

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N°137

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de *Cardiologie et Maladies Vasculaires*

par

Eric DELANNOY

né le 1^{er} juin 1982 à Chambray-lès-Tours

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 18 octobre 2012

**Comparaison de l'épreuve d'effort et du test à l'adrénaline pour
démasquer le syndrome du QT long chez des patients porteurs d'une
mutation du gène KCNQ1 ou KCNH2
sans QT long à l'ECG de repos**

Président : Monsieur le Professeur Hervé LE MAREC

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent PROBST

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste GOURRAUD

SOMMAIRE

Remerciements.....	4
INTRODUCTION.....	6
I. Historique et présentation du syndrome.....	6
II. Définition du phénotype.....	8
III. Repolarisation du sportif.....	10
IV. Relation phénotype-génotype et risque de mort subite.....	11
V. Physiopathologie de la mort subite.....	14
VI. Méthode du diagnostic dans les syndromes du QT long.....	15
MATERIEL ET METHODES.....	17
I. Positionnement de la recherche.....	17
II. Description et justification de la méthode étudiée.....	17
III. Objectifs et critères de jugement.....	19
IV. Population étudiée.....	20
V. Description des techniques et analyses.....	22
VI. Mise en place du protocole.....	25
RESULTATS PRELIMINAIRES.....	26
DISCUSSION.....	29
CONCLUSION.....	33
ANNEXES - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	34
RESUME.....	50

Liste des documents en annexe

- 1- Exemple de la lettre d'information aux patients majeurs
- 2- Exemple de la lettre d'information aux patients mineurs
- 3- Attestation de consentement pour cette étude
- 4- Fiche d'inclusion d'un patient
- 5- Liste des traitements interdits à l'inclusion
- 6- Protocole utilisé pour le test à l'adrénaline

INTRODUCTION

I. Historique et présentation du syndrome

« 7101 » : c'est le nombre d'articles scientifiques mentionnant le syndrome du « QT long » dans le moteur de recherche Pubmed, dont le premier référencé date de 1967. 75% d'entre eux sont datés d'après les années 2000 : il s'agit donc d'une maladie cardiaque rythmique héréditaire dont les découvertes et les connaissances scientifiques sont en plein essor.

Le syndrome du QT long (SQTL) est une maladie génétique des canaux ioniques cardiaques, caractérisée par un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG). Il se traduit par des syncopes, des troubles du rythme ventriculaire, en particulier des torsades de pointes, et une augmentation du risque de mort subite.

Historiquement, le syndrome du QT long est divisé en formes acquises et congénitales. Les formes acquises sont caractérisées par un intervalle QT normal dans des conditions normales, et par un allongement de ce dernier en cas de maladies cardiaques structurelles, de prise de certains médicaments, ou de conditions pathologiques extracardiaques (comme l'hypokaliémie). La forme congénitale a été pour la première fois décrite dans les années 50 et 60 (1957, Jervell et Lange-Nielsen ; 1963, Romano et al, 1964, Ward).

C'est dans les années 60 que le lien potentiel entre les arythmies ventriculaires et la présence d'un intervalle QT long à l'ECG est mis en évidence. Le cardiologue français Dessertenne (1) décrit en 1966 une tachycardie ventriculaire polymorphe qui change d'axe électrique, se caractérisant par une modification de la direction des « pointes » à l'ECG, et la dénomme ainsi « torsade de pointes ». En 1970, son équipe résume les multiples étiologies d'une torsade de pointes, parmi lesquelles l'hypokaliémie, la bradycardie, l'« intolérance » à la quinidine, et un syndrome congénital du QT long, dont ils attribuent la torsade de pointes à l'origine des syncopes dans cette maladie : les hypothèses d'un éventuel lien entre maladie congénitale et arythmies émergent. En effet, l'utilisation de médicaments bloquants le système potassique responsable de la repolarisation a permis de découvrir que ce défaut de courant potassique induisait un allongement de l'intervalle QT à l'ECG, des post-dépolarisations précoces, et des torsades de pointes fréquentes (2).

Dès lors, ce mécanisme de déficit en courant repolarisant a fait émerger l'hypothèse d'anomalies constitutives de ces canaux ioniques (3).

Les étiologies génétiques du syndrome du QT long ont été établies quand des mutations dans les gènes codant pour des protéines composant les canaux responsables de ces courants ont été mises en évidence, au début des années 90. Depuis, de nombreuses mutations intéressant ces gènes ont été découverts.

A ce jour, le lien potentiel entre les mutations connues et la présence d'un intervalle QT long intéresse 13 gènes. Entre 80 et 90% des syndromes du QT long congénital sont de type 1 (SQTL1) et 2 (SQTL2), respectivement dus à des mutations dans les gènes KCNQ1 et KCNH2. Les autres syndromes du QT long sont donnés à titre indicatif dans le tableau 1, ainsi que les différents gènes impliqués et la protéine correspondante (4).

Nom	Gène en cause	Locus chromosomique	Protéine correspondante
SQTL1	KCNQ1	11p15.5	Kv7.1
SQTL2	KCNH2	7q31-7q36	Kv11.1
SQTL3	SCN5A	3p21	Nav1.5
SQTL4	ANK2	4q25-4q27	Ankyrine B
SQTL5	KCNE1	21p22	minK
SQTL6	KCNE2	21p22	MiRP1
SQTL7 (syndrome d'Andersen-Tawil)	KCNJ2	17q23.1-17q23.2	Kir2.1
SQTL8 (syndrome de Timothy)	CACNA1C	12p13.3	Cav1.2
SQTL9	CAV3	3p25	M-cavéoline
SQTL10	SCN4B	11q23	NavB4
SQTL11	AKAP9	7q21-7q22	Yotiao
SQTL12	SNTA1	20q11.2	Alpha-1 syntrophine
SQTL13	KCNJ5	11q24.3	Gp-Kir4

Tableau 1 : Les gènes impliqués dans les syndromes du QT long (*source : GeneReviewsTM*)

II. Définition du phénotype

Le trait phénotypique est caractérisé par la présence d'un espace QT prolongé à l'électrocardiogramme. L'intervalle QT à l'ECG indique la durée de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire, induites par un flux d'ions à travers la membrane cellulaire. La dépolarisation est principalement due à un mouvement d'ion Na^+ et Ca^{2+} entrant à travers les canaux sodiques et calciques, la repolarisation étant quant à elle principalement due à un flux sortant repolarisant d'ions potassiques K^+ . La somme de tous ces courants cellulaires forme le potentiel d'action (illustration figure 1).

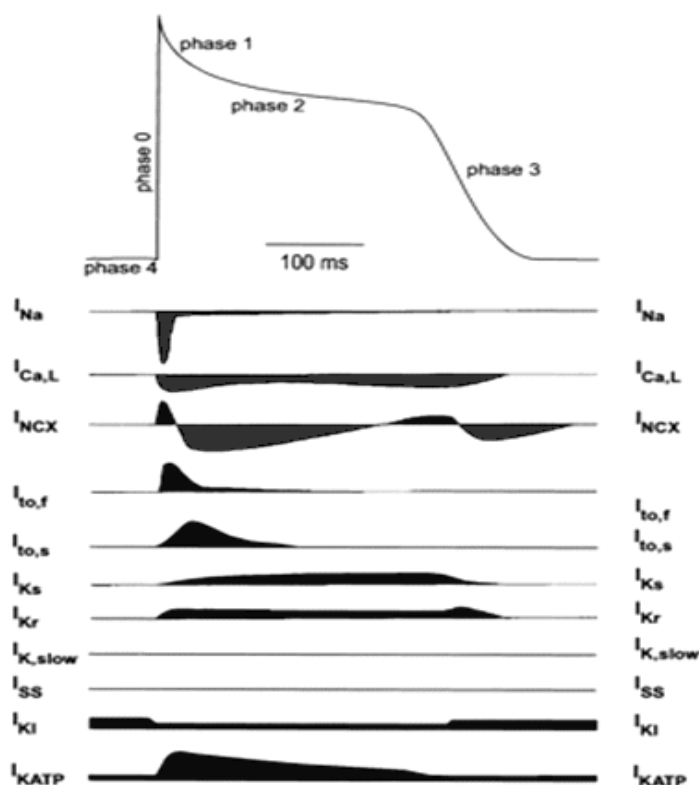


Figure 1 : Le potentiel d'action d'une cellule (en haut), et les différents courants ioniques impliqués

Les gènes KCNQ1 et KCNH2 codent pour une partie des sous unités alpha de canaux potassiques repolarisants, respectivement KvLQT1 (ou Kv7.1) et HERG (ou Kv11.1), responsables d'un courant potassique retardé. Ce courant est constitué de 2 composantes, une composante rapide, I_{Kr} (r=rapid), résultant de l'expression du gène KCNH2, et une composante lente, I_{Ks} (s=slow), résultant de l'expression du gène KCNQ1.

Ces 2 courants interviennent en fin de phase 3 du potentiel d'action, dite phase de repolarisation tardive. Ils permettent une sortie d'ions potassiques et donc une repolarisation de la cellule. Une mutation dans l'un de ces gènes engendre une perte de fonction du canal ionique et une diminution des courants qu'il conduit. Il existe donc une anomalie de la repolarisation des cellules cardiaques, traduite par une anomalie électrique à l'ECG : l'allongement de l'intervalle QT.

A titre d'exemple, le schéma 1 illustre la fonction du canal KvLQT1 et le courant ionique I_{Ks} en condition normale et en cas de mutation inactivatrice du canal correspondant.

