

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DES Cardiologie et Maladies Cardiovasculaires

par

Soraya ANYS
Née le 31/05/1991 à Blois

Présentée et soutenue publiquement le 15 avril 2020

**Etude de la réponse au Nadolol et aide à la titration par l'épreuve d'effort
dans le syndrome du QT long congénital**

Président : Monsieur le Professeur Vincent Probst

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste Gourraud

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Président du jury, le Professeur Vincent PROBST

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer ce travail. Je tenais à vous faire part de ma gratitude pour avoir partagé avec bienveillance votre expérience et vos connaissances.

A Monsieur le Directeur de Thèse, le Professeur Jean-Baptiste GOURRAUD

Je te remercie pour tes conseils et ton soutien tout au long de mon internat. Pour ta bonne humeur également, permettant de prendre du recul en toute circonstance et pour ces idées toujours lumineuses.

A Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse et vous remercie pour la qualité de vos enseignements.

A Monsieur le Docteur Nicolas MALLIET

Je suis très heureuse que tu aies accepté de participer à ce jury de thèse et d'évaluer mon travail. Je te remercie de ta patience dans la transmission de ton savoir-faire et être. Ta bonne humeur et la pédagogie dont tu sais faire preuve m'ont manqué sur la fin de mon internat.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales des différents services dans lesquels j'ai eu la chance de travailler.

Egalement à l'équipe du Centre de Référence, je pense en particulier à Aurélie THOLLET et aux infirmières de recherche clinique qui ont permis à ce travail d'être mené à bien.

Mes remerciements vont également à l'équipe de l'UMR1087 de L'Institut du Thorax pour m'avoir accueilli en son sein pendant une année, et à Julien BARC pour m'avoir guidée dans cet univers nouveau.

Aux personnes chères, famille et amis, qui m'ont permis d'arriver jusque-là. Elles se reconnaîtront dans cet intitulé et savent l'amour que je leur porte.

TABLE DES MATIERES

Introduction	p.8
1. Généralités concernant le syndrome du QT long congénital	p.8
1.1 Définition et épidémiologie	p.8
1.2 Physiopathologie	p.8
1.3 Génétique et relation génotype-phénotype	p.12
1.3.1 Les différents sous-types de LQTS	
1.3.2 Relation génotype-phénotype au repos	
1.3.3 Relation génotype-phénotype à l'effort	
1.3.4 Relation génotype-phénotype et risque rythmique	
2. Le diagnostic du LQTS	p.18
2.1 Les recommandations européennes	p.18
2.2 Apport de l'épreuve d'effort	p.19
2.3 Les autres tests de provocation	p.21
3. Le pronostic du LQTS	p.22
3.1 Les troubles du rythme ventriculaire et la mort subite	p.22
3.2 La stratification du risque rythmique	p.23
4. Le traitement du LQTS	p.25
4.1 Les règles hygiéno-diététiques	p.26
4.2 Le traitement médicamenteux	p.26
4.2.1 Efficacité du traitement bêtabloquant	
4.2.2 Limites du traitement bêtabloquant	
4.3 Le défibrillateur automatique implantable	p.36
4.4 La sympathectomie	p.37
Objectifs de l'étude	p.39
Matériels et Méthodes	p.40
1. Population étudiée	p.40
2. Epreuves d'effort sous traitement	p.42
3. Recueil des données cliniques et génétiques	p.43
4. Analyse des ECG de repos et d'effort	p.44
5. Etude de la réponse au traitement et aide à la titration	p.45
6. Analyses statistiques	p.46
Résultats	p.48
1. Description de la population	p.48
2. Analyse des épreuves d'effort	p.50
3. Le traitement bêtabloquant	p.52
4. Relation dose réponse à l'effort	p.53
5. Suivi	p.59
Discussion	p.61
Conclusion	p.66
Bibliographie	p.67

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Courants ioniques entrants et sortants au cours du potentiel d'action normal d'un cardiomyocyte ventriculaire.⁸

Figure 2 : Comparaison du potentiel d'action et de l'activité du canal IKs entre une cellule myocardique mutée LQTS1 et une cellule myocardique sauvage.⁸

Figure 3 : Post-dépolarisations précoces secondaires à un allongement du potentiel d'action au niveau des cellules M et traduction sur l'ECG par des extrasystoles ventriculaires.⁹

Figure 4 : Potentiel d'action au niveau d'une cellule endocardique, d'une cellule du mid-myocarde, d'une cellule épicaudique, en basal et sous stimulation adrénergique.¹⁰

Figure 5 : Evolution de la dispersion transmurale de la repolarisation en situation contrôle, dans un modèle LQTS1 et dans un modèle LQTS1 sous stimulation adrénergique.¹⁰

Figures 6, 7, 8 : Aspects ECG des sous types LQTS1, 2 et 3.¹²

Figure 9 : Défaut de raccourcissement du QT à l'effort chez les patients LQTS.¹⁵

Figure 10 : Augmentation du QTc à l'effort chez les patients LQTS.¹⁵

Figure 11 : QT en fonction de la fréquence cardiaque en pourcentage de la FMT : absence de raccourcissement du QT dans le LQTS1 pour des fréquences cardiaques au-delà de 60% de la FMT.¹⁸

Figure 12 : Intervalle QT en fonction de l'intervalle RR à l'effort dans 3 groupes : LQTS1, LQTS2 et groupe contrôle : augmentation du QTc à l'effort (pour des RR courts) dans le groupe LQTS1 mais pas dans le groupe LQTS2 par rapport au groupe contrôle¹⁶

Figure 13 : TPE en fonction de l'intervalle RR à l'effort dans 3 groupes : LQTS1, LQTS2 et groupe contrôle : augmentation du TPE à l'effort (pour des RR courts) dans le groupe LQTS1 mais pas dans le groupe LQTS2 par rapport au groupe contrôle.¹⁶

Figure 14 : Evolution du QTc en récupération dans le LQTS1, LQTS2 et chez des sujets contrôles.¹⁹

Figure 15 : QTc en récupération lors de l'épreuve d'effort chez des patients LQTS3.²⁰

Figure 16 : Trigger des événements cardiaques fatals selon le génotype.²²

Figure 17 : Survie sans événement dans les LQTS1, LQTS2 et LQTS 3 en fonction de l'âge.⁵

Figure 18 : Sensibilité et spécificité de la mesure de QTc pour le diagnostic du LQTS sur l'ECG de repos et à différents temps de l'épreuve d'effort. Courbes ROC représentant la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic du LQTS de la mesure du QTc à ces différents temps.²⁸

Figure 19 : Probabilité cumulée d'évènement cardiovasculaire chez les probants, les apparentés affectés et les apparentés sains dans 328 familles LQTS.³⁴

Figure 20 : Schéma de stratification du risque pour les patients LQTS.³⁵

Figure 21 : Evolution du TPE à l'effort dans le LQTS1 et dans le LQTS2.¹⁶

Figure 22 : Effet de l'utilisation des médicaments allongeant le QT sur le risque d'arrêt cardiaque dans le LQTS1.⁴⁴

Figure 23 : Effet du traitement bêtabloquant sur la durée du potentiel d'action, sur celle du QT et sur la dispersion transmurale de la repolarisation, sans et avec stimulation adrénergique.¹⁰

Figures 24 et 25 : Effet du traitement bêtabloquant sur le TPE et le Qtc selon la fréquence cardiaque.⁴⁷

Figure 26 : Effet du traitement bêtabloquant sur l'amplitude du rapport T2/T1.⁴⁷

Figure 27 : Effet du traitement bêtabloquant sur le QT mesuré sur les tracés d'épreuve d'effort.⁴⁸

Figure 28 : Effet du traitement bêtabloquant sur le QT lors de l'épreuve d'effort.⁴⁸

Figure 29 : Pronostic du LQTS sous bêtabloquant selon le caractère symptomatique avant traitement.⁴⁶

Figure 30 : Effets de l'utilisation de médicaments allongeant le QT et de la non complianc au traitement bêtabloquant sur le risque rythmique dans le LQTS1.⁴⁴

Figure 31 : Variabilité d'efficacité du traitement BB sur la réduction des évènements cardiaques selon le sous-type de LQTS.⁴⁹

Figure 32 : Effet du traitement par Mexiletine dans une population de LQTS3.⁵²

Figure 33 : Pronostic du LQTS sous traitement selon le type de bêtabloquant utilisé.⁵³

Figure 34 : Pronostic du LQTS sous traitement selon le type de bêtabloquant utilisé.⁵⁴

Figure 35 : Pronostic du LQTS en fonction de la dose de traitement bêtabloquant.⁴⁶

Figure 36 : Pronostic chez les patients LQTS symptomatiques sous traitement.⁵⁶

Figure 37 : Exemple d'analyse d'un tracé ECG via le logiciel Image J

Figure 38 : Evolution des doses de Nadolol en mg entre la première et la dernière épreuve d'effort sous traitement.

Figure 39 : Evolution des doses de Nadolol en mg/kg entre la première et la dernière épreuve d'effort sous traitement.

Figure 40 : Diagramme en boîte représentant pour chaque fréquence cardiaque maximale atteinte à l'effort les doses de Nadolol reçues par les patients.

Figure 41 : Nuage de points représentant la relation entre dose de Nadolol en mg/kg et fréquence cardiaque maximale à l'effort en pourcentage de la FMT.

Figure 42 : Nuage de points représentant la corrélation entre variation de dose en mg/kg et variation de fréquence cardiaque maximale d'effort en pourcentage de la FMT.

Figure 43 : Nuage de points représentant la corrélation entre variation de fréquence cardiaque maximale d'effort en pourcentage de la FMT et fréquence cardiaque maximale d'effort en pourcentage de la FMT.

Tableaux

Tableau 1 : Principaux sous types de LQTS.⁷

Tableau 2 : Score de risque LQTS de Schwartz.²⁶

Tableau 3 : Score diagnostique LQTS de Schwartz modifié.³⁰

Tableau 4 : Pronostic du LQTS selon le sous-type.³⁵

Tableau 5 : Efficacité dans le LQTS1 du traitement bêtabloquant sur la réduction du taux d'évènements cardiaques.⁴⁴

Tableau 6 : Doses de traitement bêtabloquant, extraites des caractéristiques cliniques.⁵⁴

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques de la population.

Tableau 8 : Caractéristiques des ECG de repos avant et sous traitement bêtabloquant.

Tableau 9 : Caractéristiques des épreuves d'effort avant et sous traitement bêtabloquant.

Tableau 10 : Caractéristiques de l'ECG de récupération avant et sous traitement bêtabloquant.

Tableau 11 : Caractéristiques de l'ECG de récupération de la première et de la dernière épreuve d'effort sous traitement bêtabloquant.

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques, génétiques, électrocardiographiques de repos et d'effort des patients sous répondeurs et des patients super répondeurs au traitement.

Tableau 13 : Analyses exploratoires par régression linéaire pour la construction du modèle statistique sur la variable à expliquer deltaFMT.

Tableau 14 : Table simplifiée de prédiction la variation de la réponse au traitement à attendre d'une augmentation ou d'une baisse du Nadolol.

LISTE DES ABBREVIATIONS

BB	Bêtabloquant / Traitement Bêtabloquant
Bpm	Battements par minute
CE	Événement cardiaque
DAI	Défibrillateur automatique implantable
ECG	Electrocardiogramme
ESV	Extrasystole ventriculaire
FC	Fréquence cardiaque
FMT	Fréquence cardiaque maximale théorique pour l'âge
Ms	Millisecondes
MS	Mort subite
QT	Segment QT
QTc	Mesure du segment QT corrigée
QTL/LQT	QT long
QTLS/SQTL	Syndrome du QT long congénital
PA	Potentiel d'action
TPE	Intervalle sommet de l'onde T-fin de l'onde T

INTRODUCTION

1. Généralités concernant le syndrome du QT long congénital

1.1 Définition et épidémiologie

Le syndrome du QT long congénital (LQTS) est une maladie génétique rare caractérisée par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG) conférant un risque de fibrillation ventriculaire malgré un cœur apparemment sain.

La prévalence du LQTS dans la population caucasienne a été évaluée à environ 1 pour 2000 naissances vivantes avec une transmission familiale le plus souvent autosomique dominante. Ce syndrome a été identifié sur tous les continents et dans tous les groupes ethniques. ^{1, 2}

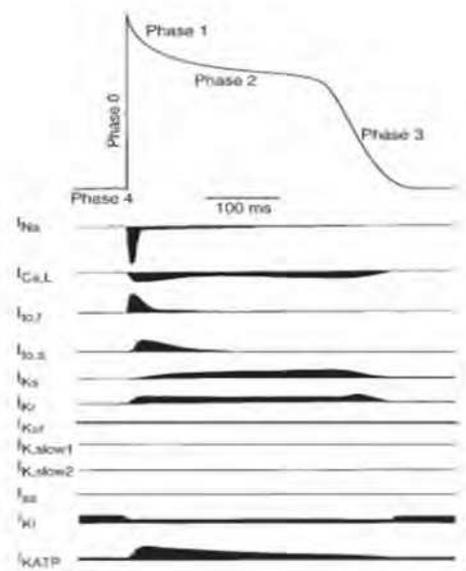
Il s'agit d'une pathologie dont les premiers symptômes surviennent chez des sujets jeunes : entre 10 et 12 ans pour les LQTS1 et 15 ans pour les LQTS2 et 3. ^{3, 4, 5} Ces symptômes regroupent la survenue de syncopes et de morts subites en lien avec des tachycardies ventriculaires polymorphes (plus particulièrement des torsades de pointes).

1.2 Physiopathologie

Dans le LQTS, l'allongement du QT, intervalle sur l'ECG qui reflète le délai entre le début de la dépolarisation ventriculaire et la fin de la repolarisation ventriculaire, est lié à l'allongement de la durée du potentiel d'action (PA) des cellules cardiaques. ^{6, 7}

Figures 1 et 2

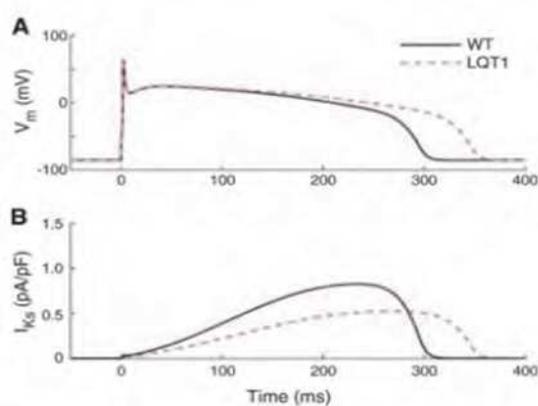
Figure 1



Courants ioniques entrants et sortants au cours du potentiel d'action normal d'un cardiomyocyte ventriculaire⁸

Trois canaux ioniques ont une implication démontrée dans le LQTS : un canal sodique (I_{Na}), et deux canaux potassiques (I_{Kr} et I_{Ks}). La perte de fonction I_{Ks} ou I_{Kr} ou le gain de fonction I_{Na} entraînés par la mutation génétique, par génération d'un flux potassique sortant (repolarisant) insuffisant ou d'un flux sodique entrant (dépolarisant) excessif entraîne une augmentation de la durée de la repolarisation.⁸ *Figure 2*

Figure 2

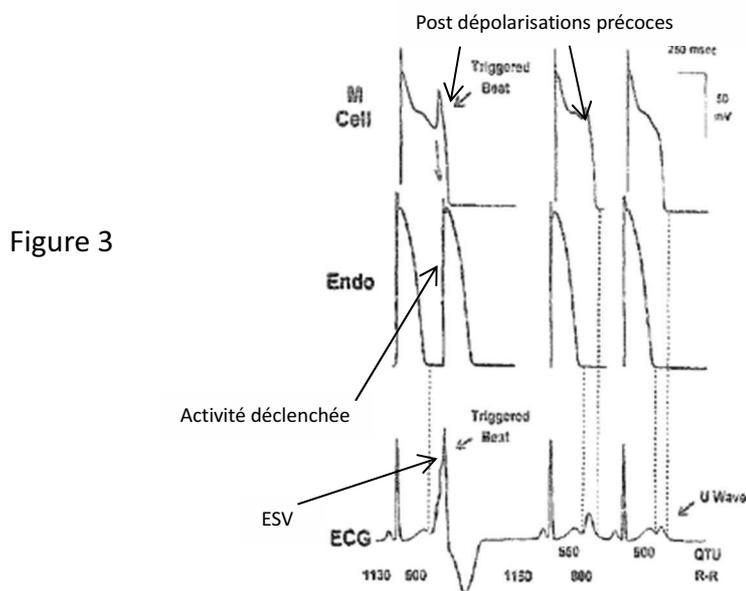


Comparaison du PA et de l'activité du canal potassique I_{Ks} entre une cellule myocardique mutée LQTS1 (LQT1) et une cellule myocardique sauvage (WT) : allongement du potentiel d'action et diminution de l'activité du canal I_{Ks} dans la cellule LQT1 par rapport à la cellule WT.⁸

L'allongement du potentiel d'action favorise la survenue de post-dépolarisations (oscillations du potentiel de membrane après la phase de dépolarisation du cardiomyocyte) précoces survenant en phase 2 ou 3 du potentiel d'action. En effet, le courant calcique lent I_{CaL} a lieu pour des valeurs de potentiel membranaire entre -30 et 0 mV (valeurs de potentiel correspondant au croisement des courbes d'activation et d'inactivation du canal : notion de courant de fenêtre) et lorsque la repolarisation est prolongée, ce courant peut devenir suffisamment important pour induire une nouvelle dépolarisation (survenant à la fin de la phase de plateau du PA).

Ces post-dépolarisations, quand elles atteignent l'amplitude nécessaire, peuvent générer un nouveau potentiel d'action (activité déclenchée) se traduisant sur l'électrocardiogramme par une extrasystole ventriculaire (ESV). Ces post-dépolarisations précoces surviennent plus particulièrement dans les cellules du mid-myocarde (cellules M) car elles possèdent les potentiels d'action les plus longs.^{7,9} *Figure 3*

Ce phénomène est majoré lors de la stimulation adrénergique (activation du canal I_{Ks} par la stimulation adrénergique permettant le raccourcissement du PA, ne pouvant plus se faire lorsque ce canal est muté).¹⁰

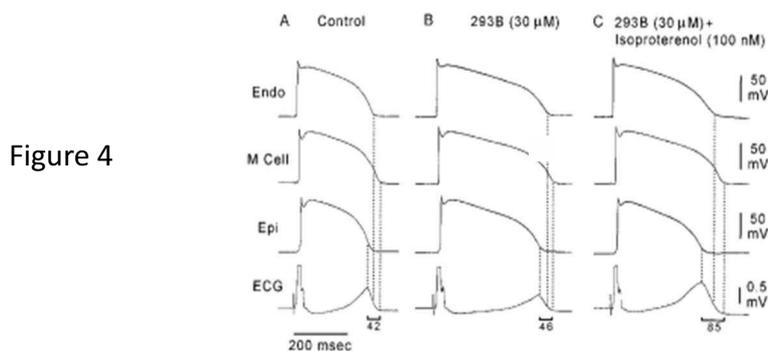


Post-dépolarisations précoces secondaires à un allongement du PA au niveau des cellules M et traduction sur l'ECG avec parfois génération d'ESV. D'après Antzevitch C et al. J Am Coll Cardiol 1994. ⁹

Ces post-dépolarisations précoces jouent un rôle clé dans la genèse des arythmies ventriculaires en particulier dans celle des torsades de points.

