Les 15 ans du syndrome de Brugada : avancées et incertitudes

F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le syndrome de Brugada est une maladie génétique rare, cause de mort subite, décrite par les frères du même nom.

Les quinze années qui nous séparent de cette description initiale ont permis de mieux définir le syndrome, d'en préciser l'épidémiologie, d'avancer considérablement dans la connaissance de son origine et de proposer des mécanismes des arythmies observées dans ce syndrome.

Le suivi prospectif des patients porteurs du syndrome a permis de mieux appréhender leur pronostic et de conseiller une prise en charge plus adaptée.

Nous nous proposons de décrire brièvement les connaissances accumulées sur le sujet et de discuter les incertitudes actuelles concernant ce syndrome.

Le syndrome de Brugada, décrit pour la première fois en 1992 par deux frères, 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 survenant sur cœur sain [1]. Les quinze années qui nous séparent de cette description initiale ont permis de mieux définir le syndrome, d'en préciser l'épidémiologie, d'avancer considérablement dans la connaissance de son origine et de proposer des mécanismes des arythmies observées dans ce syndrome.

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.

DEFINITION 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 deuxième conférence de consensus

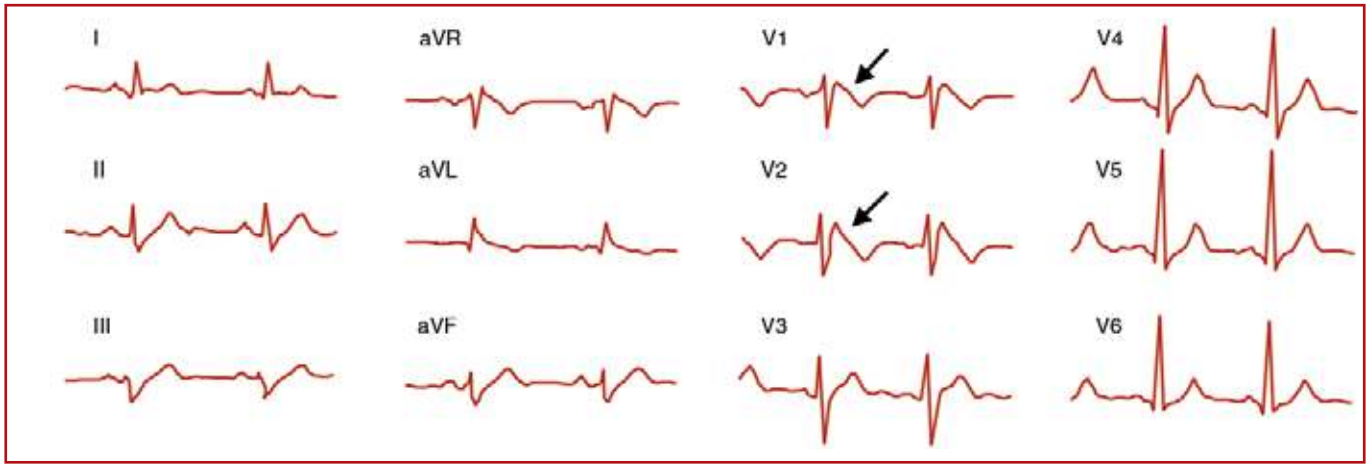

Fig. 1 : *Les flèches montrent le sus-décalage du signal sur les dérivations V1 et V2. Cet aspect est typique du syndrome de Brugada.*

a permis d'éclaircir les critères diagnostiques du syndrome [2]. Seul l'aspect ECG de type 1 correspondant à un sus-décalage descendant du segment ST > 0,2 mV sur plus de 1 dérivation précordiale droite (V1-V3), décrit comme typique, "coved type" ou aspect en dôme ***(fig. 1)***, permet de parler d'ECG de Brugada. Le syndrome complet doit par définition également inclure soit des symptômes (FV, TV 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 reconnu que l'anomalie de l'ECG peut parfois être incomplète et/ou intermittente. La première étape de la démarche diagnostique sera donc parfois la confirmation de l'anomalie chez un patient présentant un ECG "suspect" de syndrome de Brugada (les types 2 et 3 de la première conférence de consensus). Le test pharmacologique avec un anti-arythmique de classe I (ajmaline 1 mg/kg IV en 5 mn ou flecainide 2 mg/kg IV en 10 mn) permet dans ces cas de "démasquer" l'aspect ECG de type 1. Ce test peut potentiellement être pro-arythmique et doit donc être réalisé au cours d'une brève hospitalisation en cardiologie sous surveillance continue de l'ECG ***(fig. 2)***. Pour éviter ces effets pro-arythmiques, il est important d'arrêter le test dès l'apparition d'un aspect de type 1, d'ESV ou d'allongement du 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 cer-

