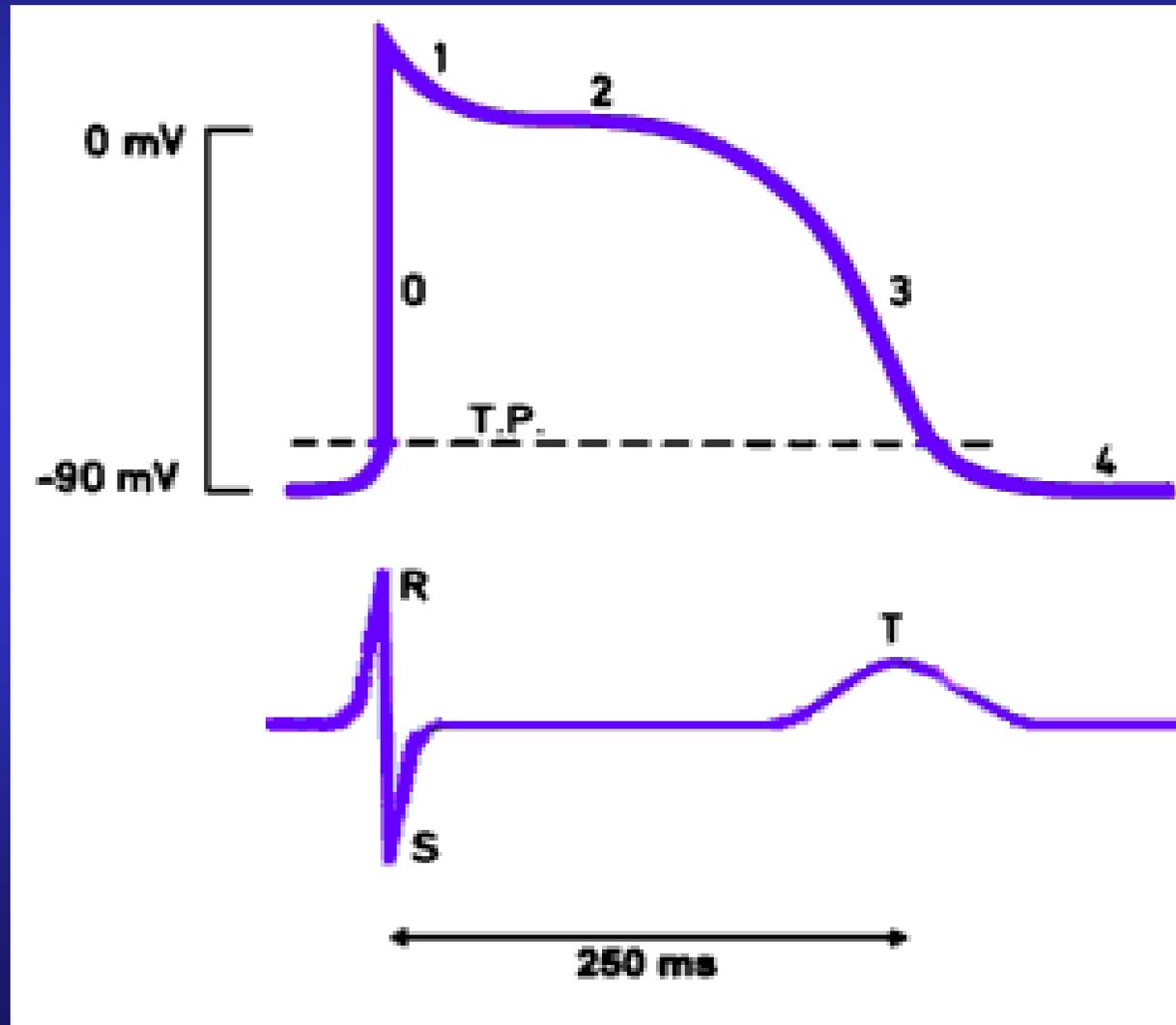


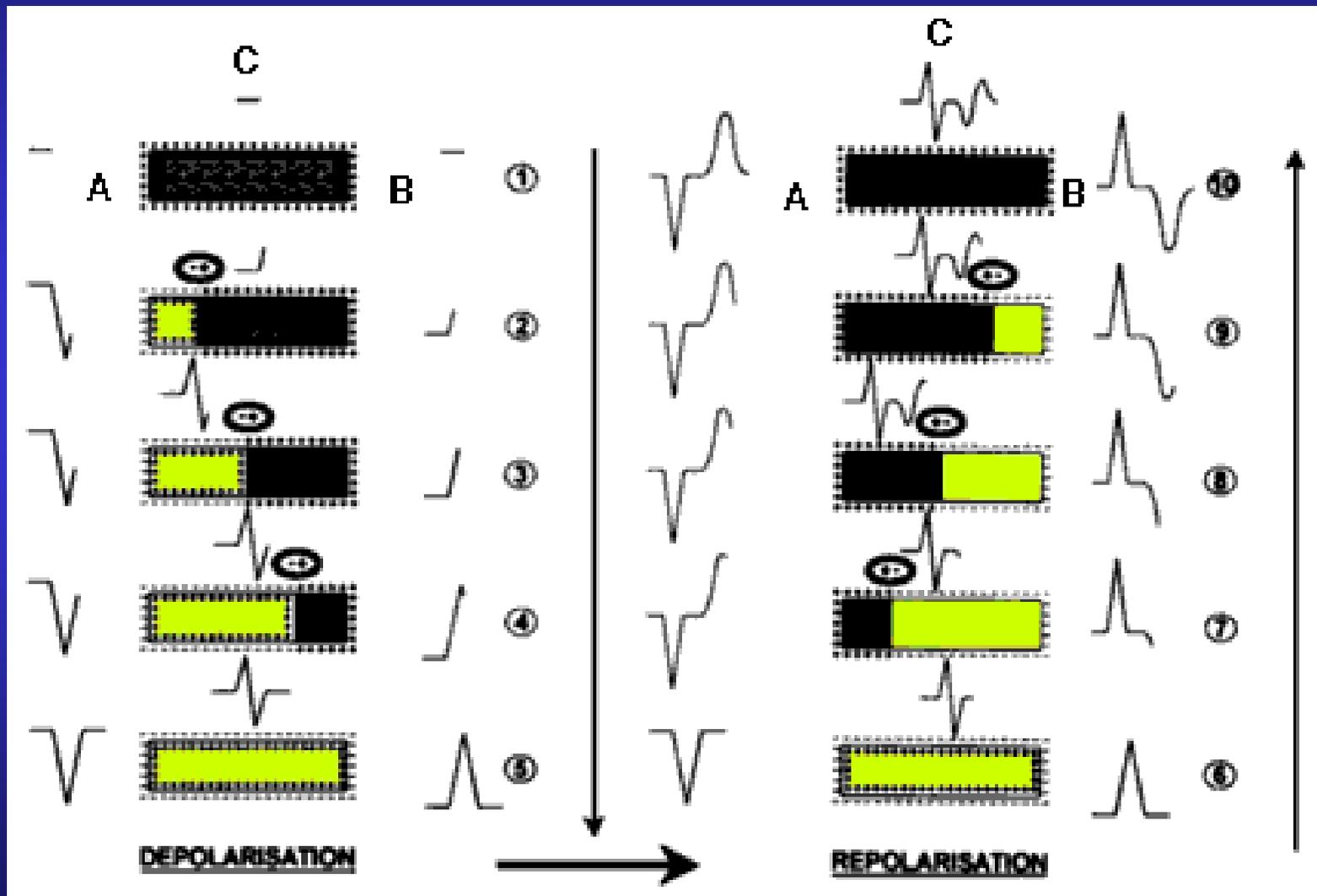
# Les syndromes du QT long et du QT court

Fabrice Extramiana  
Cardiologie, Lariboisière

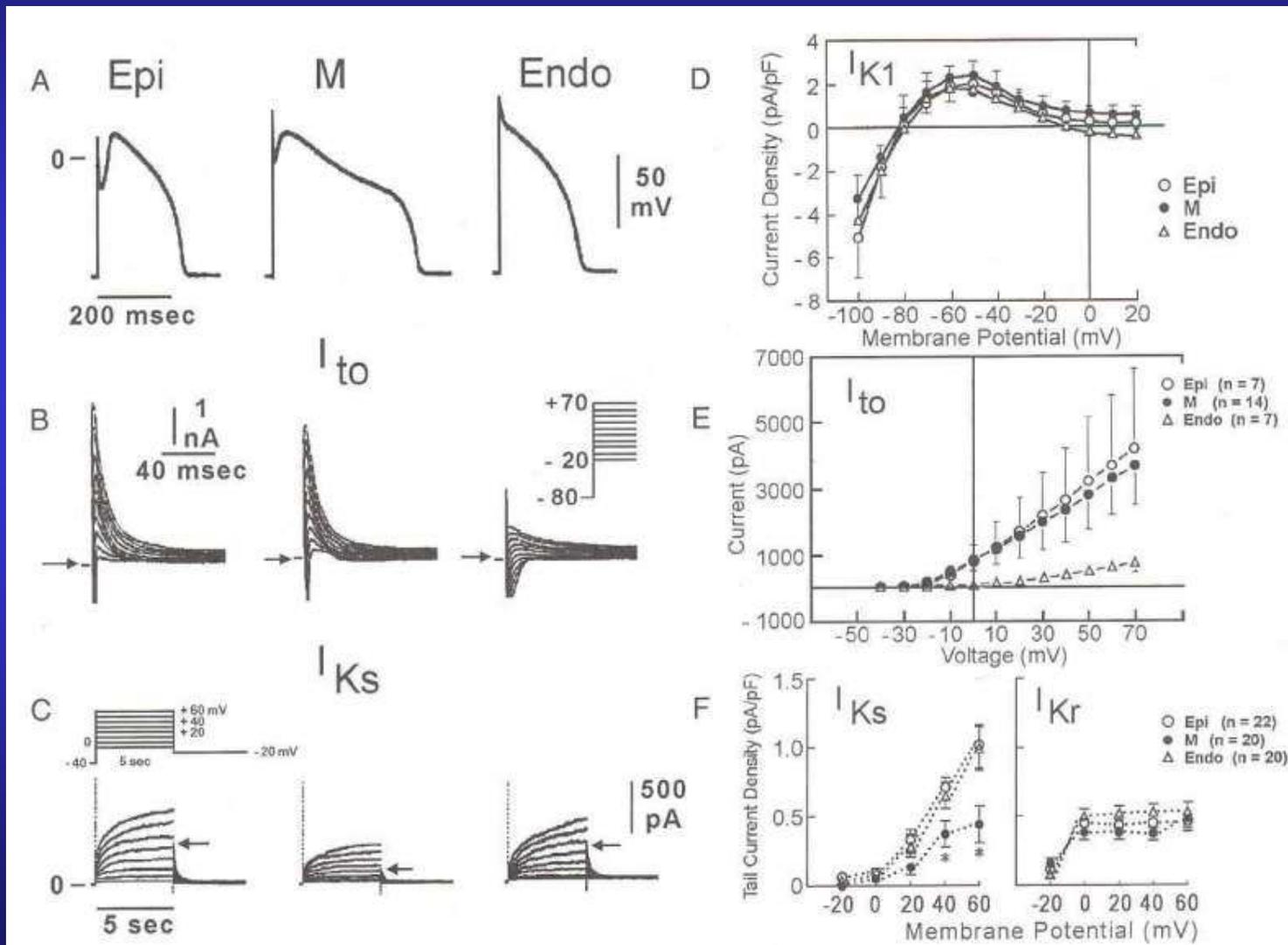
# Bases électrophysiologiques de l'ECG : Repolarisation



# Bases électrophysiologiques de l'ECG : Repolarisation

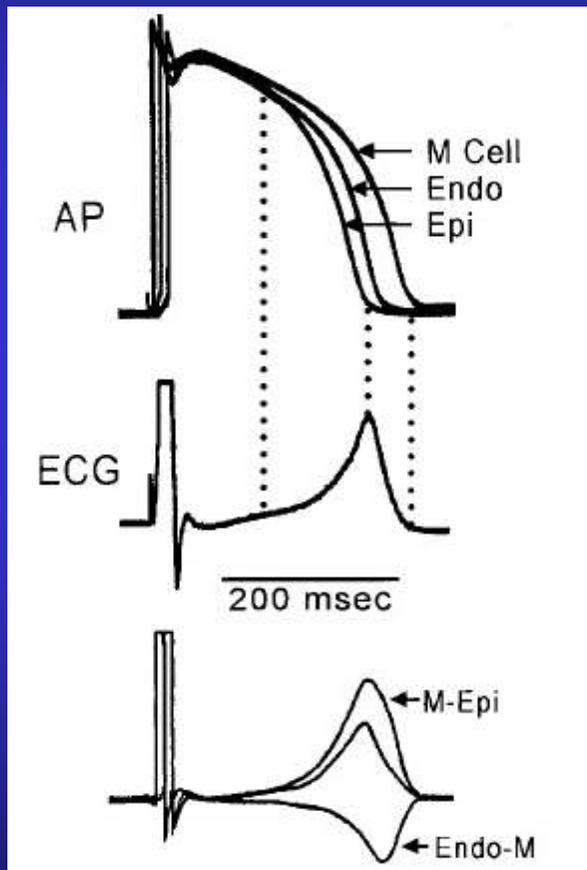


# Hétérogénéité spatiale : Dispersion Transmurale

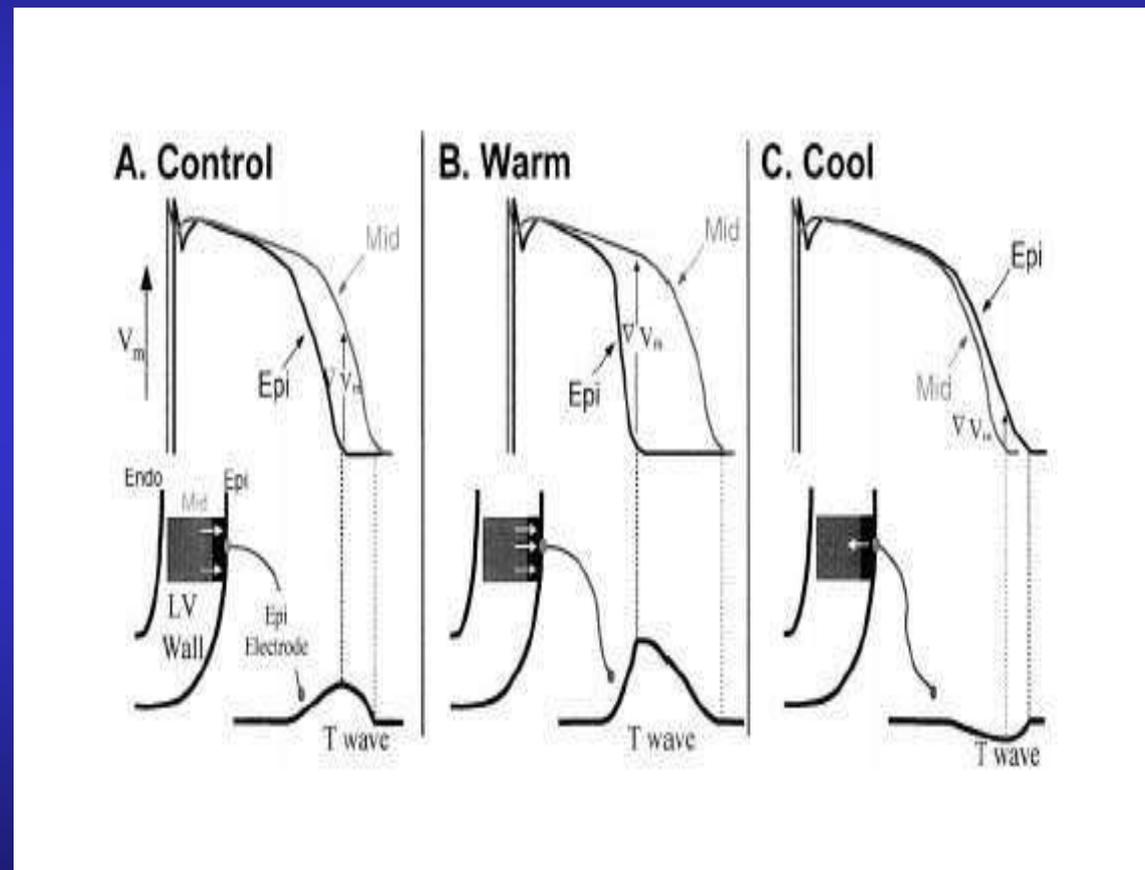


Liu et al. Circulation 1993 and 1995

# Hétérogénéité spatiale : Dispersion Transmurale

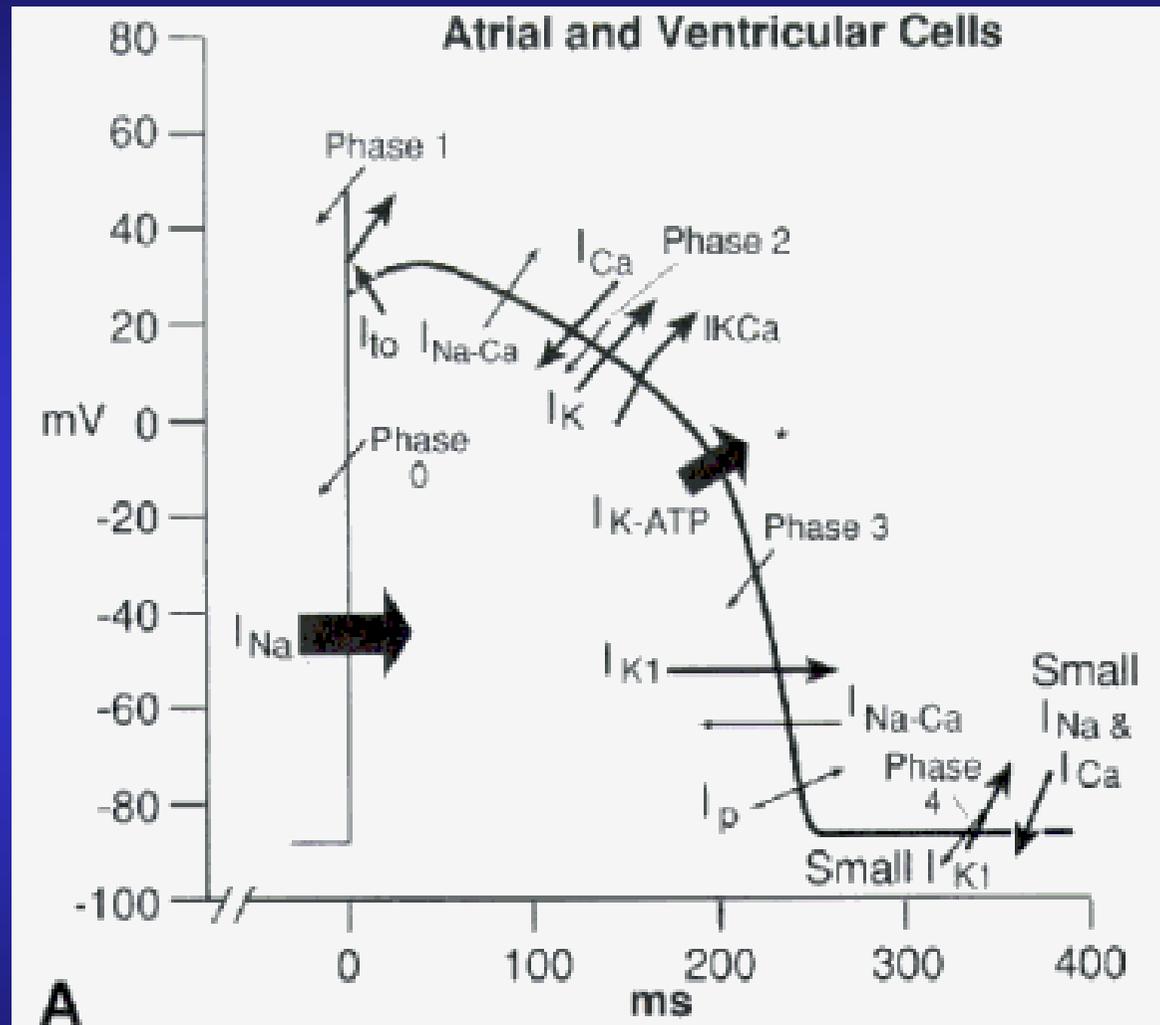


Antzelevitch C.