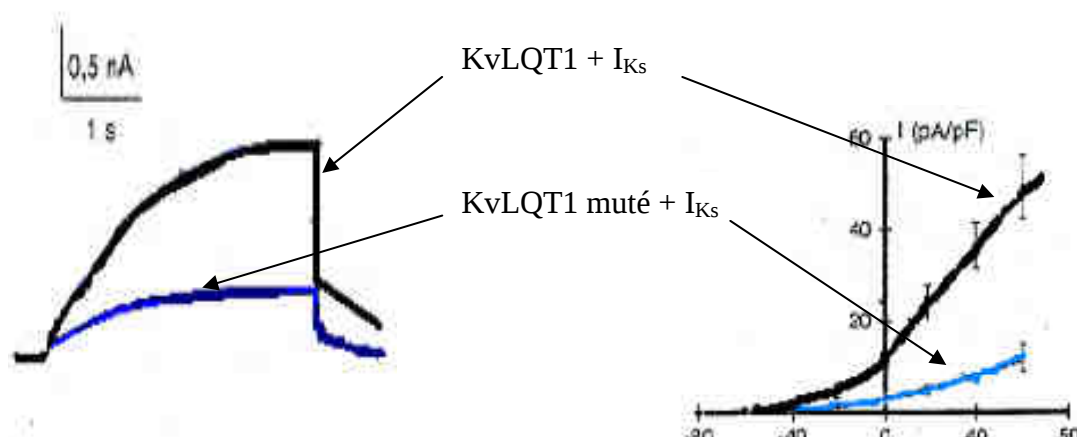


Schéma 1 : Courant I_{Ks} en condition normale et pathologique

Les conséquences d'une mutation sont différentes selon la région du canal ionique concernée et l'importance de la perte de fonction du canal. Ainsi, une mutation intéressant une région codant pour le pore ou la région transmembranaire avec perte de plus de 50% de la fonction du canal sera associée à un pronostic plus sévère qu'une mutation d'une région non transmembranaire, et à un allongement du QT en conséquence. Ceci est valable pour les 2 syndromes qui nous intéressent (5).

La limite supérieure de l'espace QT normal, corrigé en fonction de la fréquence ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$), a fait l'objet de récentes recommandations. Les recommandations européennes (2005) ont fixé la limite de l'intervalle QT corrigé (QT_c) à 440 ms pour les hommes et 460 ms pour les femmes (6). Pour les recommandations américaines (2009), la limite est fixée à 450 ms pour les hommes et 460 ms pour les femmes. Néanmoins, les valeurs utilisées comme « cut-off » diffèrent selon les études, de 10 ms en moyenne (7).

L'identification du phénotype est donc complexe, pour plusieurs raisons :

- La variabilité intra-individuelle de l'espace QTc est importante: il peut varier d'un moment à l'autre chez un même sujet et l'allongement du QT chez les sujets atteints évolue au cours de la vie et peut se normaliser à l'âge adulte (8). Ceci incite à répéter les électrocardiogrammes avant de s'assurer du phénotype des membres d'une famille porteuse de l'anomalie. La fréquence cardiaque et le tonus neurovégétatif sont en effet de puissants modulateurs de la repolarisation ventriculaire et cette modulation est différente chez les sujets sains et atteints. L'étude de la variation du QT, à l'effort ou lors d'enregistrements continus par la méthode de Holter (9) peut aider au diagnostic clinique. D'ailleurs, jusqu'aux années 90, le système sympathique gauche était tenu pour responsable des syndromes du QT long ;
- Il existe également une variabilité interindividuelle, avec une grande dispersion des espaces QT d'un individu à l'autre. En effet, il existe un chevauchement important des courbes de distribution des espaces QT chez les sujets sains et chez les sujets atteints(10), ce qui ne permet pas de définir une valeur limite normale sans altérer la sensibilité diagnostique. De plus cette limite est différente chez l'homme et la femme. Outre l'allongement anormal de l'espace QT, il existe souvent des modifications de la morphologie de l'onde T qui peuvent aussi varier dans le temps.

III. Repolarisation du sportif

L'adaptation cardiovasculaire à l'exercice physique a longtemps été tenue pour responsable des anomalies électrocardiographiques des sportifs. En 2008, une série de 12 880 sportifs a permis de démontrer qu'environ 1% des athlètes était porteur d'anomalies de la repolarisation marquées à l'ECG (11). Concernant la présence d'un QT long à l'ECG de repos chez les sportifs asymptomatiques, elle a été récemment estimée à 0.4% dans une étude comportant 2000 sportifs (12).

La signification d'un intervalle QT long isolé chez un sportif asymptomatique n'est pas clairement établie, mais plusieurs explications sont avancées. L'augmentation de la masse du ventricule gauche liée à la pratique sportive peut être responsable d'un allongement de la repolarisation (13). Par ailleurs, la correction de l'intervalle QT par la fréquence cardiaque selon la formule de Bazett peut ne pas être correcte pour les fréquences cardiaques basses (14)(15). Chez eux, un $QTc < 500$ ms est associé à une faible probabilité de SQTL (12).

Les recommandations françaises de 2010, sous la direction du Dr F. Carré, ont d'ailleurs fixé, pour les sportifs entre 12 et 35 ans amenés à effectuer des compétitions, une limite de 460 ms pour les hommes et 0.47 ms pour les femmes.

IV. *Relations phénotype-génotype et risque de mort subite*

Compte tenu de la diversité des structures et des mutations impliquées dans les différentes formes génétiques du syndrome du QT long, il n'est pas surprenant que les caractéristiques cliniques des différents syndromes soient aussi diverses. Plusieurs aspects phénotypiques permettent de les différencier. La bradycardie est considérée comme un élément phénotypique caractéristique du syndrome du QT long. Dans le SQT1, le SQT2 et le SQT3 les fréquences cardiaques sont comparables alors que dans le LQT4, la bradycardie sinusale est nettement plus marquée avec de fréquents rythmes auriculaires ectopiques (16). En fait, ce sont surtout la morphologie de l'onde T et les circonstances de survenue des troubles du rythme et des accidents syncopaux qui différencient les différents types de syndrome. La repolarisation de type SQT1 ($KvLQT1$) a plutôt une onde T de durée prolongée avec un apex retardé alors que la repolarisation de type LQT2 ($HERG$) est souvent caractérisée par une onde T en double bosse (17)(18). Les figures 2 et 3 (issues de la référence (19)) illustrent les différents aspects de la repolarisation dans le SQT1 (figure 2) et dans le SQT2 (figure 3).

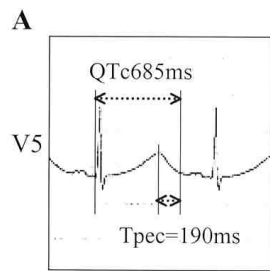
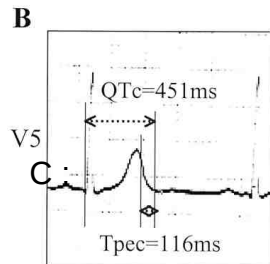


Figure 2 : Aspects de la repolarisation dans le SQT1

A : Onde T à base élargie



B : Onde T d'aspect normal

C : Onde T d'apparition retardée avec ST élargi

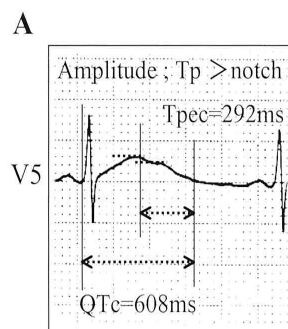
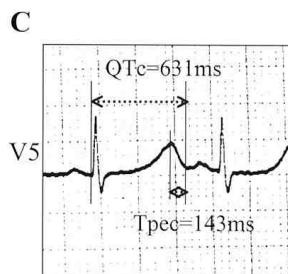
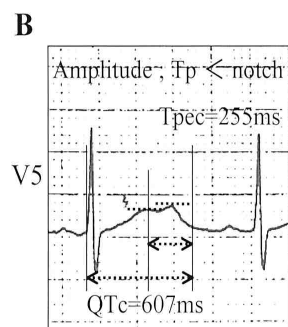


Figure 3 : Aspects de la repolarisation dans le SQT2

A : Onde T bifide avec pointe de l'onde T supérieure à la pointe de l'encoche (« notch »)

B : Onde T bifide avec pointe de l'onde T inférieure à la pointe de l'encoche



Il existe des différences importantes en ce qui concerne l'adaptation de la repolarisation et les circonstances de survenue des accidents rythmiques. Selon le type de mutations et de SQT1, les facteurs de risque d'évènements cardiaques sont différents. Il existe différents paramètres permettant d'établir le sous groupe dans lequel se situe le patient.

Concernant le SQT1, les arythmies cardiaques surviennent plus souvent lors d'exercices physiques (en particulier la natation) que lors d'émotions ou pendant le sommeil, à l'inverse du SQT2. Une étude récente publiée en janvier 2012 par Goldenberg et al a confirmé les facteurs de risque d'évènement cardiaque, grâce à une cohorte de 721 patients. Il ressort de cette étude que le risque est plus élevé pour les hommes jeunes à l'adolescence, que ce risque est identique selon le sexe à l'âge adulte, que les facteurs déclenchants sont préférentiellement l'exercice physique, suivi du repos puis d'un stimulus émotionnel brutal. Par ailleurs, dans le SQT1, une mutation intéressant la partie transmembranaire du canal KCNQ1 est associée à un risque d'accident cardiaque plus élevé (20).

Dans le SQT2, les évènements cardiaques sont plus fréquemment déclenchés par des stimuli brutaux qu'induits par l'exercice physique. A titre d'information, les femmes après l'adolescence sont plus à risque d'évènements cardiaques que les hommes suite à un stimulus brutal (émotion) lors du sommeil. Les effets de l'œstrogène sur l'allongement du QT via le courant I_{Kr} ont été démontrés chez l'animal et peuvent expliquer cette différence. De même, la décharge sympathique engendrée par un tel stimulus n'est pas la même chez les femmes en raison de leur tonus vagal plus prononcé la nuit (21). Par ailleurs, de manière semblable au SQT1, le risque d'évènements cardiaques est différent selon le type de mutation. Un sujet porteur d'une mutation intéressant le pore du canal ionique a un phénotype plus sévère qu'un sujet porteur d'une autre mutation du même gène, et est plus à risque d'évènements cardiaques déclenchés par un stimulus brutal ou pendant le sommeil. A l'inverse, un sujet porteur d'une mutation intéressant une autre région que le pore est plus à risque d'évènements cardiaques déclenchés par l'exercice physique.

