

Bases moléculaires des arythmies héréditaires

Pascale Guicheney
Jacques Barhanin
Hervé Le Marec

Les progrès de la génétique moléculaire s'appliquent aujourd'hui à tous les domaines de la médecine ; la cardiologie, en particulier les troubles du rythme, en bénéficie peu à peu. Une meilleure connaissance des bases moléculaires des arythmies héréditaires va permettre de comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, d'améliorer le diagnostic et la sémiologie de ces maladies, et d'envisager de nouvelles thérapeutiques. Un trouble du rythme est caractérisé par un rythme cardiaque anormalement rapide ou anormalement lent, permanent ou paroxystique. Cette définition inclut ainsi les tachycardies et les bradycardies. Les troubles du rythme restent dans leur grande majorité secondaires à des altérations acquises du myocarde ; cependant, certaines anomalies du rythme, transmises génétiquement, peuvent être considérées comme des troubles du rythme héréditaires primaires.

ADRESSES

P. Guicheney: directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U. 153, Bâtiment Babinski, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.
J. Barhanin: directeur de recherche au Cnrs. Cnrs, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, 660, route des Lucioles, Sophia-Antipolis, 06560 Valbonne, France.
H. Le Marec: professeur agrégé à la faculté de médecine de Nantes. Inserm C/JF n° 96-01, Laboratoire de cardiologie, CHR Hôtel-Dieu, 44093 Nantes Cedex 1, France.

TIRÉS À PART

P. Guicheney.

m/s n° 10, vol. 14, octobre 98

Le syndrome du QT long congénital a été le premier à bénéficier d'un grand effort de recherche associant cliniciens, généticiens, biologistes moléculaires et physiologistes et une meilleure prise en charge des malades est déjà possible. Ces travaux ont été le point de départ d'une recherche qui touche maintenant tous les domaines de la rythmologie. Ainsi, le nombre des affections rythmiques héréditaires dont les gènes sont localisés ou identifiés augmente régulièrement (Tableau I) et il est probable que l'origine de ces maladies sera élucidée ces prochaines années.

Le syndrome du QT long congénital

Ce syndrome doit son nom à l'allongement de l'espace QT qui caractérise sur l'électrocardiogramme le

phénotype des sujets atteints et qui reflète une anomalie de la repolarisation ventriculaire. La gravité de ce syndrome est liée au fait que des troubles du rythme ventriculaire graves conduisant à des syncopes ou à la mort subite par fibrillation ventriculaire peuvent survenir chez ces patients. Deux syndromes distincts ont été initialement décrits, le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen à transmission récessive [1], puis, quelques années plus tard, le syndrome de Romano-Ward qui est transmis selon un mode dominant et qui est de loin le plus fréquent puisqu'il représente plus de 90 % des cas [2, 3]. Les patients atteints du syndrome de Jervell et Lange-Nielsen présentent, outre l'atteinte cardiaque, une surdité congénitale (m/s 1997, n° 5, p. 716 et 718).

Chez ces patients, l'électrocardiogramme de repos montre, non seule-

| Tableau I | | | | |
|---|-----------------------------|----------------------|---------------|---------------|
| LES DIFFÉRENTES CARDIOPATHIES RYTHMIQUES HÉRÉDITAIRES | | | | |
| Maladie en cause | Caractéristiques génétiques | Locus | Gène en cause | |
| RW | LQT1 | Autosomique dominant | 11p15.5 | <i>KVLQT1</i> |
| | LQT2 | Autosomique dominant | 7q35-36 | <i>HERG</i> |
| | LQT3 | Autosomique dominant | 3p21-23 | <i>SCN5A</i> |
| | LQT4 | Autosomique dominant | 4q25-27 | ? |
| JLN | LQT5 | Autosomique dominant | 21q22 | <i>KCNE1</i> |
| | JLN1 | Autosomique récessif | 11p15.5 | <i>KVLQT1</i> |
| | JLN2 | Autosomique récessif | 21q22 | <i>KCNE1</i> |
| Fibrillation Auriculaire | | Autosomique dominant | 10q22-24 | ? |
| WPW | | Autosomique dominant | 7q3 | ? |
| DAVD | DAVD1 | Autosomique dominant | 14q23-24 | ? |
| | DAVD2 | Autosomique dominant | 1q42-43 | ? |
| | DAVD3 | Autosomique dominant | 14q12-22 | ? |
| | DAVD4 | Autosomique dominant | 2q32.1-32.3 | ? |
| BAV | | Autosomique dominant | 19q13 | ? |
| FVI | | Autosomique dominant | 3p21-23 | <i>SCN5A</i> |

RW: Syndrome de Romano-Ward; JLN: Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen; WPW: syndrome de Wolf-Parkinson-White; DAVD: dysplasie arythmogène du ventricule droit; BAV: trouble de conduction auriculo-ventriculaire; FVI: fibrillation ventriculaire idiopathique.

ment un allongement de l'intervalle QT, mais aussi le plus souvent une onde T de morphologie anormale et une bradycardie sinusale relative. Ces anomalies électrocardiographiques révèlent un fonctionnement anormal de certaines protéines membranaires participant à la repolarisation des myocytes cardiaques. Le comportement anormal de la repolarisation cellulaire peut être responsable de la survenue de troubles du rythme ventriculaire sévères dont la morphologie caractéristique a été décrite sous le terme de « torsades de pointes ». Ces tachycardies ventriculaires polymorphes, survenant en salves, sont la cause des syncopes ; elles peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et conduire à la mort subite qui, parfois, est le premier symptôme [4]. Les mécanismes électrophysiologiques qui aboutissent à ces troubles du rythme sont complexes ; ils sont liés à l'allongement anormal du potentiel d'action ainsi qu'à son inadaptation à la fréquence cardiaque. Ils sont en grande partie dépendants de l'équilibre neurovégétatif mais aussi de l'environnement hydroélectrolytique, ce qui explique certainement le caractère paroxystique des troubles du rythme. De façon schématique, plusieurs processus électrophysiologiques participent à la survenue des troubles du rythme. L'élément principal est un retard tout

à fait anormal de la repolarisation cellulaire lorsque la fréquence cardiaque est lente. Cette anomalie du décours du potentiel d'action a été décrite sous le terme de postdépolarisation précoce. Les courants dépolarisants, calciques ou sodiques, peuvent alors être réactivés ; ils sont responsables, à l'échelon cellulaire, d'une activité rythmique répétitive, appelée activité déclenchée, dont la survenue dépend largement du niveau du tonus adrénergique [5]. Si cette activité rythmique est certainement responsable du déclenchement des troubles du rythme, son rôle concernant le décours de la « torsade de pointes » reste l'objet d'un débat. Plusieurs foyers peuvent participer au trouble du rythme cardiaque mais un mécanisme de réentrée autour de zones cellulaires dont les potentiels d'action sont particulièrement longs peut aussi être en cause. Pour des raisons encore inexplicables, ces accidents rythmiques ne surviennent pas chez tous les sujets porteurs de l'anomalie génétique mais ils sont particulièrement graves puisqu'en l'absence de traitement la mortalité est proche de 50 % dans les 10 ans qui suivent une syncope. Le traitement par β -bloquants, en revanche, a réduit la mortalité à moins de 5 % à 5 ans. Avant l'identification des anomalies moléculaires responsables des syn-

dromes du QT long, les travaux d'électrophysiologie cellulaire avaient fortement suggéré que des anomalies des canaux ioniques étaient à l'origine de ce syndrome. En effet, les cellules cardiaques possèdent un répertoire très sophistiqué de canaux ioniques, mis en place au cours de l'évolution, pour engendrer une activité électrique périodique, le potentiel d'action, et pour préserver sa stabilité, tout en autorisant des modifications pour faire face à des imprévus de tous genres. Dans les myocytes ventriculaires, le potentiel d'action cardiaque est la résultante de l'activité de canaux et d'échangeurs membranaires (figure 1). Qu'ils soient sodiques, calciques, potassiques transitoires, soutenus ou à rectification entrante, tous ces canaux ont des propriétés distinctes de dépendance envers le potentiel, de cinétique, de sélectivité, de régulation et de sensibilité aux agents pharmacologiques. C'est l'équilibre finement ajusté de l'activité de tout cet arsenal de canaux qui permet au cœur non seulement d'engendrer son activité rythmique mais aussi de la moduler en fonction des besoins. Le revers de cette complexité est bien évidemment une multiplicité de possibilités de dysfonctionnements et le syndrome du QT long en est un exemple particulièrement démonstratif [6]. L'intervalle QT de l'électrocardiogramme reflète, au niveau du cœur entier, la repolarisation des cellules ventriculaires. Son allongement correspond donc à un retard de repolarisation des potentiels d'action des myocytes ventriculaires qui peut être dû à des courants entrants persistants (essentiellement sodiques ou calciques) ou bien à des courants sortants déficients (essentiellement potassiques). Les gènes codant pour les protéines responsables de ces différents courants sont ainsi les premiers candidats à étudier pour expliquer les bases moléculaires des syndromes du QT long.

