</sup> génération**

Les antipsychotiques de 2<sup>de</sup> génération (ASG) sont définis par leurs propriétés cliniques "atypiques" qui permettent une distinction des antipsychotiques conventionnels. C'est à dire que les effets indésirables produits par ces molécules sont différents que ceux des APG. D'un point de vue pharmacologique, ils sont définis comme des antagonistes de la dopamine et de la sérotonine, avec un antagonisme simultané des récepteurs 5HT2 et D2. C'est cet effet antagoniste du système sérotoninergique qui caractérise les ASG. Meltzer & al. ont proposé en 1989 que le rapport taux d'occupation des récepteurs 5HT2 sur celui des récepteurs D2, soit utilisé pour classer un antipsychotique dans la première ou la deuxième génération. Les antipsychotiques pour lesquels le rapport est inférieur à 1 sont classés dans les APG, car ils combinent un faible taux d'occupation des récepteurs 5HT2 contre un fort taux d'occupation des récepteurs D2. Les ASG présentent eux un taux d'occupation 5HT2 supérieur au taux d'occupation des récepteurs D2, ce qui entraîne un ratio supérieur à 1 [210]. Certains antipsychotiques font cependant exception comme l'amisulpride qui n'entraîne pas d'effets neurologiques délétères alors qu'il n'agit que sur les récepteurs D2 et D3. L'antagonisme 5HT2 seul n'est pas une condition suffisante pour qu'un antipsychotique soit considéré comme "atypique". Inversement, la chlorpromazine présente des effets inhibiteurs des récepteurs 5HT2 mais celui-ci n'est pas suffisant pour être considéré comme un ASG.

L'ensemble des récepteurs 5HT2 sont postsynaptiques. Lorsqu'ils sont situés sur des neurones pyramidaux corticaux, ils ont une fonction excitatrice et peuvent donc augmenter la libération de glutamate en aval de la liaison synaptique. Le glutamate régule la libération de la dopamine. Ainsi, la stimulation ou le blocage des récepteurs

5HT2 influence la libération de la dopamine. A noter que les récepteurs 5HT1, aussi bloqués par certains ASG, régulent également la libération de la dopamine. Cet effet, ressenti surtout sur la voie nigrostriatale, permet une meilleure tolérance des ASG d'un point de vue neurologique et diminue les symptômes extrapyramidaux. Cependant, l'antagonisme des récepteurs 5HT2 peut contribuer à une prise de poids, surtout observée avec la chlorpromazine et l'olanzapine.

Les profils d'affinité aux récepteurs de chaque antipsychotiques déterminent la diversité et l'ampleur de leurs effets secondaires et indésirables. Les antipsychotiques présentant une plus grande affinité pour les récepteurs muscariniques M1 et 5HT2A sont associés à un risque relatif plus faible d'effets secondaires extrapyramidaux mais à un risque plus élevé de prise de poids. Une affinité plus élevée pour H1 et M3 est associée à la prise de poids tandis qu'une affinité plus élevée pour M1 et M4 est associée à la sédation. Une affinité plus faible pour M1 et M4 est associée à un risque plus élevé d'hyperprolactinémie. La prise en compte de ces spécificités est importante pour le clinicien lors de la prescription d'antipsychotiques. Ces particularités doivent être intégrées dans le choix de l'antipsychotique à prescrire en fonction des comorbidités et facteurs de risques présentés par le patient [211].

## **4.5 Antipsychotiques et syndrome du QT long**

Les antipsychotiques de première génération et, surtout, de deuxième génération ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc, aux torsades de pointe, ainsi qu'à la mort subite d'origine cardiaque due à une arythmie cardiaque. Une comparaison directe des risques est compliquée. En effet, les méthodologies d'étude du risque des antipsychotiques ne sont pas standardisées. De plus, il est compliqué de réaliser une étude comparative entre les différents antipsychotiques seuls, étant donné que leur utilisation s'inscrit dans une prise en charge où la plurimédication est la norme, les effets d'interactions faussant alors les résultats.

Cependant, plusieurs études sont parvenues à estimer le risque pour certains antipsychotiques. La base CredibleMeds permet aussi de classer les antipsychotiques selon le niveau de preuves d'allongement du QT. Les données sont résumées dans le tableau 8. On peut constater que parmi ces études, sans compter la classification par



MOLECULE	Vieweg, 2003	Abdelmawla, 2006	Beach, 2013	Dietle, 2015	Lambiase, 2019	Huhn, 2020	Kahl, 2022	CredibleMeds
AMISULPRIDE	N/E	Lower	N/E	N/E	Moderate	23.9	High	Conditionnal
ARIPIRAZOLE	Little or none	N/E	Minimal	Lower	Low	N/E	Very low	Possible
CHLORPROMAZINE	Mild to moderate	Higher	N/E	Higher	Moderate	N/E	Moderate	Known
CLOZAPINE	Little or none	Higher	N/E	Lower	Low	N/E	Low	Possible
CYAMEMAZINE	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	Possible
FLUPENTIXOL	N/E	N/E	N/E	N/E	Low	N/E	N/E	Possible
FLUPHENAZINE	N/E	N/E	N/E	N/E	Low	N/E	N/E	N/E
HALOPERIDOL	IV Highest PO Little or none	Lower	IV High PO/IM Moderate	Higher		1.69	IM/IV High PO Low	Known
LEVOMEPRMAZINE	N/E	N/E	N/E	N/E	Moderate		Moderate	Known
LITHIUM	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	Possible
LOXAPINE	N/E	N/E	N/E	Lower	Low	N/E	N/E	N/E
OLANZAPINE	Little or none	Lower	Low	Lower	Low	4.29	Low	Conditionnal
PALIPERIDONE	N/E	N/E	Moderate	Lower	Low	1.21	Very low	Possible
PERICIAZINE	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
PIMOZIDE	Highest	Higher	N/E	N/E	High	N/E	High	Known
PIPAMPERONE	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	Low	Possible
PIPOTIAZINE	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
QUETIAPINE	Mild to moderate	Lower	Low	Higher	Moderate	3.43	Moderate	Conditionnal
RISPERIDONE	Little or none	Lower	Moderate	Lower	Low	4.77	Low	Conditionnal
SULPIRIDE	N/E	Lower	N/E	N/E	Low	N/E	Moderate	Known
TIAPRIDE	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
ZUCLOPENTHIXOL	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E

Tableau 8 : Estimation du niveau de risque des différents antipsychotiques [212-218].

CredibleMeds, la cyamemazine, le lithium, la periciazine, et la pipotiazine n'apparaissent pas du tout, le flupentixol, la fluphenazine, la loxapine, la pipamperone, la levopromazine, et le sulpiride apparaissent entre 1 et 3 fois, et que l'aripiprazole, la chlorpromazine, la clozapine, la paliperidone, le pimozide, le tiapride, et le zuclopenthixol apparaissent 4 ou 5 fois. Seuls l'haloperidol, l'olanzapine, la quetiapine et la rispéridone sont référencés dans toutes ces études. L'évaluation du niveau de risque n'est cependant pas réalisée de la même façon entre ces études, certaines évaluant l'occurrence de torsades de pointes après qu'un QT allongé ait été identifié, d'autres évaluant directement l'augmentation de l'intervalle [212-218].

#### 4.5.1 Physiopathologie

Plusieurs médicaments ont été associés à un allongement de l'intervalle QT et à un risque accru de torsade de pointes sur le même principe que pour le SQTLC. Le principal mécanisme proposé pour expliquer le SQTLC est l'inhibition du courant  $I_{Kr}$ , prolongeant les potentiels d'actions cardiaques ventriculaires. Cela rend les cellules cardiaques susceptibles de développer des EAD, substrats du développement des torsades de pointes.

Comme décrit plus haut, les cellules midmyocardiques (M-cells) sont tout à fait particulières dans leurs caractéristiques comparées aux cellules épocardiques et endocardiques. La durée du potentiel d'action des M-cells présente une variabilité significative selon leur localisation au sein du midmyocarde, avec des variations brutales lors d'interfaces avec les autres cellules de la paroi ventriculaire.

Ces différences de tension sont responsables de l'onde T, dont le pic représente la repolarisation des cellules épocardiques, et la fin de l'onde T coïcide avec la repolarisation des M-cells. On peut donc dire que l'intervalle QT est déterminé par la durée du potentiel d'action des cellules M.

Cette hétérogénéité électrique dans le myocarde ventriculaire sensibilise les M-cells à de nombreux agents pharmacologiques. Les agents qui bloquent  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$  ou augmentent  $I_{Ca}$  ou  $I_{Na}$  produisent une prolongation beaucoup plus importante de la durée des potentiels d'actions avec une hétérogénéité significative [219].

En raison de cet allongement de l'intervalle QT et de l'hétérogénéité transmurale de la repolarisation, des EAD (early after-depolarization) ou

repolarisations précoces, peuvent se produire, constituant le facteur prédisposant au déclenchement d'arythmies ventriculaires. Ces EAD sont des dépolarisations secondaires qui se produisent pendant la phase de plateau ou de repolarisation du potentiel d'action cardiaque (phases 2 et 3), en raison d'une repolarisation prolongée. Il semblerait que les EAD soient produits lorsque le courant  $I_{Kr}$  est retardé pendant la fenêtre d'activité des canaux calciques de type L, de sorte que le courant  $I_{CaL}$  se réactive et provoque ces repolarisations précoces [186, 220, 221].

Compte tenu de l'hétérogénéité cardiaque, les myocytes présentant des EAD servent de source de dépolarisation pour induire des extrasystoles ventriculaires et donc des contractions ventriculaires prématurées, un paramètre précédant l'apparition de torsades de pointes et potentiellement donc d'arythmies fatales.

#### 4.5.1.1 Inhibition du courant $I_{Kr}$

Comme nous avons pu le présenter dans le chapitre 3, le courant  $I_{Kr}$  est produit par le canal potassique voltage dépendant  $K_v11.1$  ou canal hERG. Ce canal est codé par le gène hERG (Ether-a-go-go Related Gene). Le courant potassium rectifiant retardé à activation rapide ( $I_{Kr}$ ) joue un rôle clé dans le repolarisation du potentiel d'action entriculaire : il est responsable de la durée de l'intervalle QT.

Le canal hERG est un tétramère dont chaque sous-unité  $\alpha$  est composée de :

- Six domaines transmembranaires (S1 à S6)
- Une tourelle extracellulaire intermédiaire (S5P notée « turret » ou « turret helix »)
- Une hélice de pore (« pore » ou « pore helix »)
- Un domaine PAS N-terminal (Per-ARNT-Sim), servant à l'assemblage et à l'adressage du canal
- Un C-linker cytoplasmique reliant le domaine S6 à l'hélice de pore
- Un CNBHD (Cyclic Nucleotide Binding Homology Domain) participant aussi à l'assemblage et à l'adressage du canal

Le domaine VSD (voltage-sensor domain) est constitué des domaines S1 à S4. Le potentiel membranaire va entraîner des changements de conformation du VSD transmis au domaine S5 via la tourelle extracellulaire intermédiaire S5P. Ces mouvements vont entraîner l'ouverture ou la fermeture du canal hERG en fonction du

