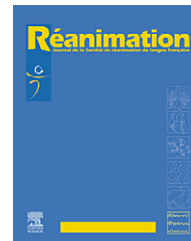


available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>

MISE AU POINT

Syndrome de Brugada

Brugada syndrome

A. Leenhardt*, P. Milliez, A. Messali, M. Meddane, I. Denjoy, F. Extramiana

Service de cardiologie et centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires, hôpital Lariboisière, université Denis-Diderot, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Disponible sur internet le 04 juin 2007

MOTS CLÉS

Brugada ;
Mort subite ;
Fibrillation
ventriculaire ;
Défibrillateur
implantable

Résumé Le syndrome de Brugada est une maladie génétique rare, cause de mort subite par fibrillation ventriculaire, décrite par les frères Brugada en 1992. Depuis la description initiale le syndrome a été mieux défini, l'épidémiologie précisée, la compréhension de son origine et des mécanismes des arythmies observées ont beaucoup progressé. Le suivi prospectif des patients porteurs du syndrome a permis de mieux appréhender leur pronostic et de conseiller une prise en charge plus adaptée. Le but de ce travail est de décrire de manière synthétique les connaissances actuelles sur ce syndrome et de discuter les incertitudes, notamment pronostiques et thérapeutiques.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Brugada;
Sudden death;
Ventricular fibrillation;
Implantable
cardioverter
defibrillator

Abstract Brugada syndrome is a rare genetic disease. Since its first description in 1992, epidemiological specificities, pathophysiologic mechanisms and overall comprehension of the disease have much improved. A careful follow-up of cohorts of patients with the syndrome have allowed a better recognition of risk factors for severe complications (sudden death), and an appraisal of the actual prognosis of the disease. In this manuscript, we sought to provide the reader with a concise and didactic review on the Brugada syndrome. Beside the report of current knowledge of the disease, we will also discuss areas of uncertainty, most notably regarding therapeutic management.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Le syndrome de Brugada décrit pour la première fois en 1992 par Pedro et Josep Brugada est caractérisé par un aspect anormal sur l'électrocardiogramme (ECG) (Fig. 1)

et un risque de mort subite par fibrillation ventriculaire (FV) survenant sur cœur sain [1]. Depuis la description initiale le syndrome a été mieux défini, l'épidémiologie précisée, la compréhension de son origine et des mécanismes des arythmies observées ont beaucoup progressé. Malgré un nombre déjà important d'études, les plus grandes incertitudes concernent maintenant l'histoire naturelle de la maladie et la prise en charge des patients qui en sont porteurs.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoine.leenhardt@lrb.aphp.fr (A. Leenhardt).

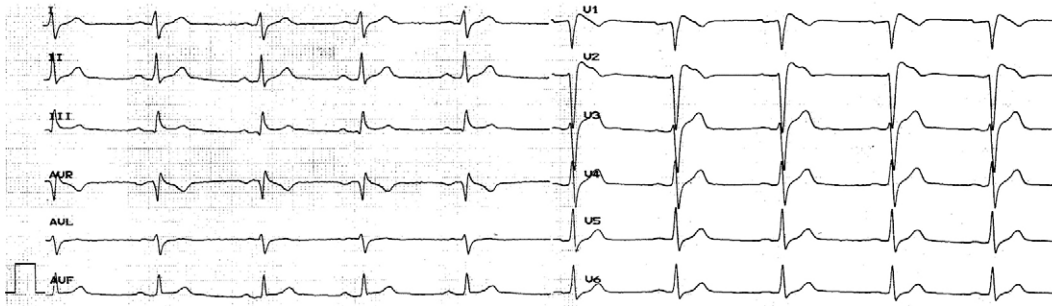


Figure 1 Syndrome de Brugada, aspect ECG typique.