Du QT long congénital du patient à la découverte des gènes mutés

Grâce à la génétique inverse, cinq localisations chromosomiques ont été identifiées mettant en évidence l'hétérogénéité génétique de cette

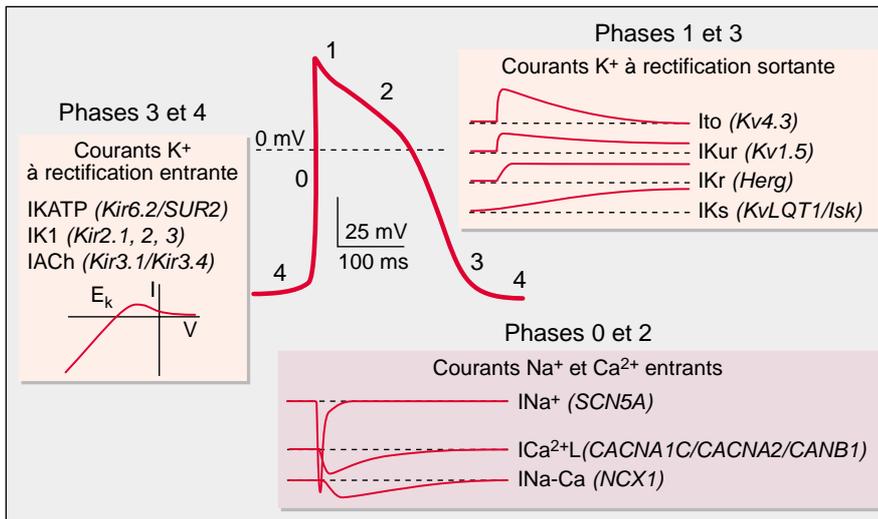


Figure 1. Les principaux courants ioniques responsables du potentiel d'action ventriculaire et de sa modulation. Les techniques électrophysiologiques, en particulier le patch-clamp, ont montré la présence de divers canaux ioniques qui sont activés pendant un potentiel d'action dans les cardiomyocytes ventriculaires. (1) Des courants cationiques entrants, dépolarisants, reflétant l'activité de canaux dépendants du potentiel, sélectifs pour les ions Na^+ , responsables de la phase ascendante rapide dite phase 0 du potentiel d'action, ou bien sélectifs pour les ions Ca^{2+} responsables de la phase 2, plateau du potentiel d'action. Le courant engendré par l'échangeur $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ (électrogénique car 3 ions Na^+ sont échangés pour 1 ion Ca^{2+}) est également représenté. Il peut-être entrant ou sortant car son potentiel d'inversion se situe près de 0 mV dans les cellules cardiaques de mammifères. (2) Des courants cationiques sortants, repolarisants, dus à l'ouverture d'autres canaux dépendants du potentiel, sélectifs pour les ions K^+ dont le gradient électrochimique à travers la membrane impose un flux sortant. Ces courants comprennent en particulier le courant transitoire I_{to} (phase 1 de repolarisation rapide) et les courants retardés soutenus, principalement (mais pas seulement) I_{Kur} , I_{Kr} et I_{Ks} (phase 3). (3) D'autres courants potassiques, mais à rectification entrante, c'est-à-dire ayant une sorte de clapet (ions Mg^{2+} et polyamines [48]) dans leur structure empêchant les ions K^+ de sortir sans gêner les mouvements dans le sens entrant, sont actifs entre les potentiels d'action (phase 4) et modulent finement leur fréquence en ajustant la résistance membranaire de repos. Les noms des gènes associés aux différents courants sont indiqués entre parenthèses. Il faut noter que seuls les gènes de canaux majoritairement exprimés dans le myocarde humain sont mentionnés et que d'autres gènes sont également exprimés de façon plus faible et peuvent participer à la formation des canaux. Les chiffres 0, 1, 2, 3, 4 correspondent aux différentes phases du potentiel d'action.

maladie. En 1991, le premier gène a été localisé sur le bras court du chromosome 11 (11p15.5; *LQT1*) [7]. En 1994 et 1995, trois autres localisations ont été publiées, sur les chromosomes 7 en 7q35-36 (*LQT2*), 3 en 3p21-24 (*LQT3*) [8], et 4 en 4q25-27 (*LQT4*) [9]. Un cinquième locus en 21q22 a été identifié en 1997 par une approche « gène candidat » (*LQT5*) [10-12].

Quatre gènes ont été identifiés jusqu'à présent, ils codent tous pour des sous-unités de canaux sodiques

ou potassiques: la sous-unité α du canal sodique cardiaque (*SCN5A*, *LQT3*) [6, 13], deux sous-unités α de canaux potassiques (*HERG*, *LQT2*, *KVLQT1*, *LQT1*) [14, 15] et une sous-unité régulatrice du canal *KvLQT1* (*KCNE1*, *LQT5*) [10-12] (*m/s* 1997, n° 5, p. 718) (figure 2).

Le canal sodique, ses mutations

Pour *LQT3*, le gène *SCN5A* codant pour la sous-unité α d'un canal sodique dépendant du potentiel,

identifié par Gellens *et al.* en 1992 [16] et localisé en 3p21, était un excellent candidat. C'est l'un des huit gènes de sous-unités α clonées aujourd'hui, mais son expression est majoritairement cardiaque. La recherche et la mise en évidence de mutations ont confirmé que *SCN5A* correspondait au locus *LQT3* [6, 13, 17]. Ce gène possède 28 exons [18] et, à ce jour, trois mutations ont été identifiées, deux mutations ponctuelles, R1644H et N1325S, et une délétion de 9 pb supprimant trois acides aminés (KPQdel) dans la boucle cytoplasmique, située entre les domaines III et IV et dont on sait qu'elle est déterminante dans l'inactivation rapide de ce canal. Très récemment, deux autres mutations ont été identifiées dans ce même gène, *SCN5A*, comme étant responsables de fibrillations ventriculaires idiopathiques, sans relation aucune avec le syndrome du QT long [19]. Contrairement aux mutations associées au QT long qui entraînent une augmentation de l'activité du canal (*voir* plus loin), celles associées aux fibrillations ventriculaires semblent conduire à une diminution du courant Na^+ .

HERG, ses mutations

En ce qui concerne *LQT2*, plusieurs gènes candidats étaient présents dans la région 7q35-36, en particulier, un gène codant pour un canal chlorure et un gène de récepteur muscarinique. Le meilleur candidat était toutefois un gène codant pour un canal potassique. En effet, à partir d'un gène identifié chez la drosophile, codant pour un canal potassique nommé *eag* (*ether-a-gogo*), Warmke et Ganetzky ont pu cloner un gène homologue à partir de l'hippocampe humain, d'où le nom *HERG* (*human ether-a-gogo-related-gene*) et le localiser sur le chromosome 7 en 7q35-36 faisant de *HERG* un excellent candidat pour *LQT2* [20]. La découverte de mutations dans le gène a permis de confirmer l'implication de *HERG* dans *LQT2* [6, 14]. Une dizaine de mutations ont été décrites dans *HERG*. Il s'agit de mutations ponctuelles changeant des acides aminés conservés dans la famille *eag*, principalement dans la boucle cytoplasmique entre S2 et S3, dans le domaine S5 et dans le pore de la