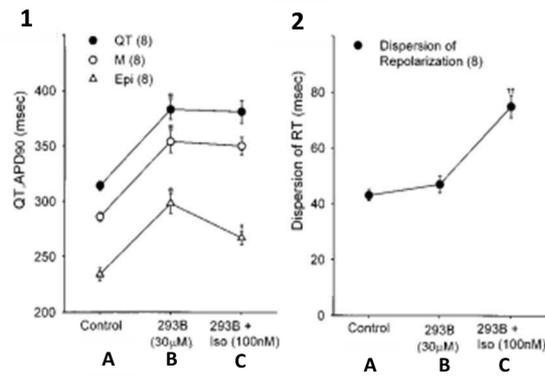
L'allongement du potentiel d'action, comme démontré dans les études basées sur des modèles expérimentaux de LQTS1, est homogène à l'état basal. Mais, lors de la stimulation adrénergique, on note l'apparition d'une hétérogénéité appelée dispersion transmurale de la repolarisation (réduction de la durée du potentiel d'action des cellules épicroardiques et endocardiques mais pas des cellules myocardiques du fait d'une inactivation plus importante des canaux IKs dans les cellules du mid-myocarde ou cellules M), générant une hétérogénéité des périodes réfractaires conduisant à un bloc de conduction transitoire pouvant être responsable, par un phénomène de réentrée, à la perpétuation de troubles du rythme ventriculaire. Cette dispersion transmurale de la repolarisation se traduit sur l'ECG par l'augmentation de l'intervalle sommet de l'onde T-fin de l'onde T (TPE).¹⁰ *Figures 4 et 5*

Des ESV liées à des post dépolarisations précoces (secondaires à l'allongement du PA) vont ainsi permettre la genèse de torsades de pointes qui se perpétuent par un mécanisme de réentrée (secondaire à la dispersion transmurale de la repolarisation), le tout favorisé par la stimulation adrénergique.



PA au niveau d'une cellule endocardique, d'une cellule du mid-myocarde, d'une cellule épicroardique et tracé ECG
A dans un groupe contrôle
B dans un groupe LQTS1
C dans un groupe LQTS1 avec stimulation adrénergique
Allongement plus important du PA dans les cellules M LQTS1 en particulier sous stimulation adrénergique avec apparition d'une dispersion transmurale de la repolarisation.
D'après, Shimizu W et al. *Circulation* 1998.¹⁰

Figure 5



1 QT sur l'ECG et durée du PA dans les cellules M et dans les cellules épiscopardiques dans les 3 groupes **A B** et **C** décrits en figure 9 : augmentation du QT et de la durée du PA dans les cellules M et épiscopardiques LQTS1 (**B**), raccourcissement du PA dans les cellules épiscopardiques LQTS1 mais pas dans les cellules M LQTS1 sous stimulation adrénargique (**C**).

2 Dispersion transmurale de la repolarisation majorée dans le groupe LQTS1, en particulier sous stimulation adrénargique.

D'après, Shimizu W et al. *Circulation* 1998. ¹⁰

1.3 Génétique et relation génotype-phénotype

1.3.1 Les différents sous-types de LQTS

Le LQTS est divisé en 15 sous-types, en rapport avec des mutations sur des gènes différents. Les sous types 1, 2 et 3 sont les plus fréquents, le LQTS1 représentant 30 à 35% de l'ensemble des patients atteints.¹¹

Dans un peu plus de 30% des cas, aucune variation génétique dans les gènes associés au LQTS n'est identifiée. ³

Les mutations associées aux principaux sous types sont décrites dans le tableau ci-dessous. ⁷ *Tableau 1*

Tableau 1

LQT Subtype	Gene	Protein	Current
LQT1	<i>KCNQ1</i>	KCNQ1 (Kv7.1)	↓ I_{Ks}
LQT2	<i>KCNH2</i>	hERG (Kv11.1)	↓ I_{Kr}
LQT3	<i>SCN5A</i>	Na _v 1.5	↑ I_{Na}
LQT4 (ankyrin-B syndrome)	<i>ANK2</i>	Ankyrin-B	Multichannel interactions
LQT5	<i>KCNE1</i>	KCNE1 (minK)	↓ I_{Ks}
LQT6	<i>KCNE2</i>	KCNE2 (MiRP1)	↓ I_{Kr}
LQT7 (Andersen-Tawil syndrome type 1)	<i>KCNJ2</i>	K _r 2.1	↓ I_{Kr}
LQT8 (Timothy syndrome)	<i>CACNA1C</i>	Ca _v 1.2	↑ I_{Ca}
LQT9	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	↑ I_{Na}
LQT10	<i>SCN4B</i>	Na _v 1.5 β4	↑ I_{Na}
LQT11	<i>AKAP9</i>	AKAP-9 (yotiao)	↓ I_{Ks}
LQT12	<i>SNTA1</i>	α1-Syntrophin	↑ I_{Na}
LQT13	<i>KCNJ5</i>	K _r 3.4 (GIRK4)	↓ I_{KACH}
LQT14	<i>CALM1</i>	Calmodulin	Multichannel interactions
LQT15	<i>CALM2</i>	Calmodulin	Multichannel interactions

Principaux sous types de LQTS, mutations en cause, protéines et courants ioniques affectés.

D'après Bohnen MS et al. Physiol rev 2017.⁷

Les LQTS1 et LQTS2 sont associés respectivement à une mutation sur le gène *KCNQ1* (qui code pour la protéine Kv7.1, sous unité du canal générant le courant potassique retardé I_{Ks}) et sur le gène *KCNH2* (qui code pour la protéine HERG, canal générant le courant potassique retardé I_{Kr}). Le LQTS3 est associé à une mutation sur le gène *SCN5A* (codant pour la protéine Nav1.5, sous unité alpha du canal sodique).

1.3.2 Relation génotype-phénotype au repos

Dans ces sous-types de LQTS, il existe une bonne corrélation phénotypique avec, selon la mutation en cause, différents aspects sur l'ECG de repos.¹² Figures 6, 7, 8. Dans le sous-type LQTS1, l'onde T a un aspect normal ou avec une base large. Elle est de faible amplitude et bi phasique dans le LQTS2, et pointue avec un segment ST isoélectrique dans le LQTS3.^{13, 14}

Figure 6
LQTS type 1

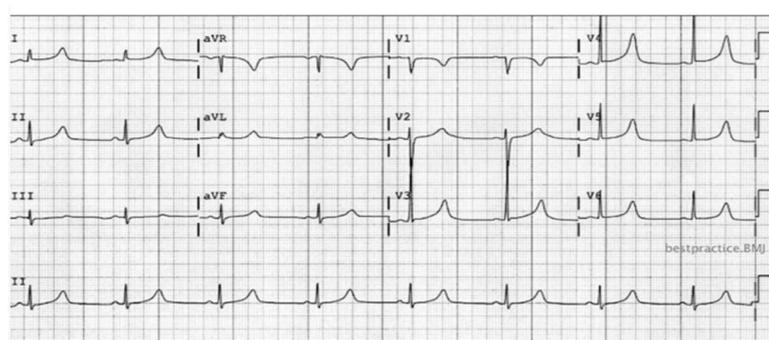


Figure 7
LQTS type 2

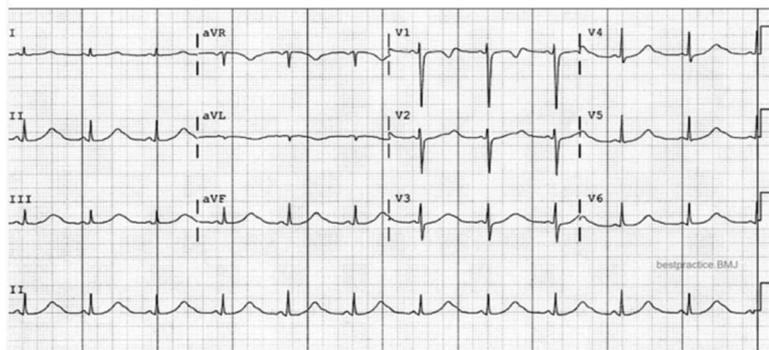
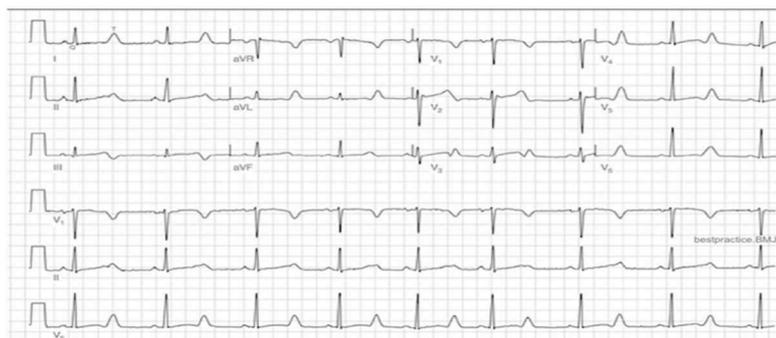


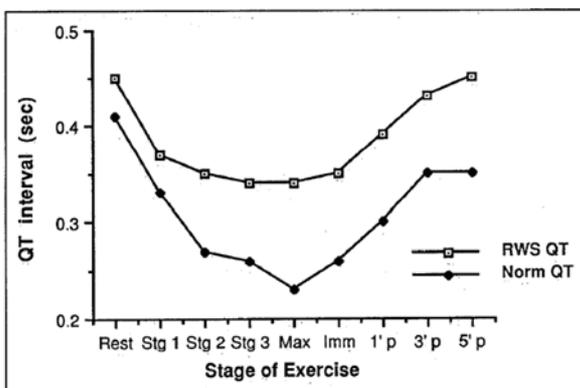
Figure 8
LQTS type 3



1.3.3 Relation génotype-phénotype à l'effort

A l'effort, on observe chez les patients atteints d'un LQTS, par rapport aux sujets sains, un défaut de raccourcissement du QT et une augmentation du QTc.^{15, 16} Figures 9 et 10

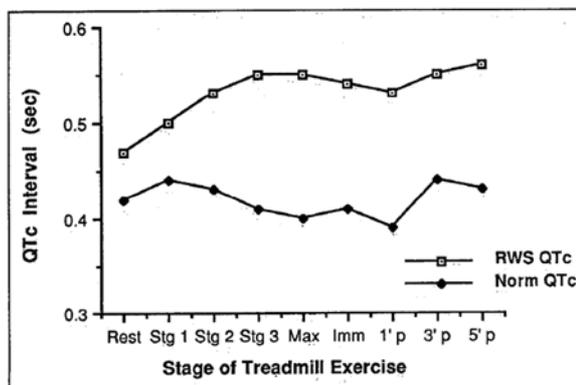
Figure 9



Défaut de raccourcissement du QT à l'effort chez les patients LQTS.

D'après Vincent GM et al. *The Am J Cardiol* 1991.¹⁵

Figure 10



Augmentation du QTc à l'effort chez les patients LQTS.

D'après Vincent GM et al. *Am J Cardiol* 1991.¹⁵

Ces modifications à l'effort diffèrent selon le sous-type LQTS. Dans le LQTS1, on observe une augmentation du QTc et du TPE durant l'épreuve d'effort avec une modification de la morphologie de l'onde T.^{16, 17} Cette augmentation du QTc se fait pour des fréquences cardiaques élevées au-delà de 60% de la fréquence cardiaque maximale théorique (FMT).¹⁸

Figure 11

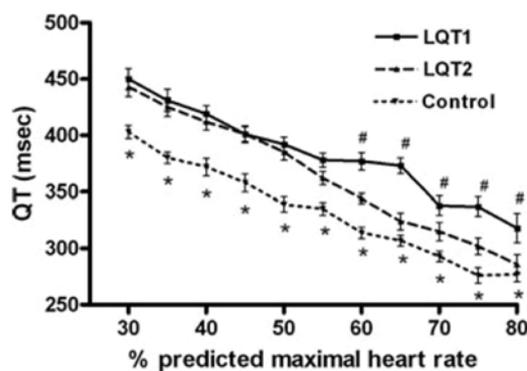


Figure 11

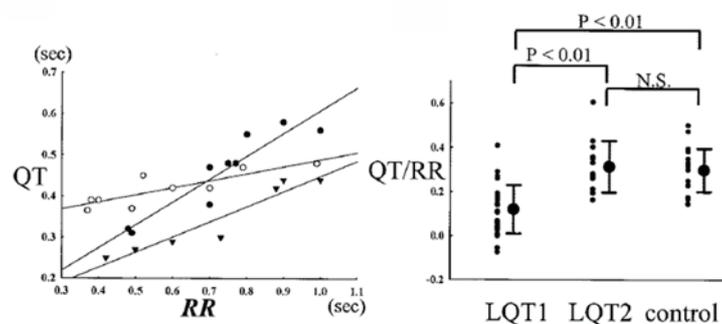
QT en fonction de la fréquence cardiaque en pourcentage de la FMT : absence de raccourcissement du QT dans le LQTS1 pour des fréquences cardiaques au-delà de 60% de la FMT.

D'après Sy RW et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2010.¹⁸

Dans le LQTS2, on ne note pas d'augmentation significative du TPE ni du QTc à l'effort mais un hysteresis de QT prononcé.^{16, 17, 18} Figures 12 et 13

Figure 12

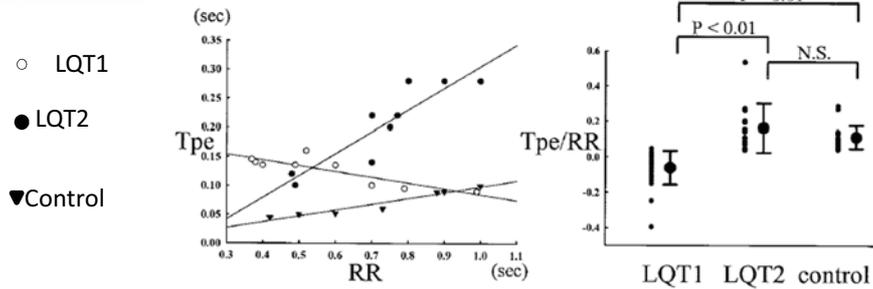
- LQT1
- LQT2
- ▼ Control



Intervalle QT en fonction de l'intervalle RR à l'effort dans 3 groupes : LQTS1 (LQT1), LQTS2 (LQT2) et groupe contrôle (control) : augmentation du QTc à l'effort (pour des RR courts) dans le groupe LQTS1 mais pas dans le groupe LQTS2 par rapport au groupe contrôle.

D'après Takenaka K et al. Circulation 2003.¹⁶

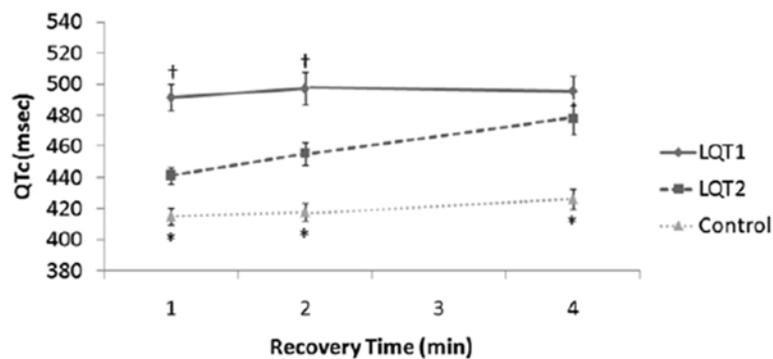
Figure 13



TPE en fonction de l'intervalle RR à l'effort dans 3 groupes : LQTS1, LQTS2 et groupe contrôle : augmentation du TPE à l'effort (pour des RR courts) dans le groupe LQTS1 mais pas dans le groupe LQTS2 par rapport au groupe contrôle. D'après Takenaka K et al. Circulation 2003.¹⁶

Des modifications en phase de récupération sont également observées : dans le LQTS1 le QTc est très augmenté en début de récupération puis diminue en fin de récupération alors que dans le LQTS2 le QTc en début de récupération est à sa plus petite valeur puis augmente en fin de récupération.¹⁹ Figure 14

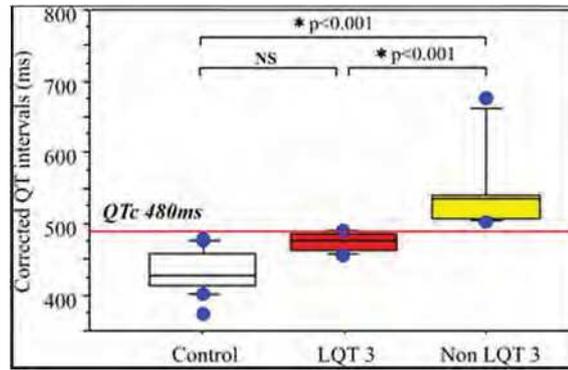
Figure 14



Evolution du QTc en récupération dans le LQTS1 (LQT1), LQTS2 (LQT2) et chez des sujets contrôles. D'après Chattha IS et al. Heart Rhythm 2010.¹⁹

Dans le LQTS3, il ne semble pas y avoir de modification significative du QTc sur l'ECG à 4 minutes de récupération.²⁰ Figure 15

Figure 15



Qt_c lors de l'épreuve d'effort à 4 minutes de récupération chez des patients sains (« control »), des patients LQTS3 (« LQT 3 ») et des patients LQTS hors type 3 (« Non LQT 3 »).

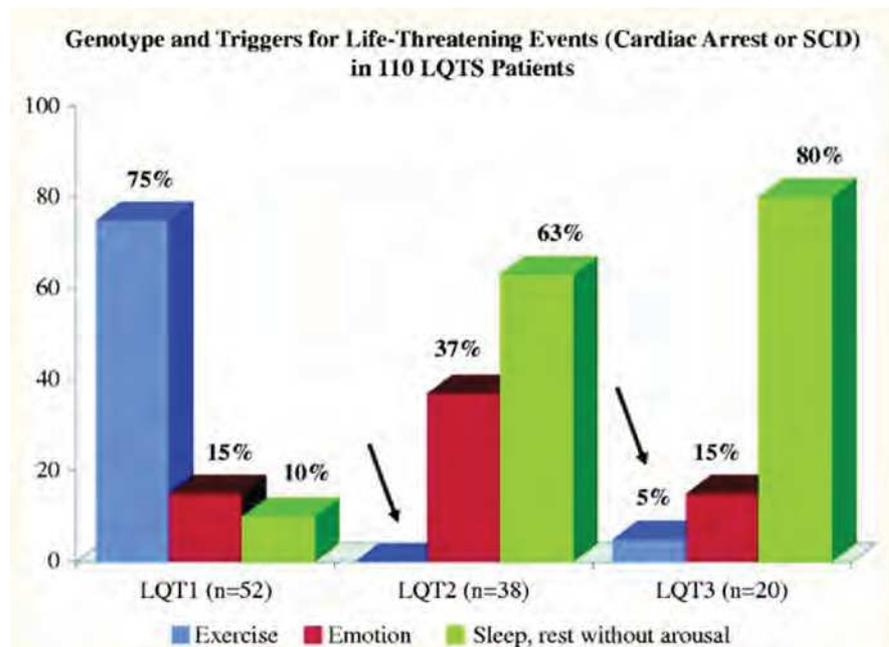
Pas de différence significative entre le QT_c des patients du groupe contrôle et le QT_c des patients LQTS3 à 4 minutes de récupération.

D'après Takahashi K et al. Pediatr Cardiol 2016. ²⁰

1.3.4 Relation génotype-phénotype et risque rythmique

Des situations favorisant la survenue d'évènements rythmiques ont également été identifiées en fonction des différents sous-types. Dans le LQTS1, il s'agit de la natation, de l'exercice et de la plongée ; dans le LQTS2, de l'émotion, du bruit soudain et du stress ; et dans le LQTS3, du repos et du sommeil. ^{21, 22} Figure 16

Figure 16

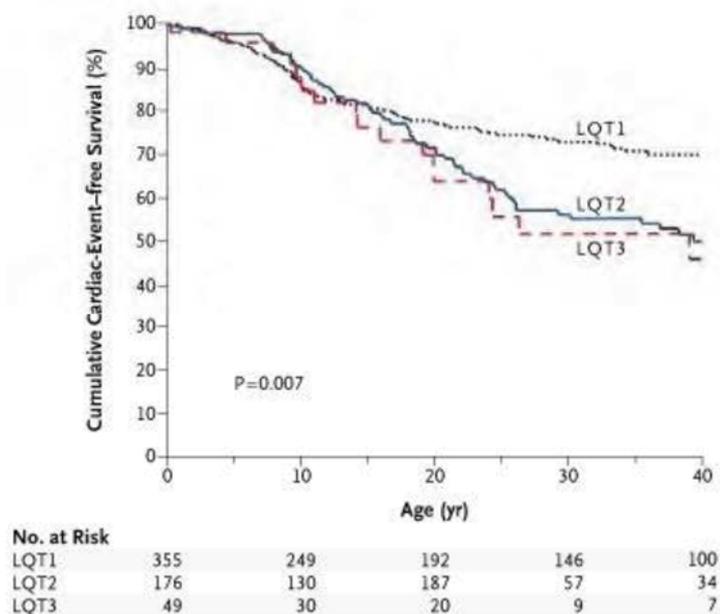


Facteur déclenchant (exercice / émotion / repos sommeil) des évènements cardiaques fatals selon le génotype (LQTS1, LQTS2 et LQTS3).