V. Physiopathologie de la mort subite

Les syncopes, liées à des épisodes de torsades de pointes spontanément résolutive, surviennent souvent dès l'enfance. La mort subite est la manifestation ultime du syndrome, et est secondaire à la dégradation d'une torsade de pointes en fibrillation ventriculaire. Les torsades de pointes sont souvent précédées par des extrasystoles ventriculaires, suivies d'une longue période de diastole et d'un retard dans la genèse d'un nouveau potentiel d'action. Ce retard peut induire des complexes prématurés qui peuvent survenir sur le sommet de l'onde T (phénomène R/T dû à des extrasystoles à couplages courts) et donner une torsade de pointes.

Comme nous l'avons vu plus haut, la diminution des courants ioniques I_{Ks} ou I_{Kr} induit un allongement de l'intervalle QT, traduisant un allongement de la durée totale de la repolarisation ventriculaire. Cet allongement n'est pas homogène au niveau du myocarde : cette « dispersion de la repolarisation » se traduit par un retard de la repolarisation de certaines couches cellulaires par rapport à d'autres, pouvant induire un phénomène de réentrée et provoquer des torsades de pointes. Ce phénomène s'aggrave lors de fréquences cardiaques basses ou lors de troubles ioniques surajoutés tels que l'hypokaliémie. Parmi les cellules repolarisées tardivement, les cellules « M » (M cells) constituent une entité particulière (22). Situées entre l'endocarde et l'épicarde, ces cellules ont naturellement un PA plus long que les cellules des autres couches musculaires. Cette spécificité est en partie liée à un courant potassique plus faible et à un courant sodique plus important. À l'état basal, cette différence est responsable d'une hétérogénéité intrinsèque cliniquement non détectable et sans conséquence sur la repolarisation. Toutefois, lorsque le PA de ces cellules est fortement allongé, la fin de la repolarisation s'accompagne d'oscillations électriques (post-dépolarisations précoces) pouvant entraîner des activités électriques dites 'déclenchées', responsables d'extrasystoles ventriculaires précoces, qui, si elles surviennent sur le sommet de l'onde T, sont capables de déclencher des torsades de pointes (23). En effet, un phénomène de « cycle long-cycle court » a été noté lors de l'initiation de certains accès de torsades de pointes. Une extrasystole ventriculaire est suivie d'une pause postextrasystolique puis d'un battement sinusal, alors affecté d'une repolarisation allongée, en double

bosse, souvent appelée « T-U ». Une nouvelle extrasystole ventriculaire prenant naissance au sein de cette onde « T-U » déclenche l'accès de torsades. Ce type d'extrasystole ventriculaire doit être considéré comme un signe d'alerte de torsade de pointes imminente.

Ces mécanismes dynamiques, associant la multiplicité des post-dépolarisations précoces et le mécanisme de réentrée explique l'aspect caractéristique de rotation de l'axe électrique des QRS lors d'une torsade de pointes.

La présence d'une onde U à l'ECG traduit également un allongement de la durée de la phase 3 du potentiel d'action (24). Elle peut être induite par un blocage du courant potassique rectifieur entrant I_{K1} , comme c'est le cas dans le syndrome d'Andersen-Tawil (SQTL7), dû à une mutation du gène KCNJ2, ou apparaître dans des circonstances extracardiaques pathologiques, comme l'hypokaliémie. Electrophysiologiquement, un blocage combiné d' I_{KR} et d' I_{KS} induit aussi une importante dispersion de la repolarisation dans des conditions expérimentales (25), et est associé à des morphologies différentes de l'onde T (onde T bifide, onde T triphasique, onde T alternante). Ainsi, dans les SQTL de type 1 et 2, la présence d'une onde « T-U » correspond électrophysiologiquement à une onde T complexe dont la branche ascendante ou descendante a été interrompue en raison des défauts de courants ioniques (26).

VI. Méthodes du diagnostic dans les SQTL

Le gold standard est incontestablement l'analyse génétique. Cette analyse par biologie moléculaire permet de retrouver les mutations connues et impliquées dans les syndromes du QT long. Cependant, elle nécessite un délai d'au moins 3 mois, est coûteuse, et n'est réalisée que dans les laboratoires spécialisés, dont celui du CHU de Nantes. De plus, environ 30% des patients porteurs d'une des mutations ont un intervalle QTc normal au repos, en raison du phénomène de pénétrance incomplète (27) (28).

Ainsi, lorsqu'un sujet est suspect d'être porteur d'un syndrome du QT long, des examens visant à établir son risque rythmique sont effectués. Plusieurs études ont montré les capacités de la stimulation adrénergique (épreuve d'effort (28) (29) et test aux B-mimétiques (29)(30)(27) pour démasquer les syndromes du QT long chez ces patients, avec obtention de certaines valeurs seuils sur les paramètres de l'ECG (que nous aborderons dans le chapitre discussion). Dans le cadre du bilan familial d'une famille dont l'un des membres est porteur d'un syndrome du QT long, les prélèvements pour analyse génétique sont effectués dans le but de mettre en évidence ou non la mutation chez un apparenté, même si l'ECG de repos ne montre aucune anomalie de repolarisation. Les apparentés bénéficient donc la plupart du temps des mêmes tests d'exposition adrénergique afin d'étudier les modifications de la repolarisation et évaluer leur risque rythmique, dans l'attente des résultats de l'analyse.

MATERIEL ET METHODES

I. Positionnement de la recherche

Comme nous venons de le voir, les tests d'exposition à la stimulation adrénergique ont été étudiés dans de nombreuses études. Néanmoins, aucune étude n'a comparé ces 2 tests diagnostics et les attitudes des différents centres sont très variables. Certains ne font qu'un seul des deux tests alors que d'autres font systématiquement les deux.

L'absence d'étude les ayant comparés fait que la valeur à attribuer à chacun des tests en cas de résultats discordants n'est pas connue. Cela peut avoir des conséquences sérieuses car l'attitude thérapeutique (en particulier la prescription d'un traitement par bêtabloquant) peut être dictée par le résultat de ces tests. Si le test est considéré comme positif, le patient sera le plus souvent traité par bêtabloquant à vie et le sport de compétition lui sera contre-indiqué. Dans ce cas, même si les analyses moléculaires restent négatives (environ 30% des cas même chez des patients authentiquement atteints par le syndrome du QT long (31)), le patient restera considéré comme atteint du syndrome et il se verra interdire le sport de compétition et les métiers avec un poste de sécurité, ce qui n'est pas sans conséquences, en particulier chez les sujets jeunes.

II. Description et justification de la méthode étudiée

L'étude vise à comparer deux tests, utilisés en routine (épreuve d'effort et test à l'adrénaline).

Deux groupes sont constitués :

- un groupe composé de sujets porteurs de mutation du gène KCNQ1 ou KCNH2,
- un groupe « sain », dont l'analyse génétique a déjà été effectuée dans le cadre du bilan familial des patients chez lesquels une mutation a été identifiée.

Tous les sujets inclus auront les 2 tests pour pouvoir les comparer. Si le patient a déjà eu un de ces tests dans les conditions de ce protocole, il n'aura à effectuer le jour de l'inclusion que celui qu'il n'a pas déjà eu. Si le patient a déjà eu les 2 tests dans les conditions du protocole dans le cadre de sa prise en charge, l'inclusion pourra se faire a posteriori après information et recueil du consentement du patient.

Déroulement de la recherche

Il s'agit d'une étude diagnostique, multicentrique, contrôlée et prospective. Le CHU de Nantes est le promoteur de cette étude. Les autres centres sont les CHU d'Angers, de Rennes, et de Marseille (acceptation de l'amendement le 25 septembre dernier).

Tous les patients qui sont inclus sont déjà connus puisqu'ils font partie de la base de données « Genecoeur - Intégralis » du centre de Référence des Maladies Rythmiques Héréditaires du CHU de Nantes. En effet, les analyses génétiques ont déjà été effectuées ou sont en cours chez ces patients ainsi que chez leurs apparentés dans le cadre de la prise en charge classique des familles dont un membre est porteur du syndrome du QT long.

L'étude leur est proposée lors d'un premier contact téléphonique ou lors de leur consultation pour suspicion de syndrome du QT long et la lettre d'information (annexes 1 et 2) leur sera remise lors de la convocation pour effectuer ces tests. Le consentement écrit est recueilli avant l'examen (annexe 3 et 4).

Schéma de l'étude

L'étude durera environ 2 ans, avec une période d'inclusion de la même durée, étant donné qu'à la fin de la demi-journée des tests, le patient inclus n'aura aucun suivi supplémentaire nécessaire. Les 2 tests se dérouleront lors d'une même demi-journée, séparés d'une période de 30 minutes de repos.

III. Objectifs et critères de jugement

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence l'examen le plus approprié pour démasquer le QT long à l'électrocardiogramme chez des patients suspects d'être porteurs d'une des mutations impliquée dans le syndrome du QT long de type 1 ou 2, et sans QT long à l'ECG de repos.

Critère d'évaluation principal

L'objectif principal étant de déterminer le meilleur test permettant de démasquer le syndrome du QT long, nous avons fixé la valeur limite permettant de suspecter un syndrome du QT long à un allongement du QT corrigé selon la fréquence cardiaque de +30 ms, selon les résultats obtenus dans les différentes études abordées plus loin. A partir de cet allongement, les tests seront dits « positifs » si le QTc s'allonge de 30 ms, « négatif » le cas échéant. Cette valeur cut-off nous permettra d'analyser les caractéristiques des tests (sensibilité, spécificité, exactitude), et de comparer les caractéristiques des 2 tests.

Objectifs secondaires

Une analyse sera également réalisée pour chacun des tests afin de déterminer sur notre échantillon les valeurs les plus adéquates pour classer les patients, en particulier en fonction de la mutation identifiée.

Critères d'évaluations secondaires

Plusieurs paramètres seront analysés pour chacun des tests, au-delà de la simple mesure de l'intervalle QT. Ainsi, nous mesurerons l'intervalle Tpe (pointe de l'onde T à la fin de l'onde T), et l'intervalle QU.