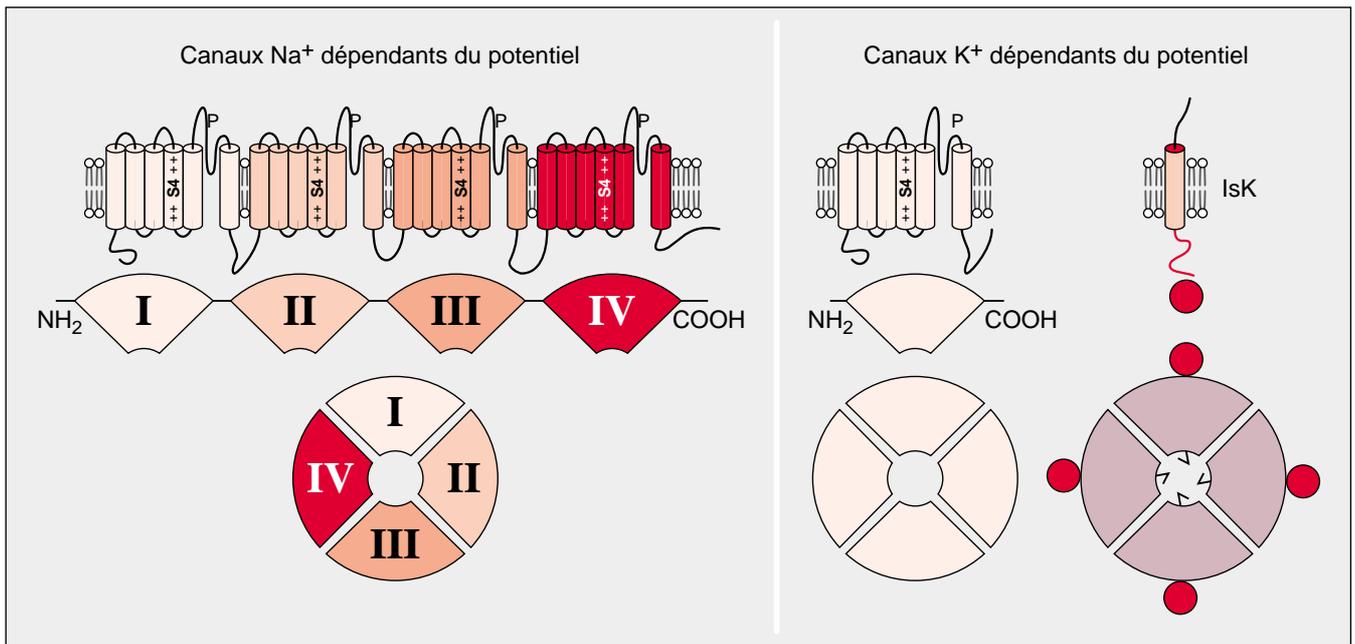


Figure 2. **Structure schématique des sous-unités α des canaux Na^+ et K^+ .** La sous-unité formant le pore des canaux Na^+ présente quatre domaines répétés en une seule molécule d'environ 250 kDa. Chaque domaine comporte 6 hélices transmembranaires, dont l'une, S4, est chargée positivement et porte la fonction de « détecteur » du potentiel transmembranaire. Le domaine P forme une boucle dans le corps hydrophile de la molécule et participe à la formation de l'embouchure du pore proprement dit. Les sous-unités équivalentes des canaux K^+ ne représentent qu'un domaine et s'associent en tétramères pour former un canal. Cette structure permet d'accroître fortement la diversité des canaux par rapport au nombre de gènes présents dans le génome car les canaux K^+ sont souvent des hétéropolymères permettant un grand nombre de combinaisons possibles. Cette organisation est particulièrement sensible à la présence de mutations à effet dominant-négatif. Si on accepte qu'une seule sous-unité mutée est suffisante pour inactiver l'ensemble du tétramère, que l'affinité de cette sous-unité pour les autres sous-unités n'est pas affectée par la mutation, de même que sa traduction et sa stabilité, la co-expression en quantité équivalente d'un gène sauvage et d'un gène muté devrait alors conduire théoriquement à l'inactivation de 84% du courant. La sous-unité IsK ne forme pas de canal par elle-même mais s'associe au complexe formé par KvLQT1. Le domaine cytoplasmique d'IsK (en rouge) interagit avec le pore de KvLQT1. La stœchiométrie KvLQT1/IsK n'est pas connue, mais elle pourrait bien être variable (de 1 à 4 semble être une proposition raisonnable) en fonction du niveau d'expression d'IsK, engendrant une famille de courants de type IKs avec des cinétiques diverses [41].

molécule, et également de mutations aboutissant à des protéines tronquées. Cette protéine a la particularité de présenter un domaine pré-somptif de liaison des nucléotides cycliques dans son extrémité carboxy-terminale cytoplasmique. Bien qu'une mutation faux-sens y ait été identifiée, le rôle de ce domaine n'a pas encore été élucidé. Ce gène est fortement exprimé dans le cœur dans lequel il est présent sous deux isoformes, *HERGA* et *HERGB* [21]. Il code pour la sous-unité α d'un canal potassique, à l'origine du courant IKr dans le myocarde (figure 1) [22, 23].

KVLQT1

Bien que le locus *LQT1* ait été la première localisation publiée [7], il aura

fallu attendre 5 ans pour que le gène soit isolé. Il n'existait en effet pas de gène candidat cloné dans la région. *LQT1* a été initialement décrit comme lié au gène *HRAS* en 11p15.5 (*m/s* 1991, n° 6, p. 640) [7]. Il s'est avéré que le gène recherché était plus centromérique [24] et la mise en évidence d'événements de recombinaison a permis de le localiser entre D11S1318 et D11S454 [15]. Wang *et al.* ont identifié un gène qu'ils ont nommé *KVLQT1* qui s'est avéré être le premier membre d'une nouvelle classe de canaux potassiques [15]. Ce gène est exprimé majoritairement dans le cœur et les reins. Une dizaine de mutations, principalement des mutations faux-sens, ont été identifiées par cette équipe dans les domaines transmembranaires confir-

mant la responsabilité de ce gène dans ce syndrome [15]. Toutefois, la séquence 5' terminale du gène *KVLQT1* initialement publiée était incomplète. Lee *et al.* 1996 ont décrit l'existence de quatre isoformes, parmi lesquelles les isoformes 1 et 2 sont les seules traduites, et ce n'est que récemment qu'un consensus est apparu quant aux séquences complètes de ces isoformes de *KVLQT1* [25-27]. La publication successive de deux séquences partielles [15, 25] ainsi que d'une séquence erronée pour l'isoforme 1 [28], la plus longue, a rendu confuse la numérotation des mutations identifiées depuis deux ans. Ces mutations ne sont pas réparties sur toute la séquence, elles sont concentrées dans des régions qui s'avèrent impor-

tantes pour l'activité du canal, en particulier dans la boucle cytoplasmique entre S2 et S3 et la région du pore impliquant de façon très globale la boucle cytoplasmique entre S4 et S5 et les domaines S5, P et S6 (figure 5A) [15, 29]. Par ailleurs, nous avons identifié deux mutations faux-sens dans la partie cytoplasmique carboxy-terminale de KvLQT1 [26, 29]. La structure génomique de *KVLQT1* a été partiellement décrite comme comprenant 14 exons présents dans toutes les isoformes et 4 exons dont la présence ou l'absence caractérise les différentes isoformes [25]. En fait, nous avons identifié un exon supplémentaire dans la partie commune à toutes les isoformes, et la structure génomique de la partie 5' des isoformes 1 et 2 n'est pas complète. Ce gène couvre une région exceptionnellement large, de plus de 400 kb, avec certains introns de plus de 100 kb. De ce fait, des recombinaisons intragéniques sont possibles d'où la nécessité de redéfinir des marqueurs intragéniques pour l'analyse de liaison.

Comme nous le verrons plus loin, KvLQT1, associé à une petite protéine membranaire IsK (encore appelée minK et codée par le gène *KCNE1*), est responsable du courant IKs (figure 1) [28, 30].

Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen, deux gènes en cause : *KVLQT1* et *KCNE1*

Les patients atteints de ce syndrome très rare associant une surdité congénitale à des troubles du rythme cardiaque graves ont une survie généralement limitée en l'absence de traitement et sont issus le plus souvent de parents consanguins. D'après plusieurs études faites dans des écoles spécialisées, ce syndrome concerne moins de 1% des enfants sourds. Une première étude, en 1992, alors que le gène *KVLQT1* n'avait pas encore été identifié, avait exclu *LQT1* comme gène candidat en se fondant sur l'absence de liaison génétique entre la maladie et le gène *HRAS*. Plus récemment, nous avons prouvé que *KVLQT1* était responsable de ce syndrome par analyse de liaison avec des marqueurs plus proches du gène et grâce à l'identification d'une insertion-délétion dans

la partie carboxy-terminale du canal observée à l'état homozygote dans deux familles consanguines [31]. Par hybridation *in situ*, nous avons montré de plus que *KVLQT1* était exprimé, comme *KCNE1*, dans les cellules marginales de la strie vasculaire de l'oreille interne [31] (*m/s* 1997, n° 5, p. 718).