D'après Schwartz PJ et al. Circulation 2001. ²²

La fréquence des évènements rythmiques varie selon le sous-type de LQTS (figure 5). C'est dans le LQTS 3 qu'elle est la plus élevée. *Figure 17*

Figure 17



Survie cumulative sans événement avant traitement dans les LQTS1, LQTS2 et LQTS 3 en fonction de l'âge.

D'après Priori SG and al. N Engl J Med 2003. ⁵

2. Le diagnostic du syndrome du QT long congénital

2.1 Les recommandations européennes

Selon les recommandations de l'ESC 2015 ²³, un LQTS est diagnostiqué :

- si l'intervalle QT corrigé (QTc) est supérieur ou égal à 480 ms sur des ECG 12 dérivations répétés. La mesure du QT se fait préférentiellement en dérivation D2 ou V5-V6, du début du QRS à la fin de l'onde T (point de retour à la ligne isoélectrique), en moyennant sur plusieurs cycles. L'intervalle QT doit être corrigé selon la fréquence cardiaque en fonction de sa valeur prédite à une fréquence cardiaque de référence de 60 battements par minute. La formule de correction de Bazett ($QTc = QT / RR^{1/2}$) reste le standard pour l'usage clinique. ^{24, 25}

- si on retrouve la présence d'une mutation pathogène quelle que soit la durée du QT (grade IC) ;
- si le QTc est supérieur ou égal à 460 ms sur des ECG 12 dérivations répétés chez un patient ayant présenté une syncope inexpiquée et en l'absence de causes secondaires d'allongement du QT (grade IIaC).

En l'absence de ces critères, le diagnostic peut être retenu en fonction d'un score diagnostic²⁶ (Tableau 2). Une valeur supérieure à 3 permet de retenir le diagnostic avec certitude (grade IC).

Tableau 2

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

*Score de risque LQTS d'après Schwartz PJ et al. Circulation 1993. ²⁶
(en l'absence de traitement ou de troubles connus pour affecter la repolarisation)*

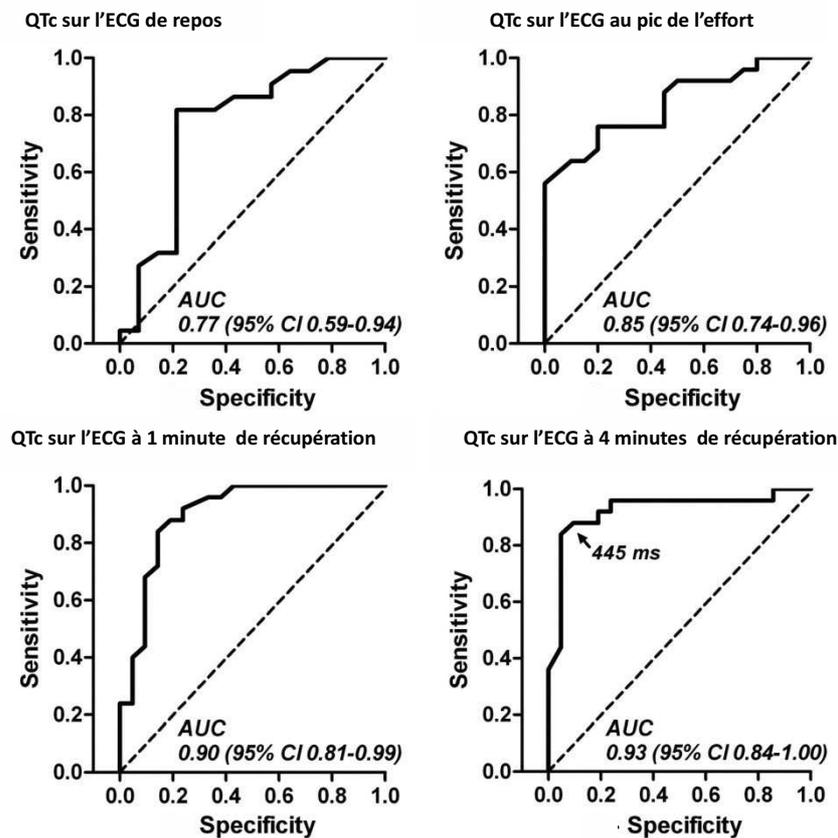
2.2 Apport de l'épreuve d'effort

Il existe une proportion importante de patients LQTS avec une atteinte génotypique (patients porteurs de la mutation) sans atteinte phénotypique à l'état basal (pas d'allongement du QT sur l'ECG de repos). Cette proportion atteindrait 36% des LQTS1, 19% des LQTS2 et 10% des LQTS3.²⁷ Le score de de risque de Schwartz²⁶, décrit ci-dessus, ne permet pas le dépistage de ces patients en l'absence de résultats d'un test génétique.

Plusieurs études se sont penchées sur l'utilité de l'épreuve d'effort pour le diagnostic du LQTS dans les cas où le QTc est normal ou borderline sur l'ECG de repos^{28, 29}. A été

retrouvée une bonne valeur prédictive (positive et négative) pour le diagnostic de LQTS de l'allongement du QTc à 4 minutes de récupération.²⁸ Figure 18

Figure 18



Courbes ROC représentant la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic du LQTS de la mesure du QTc à différents temps de l'épreuve d'effort. Sensibilité et spécificité à 0.90 pour la mesure du QTc à 4 minutes de récupération avec un cut-off à 445 ms. D'après Sy RW et al. Circulation 2011. ²⁸

La spécificité d'un allongement du QTc à plus de 480 ms à 4 minutes de récupération lors de l'épreuve d'effort était de 100% dans cette étude. Cela a conduit à l'ajout dans le score de Schwartz de cet item dans les critères électrocardiographiques de diagnostic du LQTS.³⁰ Tableau 3

Tableau 3

	Points
Electrocardiographic findings #	
A QTc*	
≥480 ms	3
460–479 ms	2
450–459 ms (in males)	1
B QTc* 4 th minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms	1
C Torsade de pointes*	2
D T wave alternans	1
E Notched T wave in 3 leads	1
F Low heart rate for age@	0.5

Ajout d'un critère ECG d'effort dans les critères ECG de diagnostic du LQTS du score de Schwartz, extrait de Schwartz PJ et al. Circulation 2011.³⁰

2.3 Les autres tests de provocation

Plusieurs autres outils diagnostics ont été proposés pour dépister ces patients LQTS sans atteinte phénotypique sur l'ECG de repos.

Test à l'adrénaline

Initialement décrit pour l'aide au diagnostic des arrêts cardio-respiratoires inexplicables³¹, le test à l'adrénaline peut permettre celui du LQTS³². Le diagnostic de LQTS peut être porté si une augmentation de plus de 30 ms de l'intervalle QT mesuré est observée. Ce critère permet le diagnostic des LQTS1 dont l'intervalle QT s'allonge de manière significative pendant le test. Pour les LQTS2 et 3, la sensibilité diagnostique est moins forte car leur intervalle QT, comme celui des sujets sains, a plutôt tendance au raccourcissement lors de la stimulation adrénergique.^{31, 32}

Test de stress mental

Une réaction paradoxale (absence de raccourcissement et allongement du QT) est observée lors du stress mental chez les porteurs de LQTS1 et LQTS2. Une augmentation du QT mesuré supérieure à 11 ms permet de porter le diagnostic avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 97%.³³

3. Le pronostic du syndrome du QT long congénital

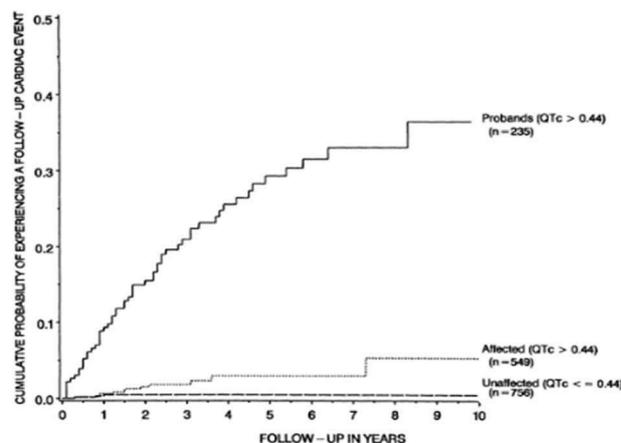
3.1 Les troubles du rythme ventriculaire et la mort subite

Le pronostic du LQTS est grevé par la survenue de troubles du rythme ventriculaires responsables de morts subites.

La mort subite (MS) est définie par la survenue d'un évènement fatal non attendu non traumatique dans l'heure suivant le début des symptômes chez un sujet en bonne santé apparente. S'il n'y a pas de témoins, la définition s'applique si la victime était en bonne santé vingt-quatre heures avant l'évènement. La mort subite cardiaque est un terme utilisé quand le patient est connu pour une prédisposition cardiaque potentiellement fatale, si on identifie à l'autopsie une anomalie cardiaque ou vasculaire comme cause probable de l'évènement ou si on ne retrouve pas de cause extracardiaque à l'examen post-mortem et que la cause rythmique est jugée la plus probable.²³

Dans une étude prospective portant sur 3343 individus issus de 328 familles dont au moins un membre est porteur d'un SQT, l'incidence de la mort subite d'origine cardiaque chez les probands était de 0.9% par an.³⁴ *Figure 19*

Figure 19



Probabilité cumulée d'évènement cardiovasculaire chez les probands, les apparentés affectés et les apparentés sains dans 328 familles LQTS.

D'après Moss AJ et al. Circulation 1991.³⁴

Dans une autre étude plus récente portant sur 647 patients atteints d'un LQTS non traités, on retrouvait 13% de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 40 ans.³⁵ *Tableau 4*

Tableau 4

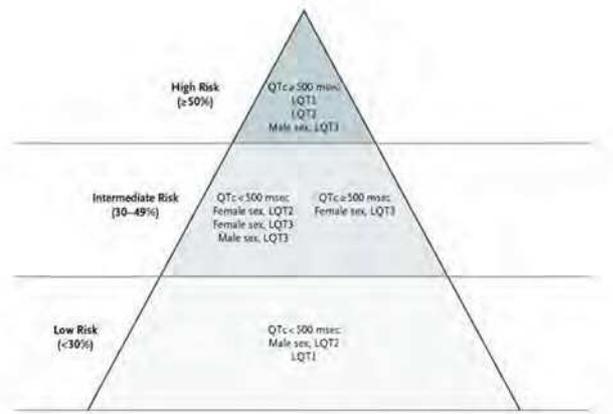
Locus and Sex	All Patients	Patients with Sudden Death or Cardiac Arrest	Incidence
		number	
LQT1			
Female sex	217	20	0.28
Male sex	169	17	0.33
Total	386	37	0.30
LQT2			
Female sex	125	30	0.82
Male sex	81	11	0.46
Total	206	41	0.60
LQT3			
Female sex	30	3	0.30
Male sex	25	6	0.96
Total	55	9	0.56

Incidence annuelle de survenue du premier arrêt cardiaque ou de la première mort subite avant 40 ans et avant l'introduction d'un traitement chez les patients LQTS, selon le sous-type LQTS1, LQTS2, LQTS3. D'après Priori SG et al. N Engl J Med 2003. ³⁵

3.2 La stratification du risque rythmique

Des facteurs de risque de survenue d'évènements rythmiques ont été identifiés : le sexe et l'âge avec un surrisque chez les sujets de sexe masculin de moins de 12 ans et une inversion de la tendance de sexe après 18 ans ; les modifications hormonales ; la durée du QT, avec un seuil à 500 ms ; la localisation de la mutation ; le caractère symptomatique et les antécédents de mort subite familiale (facteur associé au risque de syncope mais pas au risque de mort subite).³⁵⁻⁴² Des schémas de stratification du risque, comme celui présenté en *figure 20*, ont été proposés.³⁵

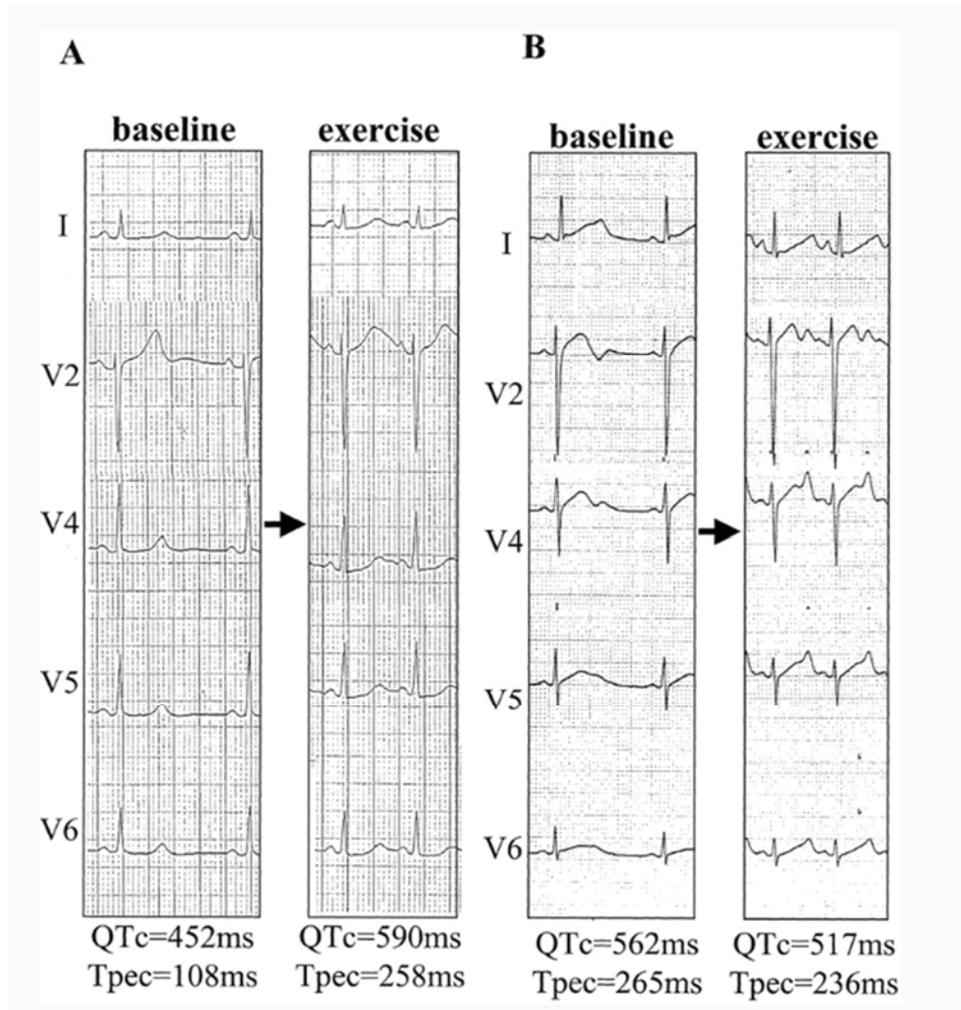
Figure 20



Stratification du risque pour les patients LQTS selon le génotype, le sexe et la durée du QTc
D'après Priori SG et al. N Engl J Med 2003. ³⁵

Au cours de l'épreuve d'effort, en plus de l'allongement du QT reflet de l'allongement du PA, a également été démontrée (dans le LQTS1) une augmentation du TPE, signe ECG de dispersion transmurale de la repolarisation.¹⁶ *Figure 21* Ces deux phénomènes, comme vu précédemment, participent à la genèse des arythmies ventriculaires dans le LQTS. Aucune donnée n'est néanmoins disponible sur l'existence d'une association entre la variation de ces paramètres à l'effort et le pronostic rythmique des patients.

Figure 21



Augmentation du TPE à l'effort dans le LQTS1 (A) mais pas dans le LQTS2 (B).
D'après Takenaka K et al. Circulation 2003.¹⁶

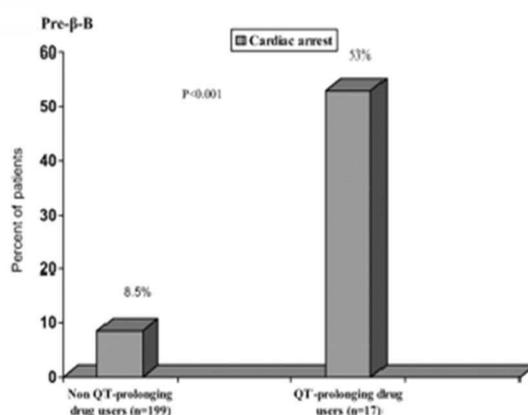
4. Le traitement du syndrome du QT long congénital

Les dernières recommandations européennes concernant la prise en charge thérapeutique du syndrome du QT long congénital ont été publiées en 2015.²³

4.1 Les règles hygiéno-diététiques

Il convient d'éviter les situations favorisantes, décrites dans une section précédente (1.2, *Figure 16*) spécifiques à chaque sous type (grade IB).^{21, 22} Sont également recommandées la correction des anomalies ioniques favorisantes²³ et l'éviction des médicaments allongeant le QT car associés à une augmentation du risque d'arrêt cardiaque.^{43, 44} *Figure 22* (liste des médicaments allongeant le QT disponible en ligne sur <http://www.cardiogen.aphp.fr/upload/listemedicamentsqt110108.pdf>).

Figure 22



*Augmentation du risque d'arrêt cardiaque chez les LQTS1 liée à l'usage de médicaments allongeant le QT.
D'après Vincent GM et al. Circulation 2009⁴⁴*

4.2 Le traitement médicamenteux

Les bêtabloquants (BB) sont recommandés chez tous les patients avec un diagnostic clinique de LQTS (grade IB), et doivent être considérés chez les porteurs de la mutation avec un intervalle QT normal à l'ECG (grade IIaB).²³

4.2.1 Efficacité du traitement bêtabloquant

L'effet bénéfique du traitement bêtabloquant a été initialement décrit par Ward après avoir traité son premier patient LQTS en 1964.⁴⁵ Plusieurs études ont depuis démontré

son efficacité comme traitement au long cours, sur la réduction du taux d'évènement cardiaque (syncope, morts subites et arrêts cardiaques).^{44, 46} *Tableau 5*

Tableau 5		Table 4. Effect of β -Blocker Therapy on Cardiac Events		
	Pre- β -Blocker	Post- β -Blocker	P	
Patients with any cardiac event, n (%)	157 (73)	54 (25)	<0.001	
Incidence rate per 100 person-y* (95% CI)	5.96 (5.10–6.96)	3.06 (2.35–3.99)		
Crude IRR	1	0.51 (0.37–0.69)	<0.001	
Median event count per patient (Q1–Q3) [†]	1 (0–4)	0 (0–1)	<0.001	
Mean yearly event rate	0.19 (0.18–0.21)	0.06 (0.05–0.07)		
Crude IRR	1	0.30 (0.19–0.47)	<0.001	

Q1 indicates quartile 1; Q3, quartile 3; CI, confidence interval; and IRR, incidence rate ratio.

*Number of patients with any cardiac event over a total risk exposure time of 2633 person-years before and of 1763 person-years after β -blocker therapy.

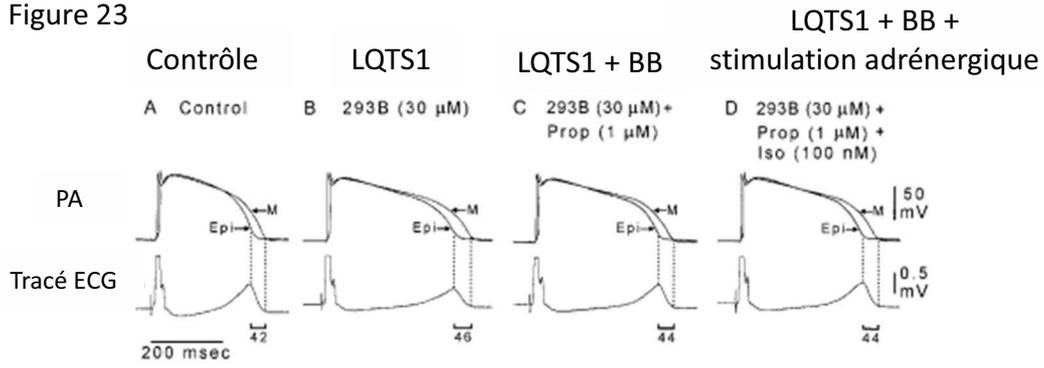
[†]Computed over a median follow-up time of 12.5 years (7 to 26 years) before and 10 years (6 to 15.5 years) after β -blocker.