Rudy et al. Circulation 2001

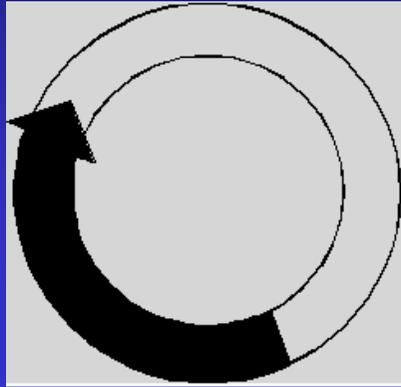
# Le potentiel d'action cardiaque



DPA  $\approx$  durée repolarisation  
DPA  $\longleftrightarrow$  Période réfractaire

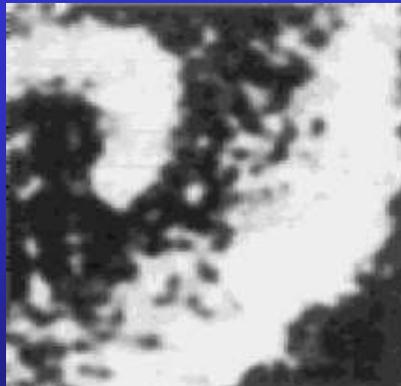
# Mécanismes des arythmies et Repolarisation

Mines. 1913

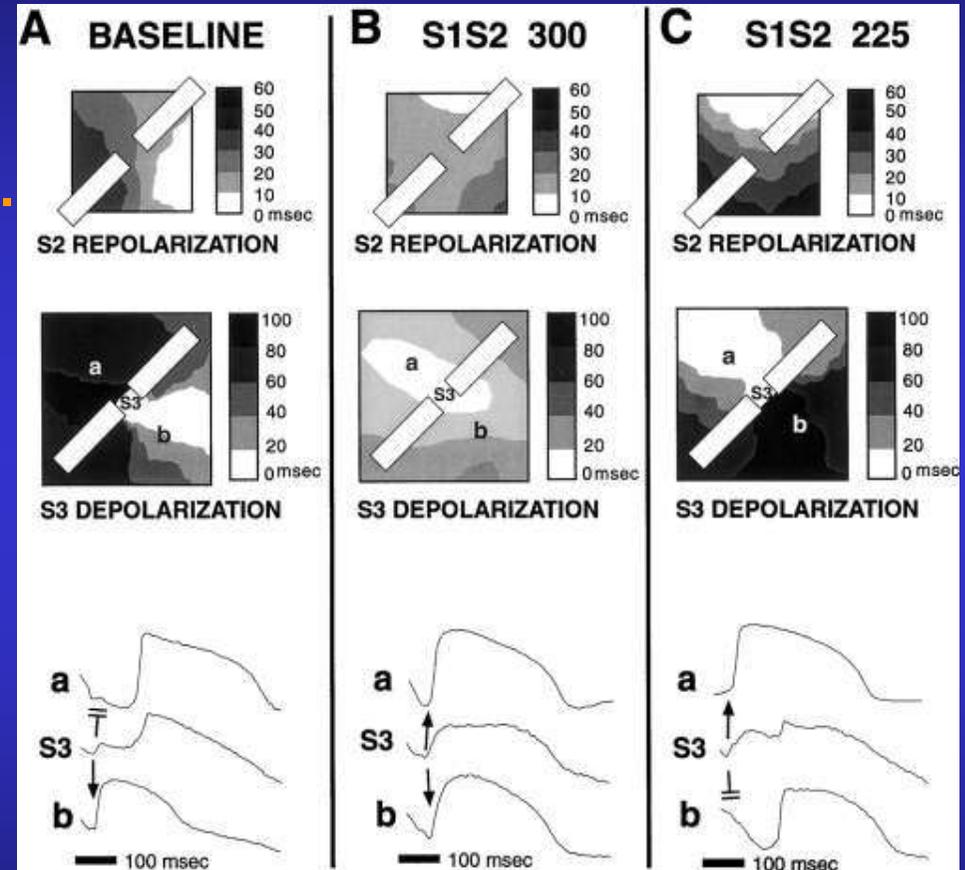


Laurita et al.  
Circ Res  
2000

Davidenko et al. Nature 1992



Longueur d'onde du circuit  
= Vitesse de Conduction  
\* Période Réfractaire



Hétérogénéité spatiale de  
la repolarisation et bloc  
fonctionnel de conduction

# Repolarisation ventriculaire

## Anomalies secondaires

Ischémie

Système nerveux autonome

Concentrations ioniques Intra et extracellulaires

Fréquence cardiaque

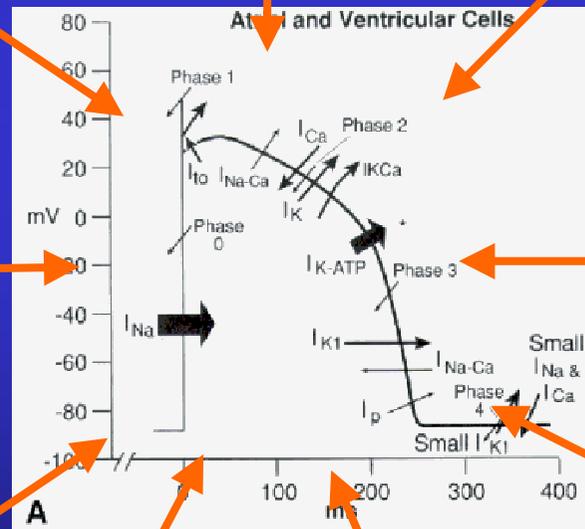
Conditions de charge (stretch)

Hormones sexuelles

Cardiopathie (remodelage électrophysiologique)

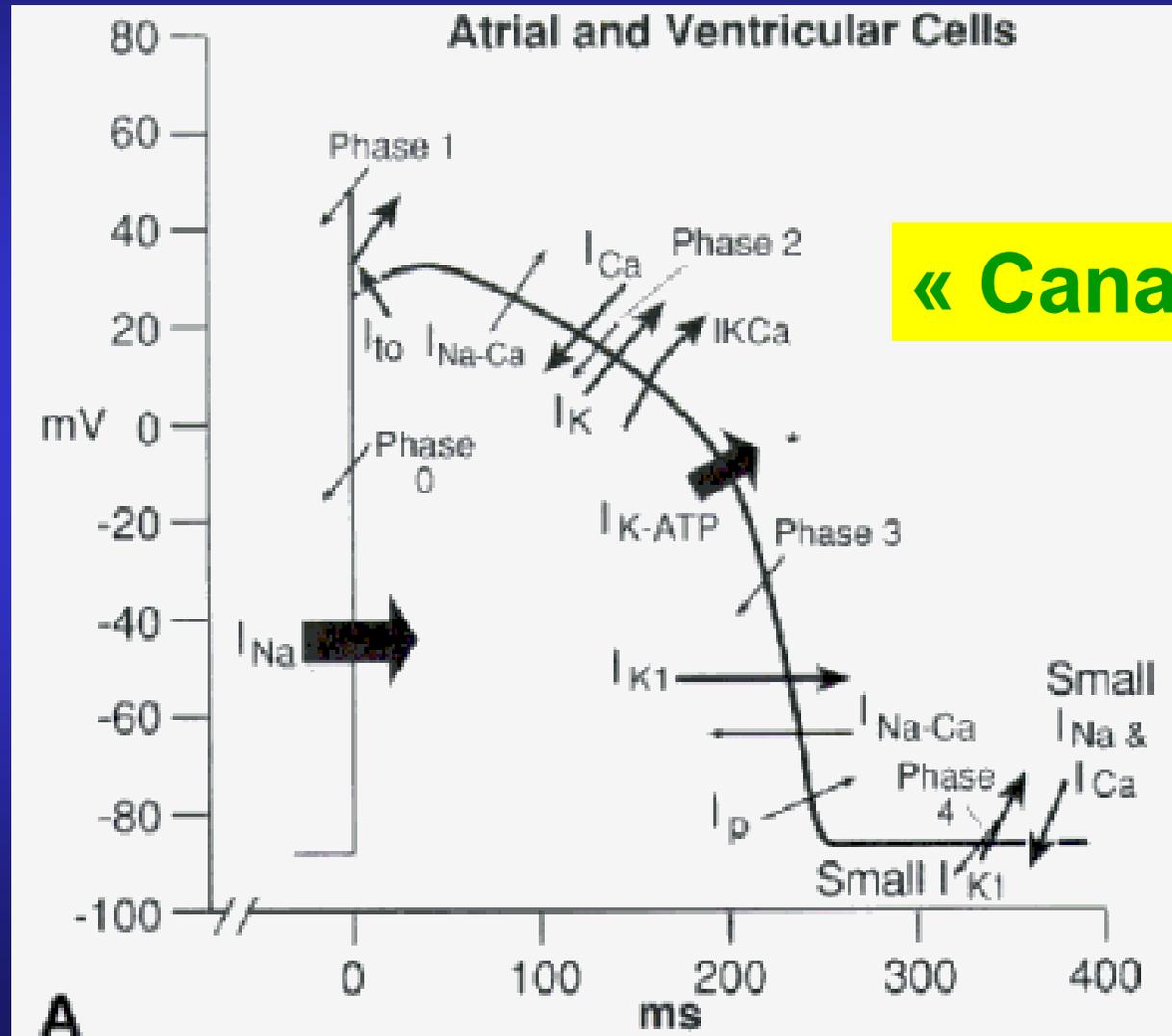
Drogues

Autres



# Repolarisation ventriculaire

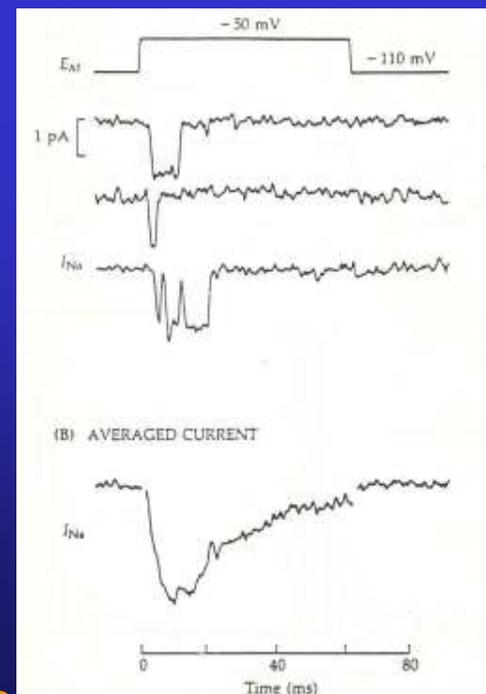
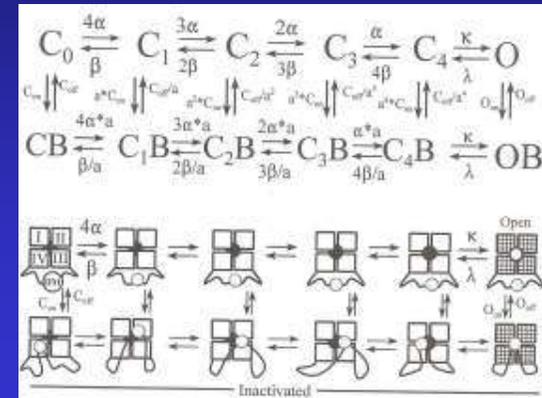
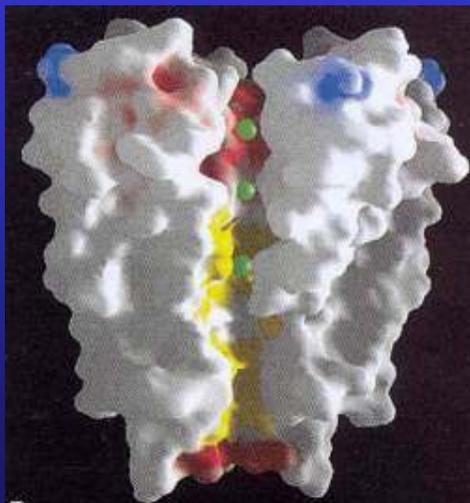
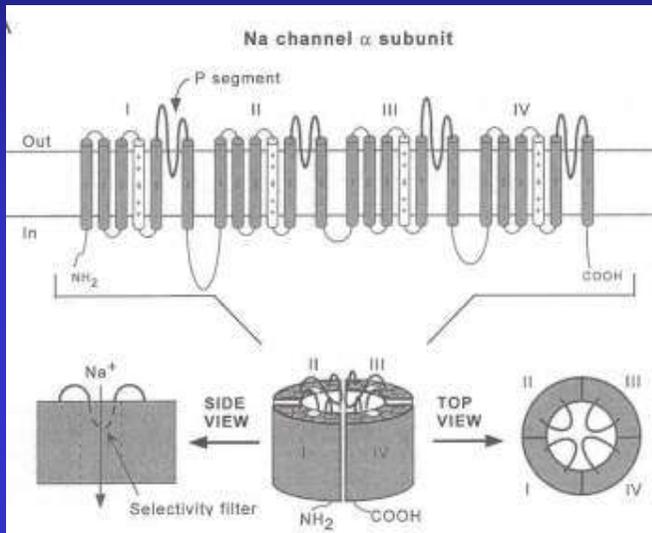
## Anomalies primaires



« Canalopathies »