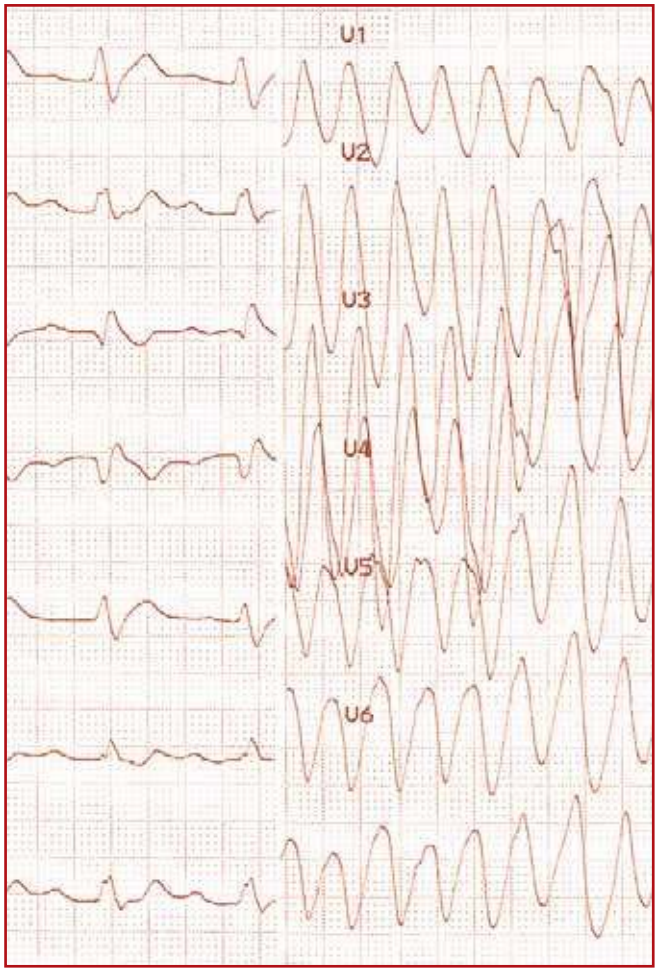

Fig. 2 : *Démarrage d'une TV polymorphe syncopale 2 minutes après la fin de l'injection d'ajmaline.*

Faux positifs non médicamenteux	Faux positifs médicamenteux
Myocardite ou péricardite aiguës Ischémie myocardique – Prinzmetal Embolie pulmonaire Dissection aortique DVDA Compression extrinsèque infundibulum pulm BBD atypique HVG Repolarisation précoce Anomalies du SNC/SNA Myopathie de Duchenne Déficit en thiamine Hypokaliémie Hyperkaliémie Hypercalcémie Hypothermie	**Anti-arythmiques** – Classes IA, IC, – Inhibiteurs calciques (vérapamil) – Bêtabloquants (intoxication propranolol) **Anti-angineux** – Inhibiteurs calciques – Nitrés – Activateurs des canaux potassiques (Nicorandil) **Psychotropes** – Antidépresseurs tricycliques, tétracycliques, phénothiazines – Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine – Lithium **Autres drogues** – Anti-histaminique H1 – Intoxication/cocaïne-alcoolique

Tableau I : *Diagnostic différentiel de l'aspect ECG de Brugada (d'après Antzelevitch [3]).*

POINTS FORTS

- ► Le syndrome de Brugada expose au risque de mort subite.
- ► Seul l'aspect ECG de type 1 permet de retenir le diagnostic.
- ► Le diagnostic peut être démasqué par un test pharmacologique.
- ► Il faut proposer l'implantation d'un défibrillateur à la plupart des patients symptomatiques.
- ► Les décisions thérapeutiques sont beaucoup plus difficiles chez les asymptomatiques.

tains médicaments, pathologies cardiaques aiguës ou chroniques, anomalies du bilan sanguin ***(tableau I)*** [3].

EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME

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 reconnu que le syndrome de Brugada et le syndrome de mort subite inexpliquée (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 des 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 est de 40 ± 22 ans, mais avec des extrêmes allant de 2 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 semblent pouvoir être favorisés par la fièvre [3].

GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES ARYTHMIES

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 (dépolarisation) 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 uniquement 20 à 30 % 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.

Le mécanisme des arythmies ventriculaires observées dans le syndrome est encore sujet à débat. En effet, en l'absence de modèle transgénique de gros mammifère, les hypothèses actuelles sont basées sur des modèles expérimentaux indirects. Le modèle le plus abouti est celui proposé par le groupe de Charles Antzelevitch [6]. Dans ce modèle, la diminution du courant sodique rapide (INa), entraîne une augmentation du courant sortant potassique transitoire (Ito1). Cette augmentation de Ito1 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 (ICaL). Une augmentation de Ito1 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 Ito1, son augmentation peut même aboutir à une perte du dôme du potentiel d'action et ainsi à une repolarisation prématurée de la cellule concernée ***(fig. 3C)***.

L'augmentation de la phase 1 et la perte du dôme du potentiel d'action dans les régions épicardiques du ventricule droit (où le courant Ito1 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 épicardiques entraîne une dispersion de la repolarisation à la surface de l'épicarde, qui constitue le substrat arythmogène dans cette pathologie. Le mécanisme déclenchant la fibrillation ventriculaire est une réentrée de phase 2 qui survient quand le dôme du PA se propage d'une zone où il est maintenu à des zones où il a été perdu ***(fig. 3D)***. D'autre part, l'augmentation de l'amplitude de la phase 1 et

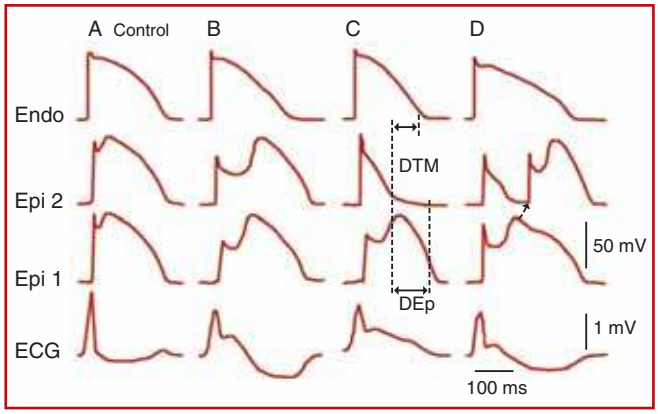

Fig. 3 : *Relation entre les modifications de la repolarisation induites par un bloqueur sodique et l'électrocardiogramme transmural (données personnelles).* ***A :*** *Situation contrôle.* ***B :*** *La majoration de la phase 1 entraîne une élévation du point J et une onde T négative.* ***C :*** *La repolarisation prématurée de Epi 2 entraîne un sus-décalage du segment ST.* ***D :*** *Réentrée de phase 2 de Epi 1 vers Epi 2. DTM = dispersion transmurale, DEp = dispersion épicardique, Endo = endocarde, Epi = épicarde.*

l'exagération du gradient électrique transmural au niveau du plateau du PA sont responsables de l'accentuation de l'onde J et du sus-décalage du segment ST sur l'électrogramme transmural ***(fig. 3)***.

