

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



SYNDROME DE BRUGADA : ASPECTS CLINIQUES, ÉLECTRIQUES ET THERAPEUTIQUES (Enquête sur cinq familles)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BELHACHMI HASSAN
Né le 28 juin 1979 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : CARDIOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur BADREDDINE EI YOUNASSI

Session de juillet 2013

REMERCIEMENTS

A monsieur le rapporteur de thèse, professeur Badreddine El Younassi, à qui je réserve tout mon respect et ma sincère gratitude.

J'ai eu la chance de profiter de votre expérience en cardiologie générale et en rythmologie et apprécier la gentillesse avec laquelle vous partagez votre savoir.

Soyez assuré de mon profond respect.

A monsieur le professeur Hafid Akoudad qui m'a toujours accueilli avec le sourire. Je suis impressionné par votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques.

Pour vos conseils avisés et votre sympathie, Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A monsieur le professeur Mbarek Nazzi dont les qualités humaines m'ont beaucoup marquées durant ma formation. Votre patience sans limite et votre abnégation professionnelle font mon admiration.

Vous restez pour moi un modèle dans la pratique de la Cardiologie.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A monsieur le professeur agrégé Mehdi Badidi avec qui j'ai fait mes premiers pas en cardiologie.

Je vous remercie.

A monsieur le docteur Najmeddine Echahidi , Chef de l'Unité de Rythmologie au CHU de Limoges.

Travailler à vos côtés pendant un an fut riche d'enseignements.

Pour votre soutien, vos conseils, ainsi que pour l'année que j'ai passé dans votre unité, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A monsieur le docteur Benoit Guy Moyat, rythmologue au CHU de Limoges. J'ai beaucoup appris à vos cotés et j'ai passé de très bons moments en votre compagnie.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A tous ceux qui ont contribué à réaliser ce travail, Merci.

**SYNDROME DE BRUGADA : ASPECTS CLINIQUES,
ÉLECTRIQUES ET THERAPEUTIQUES
(Enquête sur cinq familles)**

ABREVIATIONS :

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

DHPLC : Denaturing High Performance Liquid Chromatography

ECG : Electrocardiogramme

GPD1-L : Glycérol-3-phosphate déshydrogénase 1-like

HAS : Haute Autorité de Santé

NFS : Numération Formule Sanguine

SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence

SSCP : Single Strand Conformational Polymorphism

SVP: Stimulation ventriculaire programmée

SUDS : Sudden Unexplained Death Syndrome

SOMMAIRE

1 INTRODUCTION	8
2 RAPPELS ET MISE A JOUR SUR LE SYNDROME DE BRUGADA	8
2.1. DEFINITION ET HISTORIQUE	9
2.2. EPIDEMIOLOGIE	10
2.3. PHYSIOPATHOLOGIE	11
2.3.1 ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE	11
2.3.2 PHYSIOPATHOLOGIE DES ANOMALIES ELECTRIQUES DU Sd DE BRUGADA	12
2.3.3 PHYSIOPATHOLOGIE DES ARYTHMIES	17
2.4. DIAGNOSTIC	19
2.4.1 ELEMENTS CLINIQUES	20
2.4.2 ASPECTS ELECTRIQUES	21
2.4.3 DIAGNOSTICS DIFFERENCIELS DU SUS-DECALAGE DU SEGMENT ST	22
2.4.4 TEST PHARMACOLOGIQUE	23
2.4.5 TEST GENETIQUE DIAGNOSTIQUE	23
2.4.6 AUTRES EXPLORATIONS UTILES	24
2.4.7 CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	24
2.5. TRAITEMENT	25
2.5.1 PRONOSTIC	26
2.5.2 DEFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE	27
2.5.3 PERSPECTIVES PHARMACOLOGIQUES	28
2.5.4 MESURES ASSOCIEES	29
3. OBSERVATIONS	31
3.1. OBSERVATION N°1	31
3.2. OBSERVATION N° 2	34
3.3. OBSERVATION N° 3	35
3.4. OBSERVATION N°4	36
3.5. OBSERVATION N°5	37

4 DISCUSSION DES OBSERVATIONS CLINIQUES	38
4.1 SYNTHÈSE.....	38
4.2 L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE : INTERET DE SVP.....	40
4.3 LA LEGITIMITÉ DES SYMPTÔMES	41
4.4 L'INFLUENCE DE LA FAMILLE	42
4.5 LES COMPLICATIONS LIÉES AU DAI	43
5 CONCLUSION	44
LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES	45
BIBLIOGRAPHIE.....	55
RESUME.....	60

1. INTRODUCTION

Le syndrome de Brugada est une entité pathologique d'origine génétique affectant les canaux ioniques cardiaques et exposant le sujet à un risque majeur d'arythmies ventriculaires graves.

Ce syndrome doit son nom aux frères Josep et Pedro Brugada, cardiologues espagnols, qui ont mis en évidence en 1992 cette affection, « distincte » des fibrillations ventriculaires idiopathiques.

Depuis cette date, de nombreux travaux d'étude se succèdent afin d'optimiser le dépistage et la prise en charge des patients porteurs du syndrome. Malgré des avancées remarquables, en particulier dans la physiopathologie et le diagnostic, de nombreuses interrogations et incertitudes demeurent, à propos des indications thérapeutiques notamment.

La première partie de notre travail sera consacrée aux rappels et dernières actualités du syndrome de Brugada. La deuxième partie a pour objectif l'analyse des aspects cliniques, électriques et thérapeutiques à travers cinq observations de cinq familles atteintes du syndrome, colligés au service de cardiologie du CHU de Limoges.

2. RAPPELS ET MISE A JOUR SUR LE SYNDROME DE BRUGADA

2.1. Définition et historique :

Le syndrome de Brugada est une pathologie congénitale des canaux ioniques cardiaques comportant des signes électrocardiographiques spécifiques et un risque accru d'arythmies ventriculaires et de mort subite.

Cette canalopathie tire ses origines de la famille des fibrillations ventriculaires idiopathiques, dont elle est sortie en 1992 suite aux travaux des frères Josep et Pedro Brugada. Ceux-ci avaient réalisé une étude multicentrique dont l'objectif était de présenter les données de 8 patients victimes de plusieurs épisodes de mort subite ressuscitée inexplicables et dont les caractéristiques cliniques et électrocardiographiques communes, à type de sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites, laissaient supposer l'existence d'un syndrome distinct différent de la fibrillation ventriculaire idiopathique (1).

Le syndrome de Brugada a par la suite été rattaché aux points de vue clinique et électrocardiographique au syndrome de mort subite inexplicée ou SUDS, pathologie connue depuis longtemps au Japon et dans les pays d'Asie du Sud-est où elle est endémique.

Cette affection, dénommée Lai Tai ou « mort pendant le sommeil » en Thaïlande, Pokkuri ou « mort subite inexplicée nocturne » au Japon, entraînait la mort pendant le sommeil d'hommes jeunes et en apparence bonne santé (2).

Très rapidement, le syndrome de Brugada est apparu comme une maladie pouvant être sporadique ou familiale. Les formes familiales représentant 40%. De nombreuses études familiales ont révélé que la maladie se transmet sur le mode autosomique dominant avec expressivité variable et pénétrance incomplète (3).

C'est en 1998 que Chen et al. ont mis en évidence les premières mutations associées au syndrome de Brugada sur le gène SCN5A (locus 3p21), codant pour la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque. Ce gène avait déjà été impliqué dans le syndrome du QT long congénital de type 3, pourvoyeur lui aussi d'arythmies cardiaques. Cette mutation a été retrouvée chez 18 à 30% des patients souffrant du syndrome de Brugada, laissant supposer qu'il s'agit d'une affection génétique hétérogène (4) (*Annexes 1 et 2*).

Entre 2007 et 2009, quatre nouvelles anomalies génétiques associées au syndrome de Brugada ont été mises en évidence :

- Mutation A 280 V de la GPD1-L mise en évidence par London et al., entraînant une perte de fonction du canal sodique (5).
- Mutations des gènes CACNA1c et CACNB2b codant pour un canal calcique.
- Mutation du gène KCNE3 codant pour la sous-unité bêta du canal potassique responsable du courant sortant potassique transitoire Ito.
- Des anomalies au niveau des gènes SCN3B et SCN1B codant pour un canal sodique et au niveau du gène HCN4 codant pour un canal potassique ont été rattachées au syndrome en provoquant une hyperpolarisation cellulaire (6).

2.2. Epidémiologie

On estime que le syndrome de Brugada est responsable d'au moins 4% de toutes les morts subites et d'au moins 20% des morts subites sur coeur sain.

2.2.1 Age

L'âge moyen du diagnostic ou de la mort subite est de 40 +/- 22 ans avec des extrêmes allant de 2 jours à plus de 80 ans (7-8).

2.2.2 Sexe

Les hommes sont plus affectés que les femmes avec un sexe ratio de l'ordre de 8-9 / 1. Cette différence est très probablement liée à l'existence de facteurs hormonaux tels que la testostérone qui modulerait la repolarisation ventriculaire précoce (9). Il a été également montré que les canaux potassiques générateurs du courant Ito, en cause dans cette affection, sont plus présents chez les hommes que chez les femmes.

2.2.3 Géographie

La prévalence de la maladie est de l'ordre de 1 à 5/10000 habitants avec d'importantes disparités géographiques (10). En Europe et aux Etats Unis, la prévalence est comprise entre 1/3300 et 1/10000 alors qu'elle est de 1/700 à 1/800 dans les pays orientaux.

Le syndrome de Brugada apparaît plus fréquent en Asie du Sud-Est, en particulier dans le nord de la Thaïlande où il constitue la deuxième cause de décès des hommes jeunes après les accidents de la circulation. Il est par ailleurs admis que le syndrome de Brugada et le syndrome de mort subite inexplicée ou SUDS, endémique dans cette région du monde, correspondent à la même entité.

2.2.4 Environnement

Les accidents rythmiques surviennent le plus souvent au repos, notamment la nuit. Ils peuvent être favorisés par certaines classes médicamenteuses telles les antiarythmiques de classe Ic, les substances alpha-mimétiques, certains bêtabloquants et les antidépresseurs tricycliques, mais aussi par la fièvre (11-12).

2.2.5 Epidémiologie des anomalies ECG

La prévalence de la forme I de l'ECG est estimée entre 1/1000 et 1/2500 dans la population caucasienne et à près de 1/100 dans la population asiatique (13).

La prévalence des formes 2 et 3 de l'ECG est estimée à 5/1000 dans la population caucasienne (13) et à plus d'1/100 dans la population asiatique (14).

2.3. Physiopathologie

2.3.1 Electrophysiologie cardiaque

2.3.1.1 Bases de l'excitabilité de la membrane cellulaire cardiaque

2.3.1.1.1 Polarisation membranaire

Au repos la membrane cellulaire cardiaque est positive à l'extérieur et négative à l'intérieur. C'est le résultat d'un équilibre électrochimique entre plusieurs ions diffusibles à travers la membrane cellulaire cardiaque. Celle-ci, au repos, est principalement perméable aux ions potassium dont la concentration intracellulaire est supérieure à l'extracellulaire contrairement aux ions sodium.

2.3.1.1.2 Dépolarisation

Lors d'une stimulation, la cellule cardiaque se dépolarise, c'est-à-dire que la perméabilité membranaire augmente, et des ions positifs, comme le sodium et dans certains cas le calcium, dont les concentrations extracellulaires sont supérieures aux concentrations intracellulaires, entrent dans la cellule. La membrane cellulaire devient négative à l'extérieur et positive à l'intérieur.

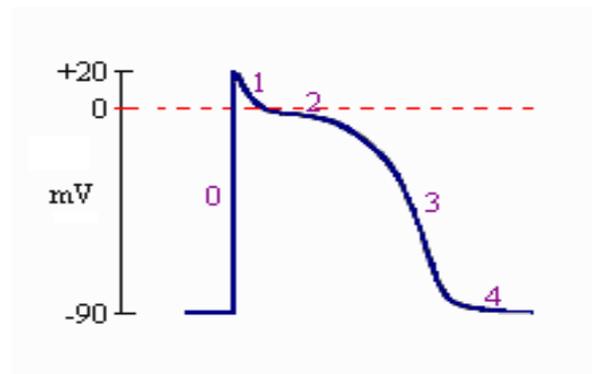
2.3.1.1.3 Repolarisation

La membrane cellulaire perd sa perméabilité au sodium et au calcium. L'ouverture des canaux potassiques permet un flux sortant d'ions potassium positifs suivant le gradient de concentration et le gradient électrique. L'extérieur de la cellule redevient positif et l'intérieur négatif. En outre, il y a restauration de la distribution ionique membranaire de repos : le

sodium est pompé à l'extérieur de la cellule en échange du potassium. Des pompes et échangeurs calciques diminuent la concentration en ions calciques libres dans le cytoplasme.

2.3.1.2 Potentiel d'action

Au repos, le potentiel transmembranaire de la cellule cardiaque varie entre -70 et -90 mV. L'excitation de la membrane cellulaire engendre un potentiel d'action. Le potentiel d'action est une perturbation dans la distribution des charges ioniques entre l'extérieur et l'intérieur de la membrane cellulaire. Cette perturbation correspond à l'enchaînement dépolariation puis repolarisation cellulaire.



Morphologie classique d'un potentiel d'action

Sur un potentiel d'action on peut distinguer cinq phases de la phase 0 à la phase 4 :

-Phase 0 : Dépolariation rapide

Le potentiel intracellulaire de la membrane passe de sa valeur négative de repos à une valeur positive, en quelques millisecondes, en conséquence d'un rapide accroissement de la perméabilité membranaire au sodium, entraînant un flux entrant passif des ions sodium.

-Phase 1 : Repolarisation rapide précoce

Il s'agit d'une courte période de repolarisation due à l'inactivation du courant entrant sodique rapide et à l'activation de courants transitoires entrant chlorure et sortant potassique.

-Phase 2 : Plateau du potentiel d'action

Elle correspond à une repolarisation lente due au courant calcique entrant lent.

-Phase 3 : Repolarisation finale rapide

Elle résulte de l'activation de courants potassiques sortants combinée à l'inactivation des courants calciques entrants.