Réduction du taux d'évènement cardiaques passant de 73% à 25% à 10 ans sous traitement bêtabloquant chez 206 patients LQTS1. D'après Vincent GM et al. Circulation 2009. ⁴⁴

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs bêta-adrénergiques.

Leur efficacité est en lien avec la participation de la stimulation adrénérge à la genèse et au maintien des troubles du rythme ventriculaire chez les patients LQTS en particulier de type 1, comme vu précédemment en 1.2.⁸ Ils semblent agir sur les trois composantes responsables des arythmies dans le LQTS en contexte de stimulation adrénérge : ils réduisent la dispersion transmurale de la repolarisation (traduction sur l'ECG par une diminution de l'intervalle TPE), les post dépolarisations précoces (traduction sur l'ECG par une baisse du rapport des amplitudes maximales U/T ou T2/T1), et la durée du PA (traduction sur l'ECG par une réduction du QT). Leur effet sur ces différentes paramètres, en contexte de stimulation adrénérge a été démontré dans des modèles expérimentaux et chez l'Homme.^{10, 47} *Figures 23, 24, 25, 26.*

Figure 23



PA et tracés ECG

A groupe contrôle : PA et QT normaux

B groupe LQTS1 : augmentation de la durée du PA et du QT par rapport au contrôle

C groupe LQTS1 et propranolol : augmentation de la durée du PA et du QT par rapport au contrôle, semblable à celle sans BB (groupe B)

D groupe LQTS1 isoprénaline et propranolol : durée du PA et du QT stables par rapport aux groupes B et C : pas d'augmentation de la dispersion transmurale de la repolarisation lors de la stimulation adrénergique sous BB.

D'après Shimizu W et al. Circulation 1998. ¹⁰

Figure 24

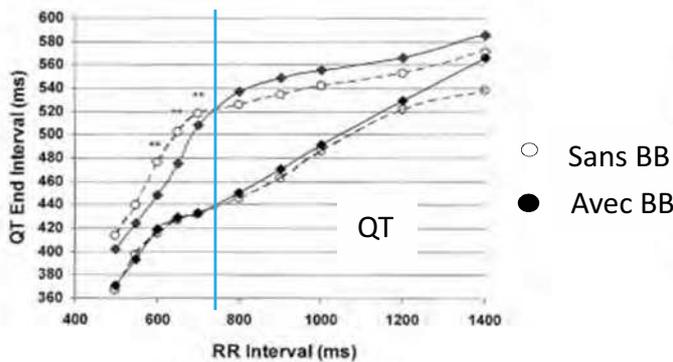
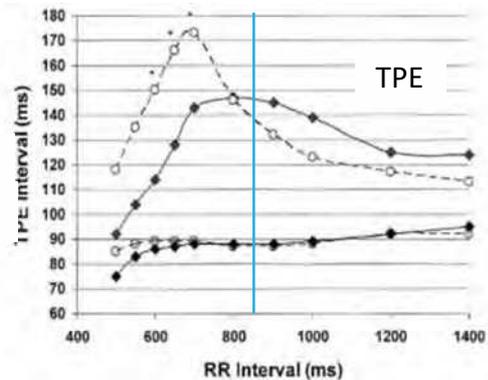


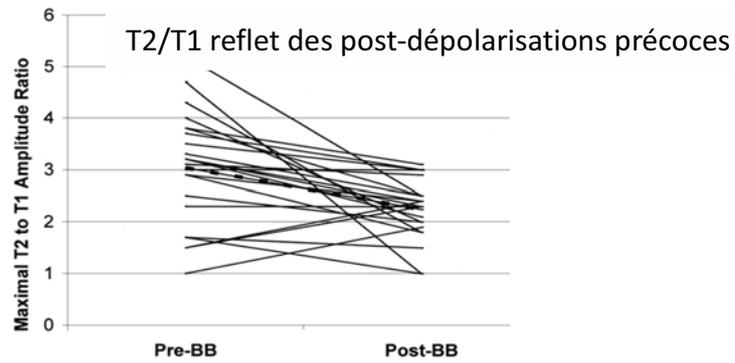
Figure 25



TPE et Qtc maximum (lignes supérieures) et TPE et QTc médians (lignes inférieures) selon la fréquence cardiaque sans BB (points blancs) et avec BB (points noirs) : Baisse du TPE et moindre augmentation du QTc pour des fréquences cardiaques élevées sous BB. Pas d'effet du traitement BB pour des fréquences cardiaques basses.

D'après Viitasalo M et al. JACC 2006. ⁴⁷

Figure 26

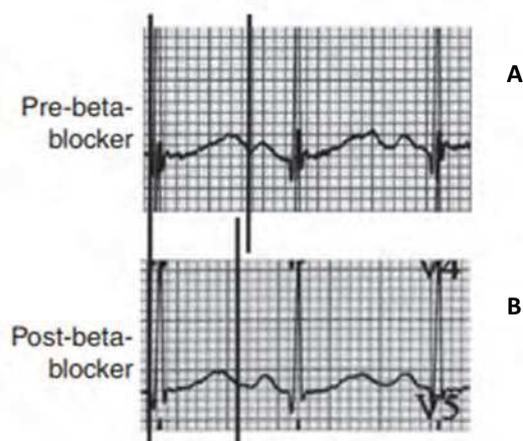


Diminution de l'amplitude T2/T1 maximale après traitement BB traduisant une réduction des post dépolarisations précoces. D'après Viitasalo M et al. JACC 2006.⁴⁷

En revanche, on ne note pas de modification de ces paramètres à l'état basal (en dehors d'une stimulation adrénergique) : pas de différence significative entre avant et après traitement bêtabloquant en termes de durée du QT ou d'intervalle TPE sur les ECG de repos ou lors d'holter-ECG lorsque la fréquence cardiaque est peu élevée (<85 bpm).⁴⁷ Figures 24 et 25.

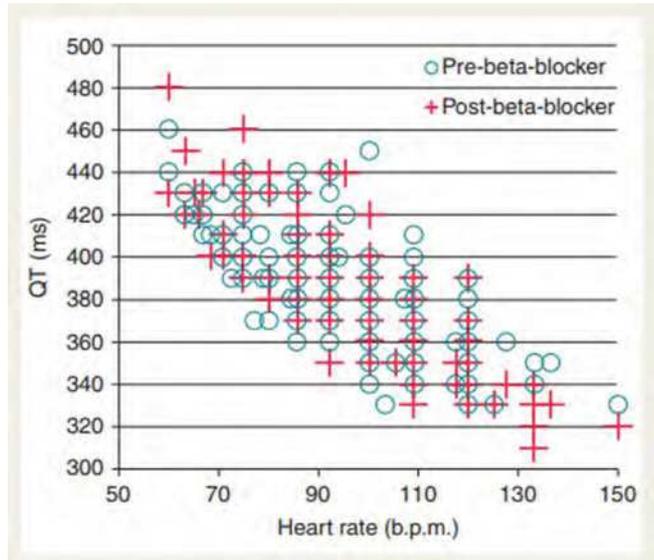
Lors d'épreuves d'effort sous traitement (reproduction d'une stimulation adrénergique) on retrouve cette diminution du QT et du QTc Figures 27 et 28 mais on ne retrouve pas dans les études publiées de réduction du TPE.⁴⁸

Figure 27



Réduction du QT mesuré (à fréquence cardiaque identique) sur l'épreuve d'effort après introduction d'un BB (B) par rapport à celui mesuré avant traitement (A). D'après Bennett MT et al. Europace 2014.⁴⁸

Figure 28



Effet du traitement BB (avant traitement en bleu et après traitement en rouge) sur le QT lors de l'épreuve d'effort.

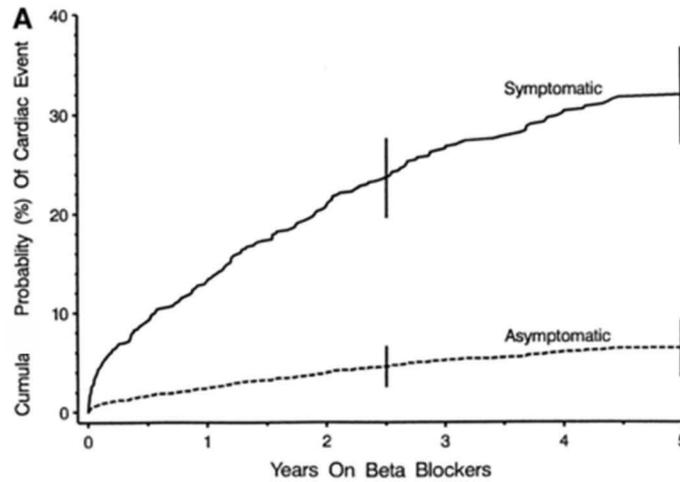
Sous bêtabloquant, réduction du QT pour des fréquences cardiaques >100 bpm et allongement du QT pour des fréquences cardiaques < 90 bpm.

D'après Bennett MT et al. Europace 2014. ⁴⁸

4.2.2 Limites du traitement bêtabloquant

Les évènements cardiaques sous bêtabloquant (échecs du traitement) surviennent surtout chez les patients déjà symptomatiques avant l'introduction du bêtabloquant. ⁴⁶ Ces récurrences sous traitement peuvent atteindre, comme dans l'étude présentée en *figure 29*, jusqu'à 32% à 5 ans. ⁵¹

Figure 29



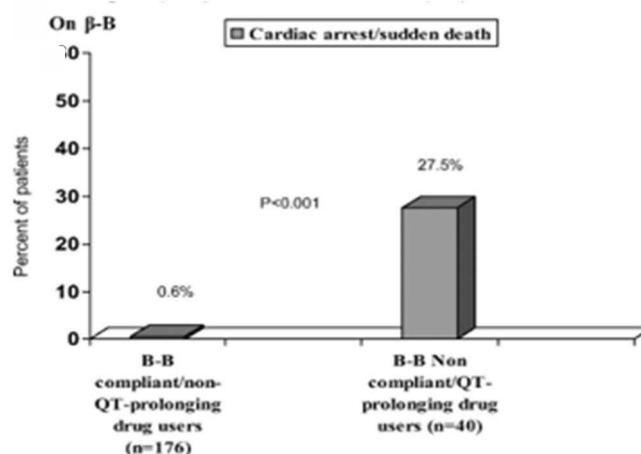
Probabilité cumulée chez 869 patients LQTS d'évènement cardiaque sous bêtabloquant plus importante chez les patients déjà symptomatiques avant l'introduction du traitement que chez les patients asymptomatiques avant l'introduction du traitement.

D'après Moss AJ et al. Circulation 2000. ⁴⁶

Rôles de l'inobservance thérapeutique et de l'utilisation de médicaments prolongeant le QT

L'inobservance thérapeutique et l'utilisation de médicaments prolongeant le QT jouent un rôle dans la récurrence sous traitement : ces deux pratiques sont associées à une augmentation d'incidence des évènements cardiaques sous traitement bêtabloquant.⁴⁴

Figure 30



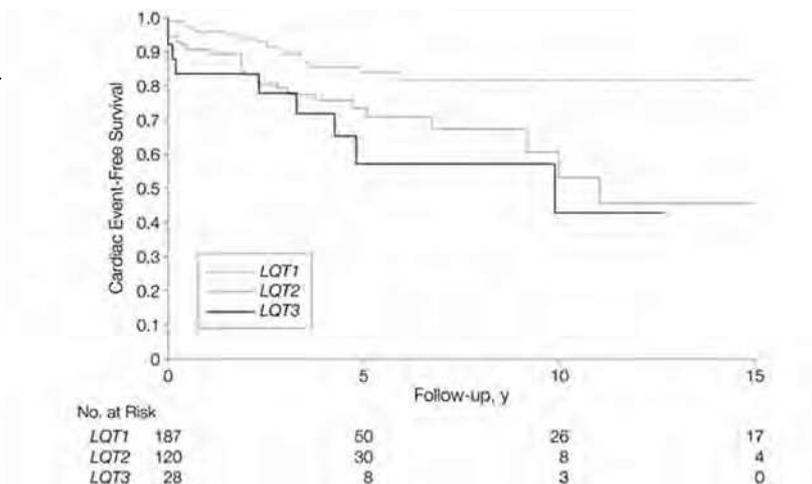
L'utilisation de médicaments allongeant le QT et la non compliance au traitement bêtabloquant augmentent le risque d'arrêt cardiaque/mort subite chez les patients porteurs d'un SQT1.

D'après Vincent GM et al. Circulation 2009. ⁴⁴

Rôle du génotype

Le traitement bêtabloquant est particulièrement efficace pour les LQTS1. Mais son intérêt est débattu dans le LQTS3, avec une moindre efficacité démontrée.⁴⁹ *Figure 31*

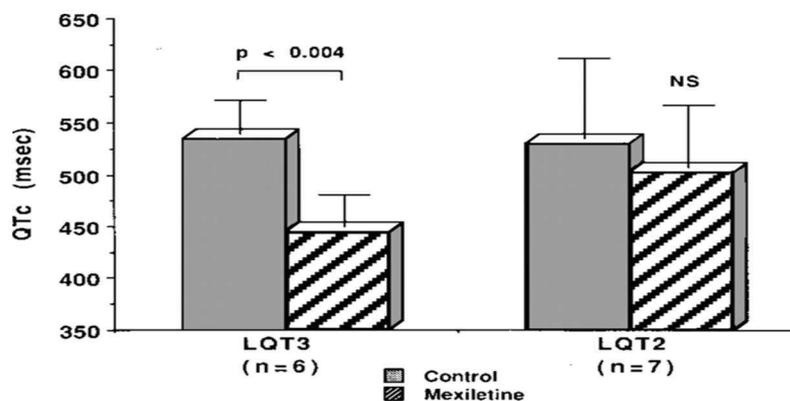
Figure 31



*Variabilité d'efficacité du traitement BB sur la réduction des évènements cardiaques selon le sous type de LQTS : LQTS1, LQTS2 et LQTS3.
D'après Priori SG et al. JAMA 2004. ⁴⁹*

Est rapportée dans ce sous type une efficacité des anti-arythmiques de classe I qui inhibent les canaux sodiques voltage dépendants et ainsi corrigent le défaut d'inactivation causé par la mutation.⁷ Les inhibiteurs de canaux sodiques (mexiletine, flecainide ou ranolazine) sont donc à envisager en traitement complémentaire dans cette indication (grade IIbC).^{23, 50, 51, 52} *Figure 32*

Figure 32



Rôle de la molécule prescrite *Réduction significative du Qtc sous traitement par Mexiletine dans une population de LQTS3.*

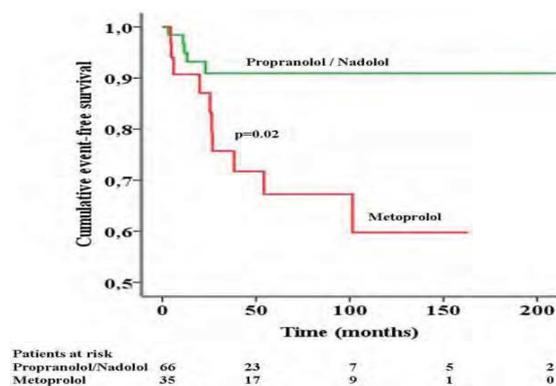
D'après Schwartz PJ et al. Circulation 1995. ⁵²

Une autre hypothèse pour expliquer les échecs de traitement, est que tous les traitements bêtabloquants ne sont pas équivalents pour la protection rythmique chez les patients porteurs d'un LQTS.^{3, 46} Il n'existe en effet pas de recommandations sur le type de traitement bêtabloquant à utiliser. On retrouve dans la littérature l'utilisation principalement du Propranolol, du Nadolol, du Metoprolol et de l'Atenolol.

Le Propranolol, bêtabloquant non cardiosélectif, présente l'avantage d'une bonne tolérance clinique. Il nécessite néanmoins des prises pluriquotidiennes du fait d'un métabolisme rapide avec une durée d'action brève (demi-vie de 3 heures), exposant ainsi à un risque d'inobservance thérapeutique. Le Nadolol, autre bêtabloquant non cardiosélectif, présente lui l'avantage d'une durée d'action prolongée (demi-vie de 16 à 24 heures) impliquant une unique prise quotidienne, avec un impact positif inhérent sur l'observance. Le Metoprolol et l'Atenolol présentent l'avantage d'être des bêtabloquants bêta 1 cardiosélectifs et peuvent être utilisés chez les patients contre-indiqués aux bêtabloquants non cardiosélectifs (les patients asthmatiques par exemple) mais ont eux aussi des demi-vies brèves.

Peu d'études comparent dans l'indication du traitement du LQTS ces différentes molécules. Dans une étude parue en 2012 portant sur 382 patients porteurs d'un LQTS de type 1 ou 2, était comparée l'efficacité du traitement par Propranolol (n=134), par Metoprolol (n=147) et par Nadolol (n=101).⁵³ La survie cumulée sans évènement rythmique dans cette étude chez les patients symptomatiques avant l'introduction du traitement bêtabloquant était significativement moins importante sous Metoprolol que sous Nadolol ou Propranolol. *Figure 33*

Figure 33

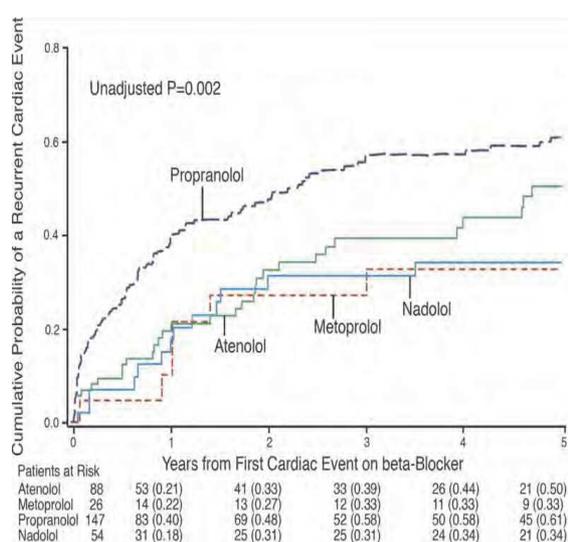


*Survie sans évènement cardiaque chez les patients symptomatiques meilleure sous Propranolol ou Nadolol que sous Metoprolol.
D'après Chockalingam P et al. JACC 2012. ⁵³*

Dans une étude plus récente parue en 2014⁵⁴ et portant sur un nombre plus important de patients (1530), on ne retrouvait pas de différence significative concernant la survenue d'un premier événement rythmique sous traitement entre le Metoprolol, l'Atenolol, le Propranolol et le Nadolol dans le LQTS1. Les patients inclus étaient cependant à plus bas risque car 48% seulement étaient symptomatiques avant introduction du traitement. Quand on s'intéresse uniquement aux patients à haut risque, la récurrence d'évènement sous traitement était moins fréquente sous Metoprolol, Nadolol et Atenolol que sous Propranolol ($p=0.002$). *Figure 34*

Dans le LQTS2, seul le Nadolol était associé à une réduction significative du risque.

Figure 34



*Pas de différence significative sur la probabilité cumulée de récurrence d'évènement cardiaque quel que soit le type de traitement bêtabloquant reçu.
D'après Abu-Zeitone A et al. JACC 2014. ⁵⁴*

Ainsi, le Propranolol et le Nadolol semblent avoir une efficacité similaire dans le LQTS1, le Métoprolol offrant une protection rythmique moins efficace. Peu de données sont disponibles concernant l'efficacité de l'Atenolol. Le Nadolol est la seule molécule ayant montré une réduction significative du risque dans le LQTS2. Cette dernière molécule, du fait des données sur son efficacité (en particulier chez les patients à haut risque et dans le LQTS2) et de son administration en une seule prise quotidienne favorisant l'observance est la molécule la plus utilisée pour le traitement du LQTS.