Ces résultats, ainsi que les premières mutations identifiées dans *KCNE1*, montrent que le canal composé de KvLQT1 et de IsK est impliqué dans la fonction cardiaque et le transport du K⁺ dans l'oreille interne [10-12, 32]. Des mutations hétérozygotes de *KVLQT1* ou de *KCNE1* conduisent à un phénotype uniquement cardiaque (syndrome de Romano-Ward) et des mutations homozygotes à un phénotype cardio-auditif (syndrome de Jervell et Lange-Nielsen).

A ce jour, quatre mutations dans *KVLQT1* ont été décrites dans le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen dont trois conduisent à une protéine tronquée [11, 31, 32]. Il s'ensuit que, pour identifier ces mutations, la séquence complète du gène *KVLQT1* doit être analysée. Pour *KCNE1*, dont la séquence ne compte que 387 bases regroupées en un seul exon, l'analyse directe du gène est facile et a conduit à l'identification de quatre mutations, une mutation faux-sens dans le domaine amino-terminal extracellulaire [10], une mutation complexe aboutissant au changement de deux acides aminés dans le domaine transmembranaire [11] et deux mutations faux-sens dans la partie cytoplasmique carboxy-terminale [10, 12].

Répartition des mutations dans la population

Il est certain que les premières analyses de liaison ont montré que les mutations se produisant dans *KVLQT1* sont les plus fréquentes puis, en second, les mutations dans *HERG*. Peu de mutations ont été jusqu'à présent rapportées dans *SCN5A*, mais cela est peut-être en partie lié au fait qu'elles n'ont pas été recherchées de manière systématique comme celles de *KVLQT1*. En ce qui concerne les mutations dans *KCNE1*, bien qu'il y ait déjà quatre mutations décrites, elles sont probablement rares, et certainement beaucoup moins fréquentes que celles de

KVLQT1, aussi bien dans la forme dominante que dans la forme récessive. Nous avons personnellement exclu *KCNE1* pour chacune des 7 familles atteintes du syndrome de Jervell et Lange Nielsen en cours d'étude et chez 90 patients atteints de syndrome de Romano-Ward. Quant à Tyson *et al.*, ils ont décrit 8 familles atteintes de syndrome de Jervell et Lange Nielsen liées à *KVLQT1* pour une famille présentant une mutation dans *KCNE1* [11].

Relations gène-fonction et mécanismes moléculaires des syndromes du QT long

L'allongement de l'intervalle QT correspondant à un retard de repolarisation des myocytes ventriculaires peut être dû à des courants entrants persistants ou à des courants sortants déficients. Dans le syndrome du QT long, les deux situations existent, provoquées par des mutations *gain de fonction* dans le gène de canal Na⁺ *SCN5A* ou, au contraire, des mutations *perte de fonction* dans les gènes des canaux K⁺ *HERG*, *KVLQT1* et *KCNE1*.

LQT3 et canal Na⁺ *SCN5A*

L'ouverture des canaux K⁺, et les courants sortants qui en résultent, associés à la réduction des courants Na⁺ et Ca²⁺ (y compris celle du courant d'échange Na⁺-Ca²⁺) permet la repolarisation qui termine le potentiel d'action. Pendant la phase 3 (figure 1), l'activité des canaux K⁺ est surtout importante pour moduler la vitesse de repolarisation et pour empêcher les réactivations précoces. Il n'est donc pas surprenant de constater qu'une des formes du syndrome du QT long résulte de l'activation persistante d'un canal Na⁺ cardiaque.

Les canaux Na⁺ sont des canaux dont les commandes d'ouverture et de fermeture dépendent du potentiel de membrane. Ils s'activent et s'inactivent très rapidement bien que, dans le cœur, une composante soutenue de courant sodique, très faible mais persistant pendant toute la durée de la dépolarisation, soit connue pour contribuer au maintien de la phase en plateau du potentiel d'action

[33]. Les trois mutations identifiées dans le gène du canal Na^+ cardiaque *SCN5A* conduisent toutes à un même effet macroscopique après expression hétérologue des canaux mutés dans des fibroblastes ou des ovocytes de xénope. Il consiste en l'augmentation de la composante persistante du courant entrant [34, 35]. Cette composante reflète la présence d'une faible proportion de canaux qui ne s'inactivent pas et qui continuent de s'ouvrir tout au long de la dépolarisation. Les mécanismes de dysfonctionnement semblent qualitativement semblables pour les trois mutations *LQT3* connues à ce jour, *KPQdel* et *R1644H* et *N1325S*. Par ailleurs, la composante soutenue du courant est plus sensible à la mexilétine (anti-arythmique de classe Ib), que ne l'est le courant transitoire principal, faisant de cette classe pharmacologique une voie thérapeutique nouvelle chez les patients porteurs de ce type d'anomalie [36].

LQT2 et canal K^+ HERG

HERG appartient à la famille extraordinairement diverse des canaux à six domaines transmembranaires. Dans cette famille, la plupart des canaux sont dépendants du potentiel à rectification sortante, c'est-à-dire ouverts par dépolarisation et présentant des courants dont l'amplitude croît avec la dépolarisation. De façon surprenante, HERG n'a pas ce comportement classique. Seul un faible courant sortant est évoqué lors des dépolarisations et ce courant augmente paradoxalement lors de la repolarisation (figure 3A). Pour comprendre les mécanismes moléculaires de ce comportement «à l'envers» de HERG, il faut revenir un instant au fonctionnement conventionnel des canaux dépendants du potentiel. Ces canaux peuvent se trouver dans trois conformations de base: fermés, ouverts ou inactivés, c'est-à-dire dans un état non conducteur différent de l'état fermé (figure 3A). Ces changements de conformation dépendent du potentiel membranaire, les potentiels négatifs favorisant l'état fermé et les potentiels positifs favorisant au contraire les états ouverts et inactivés. Lors d'un saut de potentiel dépolarisant, les canaux passent de l'état fermé à l'état ouvert en quelques dizaines de millisecondes, le

courant sortant K^+ croît; l'inactivation survient ensuite plus ou moins vite (10 à 10^3 millisecondes selon le canal) et le courant décroît. Dans le cas de HERG, la résultante des cinétiques d'ouverture et de fermeture est telle qu'un saut de potentiel positif active le canal, qui s'inactive partiellement aussitôt et très peu de courant sortant peut donc passer. Lorsque la mem-

brane est ramenée à sa valeur de potentiel négative, la sortie rapide de l'état inactivé fait que le canal se trouve transitoirement ouvert et entraîne une diminution de la résistance membranaire à défaut de courant sortant. Ce *shunt* électrique dans la membrane rend difficile toute dépolarisation et donc renforce la période réfractaire postdépolarisation