-Phase 4 : Potentiel transmembranaire de repos

Cette phase prend également le nom de phase de dépolarisation spontanée diastolique lente pour les cellules qui présentent la propriété d'automatisme, c'est-à-dire les cellules du tissu nodal sino-auriculaire et ventriculaire et les cellules du tissu spécialisé de conduction rapide ventriculaire. Dans ce cas, le potentiel transmembranaire de repos ne reste pas constant, mais devient graduellement moins négatif jusqu'à ce qu'il atteigne un potentiel seuil, à partir duquel se produit un potentiel d'action spontané.

Cette dépolarisation lente est le résultat d'un déséquilibre entre les courants sortants repolarisants et les courants entrants dépolarisants au profit de ces derniers. (*Annexe 3*).

2.3.1.3 Propriétés électriques des cellules cardiaques

2.3.1.3.1 Automatisme

Toutes les cellules cardiaques ont un seuil d'automatisme mais seules certaines dites automatiques ont la capacité de l'atteindre spontanément.

Physiologiquement, les cellules non automatiques atteignent ce seuil sous l'effet de la stimulation électrique des cellules voisines. Mais elles peuvent également l'atteindre sous l'effet d'une stimulation électrique externe, d'une maladie, d'une hyperactivité du système nerveux orthosympathique ou d'une drogue.

Le battement spontané des cellules automatiques résulte de la phase 4 du potentiel d'action. Les cellules automatiques du noeud sino-auriculaire ont la pente de dépolarisation spontanée la plus forte, entraînant la fréquence de décharge la plus importante, entre 60 et 100 battements par minute. Ces cellules constituent le pacemaker physiologique du coeur qui entraîne la dépolarisation de toutes les autres cellules cardiaques. Les autres cellules automatiques constituent des pacemakers latents qui peuvent prendre la commande cardiaque dans des conditions pathologiques.

2.3.1.3.2 Excitabilité et période réfractaire

L'excitabilité est la capacité de répondre à un stimulus et d'engendrer un potentiel d'action, c'est aussi la capacité de répondre à un influx cardiaque propagé depuis une cellule voisine.

La période réfractaire correspond à l'état d'inexcitabilité d'une cellule qui suit une excitation spontanée ou passive. La cellule est inexcitable tant que la repolarisation est incomplète car les courants sodiques rapides I_{Na} et calciques lents I_{Ca} sont inactivés. Le voltage de l'intérieur de la cellule n'est pas devenu suffisamment négatif pour initier ou propager un potentiel d'action.

On note la période réfractaire absolue correspondant à la phase 2 et au début de la phase 3 du potentiel d'action, suivie de la période réfractaire relative lorsque la cellule est capable de répondre à un stimulus plus fort que la normale.

2.3.1.3.3 Conductivité

C'est la propagation de l'activité électrique d'une cellule spécialisée à une autre et finalement aux cellules myocardiques elles-mêmes.

La vitesse de conduction est reliée à la valeur du potentiel transmembranaire de repos quand le potentiel d'action commence. Dans les cellules où le potentiel transmembranaire de repos est moins négatif, la pente de la phase 0 est diminuée et la vitesse de conduction plus faible.

2.3.2 Physiopathologie des anomalies électriques du Syndrome de Brugada

2.3.2.1 Aspect normal

Les cellules endocardiques présentent un potentiel d'action de morphologie classique.

Le potentiel d'action des cellules épicaudiques a un aspect caractéristique dénommé « spike-and-dome » c'est-à-dire pointe et onde ou l'aspect en « notch » ou encoche.

Cet aspect physiologique est dû au courant sortant potassique I_{to} responsable d'un début de repolarisation rapide (15). Ce courant est retrouvé dans les cellules épicaudiques et très faiblement dans les cellules endocardiques. Cette hypothèse, suggérée en 1989 par Litovsky et Antzelevitch (16) sur le chien, a été démontrée par la suite sur d'autres cellules animales et humaines.

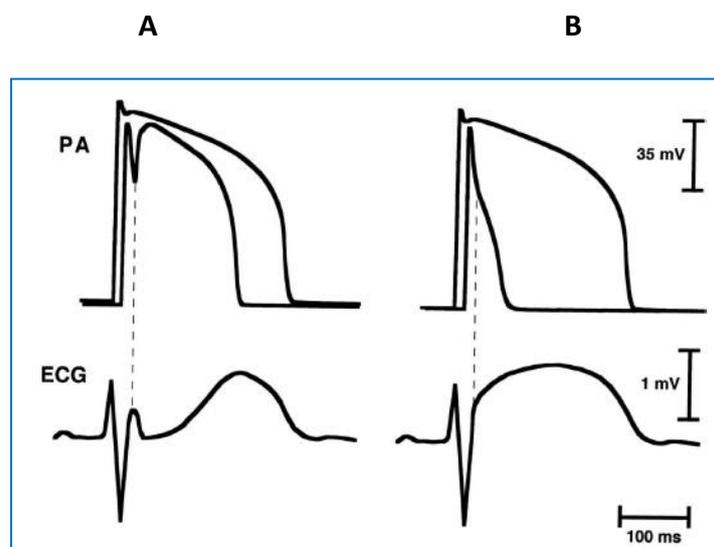
D'autres courants interviennent dans la genèse de l'aspect de « spike-and-dome » comme les courants entrant sodique I_{Na} et entrant calcique lent $I_{Ca(L)}$, dont la prédominance sur les courants sortants est à l'origine de la formation du dôme.

Sur l'ECG, l'aspect en « notch » reflète un gradient transmural entre l'épicarde et l'endocarde, responsable de l'onde J qui correspond à la jonction entre le complexe QRS et le segment ST. Le segment ST isoélectrique traduit l'homogénéité des voltages entre épicaide et endocarde à la fin de la phase 1 et au début de la phase 2.

2.3.2.2 Anomalies électrocardiographiques dans le syndrome de Brugada

Dans cette affection, les anomalies génétiques aboutissent à une incapacité du canal sodique à s'exprimer, mais aussi à une réduction du courant sodique ou à une inactivation rapide du canal (17).

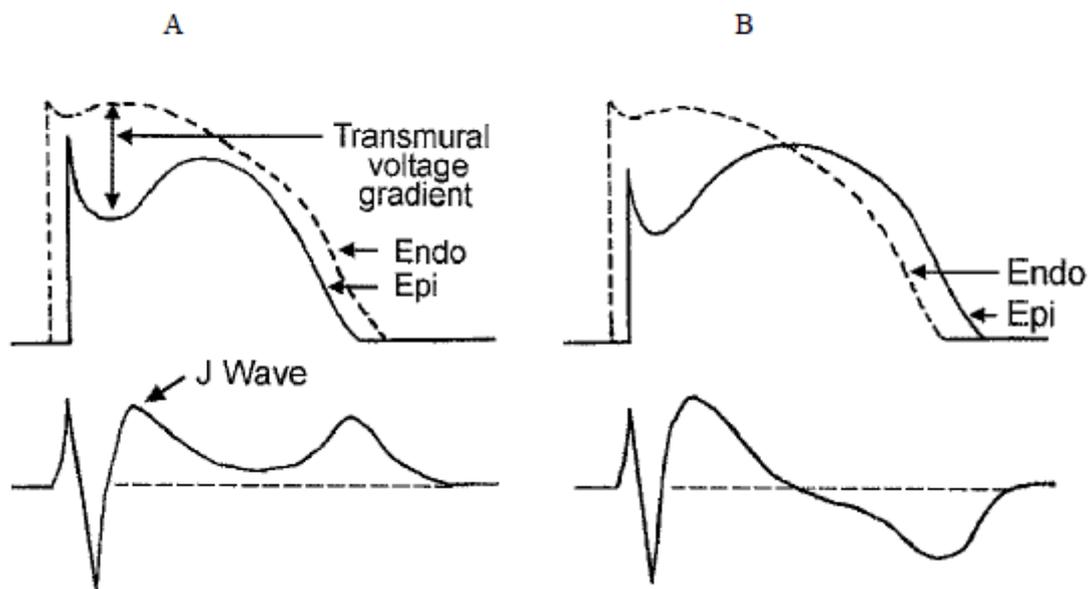
La réduction du courant sodique à la phase initiale du potentiel d'action va retentir sur le courant Ito en augmentant celui-ci, créant une accentuation du « notch » vers des potentiels tels que le courant $I_{Ca(L)}$ ne peut être activé. Ainsi le dôme ne peut être formé. Le potentiel d'action, selon la loi du tout ou rien, voit alors sa durée diminuer de façon conséquente. Le gradient transmural ainsi créé se traduit par une élévation du segment ST à l'ECG.



Différence de morphologie entre les potentiels d'action (PA) endocardique et épicaide. En A, figurent les PA endocardique (à l'extérieur) et épicaide (à l'intérieur) ; le PA épicaide est caractérisé en phase 1 par une encoche (notch) qui coïncide avec l'onde J sur l'ECG de surface. En B, la perte du dôme du PA raccourcit le PA épicaide. Cela engendre une hétérogénéité transmurale qui correspond à un sus-décalage du segment ST. (18)

La réduction du courant sodique entraîne à l'ECG une élévation du segment ST mais une réduction plus importante va provoquer un allongement du potentiel d'action épicardique, de telle sorte que la repolarisation endocardique précèdera la repolarisation épicardique. Il y a donc une inversion du gradient transmural responsable d'une négativation de l'onde T à l'ECG. Ceci constitue l'aspect en dôme, caractéristique de l'ECG de type 1 du syndrome de Brugada.

Lors d'une réduction du courant sodique moins importante, la repolarisation épicardique précède les repolarisations endocardiques et myocardiques. L'onde T à l'ECG est positive et on retrouve un aspect en selle, caractéristique des ECG de type 2 et 3 du syndrome de Brugada.



Mécanismes de la création des anomalies électrocardiographiques. En A, création d'un sus-décalage avec aspect en selle, l'onde T reste positive. En B, création d'un sus-décalage avec aspect en dôme, l'onde T se négative. (3)

Le courant Ito n'est pas uniformément réparti au sein des cellules cardiaques, on le retrouve essentiellement au niveau de l'épicerde. Cependant sa répartition épicerdique n'est pas homogène, il existe en effet une nette prédominance au niveau du ventricule droit, comparé au gauche (19). Ceci explique la présence des anomalies électrocardiographiques au niveau des dérivationes précordiales droites.

2.3.3 Physiopathologie des arythmies

2.3.3.1 Phénomène de réentrée

Lorsque la conduction de l'influx nerveux devient inégalement déprimée, avec un bloc dans certaines régions et pas dans d'autres, les régions du myocarde sans bloc vont nécessairement récupérer leur excitabilité plus rapidement que les autres.

Quand le bloc est unidirectionnel, cette conduction irrégulière va permettre à l'influx cardiaque initial de « réentrer » dans les aires précédemment inexcitables mais qui ont maintenant récupéré. Ce phénomène est appelé réentrée.

Si l'influx réentrant a la possibilité de redépolariser la totalité des atria et ventricules, il en résulte une extrasystole prématurée correspondante. Le maintien d'une excitation réentrante établit une tachycardie.

Plus précisément, une réentrée requiert 3 conditions : des périodes réfractaires modifiées, une conduction au ralenti dans une branche et un bloc unidirectionnel dans l'autre branche.

2.3.3.2 Arythmogénèse dans le syndrome de Brugada

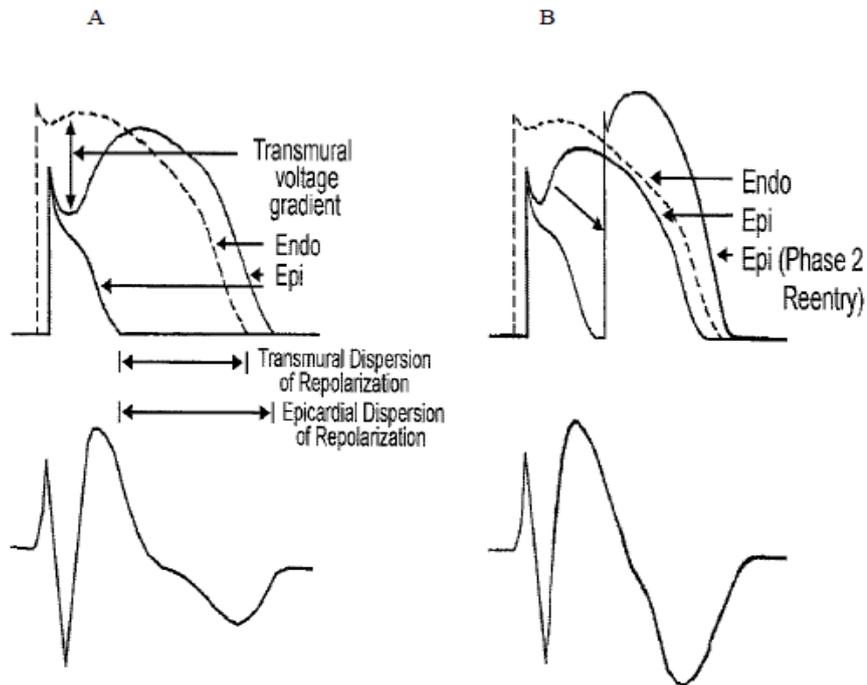
Les patients porteurs du syndrome de Brugada ont une dépolarisation ventriculaire droite altérée qui les rend vulnérables à une arythmie ventriculaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, les anomalies génétiques se traduisent par une diminution du courant sodique lors de la phase 0 du potentiel d'action agissant sur l'activation du courant potassique ainsi que sur le courant calcique. Il en résulte une perte du dôme du PA avec diminution de la période réfractaire.

Ce raccourcissement de la période réfractaire, se fait ressentir au sein de l'épicarde du ventricule droit et non au sein de l'endocarde. Ceci aboutit à une dispersion transmurale de la repolarisation responsable d'une fenêtre vulnérable.

Les canaux mutés, ne s'activant pas correctement, sont responsables d'un bloc unidirectionnel, qui, couplé à une période réfractaire courte, constitue le substrat idéal pour une réentrée. Le circuit de réentrée conduit à une dépolarisation continue du myocarde cause de tachycardie et de fibrillation ventriculaires.