# Repolarisation ventriculaire

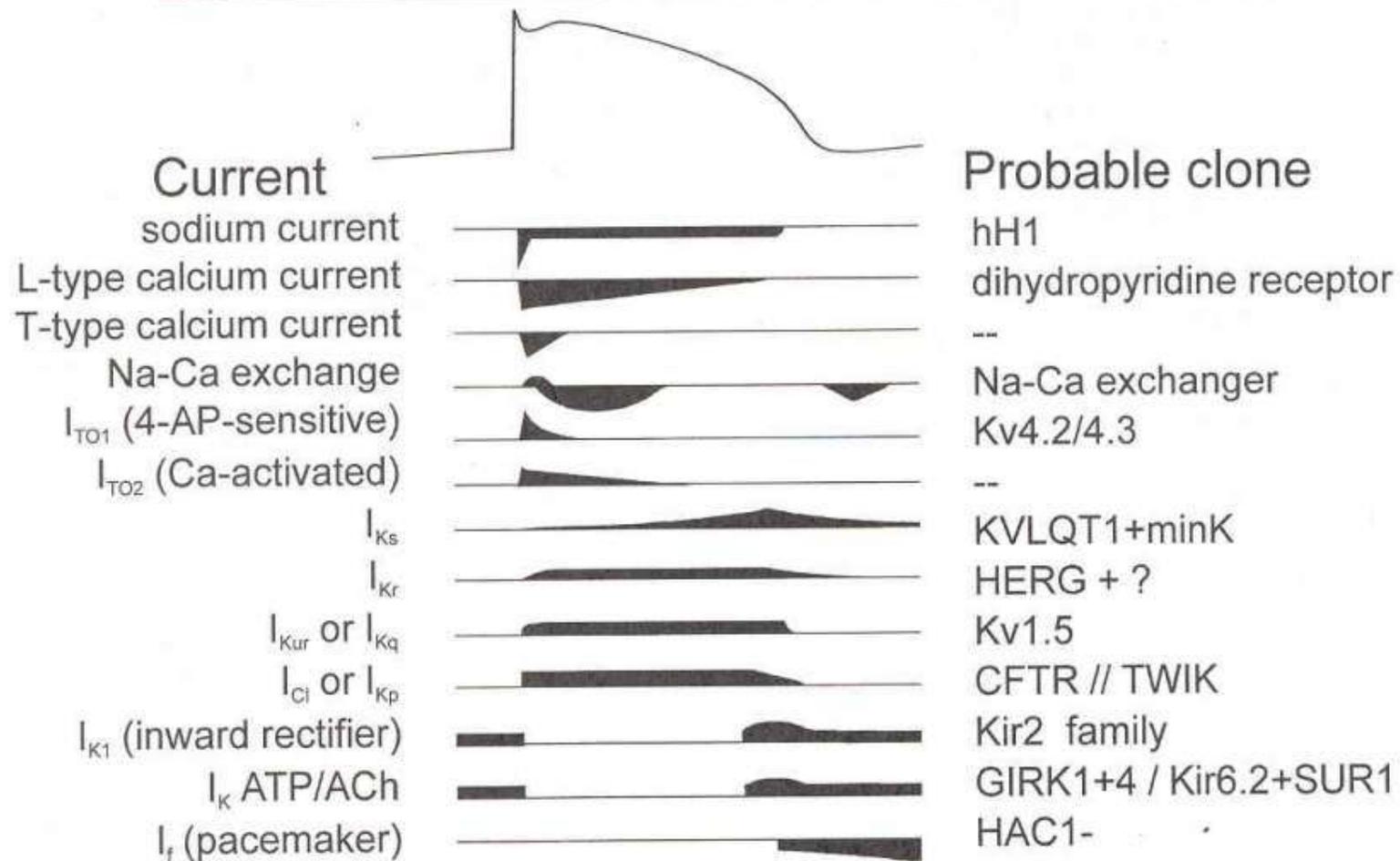
## Anomalies primaires



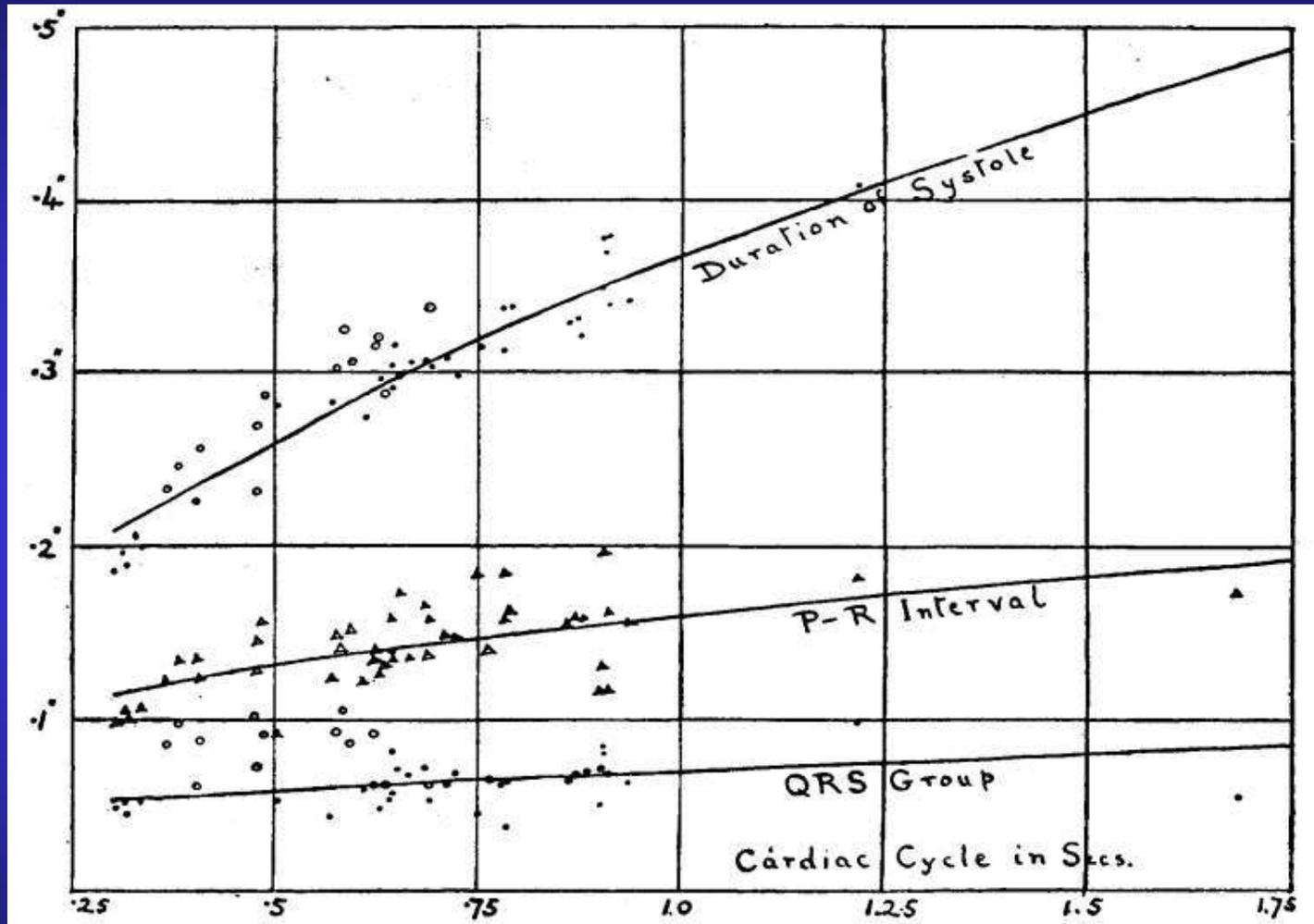
# Repolarisation ventriculaire

## Anomalies primaires

### Ion currents and ion channel clones



# Intervalle QT et fréquence cardiaque



$$QT_c = QT_m / RR^{1/2}$$

Bazett. Heart 1920

# Intervalle QT et fréquence cardiaque

	Subject 1 $QT=0.10*RR+300$			Subject 2 $QT=0.20*RR+200$		
RR	QT	QTcB	QTcF	QT	QTcB	QTcF
600	360	464	427	320	413	379
800	380	425	409	360	402	388
1000	400	400	400	400	400	400
1200	420	383	395	440	402	414

$$QTcB=QT/RR^{1/2}$$

$$QTcF=QT/RR^{1/3}$$

# Formules de correction « universelle »

## 1-Parameter (a) equations:

$$QT = a RR^{1/2} \quad (a = QTc \text{ Bazett})$$

$$QT = a RR^{1/3} \quad (a = QTc \text{ Fridericia})$$

$$QT = a RR \quad (a = QTc)$$

$$QT = a * \log RR \quad (a = QTc)$$

$$QT = a * \text{Log}_N RR \quad (a = QTc)$$

## 3-Parameter (a, b, c)

### equations:

$$QT = a + b * e^{c * HR}$$

$$QT = a + b * e^{-c * RR}$$

## 2-Parameter (a, b)

### equations:

$$QT = a RR^{1/2} + b$$

$$QT = a RR^{1/3} + b$$

$$QT = (a * \ln HR) + b$$

$$QT = 1 / (a + b HR)$$

$$QT = a HR + b$$

$$QT = a RR + b$$

$$QT = (a * \log RR) + b$$

$$QT = a + (b / RR)$$

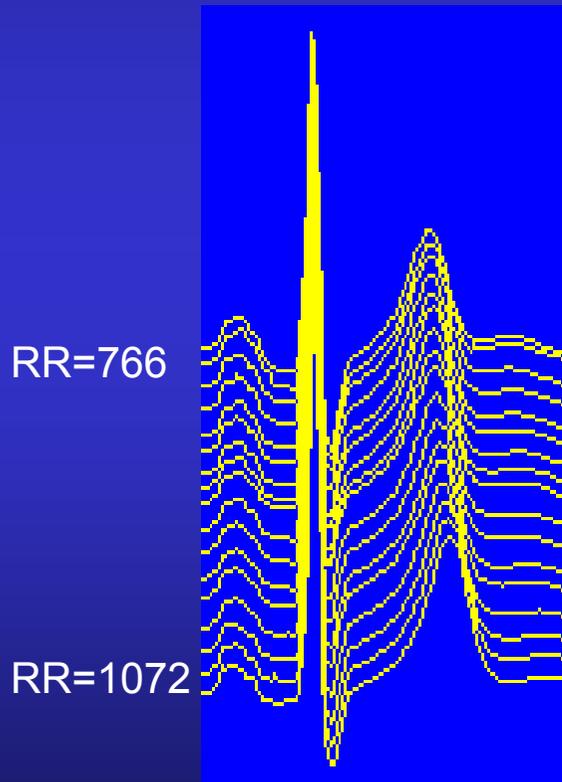
$$QT = a RR^b$$

$$QT = a (1 - e^{b * RR})$$

$$QT = a * e^{b * RR}$$

# Intervalle QT et fréquence cardiaque

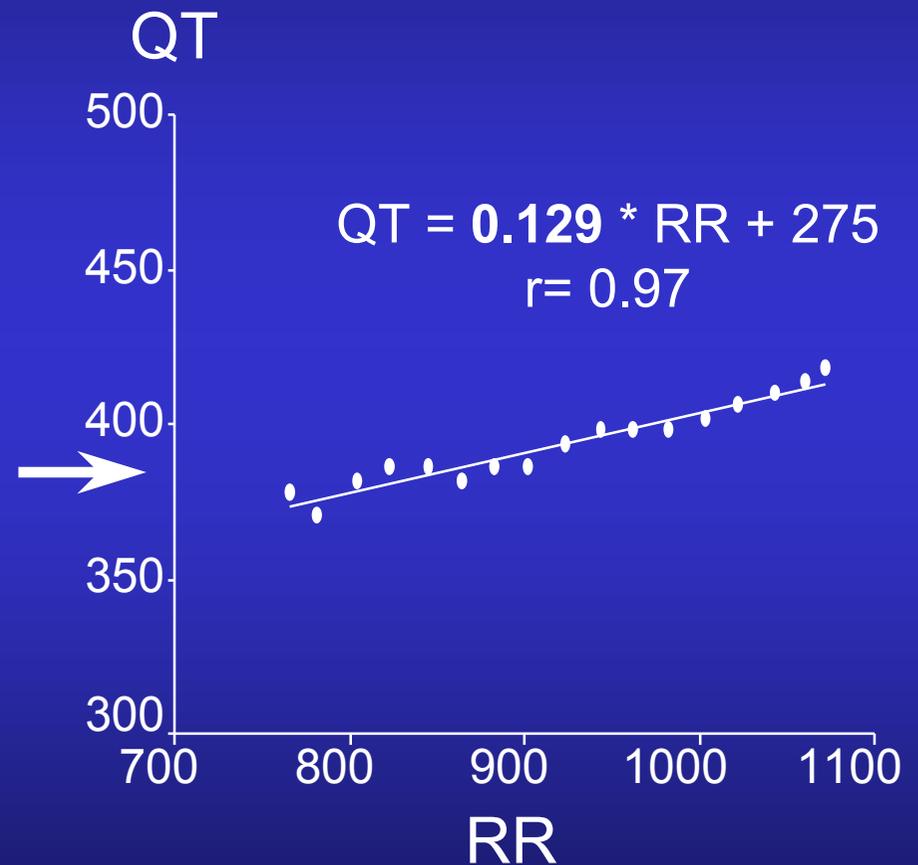
Selective Beat  
Averaging



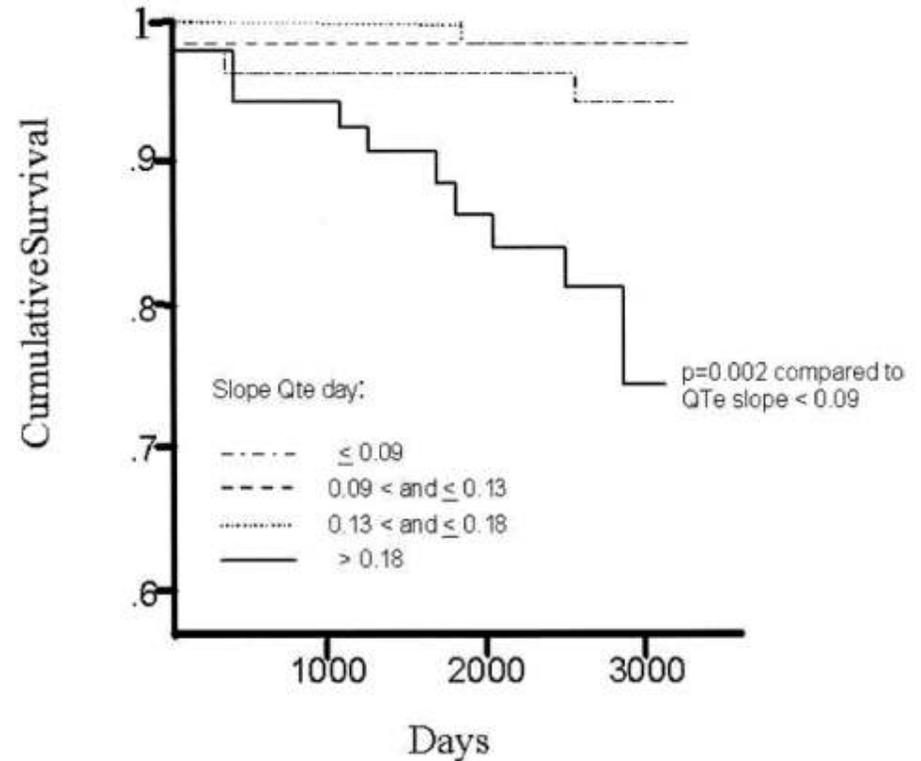
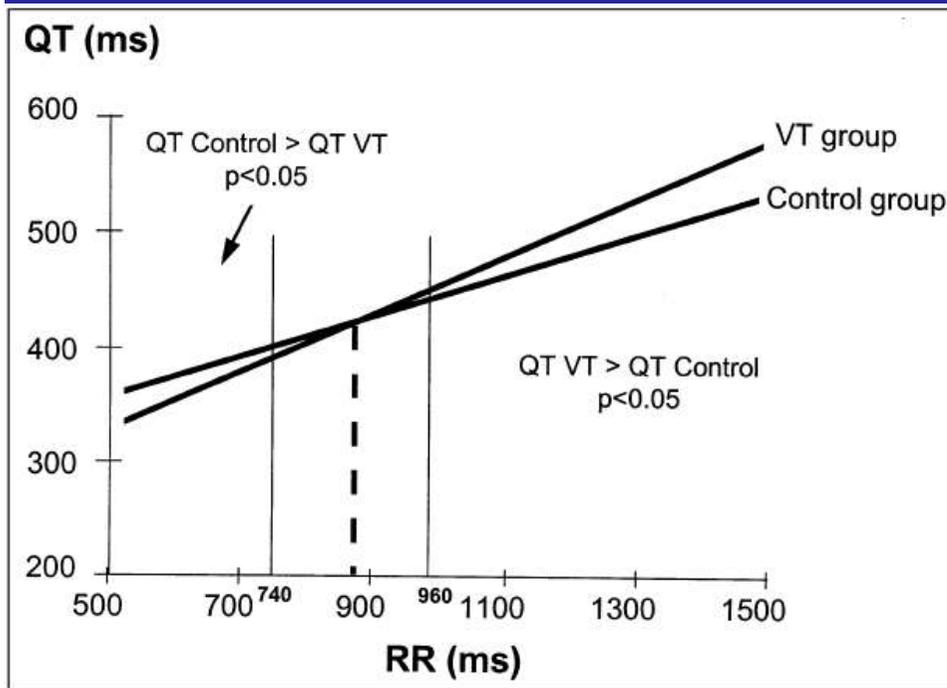
Templates  
measurement

RR	QT
766	378
781	371
804	382
823	386
845	386
864	382
883	386
902	386
923	394
943	398
962	398
982	398
1003	402
1022	406
1043	410
1060	414
1072	418

QT rate-dependence



# Intervalle QT et fréquence cardiaque



Extramiana F et al. Am J Cardiol 1999

Chevalier P et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2003

Iacoviello M et al. J Am Coll Cardiol 2007

# Anomalies primaires de la Repolarisation ventriculaire

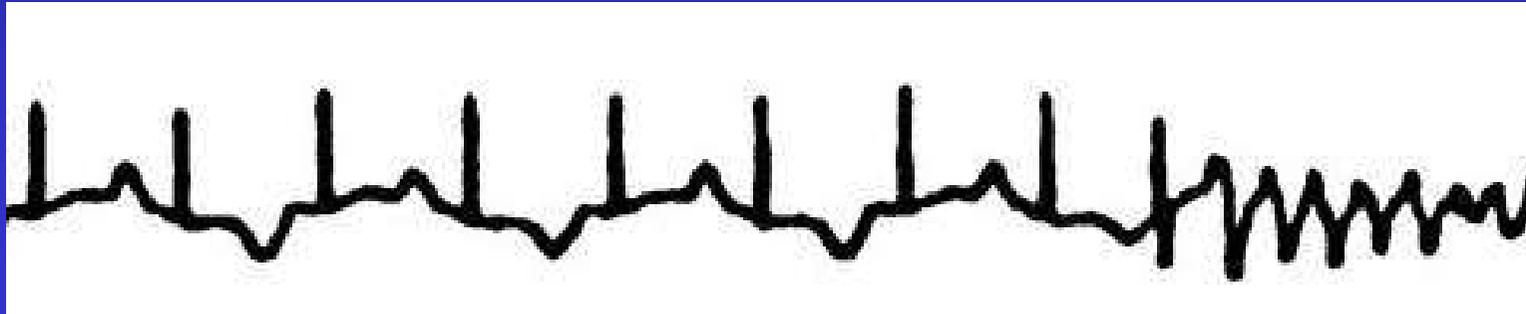
- Maladies génétiques
  - **Syndrome du QT long**
  - **Syndrome du QT court**
- Canalopathies
- Anomalies ECG
- Risque de mort subite

# **Le syndrome du QT long congénital**

# Syndrome du QT long congénital

Syncopes, torsades de pointes, mort subite

Prévalence : 1/5000 naissances



**QTcB > 440 ms**

**Sd de Romano-Ward**

Autosomique dominant (>95%)

Autosomique récessif (<5%)

**Sd de Jervell-Lange  
et Nielsen**

Autosomique récessif

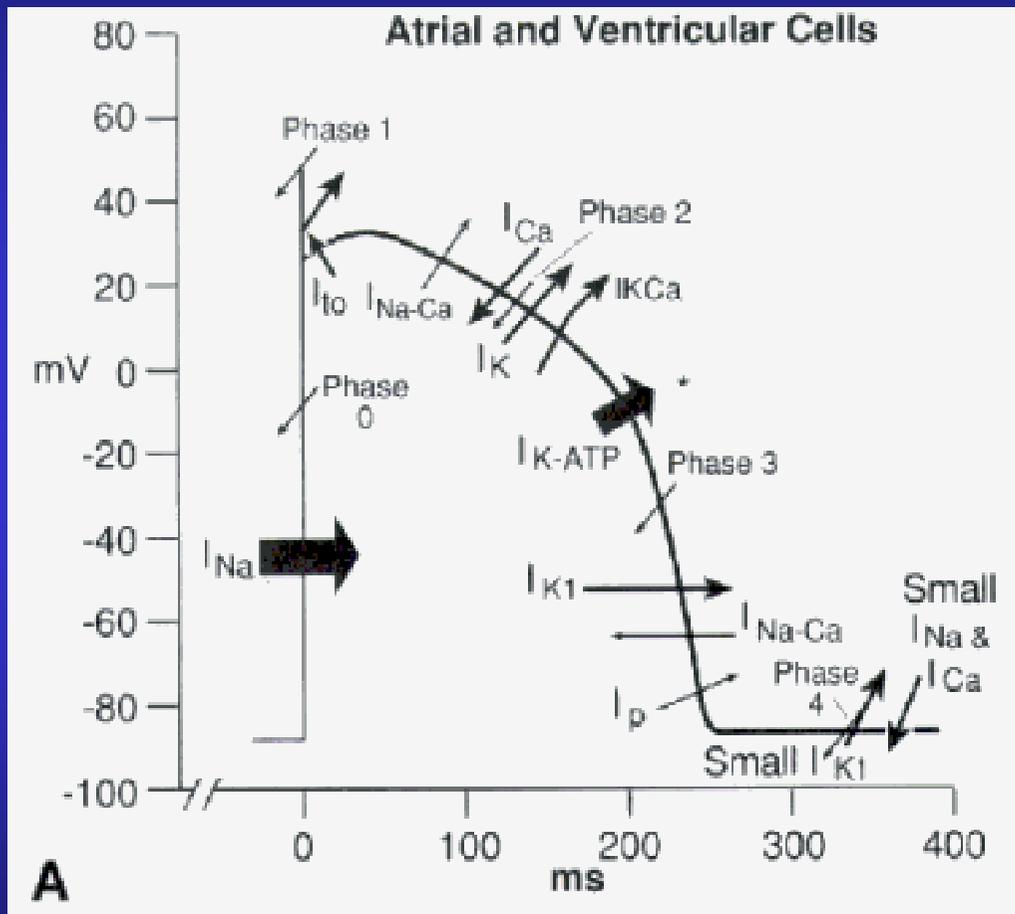
# Syndrome du QT long congénital :

## Critères de Schwartz

- QTc (Defined as QT interval / square root of RR interval)
  - >= 480 msec - 3 points
  - 460-470 msec - 2 points
  - 450 msec and male gender - 1 point
- Torsades de Pointes VT - 2 points
- T wave alternans - 1 point
- Notched T wave in at least 3 leads - 1 point
- Low heart rate for age (children) - 0.5 points
- Syncope (one cannot receive points both for syncope and Torsades de pointes)
  - With stress - 2 points
  - Without stress - 1 point
- Congenital deafness - 0.5 points
- Family history
  - Other family members with definite LQTS - 1 point
  - Sudden death in immediate family (before the age 30) - 0.5 points