IV. Population étudiée

Critères d'inclusion

Ils sont les suivants :

- Patients porteurs d'une mutation du gène KCNQ1 ou KCNH2 authentifiée au laboratoire d'analyse génétique du CHU de Nantes avec un intervalle QT corrigé à l'ECG de repos < 470 ms. Nous avons choisi cette valeur limite afin d'inclure également les patients dont la valeur du QT est dite « borderline », ce qui pose parfois des problèmes diagnostics en pratique courante.
- Patients non porteurs de la mutation identifiée dans sa famille, sans antécédent de syncope ou d'arrêt cardio-circulatoire, avec un intervalle QT corrigé à l'ECG de repos <470 ms/
- Patients en cours de bilan pour suspicion de syndrome du QT long (résultats de l'analyse des gènes KCNQ1 et KCNH2 en attente), avec un intervalle QTc à l'ECG de repos <470 ms.

Critères d'exclusion

- Femmes enceintes
- Mineurs de moins de 15 ans
- Majeurs sous tutelle
- QTc > 470 msec à l'électrocardiogramme de repos
- Contre-indication à l'arrêt transitoire des traitements interférents avec les examens
- Patients ayant déjà présenté des troubles du rythme ventriculaire graves au cours de l'épreuve d'effort ou lors d'un test à l'adrénaline.
- Patients non affiliés à la sécurité sociale
- Contre-indication à la réalisation des examens visés : ces contre-indications sont celles recommandées par la Société Française de Cardiologie et s'appliquent à ce protocole.

Contre-indications absolues

- . infarctus du myocarde récent (3 à 5 jours)
- . angor instable
- . hypersensibilité aux sulfites (pour le test à l'adrénaline)
- . sténose serrée du tronc commun de la coronaire gauche connue
- . troubles du rythme graves non contrôlés
- . rétrécissement aortique serré symptomatique
- . insuffisance cardiaque non contrôlée
- . Hypertension artérielle de repos > 200/120 mmHg
- . embolie pulmonaire, phlébite en évolution
- . myocardite, péricardite, endocardite en évolution
- . incapacité physique du patient (pathologie orthopédique ou neurologique invalidante)
- . thrombus intraventriculaire gauche dans les suites d'un infarctus du myocarde, surtout s'il est mobile

Contre-indications relatives

- . sténose valvulaire modérée
- . anomalies électrolytiques
- . hypertension artérielle pulmonaire (définie par une PAPS>40mmHg)
- . cardiomyopathie hypertrophique et/ou obstructive
- . anévrisme ventriculaire
- . non coopération du patient
- . bloc auriculo-ventriculaire de haut degré
- . maladies générales évolutives

- Présence d'un traitement bradycardisant ou interférant avec l'intervalle QT, ou non arrêt d'un de ces traitements.

L'annexe 5 présente tous les traitements contre-indiqués ou déconseillés dans le syndrome du QT long. En cas de prise d'un de ces traitements, le patient (qu'il soit porteur ou non d'une mutation), ne pourra pas être inclus dans l'étude.

V. Description des techniques et analyses

Ces examens sont réalisés dans les conditions classiques. Les 2 tests sont effectués sous surveillance médicale, du début du test jusqu'à la fin de ceux-ci, période de récupération comprise.

Méthode de l'épreuve d'effort :

Le test est réalisé sur bicyclette ergométrique, avec enregistrement continu d'un ECG standard 12 dérivations. La pression artérielle est prise au repos puis toutes les 2 minutes pendant le test. Le test débute avec un palier de 30 W, suivi de palier augmentant progressivement (20 à 30W). Le patient effectue un effort à raison de 60 tours de pédales par minutes. Le test d'effort s'arrête soit en cas de fatigue musculaire (le test est poursuivi comme en pratique courante jusqu'à épuisement du patient), soit en raison de la survenue d'un critère d'arrêt, comme listé ci-après. Une période dite de « récupération » de 6 minutes après l'arrêt de l'effort est effectuée, pendant laquelle l'enregistrement continu de l'ECG est maintenu, ainsi que la prise de la pression artérielle toutes les 2 minutes. Les mesures sont effectuées comme indiqué ci-après.

Pour le test à l'effort, les critères d'arrêt sont les suivants :

- PA>260/120 mm Hg
- Troubles du rythme ventriculaires non soutenus ou soutenus
- Apparition d'ESV>10/min
- Alternance de l'onde T

Méthode du test à l'adrénaline :

Le protocole utilisé est inspiré du protocole de Ackerman et al (5). Le test est effectué en décubitus dorsal, avec tête surélevée par un oreiller. Un ECG de repos standard est effectué après 10 minutes de repos en position allongée, puis la perfusion d'adrénaline débute de manière continue, en commençant à la dose de 0.05 µg/kg/min. Le premier palier dure 5 minutes, puis les doses sont augmentées par paliers successifs, à 0.1 puis 0.2 µg/kg/min toutes les 5 minutes. La période de perfusion d'adrénaline est donc de 15 minutes. Le patient reste surveillé pendant 30 minutes après l'arrêt de l'adrénaline, et l'ECG continu est enregistré. Les mesures lors de cette période de surveillance post perfusion d'adrénaline se font sur des ECG enregistrés à 10, 20 et 30 minutes après l'arrêt de l'adrénaline. Le protocole utilisé figure en annexe 6.

Pour le test à l'adrénaline, les critères d'arrêt sont les suivants :

- PA>200/110 mm Hg
- FC>120/min
- Troubles du rythme ventriculaires non soutenus ou soutenus
- Apparition d'ESV>10/min
- Alternance de l'onde T
- Intolérance du patient à l'adrénaline avec apparition de nausées et/ou vomissements

Mesures effectuées

Les mesures sur les différents ECG sont effectuées manuellement.

Méthode de calcul du QTc maximum:

L'intervalle QT est mesuré du début du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T. La fin de l'onde T est définie par l'intersection de la tangente à la pente maximale descendante de l'onde T avec la ligne isoélectrique du segment T-P. Lorsqu'une onde U existe, elle est exclue de la mesure de l'intervalle QT(11).

L'intervalle Tpe (de la pointe de l'onde T à la fin de l'onde T= « Tpic-end ») est également mesuré. Les dérivations D2 et V5 sont préférentiellement utilisées pour la mesure de l'intervalle QT.

Les intervalles sont corrigés en fonction de la fréquence cardiaque selon la formule de Bazett ($QT_{\text{corrigé}} = \sqrt{RR}$). Les intervalles suivant ou précédant une extrasystole atriale ou ventriculaire sont exclus des mesures. Les mesures sont effectuées sur l'ECG de repos, sur les ECG enregistrés à chaque changement de pallier, sur l'ECG au pic de l'effort et sur les ECG effectués à 1, 3 et 6 minutes de récupération. Pour le test à l'adrénaline, les mesures sont effectuées sur l'ECG effectué juste avant le changement de pallier, et sur les ECG effectués 10, 20 et 30 minutes après l'arrêt de l'adrénaline. Une tolérance de +/- 2 bpm est admise.

Ainsi, le médecin calcule différents QTc aux fréquences cardiaques des différents paliers et collige comme valeur finale le QTc le plus important (QTc max) en indiquant à côté le délai d'apparition et la fréquence cardiaque correspondante.

Double lecture des ECGs des tests, en aveugle des résultats du test génétique :

Tous les ECGs effectués lors de l'épreuve d'effort ou lors du test à l'adrénaline des patients inclus dans l'étude seront examinés en aveugle.

Si pour un test donné (épreuve d'effort ou test à l'adrénaline), les valeurs de QTc max mesurées par ces 2 examinateurs diffèrent de moins de 10%, la moyenne des valeurs obtenues par ces 2 lecteurs sera la valeur prise en compte. Si elles diffèrent de plus de 10%, une troisième mesure du QTc maximum est effectuée en commun par les 2 lecteurs, et c'est cette valeur qui sera prise en compte.

Pour chacun de ces 2 tests (test à l'adrénaline et épreuve d'effort), la différence : QTc max – QTc de repos est ensuite calculée. Le test est considéré positif si la différence est de plus de 30 millisecondes.

Statistiques

Une analyse descriptive de l'ensemble des patients sera réalisée. Pour les variables qualitatives, les effectifs et pourcentages de chaque modalité seront présentées. Pour les variables quantitatives, la description comportera le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type et la médiane, les intervalles de confiance à 95%.

L'analyse principale portera sur l'estimation des sensibilités du test d'effort et du test d'adrénaline. Des représentations de courbes ROC seront utilisées pour comparer les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) des tests d'effort et d'adrénaline à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe. Elles permettront de déterminer le cut-off maximal. Nous utiliserons la représentation de Bland Altman pour les variables quantitatives (QT corrigé). Les critères qualitatifs des 2 tests et de l'analyse génétique seront comparés avec le test de Mac Nemar. Des tests de Student appariés seront employés pour la comparaison des variables quantitatives.

Le seuil de signification statistique est fixé à 5%.

VI. Mise en place du protocole

Pour cette étude nous avons obtenu :

- l'avis favorable du CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé) en date du 12 janvier 2012,
- l'avis favorable du CPP (Comité de protection des personnes) Ouest VI de Brest en date du 5 avril 2012,
- l'accord de l'AFSSAPS en date du 6 mars 2012,
- le soutien de la fondation « Genavie » qui financera l'ensemble des coûts du protocole.

Un premier amendement a été déposé début juillet 2012 dans le but d'élargir le panel de patients pouvant être inclus. En effet, dans la première version, les mineurs étaient exclus, et la valeur cut-off permettant d'inclure un patient était fixée à 460 ms pour l'intervalle QT corrigé. Nous avons également élargi dans cet amendement les centres participant à cette étude, en demandant l'inclusion du CHU de Marseille : cet amendement a été accepté par le CPP de Brest le 25 septembre 2012.

RESULTATS PRELIMINAIRES

A ce jour, seulement 7 patients ont pu être inclus dans cette étude. Le tableau 2 illustre leurs caractéristiques cliniques. Le QT corrigé moyen de ces patients est de 417 ms (écart-type=23 ms).