Rôle de la dose de bêtabloquant

Une part des échecs thérapeutiques pourrait également être expliquée par l'absence de recommandations concernant la posologie du traitement bêtabloquant (part possible de patient sous traités). Dans les deux études citées précédemment, les posologies étaient très variables. Dans la première, on retrouvait du Propranolol à la dose de 1,8 mg/kg/j (1,2-2 mg/kg/j), du Metoprolol à la dose de 0,9 mg/kg/j (0,7-1,6 mg/kg/j) et du Nadolol à la dose de 0,9 mg/kg/j (0,7-1,2 mg/kg/j).⁵³ Dans la seconde, on retrouvait la même variabilité ⁵⁴

Tableau 6

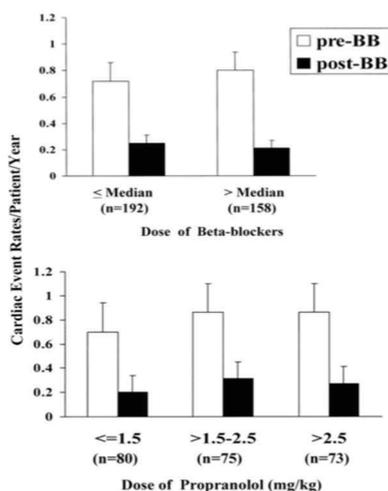
	Atenolol (n = 441)	Metoprolol (n = 151)	Propranolol (n = 679)	Nadolol (n = 259)	p Value†
Initial β -blocker doses					
Adults age 18 yrs old or older, mg/day	49 \pm 29	70 \pm 49	117 \pm 105	54 \pm 46	NA
Children younger than age 18 yrs, mg/day	40 \pm 27	53 \pm 47	62 \pm 54	38 \pm 30	NA
Adults age 18 yrs old or older, mg/kg/day§	0.7 \pm 0.3	1.2 \pm 0.9	2.1 \pm 2.3	1 \pm 0.8	NA
Children younger than age 18 years, mg/kg/day	1.0 \pm 0.7	1.4 \pm 1.0	2.3 \pm 1.5	1.0 \pm 0.8	NA

Tableau 6

*Doses de traitement bêtabloquant, extraites des caractéristiques cliniques.
D'après Abu-Zeitone A et al. JACC 2014.⁵⁴*

Dans une étude parue en 2000, on ne retrouvait pas de différence significative sur la survenue d'évènement cardiaque entre différentes doses de bêtabloquants (dose inférieure à la médiane de dose et dose supérieure à la médiane de dose puis doses croissantes de Propranolol en mg/kg). Cette étude était néanmoins limitée par le faible nombre de patients pour lesquels on disposait d'informations sur le traitement.⁴⁶ *Figure 35*

Figure 35



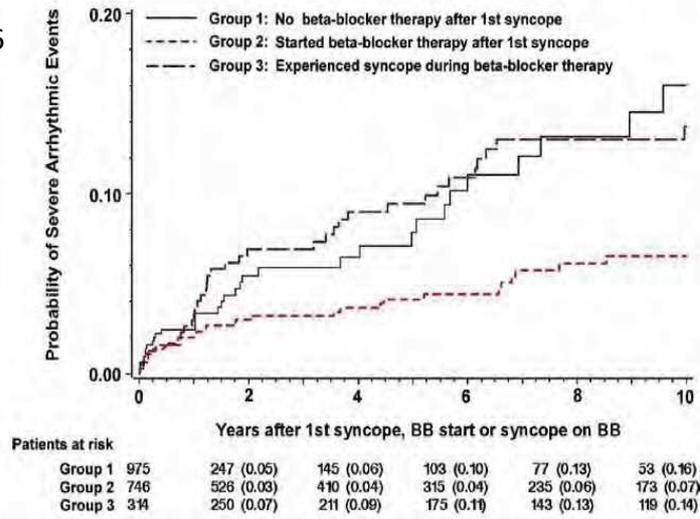
Pas de différence significative des taux d'évènements cardiaques cumulés par patient par an entre des doses de bêtabloquant inférieures à la médiane et supérieures à la médiane de dose puis entre des doses croissantes de Propranolol. D'après Moss AJ et al. Circulation 2000.⁴⁶

4.3 Le défibrillateur automatique implantable

L'efficacité du défibrillateur automatique implantable (DAI) sur la mortalité globale a été démontrée chez les patients LQTS avec un antécédent d'arrêt cardiaque ou de syncope sous traitement bêtabloquant avec une mortalité passant de 16% (suivi moyen 8 ans) sans à 1.3% (suivi moyen 3 ans) avec la prothèse.⁵⁵ Il est ainsi recommandé d'implanter un DAI (grade IB) chez les patients LQTS en prévention secondaire de la mort subite, en complément du traitement bêtabloquant (grade IB).²³

Cette implantation est à considérer chez les patients LQTS avec un antécédent de syncope ou de tachycardie ventriculaire sous traitement bêtabloquant à dose adaptée (grade IIaB) (sachant qu'il n'existe pas, comme vu précédemment, de recommandations sur une telle « dose adaptée »).²³ En effet, les patients ayant fait une syncope après l'initiation du traitement bêtabloquant ont 3,6 fois plus de risque de survenue d'évènement rythmique sévère par rapport à des patients ayant fait une syncope avant l'initiation du traitement bêtabloquant.⁵⁶ Figure 36

Figure 36



Risque cumulé d'évènements rythmiques sévères dans 3 groupes :

Groupe 1 syncope sans introduction de traitement bêtabloquant dans les suites

Groupe 2 syncope avec traitement bêtabloquant dans les suites sans récurrence

Groupe 3 récurrence de syncope sous traitement bêtabloquant.

La courbe de survie des patients symptomatiques sous traitement (groupe 3) rejoint celle des patients symptomatiques non traités (groupe 1).

D'après Jons C et al. JACC 2010⁵⁶

Le risque rythmique a également été évalué comme significativement plus élevé chez les patients porteurs d'un sous type 2 ou 3.⁴⁹ L'implantation d'un DAI est ainsi à considérer chez les patients asymptomatiques porteurs de la mutation pathogène dans les gènes *KCNH2* ou *SCN5A* quand le QTc est supérieur à 500 ms (grade IIbC).²³

La place du pacemaker est relativement limitée aux cas où une stimulation est nécessaire en raison de fortes doses de bêtabloquants ou dans le cas particulier des torsades de pointes pauses-dépendantes. Les autres implantations relèvent des indications conventionnelles de stimulation.

4.4 La sympathectomie

La sympathectomie est associée à une réduction significative de l'incidence des arrêts cardiaques récupérés et des syncopes chez les patients porteurs d'un LQTS à haut risque.⁵⁷ Elle peut ainsi être considérée chez les patients porteurs d'un LQTS symptomatique quand

les bêta bloquants sont inefficaces, mal tolérés ou contre-indiqués ; lorsque l'implantation d'un DAI est contre-indiquée ou refusée par le patient ou lorsqu'un patient traité par bêtabloquant reçoit de nombreuses thérapies appropriées délivrées par son DAI (grade IIaC).²³

Cette sympathectomie consiste en l'ablation de la moitié inférieure du ganglion stellaire gauche et des ganglions thoraciques T2 à T4. Elle conduit à une dénervation cardiaque adéquate, mais au prix d'effets indésirables parfois invalidants (syndrome de Claude Bernard Horner).

OBJECTIFS

Le traitement bêtabloquant a démontré son efficacité sur la réduction des évènements cardiovasculaires et de la mortalité chez les patients porteurs d'un LQTS. Il est actuellement recommandé devant tout LQTS clinique.

Il n'existe pas de données sur la posologie adéquate à délivrer aux patients pour leur assurer la meilleure protection rythmique pour le moins d'effets indésirables possible. Ces effets indésirables doivent en effet être limités car ils ont un impact négatif sur l'observance thérapeutique et par ce biais sur l'efficacité du traitement.

On retrouve principalement dans les études une titration du traitement bêtabloquant standardisée sur une dose poids en mg/kg. Or, la réponse au traitement bêtabloquant semble, chez deux patients pesant le même poids, pouvoir être très différente selon leur âge, leur sexe, leur condition physique, leur génotype.

Une évaluation de la relation dose-réponse au traitement bêtabloquant est ainsi nécessaire dans le LQTS pour guider le praticien dans sa prescription initiale. Et des analyses de l'impact des modifications posologiques sur la réponse thérapeutique seraient intéressantes pour aider à la titration.

L'objectif de cette étude est ainsi d'étudier la relation dose-réponse au traitement bêtabloquant dans la cohorte nantaise de patients porteurs d'un LQTS et de proposer une méthode de titration guidée par l'épreuve d'effort. Le Nadolol sera étudié du fait de son utilisation prépondérante.

1. Population étudiée

La population étudiée a été extraite de la base de données Integralis recensant de manière prospective de 1973 à 2017 tous les patients avec un diagnostic de syndrome du QT long congénital suivis dans le Centre de Référence des Maladies Rythmiques Héritaires de Nantes.

Etaient inclus rétrospectivement dans l'étude les patients issus de cette base suivis à Nantes, traités par Nadolol et ayant eu au moins une épreuve d'effort sous ce traitement.

Le diagnostic de LQTS était porté selon les recommandations de l'ESC 2015²⁴ décrites en introduction (2.1).

Le diagnostic pouvait ainsi être porté sur l'ECG de repos et l'histoire clinique personnelle ou familiale du patient. La mesure du QT était réalisée comme décrit en section 2.1 et corrigée selon la fréquence cardiaque par la formule de Bazett.^{24, 25}

Lorsque ceux-ci ne permettaient pas le diagnostic, des tests de provocation (test à l'adrénaline, épreuve d'effort et test de stress mental) étaient alors utilisés et sont explicités ci-après. Leur place dans la démarche diagnostique du LQTS est décrite précédemment en 2.2 et 2.3 de l'introduction.

Test à l'adrénaline

Le protocole utilisé est dérivé de celui proposé par Krahn et al.³¹, et exposé en Annexe 2. La perfusion d'adrénaline était débutée après 10 minutes de repos à la dose de 0,05 µg/kg/min (premier palier) par voie intraveineuse en administration continue chez un patient en décubitus dorsal. La dose était augmentée par paliers de 0.1 µg/kg/min toutes les 5 minutes pour une durée totale d'administration de 15 minutes. Une surveillance télémétrée était poursuivie pendant 30 minutes après l'arrêt de la perfusion. L'enregistrement ECG était continu avant, pendant et après le test.

Le critère permettant de retenir le diagnostic de syndrome du QT long était une augmentation de plus de 30 ms de l'intervalle QT mesuré.^{31, 32}

Le test était arrêté prématurément en cas de survenue d'un des critères de mauvaise tolérance suivants :

- Pression artérielle supérieure à 200/110 mmHg
- Fréquence cardiaque supérieure à 120 /min
- Troubles du rythme ventriculaire (soutenus ou non)
- Apparition d'ESV au-delà de 10 par minute
- Alternance de l'onde T
- Survenue de nausées et/ou de vomissements

Epreuve d'effort

Le test d'effort était réalisé sur bicyclette ergométrique, avec enregistrement continu d'un ECG 12 dérivations. La pression artérielle était prise au repos puis toutes les 2 minutes pendant le test. Le test débutait par un palier déterminé par le médecin selon la condition physique, l'âge, et le sexe du patient, suivi de paliers de 10 à 20 Watts augmentant progressivement toutes les minutes. Le patient effectuait un effort à raison de 60 tours de pédales par minute.

Les critères d'arrêt du test d'effort étaient l'atteinte de la FMT (220-âge du patient), l'apparition d'une fatigue musculaire ou d'une dyspnée, ou la survenue d'un des critères de mauvaise tolérance suivants :

- Pression artérielle supérieure à 260/120 mmHg
- Troubles du rythme ventriculaire (soutenus ou non)
- Apparition d'ESV au-delà de 10 par minute
- Alternance de l'onde T

Une période de récupération de 6 minutes après l'arrêt de l'effort était effectuée, pendant laquelle l'enregistrement continu de l'ECG et la prise de pression artérielle toutes les deux minutes étaient poursuivis. Les mesures étaient effectuées sur l'ECG de repos, sur les ECG enregistrés à chaque changement de palier, sur l'ECG au pic de l'effort et sur les ECG effectués à 1, 3, 4 et 6 minutes de récupération. Le QT était mesuré de la même manière que sur l'ECG de repos.^{24, 25}

Le critère permettant de retenir le diagnostic de LQTS était, comme pour le test à l'adrénaline, une augmentation de plus de 30 ms de l'intervalle QT mesuré.

Test de stress mental

Pour le test de stress mental, était réalisée une exposition à une pression psychologique pendant un enregistrement ECG continu. Les patients étaient installés en position couchée sans explications données sur le déroulement du test. Un ECG de repos était enregistré puis le test débutait par des questions de calcul mental. Des questions additionnelles adaptées au niveau d'éducation du patient étaient posées si l'état de stress psychologique n'était pas atteint. Ces questionnaires sont présentés en ANNEXE 3.

Une augmentation du QT supérieure à 11 ms était utilisée pour le diagnostic de LQTS.³³

Le diagnostic pouvait également être porté par l'identification d'une mutation pathogène du LQTS²³. L'ADN était extrait à partir d'un prélèvement sanguin périphérique obtenu par ponction veineuse. La recherche de variants génétiques était réalisée en fonction des données cliniques. En cas de phénotype clinique clair, une analyse directe par séquençage capillaire (denaturing high-performance liquid chromatography (dHPLC)-DNA sequencing) était réalisée dans le gène correspondant au phénotype. En cas de négativité de cette première analyse ou en l'absence d'orientation phénotypique, les variants génétiques étaient recherchés dans l'ensemble des gènes préalablement incriminés dans les arythmies héréditaires selon la technique de capture Haloplex™ comme précédemment décrit⁵⁸. En cas d'identification d'un variant génétique, la vérification du caractère pathogène de celui-ci était faite selon des critères communément admis⁵⁹. Chaque variant identifié était confirmé par séquençage capillaire sur un second prélèvement. Quand un variant était identifié dans une famille, celui-ci était directement recherché par séquençage capillaire chez les apparentés atteints ou du premier degré, selon les recommandations en vigueur.

2. Epreuves d'effort sous traitement

Les épreuves d'effort au cours du suivi, sous traitement bêtabloquant par Nadolol ont été réalisées selon les mêmes modalités que les épreuves d'effort servant au diagnostic du LQTS et décrites dans la section précédente.

Les critères d'arrêt étaient identiques.

Au CHU de Nantes, en accord avec les recommandations émises par le Consensus

d'experts sur les maladies cardiaques héréditaires de la filière Cardiogen (<http://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2017/03/Consensus-QT-long-def.pdf>), le traitement bêtabloquant est titré selon les résultats de l'épreuve d'effort et augmenté pour un objectif de fréquence cardiaque maximale n'excédant pas 70% de la FMT, à condition que sa tolérance soit bonne.

3. Recueil des données cliniques et génétiques

Les données cliniques et génétiques ont été collectées prospectivement et les données manquantes ont été complétées par analyse rétrospective des dossiers.

Le recueil du consentement des patients pour l'analyse de leurs données cliniques et génétiques a été réalisé après information claire, loyale et adaptée. Les données ont été reportées dans la base Integralis, permettant un accès sécurisé sur le Web et une anonymisation par attribution d'un numéro unique à chaque patient. Cette base de données est conforme à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 et a été approuvée par l'ensemble des comités d'éthique selon la réglementation en vigueur (CNIL, CCTIRS, CPP).

Ont été collectées les données suivantes :

- Données épidémiologiques : âge au diagnostic, sexe, propositus
- Données génétiques : gène muté si disponible
- Antécédents familiaux
- Symptômes
- Circonstances du diagnostic
- Examen ayant permis le diagnostic
- Traitement : type, doses (en mg et rapportées au poids en mg/kg), date d'introduction, modifications de dose, effets indésirables, inobservance thérapeutique
- Implantation d'un défibrillateur automatique
- Implantation d'un stimulateur cardiaque
- Sympathectomie
- Date du premier ECG, et du dernier ECG sous traitement bêtabloquant

- Données de toutes les épreuves d'effort disponibles pour chaque patient : dates des épreuves d'effort, type de traitement, dose (en mg et mg/kg), pourcentage de la FMT atteint, puissance atteinte en valeur absolue et en pourcentage de la puissance théorique (non applicable pour les enfants), cause de l'arrêt, survenue de troubles du rythme supra-ventriculaire, survenue de troubles du rythme ventriculaire
- Survenue d'évènements (syncope, tachycardie ventriculaire, arrêt cardiaque récupéré, mort subite) au cours du suivi, date de survenue, nombre d'évènements
- Suivi et dernier statut connu

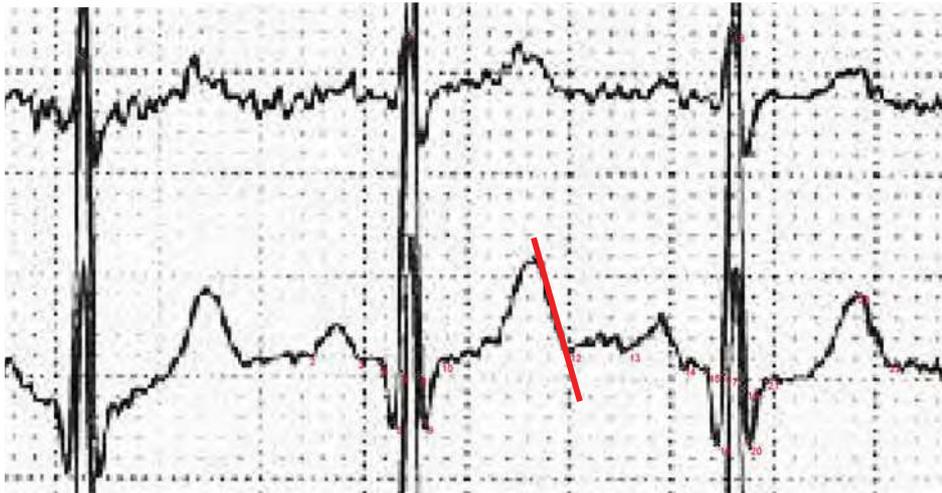
4. Analyse des ECG de repos et d'effort

Tous les ECG ont été analysés à l'aide du logiciel Image J (National Institute of Health, Bethesda, Maryland, <http://rsb.info.nih.gov/ij>).

Pour chaque patient, le premier ECG de repos disponible avant traitement bêtabloquant et le dernier ECG de repos sous traitement bêtabloquant étaient analysés. Concernant les ECG d'effort, étaient analysés les tracés de l'épreuve d'effort réalisée avant introduction du traitement bêtabloquant (si disponible) ainsi que les ECG d'effort de la première et de la dernière épreuve d'effort réalisées sous traitement bêtabloquant. Pour chaque tracé, les mesures ont été faites en récupération (à 4 minutes de récupération quand le tracé était disponible, à défaut le tracé le plus proche en récupération).

Étaient mesurés pour chaque ECG, via un calculateur sur tableur Excell : la fréquence cardiaque en battements par minute, l'espace PR en ms, la durée du QRS en ms, le TPE en ms et l'intervalle QT en ms. L'intervalle QT corrigé était calculé à l'aide de la formule de Bazett. La mesure de l'intervalle QT a été effectuée de préférence en D2 ou V5 et les mesures étaient moyennées sur 2 cycles cardiaques.^{24, 25} *Figure 37*

Figure 37



Exemple d'analyse d'un tracé ECG via le logiciel Image J

5. Etude de la réponse au traitement et aide à la titration

Pour étudier la relation dose-réponse au traitement bêtabloquant ont été analysées, pour chaque épreuve d'effort sous Nadolol, la dose en mg/kg reçue par le patient au moment de l'examen et la fréquence cardiaque maximale à l'effort atteinte en pourcentage de la FMT. Ont été utilisées pour cette analyse uniquement les épreuves d'effort pour lesquelles on disposait de la dose poids de Nadolol reçue par le patient au moment de l'examen et de la fréquence cardiaque maximale (en pourcentage de FMT) atteinte par le patient à l'effort.

Pour l'étude de la variabilité interindividuelle de la réponse au traitement, ont été analysées les doses de traitement et les pourcentages de FMT atteint pour l'ensemble des patients. Une corrélation entre ces deux variables a été recherchée.