≥4 = high probability  
≤1 = low probability  
2 or 3 = intermediate probability

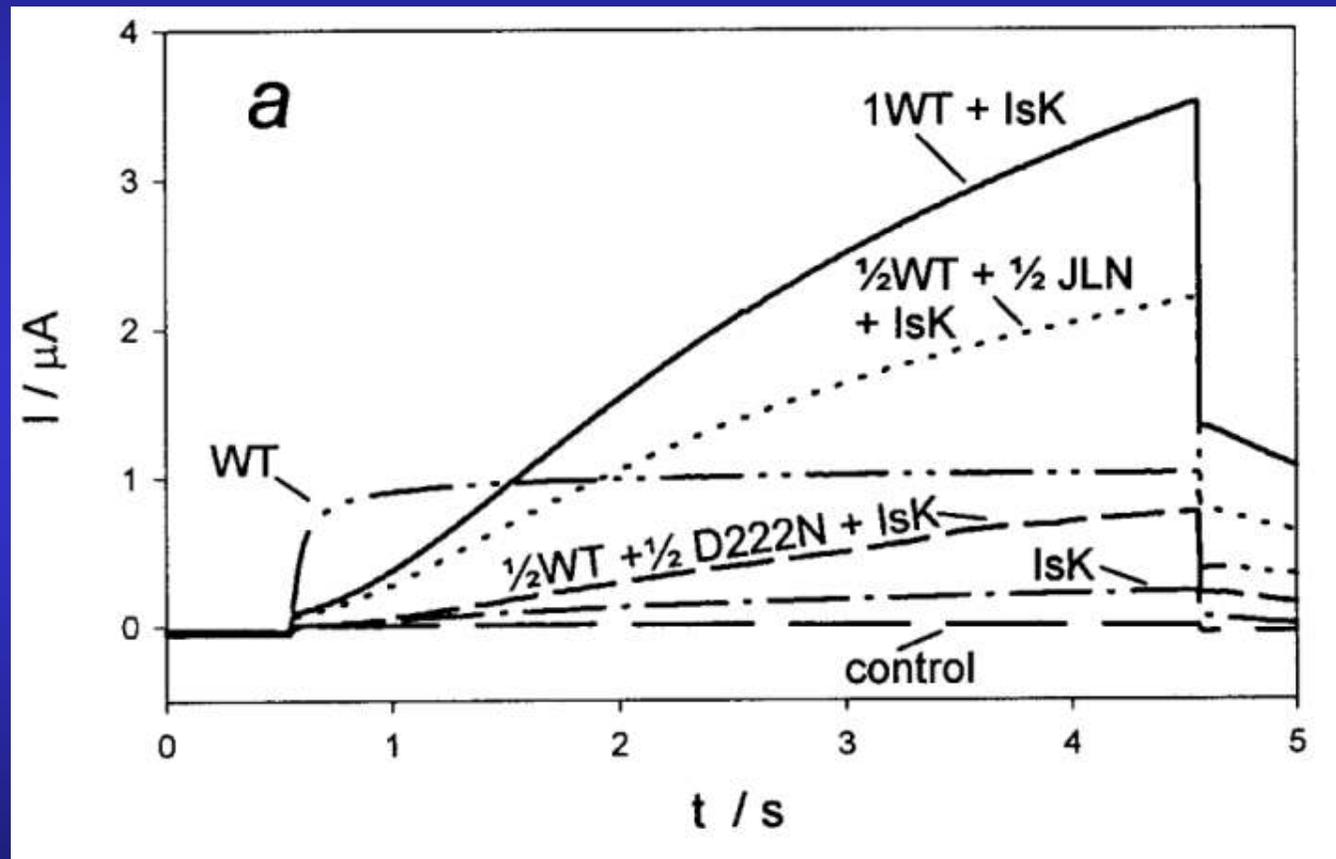
# Le potentiel d'action cardiaque



## Allongement de la Repolarisation par :

- diminution de courant repolarisant
- augmentation de courant dépolarisant

# Syndrom du QT long congénital : KvLQT1

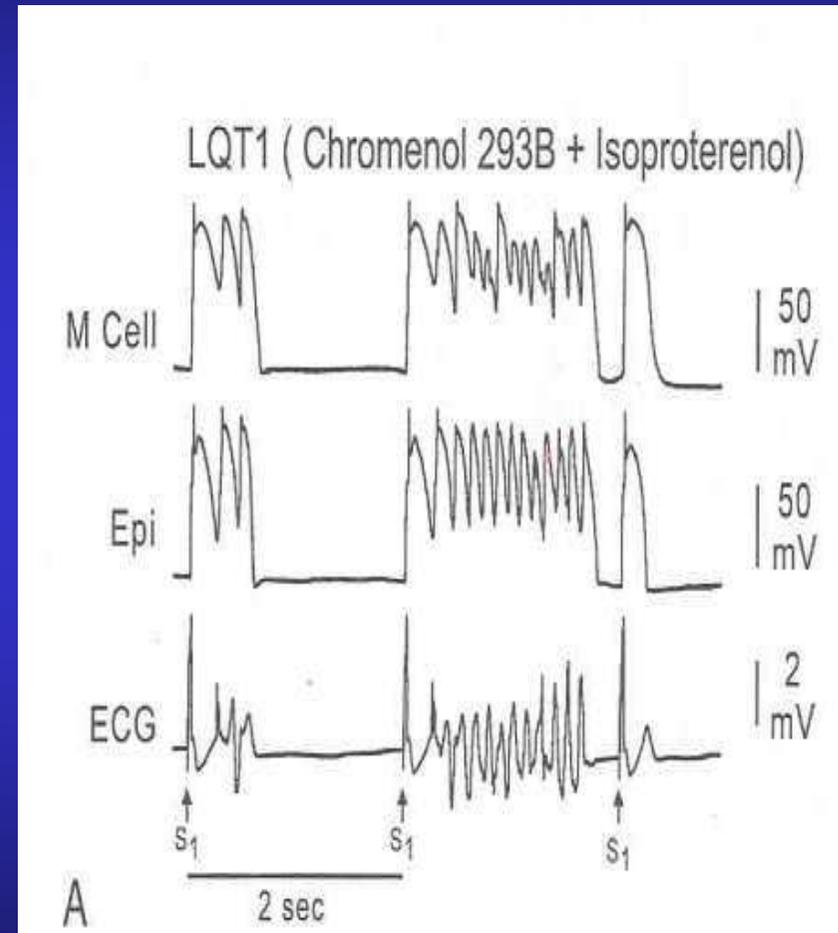
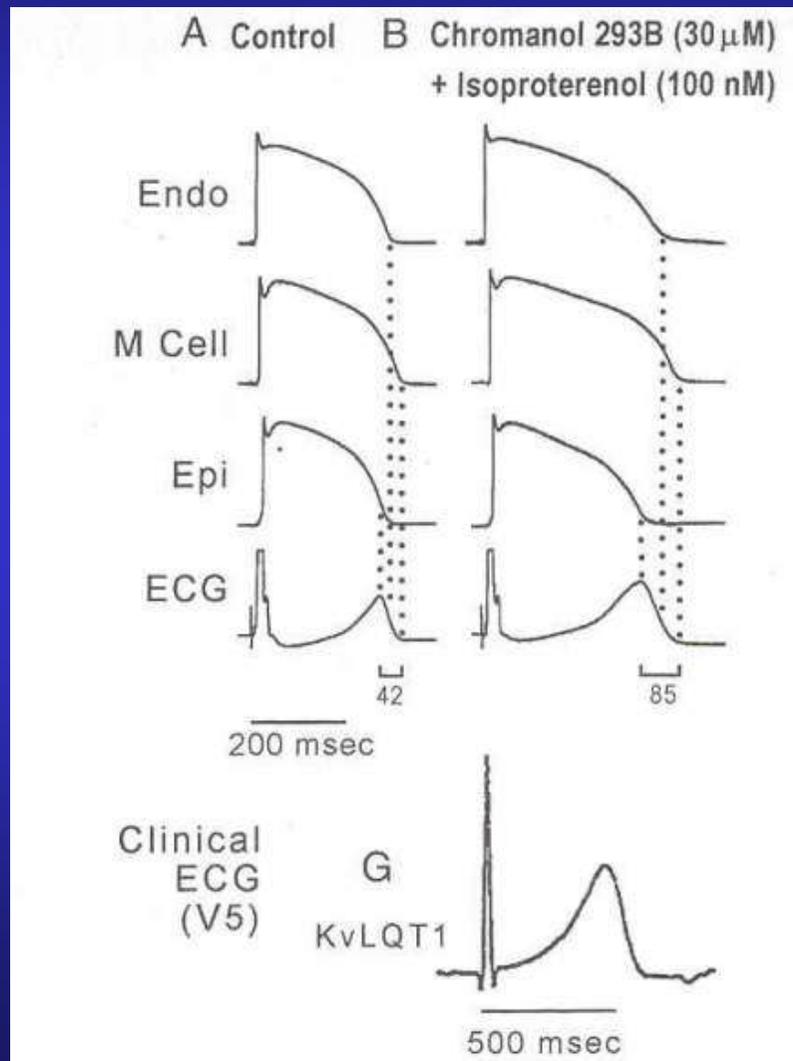


Wollnik et al. Hum Mol Genet. 1997

# Syndrome(s) du QT long congénital

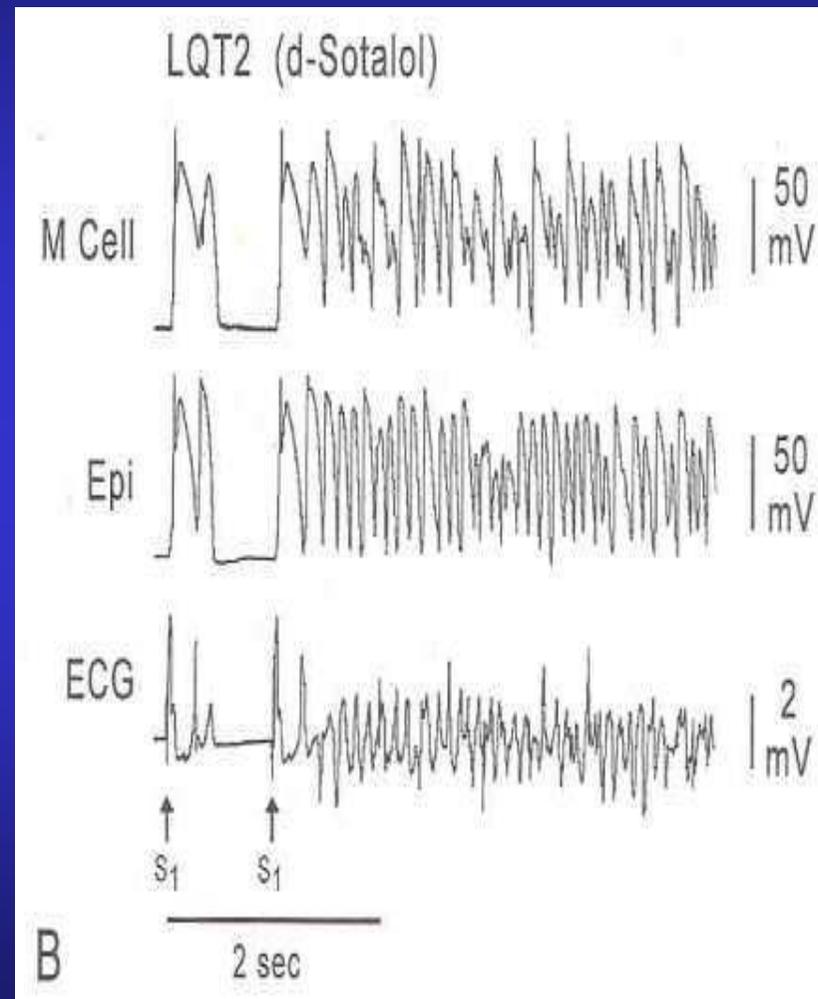
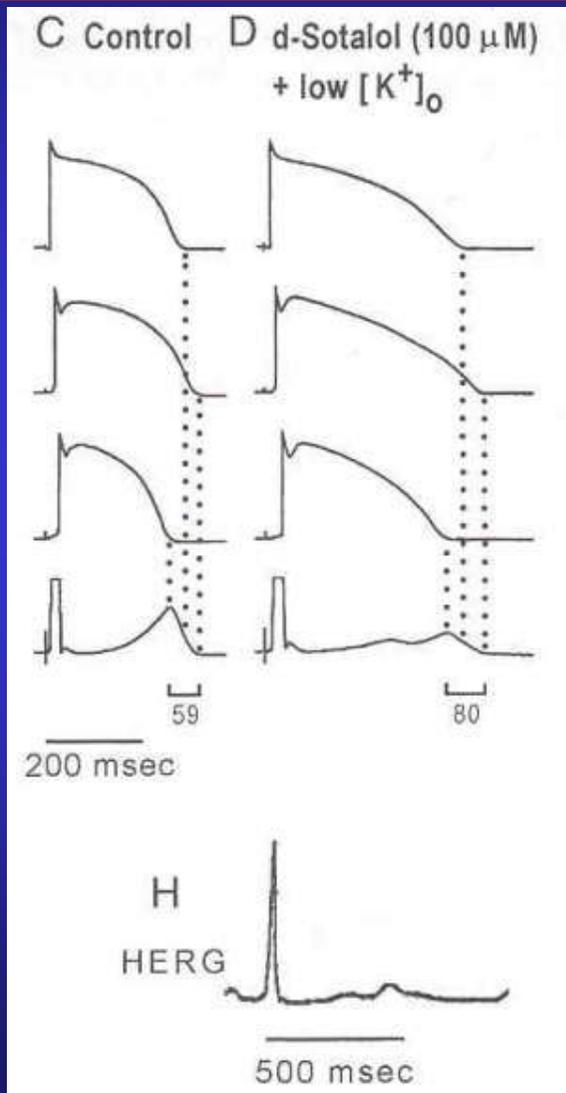
	Type	Gene	Location
++++	LQT1	KCNQ1	11
+++	LQT2	KCNH2 (HERG)	7
+	LQT3	SCN5A	3
	LQT4	ANK2	4
	LQT5	KCNE1	21
	LQT6	KCNE2	21
	LQT7	KCNJ7	17
	LQT8	CACNA1C	12
	LQT9	CAV3	3
	LQT10	SCN4B	11

# Syndrom du QT long congénital : Type 1



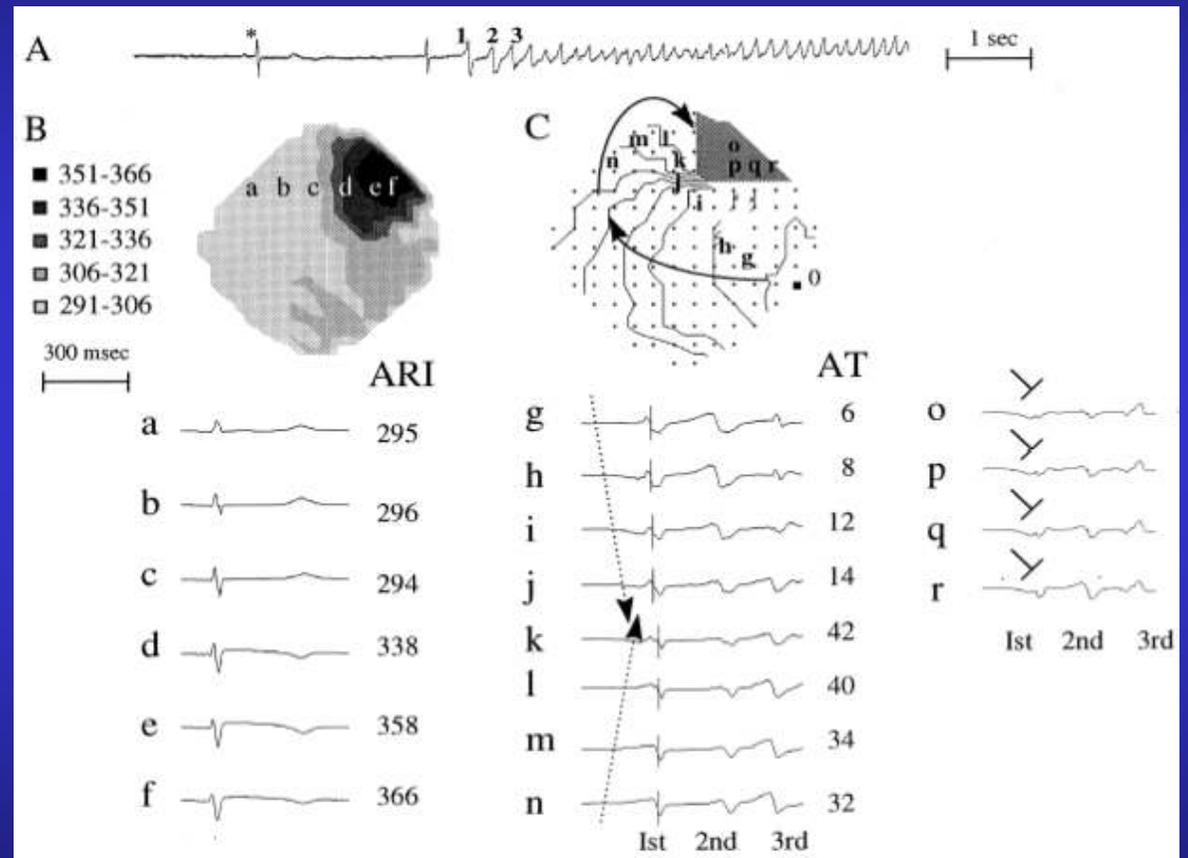
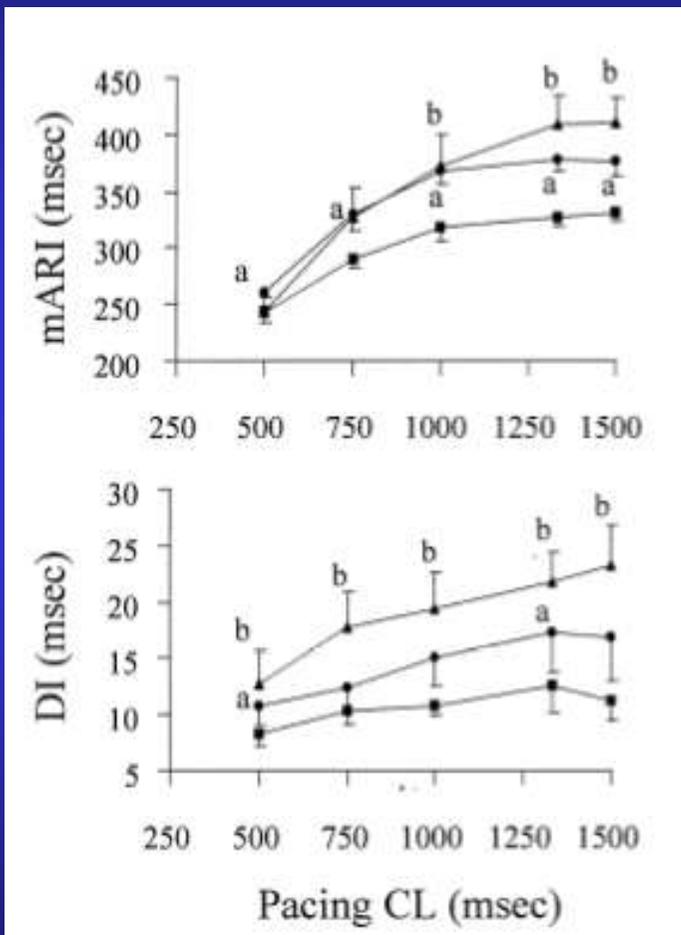
Shimizu W et al. Circulation 1998