Il est à noter que les arythmies ventriculaires ne sont pas les seuls troubles du rythme visibles chez les patients porteurs du syndrome. Ainsi plus de 20% d'entre eux souffrent d'une fibrillation auriculaire (20). Une faible proportion est victime du syndrome de Wolff-Parkinson-White.



Mécanismes de la création du substrat pour une arythmie. En A, la perte du dôme du potentiel d'action épicaudique et non endocaudique crée une dispersion de la repolarisation transmurale. D'autre part la perte du dôme dans certains sites de l'épicaudique et pas d'autres crée une dispersion épicaudique. Ceci engendre les conditions idéales pour une réentrée en phase 2 (B). (3).

2.4. Diagnostic

2.4.1 Eléments cliniques

Les signes cliniques surviennent volontiers chez un homme d'une quarantaine d'années, préférentiellement la nuit ou au repos.

Les symptômes présents dans le syndrome de Brugada sont essentiellement de nature cardiaque, en rapport avec le caractère arythmogène de l'affection. On peut ainsi retenir la lipothymie, la syncope, la respiration agonique nocturne et la mort subite (23).

Certains symptômes peuvent être trompeurs tels qu'une agitation, une perte d'urine ou de mémoire. Chez l'enfant on peut retrouver des épisodes de pleurs et de cyanose (24).

Ces symptômes, aussi tragiques soient-ils, n'ont, du fait de leur faible spécificité, qu'une place secondaire dans le diagnostic positif de la pathologie mais une importance capitale dans la décision thérapeutique.

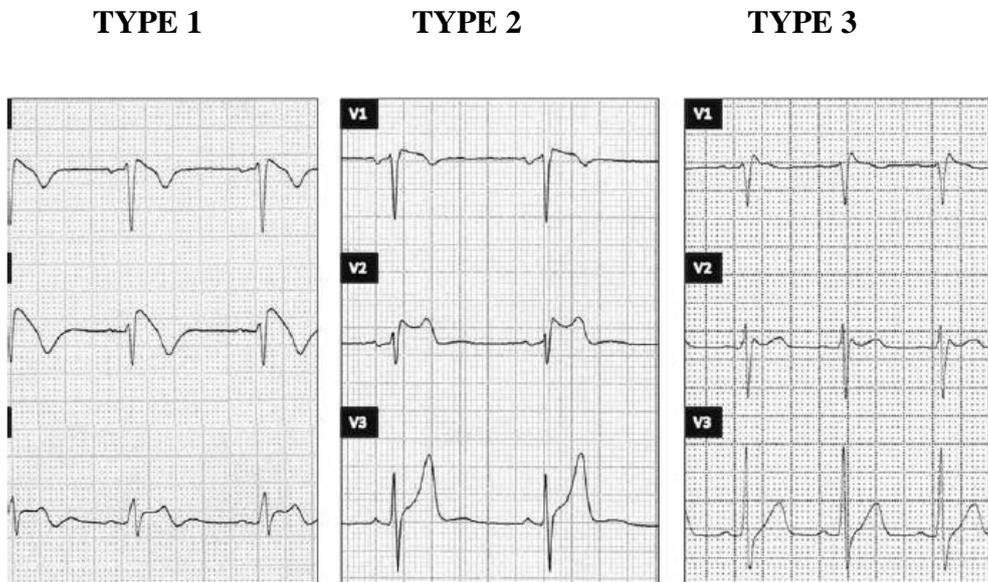
2.4.2 Aspects électrocardiographiques

2.4.2.1 Description

Ils constituent la véritable clé du diagnostic. On distingue 3 types d'ECG évocateurs du syndrome de Brugada :

- Le **type 1** comprend une élévation du point J avec sus-décalage du segment ST de plus de 2 mm, concave vers le haut, dans au moins une dérivation précordiale droite, de V1 à V3, suivi d'une onde T négative. L'intervalle QT est normal voire court. Il existe fréquemment un bloc de branche droit de degré variable ou un aspect de bloc de branche droit. On peut également retrouver des troubles mineurs de la conduction tels un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, un hémi-bloc antérieur ou postérieur gauche.
- Le **type 2** se caractérise par un sus-décalage du segment ST de plus de 2 mm avec une dépression centrale de plus d'1 mm, définissant l'aspect en selle, suivi d'une onde T positive ou biphasique.
- Le **type 3** présente un sus-décalage du segment ST en selle de moins d'1 mm, suivi d'une onde T positive.

Bien que d'autres critères soient nécessaires pour authentifier un syndrome de Brugada, la présence seule d'un ECG de type 1 doit amener à un suivi régulier des patients, compte tenu de la survenue non négligeable d'évènements rythmiques fatals (25).



2.4.2.2 Facteurs modificateurs de l'aspect ECG

Il est maintenant reconnu que les ECG des patients porteurs du Syndrome de Brugada peuvent varier dans le temps et reproduire des types 1, 2 ou 3 voire apparaître temporairement normaux. Ainsi il ne faut pas hésiter à les répéter lors des cas suspects (26).

- Certaines médications peuvent majorer les anomalies ECG en influant sur les canaux ioniques et sont par conséquent contre-indiquées chez les patients porteurs du syndrome :
 - Les antiarythmiques tels les bloqueurs des canaux sodiques (anti arythmiques de classes 1A et 1C), les inhibiteurs calciques (verapamil), les bêtabloquants.
 - Les anti-angineux tels les inhibiteurs calciques (nifédipine, diltiazem), les dérivés nitrés et les activateurs des canaux potassiques (nicorandil).
 - Les psychotropes comme les antidépresseurs tricycliques, la phénothiazine et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.

- La fièvre est un important facteur modulateur des anomalies électrocardiographiques. Il a été prouvé qu'elle provoque chez les patients porteurs de la mutation SCN5A une accentuation de l'inactivation précoce des canaux sodiques, expliquant que des épisodes

fébriles permettent de démasquer certaines formes frustres et majorent les risques d'arythmie, particulièrement chez l'enfant. (27-29).

- Des facteurs hormonaux influent sur le sus-décalage du segment ST tels la testostérone qui, selon une étude japonaise menée en 2010, modulerait la phase précoce de repolarisation ventriculaire, expliquant la prévalence accrue d'évènements arythmiques chez les hommes (9).
- Les molécules agissant sur le système nerveux autonome peuvent moduler le sus-décalage du segment ST chez les patients porteurs du syndrome de Brugada. Ainsi une injection intraveineuse de substances parasymphomimétiques telle que l'acétylcholine ou d'un bloqueur bêta-adrénergique tel le propranolol majore le sus-décalage, alors qu'une substance parasympholytique type atropine ou un bêta-adrénergique type isoproterenol le diminue. D'autre part la stimulation alpha-adrénergique augmente le sus-décalage, le blocage alpha-adrénergique le diminue (30-31).
- Avant et après une arythmie, on peut constater un sus-décalage du segment ST. Cependant, en l'absence d'autre cause sous-jacente, le sus-décalage doit disparaître au bout de trois minutes (30).
- La position des électrodes précordiales droites de l'ECG au niveau du troisième voire du deuxième espace intercostal majore le sus-décalage du segment ST. Cette technique est par ailleurs utilisée pour démasquer le syndrome chez des patients suspects ayant un ECG basal normal, mais dont il a été démontré que le pronostic était similaire aux patients présentant un ECG de type 1 spontané (32) (*Annexe 4*).
- L'alcool et la cocaïne majorent également le sus-décalage.

2.4.3 Diagnostics différentiels du sus-décalage du segment ST

L'aspect électrocardiographique du syndrome de Brugada n'est pas spécifique, en particulier pour les formes 2 et 3. Un sus-décalage du segment ST peut être présent dans de nombreuses pathologies et la clinique prendra ici toute son importance pour poser le diagnostic.

Les différentes situations cliniques pouvant comporter un sus-décalage du segment ST sont les suivantes :

- Bloc de branche droit atypique
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë .Angor de Prinzmetal

- Péricardite aiguë
- Myocardite aiguë
- Embolie pulmonaire aiguë
- Dissection d'un anévrisme aortique
- Dysplasie arythmogène du ventricule droit
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Syndrome de repolarisation précoce
- Désordres du système nerveux autonome et du système nerveux central
- Hypothermie et autres situations où l'on rencontre l'onde J ou onde D'Osborn telles hypercalcémie, traumatisme crânien avec atteinte cérébrale, hémorragie sous-arachnoïdienne, atteintes du système nerveux périphérique cervical
- Autres : myopathie de Duchenne, maladie de Steinert, ataxie de Friederich, hyperkaliémie, déficience en thiamine (25).

2.4.4 Test pharmacologique

La spécificité des ECG de type 2 et 3 n'étant pas établie, leur présence conduit à proposer un test pharmacologique visant à clarifier le diagnostic. Ce test peut également permettre de diagnostiquer le syndrome chez un apparenté ayant un ECG normal.

2.4.4.1 Principe

Quatre types d'antiarythmiques de classe I, bloqueurs des canaux sodiques, sont utilisés pour le diagnostic du syndrome : l'ajmaline, la flécaïnide, la procaïnamide et la pilsicaïnide.

En 2004, Hong et Brugada ont prouvé la valeur du test à l'ajmaline sur quatre grandes familles, soit 147 personnes, avec mutation SCN5A identifiée. Ils ont trouvé que la sensibilité et la spécificité du test à identifier les porteurs du gène étaient respectivement de 80% et 94.4% reflétant ainsi l'importance du test (33).

Une autre étude réalisée par Wolpert en 2005 a permis de comparer la capacité de l'ajmaline et de la flécaïnide à démasquer un aspect électrocardiographique de type 1. L'ajmaline s'est révélée être plus efficace. En effet, les effets des deux substances sur les courants sodiques étaient les mêmes, comme le suggéraient les changements similaires des intervalles PQ et des complexes QRS, mais la flécaïnide affectait significativement plus le courant Ito, la rendant

moins fiable. Dans cette étude, 32% des 22 patients ayant eu un test à l'ajmaline positif ont eu un test à la flécaïnide négatif (34).

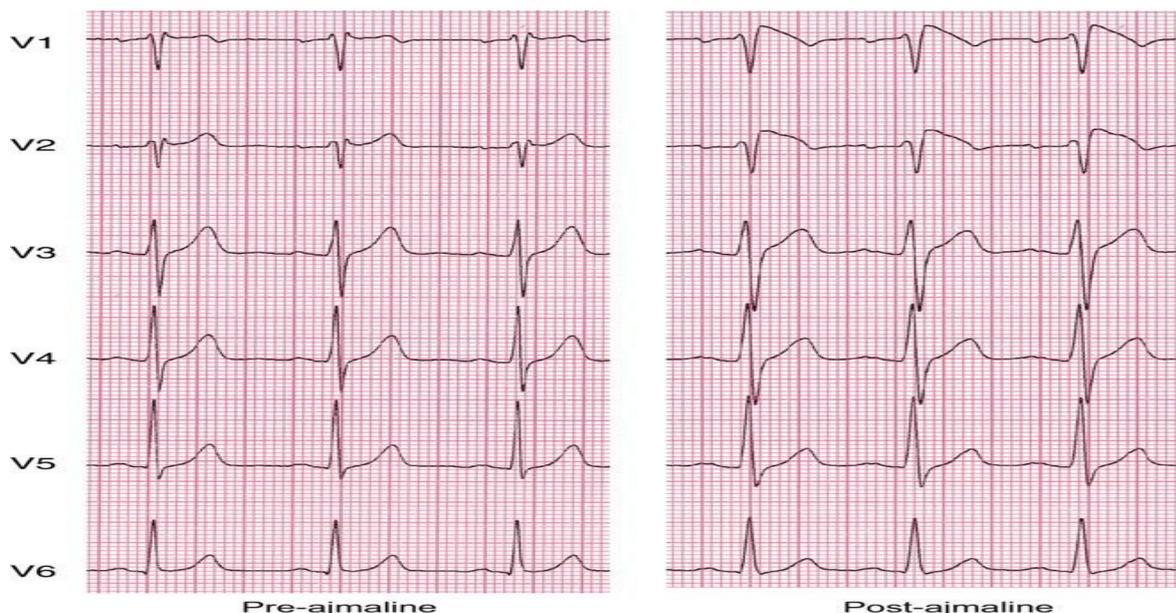
2.4.4.2 Réalisation

Le test doit être réalisé sous monitoring électrocardiographique continu en salle d'électrophysiologie ou en unité de soins intensifs de cardiologie et le patient surveillé jusqu'à normalisation complète de l'ECG car des troubles du rythme ventriculaire soutenus ont pu être déclenchés dans quelques cas.

Le patient reçoit une dose de 1 mg/kg d'ajmaline en intraveineuse lente sur 5 min ou 2 mg/kg de flécaïnide en intraveineuse lente sur 10 min, avec réalisation d'un ECG chaque minute.

Le test est considéré comme positif lorsqu'un sus-décalage du segment ST de plus d'1 mm apparaît dans les dérivations précordiales droites, indiquant l'arrêt de la procédure (*Annexe 5*). Le test doit également être stoppé en cas d'apparition de multiples extrasystoles ou d'autres arythmies ventriculaires et lorsque le complexe QRS s'élargit de plus de 130 % (35).

Il est à noter que la sensibilité du test peut être majorée en plaçant les deux premières électrodes précordiales droites, V1 et V2, au niveau du troisième voire du deuxième espace intercostal plutôt qu'au niveau du quatrième (36).



Majoration du sus-décalage du segment ST après administration d'ajmaline (37).

2.4.5 Test génétique diagnostique

Le test génétique de SCN5A n'a pas d'intérêt dans une perspective de dépistage systématique dans la population générale. Il peut avoir un intérêt pour le diagnostic positif d'une personne suspecte du syndrome de Brugada qui ne réunirait pas tous les critères requis, en particulier chez un patient asymptomatique avec facteur intercurrent ou bien chez un patient symptomatique mais qui n'a pas un tracé ECG typique, en situation basale et/ou après épreuve pharmacologique (35).