Pour les patients ayant eu au moins eu deux épreuves d'effort sans données manquantes sous traitement, des profils de réponse au traitement (nécessité de fortes doses de NADOLOL ou de faibles doses pour atteindre un pourcentage de FMT donné) ont été recherché. Pour chaque pourcentage de FMT (45-49%, 50-54%, 55-59%, 60-64%, 65-69%, 70-74%, 75-79%, 80-84%, 85-89%), la médiane des doses reçues par les patients qui ont atteint

ce pourcentage de FMT à l'effort maximal lors d'une de leurs épreuves d'effort a été calculée. Pour chaque pourcentage de FMT, les patients recevant une dose inférieure à la médiane pour atteindre cette fréquence cardiaque maximale à l'effort ont été considérés comme ayant une « super réponse » au traitement bêtabloquant et les patients recevant une dose supérieure à la médiane pour atteindre cette même fréquence cardiaque maximale à l'effort ont été considérés comme ayant une « sous réponse » au traitement bêtabloquant.

La constance pour chaque patient de cette réponse au traitement sur les différentes épreuves d'effort qu'il a réalisé (toujours besoin de doses inférieures à la médiane ou de doses supérieures à la médiane) a été établie pour distinguer des profils de sous répondeurs et de sur répondeurs au traitement par Nadolol. Les facteurs cliniques, électrocardiographiques et génétiques associés aux différents profils de réponse ont été recherchés.

Enfin, la variabilité intra individuelle de la réponse au traitement a été étudiée.

Pour cela, a été analysée pour chaque patient la relation entre la variation de dose de traitement en mg/kg et la variation de la fréquence cardiaque maximale d'effort en pourcentage de la FMT. Une corrélation entre ces variables a été recherchée. Dans ce but, ont été étudiés uniquement les patients avec au moins 3 épreuves d'effort sous traitement pour lesquelles on disposait de l'ensemble des données (doses en mg/kg et fréquence cardiaque maximale d'effort en pourcentage de la FMT).

D'autres facteurs corrélés à la variation de la fréquence cardiaque maximale d'effort ont été recherchés.

Un modèle statistique d'aide à la titration (prédiction de la variation du pourcentage de FMT en fonction de la variation de dose de Nadolol en mg/kg) a ensuite été construit.

6. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été présentées par leur moyenne et leur écart-type ou par leur médiane et leur valeur minimale et maximale selon leur distribution. Les variables qualitatives ont été présentées en effectifs et pourcentages.

Le logiciel statistique utilisé était SAS version 9.4. Le seuil de significativité était fixé à

0,05.

Les tests de Mann Whitney ou de Kruskal Wallis (pour les comparaisons de plus de 2 groupes) ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives. Le test du Chi2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives.

Les corrélations entre les variables quantitatives ont été analysées avec le Rho de Spearman. Le test statistique associé est $H_0 : \rho=0$.

Des analyses exploratoires par régression linéaire (univariée et multivariée) ont permis de construire un modèle statistique sur la variable à expliquer Delta FMT (variation du pourcentage de la FMT).

RESULTATS

1. Description de la population

De 1973 à 2017, 344 patients ont été suivis au Centre de Référence des Maladies Rythmiques Héritaires du CHU de Nantes pour un LQTS.

Parmi ces patients, 95 (52,6 % d'hommes, âge médian au premier ECG 15 ans) ont effectué au moins une épreuve d'effort sous NADOLOL et ont donc pu être inclus dans l'étude. 41% de ces patients étaient porteurs d'une mutation dans le gène *KCNQ1*, 30,5% dans le gène *KCNH2*. 32 patients (33,7%) étaient symptomatiques au diagnostic, dont 28 (29,5%) avaient présenté une syncope ou un arrêt cardiaque récupéré.

L'ensemble des caractéristiques de la population sont présentées en *tableau 7*. Le suivi médian après le premier ECG était de de 5,7 ans [0,2 ; 25,8].

87 ECG de repos avant introduction du traitement bêtabloquant ont pu être analysés, et 94 après introduction du traitement bêtabloquant. L'analyse de ces ECG présentée en *tableau 8* montrait une réduction significative de la fréquence cardiaque sous Nadolol. On retrouvait également une réduction significative de la durée du QT corrigé mais pas de la mesure du QT, ni du TPE. Etait également retrouvé un allongement significatif de l'espace PR mais restant dans les limites de la normale.

Caractéristiques des ECG de repos avant et sous traitement bêtabloquant

Tableau 8

	Avant bêtabloquant n=87	Sous bêtabloquant n=94	p-value
FC, bpm	77 +/- 21	60 +/- 12	<0,0001
Durée PR, ms	142 +/- 26	151 +/- 25	0,0187
Durée QRS, ms	82 +/- 18	82 +/- 21	1
Durée QT, ms	424 +/- 61	445 +/- 50	0,3625
Durée QTc, ms	469 +/- 46	439 +/- 38	<0,0001
TPE, ms	83 +/- 34	78 +/- 27	0,273

ECG : électrocardiogramme, FC : fréquence cardiaque, TPE : intervalle sommet de l'onde T fin de l'onde T

Tableau 7

Caractéristiques cliniques de la population

Sexe masculin, n (%)	50 (52,6)
Propositus, n (%)	39 (41,0)
LQTS familial, n (%)	70 (73,7)
ATCD familial de TV/FV/MS avant 50 ans au 1er ou 2nd degré, n (%)	10 (10,5)
Circonstances de découverte, n (%)	
ECG systématique	10 (10,5)
Enquête familiale	51 (53,7)
Symptomes	24 (25,3)
Symptome le plus grave avant diagnostic, n (%)	
Palpitations	4 (4,2)
Lipothymies	0
Syncope	25 (26,3)
ACR récupéré	3 (3,2)
Aucun	63 (66,3)
Test ayant permis le diagnostic, n (%)	
ECG	69 (72,6)
Holter	1 (1,0)
Epreuve d'effort	24 (25,3)
Mental stress	9 (9,5)
Test adrénaline	21 (22,1)
Test génétique	8 (8,4)
Analyses génétiques, n(%)	
Mutation dans <i>KCNQ1</i>	39 (41)
Mutation dans <i>KCNH2</i>	29 (30,5)
Mutation dans <i>SCN5A</i> et <i>KCNQ1</i>	1 (1,0)
Mutation dans <i>KCNJ2</i>	1 (1,0)
Recherche négative	9 (9,5)
Evènements avant traitement bêtabloquant	27 (28,4)
ACR récupéré	4 (4,2)
Syncope	20 (21,0)
TV/FV	3 (3,2)
Implantation DAI, n (%)	7 (7,4)
Implantation PM, n (%)	4 (4,2)
Sympatectomie, n (%)	0

ACR : arrêt cardio-respiratoire, ATCD : antécédent, DAI : défibrillateur automatique implantable, ECG : électrocardiogramme, FV : fibrillation ventriculaire, MS : mort subite, PM : pace maker, TV : tachycardie ventriculaire

2. Analyse des épreuves d'effort

59 épreuves d'effort avant introduction du traitement bêtabloquant et 337 épreuves d'effort sous traitement bêtabloquant ont été analysées. 59 (62%) patients ont eu au moins une épreuve d'effort avant traitement et une épreuve d'effort sous traitement. Le nombre médian d'épreuves d'effort sous traitement par patient était de 3 [1 ; 15]. L'âge médian à la première épreuve d'effort sous traitement est 17,5 ans [5,3 ; 64,7].

La fréquence cardiaque maximale à l'effort a diminué de 88% de la FMT à 69% de la FMT sous traitement bêtabloquant ($p < 0,0001$). Elle baissait également, mais de manière non significative, entre la première épreuve d'effort sous traitement et la dernière épreuve d'effort sous traitement (72 +/- 9 % de la FMT contre 69 +/- 7 % de la FMT $p = 0,0536$).

On ne retrouvait pas de différence de survenue de troubles du rythme à l'effort entre les examens réalisés avant et après l'introduction du traitement bêtabloquant.

Les caractéristiques des épreuves d'effort sont détaillées dans le *tableau 9*.

Caractéristiques des épreuves d'effort avant et sous traitement bêtabloquant

Tableau 9	Avant bêtabloquant n=59	Sous bêtabloquant n=337	p-value
Pourcentage de la FMT atteint, %	88 +/- 11	69 +/- 8	<0,0001
Troubles du rythme, n (%)			
ESV isolées	7 (11,9)	34 (10,1)	0,676
TV	0	0	
FV	0	0	
ESA	4 (6,8)	9 (2,7)	0,1049
FA	0	4 (1,2)	0,3983
Cause d'arrêt, n (%)			
Fatigue musculaire	42 (71,2)	261 (77,4)	0,3009
Douleurs articulaires	2 (3,4)	6 (1,8)	0,423
Dyspnée	4 (6,8)	51 (15,1)	0,0892
Douleur thoracique	0	1 (0,3)	0,674
Troubles du rythme ventriculaire	0	2 (0,6)	0,5513
Troubles du rythme supra-ventriculaire	0	0	

ESA : extrasystoles atriales, ESV : extrasystoles ventriculaires, FA : fibrillation atriale, FMT : fréquence maximale théorique, FV : fibrillation ventriculaire, TV : tachycardie ventriculaire

Les paramètres ECG des épreuves d'effort ont été analysés en moyenne à 3,6 +/- 0,7 minutes de récupération et sont présentés dans les *tableaux 10 et 11*. 57 ECG en récupération avant traitement et 129 sous traitement étaient disponibles pour analyse.

Caractéristiques de l'ECG de récupération avant et sous traitement bêtabloquant

Tableau 10	Avant bêtabloquant (n=57)	Sous bêtabloquant (n=129)	p-value
FC, bpm	104 +/- 20	83 +/- 14	<0,0001
Durée PR, ms	142 +/- 21	155 +/- 29	0,0026
Durée QRS, ms	79 +/- 13	82 +/- 15	0,1925
Durée QT, ms	359 +/- 52	407 +/- 60	<0,0001
Durée QTc, ms	466 +/- 45	474 +/- 52	0,3155
TPE, ms	74 +/- 22	73 +/- 21	0,7683

FC : fréquence cardiaque, QTc : intervalle QT corrigé selon la formule de Bazett, TPE : intervalle sommet de l'onde T fin de l'onde T

Caractéristiques de l'ECG de récupération de la première et de la dernière épreuve d'effort sous traitement bêtabloquant

Tableau 11

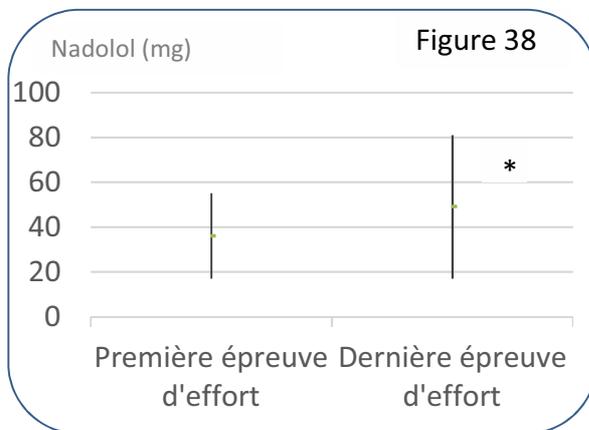
	Première sous bêtabloquant (n=81)	Dernière sous bêtabloquant (n=48)	p-value
FC, bpm	82 +/- 15	84 +/- 11	0,4229
Durée PR, ms	154 +/- 31	156 +/- 24	0,7018
Durée QRS, ms	81 +/- 16	84 +/- 13	0,273
Durée QT, ms	410 +/- 63	402 +/- 54	0,4642
Durée QTc, ms	475 +/- 51	472 +/- 53	0,7508
TPE, ms	71 +/- 20	76 +/- 22	0,1885

FC : fréquence cardiaque, QTc : intervalle QT corrigé selon la formule de Bazett, TPE : intervalle sommet de l'onde T fin de l'onde T

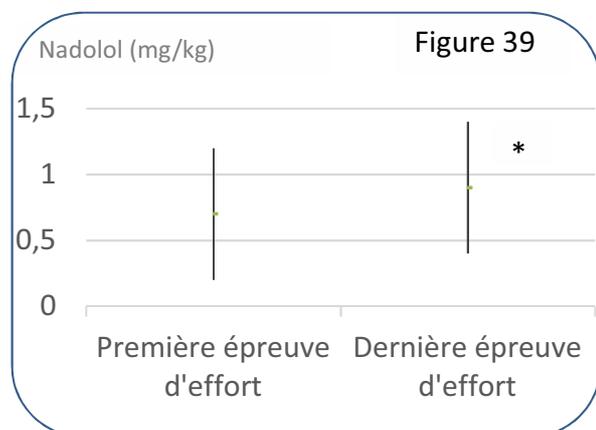
Sous traitement bêtabloquant on observait, sur les ECG en récupération, une réduction significative de la fréquence cardiaque (83 bpm contre 104 bpm p<0,0001), une augmentation de la durée du PR (155 ms contre 142 ms p=0,0026) restant dans les limites de la normale et un allongement du QT (407 contre 359 p<0,0001) sans modification du QTc par rapport aux données avant introduction du traitement. Il n'y avait pas de différences entre les ECG en récupération de la première et de la dernière épreuve d'effort réalisée sous traitement bêtabloquant.

3. Le traitement bêtabloquant

Tous les patients étaient traités par NADOLOL. Les doses ont été augmentées au cours du suivi, passant en moyenne de 36 +/- 19 mg à 49 +/- 32 mg par jour ($p=0,0017$). Ce résultat était donc retrouvé pour les doses en valeur absolue mais également pour les doses ajustées au poids : augmentation de 0,7 +/- 0,5 mg/kg lors de la première épreuve d'effort sous traitement à 0,9 +/- 0,5 mg/kg en moyenne lors de la dernière épreuve d'effort sous traitement ($p=0,0149$). Figures 38 et 39



Evolution de la dose de Nadolol en mg entre la première et la dernière épreuve d'effort sous traitement.



Evolution de la dose de Nadolol en mg/kg entre la première et la dernière épreuve d'effort sous traitement.

16 patients (16,8%) ont présenté des effets indésirables liés au traitement bêtabloquant : 12 (12,6%) de l'asthénie, 3 (3,2%) de l'hypotension orthostatique, 1 (1%) de la dysfonction érectile et 1 (1%) de la bradycardie. Ces effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement dans 1 cas et à la baisse du traitement pour 11 patients. 7 (7,4%) patients ont présenté des problèmes d'observance thérapeutique (dont 1 avait présenté un effet indésirable lié au traitement à type d'asthénie).

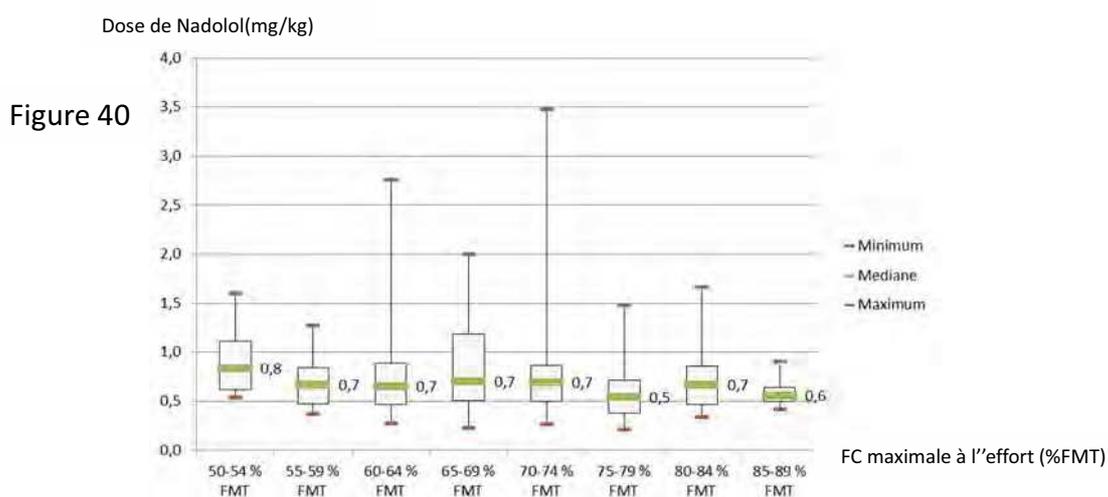
4. Relation dose réponse à l'effort

4.1 Variabilité inter individuelle de la réponse au traitement

Pour l'étude de la relation dose réponse au traitement, ont été analysées 210 épreuves d'effort réalisées chez 90 des 95 patients inclus.

Sont reportées en *figure 40* pour chaque fréquence cardiaque maximale d'effort exprimée en pourcentage de la FMT, les doses (moyennes, minimales et maximales) de Nadolol reçues par les patients.

Diagramme en boîte représentant pour chaque fréquence cardiaque maximale atteinte à l'effort (en pourcentage de la FMT) les doses de Nadolol reçues par les patients (en mg/kg)

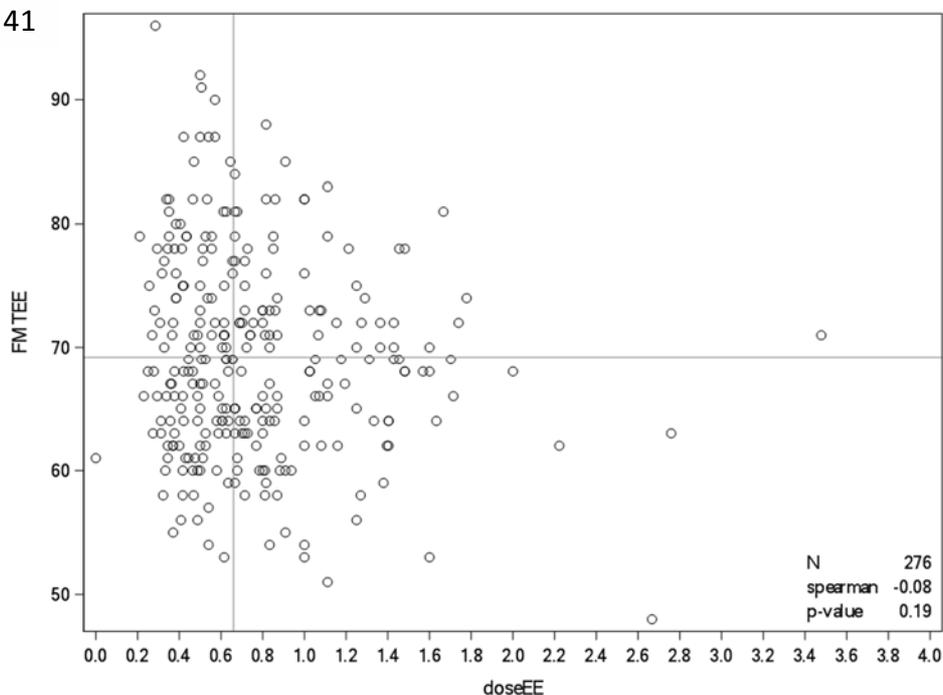


On observe que pour une même réponse (fréquence cardiaque maximale à l'effort en pourcentage de la FMT), des doses différentes de Nadolol pouvaient être nécessaires. Cela suggère une variabilité inter individuelle de la réponse au traitement bêtabloquant : une dose donnée de Nadolol en mg/kg ne donne pas toujours le même bêta blocage à l'effort.

Ceci a été confirmé, comme présenté en *figure 41*, par l'absence de corrélation entre la dose en mg/kg de Nadolol et la fréquence cardiaque maximale atteinte à l'effort en pourcentage de la FMT ($p=0,19$).

Nuage de points présentant la relation entre la FC maximale atteinte à l'effort en pourcentage de la FMT et la dose de Nadolol en mg/kg : absence de corrélation entre ces deux variables ($p=0.19$)

Figure 41



4.2 Identification de profils de réponse au traitement

56 patients ont effectué au moins deux épreuves d'effort pour lesquelles on dispose d'informations complètes sur la dose en mg/kg et la fréquence cardiaque maximale en pourcentage de la FMT. Le nombre moyen d'épreuve d'effort par patient était 3 +/- 1.