Patient	Age	Sexe	Mutation	ATCD de syncope	ATCD ACR	ATCD familial*	QTc au repos
1	36	m	non	oui	non	non	380
2	45	f	non	oui	non	non	400
3	27	f	KCNH2	oui	oui	non	430
4	44	m	KCNQ1	oui	non	non	420
5	46	m	KCNQ1	non	non	oui	420
6	47	f	KCNQ1	non	non	oui	410
7	53	m	non	non	non	oui	460

ACR= Arrêt cardio-circulatoire

*= Antécédent familial de mort subite < 45ans

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients inclus

Le tableau 3 donne les résultats des variations de l'intervalle QTc pour chaque test et dans chaque groupe de patients.

ΔQTc maximum en ms (moyenne +/- écart-type)						
	n	QTc repos (m)	Effort	Récupération effort	Adrénaline	Récupération adrénaline
Groupe "muté"	3	420	57 +/- 27	65 +/- 36	41 +/- 41	18 +/- 33
Groupe "sain"	4	413	15 +/- 43	-12 +/- 74	23 +/- 50	41 +/- 39

Tableau 3 : Résultats des variations du QTc selon le groupe de patients

Les tableaux suivants résument les résultats du test d'effort (tableau 4) et du test à l'adrénaline (tableau 5) selon que les tests soient positifs ou négatifs. Comme nous l'avons vu précédemment, un test est dit « positif » si la différence entre le QTc maximum observé pendant le test et le QTc de repos excède 30 ms.

Test d'effort

	Muté	Sain	<i>Total</i>
Test positif	3	1	4
Test négatif	1	2	3
<i>Total</i>	4	3	7

Sensibilité=75%

Spécificité=66%

VPP=75%

VPN=66%

Tableau 4 : Caractéristiques du test d'effort

Test à l'adrénaline

	Muté	Sain	Total
Test positif	2	1	3
Test négatif	2	2	4
Total	4	3	7

Sensibilité=50%

Spécificité=66%

VPP=66%

VPN=50%

Tableau 5 : Caractéristiques du test à l'adrénaline

Il n'y a pas eu de complications pendant les examens effectués (1 patiente a ressenti des bouffées de chaleur au 3^{ème} palier de perfusion d'adrénaline).

DISCUSSION

Bien sûr, il serait illusoire de tirer des conclusions sur ces résultats préliminaires, l'étude n'ayant débuté que tardivement en raison de la lourdeur administrative liée à l'obtention des différentes autorisations.

Le nombre de patients qui doivent a priori être inclus dans l'étude est de 130 (65 mutés et 65 non mutés). Avec les données dont nous disposons aujourd'hui, il n'est statistiquement pas possible d'effectuer les courbes ROC pour comparer les performances diagnostiques des 2 tests, à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe. Ces courbes devraient permettre, par la suite, de déterminer le cut-off maximal. De même, les critères qualitatifs des 2 tests et de l'analyse génétique ne peuvent pas aujourd'hui être comparés avec le test de Mac Nemar.

Néanmoins, ces premiers résultats tendent à montrer une supériorité du test d'effort face au test à l'adrénaline.

Takenaka et al (19) ont montré que l'exercice physique amplifiait le phénotype des patients porteurs d'un SQT1 ou 2. Dans leur étude, il existe une augmentation de l'intervalle QTc à l'effort pour les SQT1, et une majoration des phénotypes électrocardiographiques (onde T bifide, onde T plate) pour les SQT2. Comme nous l'avons vu dans le chapitre « introduction », cette augmentation de la durée de la repolarisation pour les SQT1 vient d'une différence de gradient en courant I_{Ks} entre les différentes couches de cellules myocardiques (couche épicardique, couche M (M=midmyocardial) et couche endocardique. Dans les modèles expérimentaux, la stimulation B-adrénergique augmente le courant I_{Ks} dans les 3 couches cellulaires. En cas de SQT1, ce courant est diminué dans la couche M, induisant une dispersion et un retard dans la repolarisation complète des couches cellulaires, conduisant in fine à une augmentation du temps de repolarisation. Ceci peut expliquer la plus grande différence observée dans le groupe SQT1.

Krahn et al (32) ont décrit qu'une augmentation du QT de 21 ms à 1 minute de récupération, par rapport au QT du début de l'exercice physique, donnait une indication sur le risque d'être porteur du syndrome du QT long.

Walker et al (33) ont montré qu'un exercice physique brutal permettait d'augmenter le QTc des patients porteurs d'un SQT1 de 98 ms, contre 60ms chez les sujets sains. Cette étude est intéressante puisqu'elle a inclus les sujets dont le QT était borderline (<460 ms).

Pour Wong et al (28) le test d'effort permet de démasquer le syndrome du QT long de type 1 si l'allongement du QT excède 40 ms avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 83%. Dans cette étude, ils découvrent également qu'un hysteresis de 25 ms (défini par la différence entre le QT à l'effort et le QT à 2 minutes de récupération) permet de détecter les patients SQT2 avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 83%.

Hekkala et al (34) ont également comparé le test d'effort chez des patients porteurs du SQT1 et 2. Leurs résultats confirment les précédents, avec toutefois la mise en évidence que l'allongement de l'intervalle Tpe (qui traduit la fin de la repolarisation), qui est différent dans les 2 syndromes, peut expliquer les différences de circonstances de survenue des accidents cardiaques. En effet, cet intervalle est plus important au pic de l'effort chez les patients SQT1, ce qui peut expliquer que les accidents cardiaques surviennent plutôt à l'effort chez ces patients, comparativement aux patients SQT2.

Toutes ces publications ayant étudié le test d'effort concluent donc à la dispersion de la repolarisation due aux anomalies des courants ioniques, responsable du phénotype à l'ECG. (Chattha et al).

Les premiers résultats concernant le test à l'adrénaline ont été obtenus par Ackerman et al (29), qui ont constaté qu'un allongement paradoxal du QT sous adrénaline était pathognomonique chez les patients SQT1.

Shimizu et al (35) ont proposé un test à l'adrénaline avec injection de bolus, et ont mis en évidence un allongement du QT chez les patients SQT1 et 2, par rapport à des sujets contrôles.

L'étude la plus intéressante a été menée sur une large série, rétrospective, de Vyas et al (27). Les résultats confirment la bonne sensibilité du test pour démasquer les patients porteurs d'un SQT1, grâce à l'allongement paradoxal de l'intervalle QT (sensibilité de 92.5% et spécificité de 86%) par rapport au QTc de repos.

Pour les patients LQT2, l'allongement du QT est observé au pic, et c'est la différence entre le QTc aux fortes doses d'adrénaline et à l'arrêt de l'injection qui permet de faire la distinction avec les autres patients, le QTc des patients LQT1 présentant en effet une persistance de son allongement à l'arrêt de l'adrénaline.

Le tableau 6 résume les données issues des différentes études énoncées ci-avant.

Test d'effort

<i>Takenaka</i>	Allongement du QTc pour les SQT1 Majoration des phénotypes ECG pour les SQT2
<i>Krahn</i>	Allongement de 21 ms du QTc à 1 minute de récupération = SQT
<i>Walker</i>	Allongement majeur du QTc lors d'une épreuve d'effort abrupte = SQT
<i>Wong</i>	Allongement de 40 ms du QTc à l'effort = SQT1 Hysteresis à 2 min de récupération = SQT2
<i>Hekkala</i>	Allongement du Tpe > dans le SQT1

Test à l'adrénaline

<i>Ackerman</i>	Allongement du QTc = pathognomonique du SQT1
<i>Shimizu</i>	Allongement du QTc dans le SQT 1 et 2
<i>Vyas</i>	Persistance de l'allongement du QTc à l'arrêt = SQT2

Tableau 6 : Résumé des différentes études ayant analysé les tests

Tous ces résultats confirment la variabilité interindividuelle de la repolarisation chez les sujets porteurs d'un syndrome du QT long, et la difficulté d'établir avec certitude leur risque rythmique en raison de la multiplicité des valeurs seuils, qui diffèrent selon les études. Malgré le faible effectif de patients inclus à ce jour, on observe déjà une variabilité interindividuelle importante selon les patients, indépendamment du groupe auquel ils appartiennent.

L'une des limites de cette étude sera également due au caractère observateur-dépendant de la mesure de l'intervalle QT et à ses limites. En effet, nous limiterons ces erreurs en effectuant une double lecture des ECG, en aveugle, voire une troisième lecture si les valeurs des observateurs diffèrent de plus de 10% : il existera donc une marge d'erreur liée aux mesures des différents observateurs, même si elle sera limitée. Une autre limite concernera la valeur à attribuer à la correction de l'intervalle QTc (ref) selon la formule de Bazett, qui a montré ses limites pour les fréquences cardiaques extrêmes.

CONCLUSION

On ne peut, pour l'instant, pas tirer de conclusion sur ce travail, étant donné le peu de patients inclus à ce jour. Cette étude présente un intérêt évident, puisque la prise en charge diagnostic des patients porteurs d'une mutation des gènes KCNQ1 ou KCNH2 diffère selon les équipes. Le test d'effort présente des avantages certains par rapport au test à l'adrénaline, de par son caractère totalement non invasif, sa plus grande rapidité d'exécution, et son moindre coût (environ 77 euros pour un test d'effort, contre 140 euros pour le test à l'adrénaline). Le test à l'adrénaline pourrait apparaître comme un recours, voire un complément indispensable au bilan des patients suspects d'être porteurs d'une mutation.

Rendez-vous en mai 2014, date à laquelle les inclusions seront closes, pour pouvoir, je l'espère, apporter des précisions quant à la prise en charge diagnostic des patients porteurs ou suspects de l'être de cette maladie rythmique héréditaire rare.