Du fait de l'hétérogénéité allélique, l'analyse des seules mutations SCN5A connues n'est pas envisageable. Les laboratoires utilisent habituellement une stratégie d'analyse complète des régions codantes du gène SCN5A. Le diagnostic n'est réalisé que dans quelques rares centres spécialisés dans le cadre d'un protocole de recherche.

Du fait de l'hétérogénéité génique, le test génétique de SCN5A n'a de valeur que s'il s'avère positif. L'absence de mutation ne permet pas de conclure, en raison de la présence éventuelle d'un autre gène en cause ou d'une sensibilité insuffisante de la technique.

2.4.6 Autres explorations utiles

2.4.6.1 La stimulation ventriculaire droite programmée

Cette étude électrophysiologique a pour but de déclencher une tachycardie ventriculaire polymorphe ou une fibrillation ventriculaire. La stimulation ventriculaire dans ce cas doit s'effectuer en deux sites du ventricule droit, au niveau de l'apex et de l'infundibulum pulmonaire sur au moins deux rythmes fixes avec trois extrastimuli au maximum, en utilisant des couplages courts, selon les recommandations d'Eckardt (38) (*Annexe 6*).

La stimulation ventriculaire programmée est utilisée à visée diagnostique mais surtout pronostique, une épreuve positive étant corrélée à un risque accru de troubles du rythme et de mort subite (39). Elle entre de ce fait dans la décision thérapeutique. Cependant sa valeur pronostique est à l'heure actuelle sujette à débat.

2.4.6.2 L'électrocardiogramme moyenné haute amplification

Il permet de détecter des potentiels ventriculaires tardifs chez 80.5% des patients (18). Il présente un certain intérêt en termes de pronostic. Cependant les études actuelles ne permettent pas d'en déduire une valeur prédictive en termes d'évènements arythmiques.

2.4.6.3 Examens ayant pour but d'éliminer une cardiopathie structurelle

Il convient ici d'éliminer la principale cause de mort subite qu'est la coronaropathie. Certaines explorations sont non-invasives comme l'échographie cardiaque, d'autres invasives telles que la coronarographie, et seront discutées au cas par cas en fonction du contexte clinique.

2.4.7 Critères diagnostiques

La confirmation du diagnostic de syndrome de Brugada requiert :

- Un ECG de type 1, soit spontané, soit après administration d'un bloqueur sodique.

et au moins un des éléments suivants :

- fibrillation ventriculaire documentée
- tachycardie ventriculaire polymorphe documentée
- histoire familiale de mort subite avant 45 ans
- ECG de type 1 chez un membre de la famille
- induction d'une tachycardie ventriculaire à l'épreuve électrophysiologique
- syncope ou respiration agonique nocturne

et /ou mutation du gène SCN5A

Pour les ECG de type 2 et 3, la démarche diagnostique consiste à obtenir un ECG de type 1 par l'utilisation de bloqueurs sodiques, qui, s'il est associé à au moins un des éléments cités ci-dessus, confirmera le syndrome (35).

2.5. Traitement

2.5.1 Pronostic

Le pronostic des patients atteints du syndrome de Brugada est fonction de plusieurs paramètres :

- Symptômes : les patients ayant fait une syncope ont un risque de récurrence de 19%, ceux ayant subi une mort subite récupérée ont un risque de récurrence de 69%. La présence de symptômes s'associe donc à un pronostic bien plus sombre.
- ECG : la présence d'un ECG de type 1 spontané multiplie le risque d'évènements arythmiques au cours de la vie par 7,7 par rapport aux ECG de type 1 obtenus après l'administration d'un bloqueur sodique.
En outre les patients dépistés par un ECG dont les électrodes précordiales droites ont été placées en position supérieure ont le même pronostic que les patients dépistés par un ECG en position normale.
- Sexe : les hommes ont un risque 5,5 fois plus élevé de faire une mort subite (40).
- Epreuve électrophysiologique : les patients qui ont eu une tachycardie ventriculaire soutenue à l'épreuve électrophysiologique ont un risque de mort subite multiplié par 8 par rapport aux patients qui ne sont pas inductibles. Cette donnée, jusqu'alors acceptée de tous, est aujourd'hui contestée, notamment avec la parution récente de l'étude Finger (21).
- Forme familiale ou sporadique : le pronostic est similaire.

En résumé les patients les plus à risque sont les hommes ayant un ECG de type 1 spontané et inductibles à l'épreuve électrophysiologique.

A l'opposé, les patients ayant un ECG de type 1 après administration de bloqueurs sodiques et non inductibles à l'épreuve électrophysiologique ont un risque d'évènements arythmiques faible voire nul (35).

La stratification du risque est un enjeu majeur dans le syndrome de Brugada car elle permet de poser les indications thérapeutiques, c'est-à-dire la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable.

2.5.2 Défibrillateur automatique implantable

Il constitue, à l'heure actuelle, le seul moyen thérapeutique efficace dans le syndrome de Brugada, capable de prévenir les épisodes de mort subite.

2.5.2.1 Principe

Il s'agit d'un boîtier métallique implanté sous la peau en région sous-claviculaire gauche, relié par une sonde au ventricule droit du patient (*Annexes 7 et 8*).

L'appareil permet plusieurs traitements avec des fonctions :

- Anti-bradycardiques ou fonction pacemaker.
- Anti-tachycardiques pour la réduction de tachycardies ventriculaires monomorphes par une stimulation rapide. Cette méthode est indolore, efficace et peu consommatrice d'énergie.
- De chocs électriques jusqu'à 36 joules, de basse énergie pour une cardioversion, de haute énergie pour une défibrillation. Cette méthode est la plus efficace mais elle est ressentie par le patient et consomme une telle énergie qu'elle peut hâter le changement du boîtier du DAI.

Malgré son intérêt réel, l'implantation d'un défibrillateur automatique n'est pas anodine. Des complications per-opératoires, essentiellement hématomes et infections sur le site d'intervention sont possibles. La complication spécifique la plus fréquente est la délivrance d'un choc électrique inapproprié qui survient chez près d'un quart de tous les patients

implantés (41). Il convient donc de bien poser l'indication de cette thérapie, ce qui est parfois difficile.

2.5.2.2 Indications.

La dernière conférence de consensus de 2005 a permis de clarifier la prise en charge thérapeutique des patients atteints du syndrome de Brugada.

La pose d'un défibrillateur implantable est indiquée pour :

- Les patients symptomatiques ayant été victimes d'une mort subite récupérée ou d'une syncope dont les causes extracardiaques ont été clairement éliminées.
- Les patients asymptomatiques présentant un ECG de type 1 spontané et une épreuve électrophysiologique positive.
- Les patients asymptomatiques présentant un ECG de type 1 après administration de bloqueurs sodiques, une histoire familiale de mort subite suspecte de syndrome de Brugada et une épreuve électrophysiologique positive.

Pour les patients symptomatiques, une épreuve électrophysiologique est recommandée pour l'évaluation des arythmies supraventriculaires.

Pour les autres patients, un suivi cardiologique régulier est proposé (35) (*Annexe 09*).

2.5.3 Perspectives pharmacologiques

Le but est de rééquilibrer les courants ioniques durant la phase 1 du potentiel d'action afin de diminuer l'amplitude de l'encoche et de maintenir le potentiel d'action épicaudique.

Deux approches pharmacologiques sont possibles : Les médicaments qui diminuent les courants positifs sortants tels les inhibiteurs d'Ito., et ceux qui augmentent les courants positifs entrants, ICa et INa.

Parmi ces molécules, la quinidine a été la plus évaluée au cours d'études cliniques. Elle possède des propriétés de bloqueur d'Ito et d'IKr.

Une étude menée par Belhassen auprès de 25 patients inductibles à l'épreuve électrophysiologique a montré qu'après traitement par quinidine (1483 +/- 240 mg per os), 22 des 25 patients, soit 88%, n'étaient plus inductibles et qu'aucun des 19 patients recevant le traitement en continu n'a développé d'arythmies au cours du suivi (56 +/- 67 mois). Cependant 36% des patients ont été victimes d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement (42).

Des données préliminaires montrent également l'intérêt de la quinidine chez les patients appareillés victimes de multiples chocs électriques (43) et en cas d'orages rythmiques associés au syndrome de Brugada (44). Cependant aucune étude randomisée n'a encore été réalisée (27).

Les agents bêta-adrénergiques ont montré sur des modèles expérimentaux une diminution du gradient transmural entre épicarde et endocarde par augmentation du courant calcique I_{Ca} (45). Ils ont montré cliniquement leur efficacité sur les orages rythmiques associés au syndrome de Brugada (46).

Les inhibiteurs des phosphodiésterases III, tels que le cilostazole, sont apparus récemment comme une option thérapeutique en augmentant I_{Ca} et en diminuant I_{to}, mais les résultats préliminaires sont, à l'heure actuelle, contradictoires.

Le Dimethyl Lithospermate B, un extrait du Danshen, plante médicinale chinoise entraînant un ralentissement de l'inactivation d'I_{Na}, a montré sur des modèles expérimentaux une diminution de la dispersion de repolarisation épiscopique et transmurale, ainsi qu'une abolition des réentrées de phase 2, génératrices d'arythmies. Cependant les données cliniques ne sont pas encore valables (47).

2.5.4 Mesures associées

Le syndrome de Brugada affecte la sphère socioprofessionnelle des patients et exige de ce fait une modification de certaines habitudes de vie.

Les métiers de sécurité leur sont par exemple proscrits. Il en est de même pour les professions mettant leur vie et celle des autres en danger en cas de symptômes telles que chauffeur routier ou pilote de ligne.

Les activités de loisirs et sportives sont de la même façon soumises à des recommandations précises. Ainsi le sport en compétition est habituellement interdit aux patients porteurs du syndrome et d'une façon générale les principes suivants peuvent être proposés :

- Eviter une activité sportive avec épisodes répétés d'accélération/décélération, par exemple le tennis, le basket ou le football. Il faut favoriser au contraire les sports avec activité progressive ou stable.
- Eviter des conditions environnementales extrêmes : froid intense, chaleur intense, forte humidité, haute altitude.
- Eviter les activités foraines ou parcs de jeux associés à une forte émotion, des accélérations soudaines de la fréquence cardiaque.
- Eviter les activités à risque en cas de malaise ou de perte de connaissance, telles qu'alpinisme, plongée sous-marine.

3. OBSERVATIONS CLINIQUES

Les observations sont issues de dossiers de patients suivis dans le service de cardiologie du CHU de Limoges.

LEGENDE

○ : femme

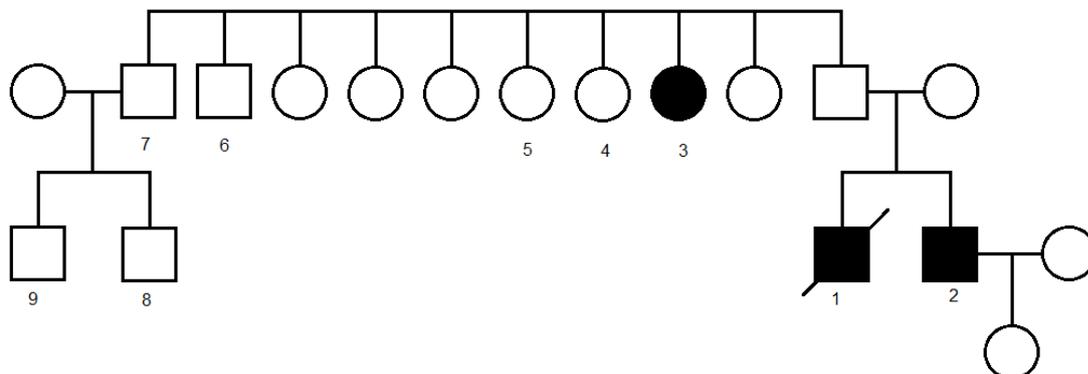
□ : homme

⊘ ou ◻ : décédé (e)

● ou ■ : patient (e) atteint(e) de syndrome de Brugada

3.1. Famille n°1

L'étude des dossiers a concerné neuf patients :



Patient n° 1 :

Il s'agit d'un patient de sexe masculin né en 1983.

Il a présenté un malaise lipothymique en 1993 et une syncope en 1996, sans étiologie précise. En 1998, lors d'un match de basketball, il a présenté une syncope qui a nécessité l'intervention du SAMU. L'ECG a documenté une fibrillation ventriculaire et malgré la réduction de l'arythmie et une prise en charge en réanimation, le patient est décédé quelques jours plus tard, à l'âge de 15 ans.

C'est l'évocation du syndrome de Brugada comme affection à l'origine du décès qui a motivé la réalisation d'un dépistage familial.

Patient n°2 :

C'est le frère du patient n°1, né en 1980.

Cliniquement, il est asymptomatique.

Les examens complémentaires réalisés en 1998 trouvent un ECG basal évoquant un aspect type 2 du syndrome de Brugada. L'épreuve électrophysiologique est négative et l'échographie cardiaque est normale.

Son traitement a consisté en une implantation d'un DAI. Le changement du boîtier a été effectué en 2004.

L'évolution est marquée par l'absence d'arythmie enregistrée et aucun choc n'a été délivré depuis l'implantation.

Patient n°3 :

C'est la tante paternelle des patients n°1 et 2, née en 1959.

Elle a présenté un malaise avec perte de connaissance en 1984, sans étiologie retrouvée.

Les examens complémentaires réalisés en 1999 trouvent à l'ECG, un bloc de branche droit incomplet, le test à l'ajmaline est positif et la stimulation ventriculaire programmée est négative.

Le traitement a consisté en l'implantation d'un DAI en 1999 avec un changement du boîtier en 2004.

L'évolution est marquée par la survenue de deux chocs : le premier en 2009 sur tachycardie ventriculaire lors d'un effort physique et le deuxième en 2010 sur tachycardie ventriculaire irrégulière à 200 battements par minute lors d'une séance de natation.

Patient n°4 :

Il s'agit de la sœur du patient n°3, née en 1967.

Cliniquement asymptomatique.

Les examens complémentaires réalisés en 2007 trouvent un ECG de base normal. Le test à l'ajmaline est négatif ainsi que l'épreuve électrophysiologique . L'échographie cardiaque est normale.

Le traitement a consisté en une simple surveillance.