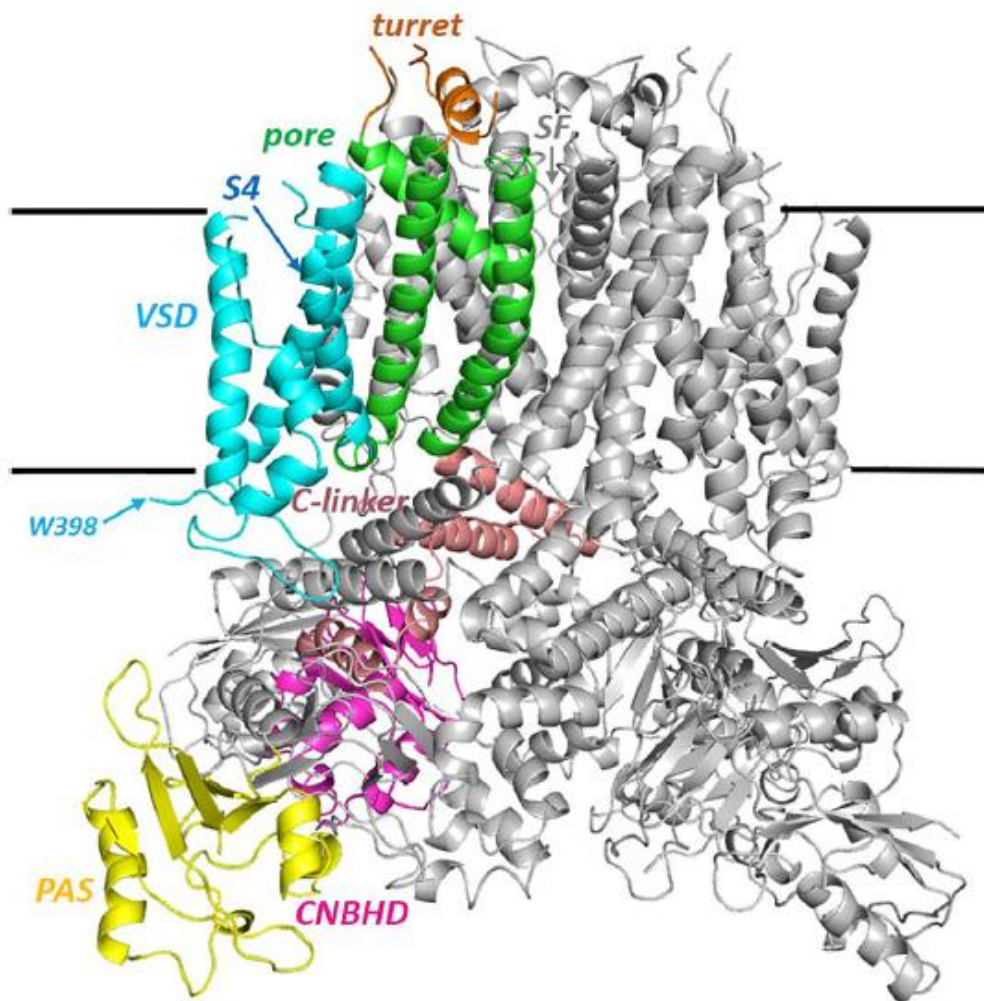


Figure 23 : Représentation de la structure cryo-EM de la protéine hERG avec une de ses sous-unités  $\alpha$  colorée par domaine [222].

potentiel membranaire. Dans son état fermé, le canal adopte une conformation dans laquelle les hélices transmembranaires S6 se croisent, de sorte qu'elle ne permet pas le passage des ions  $K^+$ . À l'état ouvert, c'est le contraire qui se produit : les hélices s'écartent vers l'extérieur, se repliant pour permettre le passage des ions  $K^+$  [223].

Une particularité du canal hERG est sa cinétique de « gating » type C. Le flux d'ions est bloqué par des changements de conformation du filtre de sélectivité, situé du côté extracellulaire du canal. Cette modification de la structure du canal permet des passages extrêmement rapides de l'état ouvert à l'état inactivé. Lors de la dépolarisation de la membrane (phase 1 du potentiel d'action) et de l'ouverture du canal hERG, le filtre de sélectivité (situé sur le domaine S6) change de position et inactive le canal, abolissant le courant  $I_{Kr}$ . C'est lors de la phase 3 de repolarisation que

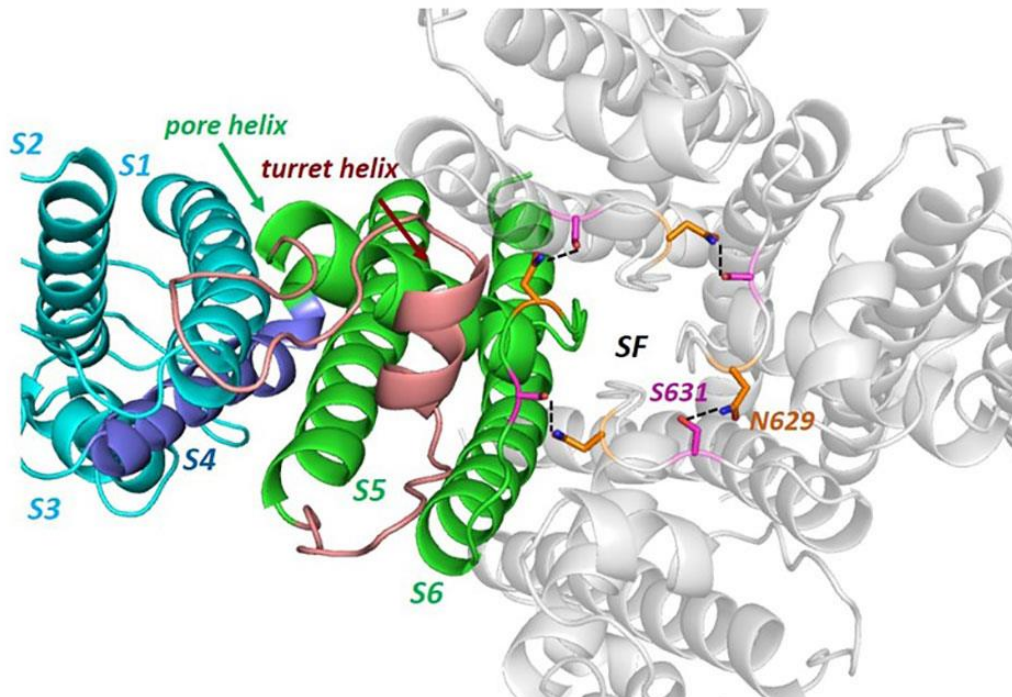


Figure 24 : Représentation de la structure cryo-EM de la protéine hERG avec une de ses sous-unités  $\alpha$  colorée par domaine. Le canal est vu d'en haut avec le pore du canal visible depuis l'extérieur de la protéine [222].

le canal hERG récupère rapidement de son inactivation et permet la sortie de  $K^+$  hors de la cellule. La désactivation (passage de l'état ouvert à l'état fermé) du canal est plus lente et survient à des valeurs de potentiel membranaire plus négatives. Les changements de conformation du filtre de sélectivité sont dépendants de la concentration extracellulaire de potassium [224, 225].

De nombreux médicaments, sans similitude structurelle, ont la capacité à bloquer le courant  $I_{Kr}$  en se liant au canal  $K_v11.1$ . Les affinités de liaison dépendent notamment de l'état conformationnel du canal. Certains médicaments se lient préférentiellement à l'état ouvert du canal, ce qui n'entraînerait pas d'effets pro-arythmiques. D'autres présentent une affinité plus élevée pour l'état inactivé du canal, notamment les antipsychotiques. C'est cette liaison qui est à l'origine de l'augmentation de l'intervalle QT [226].

Le canal hERG présente une poche hydrophobe près du filtre de sélectivité. Les acides aminés formant cette poche présente une haute affinité pour certaines structures moléculaires. Cette poche hydrophobe n'existe dans aucun autre canal  $K^+$

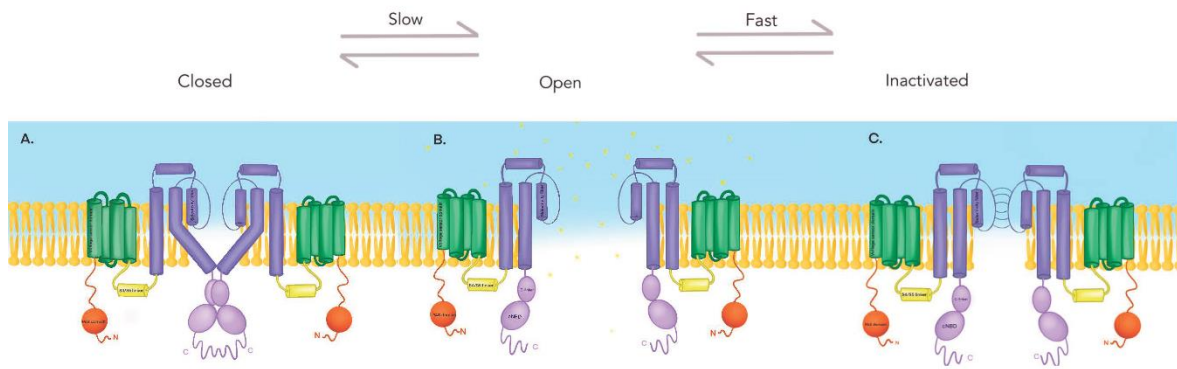


Figure 25 : Représentation des différents états du canal hERG (fermé, ouvert et inactivé) montrant l'inactivation de type C [224, 225].

voltage-dépendant. Elle est due à la structure spécifique du domaine S6 qui est décalé afin de créer une séparation avec l'hélice du pore, ce qui n'est pas le cas dans les autres canaux potassiques. La poche hydrophobe est à peu près cylindrique avec un diamètre d'environ 8 Å et une profondeur d'à peu près 11 Å [227].

Lorsqu'une molécule thérapeutique, par exemple un antipsychotique, se présente au canal hERG, elle se lie partiellement dans cette poche hydrophobe aux deux résidus Y652 (tyrosine) et F656 (phénylalanine). Les résidus Y652 et F656 modifient leur positionnement grâce à un mouvement des résidus eux-mêmes et d'une rotation du domaine S6, modifiant ainsi l'orientation du filtre de sélectivité. Les antipsychotiques interagissent avec ces résidus grâce à des interactions de type  $\pi$ -stacking, une interaction attractive et non covalente entre cycles aromatiques grâce à leurs liaisons pi [222]. Ce type d'empilement est favorisé par l'environnement électro-négatif constitué par à l'orientation des parties C-terminales des hélices de pore dont la charge négative est dirigée vers la cavité [227].

Ainsi, la liaison d'un antipsychotique dans cette poche hydrophobe va entraîner des changements de conformation du filtre de sélectivité et perturber la cinétique d'inactivation de type C. Le passage de l'état inactivé à ouvert est alors plus lent. Le retard alors entraîné va prolonger le courant  $I_{Kr}$  et augmenter la durée de repolarisation des cellules.

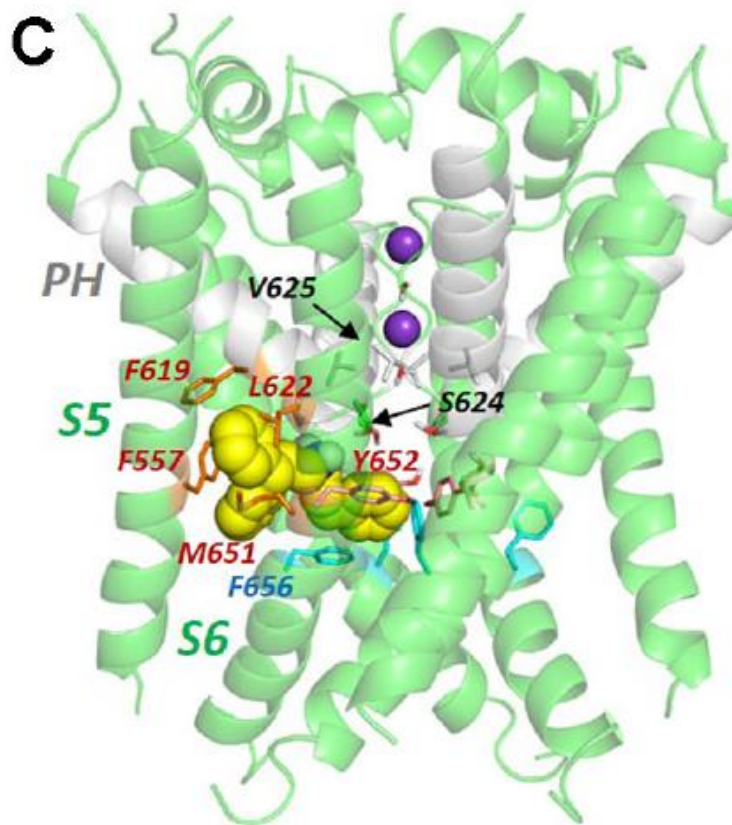
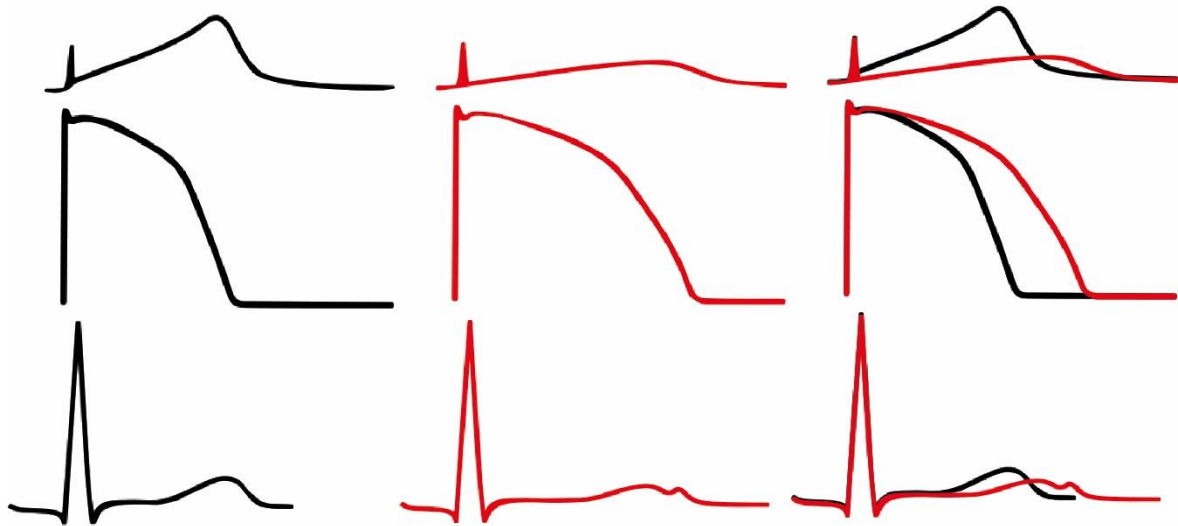