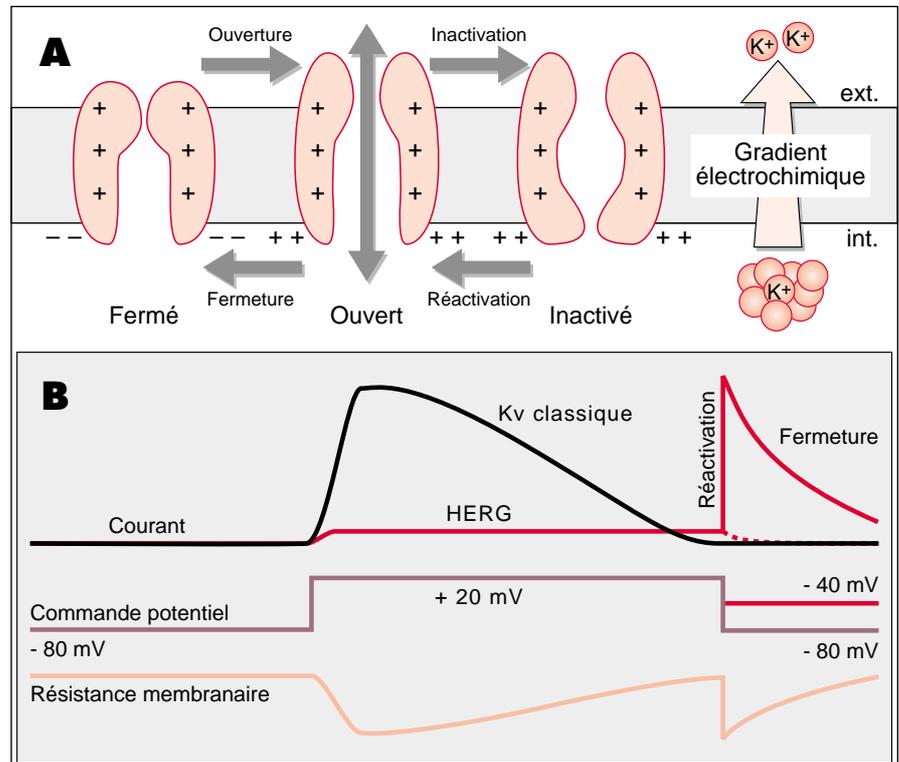


Figure 3. **Mode de fonctionnement schématique des canaux K^+ dépendants du potentiel.** A. Les canaux peuvent se trouver dans 3 conformations de base: lors du potentiel de repos, les canaux sont fermés; lors d'une dépolarisation (potentiel d'action in vivo ou commande de potentiel en conditions expérimentales) les canaux s'ouvrent transitoirement et se referment (inactivation); seule la conformation ouverte conduit les ions K^+ suivant leur gradient électrochimique. Le degré d'ouverture global dépend des rapports des cinétiques aller et retour des changements de conformation. B. Décours typique d'un courant potassique (kV) classique (en noir) lors de l'application d'un saut de potentiel à +20 mV par la technique du potentiel imposé (tracé central). Le courant s'active et s'inactive pendant la dépolarisation. Lors du retour au potentiel de repos, les canaux se réactivent plus lentement qu'ils ne se ferment, et ne repassent pas par l'état ouvert. Dans le cas de HERG, la vitesse d'inactivation est très grande par rapport à la vitesse d'activation, d'où un faible courant sortant (tracé rouge) pendant la dépolarisation. Lors de la repolarisation au potentiel de repos (-80 mV), les canaux se referment lentement mais se réactivent rapidement, passant transitoirement par l'état ouvert. Au potentiel membranaire de -80 mV, le gradient électrochimique pour les ions K^+ est nul ou très faible, il n'y a donc pas de flux net, mais la résistance de la membrane est diminuée par l'ouverture de HERG (tracé du bas). Cette diminution transitoire de la résistance constitue un shunt électrique qui prévient les ré-excitations précoces. Ainsi, si le potentiel est ramené à -40 mV après la dépolarisation (mimant en quelque sorte une ré-excitation précoce), on enregistre un courant K^+ sortant, repolarisant, typique de IKr.

[22, 23] (figure 3B). Ce comportement particulier de HERG est semblable à celui décrit quelques années auparavant par Sanguinetti et Jurkewitz pour le courant IKr enregistré dans les myocytes ventriculaires de cobaye [37].

Les études d'expression hétérologues des canaux HERG construits avec les sous-unités portant les mutations trouvées chez les patients [38] ont montré qu'elles engendrent généralement des canaux non fonctionnels à l'état homozygote (les quatre sous-unités portent la mutation). À l'état hétérozygote (co-expression des sous-unités sauvages et mutées), les mutations faux-sens entraînent un effet dominant-négatif sur la fonction d'IKr, car le courant produit est d'amplitude inférieure à la moitié de l'équivalent sauvage, comme cela est attendu pour un simple effet de dosage de gène. L'ampleur de la suppression de courant est variable suivant la mutation. Les délétions dans la phase codante ne semblent pas avoir un effet dominant négatif. Ces mutations produisent donc des effets plus ou moins importants sur l'amplitude du courant IKr mais on ne sait pas s'il existe une relation entre le phénotype (allongement du QT ou fréquence des syncopes) et l'importance de l'effet dominant négatif observé *in vitro*. Il est également possible que l'expression dans un système tel que l'ovocyte de xénope ou même des fibroblastes ne soit pas la même que dans la cellule cardiaque native, en termes de traduction, stabilité, trafic, assemblage et régulation par phosphorylation ou d'autres processus.

Comme pour *LQT3*, on ne connaît pas de patient homozygote pour la mutation *LQT2*. Cela semble indiquer que, même très réduit, le courant HERG est vital. Comme le gène *HERG* est fortement exprimé dans le cerveau, il est possible qu'il intervienne dans le codage de l'information nerveuse et que sa présence y soit plus décisive qu'au niveau du cœur. Mais en quoi ce minutieux arrangement de vitesses d'activation et d'inactivation qui caractérise *HERG* a-t-il quelque importance pour la fonction cardiaque? Un battement cardiaque « sain » demande un équilibre précis de courants entrants, Na^+ et Ca^{2+} , et de courants sortants K^+ pour ajuster finement le profil de l'onde. Il semble

bien que le comportement de HERG (décrit ci-dessus) soit adapté non pas tant pour régler la durée de cette onde, que pour éviter des dépolarisations précoces. En effet, en cas d'excitation anormale (*stress*, émotion), les canaux HERG, normalement silencieux, se réveilleraient pour prévenir un effet aussi catastrophique qu'une postdépolarisation précoce. L'allongement du potentiel d'action est certes un facteur favorisant les arythmies, mais il n'est peut-être qu'un effet marginal des mutations de HERG en regard de la perte du verrou de sécurité qu'elles entraînent. Ce dernier effet n'est bien sûr pas visible à l'électrocardiogramme de surface en conditions normales.

L'étude des propriétés pharmacologiques de HERG a également permis de mieux comprendre les situations de QT long induites par l'hypokaliémie ou diverses médications. En effet, HERG est activé par l'augmentation de la concentration de K^+ externe [23], donnant une explication raisonnable à l'effet de l'hypokaliémie. HERG est bloqué par un grand nombre d'anti-arythmiques de classe III (d-sotalol, dofétilide), il est également sensible à certains anti-histaminiques, anti-dépresseurs ou antibiotiques, expliquant là encore les effets pro-arythmiques de ces substances.

LQT1 et canal K^+ KvLQT1

KvLQT1 est la sous-unité principale d'un canal potassique atypique, formé de deux sous-unités, KvLQT1 et IsK, et responsable du courant IKs, dont le fonctionnement vient d'être récemment élucidé.

En effet, KvLQT1 exprimé seul *in vitro* dans des ovocytes de xénope ou des fibroblastes de mammifères produit un courant s'activant rapidement et s'inactivant lentement, ne correspondant à aucun des courants potassiques endogènes. Quant à IsK, petite protéine à un seul segment transmembranaire dont le gène a été cloné dès 1988, elle a été classée par erreur dans la famille des canaux K^+ car son expression dans les ovocytes de xénope produit un courant lent identique à IKs [39]. Depuis lors, cette protéine a alimenté une controverse, certains auteurs soutenant qu'il s'agissait d'un canal de structure atypique, d'autres d'une sous-unité régulatrice révélant un canal endogène

silencieux de l'ovocyte. Cette dernière proposition était finalement la bonne [28, 30].

Il est clair aujourd'hui que la co-expression de KvLQT1 et de IsK produit un courant qui présente toutes les caractéristiques de IKs. Ce courant présente des cinétiques d'ouverture et de fermeture très lentes. Du fait de sa cinétique d'activation très lente, son activation n'est pas complète même après plusieurs secondes de dépolarisation et ce courant ne contribue de ce fait que peu à la repolarisation ventriculaire pendant la durée d'un potentiel d'action.

En revanche, ce canal joue probablement un rôle majeur dans l'adaptation de la durée du potentiel d'action à la fréquence cardiaque. En effet, comme sa cinétique d'inactivation est lente, le canal n'a pas le temps de se refermer complètement entre deux potentiels d'action consécutifs et sa participation au processus de repolarisation croît lorsque l'intervalle entre les potentiels d'action se raccourcit, soit à haute fréquence cardiaque (figure 4).