Patient n°5 :

C'est la sœur des patients n°3 et 4, née en 1961.

Cliniquement asymptomatique.

Les examens complémentaires réalisés en 1998 trouvent un ECG basal normal et le test à l'ajmaline est négatif.

Le traitement a consisté en une simple surveillance.

Patient n°6 :

C'est le frère des patients n°3, 4 et 5, né en 1958.

Cliniquement, il se plaint de palpitations.

Son ECG de base est normal. Le test à l'ajmaline est négatif.

Le traitement a consisté en une simple surveillance.

Patient n°7 :

C'est le frère des patients n° 3, 4, 5 et 6, né en 1962, suivi depuis 1988 pour une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Cliniquement asymptomatique.

Les examens complémentaires trouvent à l'ECG de base une arythmie complète par fibrillation auriculaire et une absence d'aspect en faveur du syndrome de Brugada. Le test à l'ajmaline est négatif.

Le traitement a consisté en une simple surveillance.

Patient n°8 :

C'est le fils aîné du patient n°7, né en 1992.

Il est cliniquement asymptomatique.

Les examens complémentaires trouvent un ECG basal normal. Le test à l'ajmaline est négatif et l'échographie cardiaque trouve une cardiomyopathie hypertrophique.

Il a bénéficié d'une simple surveillance.

Patient n°9 :

Il s'agit du fils cadet du patient n°7, né en 1996.

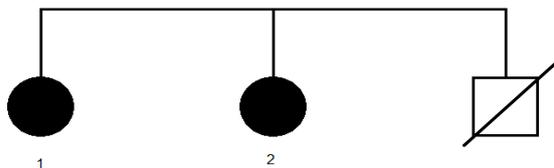
Cliniquement asymptomatique.

Les examens complémentaires trouvent un ECG basal normal. Le test à l'ajmaline est négatif et l'échographie cardiaque est normale.

On lui a recommandé donc une simple surveillance.

3.2. Famille n° 2

Deux sœurs dont le frère a été victime d'une mort subite à l'âge de 62 ans.



Patiente n°1 :

Née en 1936.

Cliniquement, elle a présenté plusieurs épisodes de syncope non étiquetés.

Les examens complémentaires réalisés en 2002 trouvent à l'ECG basal un aspect d'un ECG de Brugada type 2. Le test à l'ajmaline est positif. L'échocardiographie est normale.

Elle a bénéficié de l'implantation d'un DAI en 2002 avec un changement de boîtier en 2010.

L'évolution est marquée par la survenue de plusieurs épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue enregistrés en 2003, 2004, 2006 et 2007.

Aucun choc n'a été délivré par le DAI.

Patiente n°2 :

Née en 1942, elle a été victime d'un malaise avec perte de connaissance en 2000.

Les examens complémentaires réalisés en 2002 trouvent à l'ECG basal, un bloc de branche droit incomplet. Le test à l'ajmaline est positif.

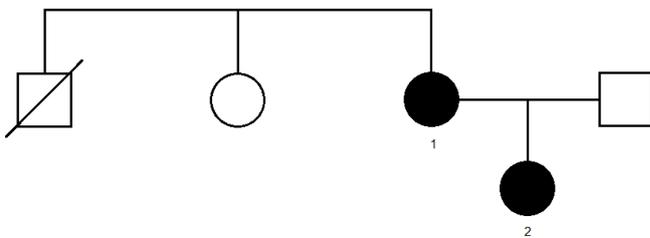
Elle a bénéficié de l'implantation d'un DAI en 2002. Le boîtier a été changé en 2010.

L'évolution a été marquée par la survenue d'un épisode de tachycardie ventriculaire régulière en 2003.

Aucun choc n'a été délivré par le DAI.

3.3. Famille n° 3

Deux patientes, une mère dont le frère a été victime d'une mort subite à l'âge de 66 ans, et sa fille.



Patiente n°1 :

Elle s'agit de la mère, née en 1937.

Cliniquement, elle se plaint de palpitations et plusieurs épisodes de malaise avec et sans perte de connaissance.

Les examens complémentaires réalisés en 2005 trouvent un ECG basal compatible avec un aspect de Brugada de type 1. La patiente a bénéficié de l'implantation d'un DAI en 2005.

Aucune arythmie n'a été enregistrée et aucun choc n'a été délivré.

Patiente n°2 :

Il s'agit de la fille, née en 1962.

Elle a présenté plusieurs malaises lipothymiques depuis 2003.

Les examens complémentaires réalisés en 2005 trouvent à l'ECG basal, un aspect compatible avec un Brugada de type 1. L'échographie cardiaque est normale.

Elle a bénéficié de l'implantation d'un DAI en janvier 2006.

Lors de l'implantation, elle a été victime d'un pneumothorax minime de l'apex gauche, asymptomatique, de résolution spontanée.

L'évolution a été marquée par la survenue d'un épisode de tachycardie ventriculaire rapide en septembre 2006, sans choc. Elle a présenté trois chocs inopinés et non adaptés en novembre 2007 sur sonde défectueuse nécessitant une ré-intervention. Pas de choc ni d'arythmie depuis.

3.4. Famille n°4

Une patiente née en 1982 dont le frère est porteur du syndrome de Brugada, mais n'est pas appareillé. Elle est cliniquement asymptomatique.

Les examens complémentaires réalisés en 2006 trouvent à l'ECG basal, une ascension du point J avec troubles de la repolarisation à type d'ondes T négatives en DIII et aVF.

Le test à l'ajmaline montre une majoration des troubles de la repolarisation dans le territoire inférieur. La stimulation ventriculaire programmée avec un protocole de 3 extrastimuli sur un rythme stimulé à 600 ms est positive et le test génétique à la recherche d'une mutation SCN5A est aussi positif.

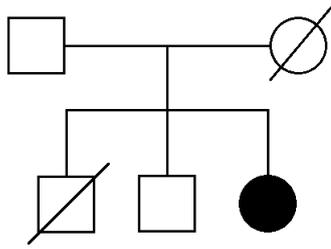
Il est conclu à un variant du syndrome de Brugada avec anomalies de la repolarisation labiles, parfois en précordial droit, parfois en inférieur.

Le traitement a consisté en l'implantation d'un DAI en 2006.

Aucune arythmie n'a été enregistrée et aucun choc n'a été délivré.

3.5. Famille n°5

Il s'agit d'une femme née en 1966 dont la mère est décédée d'une mort subite à l'âge de 27 ans, dont l'un des frères est décédé à 27 ans d'une mort subite et dont l'autre frère a été victime d'un arrêt cardio respiratoire ressuscité à l'âge de 23 ans avec séquelles neurologiques lourdes.



Cliniquement, elle se plaignait de palpitations depuis 1999.

Les examens complémentaires trouvent un ECG de base normal ainsi que l'Holter-ECG.

La coronarographie est normale. La stimulation ventriculaire programmée est négative. Le test à l'ajmaline est douteux.

Après concertation, le diagnostic de syndrome de Brugada n'est pas retenu et la patiente ne reçoit aucun traitement.

En 2000, L'épreuve d'effort, sous-maximale est négative ainsi que l'Holter-ECG.

En 2007 en raison de la persistance des palpitations, Le test à l'ajmaline est revenu positif.

Elle a bénéficié de l'implantation d'un DAI en mars 2007.

L'évolution est marquée par la survenue d'une pathologie psychiatrique à type de syndrome anxio-dépressif en raison de difficultés de reclassement professionnel. Dans la mémoire du DAI, Aucune arythmie enregistrée ni aucun choc délivré.

4. DISCUSSION DES CAS CLINIQUES

4.1 Synthèse :

Selon les différentes études menées sur le sujet, l'âge moyen du diagnostic est de 40+/- 22 ans. Les patients suivis au CHU de Limoges ont un âge moyen de diagnostic de 45,4 ans.

Les données de la littérature font état d'un sex ratio de 7-8 :1 en faveur des hommes. Les cas cliniques présentés montrent un patient atteint pour sept patientes malades soit un sex ratio de 7 :1 en faveur des femmes, ce qui est l'exact inverse de la littérature.

Les symptômes les plus fréquents sont les syncopes, retrouvées dans cinq cas. Les palpitations et lipothymies sont présentes dans deux cas et deux patients sont asymptomatiques.

Parmi les patients atteints du syndrome, on retrouve, à l'état basal, deux ECG de type 1, deux ECG de type 2, un variant avec anomalies dans le territoire inférieur, trois ECG non compatibles avec un syndrome de Brugada dont deux avec bloc de branche droit incomplet.

Le test à l'ajmaline a confirmé le diagnostic chez quatre patients ayant un ECG évocateur, et a démasqué un aspect typique de Brugada chez trois sujets ayant des ECG considérés comme normaux.

Les études mettent en évidence la survenue de chocs inappropriés chez 10 à 24% des patients appareillés. Les dossiers cliniques précédents retrouvent, avec un recul moyen de 8 ans, une patiente victime de chocs inappropriés sur huit patients, soit un taux de 12,5%, donnée en accord avec la littérature.

Une complication per-opératoire à type de pneumothorax apparaît dans un cas.

Une complication post-opératoire à type de syndrome anxio-dépressif apparaît dans un cas.

Une seule patiente parmi les huit cas appareillés a bénéficié de chocs appropriés.

Des épisodes de tachycardie ventriculaire sans choc ont été enregistrés dans trois cas.

4.2 L'attitude thérapeutique : intérêt de la stimulation ventriculaire programmée

Si la démarche diagnostique est à l'heure actuelle claire et acceptée par la plupart des praticiens, les décisions thérapeutiques sont, quant à elles, sujettes à polémique.

Les indications thérapeutiques, c'est-à-dire l'implantation d'un DAI, ont été clarifiées dans la seconde conférence de consensus de 2005 qui fait encore référence. Initialement, le diagnostic seul du syndrome de Brugada et le spectre d'évènements arythmiques qui lui est rattaché incitaient de nombreux praticiens à appareiller leurs patients. Depuis quelques années, les études de cohorte se succédant, on constate une tendance inverse dans l'implantation des DAI. En effet, s'il est clair que les patients porteurs du syndrome et symptomatiques doivent être appareillés, l'attitude vis-à-vis des sujets asymptomatiques reste ouverte à discussion.

Selon les recommandations de 2005, les patients asymptomatiques devant être appareillés sont ceux présentant soit un ECG de type 1 spontané et une épreuve électrophysiologique

positive, soit un ECG de type 1 avec bloqueurs sodiques, une épreuve électrophysiologique positive et une histoire familiale de mort subite suspecte de Brugada.

L'épreuve électrophysiologique, c'est-à-dire la stimulation ventriculaire programmée, tient donc une place de choix dans la décision thérapeutique. Or la puissance pronostique et l'intérêt réel de cette technique sont, depuis quelques années, contestés.

Dans les dossiers cliniques présentés, pour la patiente du cas n°4, la stimulation ventriculaire programmée est positive cependant la patiente n'a pas été symptomatique avant l'implantation. Le DAI, malgré un recul faible de 5 ans, n'a jamais enregistré d'arythmie.

A l'opposé, la patiente n°3 du cas n°1 a eu une stimulation ventriculaire programmée négative mais a présenter des arythmies ventriculaires nécessitant un choc à deux reprises. Même s'il ne s'agit que de cas isolés, on peut se demander quelle est la réelle proportion de l'épreuve électrophysiologique à prédire la survenue d'arythmies.

L'analyse univariée des frères Brugada retrouvait à ce sujet une valeur prédictive positive importante, mais l'analyse comportait un biais de sélection dans la mesure où les patients appareillés bénéficiaient, du fait de leur appareillage, d'un enregistrement permanent de leur rythme cardiaque permettant de relever le moindre trouble du rythme, même asymptomatique, ce qui n'était pas possible chez les sujets non appareillés.

Les valeurs prédictives apparaissent en fait plus faibles qu'on ne le supposait.

La spécificité et la sensibilité du test sont variables en fonction du protocole utilisé (49). En augmentant le nombre d'extrastimuli, on augmente la sensibilité mais on diminue la spécificité. Eckardt a proposé en 2002 un protocole pour le syndrome de Brugada, cependant certaines équipes utilisent des protocoles différents, faisant varier la sensibilité et la spécificité du test, et ainsi ses valeurs prédictives.

La reproductibilité du test est également mise à mal par un travail de l'équipe italienne de Gasparini qui montre une reproductibilité de l'exploration à un mois d'intervalle de 59% (49).

La stimulation ventriculaire programmée apparaît donc comme un test dont les caractéristiques intrinsèques sont discutables : valeurs prédictives et reproductibilité faibles, sensibilité et spécificité variables.

L'étude Finger, parue en 2010 et menée dans 11 centres européens regroupant plus de 1000 patients, vient confirmer les soupçons qui pesaient sur la stimulation ventriculaire programmée et montre, en analyse multivariée, une perte de sa valeur prédictive quant à la survenue d'évènements arythmiques, tant pour les patients symptomatiques qu'asymptomatiques.

En effet, pour les patients symptomatiques, outre la présence même des symptômes, le seul critère prédictif retrouvé est une présentation spontanée d'un ECG de type 1. Quant aux patients asymptomatiques, en analyse multivariée, ni l'âge, ni le sexe, ni l'ECG n'apparaissent comme variables indépendantes.

Le registre Finger montre également un très faible taux d'évènements arythmiques chez les sujets asymptomatiques, ce qui incite de plus en plus le praticien à discuter l'implantation du DAI, même en cas de stimulation ventriculaire programmée positive (21).

L'attitude thérapeutique actuelle, confortée par la parution de cette étude, tend à minimiser la puissance de la stimulation ventriculaire programmée et à ne plus la considérer seule comme une indication à implanter un DAI, qui peut, par ailleurs, être source de complications physiques et psychologiques non négligeables.

Bien que des recommandations soient clairement établies, de nombreux centres français et européens privilégient le raisonnement au cas par cas en discutant avec le patient des avantages et inconvénients du DAI.

4.2 La légitimité des symptômes

Une remarque peut être formulée par rapport à la notion même de symptômes. Nous l'avons vu précédemment, les éléments symptomatiques du syndrome de Brugada sont variés et peu spécifiques.