Figure 26 : Représentation de la poche hydrophobe (en jaune) au sein du canal hERG [222].

#### 4.5.1.2 Augmentation de l'hétérogénéité transmurale ventriculaire

Comme discuté dans les précédents chapitres, la paroi ventriculaire est composée de trois types cellulaires principaux : l'épicarde, le midmyocarde et l'endocarde. Chacune de ces parties présente un potentiel d'action légèrement différent dû à une composition en canaux ioniques spécifique. La faible densité du courant  $I_{Kr}$  est en grande partie responsable de la durée supérieure du potentiel d'action du midmyocarde, qui définit la fin de la repolarisation ventriculaire et donc la fin de l'onde T. Le blocage du courant  $I_{Kr}$  entraîne une prolongation du potentiel d'action des cellules de la paroi ventriculaire. Cependant, vu les différentes de densité d'expression des canaux  $I_{Kr}$  dans les différents types cellulaires, la durée des potentiels d'action des cellules épicrodiques, midmyocardiques et endocardiques va changer significativement et augmenter l'hétérogénéité transmurale de façon délétère. Les

midmyocytes ou M-cells présentant une densité de canaux  $I_{Kr}$  plus faible que pour les cellules épi- et endocardiques, sont donc plus sensibles à un blocage des canaux hERG. Le potentiel d'action des cellules midmyocardiques voit sa durée augmenter de façon significative, augmentant d'autant plus l'hétérogénéité transmurale ventriculaire [7, 84, 219, 228].



*Figure 27 : Représentation schématique de l'impact du blocage hERG sur la repolarisation des cellules ventriculaires et du tracé ECG. De haut en bas : Activité du canal  $K_v11.1$ , Potentiel d'action des myocytes ventriculaires, tracé ECG. En noir un myocyte normal, en rouge un myocyte dont le canal hERG a été bloqué.*

#### **4.5.1.3 Post-dépolarisations précoces ou EAD (early afterdepolarization) et bloc unidirectionnel**

Les EAD sont des dépolarisations anormales interrompant la repolarisation des cellules du myocarde. Ces EAD se produisent dans un contexte de réserve de repolarisation réduite, c'est-à-dire une réduction des courants sortants, une augmentation des courants entrants ou les deux. Dans ces conditions, tout mécanisme régénérateur qui augmente la part des courants entrants peut inverser la repolarisation. Un courant régénérateur est un courant qui augmente progressivement à mesure que la tension de la membrane se dépolarise pour former le courant dépolarisant de l'EAD.

Deux types de post-dépolarisation précoces existent : les EAD de phase 2, survenant pendant la phase plateau du potentiel d'action, et les EAD de phase 3,



survenant pendant la repolarisation.

Les courants  $I_{CaL}$  et les courants  $I_{NCX}$  sont les principaux courants responsables de la post-dépolarisation précoce. Une modification des courants  $I_{Kr}$  et  $I_{Ks}$  peuvent participer à l'origine des EAD, comme c'est le cas dans le syndrome du QT long iatrogénique [229-231].

Pour les antipsychotiques, nous avons vu qu'ils parvenaient à se fixer aux canaux responsables pour le courant  $I_{Kr}$ . Le blocage de ces canaux entraîne une diminution du courant  $I_{Kr}$  et augmente l'hétérogénéité transmurale ventriculaire. Cette diminution du courant  $I_{Kr}$  crée un mécanisme régénérateur (actif tant que la molécule thérapeutique est liée aux canaux) pouvant être le substrat pour les EAD. En effet, le courant  $I_{Kr}$  devient moins important que le courant  $I_{CaL}$ . La cellule devient moins électronégative et réactive les canaux  $I_{CaL}$ , provoquant ainsi une nouvelle dépolarisation de la cellule. À la suite d'un EAD, le potentiel d'action peut reprendre son cours normal ou être suivi par de nouvelles post-dépolarisations précoces.

Lorsque le potentiel d'action est touché par des EAD, la dynamique au niveau cellulaire va impacter l'ensemble de la région et entraîne la formation d'îlots de longs potentiels d'actions avec EAD à côté de régions avec potentiel d'action normal sans EAD. Ces foyers anormaux ne sont pas stables mais se propagent de proches en proches [232].

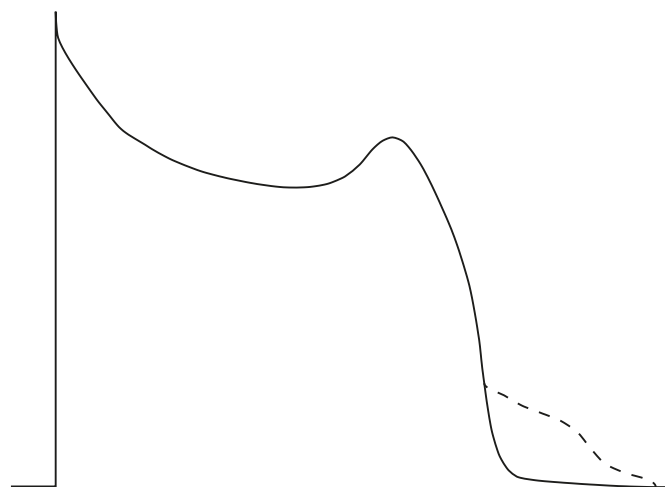
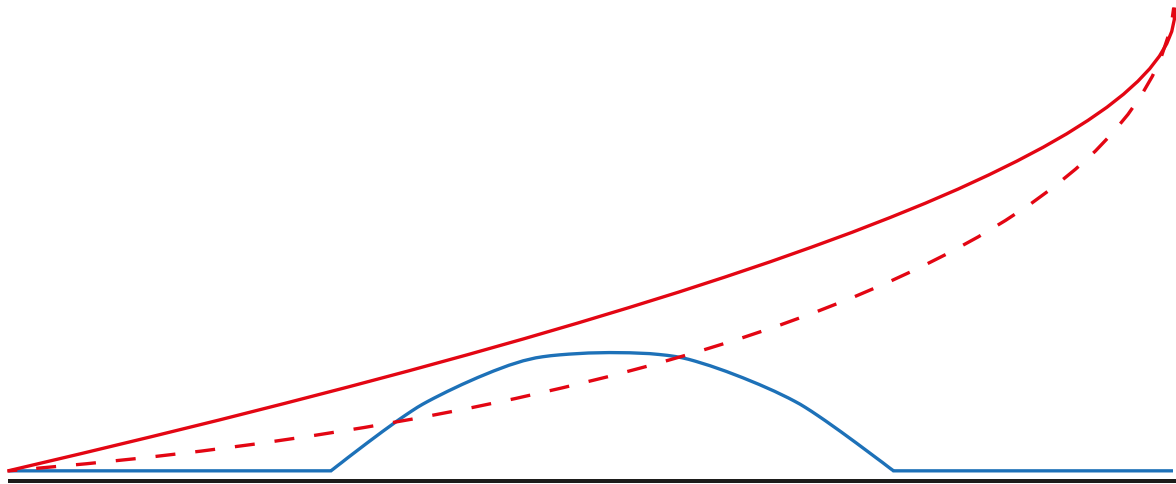


Figure 28 : Représentation schématique des réentrées de phase 2 (trait plein) et de phase 3 (trait en pointillés).



*Figure 29 : Représentation schématique de l'activité des canaux  $I_{Kr}$  (en rouge) et  $I_{CaL}$  (en bleu). La ligne en pointillé montre la diminution de l'activité du courant  $I_{Kr}$  et son passage à un niveau inférieur à celle du courant  $I_{CaL}$ .*

Comme dit précédemment, les antipsychotiques ont une action plus importante chez les M-Cells. Le blocage du courant  $I_{Kr}$  provoquant ces EAD va entraîner un blocage unidirectionnel, substrat pour les phénomènes de réentrée. Ce blocage unidirectionnel est dû à l'hétérogénéité des périodes de réfractarité des cellules. En effet, les cellules cardiaques présentent une période réfractaire pendant laquelle toute stimulation est ignorée, empêchant en conditions physiologiques un nouveau potentiel d'action. Le décalage entre les différentes cellules du midmyocarde entraîne ce blocage unidirectionnel instable et mouvant parmi les M-cells. Un bloc unidirectionnel se développe lorsqu'un front d'onde d'activation interagit avec la phase de repolarisation d'une onde précédente.

Il est important de noter qu'en temps normal, les EAD sont résolus spontanément. Cependant, plusieurs facteurs concomitants peuvent empêcher la résolution des EAD et entraîner le blocage unidirectionnel que nous venons d'exposer. En plus de la prise d'antipsychotiques, les anomalies électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), l'hypothyroïdisme, l'hypothermie et la bradycardie extrême peuvent être à l'origine d'EAD non résolutifs. L'addition de plusieurs facteurs de risque augmente la probabilité de survenue de ces événements. Il est donc important de sensibiliser les patients à ces risques [233].

#### **4.5.1.4 Phénomènes de réentrée**

Pendant un cycle cardiaque normal, l'impulsion électrique provenant du nœud sinusal s'éteint et les cycles d'excitation suivants proviennent de nouvelles impulsions. Les potentiels d'actions disparaissent spontanément après que le cœur entier a été activé en raison de la réfractarité du tissu cardiaque.

Une réentrée se produit lorsque le potentiel d'action cardiaque continue de se propager et réexcite les cellules cardiaques après l'expiration de leur période réfractaire.

Les réentrées sont divisées en deux types : la réentrée anatomique, lorsqu'une barrière anatomique existe entre la voie de réentrée et les cellules impactées (e.g. tissu cicatriciel post infarctus du myocarde), et la réentrée fonctionnelle, sans limite anatomique clairement définie.

Dans le cas du blocage induit par les antipsychotiques, le potentiel d'action des M-cells se propage de proches en proches mais se retrouve bloqué dans son chemin normal par des cellules en période réfractaires. Le potentiel d'action suit alors un chemin non physiologique et va évoluer en spirale.

Le potentiel d'action ainsi piégé va imposer un rythme ventriculaire ectopique, c'est-à-dire des battements ectopiques se produisant à l'intérieur des ventricules [234, 235].

#### **4.5.1.5 Torsades de pointes et fibrillation ventriculaire**

Les torsades de pointes sont un type de tachycardie ventriculaire polymorphique associée à un allongement de l'intervalle QT. Elles se présentent souvent à la suite d'une extrasystole ventriculaire, suivie d'une succession rapide de complexes QTS élargis d'amplitude fluctuante autour de la ligne de base de l'ECG, avec un rythme ventriculaire entre 150 et 300 bpm. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent provoquer des palpitations, des vertiges ou une syncope.