Définition et diagnostic

Si la première conférence de consensus publiée en 2002 avait un peu jeté le trouble en définissant trois types ECG du syndrome, la seconde conférence de consensus a permis d'éclaircir les critères diagnostiques du syndrome [2]. Seul l'aspect ECG de type 1 ou aspect typique doit être retenu, correspondant à un sus-décalage descendant du segment ST supérieur à 0,2 mV sur plus d'une dérivation précordiale droite (V1-V3), avec un aspect en dôme ou « coved type » (Fig. 1), permettant de parler d'ECG de Brugada. Le syndrome complet doit par définition également inclure soit des symptômes (FV, tachycardie ventriculaire polymorphe, mort subite, syncope) ou des antécédents familiaux de mort subite. Ce dernier point porte cependant, un peu à confusion et il est habituel de parler de syndrome de Brugada chez des sujets asymptomatiques sans antécédent familial mais présentant un aspect ECG typique de Brugada.

Il a été assez rapidement mis en évidence que l'anomalie de l'ECG peut être incomplète et/ou intermittente. La première étape de la démarche diagnostique doit donc être la confirmation de l'anomalie si un patient présente un ECG simplement « suspect » de syndrome de Brugada (les types 2 et 3 de la première conférence de consensus). Il faut alors pratiquer un test pharmacologique avec un anti-arythmique de classe I (ajmaline 1 mg/kg i.v. en cinq minutes ou flécaïnone 2 mg/kg i.v. en dix minutes) qui permet dans ces cas

de « démasquer » l'aspect ECG de type 1 ou bien en l'absence de modifications significatives de l'ECG de récusser le diagnostic de Brugada. Ce test peut potentiellement être proarythmique et doit donc être réalisé au cours d'une brève hospitalisation en cardiologie sous surveillance continue de l'ECG. Pour éviter ces effets proarythmiques, le test doit être stoppé dès l'apparition d'un aspect de type 1, d'extrasystole ventriculaire (ESV) ou d'allongement de l'électrogramme ventriculaire (QRS) > 130 %.

Si le diagnostic de Brugada est retenu (sur l'ECG spontané ou après un test pharmacologique) il est important d'éliminer les causes pouvant donner cette anomalie à l'ECG : prise de certains médicaments, pathologies cardiaques aiguës ou chroniques, anomalies du bilan sanguin (Table 1) [3].

Épidémiologie

La prévalence de la maladie est de l'ordre de 1 à 5/10 000 habitants avec d'importantes disparités géographiques [3]. Il est maintenant admis que le syndrome de Brugada et le syndrome de mort subite inexplicquée (SUDS) qui est endémique en Asie du Sud-Est correspondent à la même entité.

Le syndrome de Brugada serait responsable de 4 à 12 % de l'ensemble de près de 60 000 morts subites survenant tous les ans en France et de 20 % des morts subites sur cœur sain. L'âge moyen du diagnostic ou de la mort subite

Tableau 1 Diagnostic différentiel de l'aspect ECG de Brugada [3]

Faux-positifs non médicamenteux	Faux-positifs médicamenteux
Myocardite ou péricardite aiguës	<i>Antiarythmiques</i>
Ischémie myocardique-prinzmetal	Classes IA, IC
Embolie pulmonaire	Inhibiteurs calciques (vérapamil)
Dissection aortique	Bêtabloquants (intoxication propranolol)
Dysplasie arythmogène du ventricule droit	<i>Antiangineux</i>
Compression extrinsèque de l'infundibulum pulmonaire	Inhibiteurs calciques
BBD atypique	Nitrés
HVG	Activateurs des canaux potassiques (nicorandil)
Repolarisation précoce	
Anomalies du SNC-SNA	<i>Psychotropes</i>
Myopathie de Duchenne	Antidépresseur tricycliques, tétracycliques, phénothiazines
Déficit en thiamine	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine
Hypokaliémie	Lithium
Hyperkaliémie	<i>Autres substances</i>
Hypercalcémie	Antihistaminique H1
Hypothermie	Intoxication/cocaïne-alcoolique

est de 40 ± 22 ans mais avec des extrêmes allant de deux jours à plus de 80 ans. Les troubles du rythme dans ce syndrome sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (H/F = 10/1) et sont favorisés par la fièvre [3].