Si les syncopes et mort subites ressuscitées, du fait de leur gravité, ne souffrent d'aucune contestation concernant leur rattachement au syndrome de Brugada, comment s'assurer que les manifestations type palpitations et lipothymies, par exemple, sont de réelles expressions du syndrome et non pas des symptômes d'origine vagale? Ceci paraît difficile voire impossible surtout quand les évènements datent de plusieurs années.

Le principe de précaution exige de considérer chaque symptôme comme conséquence du syndrome, mais il est plus que probable que certains patients soient considérés par abus comme symptomatiques et donc appareillés pour un risque d'arythmie réel ne justifiant pas l'implantation.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de faire clairement la distinction. Des éléments de réponse pourraient se trouver autour d'un enregistrement du rythme cardiaque au long cours avec un appareillage miniaturisé et supportable par le patient quotidiennement, type Reveal®. Ce système permettrait d'associer les éléments cliniques avec un trouble du rythme ventriculaire pour affirmer avec certitude le caractère symptomatique de l'affection, et donc de dépister les patients les plus à risque nécessitant un DAI.

4. 3 L'influence de la famille

Les dossiers cliniques soulèvent une autre problématique plus générale et fréquente en médecine. Le patient n°2 du cas n°1 a été implanté en 1998 en raison d'un ECG de type 2, et de la survenue chez son frère d'une mort subite suspecte de Brugada. L'épreuve électrophysiologique était négative. Dans ce cas, les critères nécessaires à l'implantation d'un DAI ne sont pas tous présents mais l'appareillage a tout de même été réalisé chez ce patient asymptomatique. Ici la pression familiale a été un élément de premier ordre dans la décision thérapeutique.

Il en est de même pour la patiente du cas n°4 : elle est asymptomatique, l'ECG et le test à l'ajmaline confirment le diagnostic de Brugada, l'épreuve électrophysiologique est positive et ses antécédents familiaux se résument à une syncope chez son frère porteur du syndrome et non appareillé. Elle ne réunit pas tous les critères d'implantation mais a reçu un DAI en 2006. Ici encore la pression familiale a été conséquente et a pesé dans la stratégie thérapeutique.

Le syndrome de Brugada affecte régulièrement des sujets jeunes en bonne santé et lorsqu'une mort subite survient, elle paraît d'autant plus injuste et dramatique que le sujet est jeune. Le ressenti familial est tel qu'il influence les praticiens qui cherchent avant tout à prévenir de tels événements chez d'autres membres de la famille.

4.4 Les complications liées au DAI

Le cas n°5 amène à entrevoir une conséquence inhérente à la pose d'un DAI que sont les complications. Pour cette patiente, elles sont d'ordre psychologique, liées à des difficultés de reclassement professionnel. Pour d'autres elles sont physiques telles la patiente n°2 du cas n°3 qui a été victime d'un pneumothorax lors de l'implantation.

Cette même patiente a subi des chocs inappropriés qui constituent la principale complication liée au DAI. Une étude menée par Van Rees et parue en 2011 établit un lien direct entre survenue de chocs inappropriés et augmentation de la mortalité globale des sujets toute cause confondue. Ainsi le premier choc inadapté est corrélé à une augmentation majeure de la mortalité, estimée à 60%. Le rapport de risque augmente jusqu'à 3,7 après 5 chocs inappropriés (50).

Plusieurs explications sont possibles :

- Les blessures myocardiques occasionnées par les chocs entraînent une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- L'anxiété et la dépression majorées par les chocs sont communément associées à une augmentation de la mortalité.
- Les effets indirects de la fibrillation auriculaire, pourvoyeuse de chocs inadaptes (50).

Les principales causes de chocs inappropriés sont les tachycardies supraventriculaires type fibrillations et flutter atriaux, la surdétection de l'onde T ainsi que les déplacements et ruptures de sondes ventriculaires.

La pose même d'un appareil type DAI perturbe la vie des patients et l'apparition de complications vient altérer le ressenti global des sujets et leur qualité de vie. Ceci constitue un

argument supplémentaire pour la prise en charge individuelle, au cas par cas, des patients porteurs du syndrome.

5. CONCLUSION

Le syndrome de Brugada constitue une cause de mort subite par fibrillation ventriculaire chez un sujet volontiers jeune, de sexe masculin, et en apparence bonne santé. Son signe distinctif est représenté par un sus-décalage du segment ST de morphologie particulière dans les dérivations précordiales droites à l'ECG. Le seul traitement efficace à l'heure actuelle est le défibrillateur automatique implantable.

La démarche diagnostique et la physiopathologie sont désormais bien connues mais les difficultés de la prise en charge thérapeutique rendent compte de la complexité de l'affection et des moyens, jusqu'alors insuffisants, dont nous disposons pour apprécier parfaitement le pronostic.

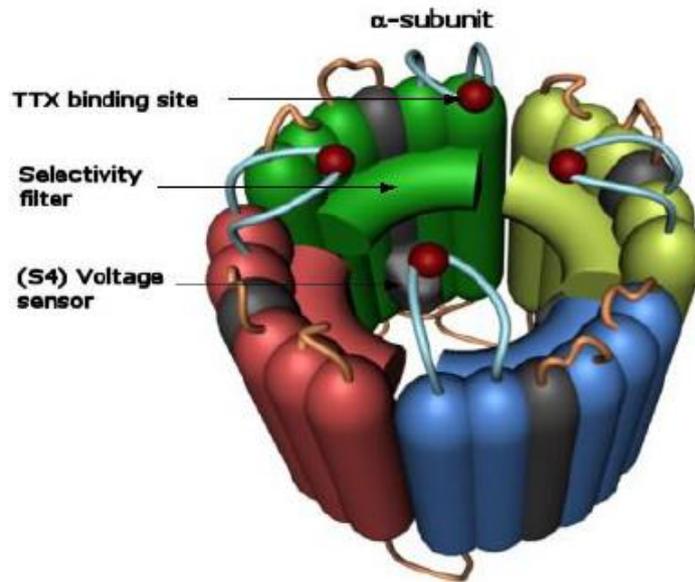
Notre travail aura permis de faire un point transversal sur les données actuelles concernant cette pathologie et de mettre l'accent sur les incertitudes entourant la thérapeutique.

Les futurs travaux devront s'orienter vers la recherche de facteurs pronostiques fiables permettant d'améliorer les indications thérapeutiques. La découverte de nouveaux traitements constituera également une priorité.

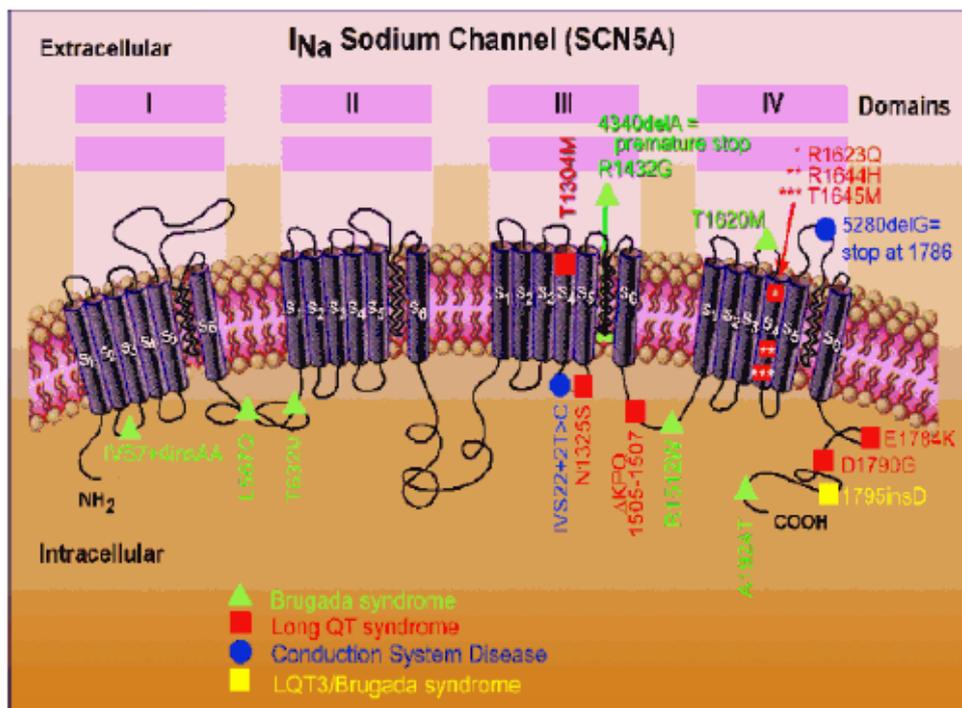
LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES :

1. Structure de la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque.
2. Anomalies génétiques du syndrome de Brugada.
3. Canaux ioniques cardiaques connus comme susceptibles de contribuer à la formation du PA dans différentes cellules. Les courants entrants sont figurés en gris et les courants sortants en noir (59).
4. Mise en évidence d'un aspect électrocardiographique compatible avec un syndrome de Brugada en modifiant la position des deux premières électrodes précordiales.
5. Procédure de test à l'ajmaline permettant de démasquer un aspect de type 1 de l'ECG de Brugada.
6. Stimulation ventriculaire programmée au cours de l'exploration endocavitaire provoquant le déclenchement d'une tachycardie ventriculaire, se transformant en fibrillation ventriculaire. Le retour à un rythme sinusal n'a pu être possible qu'après réalisation d'un choc électrique externe.
7. Illustration du positionnement du DAI et de la sonde ventriculaire.
8. Radiographie de contrôle après pose d'un DAI.
9. Indications d'implantation d'un DAI chez les patients atteints du syndrome de Brugada. La dénomination Class I signifie que l'utilité ou l'efficacité du traitement ou de la procédure a été clairement prouvée ; Class II signifie qu'il existe des éléments contradictoires à propos de l'utilité ou de l'efficacité ; Class IIa, le poids des preuves est en faveur de l'efficacité ou de l'utilité ; Class IIb, l'utilité ou l'efficacité est moins établie. BS signifie Brugada Syndrome ou syndrome de Brugada ; NAR signifie Nocturnal Agonal Respiration ou respiration agonique nocturne ; et SCD signifie Sudden Cardiac Death ou mort subite (35).

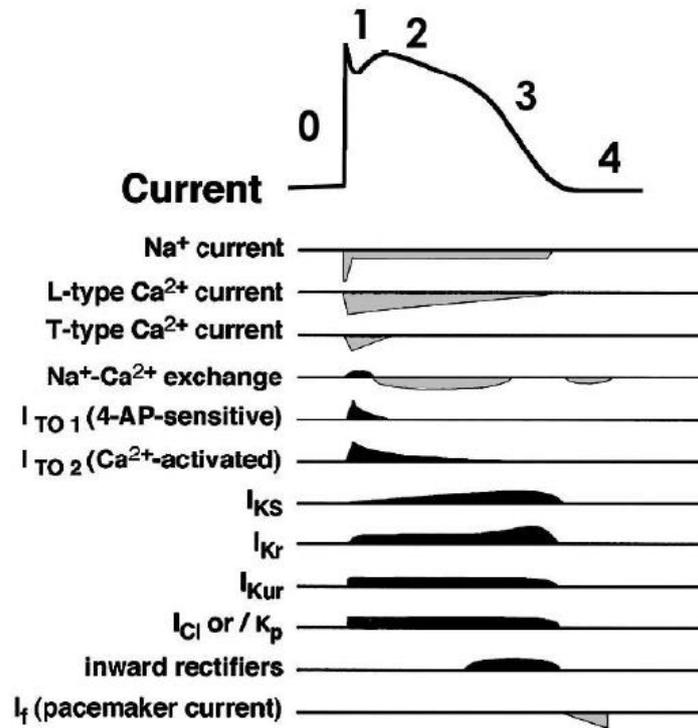
ANNEXE 1 :



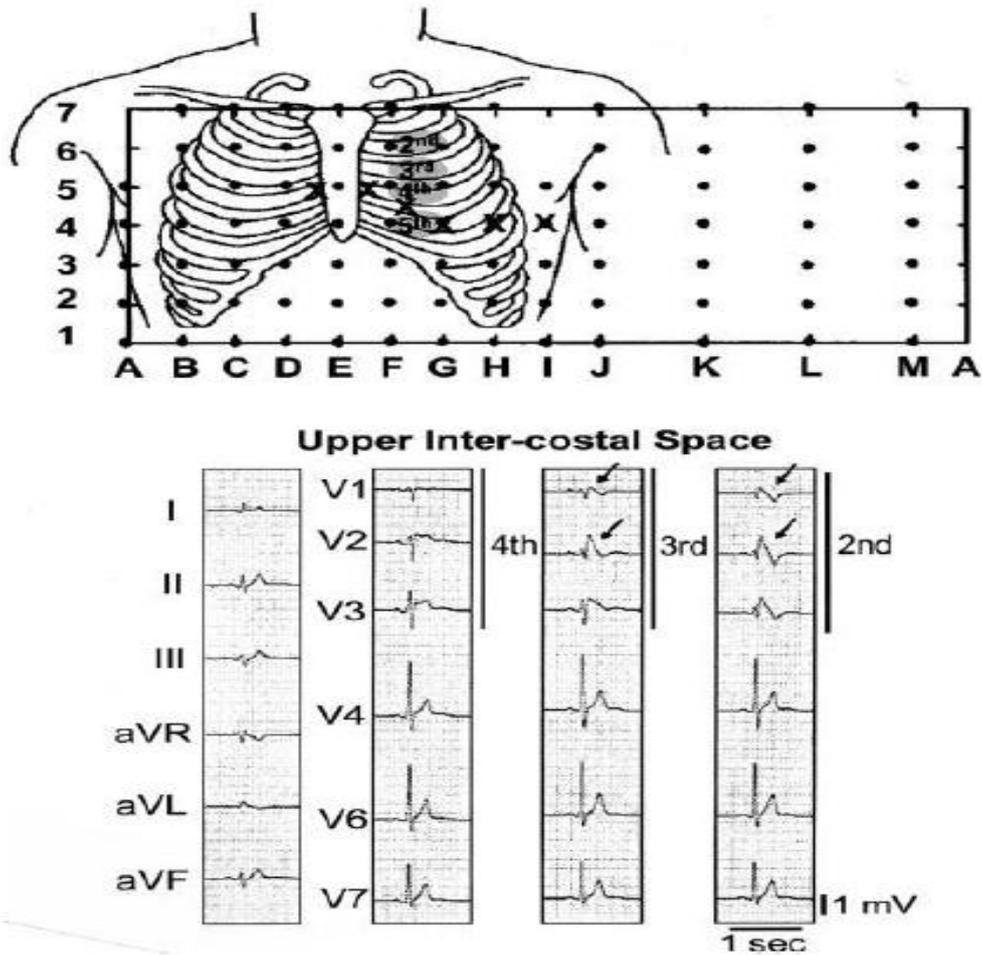
ANNEXE 2 :