Elles sont la dernière étape avant la fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque si le patient n'est pas pris en charge en urgence. La fibrillation ventriculaire est une arythmie chaotique avec des ondes ventriculaires fibrillaires très rapides et irrégulières [88, 236].

#### 4.5.1.6 En résumé

Certains médicaments dont les antipsychotiques peuvent modifier l'activité normale des canaux ioniques. Les antipsychotiques se lient sur les canaux  $I_{Kr}$  grâce à une poche hydrophobe permettant une grande affinité du canal aux molécules thérapeutiques. Les antipsychotiques vont bloquer la fonction des canaux  $I_{Kr}$ , c'est-à-dire empêcher la sortie de potassium de la cellule. Cela a plusieurs effets. Tout d'abord, la cellule voit son potentiel d'action s'allonger car le temps de repolarisation augmente à cause de l'activité diminuée d' $I_{Kr}$ . Cette augmentation du potentiel d'action diffère selon le type cellulaire. Les M-cells, cellules du midmyocarde, sont les plus touchées en raison de leur densité de canaux  $I_{Kr}$  inférieure aux cellules de l'épicaarde et de l'endocarde, qui sont elles aussi touchées par cette diminution d'activité. L'hétérogénéité de la durée du potentiel d'action dans la paroi ventriculaire est normalement un phénomène physiologique. Cependant, l'augmentation anormale de la durée du potentiel d'action lors d'un blocage iatrogénique par  $I_{Kr}$  perturbe le fonctionnement du ventricule. Au niveau cellulaire, la diminution du courant  $I_{Kr}$  entraîne une majoration de l'effet des courants  $I_{CaL}$  pendant la phase 2 et 3 du potentiel d'action. Les canaux  $I_{CaL}$  se ferment lentement au cours de la phase 2 pour être inactivés en phase 3. Cependant, le changement de cinétique engendré par l'inactivation des canaux hERG peut réactiver les canaux  $I_{CaL}$  et entraîner des post-dépolarisations précoces, c'est-à-dire une dépolarisation du myocyte. En temps normal, ces EAD se résolvent seuls mais dans le cas d'un SQTl iatrogénique, ils peuvent se propager et entraîner un bloc unidirectionnel local et mouvant selon l'état de réfraction des cellules. Ce bloc unidirectionnel et la présence d'un front de dépolarisation mouvant peuvent entraîner un phénomène de réentrée. Cette réentrée fonctionnelle survient généralement pendant la phase 2 ou 3 du potentiel d'action et peut entraîner des battements ectopiques conduisant à une tachycardie ventriculaire polymorphique appelée torsade de pointe. Ces torsades de pointes peuvent entraîner des syncopes et évoluer en fibrillation ventriculaire puis en mort subite cardiaque si le patient n'est pas pris en charge en urgence.

## Conclusion et ouverture

Ce travail de thèse a tenté de répondre à la question « comment un traitement antipsychotique peut provoquer un syndrome du QT long entraînant une mort subite cardiaque ? ».

Les recherches bibliographiques réalisées ont permis de montrer le mécanisme de cette mort subite cardiaque induite par les antipsychotiques dans un contexte de syndrome du QT long.

Nous avons tout d'abord fait le point sur des notions de base d'électrophysiologie cardiaque afin de comprendre le rôle du potentiel d'action dans le fonctionnement physiologique du myocarde.

Nous avons ensuite fait le point sur la mort subite en général et plus précisément sur la mort subite cardiaque. Cette cause de décès représentant environ 10% de la mortalité globale présente de nombreuses étiologies dont le syndrome du QT long, une cardiopathie électrique.

Le syndrome du QT long peut être soit congénital soit iatrogénique. Le syndrome du QT long congénital présente 21 phénotypes identifiés avec un nombre de mutations possibles égal à plusieurs milliers. Chaque phénotype a ses particularités et son propre tableau clinique avec notamment des triggers et un électrocardiogramme spécifique. Les mutations touchent principalement les canaux ioniques et leurs protéines accessoires, entraînant un gain ou une perte de fonction. Ces variations entraînent une modification de l'activité des canaux ioniques, provoquant ainsi un déséquilibre ionique se manifestant par l'augmentation de l'intervalle QT. C'est cet allongement du QT qui sert de base au diagnostic de la maladie.

Le syndrome du QT long iatrogénique induit par les antipsychotiques touche principalement le canal potassique hERG (aussi nommé canal IKr). Les antipsychotiques se lient sur les canaux IKr grâce à une poche hydrophobe permettant une grande affinité du canal aux molécules thérapeutiques. Ils vont ainsi bloquer la fonction des canaux IKr, c'est-à-dire empêcher la sortie de potassium de la cellule. Cela a plusieurs effets. Tout d'abord, la cellule voit son potentiel d'action s'allonger car le temps de repolarisation augmente à cause de l'activité diminuée d'IKr. Cette augmentation du potentiel d'action diffère selon le type cellulaire. Les M-cells, cellules du midmyocarde, sont les plus touchées en raison de leur densité de canaux IKr

inférieure aux cellules de l'épicaarde et de l'endocarde, qui sont elles aussi touchées par cette diminution d'activité. L'hétérogénéité de la durée du potentiel d'action dans la paroi ventriculaire est normalement un phénomène physiologique. Cependant, l'augmentation anormale de la durée du potentiel d'action lors d'un blocage iatrogénique par IKr perturbe le fonctionnement du ventricule. Au niveau cellulaire, la diminution du courant IKr entraîne une majoration de l'effet des courants I<sub>CaL</sub> pendant la phase 2 et 3 du potentiel d'action. Les canaux I<sub>CaL</sub> se ferment lentement au cours de la phase 2 pour être inactivés en phase 3. Cependant, le changement de cinétique engendré par l'inactivation des canaux hERG peut réactiver les canaux I<sub>CaL</sub> et entraîner des post-dépolarisations précoces, c'est-à-dire une dépolarisation du myocyte. En temps normal, ces EAD se résolvent seuls mais dans le cas d'un SQTl iatrogénique, ils peuvent se propager et entraîner un bloc unidirectionnel local et mouvant selon l'état de réfraction des cellules. Ce bloc unidirectionnel et la présence d'un front de dépolarisation mouvant peuvent entraîner un phénomène de réentrée. Cette réentrée fonctionnelle survient généralement pendant la phase 2 ou 3 du potentiel d'action et peut entraîner des battements ectopiques conduisant à une tachycardie ventriculaire polymorphique appelée torsade de pointe. Ces torsades de pointes peuvent entraîner des syncopes et évoluer en fibrillation ventriculaire puis en mort subite cardiaque si le patient n'est pas pris en charge en urgence.

Le diagnostic médical du syndrome du QT long reste une tâche ardue pour le clinicien. Le nombre élevé de patients asymptomatiques et les différents phénotypes ne facilitent pas le diagnostic si les signes cliniques retrouvés ne sont pas spécifiques. Ainsi, le syndrome du QT long est bien souvent confondu avec des palpitations, des syncopes neurocardiogéniques, ou de l'épilepsie [237]. L'évolution des outils d'aide au diagnostic et à l'interprétation des données cliniques a grandement diminué le risque de calcul erroné de l'intervalle QT<sub>c</sub>, composante fondamentale pour l'identification de la maladie.

Le cas de Jessica Barnett, une jeune femme de 17 ans décédée d'un syndrome du QT long sans que celui-ci ne soit diagnostiqué de son vivant, témoigne des difficultés rencontrées par le corps médical mais aussi du retentissement de ce « non-diagnostic » vis-à-vis des proches. Les syncopes et presque-syncopes, survenant principalement la nuit, subies par la jeune femme furent les seuls éléments objectifs utilisables par les

médecins, généralistes comme spécialistes. Tous les tests visant à évaluer l'intervalle QT ne furent pas concluant. Ce n'est qu'après le décès du patient que des tests génétiques ont permis d'identifier une mutation de KCNH2, le gène codant pour le canal hERG, responsable du syndrome du QT long de type 2 [238].

Globalement, la cause du décès dans la majorité des cas de mort subite cardiaque reste inexpliqué dans près de 40% des cas. Le syndrome du QT long congénital est responsable d'environ 15% de ces cas de décès [239]. Parmi les morts subites cardiaques ayant pu faire l'objet d'une autopsie, 29% restent inexpliquées [240].

Généralement, la mort subite cardiaque induite par un syndrome du QT long, qu'il soit iatrogénique ou congénital, ne laisse pas de traces au niveau macroscopique lors de l'examen visuel du cœur lors de l'autopsie. Elle ne laisse non plus pas de signes spécifiques lors de l'examen anatomopathologique. Les causes arythmogènes de la mort subite cardiaque sont donc difficiles à identifier lors de l'investigation autopsique. L'hypothèse de syndrome du QT long iatrogénique est plus facile à avancer lorsqu'il est retrouvé dans le dossier médical du patient ou dans ses effets personnels une prescription pour un traitement pouvant allonger l'intervalle QT. Il est possible aussi d'arriver à cette hypothèse lorsque les analyses toxicologiques montrent la présence de ces molécules. Cependant, la conclusion reste à l'état d'hypothèse. L'interrogatoire des proches du défunt afin de rechercher un historique familial de syncopes ou d'événements cardiaques peut aussi venir renforcer cette hypothèse.

Un consensus d'experts internationaux de l'APHRS/HRS recommande qu'une autopsie soit réalisée chez les individus décédés d'une mort subite cardiaque. Cette autopsie doit inclure au moins des photographies, des examens d'imagerie et de toxicologie, un examen macroscopique de tous les organes, ainsi qu'un examen approfondi du cerveau, du cœur et du thorax, avec des examens anatomopathologiques indispensables. La présence d'un phénotype pré-mortem évoquant une pathologie héréditaire doit être un facteur déclencheur pour la conduite d'analyses génétiques. Il en est de même pour la présence d'un phénotype évocateur chez la famille du défunt [241].

Définir la cause précise du décès est d'une importance capitale, surtout dans le cas de maladies héréditaires, et d'autant plus transmises sous un mode autosomique dominant. L'autopsie moléculaire reste le seul moyen définitif pour identifier de façon

certaine la présence d'une mutation pathogène ayant pu entraîner un syndrome du QT long. Le diagnostic post-mortem peut potentiellement sauver la vie des proches du défunt en identifiant et prévenant ces maladies.

Au-delà du syndrome du QT long congénital, le syndrome du QT long acquis nécessite surtout une information dirigée vers le corps médical.

Aujourd'hui, pour la mise en place d'un traitement antipsychotique, l'ANSM et l'HAD recommandent de :

- Rechercher les facteurs de risque du patient (antécédents médicaux, traitements en cours, hygiène de vie)
- Pratiquer des bilans cliniques et biologiques (calcul de l'indice de masse corporel, mesure du périmètre ombilical, mesure de la pression artérielle, dosages à jeun de la glycémie, du cholestérol (total, HDL, LDL) et des triglycérides).
- Informer les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement, en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids).

Pendant le traitement, une surveillance étroite devra porter sur le poids, la glycémie, la pression artérielle et le bilan lipidique

La stratégie de surveillance dépend des facteurs de risque trouvés avant l'instauration du traitement, des signes cliniques apparaissant pendant le traitement, et du traitement antipsychotique instauré.

L'ECG n'est indiqué qu'en tant qu'examen complémentaire, « selon le traitement et les données du bilan initial » [242].

Dans la RCP de l'olanzapine, il est dit « Cependant, comme avec d'autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors de la co-prescription avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc notamment chez le sujet âgé ou chez des patients présentant un syndrome de QT long congénital, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. » [243].

Cependant, la pratique systématique de l'ECG lors de l'introduction d'un traitement antipsychotique est recommandée par la Fédération Française de Psychiatrie et le Conseil National Professionnel de Psychiatrie. Un intervalle QTc supérieur à 450 ms doit imposer une surveillance particulière. Un intervalle QTc



supérieur à 500 ms contre-indique l'utilisation des antipsychotiques.