Parmi ces patients, 32 (59 %) avaient une réponse constante au traitement bêtabloquant (toujours besoin de doses supérieures ou de doses inférieures à la médiane de dose pour l'obtention d'un pourcentage de FMT donné). Les 22 autres patients (41%) avaient une réponse variable au traitement d'une épreuve d'effort à l'autre. Ceux-ci étaient en moyenne plus jeunes (13,1 +/- 7,1 ans contre 19,6 +/- 14,3 ans lors de la première épreuve d'effort sous traitement, $p=0,0049$) et sur l'ECG en récupération, la réduction de leur fréquence cardiaque sous traitement bêtabloquant était moins importante (10 +/- 27 contre

29 +/- 27 bpm, p=0,012). Il n'y avait pas d'autre différence significative entre ces deux groupes.

On a mis en évidence, pour les 32 patients présentant une réponse constante au traitement, deux profils différents :

- Des patients sous répondeurs au traitement (n=18) qui nécessitaient des doses systématiquement supérieures à la médiane de dose pour l'obtention d'une fréquence cardiaque maximale (exprimée en pourcentage de la FMT) donnée.
- Des patients super répondeurs au traitement (n=15) qui eux nécessitaient des doses inférieures à la médiane de dose pour l'obtention d'une fréquence cardiaque maximale (exprimée en pourcentage de la FMT) donnée.

Les patients correspondants à ces deux profils de réponse au traitement avaient des caractéristiques différentes. Les super répondeurs étaient majoritairement des patients avec un LQTS1 (mutation dans le gène KCNQ1, p=0,001) et des femmes (60%). Les sous répondeurs étaient principalement des LQTS2 (61% de mutation dans le gène KCNH2, p=0,006), et à 67% des hommes.

Les différentes caractéristiques attachées à ces deux groupes sont présentées dans le *tableau 12*. Les autres différences significatives entre les deux groupes étaient, chez les super répondeurs par rapport aux sous répondeurs, un QT sur l'ECG de repos sous Nadolol plus allongé (p=0,013), un TPE sur l'ECG de récupération sous traitement inférieur (p=0,042) et une plus grande réduction de fréquence cardiaque en récupération sous traitement (réduction de 24 +/- 34 bpm contre 2 +/- 22 bpm, p=0,032).

A noter qu'aucun des patients du groupe sous répondeurs ne présentait d'inobservance thérapeutique : la sous-réponse au traitement (nécessité de doses supérieures à la médiane pour l'obtention d'un pourcentage de FMT donné) observée chez ces patients lors de l'épreuve d'effort n'était donc pas liée à une mauvaise prise du Nadolol.

La dose moyenne de Nadolol reçue par les super répondeurs était 0,4 +/- 0,1 mg/kg alors que la dose moyenne reçue par les sous répondeurs était 1,2 +/- 0,5 mg/kg (p<0,0001), pour l'obtention en moyenne d'un pourcentage de FMT similaire (67 +/- 8 % de la FMT dans le premier groupe et 71 +/- 8 % de la FMT dans le second groupe, p=0,1627).

*Caractéristiques cliniques, génétiques, électrocardiographiques de repos et d'effort
des patients super répondeurs et des patients sous répondeurs*

Tableau 12

	Super répondeurs n=15	Sous répondeurs n=18	p-value
Age moyen première épreuve d'effort, années	19,7 +/- 14,6	19,6 +/- 14,5	0,984
Sexe masculin, n (%)	6 (40)	12 (66,7)	0,131
Mutation dans KCNQ1, n (%)	10 (66,7)	2 (11,1)	0,001
Mutation dans KCNH2, n (%)	2 (13,3)	11 (61,1)	0,006
Inobservance thérapeutique, n (%)	4 (26,7)	0	0,021
Effets indésirables, n (%)	4 (26,7)	3 (16,7)	0,491
Pratique du sport, n (%)	5 (33,3)	7 (38,9)	0,743
ECG repos			
Avant Nadolol			
FC, bpm	72 +/- 12	81 +/- 24	0,197
QT, ms	431 +/- 54	403 +/- 51	0,136
QTc, ms	470 +/- 50	456 +/- 34	0,348
TPE, ms	72 +/- 26	78 +/- 29	0,540
Sous Nadolol			
FC, ms	58 +/- 9	64 +/- 12	0,121
QT, ms	456 +/- 30	422 +/- 42	0,013
QTc, ms	445 +/- 26	432 +/- 33	0,225
TPE, ms	71 +/- 26	79 +/- 28	0,405
Différence de FC avant et sous traitement, bpm	15 +/- 14	17 +/- 19	0,738
ECG effort			
Avant Nadolol			
FC, bpm	98 +/- 25	94 +/- 25	0,650
QT, ms	397 +/- 63	378 +/- 46	0,085
QTc, ms	497 +/- 49	463 +/- 34	0,325
TPE, ms	68 +/- 76	76 +/- 19	0,669
Sous Nadolol			
FC, ms	78 +/- 13	86 +/- 12	0,076
QT, ms	411 +/- 29	387 +/- 43	0,076
QTc, ms	465 +/- 34	461 +/- 40	0,762
TPE, ms	65 +/- 12	79 +/- 23	0,042
Différence de FC avant et sous traitement, bpm	24 +/- 34	2 +/- 22	0,032

ECG : électrocardiogramme, FC : fréquence cardiaque, QTc : intervalle QT corrigé selon la formule de Bazett,
TPE : intervalle sommet de l'onde T fin de l'onde T

4.3 Variabilité intra individuelle et aide à la titration du traitement

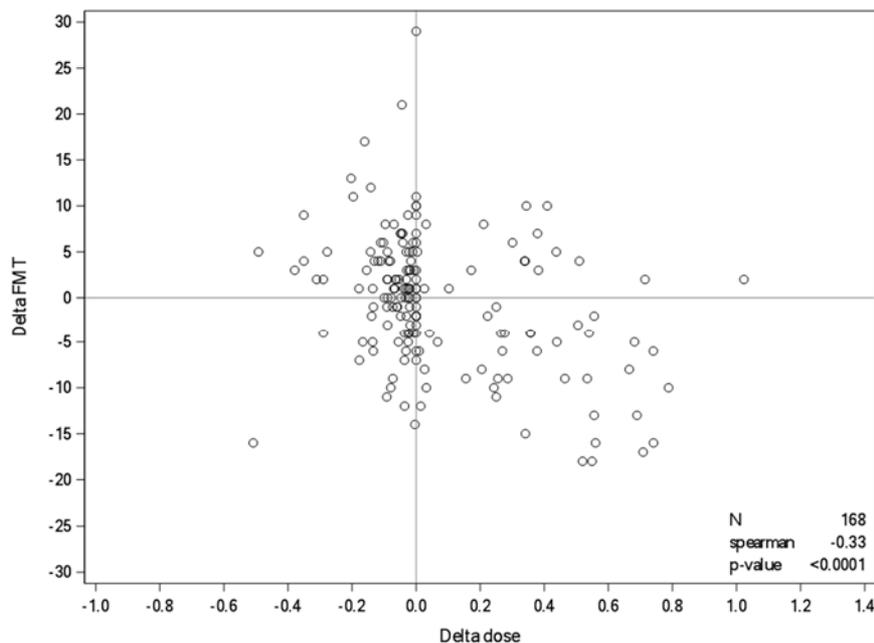
A ensuite été étudiée pour chaque patient, la relation entre la variation de la FC maximale atteinte à l'effort (en pourcentage de la FMT) et la variation de la dose de Nadolol en mg/kg d'une épreuve d'effort à l'autre.

Pour cela, les patients avec au moins trois épreuves d'effort sous traitement ont été

analysés (n=42 patients pour 168 épreuves d'effort). Il existait une corrélation négative entre ces deux variables ($p < 0,0001$) comme présenté en *figure 42* (baisse de dose associée à une augmentation du pourcentage de la FMT atteint et augmentation de dose associée à une baisse du pourcentage de la FMT atteint).

Nuage de points montrant la corrélation négative entre variation de pourcentage de FMT et variation de dose de Nadolol en mg/kg

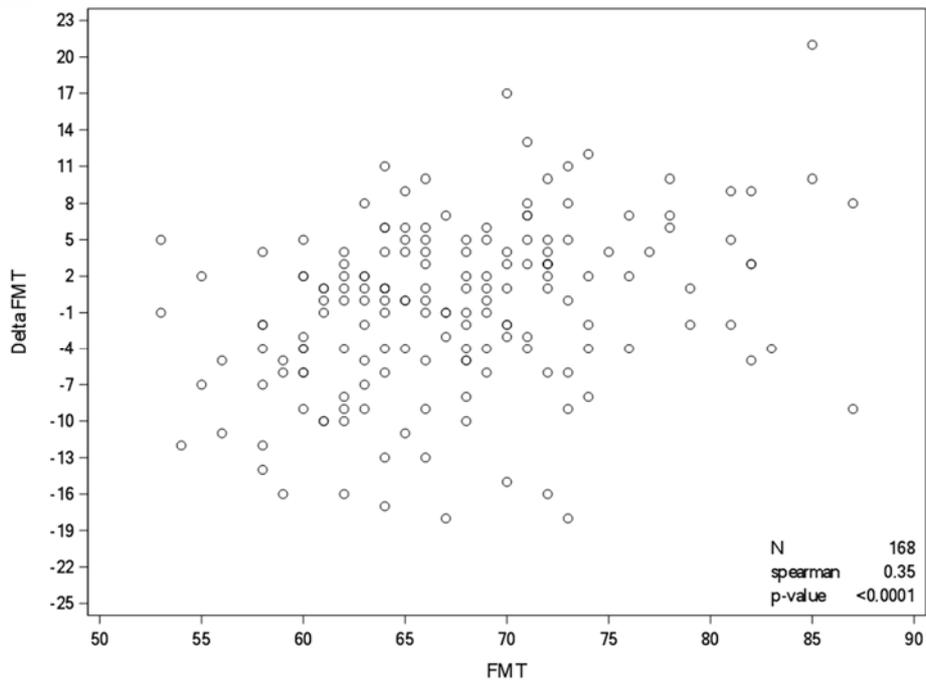
Figure 42



La variation du pourcentage de FMT entre deux épreuves d'effort était également corrélée au pourcentage de FMT atteint lors de la première des deux épreuves d'effort ($p < 0,0001$). *Figure 43*. Aucun autre facteur (caractéristiques des patients, données génétiques, paramètres ECG de repos et d'effort) n'était retrouvé comme significativement associé à la variation de la fFC maximale à l'effort exprimée en pourcentage de FMT.

Nuage de points montrant l'existence d'une corrélation entre la variation de pourcentage de FMT et le pourcentage de la FMT atteint initialement à l'effort

Figure 43



Ces corrélations ont permis la construction d'un modèle statistique permettant de prédire la variation de la FC maximale atteinte à l'effort en pourcentage de la FMT, deltaFMT, en fonction de la variation de dose deltadose en mg/kg (entre la dose lors de l'épreuve d'effort et la nouvelle dose prescrite) et de la FC maximale à l'épreuve effort en pourcentage de la FMT, FMTEE, selon la formule suivante $\text{deltaFMT} = -33 + 0.49\text{FMTEE} - 12\text{deltadose}$. *Tableau 13*

Analyses exploratoires par régression linéaire pour la construction du modèle statistique sur la variable à expliquer Delta FMT

Tableau 13

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	-33,03879735	4,40965591	-7,49	<0,0001
FMTEE	0,49393446	0,06521148	7,57	<0,0001
deltadose	-12,44135711	1,69393243	-7,34	<0,0001

Deltadose : variation de la dose de Nadolol en mg/kg,
 FMTEE : pourcentage de FMT atteint à l'effort maximal lors de l'épreuve d'effort

Ce modèle nous a donc permis de prédire la variation de réponse au traitement à attendre de chaque modification de posologie selon la réponse obtenue à l'épreuve d'effort.

Une table a ainsi pu être construite et montre pour chaque pourcentage de FMT atteint lors de l'épreuve d'effort et pour chaque augmentation ou diminution de dose prescrite en mg/kg, la variation prédite (augmentation ou diminution) du pourcentage de FMT. Sa version arrondie et simplifiée est présentée en *tableau 14*. Les tables complètes non simplifiées sont présentées en annexe 4.

Table simplifiée de prédiction pour chaque fréquence cardiaque maximale d'effort de la variation du pourcentage de FMT en fonction des modifications de dose de Nadolol

Tableau 14

deltadose (mg/kg) \ FMTEE	-2	-1,8	-1,6	-1,4	-1,2	-1	-0,8	-0,6	-0,4	-0,2	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,4	1,6	1,8	2	2,2	
50%	20	10	10	10	10	0	0	0	0	0													
55%	20	20	10	10	10	10	0	0	0	0													
60%	20	20	20	10	10	10	10	0	0	0	0												
65%					10	10	10	10	0	0	0	0											
70%						10	10	10	10	0	0	0	0	-10	-10	-10	-10						
75%											0	0	0	0	-10	-10	-10	-10					
80%												0	0	0	0	-10	-10	-10	-10	-20	-20	-20	-20
85%													0	0	0	0	-10	-10	-10	-10	-20	-20	-20
90%														0	0	0	0	-10	-10	-10	-10	-20	-20

	Augmentation du pourcentage de la FMT de 20 points
	Augmentation du pourcentage de la FMT de 10 points
	Baisse du pourcentage de la FMT de 10 points
	Baisse du pourcentage de la FMT de 20 points

Deltadose : variation de la dose de Nadolol en mg/kg (baisse ou augmentation), FMT : fréquence maximale théorique, FMTEE : pourcentage de FMT atteint à l'effort maximal lors de l'épreuve d'effort

6. Suivi

Au terme d'un suivi médian de 2,9 ans [0 ; 13,5] après la première épreuve d'effort sous traitement, 3 patients (3,2%) ont présenté un évènement sous traitement bêtabloquant : un a présenté une tachycardie ventriculaire et deux des épisodes de fibrillation ventriculaire.

Ces 3 évènements sont survenus chez des patients à haut risque (antécédent de syncope ou d'arrêt cardiaque récupéré). L'étude des 28 patients à haut risque de l'étude

retrouvait 10,7% d'évènement sur un suivi médian de 4,7 ans [1,3 ; 18,2].

Le premier patient, porteur d'un LQTS7, a présenté une tachycardie ventriculaire soutenue sous traitement bêtabloquant à l'âge de 47 ans. Deux épreuves d'effort avaient été réalisées sous Nadolol avant la survenue de l'évènement mais n'ont pas pu être analysées du fait de données manquantes. Cet épisode rythmique est survenu dans un contexte d'inobservance thérapeutique.

Le deuxième patient a présenté à l'âge de 16 ans une fibrillation ventriculaire sous bêtabloquant. Son profil de réponse au traitement, après analyse des 4 épreuves d'effort qu'il a réalisées sous Nadolol, était de type « super répondeur » au traitement. L'épreuve d'effort réalisée huit mois avant l'évènement, sous 0,4 mg/kg de Nadolol, retrouvait d'ailleurs une fréquence maximale d'effort dans les objectifs à 67% de la FMT mais l'évènement rythmique est là aussi survenu dans un contexte d'inobservance thérapeutique.

La troisième patiente a présenté à l'âge de 18 ans une fibrillation ventriculaire sous traitement bêtabloquant. L'épreuve d'effort réalisée sous 0,7 mg/kg de Nadolol 13 mois avant l'évènement retrouvait une fréquence maximale d'effort en dessous de l'objectif, à 72% de la FMT. Il y avait une bonne observance du traitement bêtabloquant, qui était donc vraisemblablement sous dosé. L'analyse des deux épreuves d'effort réalisées sous traitement indiquait un profil de type « sous répondeur » au traitement. La posologie de Nadolol, dans les suites de la fibrillation ventriculaire a été portée à 2,8 mg/kg (fréquence maximale d'effort atteinte sous cette dose à 63% de la FMT) sans récurrence d'évènement rythmique à 2,6 années de suivi.

DISCUSSION

A partir de la population de patients porteurs d'un LQTS suivis au centre de référence des Maladies Rythmiques Héritaires du CHU de Nantes, ont été étudiées la relation dose réponse au traitement par Nadolol et l'aide à la titration pouvant être apportée par l'épreuve d'effort.

Il n'existe pas de recommandations à l'heure actuelle concernant la dose initiale de bêtabloquant à prescrire à ces patients ni d'outil pour aider à sa titration. Il s'agit de la première étude s'intéressant à ce sujet.

A été démontrée l'absence de concordance entre la dose de Nadolol en mg/kg et la fréquence cardiaque maximale en pourcentage de la FMT atteinte à l'épreuve d'effort, témoignant d'une variabilité interindividuelle de la réponse au traitement bêtabloquant dans cette pathologie. On ne peut ainsi pas savoir a priori si la dose de traitement prescrite sera efficace car on ne peut pas prédire la réponse d'un patient donné en fonction de la dose qu'il reçoit (une même dose poids correspond à plusieurs niveaux de bêta blocage différents).

Deux profils de réponse au traitement ont été décrits et ont été présentés par des patients (super répondeurs et sous répondeurs au traitement) dont les caractéristiques différaient. Ceci apporte une aide au choix de la dose initiale de traitement à prescrire : plutôt faible de l'ordre de 0,4 mg/kg dans le LQTS1 (en particulier s'il s'agit d'une femme, même si cette association n'était pas statistiquement significative) et plutôt élevée de l'ordre de 1,2 mg/kg dans le LQTS2 (en particulier s'il s'agit d'un homme, même si cette association n'était pas non plus statistiquement significative). Les données électrocardiographiques de base sans et sous traitement ne nous donnaient pas d'informations supplémentaires facilement utilisables permettant d'anticiper le profil de réponse au traitement (différence de durée de QT sur l'ECG de repos sous Nadolol non retrouvée sur la mesure corrigée, différence de TPE de mesure difficile). La réduction importante (de 24 bpm en moyenne dans l'étude) de la fréquence cardiaque sur l'ECG de récupération entre l'épreuve d'effort faite avant traitement et l'épreuve d'effort faite sous traitement était également associée à un profil de super répondeur au traitement et peut être facilement évaluée. Chez l'enfant, la

dose à laquelle débiter le traitement semble difficile à prévoir : une variabilité importante de la réponse au traitement était retrouvée d'une épreuve d'effort à l'autre. La dose moyenne reçue par ces patients qui présentaient une labilité de réponse au traitement dans l'étude était 0,8 mg/kg.

A ensuite été étudiée pour chaque patient l'effet des changements de dose sur la réponse au traitement. Une corrélation entre changement de dose et variation de fréquence cardiaque maximale à l'effort a été mise en évidence démontrant l'absence de variabilité intra individuelle de réponse au traitement. De ce constat, un modèle prédictif a été élaboré permettant la construction de tables pratiques permettant après une première épreuve d'effort sous traitement, de connaître les modifications posologiques (baisse de dose ou augmentation de dose) à effectuer pour obtenir la réponse thérapeutique souhaitée (objectif de fréquence cardiaque maximale à l'effort inférieure à 70% de la FMT).

La population étudiée

La population étudiée était hétérogène et représente bien l'ensemble des patients LQTS. Ont été inclus des enfants, des adolescents et des adultes, plusieurs sous types de LQTS, des patients à haut risque (avec un antécédent d'évènement rythmique) et des patients asymptomatiques. Seuls les patients avec une indication de traitement bêtabloquant ont été inclus (QT corrigé en moyenne à 469 ms sur l'ECG de repos dans l'étude). Seulement 9% de nos patients n'avaient pas de mutation dans les gènes connus comme impliqués dans le LQTS contre 30% des LQTS dans la littérature³. Cette différence est probablement liée au fait que 53% de notre population a été diagnostiquée dans le cadre d'une enquête familiale avec ainsi une sur représentation de patients mutés LQTS1 (41% contre 36% dans la littérature¹¹) et LQTS2 (30.5% contre 19% dans la littérature¹¹). Aucun patient LQTS3 n'a été inclus. En effet, dans ce sous type, l'efficacité du traitement bêtabloquant est discutée.⁴⁹

La survenue d'évènements rythmiques dans notre population est comparable aux données de la littérature. L'incidence dans l'étude était de 0.6% par an, elle est décrite dans l'étude de Vincent GM et al. à 0.55% par an (étaient comptabilisés comme évènement uniquement les arrêts cardiaques et morts subites et dans une population uniquement

composée de LQTS1)⁴⁴. L'impact de la mauvaise observance du traitement, déjà décrit dans cette même étude, a été confirmé dans notre étude : deux des trois patients ayant présenté un évènement cardiaque sous traitement bêtabloquant étaient inobservants.