ANNEXE 1 : LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS MAJEURS PORTEURS D'UNE MUTATION DU GENE KCNQ1 ou KCNH2

**ETUDE MULTICENTRIQUE INTITULEE :
« COMPARAISON DE L'EPREUVE D'EFFORT ET DU TEST A L'ADRENALINE POUR DEMASQUER LE SYNDROME DU QT LONG CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MUTATION DU GENE KCNQ1 OU KCNH2 SANS QT LONG A L'ECG DE REPOS »**

**RESPONSABLE DE LA RECHERCHE ; CHU DE NANTES - 5, allée de l'île Gloriette - 44093 NANTES cedex 01
Investigateur Principal : Pr Vincent PROBST**

Introduction

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes suivi dans le service de cardiologie de l'Hôpitalet des analyses génétiques ont déjà été effectuées chez vous ainsi que chez au moins un des membres de votre famille dans la prise en charge classique des familles dont un des membres est porteur du syndrome du QT long. Ce syndrome est caractérisé par une modification d'une mesure à l'électrocardiogramme : l'intervalle « QT » est allongé, d'où le nom de « QT long ».

Cette modification de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme est due à une anomalie génétique. Plusieurs gènes sont chargés de coder pour des protéines permettant au cœur d'avoir une activité électrique normale. Si un gène est « muté », la protéine qui est produite par ce gène est déficiente : il en résulte une anomalie de l'activité électrique du cœur. Parmi les personnes ayant le syndrome du QT long, 90% ont une des mutations des gènes KCNQ1 ou KCNH2, qui sont donc les 2 gènes principaux impliqués dans le syndrome du QT long.

La technique utilisée pour l'identification des mutations des gènes KCNQ1 ou KCNH2 étant une technique longue et réalisable uniquement par quelques hôpitaux en France, d'autres moyens d'identification du syndrome du QT long sont utilisés en parallèle dont le test à l'adrénaline et l'épreuve d'effort. Ces 2 tests peuvent permettre de démasquer un QT long lors de l'enregistrement des électrocardiogrammes. Toutefois, alors que certains hôpitaux ne font qu'un seul des deux tests ou que d'autres font systématiquement les deux, aucune étude n'a à ce jour comparé leur efficacité diagnostique.

En ce qui vous concerne (*information ci-dessous préalablement complétée par le médecin*),

Vous avez déjà effectué ces 2 tests, le

Vous avez uniquement effectué l'un de ces 2 tests : le test à l'adrénaline, le

Vous avez uniquement effectué l'un de ces 2 tests : l'épreuve d'effort le,

Vous n'avez effectué aucun de ces 2 tests

Objectif de l'étude

Le CHU de Nantes réalise une recherche qui vise à comparer ces deux tests (test à l'adrénaline et épreuve d'effort : tests réalisés dans le bilan initial des patients suspects de syndrome du QT long), ce d'une part chez des patients porteurs d'une des mutations impliquées dans le syndrome du QT long de type 1 ou 2 et d'autre part, chez des patients non porteurs de ces mutations. Le but de l'étude est de connaître le meilleur test qui permet de démasquer un allongement de l'intervalle QT. Pour se faire, et pour que l'étude permette de mettre en évidence le meilleur test, il faut comparer les résultats obtenus avec des personnes qui sont connues pour être porteuses d'une des mutations impliquées avec des personnes dont on sait qu'elles ne sont pas porteuses d'une des mutations.

Le CHU de Nantes est le promoteur de cette recherche multicentrique, c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise dans plusieurs hôpitaux.

A l'Hôpital de, cette étude sera réalisée par le Pr/Dr
.....du service de

Votre participation à l'étude est facultative. Si vous refusez, cela ne modifiera en rien votre traitement. Vous pourrez, à tout moment si vous le souhaitez, mettre un terme à votre participation, sans que cela nuise à votre prise en charge médicale.

La participation à cette étude ne vous apportera pas de bénéfice direct immédiat puisque l'attitude thérapeutique à votre égard restera fonction des résultats de l'analyse génétique qui est à ce jour l'examen de référence. Par contre, elle permettra de faire progresser les connaissances sur les méthodes de dépistage du syndrome du QT long pour une prise en charge adéquate des patients.

Si vous participez à cette étude, vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale.

Tous les frais liés à cette recherche seront pris en charge par le CHU de Nantes, promoteur de l'étude.

Déroulement de l'étude

Si vous décidez de participer à cette étude :

Vous devrez en premier lieu signer le consentement de participation.

Si vous avez déjà effectué le test à l'adrénaline et l'épreuve d'effort, votre participation à cette recherche ne nécessite que votre accord pour utiliser les résultats de ces examens. Vous pouvez donc directement passer aux chapitres « Confidentialité » et « Protection des Personnes » page suivante de document, qui expliquent comment seront recueillies vos données, ainsi que vos droits.

Si n'avez effectué aucun de ces 2 tests, la durée totale de votre participation à l'étude sera au maximum d'une demi-journée afin de réaliser le test à l'adrénaline puis, après 30 minutes de repos, l'épreuve d'effort, sans que vous ayez besoin d'être à jeun. Cette demi-journée sera

programmée lors de l'une de vos consultations de suivi habituel dans le cadre de votre syndrome du QT long.

Si vous avez déjà effectué l'un de ces tests, vous n'aurez à effectuer que celui que vous n'avez pas déjà fait.

Dans ces 2 derniers cas, vous ne pourrez pas participer à une autre recherche biomédicale de type médicament pendant votre participation à l'étude (une demi-journée maximum), ni le lendemain.

Informations uniquement destinées aux patients devant réaliser les 2 tests ou l'un d'entre eux :

Epreuve d'effort :

Le test est réalisé sur bicyclette ergométrique (c'est-à-dire une bicyclette permettant d'évaluer la puissance développée par les muscles en action semblable aux bicyclettes d'appartement ou des salles de sport), avec enregistrement continu d'un ECG standard. La pression artérielle est prise au repos puis toutes les 2 minutes pendant le test. Le patient effectue un effort à raison de 60 tours de pédales par minutes. Le test d'effort s'arrête soit en cas de fatigue musculaire, soit en raison de la survenue d'un critère d'arrêt. Une période de « récupération » de 6 minutes après l'arrêt de l'effort est effectuée, pendant laquelle l'enregistrement continu de l'ECG est maintenu, ainsi que la prise de la pression artérielle toutes les 2 minutes.

Test à l'adrénaline :

Le test est effectué en décubitus dorsal (position allongée sur le dos), avec tête surélevée par un oreiller.

Un ECG de repos est effectué après 10 minutes de repos en position allongée, puis la perfusion d'adrénaline débute de manière continue, en commençant à la dose de $0.05 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Le premier palier dure 10 minutes, puis les doses sont augmentées par paliers successifs, à 0.1 puis $0.2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ toutes les 5 minutes. La période de perfusion d'adrénaline est donc de 15 minutes. Le patient reste surveillé pendant 30 minutes après l'arrêt de l'adrénaline, et l'ECG continu est enregistré. Les mesures lors de cette période de surveillance post perfusion d'adrénaline se font sur des ECG enregistrés à 10, 20 et 30 minutes après l'arrêt de l'adrénaline.

Durant ces tests, le médecin vous suivra attentivement. Des critères d'arrêts sont définis afin de vous protéger :

- Elévation trop importante de la Pression artérielle ou de la fréquence cardiaque
- Troubles du rythme ventriculaires non soutenus ou soutenus
- Apparition d'extra systoles ventriculaires > 10/min
- Alternance de l'onde T (=modification de l'onde T à l'électrocardiogramme qui devient positive ou négative).
- Intolérance du patient à l'adrénaline avec apparition de nausées et/ou vomissements

Le risque de survenue d'une arythmie (= trouble du rythme cardiaque) ventriculaire responsable de décès est évalué à 1 pour 75000 à 100 000 examens effectués.

Confidentialité

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en oeuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche et de remplir l'objectif de la recherche.

Pour cela, les données médicales vous concernant, seront transmises au Promoteur de la recherche (CHU de Nantes) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code, vos initiales et votre date de naissance. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités sanitaires habilitées.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du médecin-investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Protection des Personnes

Le CHU de Nantes, promoteur de cette étude, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (loi de santé publique du 09 août 2004) et a souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie SHAM (contrat n° 127 609).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

1) l'autorité compétente (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé-AFSSAPS) a autorisé cet essai le

2) le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouestsiégeant à a donné son avis favorable le

NB : Pour votre information, un document explicatif du syndrome du QT long extrait du site internet « cardiogen » va vous être remis en même temps que cette lettre.

ANNEXE 2 : LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS MINEURS PORTEURS D'UNE MUTATION DU GENE KCNQ1 OU KCNH2

**ETUDE MULTICENTRIQUE INTITULEE :
« COMPARAISON DE L'EPREUVE D'EFFORT ET DU TEST A L'ADRENALINE POUR DEMASQUER LE
SYNDROME DU QT LONG CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MUTATION DU GENE KCNQ1
OU KCNH2 SANS QT LONG A L'ECG DE REPOS »**

**RESPONSABLE DE LA RECHERCHE ; CHU DE NANTES - 5, allée de l'île Gloriette - 44093 NANTES cedex 01
Investigateur Principal : Pr Vincent PROBST**

Introduction

Bonjour,

Tu es suivi dans le service de cardiologie de l'Hôpitalet des analyses génétiques effectuées chez toi ont mis en évidence que tu étais porteur d'une mutation du gène KCNH1 ou/et KCNH2 impliqués dans le syndrome du QT long.

Le syndrome du QT long est une particularité du cœur caractérisée par une modification d'une mesure à l'électrocardiogramme* : l'intervalle « QT » est allongé, d'où le nom de « QT long », c'est pour cette raison, que les médecins te suivent un peu plus attentivement.

* NB : l'électrocardiogramme est un examen indolore qui permet d'enregistrer la contraction/relaxation (avec ouverture/fermeture des valves) des différentes parties du cœur, cet organe dont les mouvements dépendent de l'influx « électrique » naturellement généré par le corps.

Cette modification de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme est due à une anomalie génétique. Plusieurs gènes sont chargés de coder pour des protéines permettant au cœur d'avoir une activité électrique normale. Si un gène est « muté », la protéine qui est produite par ce gène est déficiente : il en résulte une anomalie de l'activité électrique du cœur.

La technique utilisée pour l'identification des mutations des gènes KCNQ1 ou KCNH2 étant une technique longue et réalisable uniquement par quelques hôpitaux en France, d'autres moyens d'identification du syndrome du QT long sont utilisés en parallèle dont le test à l'adrénaline et l'épreuve d'effort.