Aspects génétiques

Très rapidement le syndrome de Brugada est apparu comme une maladie pouvant être sporadique ou familiale. Dans les formes familiales, la maladie est transmise sur le mode autosomique dominant avec donc une probabilité de transmission de 50 %. L'étude initiale de grandes familles atteintes du syndrome a permis d'identifier une zone restreinte de l'ADN sur le chromosome 3 correspondant au gène *SCN5A* qui code pour la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque [4]. Les mutations sur *SCN5A* sont responsables d'une perte de fonction du canal sodique avec diminution du courant sodique responsable de la phase 0 (dépolariation) du potentiel d'action cardiaque. Tout récemment, un nouveau gène, également porté par le chromosome 3, a été impliqué dans le syndrome de Brugada [5]. Certaines mutations sur ce nouveau gène entraînent également mais indirectement une diminution du courant sodique cardiaque.

Actuellement, il est possible de mettre en évidence une mutation chez 15 % environ des patients atteints du syndrome de Brugada. Cette faible proportion ne signifie pas que les autres patients n'ont pas de mutation. Simplement toutes les mutations et tous les gènes responsables du syndrome ne sont probablement pas encore connus. En revanche, quand une mutation est connue chez un patient, il sera alors beaucoup plus facile de la trouver ou de l'éliminer chez les membres de la même famille. Dans cette situation, le test génétique constitue un apport diagnostique précieux, mais ne change pas à l'heure actuelle la prise en charge clinique. Dans les autres cas, le prélèvement génétique devrait permettre de découvrir de nouvelles mutations, de nouveaux gènes impliqués dans la maladie et probablement à terme améliorer sa prise en charge.

Physiopathologie des arythmies

Le mécanisme des arythmies ventriculaires observées dans le syndrome de Brugada est encore sujet à débat. En effet, en l'absence de modèle transgénique de gros mammifères, les hypothèses actuelles sont basées sur des modèles expérimentaux indirects. Le modèle le plus aboutit est celui proposé par le groupe de Yan et Antzelevitch [6]. Dans ce modèle, la diminution du courant sodique rapide (I_{Na}), entraîne une augmentation du courant sortant potassique transitoire (I_{to1}). Cette augmentation de I_{to1} va avoir des conséquences sur le potentiel d'action ventriculaire qui vont dépendre de l'intensité des autres courants ioniques et, en particulier du courant calcique lent (I_{CaL}). Une augmentation de I_{to1} plus ou moins compensée par un courant calcique fort va aboutir à une augmentation de l'amplitude et de la durée de la phase 1 du potentiel d'action. Dans des conditions de prédominance de I_{to1} , son augmentation peut même aboutir à une perte du dôme du potentiel d'action et ainsi, à une repolarisation prématurée de la cellule concernée. L'augmentation de la phase 1 et la perte du dôme du

potentiel d'action dans les régions épicaudiques du ventricule droit (où le courant I_{to1} est le plus fort) vont avoir des conséquences à la fois électrophysiologiques et électrocardiographiques. Sur le plan électrophysiologique, la perte hétérogène du dôme des potentiels d'action épicaudiques entraîne une dispersion de la repolarisation à la surface de l'épicarde, qui constitue le substrat arythmogène dans cette pathologie. Le mécanisme déclenchant la FV est une réentrée de phase 2 qui survient quand le dôme du potentiel d'action se propage d'une zone où il est maintenu à des zones où il a été perdu. Par ailleurs, l'augmentation de l'amplitude de la phase 1 et l'exagération du gradient électrique transmural au niveau du plateau du potentiel d'action sont responsables de l'accentuation de l'onde J et du sus-décalage du segment ST sur l'électrogramme transmural.