# Syndrôme du QT long congénital : Type 2



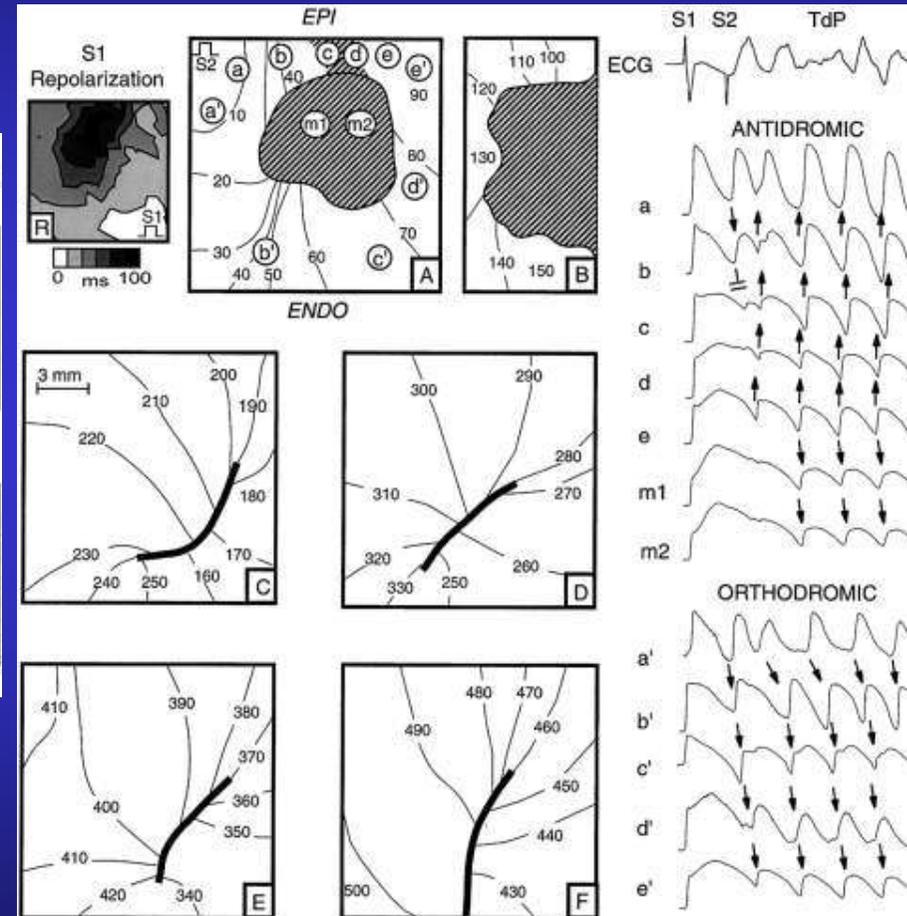
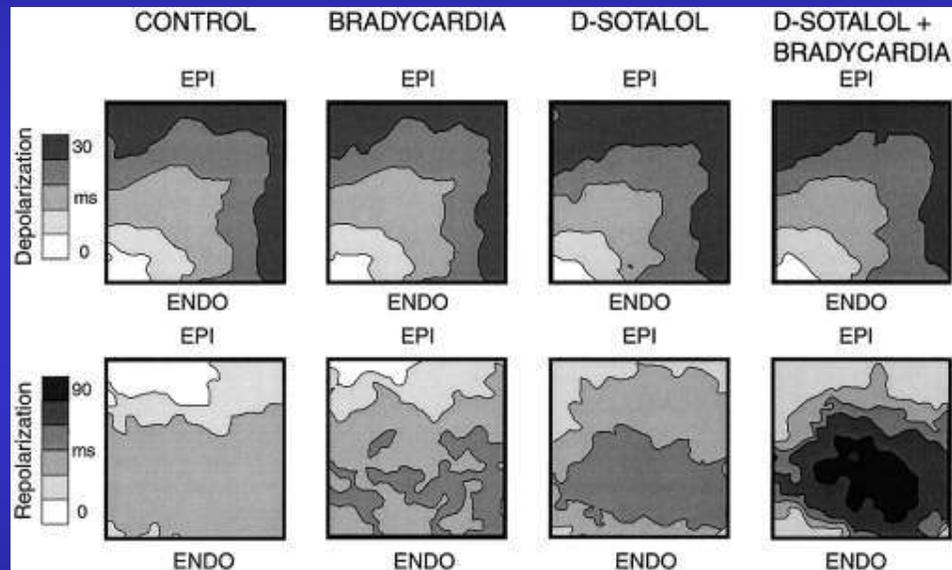
Shimizu W et al. Circulation 1997 and 1998

# Syndrome du QT long congénital : Type 2



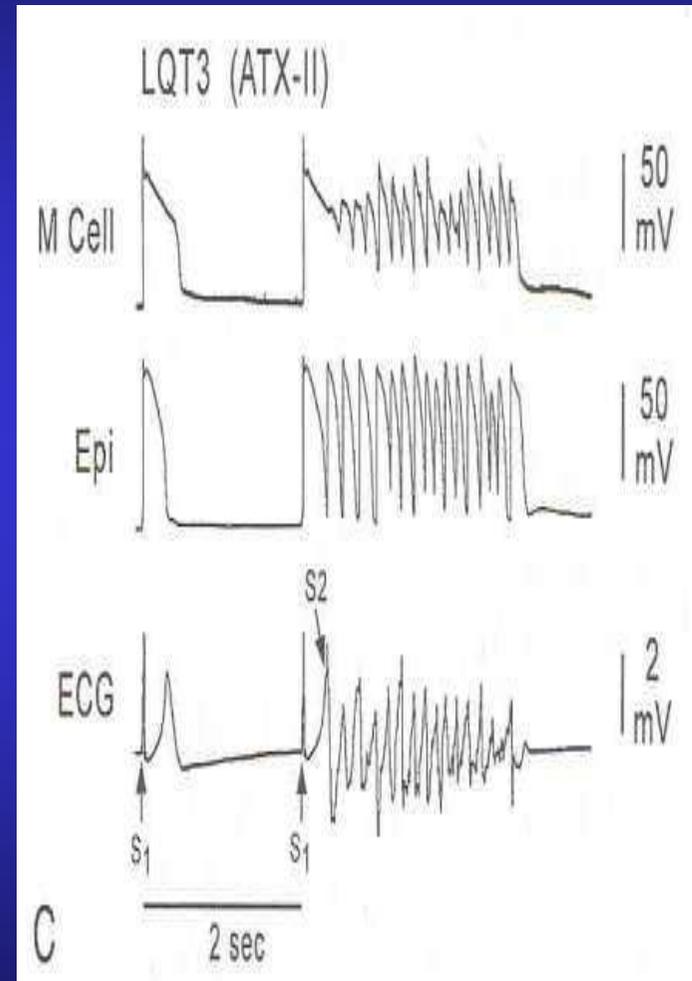
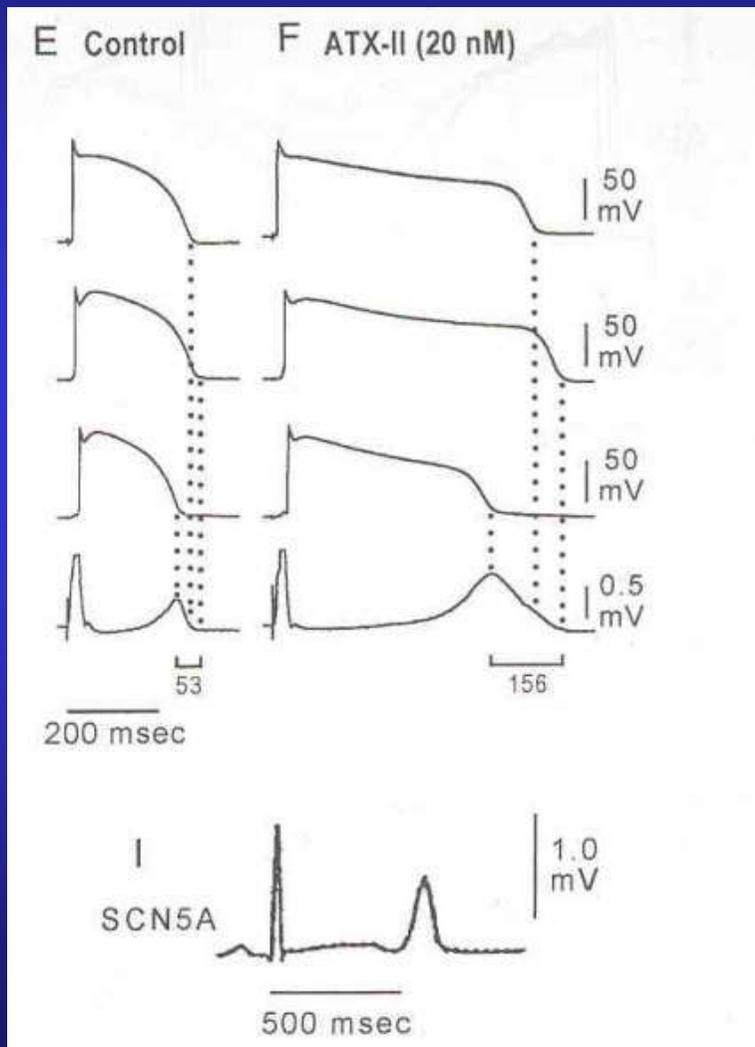
Lacroix et al. Cardiovasc Res 1999

# Syndrome du QT long congénital : Type 2



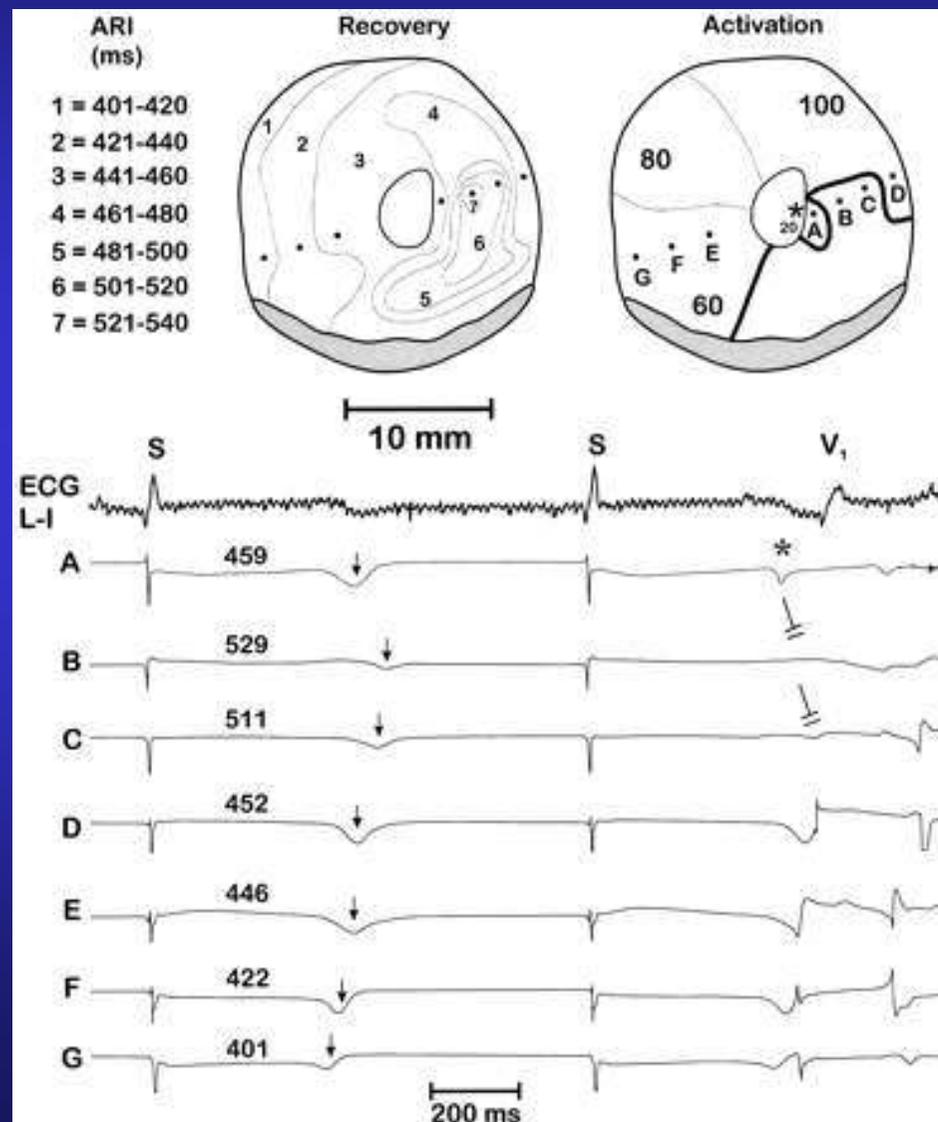
Akar et al. Circulation. 2002

# Syndrôme du QT long congénital : Type 3



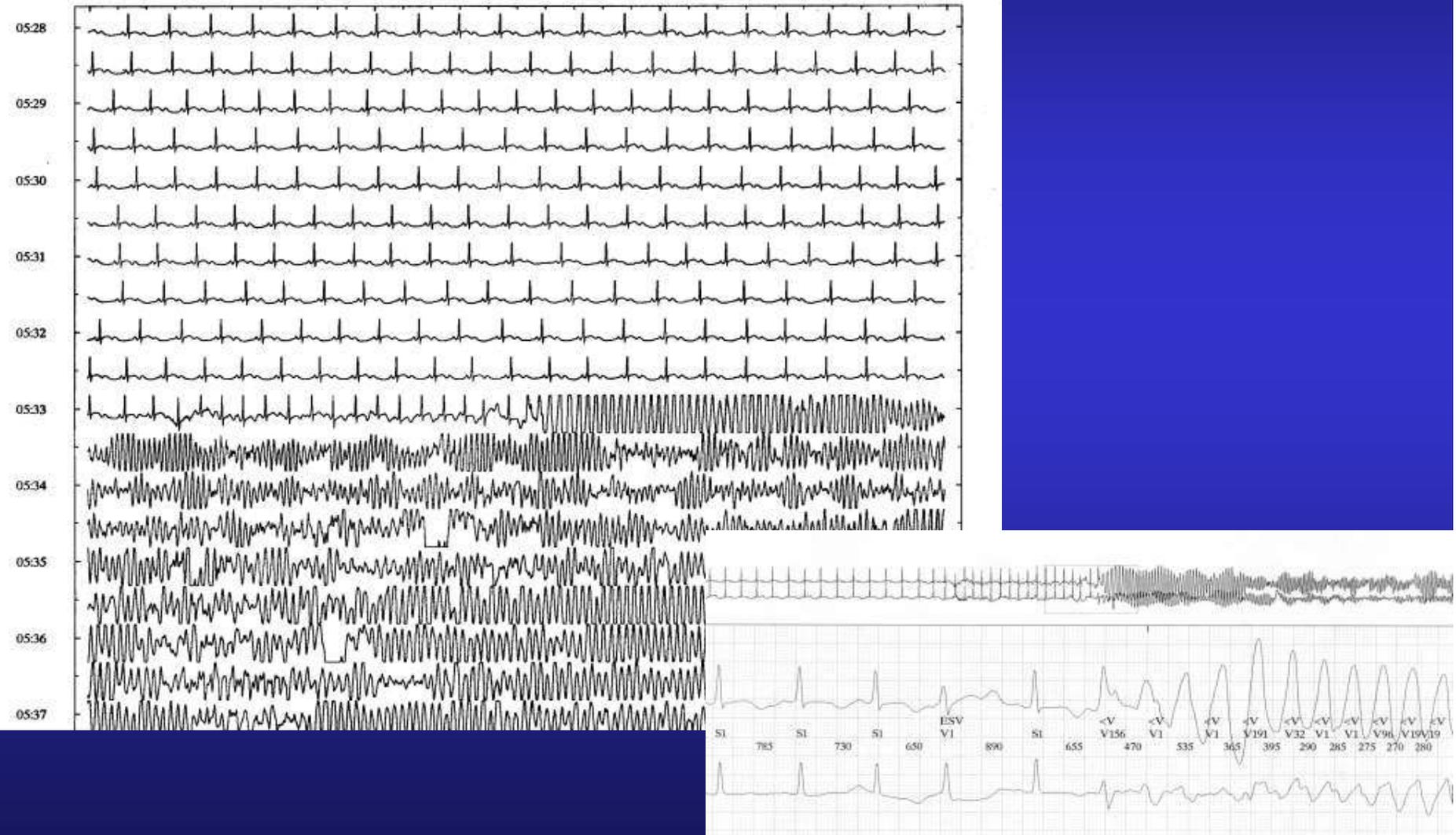
Shimizu W et al. Circulation 1997 and 1998

# Syndrom du QT long congénital : Type 3



El Sherif et al.  
Circ Res 1996

# Mode de démarrage de TDP (1) : tachycardie sinusale



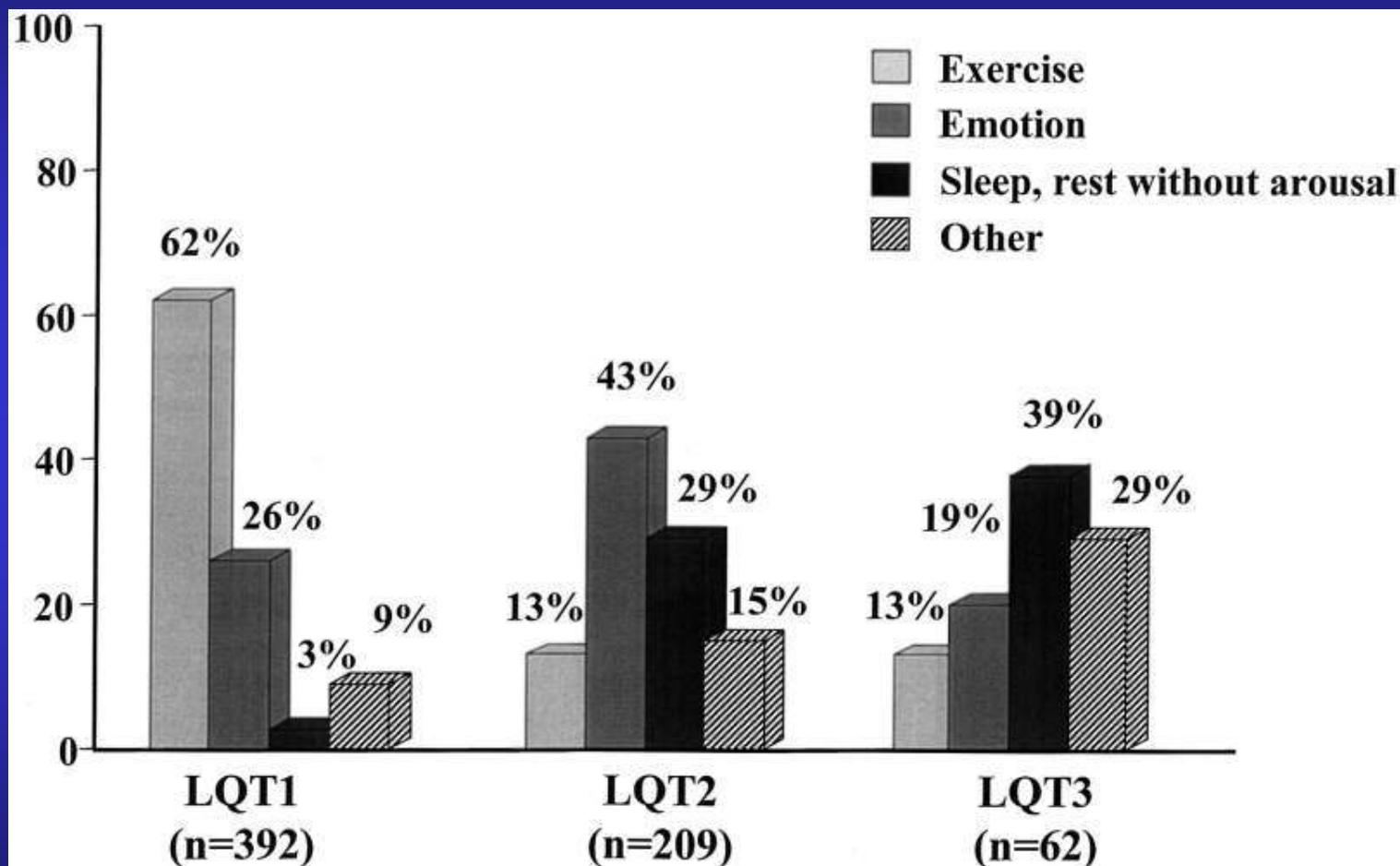
# Mode de démarrage de TDP (2) : pause-dépendante