Ces 2 tests peuvent permettre de démasquer un QT long lors de l'enregistrement des électrocardiogrammes. Toutefois, alors que certains hôpitaux ne font qu'un seul des deux tests ou que d'autres font systématiquement les deux, aucune étude ne les a, à ce jour, comparé pour définir lequel était le meilleur pour diagnostiquer le syndrome du QT long.

Nous te proposons donc de nous aider à répondre à cette question. Ton mode de participation à l'étude, si tu es d'accord et que tes parents le sont aussi, va dépendre de ta situation

En ce qui te concerne, tu es dans la situation suivante :
(Information ci-dessous préalablement complétée par le médecin)

Cas 1 : tu as déjà effectué le test à l'adrénaline et l'épreuve d'effort, le

Dans ce cas, nous te demandons uniquement ton accord pour que nous puissions utiliser, pour notre étude, les résultats de ces examens.

Cas 2 : tu as déjà effectué le test à l'adrénaline, le

Dans ce cas, nous te demandons si tu es d'accord pour effectuer l'épreuve d'effort* et pour que nous puissions utiliser, pour notre étude, les résultats de ces examens.

*les informations concernant la réalisation de l'épreuve d'effort sont indiquées en bas de cette page.

Cas 3 : tu as déjà effectué l'épreuve d'effort, le

Dans ce cas, nous te demandons si tu es d'accord pour effectuer le test à l'adrénaline* et pour que nous puissions utiliser, pour notre étude, les résultats de ces examens.

*les informations concernant la réalisation du test à l'adrénaline sont indiquées en bas de cette page.

Cas 4 : tu n'as effectué ni l'épreuve d'effort ni le test à l'adrénaline.

Dans ce cas, nous te demandons si tu es d'accord pour effectuer l'épreuve d'effort* et le test à l'adrénaline* et pour que nous puissions utiliser, pour notre étude, les résultats de ces examens.

* les informations concernant la réalisation de ces 2 tests sont indiquées en bas de cette page.

***Epreuve d'effort :**

Le test consiste à analyser le comportement de ton cœur lorsque tu effectues un gros effort musculaire. Ce test est réalisé sur une bicyclette ergométrique (c'est-à-dire une bicyclette permettant d'évaluer la puissance développée par les muscles en action semblable aux bicyclettes d'appartement ou des salles de sport), avec enregistrement continu d'un électrocardiogramme. On te demandera d'effectuer un effort à raison de 60 tours de pédales par minutes. Le test d'effort s'arrête soit si tu indiques ressentir de la fatigue musculaire, soit en raison de la survenue d'un critère d'arrêt défini par le médecin qui va te suivre attentivement pendant tout le test ainsi que pendant les 6 minutes de repos suivant l'arrêt du pédalage.

***Test à l'adrénaline :**

Le test consiste à analyser le comportement de ton cœur lorsque ton organisme reçoit une substance (l'adrénaline) qui en active les battements. Pour réaliser ce test, on te

demandera de t'allonger sur le dos et une perfusion d'adrénaline sera instaurée en parallèle à l'enregistrement continu d'un électrocardiogramme. La perfusion d'adrénaline sera arrêtée au bout du temps défini par le médecin qui va te suivre attentivement pendant tout le test ainsi que pendant les 30 minutes de repos suivant l'arrêt de la perfusion d'adrénaline.

NB : Si tu es dans le cas 4, la durée totale de ta participation à l'étude sera au maximum d'une demi-journée afin de réaliser le test à l'adrénaline puis, après 30 minutes de repos, l'épreuve d'effort.

Merci de ton attention

ANNEXE 3 : Attestation de consentement patient majeur à une recherche
« COMPARAISON DE L'EPREUVE D'EFFORT ET DU TEST A L'ADRENALINE POUR DEMASQUER LE
SYNDROME DU QT LONG CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MUTATION DU GENE KCNQ1
OU KCNH2 SANS QT LONG A L'ECG DE REPOS»

PROMOTEUR : CHU DE NANTES - 5, allée de l'île Gloriette - 44093 NANTES cedex 01

Ref : N° EudracT / n° d'enregistrement :

Je soussigné(e)

M^e, M^{lle}, M. (rayer les mentions inutiles) (prénom, nom)

.....
Adresse :
.....

accepte librement et volontairement de participer à la recherche référencée ci-dessus, coordonnée par le Professeur/Docteur et organisée par le CHU de Nantes, promoteur de la recherche.

Etant entendu que :

→ Je suis dans le cas suivant (case correspondante ci-dessous préalablement cochée par le médecin) :

J'ai déjà effectué le test à l'adrénaline et l'épreuve d'effort. J'accepte que leurs résultats soient utilisés pour la recherche référencée ci-dessus

Je n'ai déjà effectué que le test à l'adrénaline. J'accepte d'effectuer l'épreuve d'effort ainsi que l'enregistrement des résultats des 2 tests pour la recherche référencée ci-dessus

Je n'ai déjà effectué que l'épreuve d'effort. J'accepte d'effectuer le test à l'adrénaline ainsi que l'enregistrement des résultats des 2 tests pour la recherche référencée ci-dessus

Je n'ai effectué ni le test à l'adrénaline ni l'épreuve d'effort. J'accepte de les effectuer afin que leurs résultats soient utilisés pour la recherche référencée ci-dessus

→ Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu clairement à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation est libre et que si je n'y participe pas, cela ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin, ni à la qualité des soins qui me seront donnés.

→ Il m'a été préalablement remis une note d'information sur cette recherche précisant son but, sa méthodologie, ses bénéfices attendus et ses risques prévisibles.

→ Avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical et une analyse génétique est soit en cours, soit les résultats m'ont déjà été communiqués si l'analyse est terminée.

→ Je pourrai avoir communication par le médecin, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations qu'il détient concernant ma santé.

→ J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas.

→ Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche en informant le médecin et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin, ni à la qualité des soins qui me seront donnés.

→ Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin.

→ Si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin des résultats globaux de cette recherche.

→ Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la CNIL (loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39)) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui en informera le promoteur de la recherche.
- J'accepte que les personnes en charge du suivi de la recherche aient accès aux données de mon dossier médical.

Date :

Signature du patient :

Signature du médecin qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche.

Date :

Nom et Signature :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux : le premier doit être conservé par l'investigateur et le deuxième est remis à la personne donnant son consentement. En cas de duplicata, l'original est conservé par l'investigateur et une copie est remise à la personne ayant donné son consentement

Annexe 4 : FICHE D'INCLUSION Essai clinique RC11_0160

A faxer à la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique du CHU de Nantes au N° :
02 53 48 28 36 puis ranger dans le CRF

Titre étude : « Comparaison de l'épreuve d'effort et du test à l'adrénaline pour démasquer le syndrome du QT long chez des patients porteurs d'une mutation du gène KCNQ1 ou KCNH2 sans QT long à l'ECG de repos » (REF : RC11_0160 ; NOM ABREGE : QT LONG)

Date de naissance du patient : | | | | | | | | | |
Jour Mois Année

Première lettre de son nom : | | | Première lettre de son prénom : | | |

Date de signature du consentement : | | | | | | | | | |
Jour Mois Année

Je confirme que le patient présente tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion et doit effectuer ce jour (inclusion), si pas déjà faits antérieurement, le test à l'adrénaline et/ou l'épreuve d'effort.

Date d'inclusion : | | | | | | | | | |
Jour Mois Année

Epreuve d'effort effectuée ce jour ? **oui** **Non** car déjà effectuée le

Test à l'adrénaline effectuée ce jour ? **oui** **Non** car déjà effectuée le

Statut génétique du patient en ce qui concerne les gènes KCNQ1 et KCNH2 :

Mutation établie sur au moins un de ces 2 gènes

Aucune mutation établie sur l'un de ces 2 gènes (patient témoin)

Résultats analyses génétiques en attente (Ces résultats devront être envoyés à la CPRC du CHU de Nantes dès leur obtention)

N° D'INCLUSION DANS LE CENTRE: / / - / / / /

(N° de centre*)

(N° d'inclusion incrémenté par ordre chronologique en commençant par le n°1)

(N° des centres : Rennes : 1 - Bordeaux : 2 -Nantes : 3)

Nom de l'investigateur :

Centre de : (indiquer ville du centre)

Signature :

ANNEXE 5 : LISTE DES TRAITEMENTS INTERDITS A L'INCLUSION

La liste ci-dessous des traitements contre-indiqués ou déconseillés dans le syndrome du QT long congénital est extraite de :

« **Médicaments contre-indiqués, déconseillés ou à utiliser avec précaution dans le syndrome du QT long congénital**
*Document rédigé par le Centre de référence
pour les maladies cardiaques héréditaires, Paris, www.cardiogen.aphp.fr »*

Les médicaments **contre-indiqués** sont ceux pour lesquels des complications de type torsades de pointes ont pu être documentées.

Les médicaments **déconseillés** sont des substances qui ne sont pas électrophysiologiquement neutres et qu'il est préférable d'éviter.

En cas de prise d'un de ces traitements, le patient ne pourra pas être inclus dans l'étude.

A-MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

1 - Antiarythmiques de classe I:

Contre-indiqués : - Quinidine (Cardioquine®, Longacor®, Quinidurule®, Sérécór®),
- Disopyramide (Rythmodan®, Isorhythm®)

Déconseillés : - Cibenzoline (Cipralan®, Exacor®)

- Flécaïnide (Flécaïne®)
- Propafénone (Rythmol®)
- Aprindine (Fiboran®)

2- Antiarythmiques de classes III

Contre indiqués : - Amiodarone (Cordarone®, Corbionax®)

- Sotalol (Sotalex®)
- Ibutilide (Corvert®)

3- Inhibiteurs calciques :

Contre-indiqué : Bépridil (Cordium®)

4- Diurétiques :

Contre-indiqués : tous les diurétiques hypokaliémiants

5- Vasodilatateurs cérébraux :

Contre-indiqués : Les dérivés de la Vincamine (Vinca®, Voncafor®, Rhéobral®, Vincarutine®)

B- PSYCHOTROPES

Contre-indiqués :

- Neuroleptiques : Chlorpromazine (Largactil®), Dropéridol (Droleptan®), Halopéridol (Haldol®), Sultopride (Barnétil®), Thioridazine (Melleril®), Pimozide (Orap®), Risperidone (Risperdal®)

- Antidépresseurs : Imipramine (Tofranil®), Désipramine (Perlofran®), Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), Doxépine (Quitaxon®), Maprotiline (Ludimil®), Fluoxétine (Prozac®)

Déconseillés : tous les médicaments de la famille des phénothiazines, des butyrophénones, des benzamides, des imipraminiques, le lithium.