Ce modèle s'il est complexe, permet cependant, de bien rendre compte de l'intérêt du blocage sélectif du courant I_{to} et de la stimulation catécholergique qui, en majorant le courant calcique, permet de prévenir la perte du dôme du potentiel d'action cardiaque. Ce modèle propose également une hypothèse pour expliquer la prédominance masculine des arythmies dans ce syndrome. En effet, en tout cas chez le chien, le courant I_{to} est moins fort chez la femelle que chez le mâle.

Un autre modèle basé sur l'hypothèse d'un ralentissement de la vitesse de conduction consécutif à la diminution du courant sodique et/ou à de la fibrose a été proposé [7]. Un ralentissement de la conduction au niveau de l'infundibulum pulmonaire pourrait expliquer les anomalies ECG observées dans le syndrome. En revanche, le mécanisme des arythmies reste spéculatif dans ce modèle.

Pronostic

L'objectif principal et quasiment unique de la prise en charge de ce syndrome est de prévenir la mort subite. Toute la question pour un patient donné est donc d'évaluer son risque rythmique.

L'élément majeur de cette stratification du risque est représenté par la présence de symptômes. En effet, les patients ayant déjà présenté un épisode de mort subite resuscitée ont un risque très important de récurrence de FV : 62 % à 54 ± 54 mois dans la série des frères Brugada [8], 17 % à 83 ± 66 mois dans la série de Eckart et al. [9] et 22 % dans la série coopérative de Sacher et al., avec un suivi médian de 25 mois [10]. La survenue d'une syncope a également une incidence forte sur le pronostic avec un risque de mort subite compris entre 6 et 19 % à environ trois ans selon les études [8-10].

Les choses sont beaucoup moins claires pour les patients asymptomatiques. En effet, si tout le monde est d'accord pour dire que les patients asymptomatiques ont un risque de mort subite nettement plus faible que les patients symptomatiques, les taux d'événements sont très disparates selon les séries : moins de 1 % à 34 ± 52 mois dans la série de Eckart et al. [9] mais 8 % à 27 ± 29 mois dans la série des Brugada et al. [8]. Avec des taux d'événements de cet ordre, la balance bénéfique/risque du DAI n'est plus obligatoirement favorable. Trois autres éléments de stratification ont été proposés pour les patients asymptomatiques.

Le premier facteur de mauvais pronostic est représenté par l'aspect ECG de type 1 spontané (c'est-à-dire en dehors d'un test pharmacologique). Ce facteur est retrouvé dans toutes les séries prospectives [8,9,11] et fait partie de l'algorithme décisionnel proposé par la deuxième conférence de consensus [2]. Cependant, il faut souligner que ce facteur de risque manque de définition précise. Comme cela a été signalé plus haut, l'aspect ECG peut être fluctuant, et un aspect de type 1 peut être intermittent même sur une période de 24 heures [12]. Si l'aspect ECG de type 1 spontané a une valeur pronostique, il est crucial de préciser quels moyens il faut utiliser pour l'affirmer ou pour l'éliminer. Ce travail n'a pas encore été réalisé. Il n'est par ailleurs, pas exclu que la proportion de temps avec un ECG de type 1 (« charge en sus-décalage de ST ») soit plus importante en termes de valeur pronostique que l'information enregistrée sur un ECG de dix secondes. Des études seront nécessaires pour clarifier ces points.

Le deuxième facteur pronostique intégré dans l'algorithme décisionnel de la deuxième conférence de consensus est l'histoire familiale [2]. L'expérience et le « bon sens clinique » suggèrent que les patients dont un des membres de la famille au premier degré a présenté une mort subite ont un risque de mort subite plus élevé. Cependant, il faut reconnaître que cette impression n'est corroborée par aucune des séries de patients porteurs du syndrome publiées à ce jour.