L'évaluation de la réponse au traitement par la fréquence cardiaque d'effort

La réponse au traitement bêtabloquant a été évaluée dans notre étude sur la fréquence cardiaque maximale atteinte à l'effort exprimée en pourcentage de la FMT pour l'âge. Ce critère de jugement a été choisi car les bêtabloquants ont un effet chronotrope négatif, par inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques, qui entraîne une réduction de la fréquence cardiaque particulièrement à l'effort. La fréquence cardiaque maximale atteinte à l'effort semble ainsi être un bon reflet de l'efficacité du traitement. Cet effet chronotrope négatif a bien été vérifié dans notre étude avec une réduction significative de la fréquence cardiaque maximale d'effort passant de 88% de la FMT à 69% de la FMT ($p < 0,0001$) sous traitement. Il s'agit d'un critère dont le recueil est simple, utilisé déjà dans d'autres situations, notamment dans la cardiopathie ischémique pour vérifier l'efficacité du traitement bêtabloquant. Le consensus d'expert de la filière Cardiogen recommande d'ailleurs d'évaluer l'efficacité du bêtablocage dans le LQTS sur ce paramètre par une épreuve d'effort annuelle avec pour objectif de ne pas dépasser sous traitement 70% de la FMT.

Le traitement bêtabloquant, son dosage et sa titration

Peu d'études ont présenté des données sur les doses (en valeur absolue et surtout en dose-poids) prescrites dans le cadre du LQTS et sur l'évolution des posologies au cours du suivi. On disposait ici de données sur les doses en mg/kg reçues pour 91 patients à l'inclusion et sur l'évolution des doses poids pour 60 de ces patients. Par comparaison, dans l'étude de Moss et al. publiée en 2000⁴⁶ la dose poids de traitement à l'inclusion n'était connue que pour 45 patients. Les doses utilisées dans notre étude étaient similaires à celles mentionnées dans le peu d'études s'intéressant à ce sujet : 0,7 +/- 0,5 mg/kg initialement puis 0,9 +/- 0,5 mg/kg dans notre population contre 1 +/- 0,8 mg/kg dans l'étude de Abu-Zeitone et al.⁵⁴ et 0,9 mg/kg dans l'étude de Moss et al.⁴⁶ citée précédemment.

Ont été proposées dans cette étude, à partir de l'analyse de la relation entre dose et fréquence cardiaque maximale à l'effort, une dose initiale de Nadolol adaptée au génotype du patient ainsi qu'une aide à la titration du traitement grâce à des tables simplifiées faciles d'utilisation. Cette méthode guidée par l'épreuve d'effort est simple de réalisation, non invasive, peu coûteuse, réalisable chez les enfants et les adultes porteurs d'un LQTS. En permettant une adaptation posologique directement en fin d'épreuve d'effort, elle permettrait d'améliorer la prise en charge des patients (délais parfois importants entre l'épreuve d'effort montrant une dose de Nadolol inadaptée et consultation spécialisée au cours de laquelle l'adaptation posologique est réalisée) et de réduire les coûts (une titration éclairée permettrait de diminuer le nombre d'épreuves d'effort réalisées en atteignant rapidement les objectifs dès la deuxième épreuve d'effort).

Les limites de l'étude

La première limite de l'étude réside dans son caractère observationnel rétrospectif. Le nombre de patients inclus pour lesquels on disposait de l'ensemble des données concernant les doses de traitement et les paramètres des épreuves d'effort sous traitement est insuffisant et limite la puissance de l'étude. Par ailleurs, l'analyse de données, manquantes ici pour la plupart des patients, concernant la pratique sportive serait également intéressante. En effet, la condition physique et d'entraînement du patient pourrait avoir un impact, non retrouvé ici peut être par manque de puissance, sur sa réponse au traitement bêtabloquant.

La deuxième limite de l'étude concerne la réalisation pratique des tests à l'effort et l'interprétation qui en est faite. L'épreuve d'effort, si elle est possible à partir de l'âge de 6 ans, reste de réalisation difficile chez l'enfant (jusqu'à l'adolescence) rendant l'analyse de la fréquence cardiaque maximale atteinte compliquée. En effet, un effort maximal est rarement réalisé et l'on ne peut pas évaluer l'intensité de l'effort produit par l'enfant car il n'existe pas de tables de charges théoriques avant 18 ans. Cela peut expliquer la variabilité de la réponse au traitement observée à cet âge dans notre étude.

Enfin, peu d'évènements sont survenus au cours du suivi dans notre population et deux des trois évènements répertoriés ont eu lieu dans un contexte d'inobservance

thérapeutique. Cet effectif réduit ne nous a pas permis de confirmer qu'un objectif de fréquence cardiaque maximale à moins de 70% de la FMT assurait une protection rythmique suffisante ni d'analyser l'impact pronostic des différents profils de réponse au traitement. A noter que le seul évènement exploitable dans notre étude (survenu en dehors de toute inobservance thérapeutique) est survenu chez une patiente, qui, selon les profils de réponse décrits et l'analyse des deux épreuves d'effort réalisées avant l'évènement appartenait au groupe des sous répondeurs et recevait une dose inférieure à la moyenne de dose dans ce groupe (0,7 mg/kg contre 1,2 mg/kg) avec une fréquence cardiaque maximale d'effort à 72% de la FMT sur le test précédent l'épisode rythmique.

CONCLUSION

Notre étude montre l'existence d'une variabilité interindividuelle de la réponse au traitement par Nadolol dans le LQTS, ne permettant pas à priori d'être assuré d'obtenir un bêta blocage adéquat pour un patient donné lors d'une prescription standardisée en dose poids. Plusieurs profils de réponse au traitement sont identifiés (patients sous répondeurs et patients super répondeurs au traitement).

A été mise en évidence, en intra individuel, une corrélation négative entre variation de dose et variation de réponse permettant de prédire, en se basant sur la réponse initiale du patient au traitement sa réponse aux modifications de posologie.

Une aide au choix du dosage initial, guidée par le génotype du patient (et reposant sur un profil de réponse attendu) est proposée ainsi qu'une table simplifiée permettant la titration du traitement après chaque épreuve d'effort pour atteindre l'objectif d'une fréquence cardiaque maximale d'effort inférieure à 70% de la FMT, reflet d'un bêta blocage efficace.

Les perspectives

Les profils de réponse au traitement doivent être confirmés dans une population plus importante de patients afin d'identifier des caractéristiques non seulement génétiques mais également cliniques et électrocardiographiques associées à une sous ou une sur réponse au bêtabloquant, pour pouvoir guider au mieux le praticien lors de la prescription de la dose initiale de traitement.

S'agissant d'une première étude sur le sujet, exploratoire par essence, une validation du modèle d'aide à la titration proposé doit être réalisée.

Dans un premier temps au sein de notre population chez les patients ayant eu deux épreuves d'effort sous traitement (modèle construit à partir du résultat des épreuves d'effort des patients ayant eu au moins trois épreuves d'effort). Dans un second temps, une réplication doit être réalisée dans une population indépendante de patients atteints d'un LQTS.

Bibliographie

1. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761–1767
2. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. EHRA Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013; 10(12): 1932–1963
3. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med*. 2006; 259(1):39-47
4. Napolitano C, Bloise R, Priori SG. Long QT syndrome and short QT syndrome: how to make correct diagnosis and what about eligibility for sports activity. *J Cardiovasc Med*. 2006; 7(4):250-6.
5. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(19):1866-74.
6. Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, et al. Improvement of repolarization abnormalities by a K channel opener in the LQT1 form congenital LQT syndrome. *Circulation*. 1998;97(16):1581-1588
7. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, Terrenoire C, Iyer V, Sampson KJ, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol rev*. 2017; 97(1):89-134
8. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Revue*. 2005;85(4):1205-1253.
9. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations : the role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and TDP. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(1):259-277
10. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form and the LQT syndrome : effect of adrenergic agonists on Torsade de Pointe. *Circulation*. 1998; 98:2314–2322
11. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. Expert consensus on the state of genetic testing for the channelopathies as cardiomyopathies. *Europace*. 2011; 13(8) : 1077–1109
12. Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA*. 2003 ; 289(16):2041-2044
13. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG T wave patterns

- in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation*. 1995; 92:2929–2934
14. Zareba W. Genotype-specific ECG patterns in long QT syndrome. *J. Electrocardiol*. 2006; 39(4):S101-106
 15. Vincent GM, Jaiswal D, Timothy KW. Effects of Exercise on Heart Rate, QT, QTc and QT/QT2 in the Romano-Ward Inherited Long QT Syndrome. *Am J Cardiol*. 1991;68:498-503
 16. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, et al. Exercise Stress Test Amplifies Genotype-Phenotype Correlation in the LQT1 and LQT2 Forms of the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2003;107:838–844
 17. 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
 18. Sy RW, Chattha IS, Klein GJ, Gula LJ, Skanes AC, Yee R, et al. Repolarization dynamics during exercise discriminate between LQT1 and LQT2 genotypes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(11):1242-1246
 19. Chattha IS, Sy RW, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Klein GJ. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: a novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? *Heart rhythm*. 2010;7(7):906-911
 20. Takahashi K, Nabeshima T, Nakayashiro M, Ganaha H. QT Dynamics During Exercise in Asymptomatic Children with Long QT Syndrome Type 3. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(5):860–867
 21. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1999 ;84(8):876-879
 22. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89–95
 23. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the

- prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–2867
24. Toivonen L. More light on QT interval measurement. *Heart*. 2002; 87(3):193-194
 25. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is “normal”. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:333-336
 26. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. *Circulation*. 1993;88:782–784
 27. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999; 99:529–533
 28. Sy RW, Van Der Werf C, Chattha IS, Chockalingam Adler PA, Healey JS. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011; 124:2187–2194
 29. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1698-1704
 30. Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2011;124(20):2181–2184
 31. Krahn AD, Gollob M, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Walker BD, Klein GJ. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation*. 2005;112(15):2228-34
 32. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(5):413-21.
 33. Etienne P, Huchet F, Gaborit N, Barc J, Thollet A, Kyndt F. Mental stress test : a rapid, simple and efficient test to unmask long QT syndrome. *Europace*. 2018;0:1-7
 34. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84(3):1136–1144
 35. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866–1874

36. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ, Et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of LQT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiology*. 2003;42(1):103-109
37. Kurokawa J, Tamagawa M, Harada N, Honda S, Bai CX, Nakaya H, et al. Acute effects of oestrogen on the guinea pig and human I_{kr} channels and drug-induced prolongation of cardiac repolarization. *J Physiol*. 2008;586(12):2961-2973
38. Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, Costa J, Ouellet G, Barsheshet A, et al. Mutation and gender specific risk in type 2 QTL: implication for risk stratification for life threatening cardiac events in patients with LQT syndrome. *Heart rhythm*. 2011;8(10):1537-1543
39. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, et al. Risk for life threatening cardiac events in patients with genotype confirmed LQTS and normal-range corrected QT interval. *J Am Coll Cardiology*. 2011; 57(1):51-99
40. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the LQTS. *JAMA*. 2006; 296(10):1249-1254.
41. Kaufman ES, McNitt S, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, et al. Risk of death in the LQTS when a sibling has died. *Heart rhythm*. 2008;5(6): 831–836
42. Goldenberg I, Bradley J, Moss A, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, et al. Beta-blockers efficacy in high risk patients with the congenital LQT1 and 2: implication for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):893-901
43. Chatrath R, Bell CM, Ackerman MJ. Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long QT syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2004;25(5):459-65
44. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation*. 2009; 119(2):215-221
45. Ward OC. New familial cardiac syndrome in children Ward. *J Ir Med Assoc*. 1964;54:103-106
46. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J. Effectiveness and limitations of beta blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2000: 101(6):616-623
47. Viitasalo M, Oikarinen L, Swan H, Väänänen H, Järvenpää J, Hietanen H, Karjalainen J, Toivonen L. Effects of BB therapy on ventricular repolarization documented by 24-H

- electrocardiography in patients with type 1 long QT syndrome. *JACC* 2006; 48(4):747-53
48. Bennett MT, Gula LJ, Klein GJ, Skanes AC, Yee R, Leong-Sit P. Effect of beta-blockers on QT dynamics in the long QT syndrome: measuring the benefit. *Europace*. 2014;16(12):1847–1851
49. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of LQTS loci and cardiac events. *JAMA*. 2004;292(11):1341-1344
50. Moss AJ, Windle JR, Hall WJ, Zareba W, Robinson JL, McNitt S, et al. Safety and efficacy of flecainide in subjects with Long QT-3 syndrome (DeltaKPQ mutation): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(4 Suppl):59 – 66.
51. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(12):1289–1293.
52. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*. 1995; 92(12):3381-3386.
53. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, Van Der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(20):2092-2099
54. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, McNitt S, Moss AJ. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1352-1358
55. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(4):337–341
56. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(8):783–788
57. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109(15):1826–1833
58. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud JB, Lindenbaum P, Bonnaud S, Portero V, et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new

insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet.* 2015 ;24(10):2757-63

59. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424

ANNEXE 1 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 (www.cardiogen.aphp.fr).

A-MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

1 - Antiarythmiques de classe I : Contre-indiqués : Quinidine (Cardioquine[®], Longacor[®], Quinidurule[®], Sérécór[®]), Disopyramide (Rythmodan[®], Isorythm[®]) 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[®]), Rispéridone (Risperdal[®]) - Antidépresseurs : Imipramine (Tofranil[®]), Désipramine (Perlofran[®]), Amitriptyline (Laroxyl[®], Elavil[®]), Doxépine (Quitaxon[®]), Maprotiline (Ludiomil[®]), 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 (Erythrocline[®], Abboticine[®], Propiocine[®], 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[®]), (Sporanox[®]) Itraconazole 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 (Prépuksid[®]) ; 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[®])

ANNEXE 2 : Protocole utilisé pour le test à l'adrénaline

L'adrénaline est diluée comme décrit ci-après : 2 mg d'adrénaline dans 250 mL d'eau glucosée à 5%. 50 mL de la préparation issue de la dilution sont prélevés pour préparer la seringue électrique pour administration intraveineuse continue. La pose se fait via un raccord court (2mL).

Dans un but de standardisation des vitesses de perfusion, le test se déroule comme suit selon le poids du patient : vitesse 1 durant 5 minutes puis vitesse 2 durant 5 minutes puis vitesse 3 durant 5 minutes puis arrêt de la perfusion.

Poids (kilogrammes)	Vitesse 1 (cc/h)	Vitesse 2 (cc/h)	Vitesse 3 (cc/h)
40	15	30	60
50	18,7	37,5	75
60	22,5	45	90
70	26,2	52,5	105
80	30	60	120
90	33,7	67,5	135
100	37,5	75	150

ANNEXE 3 : Questionnaire Mental Stress



CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RYTHMIQUES HÉRÉDITAIRES
 CHU de Nantes
 Professeur Vincent PROBST
 Professeur Hervé LE MAREC

ANNEXE MODE OPERATOIRE « STRESS MENTAL »

EXEMPLES

CALCUL :

18 + 15 = 33

+ 8 = 41

- 6 = 35

+ 12 = 47

- 17 = 30

+ 29 = 59

- 4 = 55

+ 13 = 68

+ 7 = 75

+ 8 = 83

- 17 = 66

+ 8 = 74

+ 38 = 112

- 13 = 99

+ 6 = 105

- 13 = 92

+ 839 = 931

+ 45 = 976

+ 36 = 1012

FAMILLE :

Age de votre mère ?

Age de votre père ?

Quel âge aviez-vous il y a 7 ans ?

Age des enfants dans 5 ans ?

Age de mariage de vos parents ?

Votre prénom à l'envers ?

Le 2^{ème} prénom de votre frère ou sœur ?

Nombre de cousins/cousines ?

Dans quelle classe sera votre enfant dans 8 ans ?

Citez moi 12 fruits :

Pomme, Fraise, Poire, Abricot
 Banane, Kiwi, Mangue, Fruit de la Passion, Mûre, Framboise, Groseille, Raisin, Orange, Clémentine, Ananas, Citron, Pêche, Brugnion, Prune, Cerise, Papaye, Kaki ...

Capitale :

Allemagne : Berlin

Autriche : Vienne

Belgique : Bruxelles

Bulgarie : Sofia

Croatie : Zagreb

Danemark : Copenhague

Espagne : Madrid

Finlande : Helsinki

Grèce : Athènes

Hongrie : Budapest

Irlande : Dublin

Pays-Bas : Amsterdam

Pologne : Varsovie

Portugal : Lisbonne

Egypte : Le Caire

Sénégal : Dakar

République du Congo : Brazzaville

Kenya : Nairobi

Côte d'Ivoire : Abidjan

ANNEXE 4 : Table montrant pour chaque FC maximale d'effort (en pourcentage de la FMT) sa variation attendue (également en pourcentage de la FMT) en fonction du changement de dose de Nadolol réalisé en mg/kg : aide à la titration du traitement.

	-2	-1,8	-1,6	-1,4	-1,2	-1	-0,8	-0,6	-0,4	-0,2	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,4	1,6	1,8	2	2,2	2,4	2,6	2,8	3	3,2	3,4	3,6	3,8	4	4,2	4,4	4,6	4,8	5
50	17	14	12	9	7	4	2	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53	-56	-58	-61	-63	-66	-68	-71
55	19	17	14	12	9	7	4	2	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53	-56	-58	-61	-63	-66	-68
60	21	19	17	14	12	9	7	4	2	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53	-56	-58	-61	-63	-66
65	24	21	19	16	14	12	9	7	4	2	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53	-56	-58	-61	-63
70	26	24	21	19	16	14	11	9	7	4	2	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53	-56	-58	-61
75	29	26	24	21	19	16	14	11	9	6	4	2	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53	-56	-58
80	31	29	26	24	21	19	16	14	11	9	6	4	1	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53	-56
85	34	31	29	26	24	21	19	16	14	11	9	6	4	1	-1	-3	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51	-53
	36	34	31	29	26	24	21	19	16	14	11	9	6	4	1	-1	-4	-6	-8	-11	-13	-16	-18	-21	-23	-26	-28	-31	-33	-36	-38	-41	-43	-46	-48	-51

Vu, le Président du Jury,



Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,



Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de thèse : ETUDE DE LA REPONSE AU NADOLOL ET AIDE A LA TITRATION PAR L'EPREUVE D'EFFORT DANS LE SYNDROME DU QT LONG CONGENITAL

Le traitement bêtabloquant permet la réduction des évènements cardiovasculaires chez les patients porteurs d'un syndrome du QT long congénital (LQTS).

L'objectif est d'étudier la relation dose réponse au Nadolol et de construire un outil d'aide à la titration basé sur l'épreuve d'effort.

Les patients avec un diagnostic de LQTS suivis au Centre de Référence de Nantes et ayant eu au moins une épreuve d'effort sous Nadolol ont été inclus rétrospectivement. La réponse au traitement était évaluée par la fréquence cardiaque (FC) maximale atteinte à l'effort exprimée en pourcentage de la FC maximale théorique pour l'âge.

95 patients (53% d'hommes, âge médian au premier ECG 15 ans) ont été inclus. Une variabilité inter individuelle de la réponse au traitement a été mise en évidence (absence de corrélation, $p=0,19$) avec deux profils de réponse : des patients sous répondeurs au traitement (LQTS2, $p=0,006$) et des patients super répondeurs au traitement (LQTS1, $p=0,001$). Il existait pour un même patient une corrélation négative entre la variation de dose et la variation de la FC maximale d'effort ($p<0,0001$) permettant la construction de tables d'aide à la titration du Nadolol, qui prédisent la réponse de chaque patient aux modifications de doses.

Cette étude suggère une dose initiale de 0.4 mg/kg pour les LQTS1 et de 1.2 mg/kg pour les LQTS2 et propose une table simplifiée d'aide à la titration guidée par la FC maximale atteinte aux épreuves d'effort sous traitement. Une validation de ce modèle est nécessaire ainsi qu'une réplique dans une autre population de patients LQTS.

MOTS-CLES

Syndrome du QT long congénital – Nadolol – Epreuve d'effort – Titration