On sait que, chez les patients porteurs de mutations dans *KVLQT1*, en dehors de l'allongement de l'intervalle QT au repos, la dynamique du raccourcissement du potentiel d'action lors d'une augmentation brutale de la fréquence cardiaque est déficiente [40], et cela est probablement la cause de la très grande sensibilité de ces patients à tout *stress* adrénergique.

Les mécanismes moléculaires responsables du ralentissement extrêmement marqué de l'activation de KvLQT1 par IsK ont été étudiés [41]. La queue cytoplasmique d'IsK interagit avec la face interne du pore KvLQT1 et l'obture partiellement, l'empêchant ainsi de se refermer. Cela conduit à un ralentissement apparent qui dépend de la concentration d'IsK. Il s'agit là d'un mécanisme original bien différent des mécanismes classiques évoqués pour les sous-unités auxiliaires des canaux potassiques telles que les sous-unités β .

Il apparaît donc qu'aussi bien HERG que KvLQT1 n'ont qu'une action limitée pendant la phase plateau (2) du potentiel d'action. HERG s'inactive rapidement pendant la dépolarisation et KvLQT1 ralentit fortement sa vitesse d'activation en s'associant à IsK.

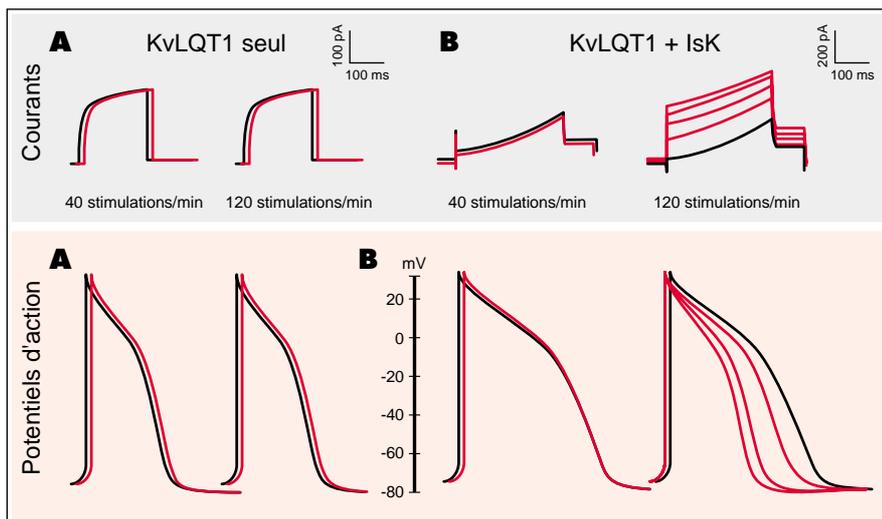


Figure 4. Influence de la fréquence de stimulation sur l'amplitude du courant *IKs* et la durée du potentiel. **A.** En l'absence de la sous-unité *IsK*, le courant produit par *KvLQT1* a une cinétique d'activation relativement rapide et atteint son amplitude maximale pendant la durée d'un potentiel d'action. Cela entraîne des potentiels d'action théoriques courts et de durée indépendante de la fréquence de stimulation (40 ou 120 stimulations par minute). Le décours du potentiel d'action (en noir) est le premier de la série; les suivants sont en rouge et sont superposés dans ce cas (même code couleur pour les courants). **B.** En présence d'*IsK*, le courant *KvLQT1 + IsK (IKs)* s'active très lentement et n'atteint qu'une faible amplitude pendant le potentiel d'action. À faible fréquence, le courant se désactive totalement entre deux potentiels d'action; il n'y a pas d'accumulation d'état ouvert et le courant reste identique d'une stimulation à l'autre. À haute fréquence, le courant *IKs* ne se désactive pas totalement entre les stimulations et il croît au cours des stimulations successives pour atteindre une amplitude maximale qui dépend de la fréquence. Cet accroissement du courant sortant entraîne un raccourcissement des potentiels d'action successifs théoriques représentés sur la figure.

Le fait que des mutations dans un même gène de canal K^+ puissent aboutir à deux syndromes aussi distincts que ceux de Romano-Ward (RW) et Jervell et Lange-Nielsen (JLN) est intéressant. De façon surprenante, les mutations JLN ne se distinguent pas des mutations RW par leur localisation puisque l'une se trouve dans le pore proprement dit [26], tout comme d'autres mutations RW, et une autre dans le domaine cytoplasmique carboxy-terminal [31], région en cause dans certaines familles RW. L'expression fonctionnelle d'un certain nombre de ces mutations permet d'apporter une explication [26]. En effet, à l'exception d'une seule (R555C), toutes les mutations étudiées conduisent à des sous-unités non fonctionnelles. Tout comme dans le cas de HERG, les sous-unités portant des mutations RW ou JLN ne forment pas de tétramères fonctionnels. À l'état hétérozy-

gote, les sous-unités mutées du type RW ont un effet dominant-négatif beaucoup plus marqué que les sous-unités JLN (figure 5B) [26]. C'est pourquoi le syndrome de Romano-Ward est dominant et les individus hétérozygotes porteurs d'une mutation JLN sont très peu affectés. Tant dans l'oreille que dans le cœur, une simple diminution d'un facteur 2 des canaux actifs n'a pas d'effet important. En revanche, en l'absence totale de fonction du canal, comme c'est le cas chez les individus homozygotes, le défaut cardiaque est très sévère et la surdité congénitale est la conséquence de la perte de fonction du canal dans l'oreille. Les deux autres mutations JLN identifiées sont une insertion d'un nucléotide [32] et une délétion de 5 pb dans la boucle S2-S3 [11] qui entraînent toutes deux un décalage de la phase de lecture et aboutissent à des protéines anormales et tronquées. De telles pro-

téines n'ont que très peu de chances d'être capables de s'assembler, et donc d'avoir un effet dominant négatif important. Toutefois, aucune étude d'expression fonctionnelle concernant ces mutations n'a été publiée à ce jour.

Contrairement à toutes les autres mutations exprimées, la mutation R555C, située dans une région basique de la queue cytoplasmique de *KvLQT1*, permet l'expression d'un courant à l'état homomérique, mais avec des propriétés modifiées par rapport au canal normal (figure 5C). Cette mutation est associée à une forme fruste de la maladie avec des modifications de la repolarisation ventriculaire limitées et très peu de syncopes à l'effort. En revanche, plusieurs syncopes et même une mort subite ont été provoquées par la prise de certains médicaments connus pour agir sur la repolarisation ventriculaire chez des sujets porteurs d'une mutation [29]. On a produit des souris au gène *KCNE1* invalidé [42]. Le phénotype le plus évident de ces souris est une surdité bilatérale due à un défaut d'oreille interne semblable au défaut observé chez les patients atteints du syndrome de Jervell et Lange-Nielsen. Il s'agit d'une absence de sécrétion d'ions K^+ dans l'endolymphe par les cellules marginales de la strie vasculaire dans la cochlée ainsi que par les cellules vestibulaires sombres. Cela entraîne un déficit osmotique, l'endolymphe se résorbe provoquant indirectement la dégénérescence des cellules ciliées neurosensorielles [42]. Le même canal, *KvLQT1/IsK* intervient dans l'homéostasie potassique de l'endolymphe et la régulation de l'activité électrique du cœur. Le phénotype cardiaque des souris *isk^{-/-}* est en cours d'étude.