Le troisième facteur pronostique, la stimulation ventriculaire programmée (SVP) est le plus discuté. Dans la série des frères Brugada, le déclenchement d'une arythmie ventriculaire soutenue (FV ou TV polymorphe) lors de la SVP multiplie le risque de FV ou mort subite par un facteur 8 chez les patients asymptomatiques [11]. Le mauvais pronostic associé à une SVP positive n'est pas retrouvé dans d'autres études, caractérisées par un faible taux d'événements [9,10]. Ce sujet reste donc particulièrement débattu et bénéficiera probablement de l'analyse des séries prospectives après un suivi plus prolongé et adapté à la question posée. Pour l'heure, le deuxième consensus conseille de réaliser une SVP chez les patients asymptomatiques ayant ECG de type 1 soit spontané, soit induit mais avec en plus un antécédent familial de mort subite [2].

La place des tests génétiques dans l'évaluation pronostique est à l'heure actuelle inexistante, mais on peut penser que la situation va changer avec les années à venir, à l'image de ce qui s'est passé dans le syndrome du QT long, puisque les canaux en cause et les mutations géniques du syndrome de Brugada sont loin d'avoir été totalement décrits.

Prise en charge thérapeutique

Dans la mesure où l'amiodarone et les bêtabloquants sont inefficaces alors que le défibrillateur automatique implantable (DAI) permet de prévenir la mort subite dans ce syndrome [13] (Fig. 2), il existe actuellement un consensus pour proposer l'implantation d'un DAI chez la plupart des patients qui ont eu des symptômes [2]. Il faut cependant, dans ces cas s'assurer que l'épisode de mort subite et/ou la syncope n'ont pas une cause autre que le syndrome de Brugada, ce qui n'est pas toujours chose aisée tant les malaises et les syncopes « d'allure vagale » sont fréquents chez ces patients.

La décision thérapeutique est beaucoup plus délicate chez les patients asymptomatiques. Il n'est pas exclu qu'un certain nombre de ces patients avec un risque faible ou intermédiaire puissent bénéficier de traitements antiarythmiques préventifs plutôt que de l'implantation d'un DAI. À ce titre, le blocage du courant Ito réalisé par la quinidine est efficace pour « négativer » la SVP dans 75 % des cas dans notre expérience et pourrait donc être une voie thérapeutique intéressante pour certains patients [14].

La seconde conférence de consensus [2] retient actuellement l'indication d'un DAI chez les patients asymptomatiques ayant un ECG basal typique de Brugada et inducibles lors de la SVP. Lorsque l'ECG n'est typique que lors du test à l'Ajmaline, la SVP reste actuellement recommandée (classe IIb) chez les patients ayant un antécédent familial de mort subite et le DAI proposé à ceux qui sont alors inducibles.

Une surveillance simple est proposée aux patients asymptomatiques ayant un ECG de base normal sans antécédents familiaux de mort subite ou ayant un ECG de base typique mais non inducibles lors de la SVP.

Il faut également souligner que les patients porteurs du syndrome de Brugada sont susceptibles de présenter de

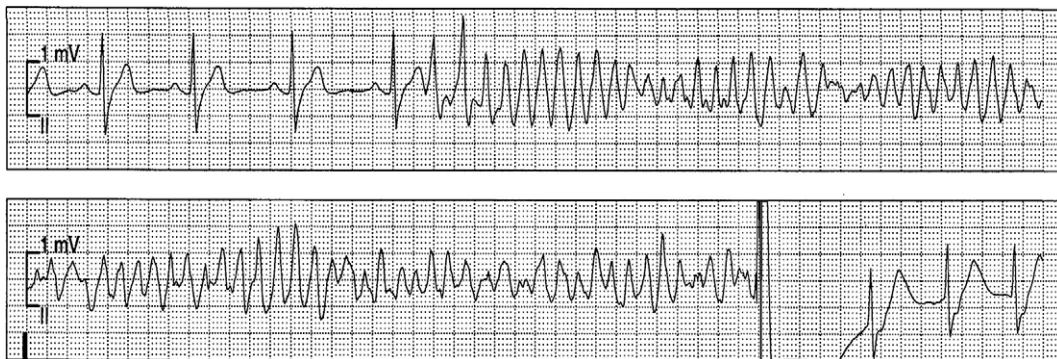


Figure 2 Enregistrement Holter d'une tachycardie ventriculaire polymorphe dégénérant en fibrillation ventriculaire chez un patient présentant un syndrome de Brugada : démarrage puis arrêt par un choc électrique délivré par le défibrillateur automatique implanté. Le couplage de l'extrasystole ventriculaire initiant la tachycardie ventriculaire est de 350 ms.