Bigéminisme  
ventriculaire



# Syndrome du QT long congénital



Schwartz et al. Circulation 2001

# Syndrome du QT long congénital

- 61% de patients symptomatiques  
95% de syncopes déclenchées par le stress émotionnel ou physique
- 50% de mortalité après 10 ans de suivi clinique chez les patients non traités

Garson et al. Circulation 1993  
Moss et al. Circulation 1991

## Effacité des $\beta$ -bloquants dans le LQTS

- Reductions in rate of cardiac events
  - $0.97 \pm 1.42$  to  $0.31 \pm 0.86$  events/year in probands
  - $0.26 \pm 0.84$  to  $0.15 \pm 0.69$  events/year in affected family members
- Significant reduction in frequency of syncopal events
- Reduction in the rate of SCD in probands
- LQT1 and LQT2 : most benefit from  $\beta$ -blockers
- LQT3 : benefit of  $\beta$ -blockers less clear

# Traitements du syndrome du QT Long

- **Patients symptomatiques :**
  - Bêta-bloquants d'emblée (nadolol, 50mg/m<sup>2</sup>) à vie.
  - En cas de persistance des symptômes : association avec une stimulation cardiaque définitive, DAI .
  - Arrêt cardiaque initial : DAI ? Surtout si suspicion LQT2 ou LQT3

# Traitements du syndrome du QT Long

- **Patients asymptomatiques :**
  - Bêta-bloquants si enfant < 15ans, QTc +++, famille avec mort subite, mutations dans parties transmembranaires.
  - Les autres ??? → **Stratification du risque**
  - Au minimum liste des médicaments contre-indiqués.
  - Contre-indications sport sauf pratique familiale avec contrôle Holter/Epreuve d 'effort

# Risk Stratification in the Long-QT Syndrome

Silvia G. Priori, M.D., Ph.D., Peter J. Schwartz, M.D.,

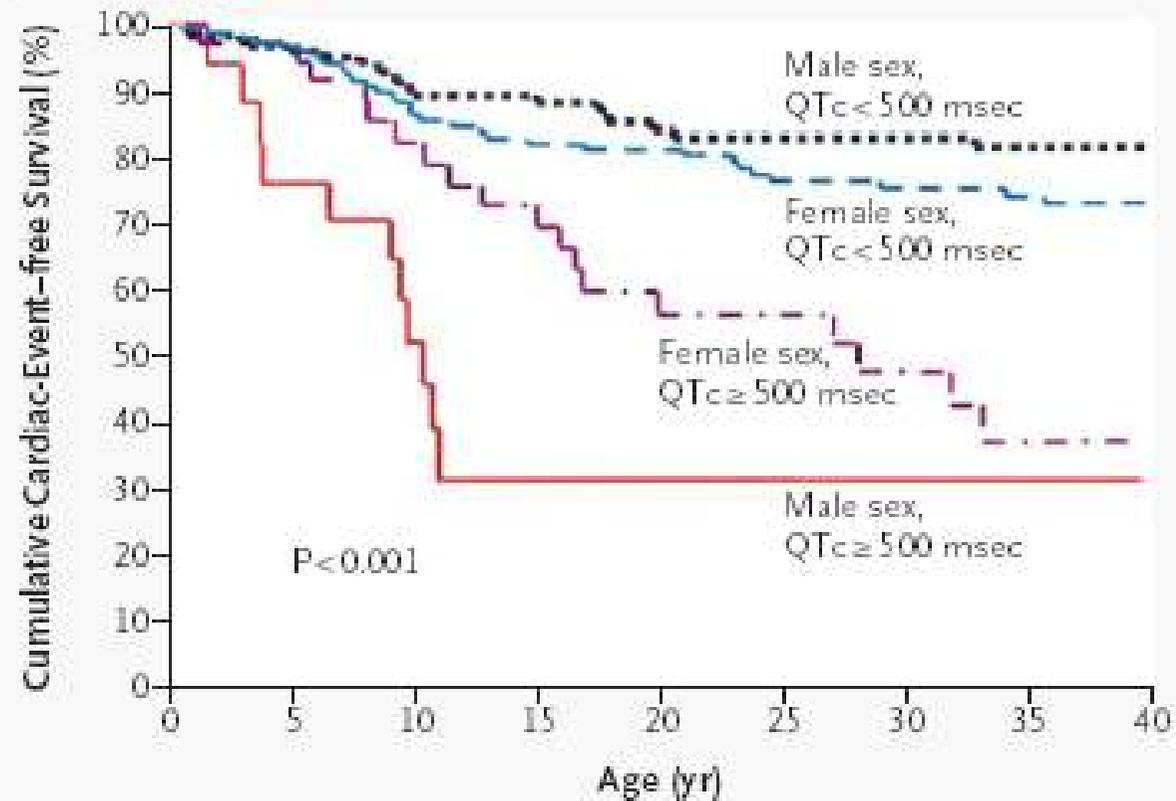
**Table 1.** Incidence of a First Cardiac Arrest or Sudden Death before the Age of 40 Years and before Therapy among Patients with the Long-QT Syndrome, According to the Genetic Locus of the Mutation.

Locus and Sex	All Patients	Patients with	Incidence
		Sudden Death or Cardiac Arrest	
		<i>number</i>	<i>%/yr</i>
LQT1			
Female sex	217	20	0.28
Male sex	169	17	0.33
Total	386	37	0.30
LQT2			
Female sex	125	30	0.82
Male sex	81	11	0.46
Total	206	41	0.60
LQT3			
Female sex	30	3	0.30
Male sex	25	6	0.96
Total	55	9	0.56

Priori S et al. N Engl J Med 2003;348:1866-74

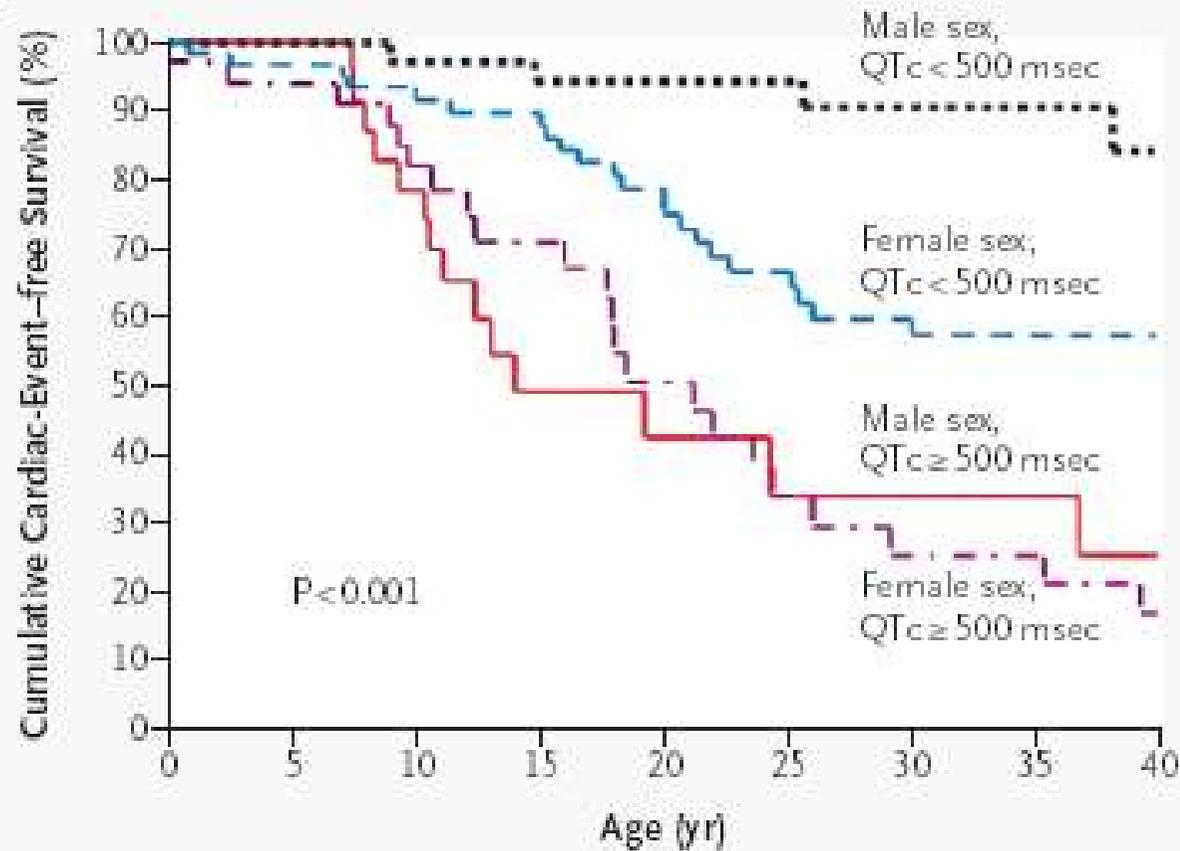
# Syndrome du QT long congénital: LQT1

A LQT1



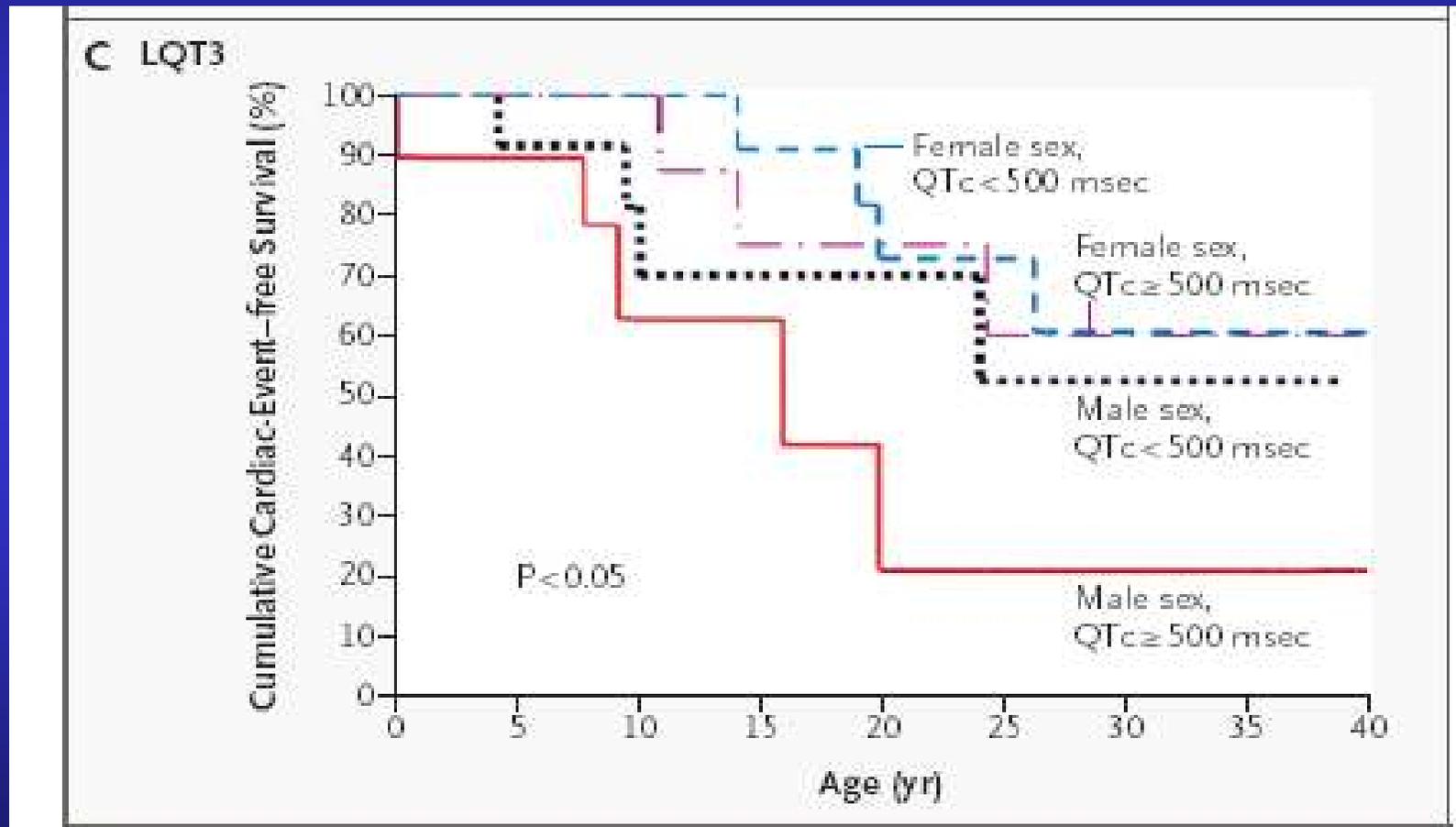
# Syndrome du QT long congénital: LQT2

B LQT2



Priori S et al. N Engl J Med 2003;348:1866-74

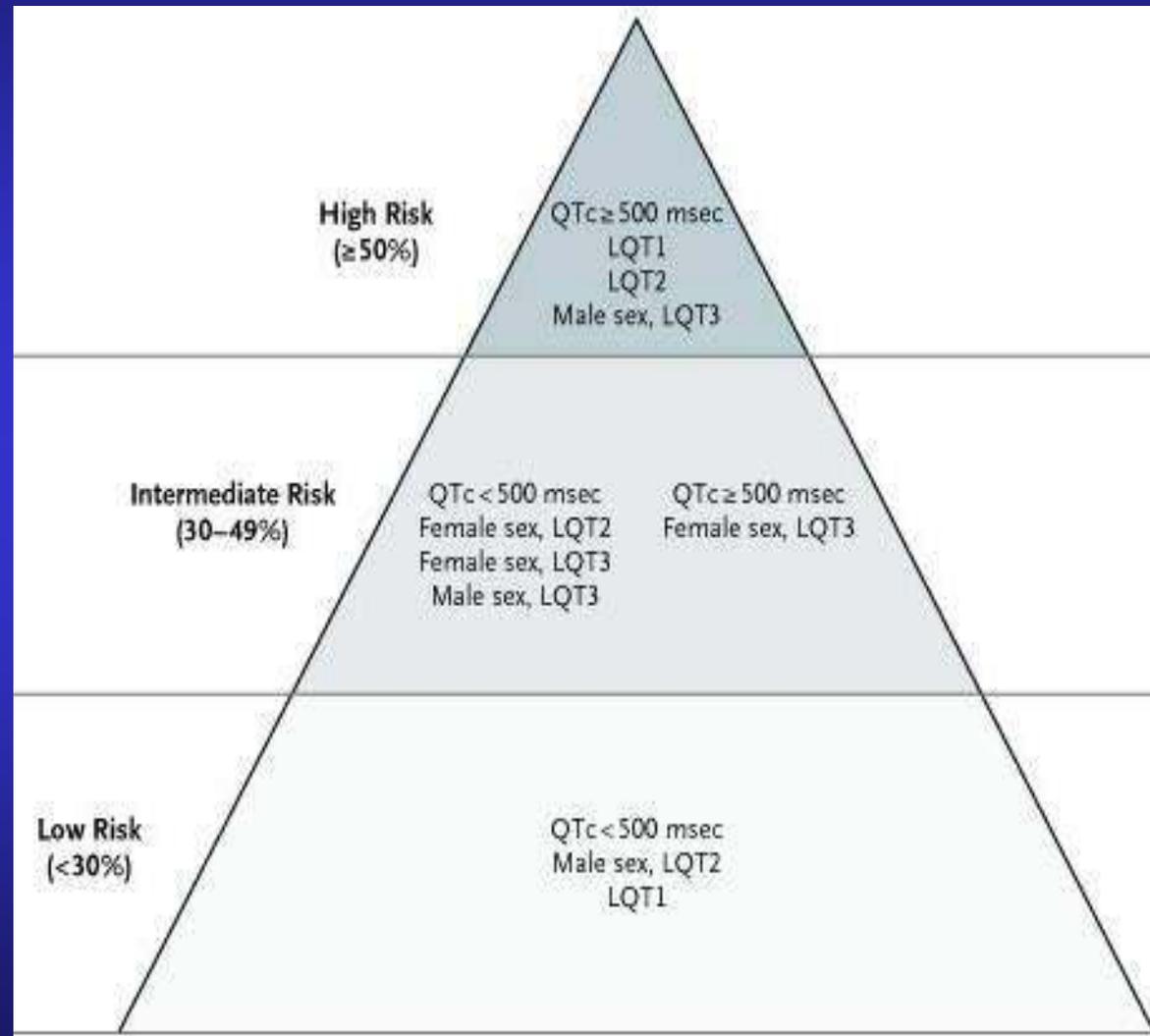
# Syndrôme du QT long congénital: LQT3



Priori S et al. N Engl J Med 2003;348:1866-74

# Risk Stratification in the Long-QT Syndrome

Silvia G. Priori, M.D., Ph.D., Peter J. Schwartz, M.D.,



Priori et al. N Engl. J Med 2003;348:1866-74

# LQT1

- Onde T à base large
- Facteurs déclenchants :
  - exercice (natation)
  - émotion
- Syncopes
- Bradycardie sinusale (nouveaux-nés)

- Bêta-bloquants (nadolol 1mg/kg)
- Pas de sports
- Liste des médicaments contre-indiqués

# LQT2

- Onde T crochetée
- Facteurs déclenchants:
  - émotion
  - bruit
  - Réveil nocturne
- BAV 2/1 (nouveau-nés)

- Bêta-bloquants (nadolol 1mg/kg)
- $\pm$  stimulation (bradycardie, anomalies conduction)
- Changer sonnerie (réveil, porte, portable,...)
- Liste médicaments contre-indiqués
- DAI si PC sous  $\beta$ - ou AC initial

# LQT3

- Onde T retardée
- Facteurs déclenchants:
  - sommeil
  - aucun
- Arrêt cardiaque