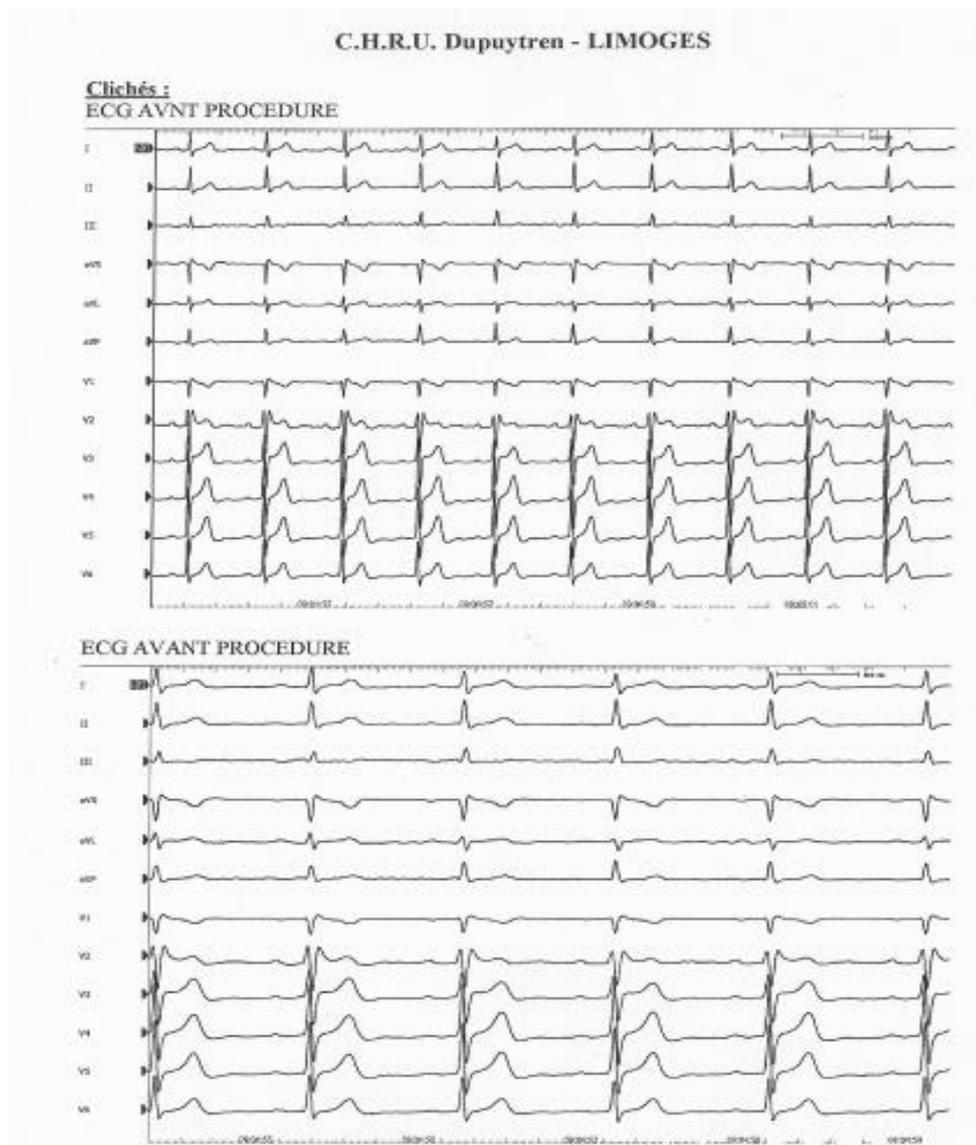
ANNEXE 3 :



ANNEXE 4 :

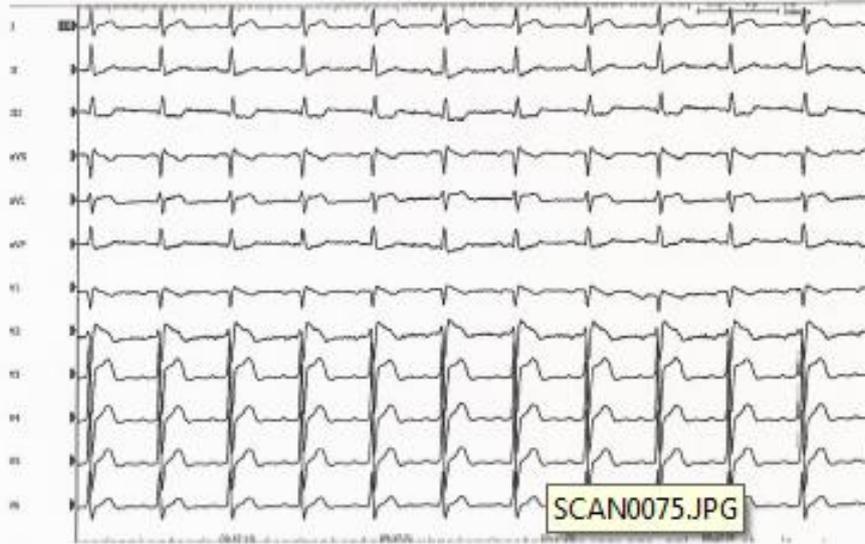


ANNEXE 5 :

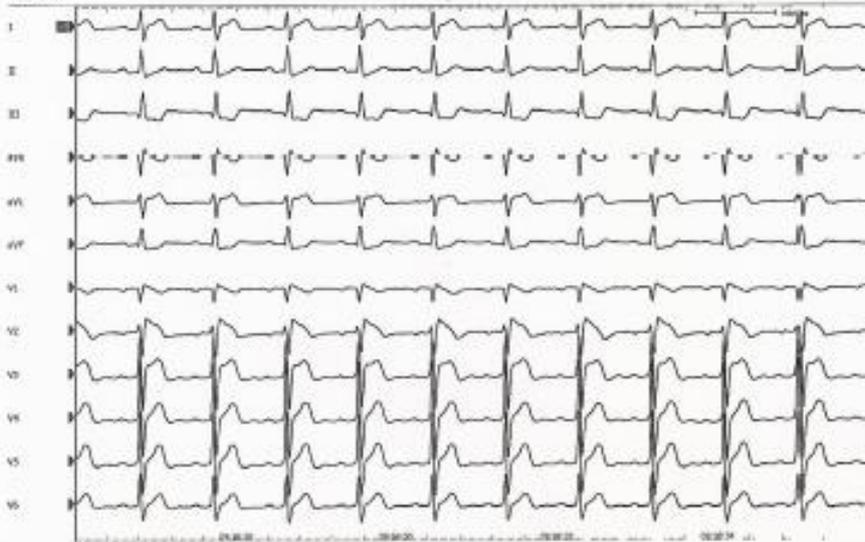


C.H.R.U. Dupuytren - LIMOGES

DERIVATIONS HAUTES

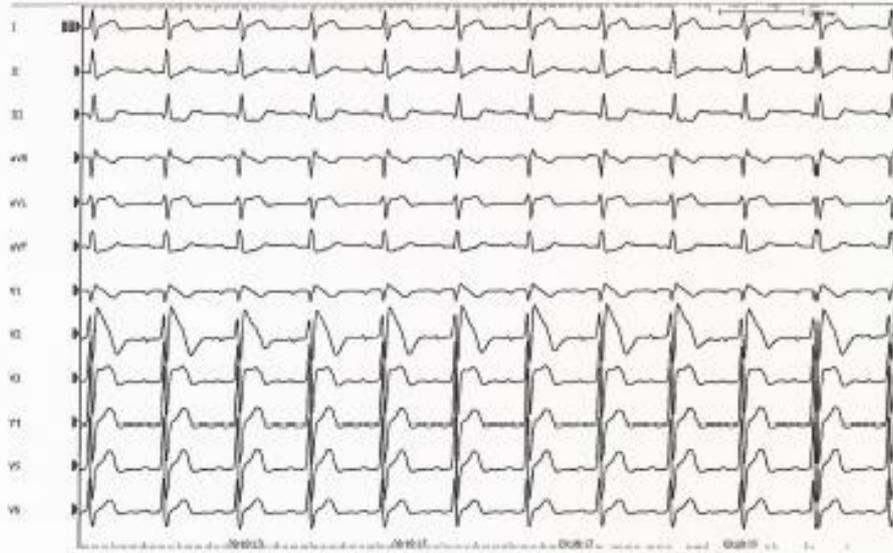


6 MIN

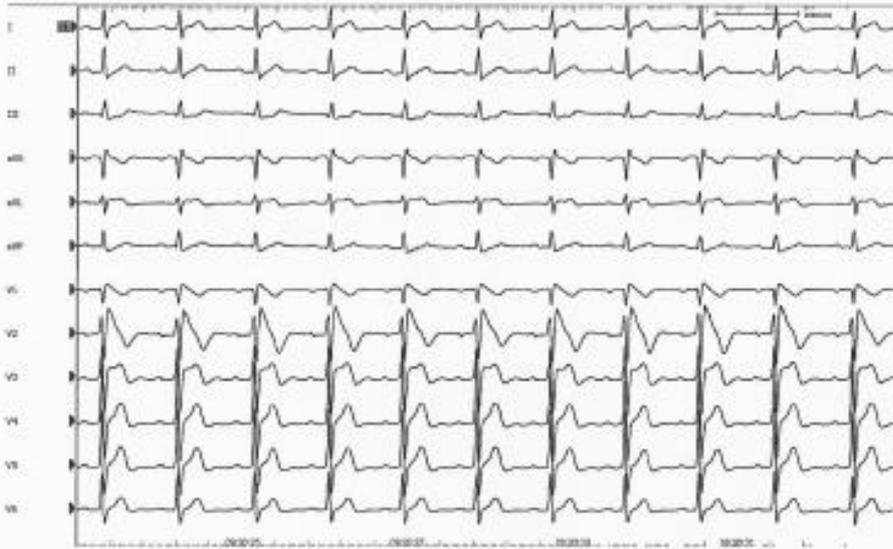


C.H.R.U. Dupuytren - LIMOGES

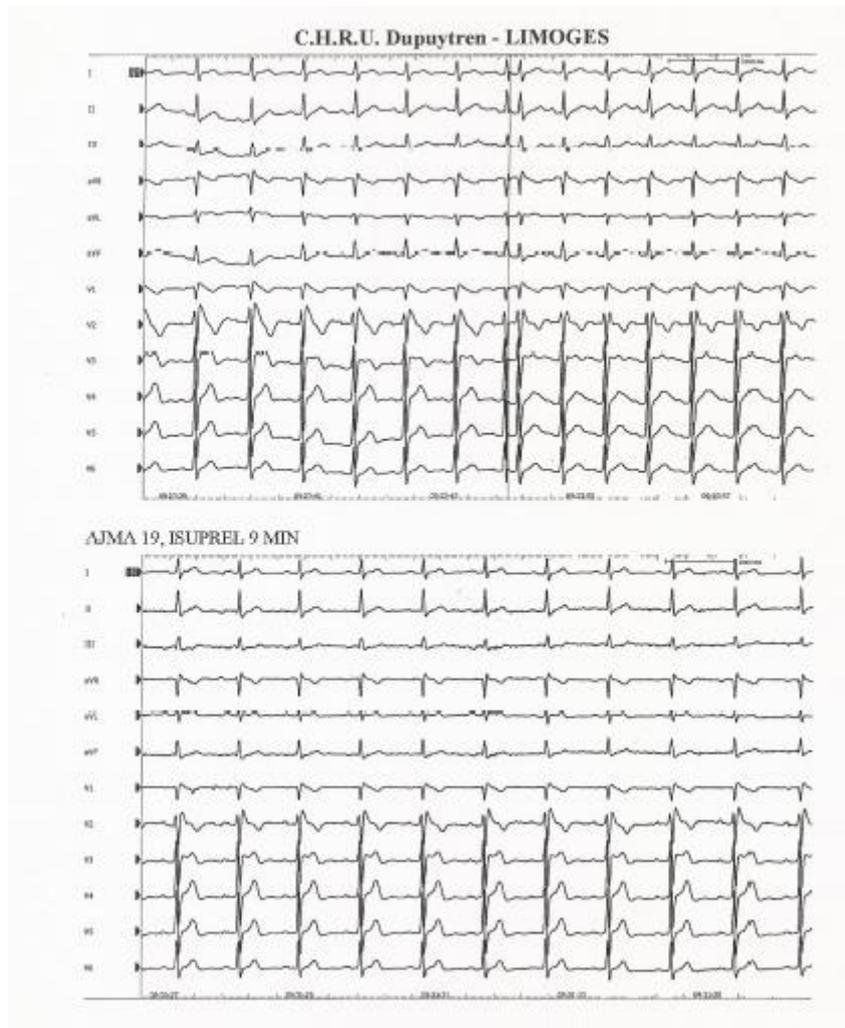
7 MIN POSITION NORMALE



AJMA 10 MIN



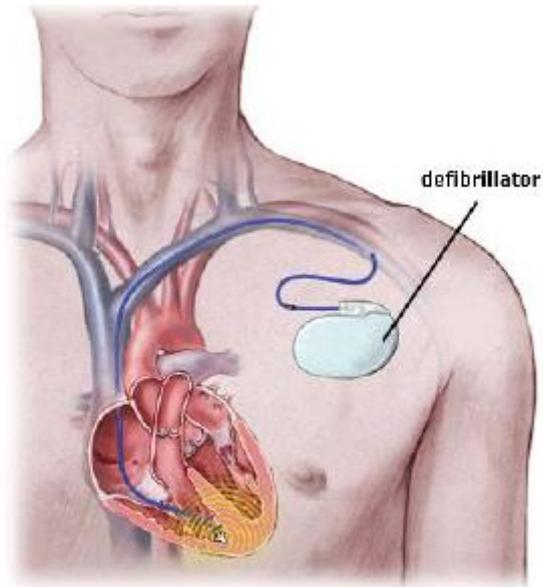
30 S ISUPREL



ANNEXE 6 :