véritables orages rythmiques difficiles à contrôler. Dans ces situations, il faut paradoxalement utiliser l'isoprotérénol i.v. ou des substances inotropes positives (inhibiteurs des phosphodiesterases) pour les contrôler. Dans certaines situations dans lesquelles les FV démarrent spécifiquement sur une ESV gâchette, il est également possible d'ablater cette(ces) ESV par radiofréquence [15].

Enfin, il est important que les patients signalent la maladie avant toute prescription médicamenteuse. En effet, certains médicaments peuvent majorer l'anomalie de l'ECG et sont suspectés de pouvoir favoriser les troubles du rythme (Tableau 1). De plus, la fièvre peut majorer l'anomalie ECG et favoriser la survenue de trouble du rythme. Il est donc important de consulter son médecin et d'utiliser les médicaments antipyrétiques en cas d'épisode infectieux.

Conclusion

Le syndrome de Brugada est une maladie génétique rare dont la première manifestation peut être la mort subite. Il est donc fondamental de ne pas « passer à côté » du diagnostic ECG, de savoir proposer un test pharmacologique en cas de doute et de faire une enquête familiale. La labellisation de centres de référence des maladies rythmiques héréditaires est à même de faciliter la prise en charge de ces patients et l'enquête familiale.

Si les patients qui ont déjà présenté une syncope ou une mort subite doivent pour la plupart être protégés par un DAI, la prise en charge des patients asymptomatiques est plus difficile et encore discutée. Gageons que les prochaines années permettront de mieux préciser la prise en charge des patients asymptomatiques et la place des traitements médicamenteux utilisables dans le syndrome de Brugada.

Références

- [1] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographical syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
- [2] Antzélévitch C, Brugada P, Borggreffe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111:659-70.
- [3] Antzélévitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. The Brugada syndrome, from bench to bedside. Blackwell Futura; 2005.
- [4] Wang DW, Makita N, Kitabatake A, Balsler JR, George Jr. AL. Enhanced Na(+) channel intermediate inactivation in Brugada syndrome. *Circ Res* 2000;87:E37-43.
- [5] London B, Sanyal S, Michalec M, Pfahnl AE, Shang LL, Kerchner L, et al. A mutation in the glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1L) causes Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3(5 Supplement) (Abstract page S32).
- [6] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-6.
- [7] Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005;112:2769-77.
- [8] Brugada J, Brugada R, Antzélévitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. 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;105:73-8.
- [9] Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111:257-63.
- [10] Sacher F, Probst V, Ilesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317-24.
- [11] 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;108:3092-6.
- [12] Extramiana F, Seitz J, Maison-Blanche P, Badilini F, Haggui A, Takatsuki S, et al. Quantitative assessment of ST segment elevation in Brugada patients. *Heart Rhythm* 2006;3:1175-81.
- [13] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60.
- [14] Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Cauchemez B, Jarry G, et al. Quinidine therapy in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1853-60.
- [15] Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003;108:925-8.

Pour en savoir plus

- <http://brugada.org/>
<http://www.orpha.net/static/FR/brugada.html>
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=130
<http://www.maladies-orphelines.fr>
http://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Brugada
<http://www.theheart.org/article/746033.do>
http://www.santeguerir.fr/contenu.php?id_guerir=10192
[http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/brugada-\(syndrome-de\)-7114.html](http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/brugada-(syndrome-de)-7114.html)
<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=brugadasyndrome>
<http://www.annuaire-aas.com/reponse/index.asp?code=&mc=syndrome+de+Brugada>
<http://www.apodec.com/>