- DAI
- Beta-bloquants ?  
Mexiletine?
- Liste médicaments contre-indiqués

# Médicaments contre-indiqués dans le SQTl = Cause QT long acquis

- Certains médicaments peuvent provoquer des troubles du rythme ventriculaire mettant en jeu le pronostic vital en cas de SQTl
  - Exemples:
    - Antiarythmiques :quinidine, amiodarone, sotalol, etc
    - Antihistaminiques: astemizole, terfenadine, etc
    - Antibiotiques/antifongiques: thiomethoprime, erythromycine, ketoconazole, antipaludéens, etc
    - Psychotropes : haloperidol, risperidone, thioridazine, antidépresseurs tricycliques, etc
    - Autres : epinephrine, diurétiques, cisapride, bepridil, ketanserine,
- Pour plus d'informations voir : [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)

## Traitement du syndrome du QT long acquis (médicamenteux)

- Recherche & Arrêt de toutes les drogues potentiellement en cause
- Correction hypoK
- MgSO<sub>4</sub> +++
- Isuprel +/-
- Entraînement électrosystolique

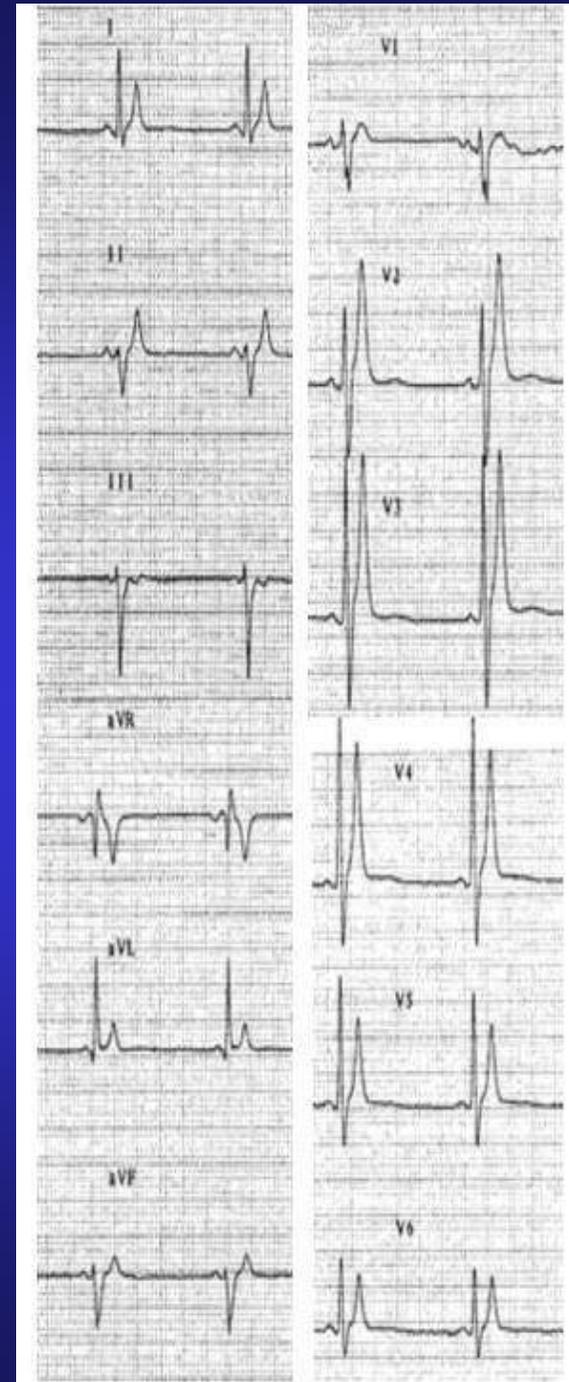
# Le syndrome du QT court

# Syndrome du QT court

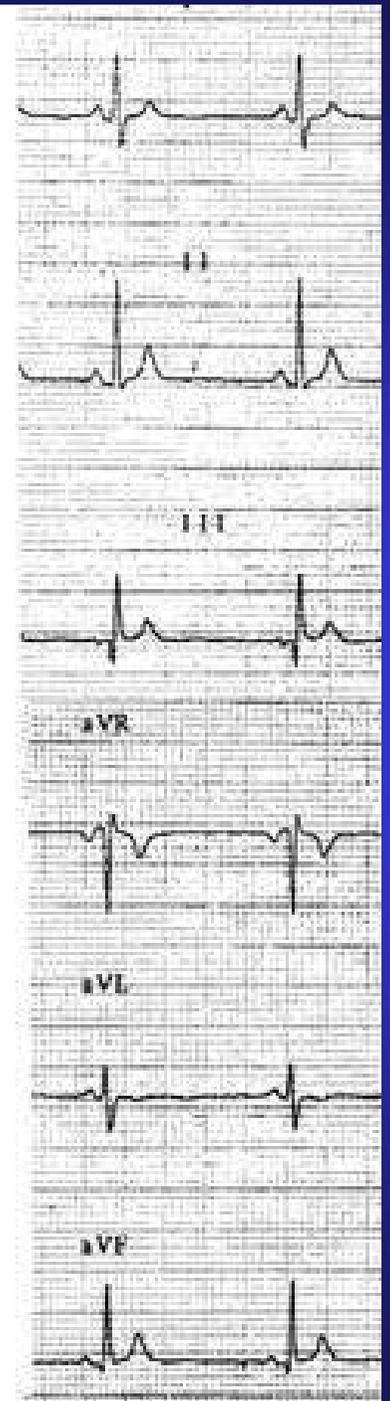
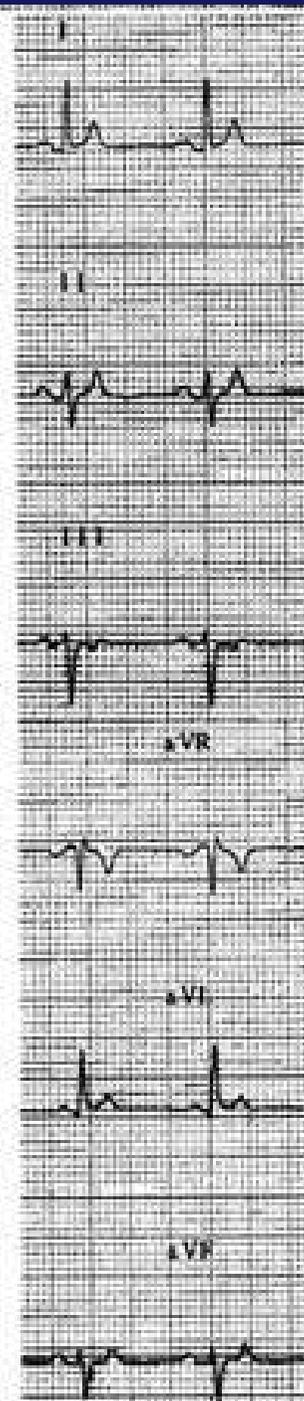
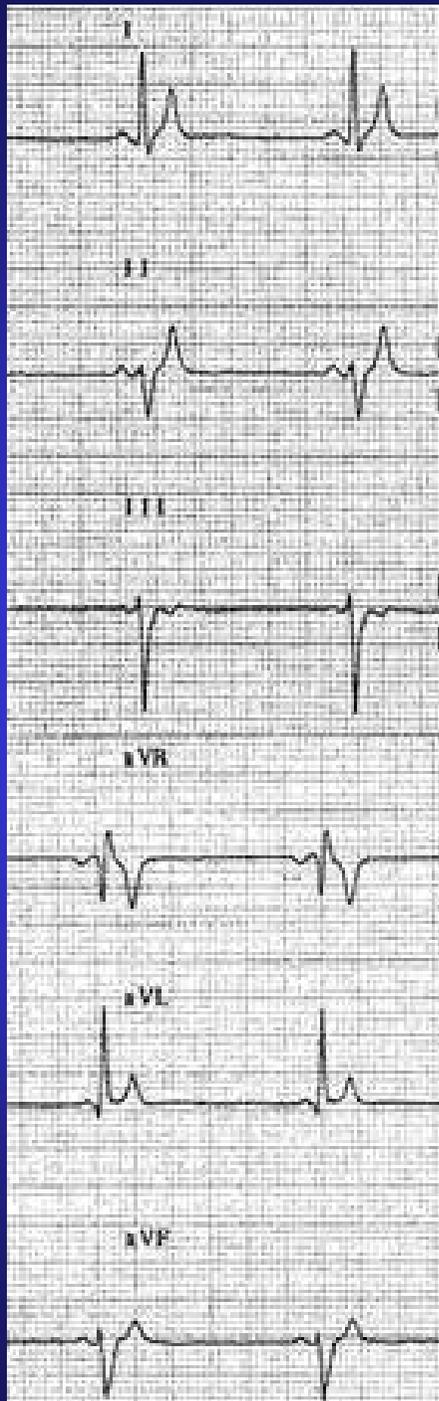
- Première description 2000
- Malaises, syncopes, palpitation
- Fibrillation auriculaire
- Mort subite
- Cœur sain

**QTc < 320 ms**

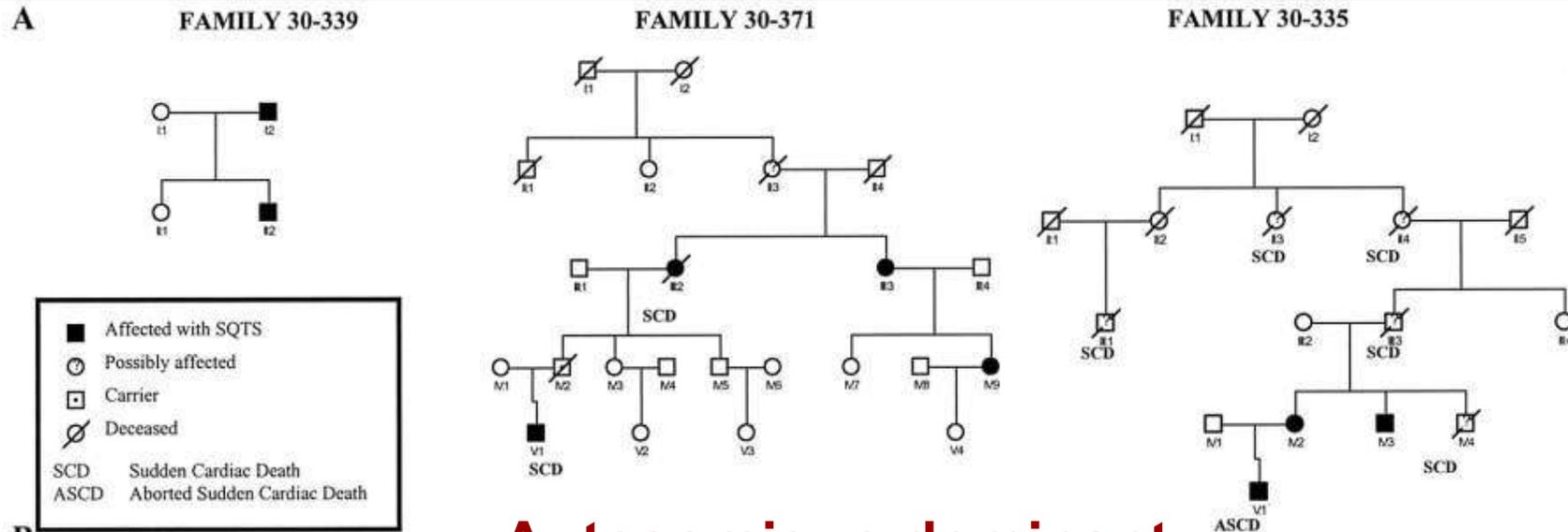
- Prévalence : ??
  - quelques familles
  - quelques dizaines de pts



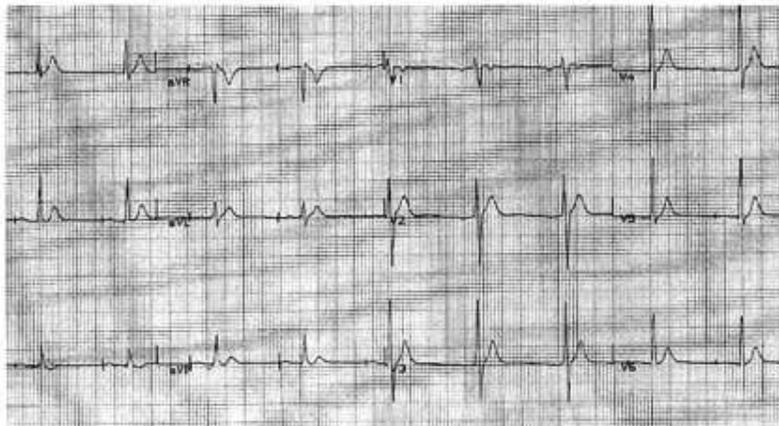
# Syndrome du QT court



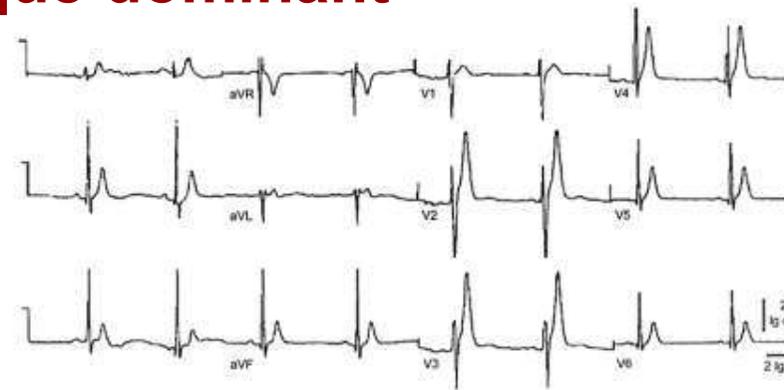
# Syndrome du QT court



**Autosomique dominant**

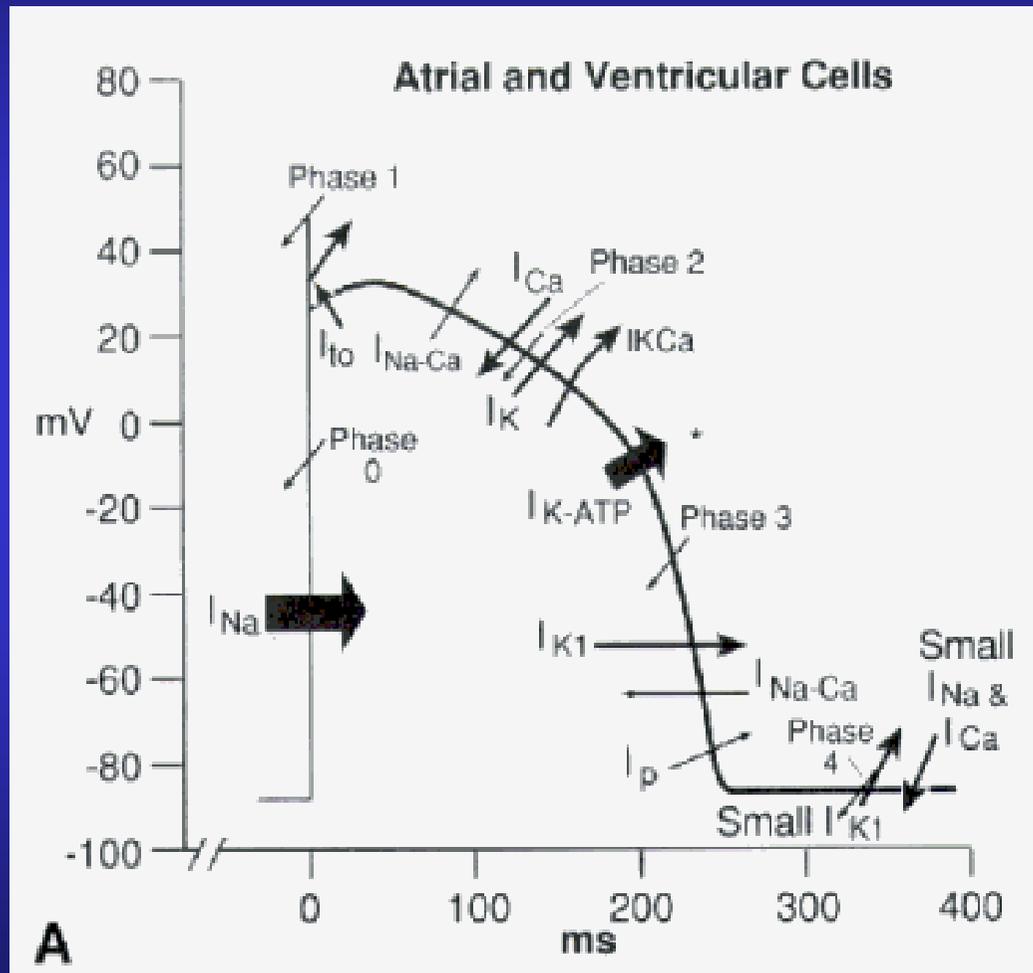


FAMILY 30-339, PATIENT I:2  
QTc 288 msec



FAMILY 30-339: PATIENT II:2  
QTc 293 msec

# Le potentiel d'action cardiaque

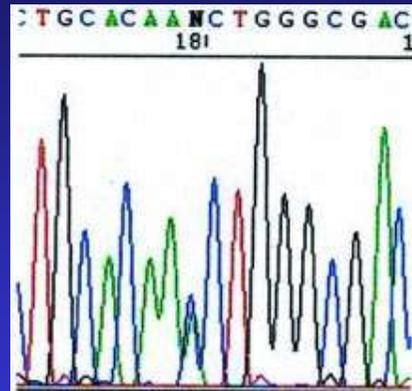


## Raccourcissement de la Repolarisation par :

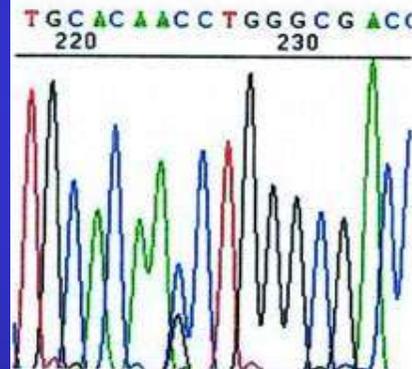
- augmentation de courant repolarisant
- diminution de courant dépolarisant