La pratique systématique de l'ECG est recommandée. Plusieurs médicaments induisent un allongement de l'espace QTc, qui est un facteur prédictif de l'arythmie. Des précautions sont nécessaires lors des associations d'antipsychotiques de 2ème génération ou d'autres psychotropes. Une précaution particulière est également nécessaire en cas d'association d'antipsychotiques de 2ème génération et de médicaments connus pour accroître les effets secondaires cardio-vasculaires.

D'autres facteurs s'associent plus volontiers à un espace QTc long et doivent donc inciter à pratiquer un ECG, ainsi pour tous les patients d'un âge supérieur à 50 ans chez l'homme et à 60 ans chez la femme ou en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire. Cela sera également pertinent en cas de maladie cardio-vasculaire connue (cardiopathies ischémiques, congestives, bloc auriculoventriculaire) et chez les sujets ayant des conduites addictives, en particulier ceux abusant de l'association alcool et cocaïne.

Un espace QTc supérieur à 450 ms doit imposer une surveillance particulière et un espace QTc supérieur à 500ms contre-indique l'utilisation des antipsychotiques classiques ou des antipsychotiques de 2ème génération [244].

Malgré ces considérations, la surveillance des paramètres cardiométaboliques n'est conduite de façon optimale que dans 2,89% des cas, mais le plus critique reste que plus de 40% des patients n'ont aucun bilan dans les délais recommandés et que 15% des personnes sous antipsychotiques n'ont aucun suivi biologique [245].

En conclusion, le syndrome du QT long iatrogénique est une maladie multifactorielle pouvant présenter ou non un substrat génétique. La présence d'une mutation non détectée peut potentialiser les effets du médicament effecteur et provoquer des troubles électrophysiologiques pouvant mener à la mort subite cardiaque. Les investigations génétiques post-mortem peuvent permettre d'identifier la présence d'une mutation pathogène responsable d'un des facteurs du décès. Cette autopsie moléculaire a un intérêt important pour la prévention intra-familiale du syndrome du QT long congénital et iatrogénique.

# Bibliographie

1. Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG, editors. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
2. Issa ZF. Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease. 3rd edition. Philadelphia, MO: Elsevier; 2018.
3. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al., editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 12. Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.
4. Costanzo L. Costanzo physiology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2021.
5. Heart [modifié le 28 Août 2022 ; consultée le 28 Août 2022]. Wikipédia. Wikimedia Foundation, Inc. Disponible à : <https://en.wikipedia.org/wiki/Heart>
6. Electrical conduction system of the heart [modifié le 24 Août 2022 ; consultée le 28 Août 2022]. Wikipédia. Wikimedia Foundation, Inc. Disponible à : [https://en.wikipedia.org/wiki/Electrical\\_conduction\\_system\\_of\\_the\\_heart](https://en.wikipedia.org/wiki/Electrical_conduction_system_of_the_heart)
7. Antzelevitch, C, S Sicouri, S H Litovsky, A Lukas, S C Krishnan, J M Di Diego, G A Gintant, and D W Liu. 'Heterogeneity within the Ventricular Wall. Electrophysiology and Pharmacology of Epicardial, Endocardial, and M Cells.' *Circulation Research* 69, no. 6 (December 1991): 1427–49. <https://doi.org/10.1161/01.RES.69.6.1427>.
8. Janse, Michiel J., Eugene A. Sosunov, Ruben Coronel, Tobias Opthof, Evgeny P. Anyukhovsky, Jacques M.T. de Bakker, Alexei N. Plotnikov, et al. 'Repolarization Gradients in the Canine Left Ventricle Before and After Induction of Short-Term Cardiac Memory'. *Circulation* 112, no. 12 (20 September 2005): 1711–18. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.516583>.
9. Yan, Gan-Xin, and Charles Antzelevitch. 'Cellular Basis for the Normal T Wave and the Electrocardiographic Manifestations of the Long-QT Syndrome'. *Circulation* 98, no. 18 (3 November 1998): 1928–36. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.18.1928>.
10. Sicouri, S, and C Antzelevitch. 'A Subpopulation of Cells with Unique Electrophysiological Properties in the Deep Subepicardium of the Canine Ventricle. The M Cell.' *Circulation Research* 68, no. 6 (June 1991): 1729–41. <https://doi.org/10.1161/01.RES.68.6.1729>.
11. Yan, Gan-Xin, Wataru Shimizu, and Charles Antzelevitch. 'Characteristics and Distribution of M Cells in Arterially Perfused Canine Left Ventricular Wedge Preparations'. *Circulation* 98, no. 18 (3 November 1998): 1921–27. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.18.1921>.
12. Bartos, Daniel C., Eleonora Grandi, and Crystal M. Ripplinger. 'Ion Channels in the Heart'. In *Comprehensive Physiology*, edited by Ronald Terjung, 1st ed., 1423–64. Wiley, 2015. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140069>.

13. Heart wall [modifié le 14 Novembre 2021 ; consultée le 28 Août 2022]. Wikipédia. Wikimedia Foundation, Inc. Disponible à : [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2004\\_Heart\\_Wall.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2004_Heart_Wall.jpg)
14. Wong, Christopher X., Alex Brown, Dennis H. Lau, Sumeet S. Chugh, Christine M. Albert, Jonathan M. Kalman, and Prashanthan Sanders. 'Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives'. *Heart, Lung and Circulation* 28, no. 1 (January 2019): 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.026>.
15. Kliegman RM, et al. Sudden infant death syndrome. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier; 2020
16. Paul, Oglesby, and Michael Schatz. 'On Sudden Death'. *Circulation* 43, no. 1 (January 1971): 7–10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.43.1.7>.
17. Goldstein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: Witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms. *American Heart Journal*. 1982 Jan;103(1):156–9.
18. Fishman, Glenn I., Sumeet S. Chugh, John P. DiMarco, Christine M. Albert, Mark E. Anderson, Robert O. Bonow, Alfred E. Buxton, et al. 'Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop'. *Circulation* 122, no. 22 (30 November 2010): 2335–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092>.
19. Stiles, Martin K., Arthur A.M. Wilde, Dominic J. Abrams, Michael J. Ackerman, Christine M. Albert, Elijah R. Behr, Sumeet S. Chugh, et al. '2020 APHRS/HRS Expert Consensus Statement on the Investigation of Decedents with Sudden Unexplained Death and Patients with Sudden Cardiac Arrest, and of Their Families'. *Heart Rhythm* 18, no. 1 (January 2021): e1–50. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010>.
20. Al-Khatib, Sana M., William G. Stevenson, Michael J. Ackerman, William J. Bryant, David J. Callans, Anne B. Curtis, Barbara J. Deal, et al. '2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death'. *Heart Rhythm* 15, no. 10 (October 2018): e73–189. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.036>.
21. Myerburg RJ, Goldberg JJ. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes DP, et al., ed. *Braunwald's Heart Disease*. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
22. Wong, Christopher X., Alex Brown, Dennis H. Lau, Sumeet S. Chugh, Christine M. Albert, Jonathan M. Kalman, and Prashanthan Sanders. 'Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives'. *Heart, Lung and Circulation* 28, no. 1 (January 2019): 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.026>.
23. Gräsner, Jan-Thorsten, Rolf Lefering, Rudolph W. Koster, Siobhán Masterson, Bernd W. Böttiger, Johan Herlitz, Jan Wnent, et al. 'EuReCa ONE□27 Nations, ONE Europe, ONE Registry'. *Resuscitation* 105 (August 2016): 188–95. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.06.004>.

24. Reuter PG, Baert V, Colineaux H, Escutnaire J, Javaud N, Delpierre C, et al. A national population-based study of patients, bystanders and contextual factors associated with resuscitation in witnessed cardiac arrest: insight from the french RÉAC registry. *BMC Public Health*. 2021 Dec;21(1):2202.
25. Waldmann, V., W. Bougouin, N. Karam, J. Albuissou, A. Cariou, X. Jouven, and E. Marijon. 'Mort subite de l'adulte : une meilleure compréhension pour une meilleure prévention'. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 66, no. 4 (September 2017): 230–38. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2017.06.002>.
26. Waldmann, V, W Bougouin, A Sharifzadehgan, E Marijon, and X Jouven. 'Mort subite de l'adulte : étiologies et prévention', 2020, 12.
27. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *The Lancet Public Health*. 2020 Aug;5(8):e437–43.
28. Sawyer, K. N., C. W. Callaway, and A. K. Wagner. 'Life After Death: Surviving Cardiac Arrest—an Overview of Epidemiology, Best Acute Care Practices, and Considerations for Rehabilitation Care'. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports* 5, no. 1 (March 2017): 30–39. <https://doi.org/10.1007/s40141-017-0148-7>.
29. Schievink WI, Wijdicks EFM, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1995 May;45(5):871–4.
30. Brisman JL. Cerebral Aneurysms. *n engl j med*. 2006;12.
31. Caplan LR, Hacke W. Brain Embolism. In: *Neurological Disorders* [Internet]. Elsevier; 2003 [cited 2022 Aug 28]. p. 373–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780121258313502288>
32. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy: Unifying the Definitions of SUDEP. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):227–33.
33. Devinsky, Orrin, Dale C Hesdorffer, David J Thurman, Samden Lhatoo, and George Richerson. 'Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention'. *The Lancet Neurology* 15, no. 10 (September 2016): 1075–88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30158-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30158-2).
34. Manolis TA, Manolis AA, Melita H, Manolis AS. Sudden unexpected death in epilepsy: The neuro-cardio-respiratory connection. *Seizure*. 2019 Jan;64:65–73.
35. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, Sanduzzi A, Molino A, Mormile M, et al. Near fatal asthma: treatment and prevention.
36. Saetta M, Thiene G, Crescioli S, Fabbri LM. Fatal asthma in a young patient with severe bronchial hyperresponsiveness but stable peak flow records.

37. Ancion A, Robinet S, Lancellotti P. [Cardiac tamponade]. *Rev Med Liege*. 2018 May;73(5-6):277-82. [1. Hasnie UA, Wagner C, Elrod JP, Chapman GD. Right Ventricular Free Wall Rupture After Myocardial Infarction. *JACC: Case Reports*. 2021 Oct;3(14):1622-4
38. Atreya AR, Kawamoto K, Yelavarthy P, Arain MA, Cohen DG, Wanamaker BL, et al. Acute Myocardial Infarction and Papillary Muscle Rupture in the COVID-19 Era. *JACC: Case Reports*. 2020 Aug;2(10):1637-41
39. De Luna AB, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *American Heart Journal*. 1989 Jan;117(1):151-9
40. Coumel P, Thomas O. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Med Liban*. 1997 Dec;45(4):212-6.
41. Nozari Y, Tajdini M, Mehrani M, Ghaderpanah R. Focal Myopericarditis as a Rare but Important Differential Diagnosis of Myocardial Infarction; a Case Series
42. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: *Cardiovascular Pathology*. 2010 Nov;19(6):321-5
43. Thiene G. Sudden Cardiac Death and Cardiovascular Pathology: from Anatomic Theater to Double Helix. *The American Journal of Cardiology*. 2014 Dec;114(12):1930-6
44. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 Nov;20(6):1391-6
45. Rattanawong P, Vutthikraivit W, Sukhumthammarat W, Putthapiban P, Ngarmukos T. WORLDWIDE PREVALENCE OF BRUGADA SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Mar;69(11):523.
46. Mendoza-Guazon P. Algunas notas sobre bangungut. *Revista Filipina Med Y Fam*. 1917;8:437-442
47. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD, et al. Functional Effects of KCNE3 Mutation and Its Role in the Development of Brugada Syndrome. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008 Aug;1(3):209-18
48. Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, Castelletti S, Giudicessi JR, Torchio M, et al. Spectrum and Prevalence of Mutations Involving BrS1- Through BrS12-Susceptibility Genes in a Cohort of Unrelated Patients Referred for Brugada Syndrome Genetic Testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Oct;60(15):1410-8
49. Medschool.co. 2022. Brugada Syndrome. [online] Available at: <<https://medschool.co/diseases/arrhythmias/brugada-syndrome>> [Accessed 28 August 2022].

50. Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, Bink-Boelkens MTE, Wiesfeld ACP, Alders M, et al. Expanding Spectrum of Human RYR2 -Related Disease: New Electrocardiographic, Structural, and Genetic Features. *Circulation*. 2007 Oct 2;116(14):1569–76
51. Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2008 Jul;51(1):23–30
52. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011 Aug 1;13(8):1077–109
53. Catecholaminergic Polymorphic VT [Internet]. *Medschool.co*. 2022 [cited 28 August 2022]. Available from: <https://medschool.co/diseases/arrhythmias/catecholaminergic-polymorphic-vt>
54. Gourraud JB, Kyndt F, Fouchard S, Rendu E, Jaafar P, Gully C, et al. Identification of a strong genetic background for progressive cardiac conduction defect by epidemiological approach. *Heart*. 2012 Sep 1;98(17):1305–10.
55. Baruteau A-E, Probst V, Abriel H. Inherited progressive cardiac conduction disorders. *Current Opinion in Cardiology*. 2015 Jan;30(1):33–9.
56. Moreno C, Oliveras A, de la Cruz A, Bartolucci C, Muñoz C, Salar E, et al. A new KCNQ1 mutation at the S5 segment that impairs its association with KCNE1 is responsible for short QT syndrome. *Cardiovasc Res*. 2015 Sep 1;107(4):613–23.
57. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Aug;58(6):587–95.
58. Iribarren C, Round AD, Peng JA, Lu M, Klatsky AL, Zaroff JG, et al. Short QT in a Cohort of 1.7 Million Persons: Prevalence, Correlates, and Prognosis: Short QT: Prevalence, Correlates, and Prognosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014 Sep;19(5):490–500.
59. Rudic B, Fellow in Cardiac Electrophysiology, 1st Department of Medicine-Cardiology, University Medical Centre Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Germany. E: boris.rudic@umm.de, Schimpf R, Associate Professor and Senior Electrophysiologist, Borggrefe M, Director of the Department 1st Department of Medicine-Cardiology, University Medical Centre Mannheim, Germany. Short QT Syndrome – Review of Diagnosis and Treatment. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2014;3(2):76.
60. Dewi IP, Dharmadjati BB. Short QT syndrome: The current evidences of diagnosis and management. *J Arrhythmia*. 2020 Dec;36(6):962–6.

61. Meissner FL. Deaf and Deaf Education [in German]. Leipzig and Heidelberg: Winter, 1856:119-120
62. Herrlin KM, Möller T. A case of cardiac syncope. *Acta Paediatrica*. 1953;42:391
63. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *American Heart Journal*. juill 1957;54(1):59-68.
64. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. ii. syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (presentation of 1st case in italian pediatric literature). *Clin Pediatr (Bologna)*. sept 1963;45:656-83.
65. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc*. avr 1964;54:103-6.
66. Hashiba K. Hereditary QT Prolongation Syndrome in Japan : Genetic Analysis and Pathological Findings of the Conducting System : II. Heart Diseases Mostly Ascertained at Later Stage : SYMPOSIUM ON GENE-ENVIRONMENT INTERACTION IN CARDIOVASCULAR DISEASES. *Jpn Circ J*. 1978;42(10):1133-50.
67. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and Sex-Related Differences in Clinical Manifestations in Patients With Congenital Long-QT Syndrome: Findings From the International LQTS Registry. *Circulation*. 9 juin 1998;97(22):2237-44
68. 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
69. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc Interval and Risk of Sudden Cardiac Death in a Population of Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jan;47(2):362-7.
70. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009 May;6(5):711-5.
71. Priori SG, Napolitano C, Grillo M, Nastoli J, Cappelletti D. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2003;9.
72. Hofman N, Wilde AAM, Kaab S, van Langen IM, Tanck MWT. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system?
73. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for Life-Threatening Cardiac Events in Patients With Genotype-Confirmed Long-QT Syndrome and Normal-Range Corrected QT Intervals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jan;57(1):51-9.

74. Van der Werf C, Hofman N, Tan HL, van Dessel PF, Alders M, van der Wal AC, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: The experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm*. 2010 Oct;7(10):1383–9.
75. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic Assessment of Patients With Unexplained Cardiac Arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation*. 2009 Jul 28;120(4):278–85.
76. Rucinski C, Winbo A, Marcondes L, Earle N, Stiles M, Stiles R, et al. A Population-Based Registry of Patients With Inherited Cardiac Conditions and Resuscitated Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jun;75(21):2698–707.
77. Abehsira, Guillaume; Bachelot, Anne; Badilini, Fabio; Koehl, Laurence; Lebot, Martine; Favet, Clement; Touraine, Philippe; Funck-Brentano, Christian; Salem, Joe-Elie (2016). Complex influence of gonadotropins and sex steroid hormones on QT interval duration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, (), jc.2016-1877-. doi:10.1210/jc.2016-1877
78. Odening KE, Koren G. How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Heart Rhythm*. 2014;11:2107–2115.
79. Di Fusco SA, Palazzo S, Colivicchi F, et al. The influence of gender on heart rhythm disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37: 650–657.
80. Salem J-E, Alexandre J, Bachelot A, et al. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther*. 2016;167: 38–47.
81. Lang CN, et al. Electro-mechanical dysfunction in long QT syndrome: role for arrhythmogenic risk prediction and modulation by sex and sex hormones. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120:255–269.
82. Tisdale JE, et al. Influence of oral progesterone administration on drug-induced QT interval lengthening. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2: 765–774.
83. Antzelevitch, Charles. ‘The M Cell’. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2, no. 1 (March 1997): 73–76. <https://doi.org/10.1177/107424849700200109>.
84. Antzelevitch, Charles. ‘The Role of Spatial Dispersion of Repolarization in Inherited and Acquired Sudden Cardiac Death Syndromes’, 2008, 31.
85. Huang X, Song Z, Qu Z. Determinants of early afterdepolarization properties in ventricular myocyte models. McCulloch AD, editor. *PLoS Comput Biol*. 2018 Nov 26;14(11):e1006382.
86. Pandit SV, Jalife J. Rotors and the Dynamics of Cardiac Fibrillation. *Circ Res*. 2013 Mar;112(5):849–62.



87. Torsades de pointes [Internet]. 2022 [cited 28 August 2022]. Available from: <https://derangedphysiology.com/>
88. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M, Pilai S, Otte B, Pedalino R. Electrophysiological Basis of ECG Characteristics of Torsades de Pointes in Long QT Syndrome. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2014 Sep;6(3):433–44.
89. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993 Aug;88(2):782–4.
90. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1932–63.
91. 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*. 2015 Nov 1;36(41):2793–867
92. Postema P, Wilde A. The Measurement of the QT Interval. *CCR*. 2014 May 31;10(3):287–94.
93. Bazett HC. AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF. *Heart*. 1920;7:353.
94. Fridericia LS. sense.-ED. L. *Acta Medica Scandinavica*. 1920;53:469.
95. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 1992 Sep 15;70(7):797-801.
96. Hodges M. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:694.
97. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *The American journal of cardiology*. 2004 Apr 15;93(8):1017-21.
98. Dahlberg P, Diamant U, Gilljam T, Rydberg A, Bergfeldt L. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Sep 5];26(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anec.12804>
99. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, Sinner MF, Hofman N, el Kadi S, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval: Comprehensive Analysis of a Large Cohort of Long QT Syndrome Patients and Controls. *Circulation*. 2018 Nov 20;138(21):2345–58.

100. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *JAHA*. 2016 Jun 13;5(6):e003264.
101. Malfatto G, Beria G, Sala S, Bonazzi O, Schwartz PJ. Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994 Feb;23(2):296–301.
102. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, et al. Spectrum of ST-T-Wave Patterns and Repolarization Parameters in Congenital Long-QT Syndrome: ECG Findings Identify Genotypes. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2849–55.
103. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T-Wave Patterns in Genetically Distinct Forms of the Hereditary Long QT Syndrome. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):2929–34.
104. Medschool.co. 2022. Long QT Syndrome. [online] Available at: <<https://medschool.co/tests/ecg-disease-patterns/congenital-long-qt-syndrome>> [Accessed 28 August 2022].
105. Sugrue A, Noseworthy PA, Kremen V, Bos JM, Qiang B, Rohatgi RK, et al. Identification of Concealed and Manifest Long QT Syndrome Using a Novel T Wave Analysis Program. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016 Jul;9(7):e003830.
106. Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2181–4.
107. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, et al. Exercise Stress Test Amplifies Genotype-Phenotype Correlation in the LQT1 and LQT2 Forms of the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2003 Feb 18;107(6):838–44.
108. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J*. 2013;34: 3109–3116.
109. Yodogawa K, Aiba T, Sumitomo N, Yamamoto T, Murata H, Iwasaki Y, et al. Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring: A multicenter cross-sectional study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 Jun 18];26(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anec.12878> (FIGURE)
110. Page A, Aktas MK, Soyata T, Zareba W, Couderc JP. “QT clock” to improve detection of QT prolongation in long QT syndrome patients. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):190–8.
111. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, Rosso R, Kalman JM, Vohra JK, et al. The Response of the QT Interval to the Brief Tachycardia Provoked by Standing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 May;55(18):1955–61.

112. Colman N, Bakker A, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W, Wilde AA. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? *Europace* 2009;11:937–43. [PubMed: 19482852]
113. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, Chockalingam P, Adler A, Healey JS, et al. Derivation and Validation of a Simple Exercise-Based Algorithm for Prediction of Genetic Testing in Relatives of LQTS Proband. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2187–94.
114. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2011 Nov;8(11):1698–704.
115. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT Stress Testing in the Evaluation of Congenital Long-QT Syndrome: Diagnostic Accuracy of the Paradoxical QT Response. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1385–92.
116. Tester, David J., Melissa L. Will, Carla M. Haglund, and Michael J. Ackerman. 'Effect of Clinical Phenotype on Yield of Long QT Syndrome Genetic Testing'. *Journal of the American College of Cardiology* 47, no. 4 (February 2006): 764–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.056>.
117. Taggart, Nathaniel W., Carla M. Haglund, David J. Tester, and Michael J. Ackerman. 'Diagnostic Miscues in Congenital Long-QT Syndrome'. *Circulation* 115, no. 20 (22 May 2007): 2613–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661082>.
118. Hofman, Nynke, Hanno L. Tan, Mariëlle Alders, Iris Kolder, Simone de Haij, Marcel M.A.M. Mannens, Maria Paola Lombardi, Ronald H. Lekanne dit Deprez, Irene van Langen, and Arthur A.M. Wilde. 'Yield of Molecular and Clinical Testing for Arrhythmia Syndromes: Report of 15 Years' Experience'. *Circulation* 128, no. 14 (October 2013): 1513–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000091>.
119. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Dec;3(1):18.
120. Levine SA, Woodworth CR. Congenital Deaf-Mutism, Prolonged QT Interval, Syncopal Attacks and Sudden Death. *N Engl J Med* [Internet]. 1958 août 28;259(9):412-7.
121. Nishimura, Motoi, Marehiko Ueda, Ryota Ebata, Emi Utsuno, Takuma Ishii, Kazuyuki Matsushita, Osamu Ohara, Naoki Shimojo, Yoshio Kobayashi, and Fumio Nomura. 'A Novel KCNQ1 Nonsense Variant in the Isoform-Specific First Exon Causes Both Jervell and Lange-Nielsen Syndrome 1 and Long QT Syndrome 1: A Case Report'. *BMC Medical Genetics* 18, no. 1 (December 2017): 66. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0430-7>.
122. Davies NP, Imbrici P, Fialho D, Herd C, Bilsland LG, Weber A, et al. Andersen-Tawil syndrome: New potassium channel mutations and possible phenotypic variation. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1083–9.

123. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. *Cell*. 2004 Oct;119(1):19–31.
124. Kim I, Allen TW. On the selective ion binding hypothesis for potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Nov;108(44):17963–8
125. Jan LY, Jan YN. Voltage-gated potassium channels and the diversity of electrical signalling: Voltage-gated potassium channels. *The Journal of Physiology*. 2012 Jun 1;590(11):2591–9
126. Nerbonne JM. Molecular Basis of Functional Myocardial Potassium Channel Diversity. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2016 Jun;8(2):257–73
127. Valiyaveetil FI. A glimpse into the C-type-inactivated state for a Potassium Channel. *Nat Struct Mol Biol*. 2017 Oct;24(10):787–8.
128. Armstrong CM, Hollingworth S. A perspective on Na and K channel inactivation. *Journal of General Physiology*. 2018 Jan 2;150(1):7–18.
129. Xu Y, McDermott AE. Inactivation in the potassium channel KcsA. *Journal of Structural Biology: X*. 2019 Jul;3:100009.
130. Klemic KG, Kirsch GE, Jones SW. U-Type Inactivation of Kv3.1 and Shaker Potassium Channels. *Biophysical Journal*. 2001 Aug;81(2):814–26.
131. Coonen L, Mayeur E, De Neuter N, Snyders DJ, Cuello LG, Labro AJ. The Selectivity Filter Is Involved in the U-Type Inactivation Process of Kv2.1 and Kv3.1 Channels. *Biophysical Journal*. 2020 May;118(10):2612–20.
132. Chen L, Sampson KJ, Kass RS. Cardiac Delayed Rectifier Potassium Channels in Health and Disease. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2016 Jun;8(2):307–22.
133. Wu X, Larsson HP. Insights into Cardiac IKs (KCNQ1/KCNE1) Channels Regulation. *IJMS*. 2020 Dec 11;21(24):9440.
134. Schwartz, Peter J, Silvia G Priori, Carla Spazzolini, Arthur J Moss, G Michael Vincent, Carlo Napolitano, Isabelle Denjoy, et al. 'Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome', n.d., 7.
135. Marstrand P, Almatlouh K, Kanters JK, Graff C, Christensen AH, Bundgaard H, et al. Long QT syndrome type 1 and 2 patients respond differently to arrhythmic triggers: The TriQarr in vivo study. *Heart Rhythm*. 2021 Feb;18(2):241–9.
136. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet*. janv 1996;12(1):17-23.
137. Yang WP, Levesque PC, Little WA, Conder ML, Shalaby FY, Blannar MA. KvLQT1, a voltage-gated potassium channel responsible for human cardiac arrhythmias. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997 Apr 15;94(8):4017–21.

138. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiological Reviews*. 2017 Jan;97(1):89–134.
139. Kanki H, Kupersmidt S, Yang T, Wells S, Roden DM. A Structural Requirement for Processing the Cardiac K<sup>+</sup> Channel KCNQ1. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Aug;279(32):33976–83.
140. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: Natural History, Molecular Basis, and Clinical Outcome. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):783–90.
141. Kaplan WD, Trout WE. THE BEHAVIOR OF FOUR NEUROLOGICAL MUTANTS OF DROSOPHILA. *Genetics*. 1969 Feb 1;61(2):399–409
142. Zequn Z, Jiangfang L. Molecular Insights Into the Gating Kinetics of the Cardiac hERG Channel, Illuminated by Structure and Molecular Dynamics. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 8;12:687007
143. Wu W, Sanguinetti MC. Molecular Basis of Cardiac Delayed Rectifier Potassium Channel Function and Pharmacology. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2016 Jun;8(2):275–84
144. Sanguinetti MC, Curran ME, Keating MT. A Mechanistic Link between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG Encodes the IKr Potassium Channel. :9.
145. Kim, James A., Coeli M. Lopes, Arthur J. Moss, Scott McNitt, Alon Barsheshet, Jennifer L. Robinson, Wojciech Zareba, et al. ‘Trigger-Specific Risk Factors and Response to Therapy in Long QT Syndrome Type 2’. *Heart Rhythm* 7, no. 12 (December 2010): 1797–1805. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.09.011>.
146. Roberts JD, Krahn AD, Ackerman MJ, Rohatgi RK, Moss AJ, Nazer B, et al. Loss-of-Function KCNE2 Variants: True Monogenic Culprits of Long-QT Syndrome or Proarrhythmic Variants Requiring Secondary Provocation? *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017 Aug;10(8):e005282.
147. Nawathe PA, Kryukova Y, Oren RV, Milanese R, Clancy CE, Lu JT, et al. An LQTS6 MiRP1 Mutation Suppresses Pacemaker Current and is Associated with Sinus Bradycardia: An LQTS6 M54T Mutation and Sinus Node Dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Sep;24(9):1021–7.
148. Reilly L, Eckhardt LL. Cardiac potassium inward rectifier Kir2: Review of structure, regulation, pharmacology, and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2021 Aug;18(8):1423–34.
149. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest*. 2002 Aug 1;110(3):381–8.

150. Voigt N, Abu-Taha I, Heijman J, Dobrev D. Constitutive Activity of the Acetylcholine-Activated Potassium Current IK,ACh in Cardiomyocytes. In: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2022 Mar 27]. p. 393–409. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124171978000134>
151. Yang Y, Yang Y, Liang B, Liu J, Li J, Grunnet M, et al. Identification of a Kir3.4 Mutation in Congenital Long QT Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2010 Jun;86(6):872–80.
152. Wang F, Liu J, Hong L, Liang B, Graff C, Yang Y, et al. The phenotype characteristics of type 13 long QT syndrome with mutation in KCNJ5 (Kir3.4-G387R). *Heart Rhythm*. 2013 Oct;10(10):1500–6.
153. Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology: Voltage-gated sodium channels. *The Journal of Physiology*. 2012 Jun 1;590(11):2577–89
154. Armstrong CM, Hollingworth S. Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> channels: history and structure. *Biophysical Journal*. 2021 Mar;120(5):756–63
155. Horváth B, Szentandrassy N, Almássy J, Dienes C, Kovács ZM, Nánási PP, et al. Late Sodium Current of the Heart: Where Do We Stand and Where Are We Going? *Pharmaceuticals*. 2022 Feb 15;15(2):231
156. Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, Karagueuzian HS, Shryock JC. Cardiac late Na<sup>+</sup> current: Proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Heart Rhythm*. 2015 Feb;12(2):440–8
157. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995 Mar;80(5):805–11.
158. Wang DW, Yazawa K, George AL, Bennett PB. Characterization of human cardiac Na<sup>+</sup> channel mutations in the congenital long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996 Nov 12;93(23):13200–5.
159. Wilde AAM, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, et al. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation*. 2016 Sep 20;134(12):872–82.
160. Dumaine R, Wang Q, Keating MT, Hartmann HA, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Multiple Mechanisms of Na<sup>+</sup> Channel- Linked Long-QT Syndrome. *Circulation Research*. 1996 May;78(5):916–24.
161. Cagliani R, Bresolin N, Prella A, Gallanti A, Fortunato F, Sironi M, et al. A CAV3 microdeletion differentially affects skeletal muscle and myocardium.
162. Cheng J, Valdivia CR, Vaidyanathan R, Balijepalli RC, Ackerman MJ, Makielski JC. Caveolin-3 suppresses late sodium current by inhibiting nNOS-dependent S-nitrosylation of SCN5A. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013 Aug;61:102–10.

163. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, et al. SCN4B -Encoded Sodium Channel  $\beta$ 4 Subunit in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2007 Jul 10;116(2):134–42.
164. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, et al. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS–SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Jul 8;105(27):9355–60.
165. Wu G, Ai T, Kim JJ, Mohapatra B, Xi Y, Li Z, et al.  $\alpha$ -1-Syntrophin Mutation and the Long-QT Syndrome: A Disease of Sodium Channel Disruption. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008 Aug;1(3):193–201.
166. Mesirca P, Torrente AG, Mangoni ME. Functional role of voltage gated Ca<sup>2+</sup> channels in heart automaticity. *Front Physiol* [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2022 Apr 1];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphys.2015.00019/abstract>
167. Shah K, Seeley S, Schulz C, Fisher J, Gururaja Rao S. Calcium Channels in the Heart: Disease States and Drugs. *Cells*. 2022 Mar 10;11(6):943.
168. Bers D. Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovascular Research*. 1999 May;42(2):339–60.
169. Satin J, Schroder EA, Crump SM. L-type calcium channel auto-regulation of transcription. *Cell Calcium*. 2011 May;49(5):306–13.
170. Shaw RM, Colecraft HM. L-type calcium channel targeting and local signalling in cardiac myocytes. *Cardiovascular Research*. 2013 May 1;98(2):177–86.
171. Cserne Szappanos H, Viola H, Hool LC. L-type calcium channel: Clarifying the “oxygen sensing hypothesis”. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2017 May;86:32–6.
172. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. Sibley DR, editor. *Pharmacol Rev*. 2015 Oct;67(4):821–70
173. Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, Giudicessi JR, Middha S, Evans JM, et al. Exome Sequencing and Systems Biology Converge to Identify Novel Mutations in the L-Type Calcium Channel, CACNA1C, Linked to Autosomal Dominant Long QT Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Jun;6(3):279–89.
174. Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Ding W, Toyoda F, et al. Long QT syndrome type 8: novel CACNA1C mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *EP Europace*. 2014 Dec;16(12):1828–37.
175. Boczek NJ, Gomez-Hurtado N, Ye D, et al. Spectrum and Prevalence of CALM1-, CALM2-, and CALM3-Encoded Calmodulin Variants in Long QT Syndrome and Functional Characterization of a Novel Long QT Syndrome-Associated Calmodulin Missense Variant, E141G. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:136–146.

176. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau AE, Beckmann BM, Behr ER, Bennett JS, Bezzina CR, Bhuiyan ZA, Celiker A, Cerrone M, Dagradi F, De Ferrari GM, Etheridge SP, Fatah M, Garcia-Pavia P, Al-Ghamdi S, Hamilton RM, Al-Hassnan ZN, Horie M, Jimenez-Jaimez J, Kanter RJ, Kaski JP, Kotta MC, Lahrouchi N, Makita N, Norrish G, Odland HH, Ohno S, Papagiannis J, Parati G, Sekarski N, Tveten K, Vatta M, Webster G, Wilde AAM, Wojciak J, George AL, Ackerman MJ and Schwartz PJ. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J*. 2019;40: 2964-2975.
177. Splawski I, Timothy KW, Decher N, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8089-8096.
178. Bennett V, Stenbuck PJ. Identification and partial purification of ankyrin, the high affinity membrane attachment site for human erythrocyte spectrin. *J Biol Chem*. 1979 Apr 10;254(7):2533-41.
179. Tuvia S, Buhusi M, Davis L, Reedy M, Bennett V. Ankyrin-B is required for intracellular sorting of structurally diverse Ca<sup>2+</sup> homeostasis proteins. *J Cell Biol* 1999;147:995-1008.
180. Sucharski HC, Dudley EK, Keith CBR, El Refaey M, Koenig SN, Mohler PJ. Mechanisms and Alterations of Cardiac Ion Channels Leading to Disease: Role of Ankyrin-B in Cardiac Function. *Biomolecules* [Internet]. 2020 Jan 31 [cited 2022 Jun 29];10(2):211. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/2/211>
181. Zhou X, Shimizu M, Konno T, et al. Analysis of ankyrin-B gene mutations in patients with long QT syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006;26:901-903.
182. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-639.
183. Rossi, D., Gigli, L., Gamberucci, A., Bordoni, R., Pietrelli, A., Lorenzini, S., ... Di Resta, C. (2019). A novel homozygous mutation in the TRDN gene causes a severe form of pediatric malignant ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm*. doi:10.1016/j.hrthm.2019.08.018
184. Clemens, D. J., Tester, D. J., Marty, I., & Ackerman, M. J. (2020). Phenotype-guided whole genome analysis in a patient with genetically elusive long QT syndrome yields a novel TRDN-encoded triadin pathogenetic substrate for triadin knockout syndrome and reveals a novel primate-specific cardiac TRDN transcript. *Heart Rhythm*. doi:10.1016/j.hrthm.2020.01.012
185. Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, Cesar S, Arbelo E, Jordà P, García-Alvarez A, Cruzalegui JC, Merchan EF, Fiol V, Brugada J, Brugada R and Campuzano O (2021) Pediatric Malignant Arrhythmias Caused by Rare Homozygous Genetic Variants in TRDN: A Comprehensive Interpretation. *Front. Pediatr.* 8:601708. doi: 10.3389/fped.2020.601708



186. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: Predicting drug-induced long QT syndrome. *J Physiol*. 2016 May 1;594(9):2459–68.
187. Dictionnaire Vidal. Vidal ed; 1989.
188. Ra IO, DI W, Rh H. Pseudopolymyalgia rheumatica during treatment with enalapril.
189. Committee P-ADA. Proceedings of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee. Rockville, Md: Food and Drug Administration, Public Health Service, US Dept of Health and Human Services; 1990.
190. Inc MMD. Important Drug Warning. Cincinnati, Ohio: Marion Merrell Dow Inc; 1990 August 6, 1990.
191. ICH S7B Non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cited 30 August 2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7b-non-clinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval>
192. ICH E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cited 30 August 2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e14-clinical-evaluation-qtqtc-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic>
193. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL, L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008 Sep;66(3):386–95.
194. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *European Heart Journal Supplements*. 2001 Sep;3:K70–80.
195. Woosley RL, Heise CW , Gallo T, Tate J, Woosley D and Romero KA, [www.CredibleMeds.org](http://www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [cited 30 August 2022], AZCERT, Inc. 1457 E. Desert Garden Dr., Tucson, AZ 85718
196. Dictionnaire Vidal. Vidal ed; 2022.
197. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy P, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *CPD*. 2015 Jul 23;21(23):3280–97.
198. Loas G. Mortalité et surmortalité dans la schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2009 Aug;167(6):446–9.