Les implications cliniques

L'identification des gènes impliqués dans le syndrome du QT long et les études gène-fonction ont été à l'origine d'avancées considérables des connaissances cliniques. En effet, les résultats de la génétique moléculaire ont amené les cliniciens à réanalyser les caractéristiques cliniques des patients atteints des différentes formes de syndrome du QT long et à redéfinir le phénotype de chaque locus. Il a été ainsi possible de mon-

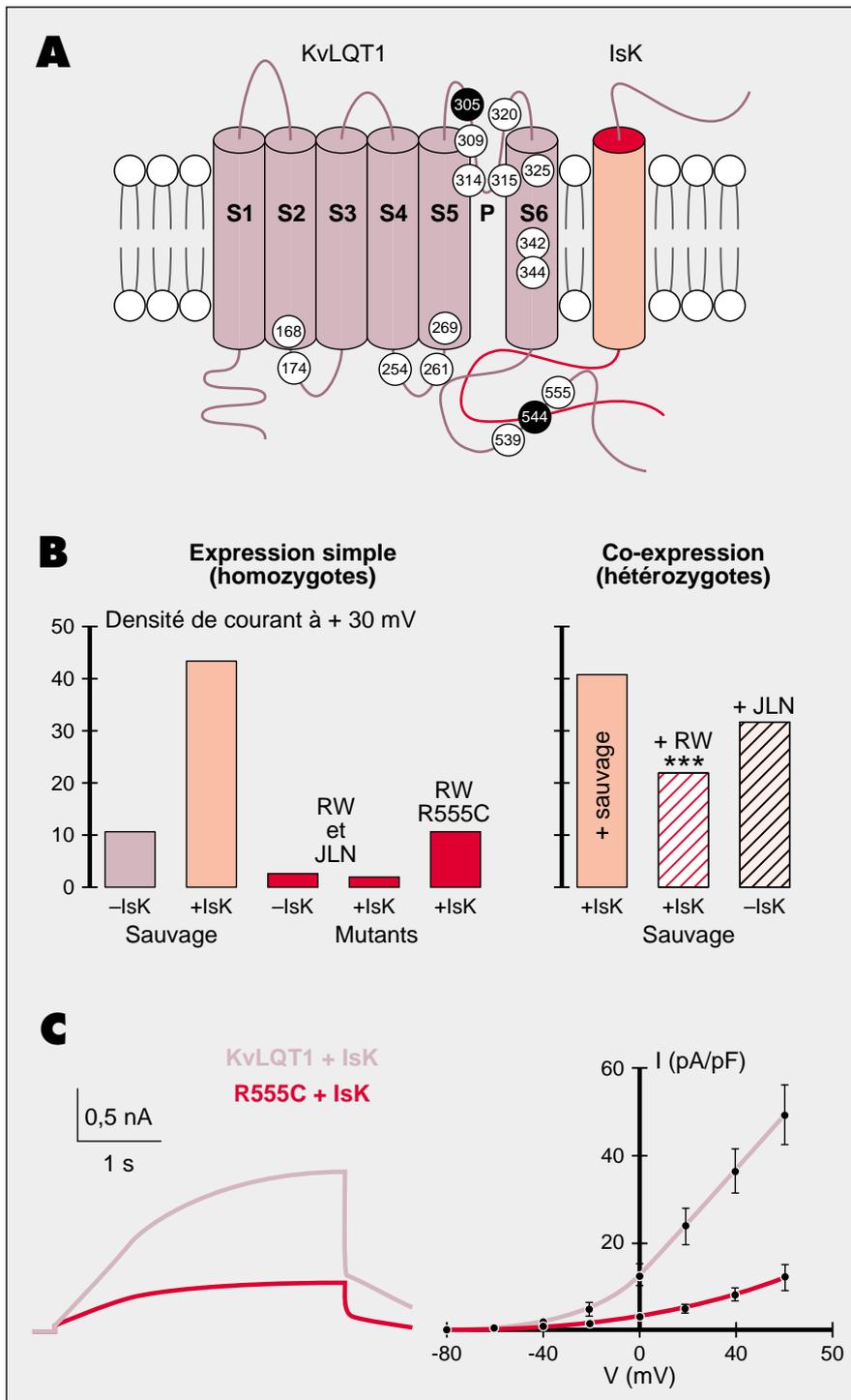


Figure 5. **Expression des formes mutées de KvLQT1.** **A.** Localisation de 16 mutations identifiées à l'Inserm U. 153, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière. Les mutations sont indiquées en noir sur fond blanc pour celles du type Romano-Ward (RW) et en blanc sur fond noir pour les deux Jervell et Lange-Nielsen (JLN). **B.** À l'état homozygote, les sous-unités mutées (toutes les mutations RW et JLN exprimées, à l'exception de la mutation R555C) ne produisent pas d'expression fonctionnelle dans les cellules COS transfectées, en l'absence comme en présence d'IsK. En revanche, quand elles sont exprimées en présence de la forme sauvage, les sous-unités portant les mutations du type RW (R174C, G269D, G314S, Y315S, L342F) produisent un effet dominant-négatif hautement significatif ($p < 0,05$) alors que les sous-unités du type JLN (W305S et 544del/ins) n'ont qu'un effet dominant-négatif de très faible amplitude. **C.** La sous-unité portant la mutation RW R555C produit un courant à l'état homozygote, d'amplitude inférieure à celui produit par KvLQT1 sauvage.

trer que la morphologie de l'onde T, l'adaptation du QT à l'effort ainsi que la sensibilité aux agents pharmacologiques étaient différentes d'un locus à l'autre. Bien évidemment, l'intérêt de l'analyse de la relation génotype-phénotype ne se limite pas à la simple description des aspects phénotypiques, elle concerne toute

la stratégie de prise en charge des patients atteints d'un syndrome du QT long congénital. Ainsi, si le diagnostic reste encore clinique, la certitude va reposer sur l'identification de mutations dans un des gènes impliqués. Cela suppose actuellement un long et coûteux travail de séquençage qui sera simplifié

si le clinicien, à partir des analyses phénotype-génotype, peut prédire le gène impliqué. Par ailleurs, les études gène-fonction vont probablement permettre de définir des stratégies thérapeutiques adaptées au gène impliqué dans le syndrome du QT long. Deux exemples sont particulièrement démonstratifs des implica-

tions thérapeutiques de ces études. Le premier concerne *SCN5A*. Les sujets porteurs d'une anomalie de ce gène possèdent un phénotype particulier caractérisé par une onde T normale mais précédée d'un segment ST anormalement long, tout à fait caractéristique. A l'inverse des autres syndromes, les patients font peu de syncopes à l'effort ou lors d'une émotion mais au repos, souvent la nuit, alors que leur espace QT se normalise à l'effort [43]. Ces caractéristiques amènent à penser qu'un traitement β -bloquant, qui reste le traitement de référence dans les autres types de syndrome du QT long, n'est peut être pas conseillé chez ces patients, mais qu'une accélération de la fréquence par la mise en place d'un stimulateur cardiaque et/ou un traitement par les antiarythmiques de classe Ib qui se sont révélés actifs, *in vitro*, sur le courant sodique persistant [36], seraient particulièrement indiqués chez eux. Le second exemple concerne *HERG*. Le canal responsable du courant IKr possède deux caractéristiques très importantes pour le clinicien. L'amplitude du courant qu'il engendre s'accroît quand la kaliémie augmente. Cela sous-entend que toute élévation de la kaliémie aura tendance à raccourcir le QT [44] et que toute diminution, qu'il faudra absolument prévenir, tendra à l'allonger. Par ailleurs, une multitude de médicaments, parfois tout à fait banals, tels que les antihistaminiques, bloquent IKr. Ils seront bien sûr totalement contre-indiqués chez tous les sujets porteurs d'un syndrome du QT long.

Il est tout à fait étonnant de constater que la prise en charge clinique des patients puisse être aussi rapidement modifiée après l'identification des gènes en cause. Ces premiers succès ne doivent cependant pas cacher les nombreux problèmes qui restent à résoudre.

Les perspectives

De nombreuses questions, potentiellement importantes pour la compréhension du syndrome du QT long, restent non résolues.

L'analyse gène-fonction n'en est qu'à son début ; le rôle de certaines isoformes, en particulier de KvLQT1, qui peuvent modifier l'expression

d'un gène muté reste à préciser [45] et il existe d'autres gènes en cause qui n'ont pas encore été identifiés.

Une des questions les plus importantes concerne le risque d'accident rythmique et de mort subite. Il est cependant étonnant de noter que, dans une même famille, des sujets porteurs de la même mutation peuvent avoir un pronostic tout à fait différent. Ainsi, certains patients ne feront jamais d'accidents alors que d'autres vont faire des syncopes ou une mort subite. Il est donc probable qu'à côté de la mutation causale il existe de nombreux facteurs modulateurs, génétiques ou liés à l'environnement, qui restent à identifier. A titre d'exemple, l'âge et le sexe semblent jouer un rôle très important puisque les sujets adultes mâles ont un QT plus court et font beaucoup moins d'accidents que les femmes et les enfants des deux sexes [46].