C- ANTI-INFECTIEUX

Contre-Indiqués : - Erythromycine (Erythrocin[®], Abbotcin[®], Propiocin[®], Ery[®])

- Clarythromycine (Zeclar[®], Naxy[®])
- Spiramycine, (Rovamycine[®], Rodogyl[®])
- Amphotéricine B (Fungizone[®], Amphocycline[®])
- Triméthoprime Sulfaméthoxazole (Bactrim[®], Eusaprim[®])
- Amantadine (Mantadix)
- Pentamidine (Pentacarinal[®])
- Sparfloxacin (Zagam[®])
- Chloroquine (Nivaquine[®], Halofantrine (Halfan[®])
- Azolés : Kétoconazole (Nizoral[®]), Miconazole (Daktarin[®]), Itraconazole (Sporanox[®])

Déconseillés : les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludéens : Quinine (Quinimax[®], Quinoforme[®]), Méfloquine (Lariam[®]), Amodiaquine (Flavoquine[®])

D- ANTI-ALLERGIQUES

Déconseillés :

- Les antihistaminiques anticholinergiques : Hydroxyzine (Atarax[®], Cyproheptadine (Périactine[®], Prométhazine (Phénergan[®]), Dexchlorphéniramine Polaramine[®]), Alimémazine (Théralène[®]), Carboxinamine (Allergafond[®]), Buclizine (Aphilan[®]), Bromphéniramine (Dimégan[®]), Méquitazine (Primalan[®]), Isothipendyl, (Istamyl[®]), Doxylamine (Méréprine[®], Donormyl[®])
- Les autres antihistaminiques H1 non anticholinergiques : Cétirizine (Zyrtec[®], Virlix[®]), Laratidine (Clarityne[®]), Oxatomide (Tinset[®])
- Les produits classés dans les 'décongestionnants' qui contiennent des antihistaminiques
 - Attention aux associations entre les antihistaminiques et les dérivés azolés.

E- AUTRES CLASSES THERAPEUTIQUES

Contre-indiqués :

- Doxorubicine (Adriblastine[®]) ;
- Cisapride (Prépulsid[®]) ;
- Antimitotique : Tamoxifène (Nolvadex[®], Kessar[®])

Déconseillés : Sildénafil (Viagra[®]). Héxaquine[®] qui contient de la Quinine. Les laxatifs irritants, notamment en association avec les dérivés azolés. Le dompéridone (Motilium[®]). Antimigraineux : Sumatriptan (Imigrane[®])

Document adapté des recommandations françaises : Le Heuzey JY, et al.
Recommendation for drug prescription for patients with long QT syndrome. Arch Mal Coeur Vaiss. 1998 Jan;91(1):59-66.

Annexe 6 : Protocole utilisé pour le test à l'adrénaline

L'infirmière effectue la dilution de l'adrénaline (2mg d'adrénaline dans 250 ml de G5% (eau contenant 5% de glucose)), puis pose la perfusion avec un raccord court (2ml). Après avoir prélevé 50 ml de la préparation issue de la dilution, la seringue électrique est prête à l'emploi.

Pour simplifier et standardiser les vitesses de perfusion, le test se déroule aux 3 vitesses citées ci-dessous, selon le poids du patient :

Vitesse A pendant 5 minutes, puis

Vitesse B pendant 5 minutes, puis

Vitesse C pendant 5 minutes, puis ARRET.

POIDS	Vitesse A	Vitesse B	Vitesse C
40 kgs	15 cc/h	30 cc/h	60 cc/h
50 kgs	18,7 cc/h	37,5 cc/h	75 cc/h
60 kgs	22,5 cc/h	45 cc/h	90 cc/h
70 kgs	26,2 cc/h	52,5 cc/h	105 cc/h
80 kgs	30 cc/h	60 cc/h	120 cc/h
90 kgs	33,7 cc/h	67,5 cc/h	135 cc/h
100 kgs	37,5 cc/h	75 cc/h	150 cc/h

Références bibliographiques

1. Dessertenne F. [Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1966; 59:263-272.
2. Zipes DP. The long QT interval syndrome. A Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation.* 1991; 84:1414-1419.
3. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet.* 2008; 372:750-763.
4. Moss AJ, Kass RS. Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:2018-2024.
5. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:1866-1874.
6. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, Panhuyzen-Goedkoop N, Deligiannis A, Solberg E, Dugmore D, Mellwig KP, Assanelli D, Delise P, van-Buuren F, Anastasakis A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Fagard R, Priori SG, Basso C, Arbustini E, Blomstrom-Lundqvist C, McKenna WJ, Thiene G. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26:516-524.
7. Vetter VL. Clues or miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. *Circulation.* 2007; 115:2595-2598.
8. Lande G, Kyndt F, Baró I, Chabannes D, Boisseau P, Pony JC, Escande D, Le Marec H. Dynamic analysis of the QT interval in long QT1 syndrome patients with a normal phenotype. *Eur. Heart J.* 2001; 22:410-422.
9. Extramiana F, Tatar C, Maison-Blanche P, Denjoy I, Messali A, Dejode P, Iserin F, Leenhardt A. Beat-to-beat T-wave amplitude variability in the long QT syndrome. *Europace.* 2010; 12:1302-1307.
10. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327:846-852.
11. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, Basso C, Culasso F, Popoli G, De Luca R, Spataro A, Biffi A, Thiene G, Maron BJ. Outcomes in Athletes with Marked ECG Repolarization Abnormalities. *New England Journal of Medicine.* 2008; 358:152-161.
12. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, Behr E, Sharma S. Prevalence and significance of an isolated long QT interval in elite athletes. *Eur. Heart J.* 2007; 28:2944-2949.
13. Tanriverdi H, Kaftan HA, Evrengul H, Dursunoglu D, Turgut G, Kiliç M. QT dispersion and left ventricular hypertrophy in athletes: relationship with angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism. *Acta Cardiol.* 2005; 60:387-393.
14. Malik M, Färbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart.* 2002; 87:220-228.

15. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72:17B-22B.
16. Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB, Donnelly P, Vergnaud G, Bachner L, Moisan JP. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57:1114-1122.
17. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation.* 1995; 92:2929-2934.
18. Moss AJ, Robinson JL. Clinical aspects of the idiopathic long QT syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992; 644:103-111.
19. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2003; 107:838-844.
20. Goldenberg I, Thottathil P, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, O-Uchi J, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Kaufman ES, Towbin JA, Vincent M, Barsheshet A. Trigger-specific ion-channel mechanisms, risk factors, and response to therapy in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2012; 9:49-56.
21. Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, Barsheshet A, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Kaufman ES, Towbin JA, Vincent M, Goldenberg I. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm.* 2010; 7:1797-1805.
22. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ. Res.* 1991; 69:1427-1449.
23. Tan HL, Bardai A, Shimizu W, Moss AJ, Schulze-Bahr E, Noda T, Wilde AAM. Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: possible therapy implications. *Circulation.* 2006; 114:2096-2103.
24. Morita H, Zipes DP, Morita ST, Wu J. Mechanism of U wave and polymorphic ventricular tachycardia in a canine tissue model of Andersen-Tawil syndrome. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75:510-518.
25. Haraoka K, Morita H, Saito Y, Toh N, Miyoshi T, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Kusano KF, Kawaguchi K, Ohe T, Ito H. Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2010; 7:1808-1814.
26. Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12:1369-1378.
27. 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; 113:1385-1392.
28. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3:120-125.
29. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen W-K, Porter CJ. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77:413-421.

30. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41:633-642.
31. Bokil NJ, Baisden JM, Radford DJ, Summers KM. Molecular genetics of long QT syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 101:1-8.
32. Krahn AD, Klein GJ, Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise: a new marker for the long-QT syndrome? *Circulation.* 1997; 96:1551-1556.
33. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Burst bicycle exercise facilitates diagnosis of latent long QT syndrome. *Am. Heart J.* 2005; 150:1059-1063.
34. Hekkala A-M, Viitasalo M, Väänänen H, Swan H, Toivonen L. Abnormal repolarization dynamics revealed in exercise test in long QT syndrome mutation carriers with normal resting QT interval. *Europace.* 2010; 12:1296-1301.
35. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Echigo S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2004; 1:276-283.

Résumé/mots-clés

NOM : DELANNOY

PRENOM : Eric

Titre de Thèse :

Comparaison de l'épreuve d'effort et du test à l'adrénaline pour démasquer le syndrome du QT long chez des patients porteurs d'une mutation du gène KCNQ1 ou KCNH2 sans QT long à l'ECG de repos

RESUME

L'objectif principal de cette étude est de comparer le test d'effort et le test à l'adrénaline pour démasquer le syndrome du QT long. Il s'agit d'une étude diagnostic, prospective, multicentrique et contrôlée, dans laquelle les patients inclus ont un intervalle QT corrigé à l'ECG de repos dans les limites de la norme (<470 ms), le but étant de connaître le meilleur examen pour démasquer ce syndrome chez les patients porteurs d'une mutation du gène KCNQ1 ou KCNH2. Ce protocole, qui a reçu les autorisations officielles des autorités administratives et sanitaires, a débuté en mai 2012, et les inclusions s'achèveront en mai 2014. A ce jour, 7 patients ont été inclus. Il n'y a, pour l'instant, pas de calculs statistiques possibles, mais les premiers résultats confirment la variabilité interindividuelle de l'intervalle QT.

MOTS-CLES

QT long congénital, test à l'effort, test à l'adrénaline