199. Bai W, Liu ZH, Jiang YY, Zhang QE, Rao WW, Cheung T, et al. Worldwide prevalence of suicidal ideation and suicide plan among people with schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of epidemiological surveys. *Transl Psychiatry*. 2021 Dec;11(1):552.
200. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina*. 2019 Jul 10;55(7):361.
201. Harkavy-Friedman JM, Nelson E. MANAGEMENT OF THE SUICIDAL PATIENT WITH SCHIZOPHRENIA. *Psychiatric Clinics of North America*. 1997 Sep;20(3):625–40.
202. Piotrowski PM, Gondek T, Królicka-Dere, gowska A, et al. Causes of mortality in schizophrenia: an updated review of European studies. *Psychiat Danub* 2017;29(2):108—20.
203. Lin J-J, Liang F-W, Li C-Y, Lu T-H. Leading causes of death among decedents with mention of schizophrenia on the death certificates in the United States. *Schizophrenia Research* 2018;197:116—23.
204. Haqqi S. Substance abuse in Schizophrenia- a short report. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2010;5:2239—41.
205. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia Research*. 2002 Jul;56(1-2):47–54.
206. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(2):99—112.
207. Lefebvre N, Chéreau I, Schmitt A, Llorca PM. Comorbidités somatiques chez les patients souffrant de schizophrénie traitée. *Recommandations actuelles. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2006 Mar;164(2):159–64.
208. Vaillie C, Védie C, Azorin J-M. Mort subite, antipsychotiques et schizophrénie. *Annales Médico-psychologiques revue psychiatrique* 2011;169(4):269—75. [31] Druss BG. Mental Disorders and Use of Cardiovascular Procedures After Myocardial Infarction. *JAMA* 2000;283(4):506.
209. Stahl S, Grady M, Muntner N. *Stahl's essential psychopharmacology*. 5th ed. 2021.
210. Meltzer, H. Y., Matsubara, S., & Lee, J. C. (1989). The ratios of serotonin<sub>2</sub> and dopamine<sub>2</sub> affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology bulletin*, 25(3), 390–392.
211. Olten B, Bloch MH. Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018 Jun;84:272–81.
212. Vieweg WVR. New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003 Oct 1;05(05):205–15.

213. Abdelmawla N, Mitchell AJ. Sudden cardiac death and antipsychotics Part 2: Monitoring and prevention. *Adv psychiatr treat*. 2006 Mar;12(2):100–9.
214. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics*. 2013 Jan;54(1):1–13.
215. Dietle, A.. (2015). QTc prolongation with antidepressants and antipsychotics. 40. HS34-HS40.
216. Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, et al. British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019 Aug 9;8(3):161–5.
217. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults With Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *FOC*. 2020 Oct;18(4):443–55.
218. Kahl KG, Stapel B, Correll CU. Psychological and Psychopharmacological Interventions in Psychocardiology. *Front Psychiatry*. 2022 Mar 16;13:831359.
219. Antzelevitch C. Cardiac repolarization. The long and short of it\*. *EP Europace*. 2005 Jan 1;7(s2):S3–9.
220. Qu Z, Xie LH, Olcese R, Karagueuzian HS, Chen PS, Garfinkel A, et al. Early afterdepolarizations in cardiac myocytes: beyond reduced repolarization reserve. *Cardiovascular Research*. 2013 Jul 1;99(1):6–15.
221. Liu MB, Vandersickel N, Panfilov AV, Qu Z. R-From-T as a Common Mechanism of Arrhythmia Initiation in Long QT Syndromes. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019 Dec;12(12):e007571
222. Butler A, Helliwell MV, Zhang Y, Hancox JC, Dempsey CE. An Update on the Structure of hERG. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 24;10:1572.
223. Maly J, Emigh AM, DeMarco KR, Furutani K, Sack JT, Clancy CE, et al. Structural modeling of the hERG potassium channel and associated drug interactions [Internet]. *Biophysics*; 2021 Jul [cited 2022 Jul 26]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.08.451699>
224. Vandenberg, Jamie I., Matthew D. Perry, Mark J. Perrin, Stefan A. Mann, Ying Ke, and Adam P. Hill. 'HERG K + Channels: Structure, Function, and Clinical Significance'. *Physiological Reviews* 92, no. 3 (July 2012): 1393–1478. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2011>.

225. Baracaldo-Santamaría, Daniela, Kevin Llinás-Caballero, Julián Miguel Corso-Ramirez, Carlos Martín Restrepo, Camilo Alberto Dominguez-Dominguez, Dora Janeth Fonseca-Mendoza, and Carlos Alberto Calderon-Ospina. 'Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation'. *International Journal of Molecular Sciences* 22, no. 15 (28 July 2021): 8090. <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>.
226. Xu, Yunyao, and Ann E. McDermott. 'Inactivation in the Potassium Channel KcsA'. *Journal of Structural Biology*: X 3 (July 2019): 100009. <https://doi.org/10.1016/j.jysbx.2019.10000>
227. Wang W, MacKinnon R. Cryo-EM Structure of the Open Human Ether-à-go-go - Related K + Channel hERG. *Cell*. 2017 Apr;169(3):422-430.e10
228. Antzelevitch C. Drug-induced spatial dispersion of repolarization. 2009;33.
229. Yan, Gan-Xin, Ying Wu, Tengxian Liu, Jixin Wang, Roger A. Marinichak, and Peter R. Kowey. 'Phase 2 Early Afterdepolarization as a Trigger of Polymorphic Ventricular Tachycardia in Acquired Long-QT Syndrome: Direct Evidence From Intracellular Recordings in the Intact Left Ventricular Wall'. *Circulation* 103, no. 23 (12 June 2001): 2851–56. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.23.2851>.
230. Qu, Zhilin, Lai-Hua Xie, Riccardo Olcese, Hrayr S. Karagueuzian, Peng-Sheng Chen, Alan Garfinkel, and James N. Weiss. 'Early Afterdepolarizations in Cardiac Myocytes: Beyond Reduced Repolarization Reserve'. *Cardiovascular Research* 99, no. 1 (1 July 2013): 6–15. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt104>.
231. Huang, Xiaodong, Zhen Song, and Zhilin Qu. 'Determinants of Early Afterdepolarization Properties in Ventricular Myocyte Models'. Edited by Andrew D. McCulloch. *PLOS Computational Biology* 14, no. 11 (26 November 2018): e1006382. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006382>.
232. Qu, Zhilin, and James N. Weiss. 'Mechanisms of Ventricular Arrhythmias: From Molecular Fluctuations to Electrical Turbulence'. *Annual Review of Physiology* 77, no. 1 (10 February 2015): 29–55. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071622>.
233. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:934–47.
234. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Journal of Arrhythmia*. 2016 Apr;32(2):75–81.
235. Spector P. Principles of Cardiac Electric Propagation and Their Implications for Re-entrant Arrhythmias. *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013 Jun;6(3):655–61.

236. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019 May;8(2):122-130. doi: 10.15420/aer.2019.8.3. PMID: 31114687; PMCID: PMC6528034.
237. Taggart, Nathaniel W., Carla M. Haglund, David J. Tester, and Michael J. Ackerman. 'Diagnostic Miscues in Congenital Long-QT Syndrome'. *Circulation* 115, no. 20 (22 May 2007): 2613–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661082>.
238. Graber ML, Olson APJ, Barnett T. Learning from tragedy – The Jessica Barnett story: challenges in the diagnosis of long QT syndrome. *Diagnosis.* 2021 Aug 26;8(3):392–7.
239. Bagnall, Richard D., and Christopher Semsarian. 'Role of the Molecular Autopsy in the Investigation of Sudden Cardiac Death'. *Progress in Pediatric Cardiology* 45 (June 2017): 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2017.02.005>.
240. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years. *European Heart Journal.* 2011 Apr;32(8):983–90.
241. Stiles, Martin K., Arthur A. M. Wilde, Dominic J. Abrams, Michael J. Ackerman, Christine M. Albert, Elijah R. Behr, Sumeet S. Chugh, et al. '2020 APHRS/HRS Expert Consensus Statement on the Investigation of Decedents with Sudden Unexplained Death and Patients with Sudden Cardiac Arrest, and of Their Families'. *Journal of Arrhythmia* 37, no. 3 (June 2021): 481–534. <https://doi.org/10.1002/joa3.12449>.
242. Antipsychotiques : rappel des mesures de suivi cardio-métabolique - ANSM [Internet]. [Ansm.sante.fr](https://ansm.sante.fr). 2022 [cited 29 August 2022]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/antipsychotiques-rappel-des-mesures-de-suivi-cardio-metabolique>
243. Résumé des Caractéristiques du Produit : Olanzapine. [Internet]. [Agence-prd.ansm.sante.fr](http://agence-prd.ansm.sante.fr). 2022 [cited 29 August 2022]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226144.htm>
244. Haute Autorité de Santé. Label de la HAS - Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
245. Le Pierrès M. Surveillance biologique du syndrome métabolique après initiation d'un traitement par antipsychotique - Etude à partir de données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (2019).

# Résumé

## **Mort subite cardiaque dans un contexte de syndrome du QT long iatrogénique induit par les antipsychotiques – Jeremy CORNEVAUX**

Une des causes de la mort subite cardiaque est le syndrome du QT long, une canalopathie associée à un dysfonctionnement de la repolarisation cardiaque. Le syndrome du QT long peut être congénital ou acquis. L'iatrogénie est la principale cause de syndrome du QT long acquis. De nombreux médicaments modifient l'action des canaux ioniques cardiaques et notamment du canal hERG. Ces modifications de la conduction cardiaque entraînent un allongement de l'intervalle QT pouvant évoluer en torsades de pointes et en mort subite cardiaque. L'objectif de cette thèse est de passer en revue la définition de la mort subite cardiaque, les mécanismes électrophysiologiques du syndrome du QT long congénital et iatrogénique en prenant l'exemple des antipsychotiques.

**Mots-clé :** mort subite cardiaque, syndrome du QT long, canaux ioniques, iatrogénie, antipsychotiques, repolarisation précoce, torsades de pointes.

## **Sudden cardiac death in iatrogenic long QT syndrome induced by antipsychotics – Jeremy CORNEVAUX**

One of the causes of sudden cardiac death is long QT syndrome, a channelopathy associated with dysfunction of cardiac repolarization. Long QT syndrome can be congenital or acquired. Iatrogenesis is the main cause of acquired long QT syndrome. Many drugs modify the action of cardiac ion channels, *especially the hERG channel*. These modifications of cardiac conduction lead to a prolongation of the QT interval which can evolve into torsades de pointes and sudden cardiac death. The objective of this thesis is to review the definition of sudden cardiac death, the electrophysiological mechanisms of the congenital and iatrogenic long QT syndrome using the example of antipsychotics.

**Keywords:** *sudden cardiac death, long QT syndrome, ion channels, iatrogeny, antipsychotics, early repolarization, torsades de pointes.*