Enfin, la fréquence de la maladie dans la population reste actuellement inconnue et devra être précisée. Cela est en partie lié à la grande fréquence des formes asymptomatiques et à la variabilité de l'expression électrocardiographique du syndrome. Il est cependant important d'identifier ces patients qui sont très vraisemblablement exposés à des risques rythmiques, en particulier lors de la prise d'un des très nombreux médicaments qui allongent le QT [47]. A ce sujet, il n'est pas impossible que ce que l'on appelle actuellement le QT long acquis ne soit en fait qu'une expression mineure d'un syndrome du QT long congénital qui s'ignore.

Toutes ces questions devraient bénéficier des développements de la recherche dans les années qui viennent. Finalement, la génétique des maladies rythmiques n'en est qu'à ses débuts. Elle a été particulièrement stimulée par les succès obtenus sur le syndrome du QT long congénital. Il est probable que son développement permettra d'aborder la physiopathologie de nombreuses anomalies du rythme cardiaque et que ses retombées dépasseront les simples maladies rythmiques héréditaires grâce à l'identification de nouvelles cibles moléculaires dont l'expression est probablement modifiée dans les maladies du myocarde, qu'elles soient héréditaires ou acquises ■

RÉFÉRENCES

- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1956; 54: 59-68.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr* 1963; 45: 656-83.
- Ward OC. A New familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Ass* 1964; 54: 103-6.
- Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 109: 399-411.
- Charpentier F, Drouin E, Gauthier C, Le Marec H. Early afterdepolarizations and triggered activity: mechanisms and autonomic regulation. *Fund Clin Pharmacol* 1993; 7: 39-49.
- Mercadier JJ, Hatem S, Coraboeuf E. Le syndrome du QT long congénital: c'est bien une affaire de canaux ioniques. *Med Sci* 1995; 11: 1453-9.
- Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-6.
- Jiang C, Atkinson D, Towbin JA, et al. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat Genet* 1994; 8: 141-7.
- Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, et al. Mapping of a gene for Long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1114-22.
- Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, et al. KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nat Gen* 1997; 17: 267-8.
- Tyson J, Tranebjaerg L, Bellman S, et al. IsK and KvLQT1: mutation in either of the two subunits of the slow component of the delayed rectifier potassium channel can cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2179-85.
- Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating M. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress Iks function. *Nat Genet* 1997; 17: 338-40.
- Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, Long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 1-20.
- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
- Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KvLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.

RÉFÉRENCES

16. Gellens ME, George AL, Chen LQ, Chahine M, Horn R, Barchi RL, Kallen RG. Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 554-8.
17. Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, Schwartz PJ, Keating MT. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1603-7.
18. Wang Q, Li Z, Shen J, Keating M. Genomic organization of the human *SCN5A* gene encoding the cardiac sodium channel. *Genomics* 1996; 34: 9-16.
19. Chen Q, Kirsch G, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.
20. Warmke JW. A family of potassium channel genes related to eag in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3438-42.
21. Lees-Miller J, Kondo C, Wang L, Duff H. Electrophysiological characterization of an alternatively processed ERG K⁺ channel in mouse and human hearts. *Circ Res* 1997; 81: 719-26.
22. Trudeau MC, Warmke JW, Ganetzky B, Robertson GA. HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family. *Science* 1995; 269: 92-5.
23. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
24. Roy N, Kahlem P, Dausse E, et al. Exclusion of HRAS from long QT locus. *Nat Genet* 1994; 8: 113-4.
25. Lee MP, Hu RJ, Johnson LA, Feinberg AP. Human *KVLQT1* gene shows tissue-specific imprinting and encompasses Beckwith-Wiedemann syndrome chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 1997; 15: 181-5.
26. Chouabe C, Neyroud N, Guicheney P, Lazdunski M, Romey G, Barhanin J. Properties of *KvLQT1* K⁺ channel mutations in Romano-Ward and Jervell and Lange-Nielsen inherited cardiac arrhythmias. *EMBO J* 1997; 16: 5472-9.
27. Yang WP, Levesque P, W. L., Conder ML, Shalaby F, Blamir M. *KvLQT1*, a voltage-gated potassium channel responsible for human cardiac arrhythmias. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4017-21.
28. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT. Coassembly of *KVLQT1* and *minK* (*IsK*) proteins to form cardiac I_{Ks} potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80-3.
29. Donger C, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Cruaud C, Bennaceur M, Chivoret G, Schwartz K, Coumel P, Guicheney P. A *KvLQT1* C-terminal missense mutation causes a forme fruste long QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-81.
30. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. *KvLQT1* and *IsK* (*minK*) proteins associate to form the I_{Ks} cardiac potassium current. *Nature* 1996; 384: 78-80.
31. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, et al. A novel mutation in the K⁺ channel *KVLQT1* causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 186-9.
32. Splawski I, Timothy K, Vincent GM, Atkinson D, Keating M. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 1997; 336: 1562-7.
33. Coraboeuf E, Deroubaix E, Coumbe A. Effect of tetrodotoxin on action potentials of the conducting system in the dog heart. *Am J Physiol* 1979; 236: H561-7.
34. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George AL. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 1995; 376: 683-5.
35. Dumaine R, Wang W, Keating MT, Hartmann HA, Schwartz PJ, Brown AM, Kirsch GE. Multiple mechanisms of Na⁺ channel-linked long-QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 916-24.
36. Priori S, Napolitano C, Cantu F, Brown AM, Schwartz PJ. Differential response to Na⁺ channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the *SCN5A* and *HERG* defects present in the long-QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 1009-15.
37. Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfoanilide class-III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. *Circ Res* 1993; 72: 75-83.
38. Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, Keating MT. Spectrum of *HERG* K⁺ channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2208-12.
39. Takumi T, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning of a membrane protein that induces a slow voltage-gated potassium current. *Science* 1988; 242: 1042-5.
40. Krahn A, Klein G, Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise. A new marker for the long QT syndrome? *Circulation* 1997; 96: 1551-6.
41. Romey G, Attali B, Chouabe C, Aitbol I, Guillemare E, Barhanin J, Lazdunski M. Molecular mechanism and functional significance of the *minK* control of the *KvLQT1* channel activity. *J Biol Chem* 1997; 272: 16713-6.
42. Vetter D, Mann J, Wangemann P, Liu J, McLaughlin K, Lesage F, Marcus D, Lazdunski M, Heinemann S, Barhanin J. Inner ear defects induced by null mutation of the *Isk* gene. *Neuron* 1996; 17: 1251-64.
43. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-34.
44. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, Keating MT, Mason JW. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. *Circulation* 1996; 94: 1018-22.
45. Demolombe S, Baro I, Pereon Y, et al. A dominant negative isoform of the long QT syndrome I gene product. *J Biol Chem* 1998; 273: 6837-43.
46. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovitch D, et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 93-9.
47. Le Heuzey JY, Davy JM, Weissenburger, Guicheney P, Le Marec H, Chevalier P, Denjoy I, Leenhardt A, Charpentier F, Coumel P. Intervalle QT et médicaments: recommandations pour la prescription des médicaments chez les patients atteints du syndrome de QT long. *Arch Mal Cœur* 1998; 91: 59-66.
48. Nichols CG, Makhina EN, Pearson WL, Sha Q, Lopatin AN. Inward rectification and implications for cardiac excitability. *Circ Res* 1996; 78: 1-7.

Summary

Molecular basis of inherited arrhythmias

The identification of the genetic origin of the congenital arrhythmias will transform our understanding of these hereditary diseases, as it has been the case for the long QT syndromes (LQTS), the Jervell and Lange-Nielsen (JLNS) and the Romano-Ward (RWS) syndromes. These syndromes, characterized by prolongation of the QTc interval on the ECG and syncope or sudden death triggered by stress, are differentiated by their modes of transmission, recessive or dominant, and by the presence or absence of deafness. Recent advances have shown that they are genetically heterogeneous and primary diseases of cardiac ion channels. Abnormalities in either inward (I_{Na}) or outward currents (I_{Ks} and I_{Kr}) can cause RWS. Abnormalities of I_{Ks} due to mutations in one of the two genes (*KVLQT1* and *KCNE1*) encoding channel subunits cause both RWS at the heterozygous state and JLNS at the homozygous state. These two genes are expressed in the cardiac cells and in the marginal cells of the stria vascularis where they regulate the endolymph homeostasis, thus explaining the deafness in JLNS patients. Ongoing studies are evaluating the function of the mutant channels and the relationship between individual mutations and the clinical manifestations of the syndrome.