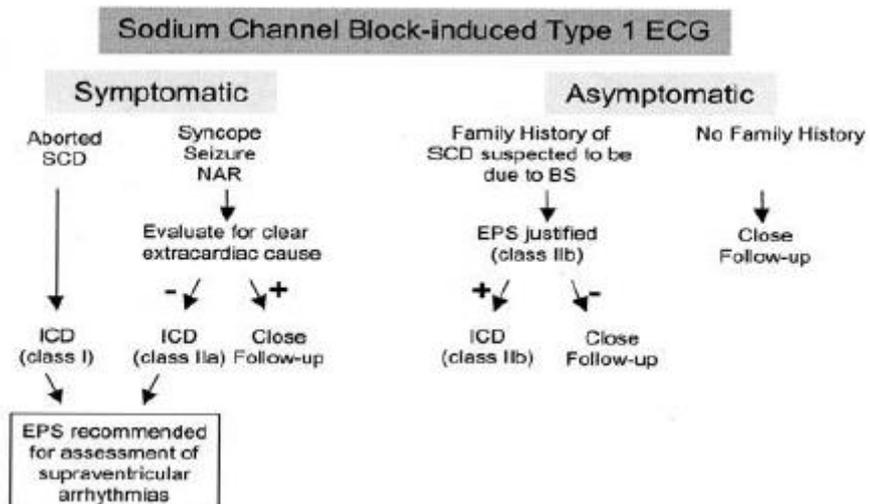
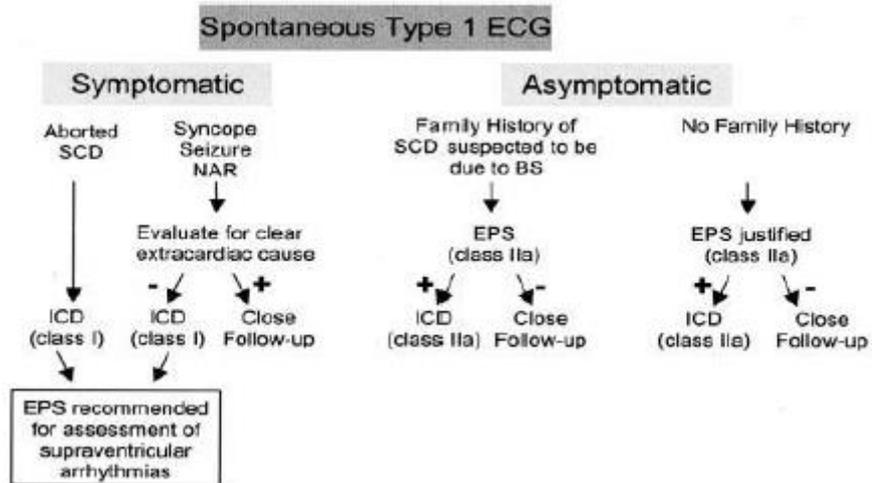
ANNEXE 7 :



ANNEXE 8:



ANNEXE 9 :



BIBLIOGRAPHIE

1. BRUGADA P., BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992 Nov 15,20,6,p.1391-1396
2. MARTINI B., NAVA A., THIENE G., et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am. Heart J.*, 1989 Dec,118,6,p.1203-1209
3. NACCARELLI G. V., ANTZELEVITCH C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am. J. Med.*, 2001 May,110,7,p.573-581
4. CHEN Q., KIRSCH G. E., ZHANG D., et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 Mar 19,392,6673,p.293-296
5. PFAHNL A. E., VISWANATHAN P. C., WEISS R., et al. A sodium channel pore mutation causing Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2007 Jan,4,1,p.46-53
6. HEDLEY P. L., JORGENSEN P., SCHLAMOWITZ S., et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum. Mutat.*, 2009 Sep,30,9,p.1256-1266
7. PRIORI S. G., NAPOLITANO C., GIORDANO U., et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*, 2000 Mar 4,355,9206,p.808-809
8. BRUGADA J., BRUGADA R., ANTZELEVITCH C., et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002 Jan 1,105,1,p.73-78
9. EZAKI K., NAKAGAWA M., TANIGUCHI Y., et al. Gender Differences in the ST Segment. *Circ. J.*, 2010 Sep 8, 74, 11,p.2448-2454
10. ANTZELEVITCH C., BRUGADA P., BRUGADA J., et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2005 Jan,30,1,p.9-54
11. AMIN A. S., KLEMENS C. A., VERKERK A. O., et al. Fever-triggered ventricular arrhythmias in Brugada syndrome and type 2 long-QT syndrome. *Neth. Heart J.*, 2010 Mar,18,3,p.165-169
12. OZBEN B., CAYMAZ O., ERDOGAN O. Fever-induced precordial ST-segment elevation in a young man. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, 2010 Jan,38,1,p.35-37
13. HERMIDA J. S., LEMOINE J. L., AOUN F. B., et al. Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am. J. Cardiol.*, 2000 Jul 1,86,1,p.91-94

14. MATSUO K., AKAHOSHI M., NAKASHIMA E., et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001 Sep,38,3,p.765-770
15. ANTZELEVITCH C. Molecular basis for the transmural distribution of the transient outward current. *J. Physiol.*, 2001 May 15,533,Pt 1,1
16. LITOVSKY S. H., ANTZELEVITCH C. Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: role of the transient outward current. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989 Oct,14,4,p.1053-1066
17. GABORIT N., WICHTER T., VARRO A., et al. Transcriptional profiling of ion channel genes in Brugada syndrome and other right ventricular arrhythmogenic diseases. *Eur. Heart J.*, 2009 Feb,30,4,p.487-496
18. ALINGS M., WILDE A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 1999 Feb 9,99,5,p.666-673
19. DI DIEGO J. M., SUN Z. Q., ANTZELEVITCH C. I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am. J. Physiol.*, 1996 Aug,271,2 Pt 2,H548-561 104
20. BORDACHAR P., REUTER S., GARRIGUE S., et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur. Heart J.*, 2004 May,25,10,p.879-884
21. PROBST V., VELTMANN C., ECKARDT L., et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010 Feb 9,121,5,p.635-643
22. PROBST V., WILDE A. A., BARC J., et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2009 Dec,2,6,p.552-557
23. GROLLEAU R., LECLERCQ F., PASQUIE J. L., et al. [Brugada's syndrome]. *Arch Mal. Coeur Vaiss.*, 2000 Apr,93,3 Spec No,p.57-63
24. SUZUKI H., TORIGOE K., NUMATA O., et al. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000 Nov,11,11,p.1277-1280
25. BENITO B., BRUGADA J., BRUGADA R., et al. Brugada syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2009 Nov,62,11,p.1297-1315
26. VELTMANN C., SCHIMPF R., ECHTERNACH C., et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur. Heart J.*, 2006 Nov,27,21,p.2544-2552

27. PROBST V., DENJOY I., MEREGALLI P. G., et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*, 2007 Apr 17,115,15,p.2042-2048
28. PORRES J. M., BRUGADA J., URBISTONDO V., et al. Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2002 Nov,25,11,p.1646-1648
29. DUMAINE R., TOWBIN J. A., BRUGADA P., et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ. Res.*, 1999 Oct 29,85,9,p.803-809
30. KASANUKI H., OHNISHI S., OHTUKA M., et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997 May 6,95,9,p.2277-2285
31. MIYAZAKI T., MITAMURA H., MIYOSHI S., et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996 Apr,27,5,p.1061-1070
32. MIYAMOTO K., YOKOKAWA M., TANAKA K., et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 2007 Jan 1,99,1,p.53-57
33. HONG K., BRUGADA J., OLIVA A., et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*, 2004 Nov 9,110,19,p.3023-3027
34. WOLPERT C., ECHTERNACH C., VELTMANN C., et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2005 Mar,2,3,p.254-260
35. ANTZELEVITCH C., BRUGADA P., BORGGREFE M., et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 Feb 8,111,5,p.659-670
36. SANGWATANAROJ S., PRECHAWAT S., SUNSANEWITAYAKUL B., et al. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur. Heart. J.*, 2001 Dec,22,24,p.2290-2296
37. VELTMANN C., WOLPERT C., SACHER F., et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace*, 2009 Oct,11,10,p.1345-1352
38. ECKARDT L., KIRCHHOF P., SCHULZE-BAHR E., et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur. Heart. J.*, 2002 Sep,23,17,p.1394-1401

39. BRUGADA J., BRUGADA R., BRUGADA P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 2003 Dec 23,108,25,p.3092-3096
40. GEHI A. K., DUONG T. D., METZ L. D., et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram : a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006 Jun,17,6,p.577-583.
41. GERMANO J. J., REYNOLDS M., ESSEBAG V., et al. Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic? *Am. J. Cardiol.*, 2006 Apr 15,97,8,p.1255-1261
42. BELHASSEN B., GLICK A., VISKIN S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*, 2004 Sep 28,110,13,p.1731-1737
43. HERMIDA J. S., DENJOY I., CLERC J., et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004 May 19,43,10,p.1853-1860
44. MOK N. S., CHAN N. Y., CHIU A. C. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2004 Jun,27,6 Pt 1,p.821-823
45. YAN G. X., ANTZELEVITCH C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999 Oct 12,100,15,p.1660-1666
46. OHGO T., OKAMURA H., NODA T., et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007 Jun,4,6,p.695-700
47. ANTZELEVITCH C. Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2006 Oct,29,10,p.1130-1159
48. Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires. Syndrome de Brugada. In: Assistance Publique Hôpitaux de Paris. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cardiogen.aphp.fr/spip.php?rubrique66>. (Page consultée le 20 janvier 2011)
49. PRIORI S. G., NAPOLITANO C., GASPARINI M., et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 Mar 19,105,11,p.1342-1347
50. VAN REES J. B., BORLEFFS C. J., DE BIE M. K., et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011 Feb 1,57,5,p.556-562
51. MAY C. D., SMITH P. R., MURDOCK C. J., et al. The impact of the implantable cardioverter defibrillator on quality-of-life. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1995 Jul,18,7,p.1411-1418

52. JAAFARI N., AMIEL A., LAPORTE A. Adaptation médicopsychologique après l'insertion d'un défibrillateur cardiaque implantable, étude d'une population de 35 patients implantés et suivis pendant 1 an. In : Senon Online. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/publications/Jaafari%20nemat%20DEF%20encephale.pdf>. (Page consultée le 10 décembre 2010)
53. PROBST V., PLASSARD-KERDONCUF D., MANSOURATI J., et al. The psychological impact of implantable cardioverter defibrillator implantation on Brugada syndrome patients. *Europace*, 2011 Mar 21
54. SELIGMAN M. E., BEAGLEY G. Learned helplessness in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1975 Feb,88,2,p.534-541
55. GOEB J. L., GALLOYER-FORTIER A., DUPUIS J. M., et al. [Psychiatric complication of an implanted automatic defibrillator]. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 2003 Dec,96,12,1235-1238
56. PURPER-OUAKIL D., MICHEL G., MOUREN-SIMEONI M. C. [Vulnerability to depression in children and adolescents: update and perspectives]. *Encephale*, 2002 May-Jun,28,3 Pt 1,p.234-240
57. GOODMAN M., HESS B. Could implantable cardioverter defibrillators provide a human model supporting the learned helplessness theory of depression? *Gen. Hosp. Psychiatry*, 1999 Sep-Oct,21,5,p.382-385
58. HAS. Pertes de connaissance brèves de l'adulte. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des syncopes. In : Esculapepro.com. [en ligne]. Disponible sur : http://www.esculape.com/fmc/pdc_brutale_adulte-HAS%202008.html. (Page consultée le 15 janvier 2011)
59. PRIORI S. G., BARHANIN J., HAUER R. N., et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation*, 1999 Feb 2,99,4,p.518-528

RESUME :

Le syndrome de Brugada est une pathologie d'origine génétique affectant les canaux sodiques cardiaques et exposant le sujet à un risque majeur de troubles du rythme ventriculaire grave. Le seul traitement efficace connu est le défibrillateur automatique implantable.

Notre travail s'est organisé en deux parties : la première fait un point transversal sur les connaissances actuelles du syndrome et la deuxième est une étude de dossiers de patients suivis au service de cardiologie de l'hôpital Dupuytren de Limoge.

Huit patients atteints du syndrome de Brugada et appartenant à cinq familles ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic est retenu sur les données ECG et sur le résultat du test à l'Ajmaline devant un type 2 ou 3. Tous les patients ont bénéficié d'une enquête familiale, d'un examen clinique et d'un électrocardiogramme.

L'âge moyen des patients est de 40 +/- 22 ans. Tous les patients diagnostiqués ont été appareillés. Une seule patiente a été victime de chocs inappropriés, une seule patiente parmi les huit cas appareillés a bénéficié de chocs appropriés et trois patients ont eu des épisodes de tachycardie ventriculaire n'ayant pas nécessité de choc.

Les difficultés de prise en charge thérapeutique témoignent de l'insuffisance de facteurs pronostiques fiables. Outre l'existence de symptômes et la présentation électrocardiographique typique du syndrome de Brugada, aucun autre facteur ne permet, à l'heure actuelle, de prédire la survenue d'arythmies ventriculaires graves.

Les futures recherches devront s'orienter vers la mise en évidence de facteurs pronostiques permettant d'améliorer les indications thérapeutiques et de sélectionner les patients à haut risques et vers la découverte de nouveaux moyens thérapeutiques.

MOTS-CLEFS :

Syndrome de Brugada, électrocardiogramme, génétique, stimulation ventriculaire programmée, défibrillateur automatique implantable, médecin généraliste.