# Syndrome du QT court

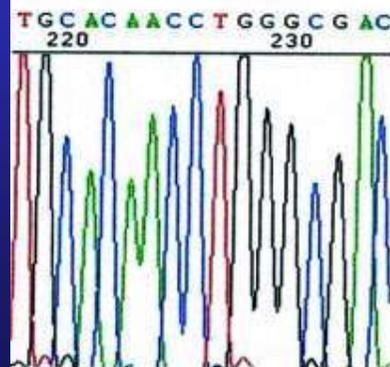
HERG  
KCNH2



**C1764A**  
**N588K**  
**FAMILY 30-335**



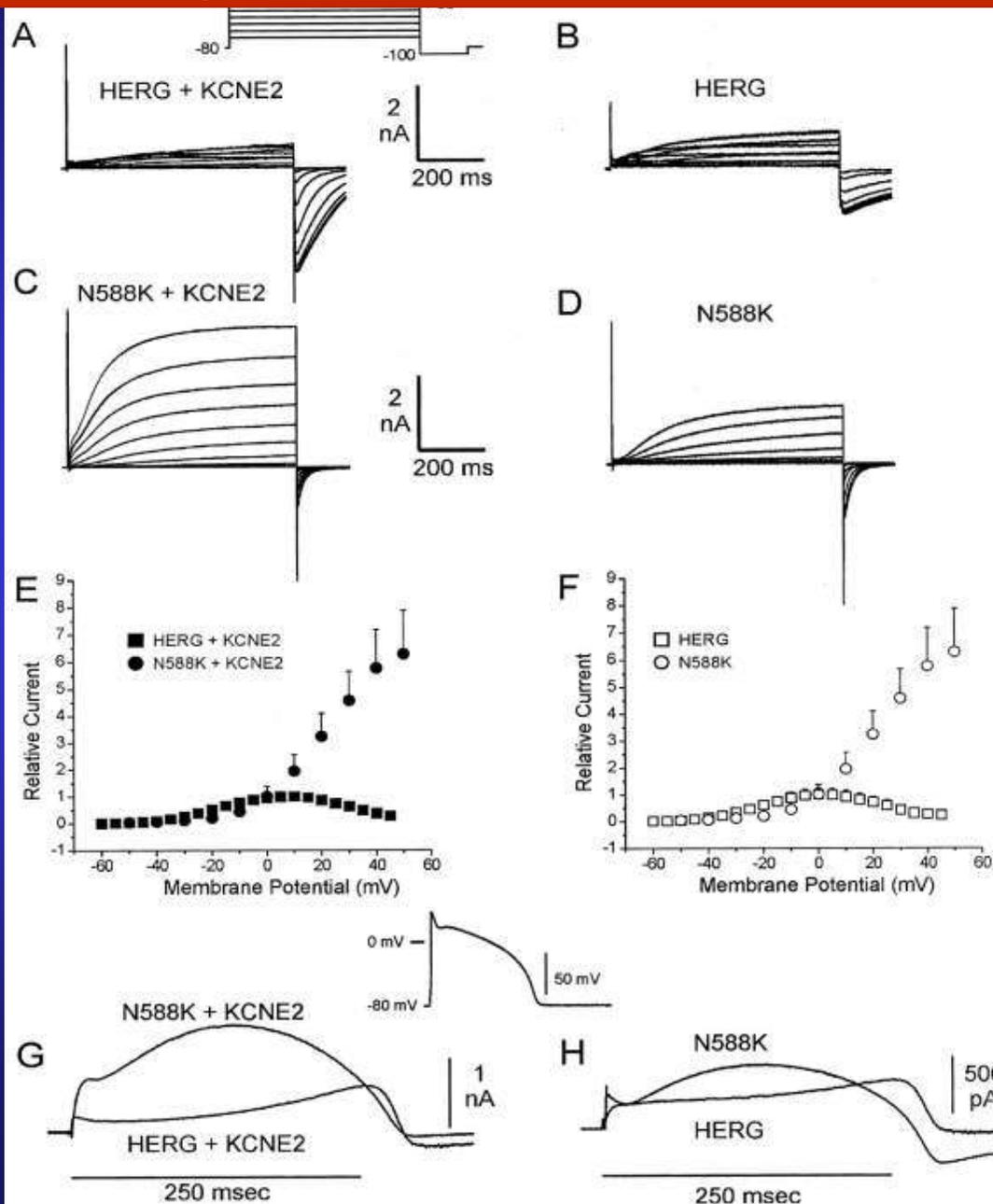
**C1764G**  
**N588K**  
**FAMILY 30-371**



**WILD TYPE**

Brugada R et al.  
Circulation 2004

# Syndrôme du QT court



Brugada R et al.  
Circulation 2004

# Syndrome du QT court

## Formes génétiques

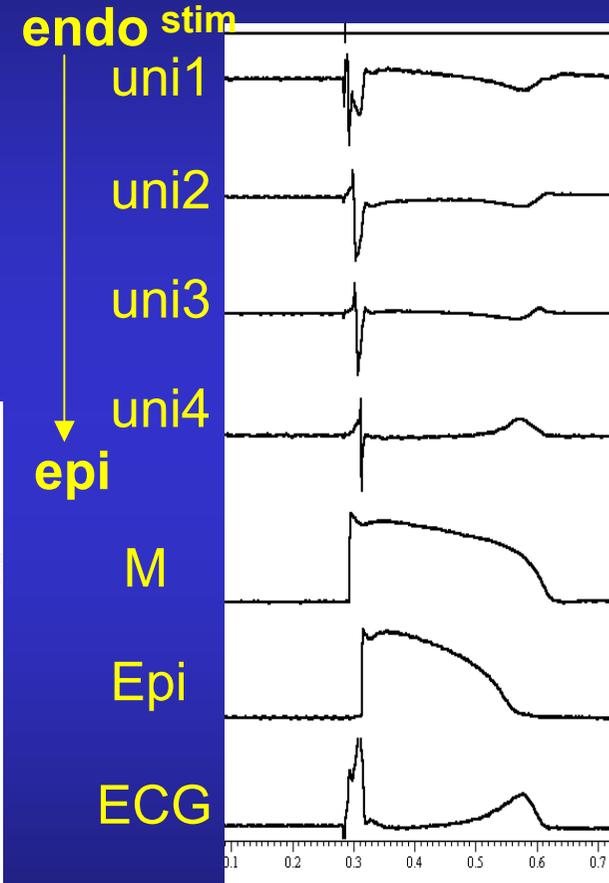
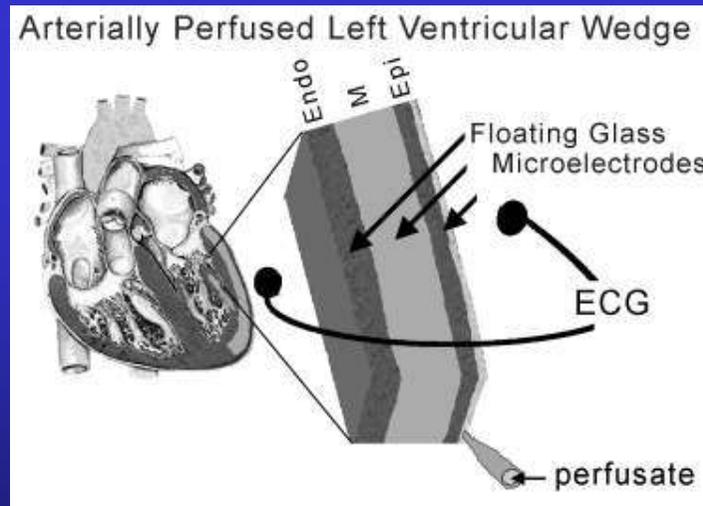
Type	Gène	Courant ionique	Conséquences fonctionnelles	Références
SQTS1	KCNH2	IKr	Gain de fonction	Bugada R Circulation 2004
SQTS2	KCNQ1	IKs	Gain de fonction	Belloq C Circulation 2004
SQTS3	KCNJ2	IK1	Gain de fonction	Priori S Circ Res 2005
SQTS4?	CACNA1C	ICaL	Perte de fonction	Antzelevitch C Circulation 2007
SQTS5?	CACNB2b		Perte de fonction	

**SQTS = short QT syndrome**

# Modèle de QT court et arythmogénèse

- Enregistrements simultanés :

- 4 électrogrammes unipolaires
- Potentiels d'action
  - Epicardique
  - sous endocardiques
- Pseudo-ECG

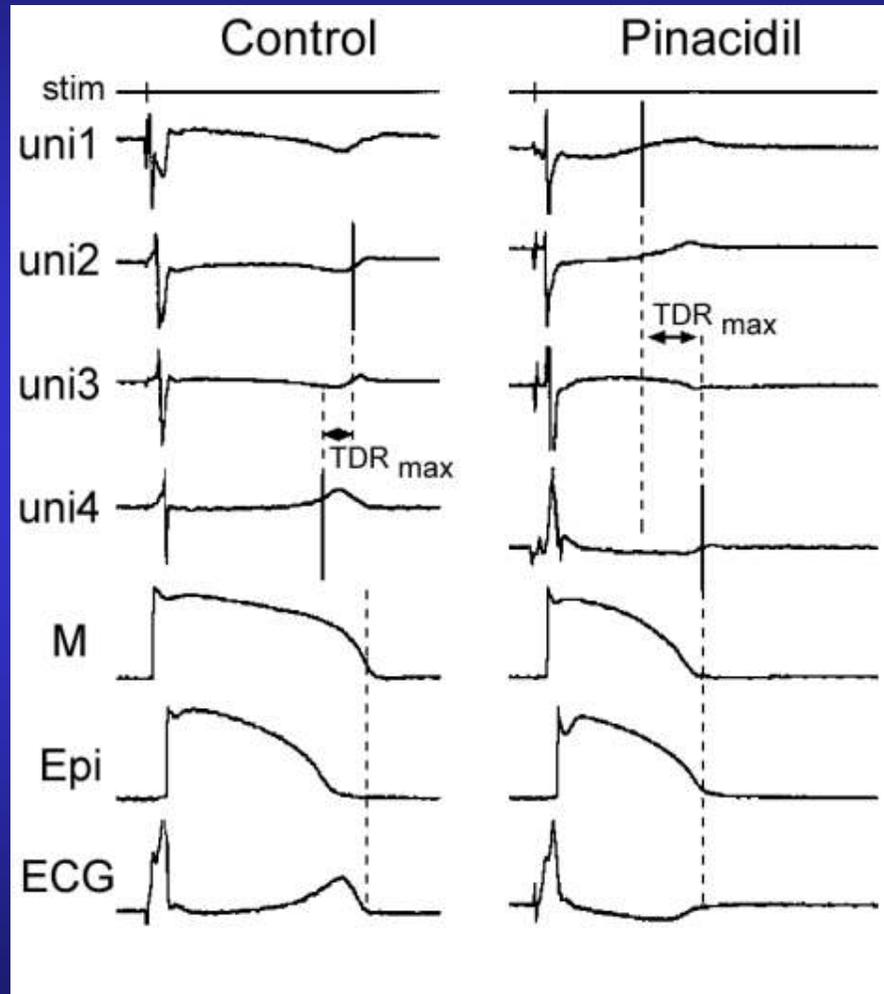


- Drogues :

- Pinacidil 2  $\mu$ M - isoproterenol 100 nM
- Glybenclamide 10  $\mu$ M - E4031 5  $\mu$ M

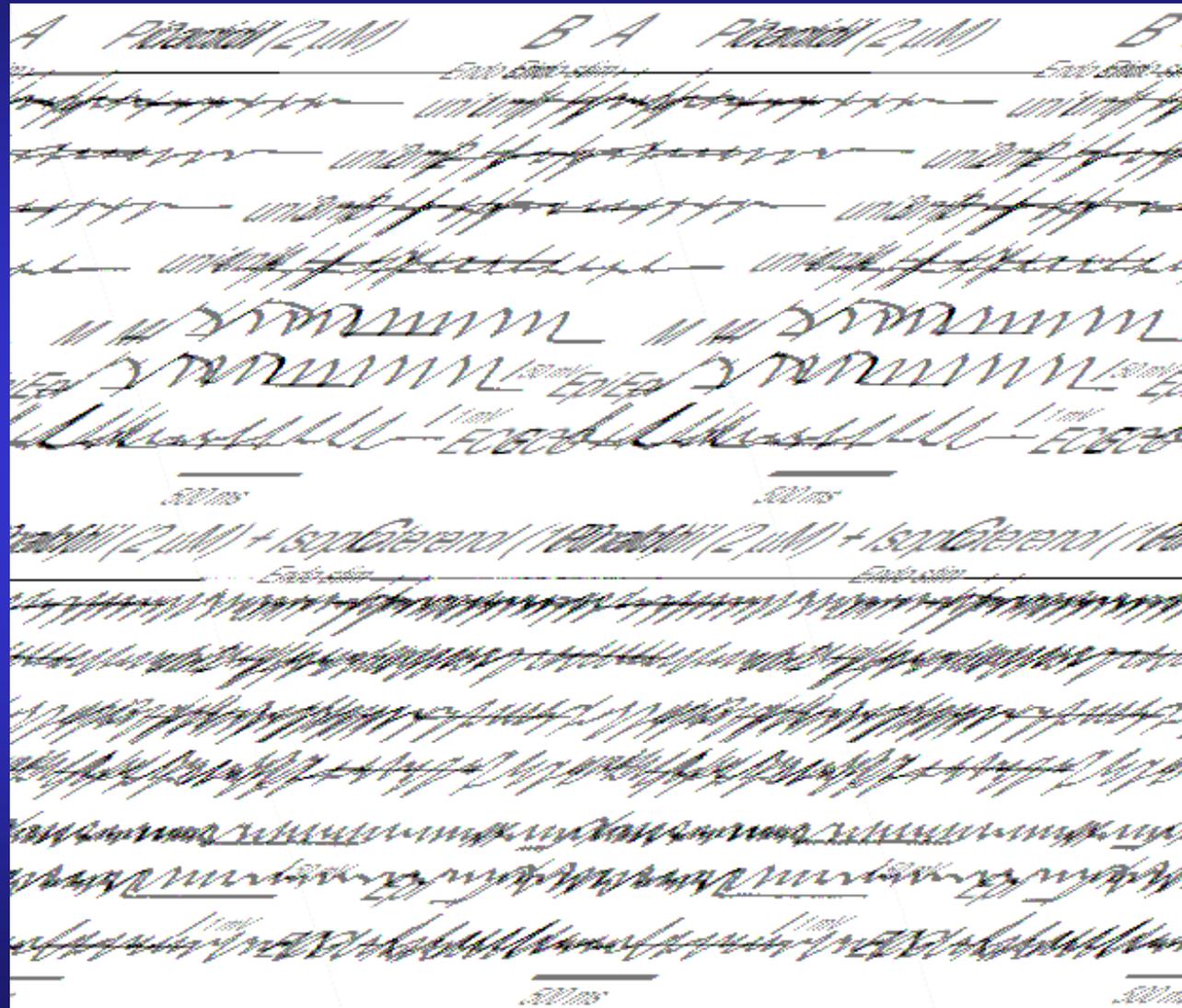
Extramiana F et al. Circulation 2004

# Modèle de QT court et arythmogénèse



- Raccourcissement de QT de  $303.7 \pm 5.4$  ms à  $247.3 \pm 6.9$  ms,  $p < 10^{-5}$ , pour BCL 2000 ms
- La Dispersion Transmurale maximale TDR<sub>max</sub> augmente de  $27.0 \pm 3.8$  à  $64.9 \pm 9.2$  ms,  $p < 0.001$

# Modèle de QT court et arythmogénèse



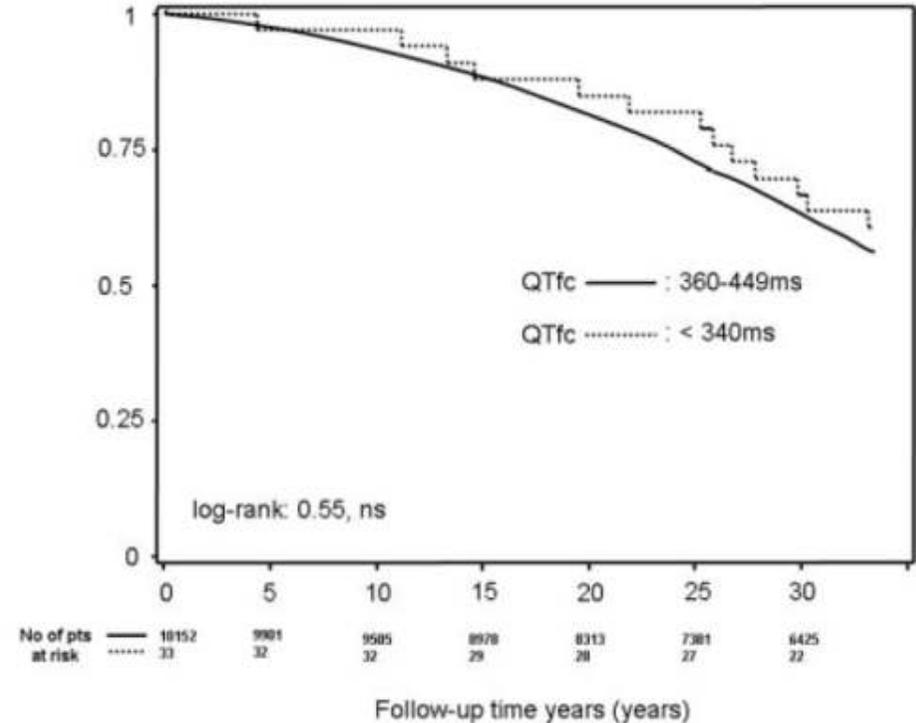
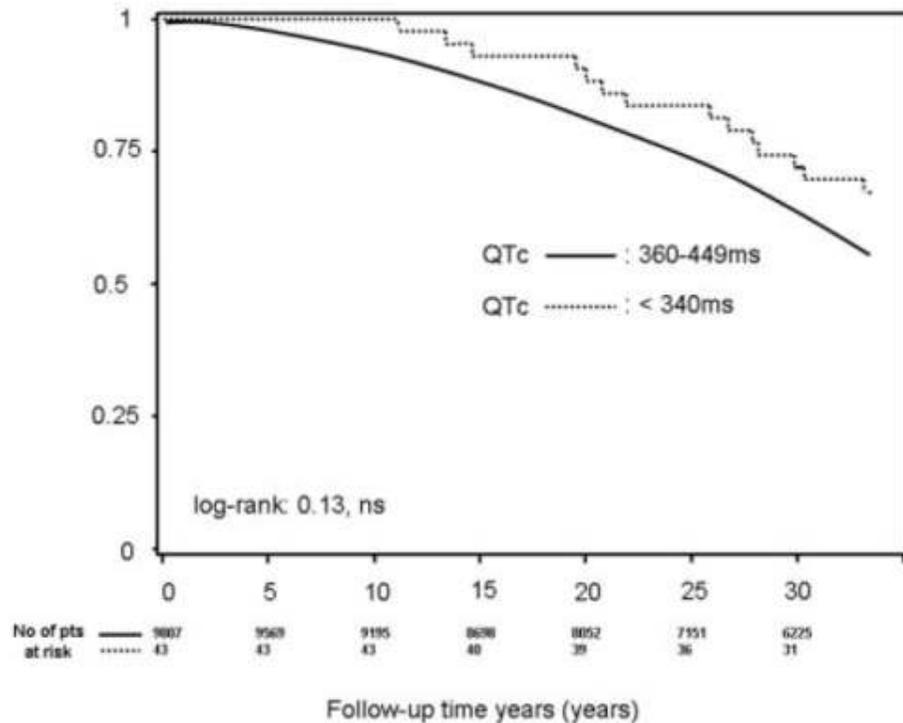
Extramiana F et al. Circulation 2004

# Prévalence du QT court

Environ 10 000 sujets

La prévalence d'intervalle QT < 320 ms <0.1%

La prévalence d'intervalle QT < 340 ms <0.4%



# Syndrome du QT court

## Traitement :

- DAI (! Surdéttection onde T)
- quinidine ?
- A Qui ?

# Anomalies primaires de la repolarisation ventriculaire

## Conclusions

- Anomalie primaire de la repolarisation ventriculaire  
**= risque de mort subite**
- Durée de la repolarisation
  - allongée
  - diminuée
  - normale
- un même canal peut être responsable de différents syndromes clinique
- Pb relation anomalie génétique & risque rythmique

# Anomalies primaires de la repolarisation ventriculaire

## Conclusions

- Arythmogénèse :  
L'hétérogénéité des périodes réfractaires est plus importante que la durée de la repolarisation
- Paradigme pour l'étude des anomalies secondaires de la repolarisation ventriculaire
  - ++ remodelage et cardiopathies
  - attention aux drogues modifiant les courants ioniques