Ce modèle, s'il est complexe, permet cependant de bien rendre compte de l'intérêt du blocage sélectif du courant Ito, 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 Ito 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 ET PRISE EN CHARGE

L'objectif principal et quasi 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 le plus important de cette stratification du risque est représenté par la présence de symptômes. En effet, les patients ayant déjà présenté un épisode de mort subite ressuscitée ont un risque très important de récidive de FV (62 % à 54 ± 54 mois dans la série des frères Brugada [8], 17 % à 83 ± 66 mois dans la série de Eckart [9], et dans la série de Sacher 22 % à 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 3 ans selon les études [8-10]. 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 [11] ***(fig. 4)***, il existe actuellement un consensus pour proposer une implantation de défibrillateur à la plupart des patients porteurs du syndrome 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.

Les choses sont beaucoup moins claires pour les patients asymptomatiques. En effet, si tout le monde est d'accord pour dire qu'ils ont un risque de mort subite nettement plus faible

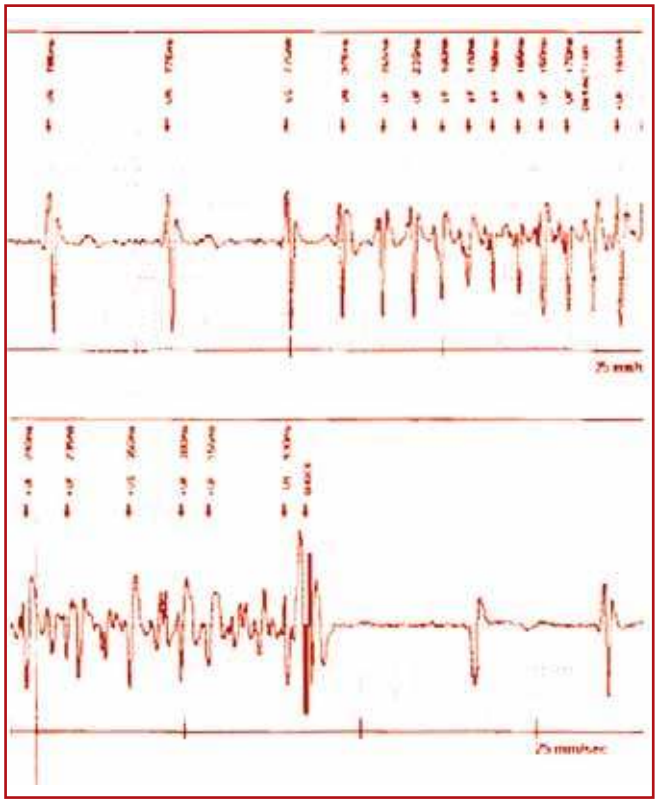

Fig. 4 : *Electrogrammes endocavitaires enregistrés par le défibrillateur automatique implantable chez un patient porteur du syndrome de Brugada. Démarrage spontané d'une FV qui est correctement détectée par l'appareil et régularisée par un choc endocavitaire à 30 joules.*

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 [9], mais 8 % à 27 ± 29 mois dans la série des Brugada [8]). Avec des taux d'événements de cet ordre, la balance bénéfice/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, 12] 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 [13]. 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. Cela n'est pas encore le cas. Il n'est par ailleurs pas exclu que la proportion de temps avec un ECG de type 1 soit plus importante que l'information enregistrée sur un ECG de 10 secondes. De futures études seront nécessaires pour clarifier ces points.

>>> **Le deuxième facteur 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 proche a présenté une mort subite ont un risque de mort subite plus élevé. Cependant, il faut reconnaître que cette impression n'est corroborée pas aucune des séries de patients porteurs du syndrome publiées jusqu'à présent.

>>> **Le troisième facteur de mauvais pronostic** est le plus discuté. Dans la série des frères Brugada, le déclenchement d'une arythmie ventriculaire soutenue (FV ou TV polymorphe) lors de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) ***(fig. 5)*** multiplie le risque FV ou mort subite par 8 chez les patients asymptomatiques [12]. Le mauvais pronostic associé à une SVP positive n'est pas retrouvé dans d'autres études cependant caractérisées par un faible taux d'événements [9, 10]. Ce sujet reste donc très débattu et bénéficiera 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 avec ECG type 1 spontané et chez les patients asymptomatiques avec un ECG type 1 induit et antécédent familial de mort subite [2].

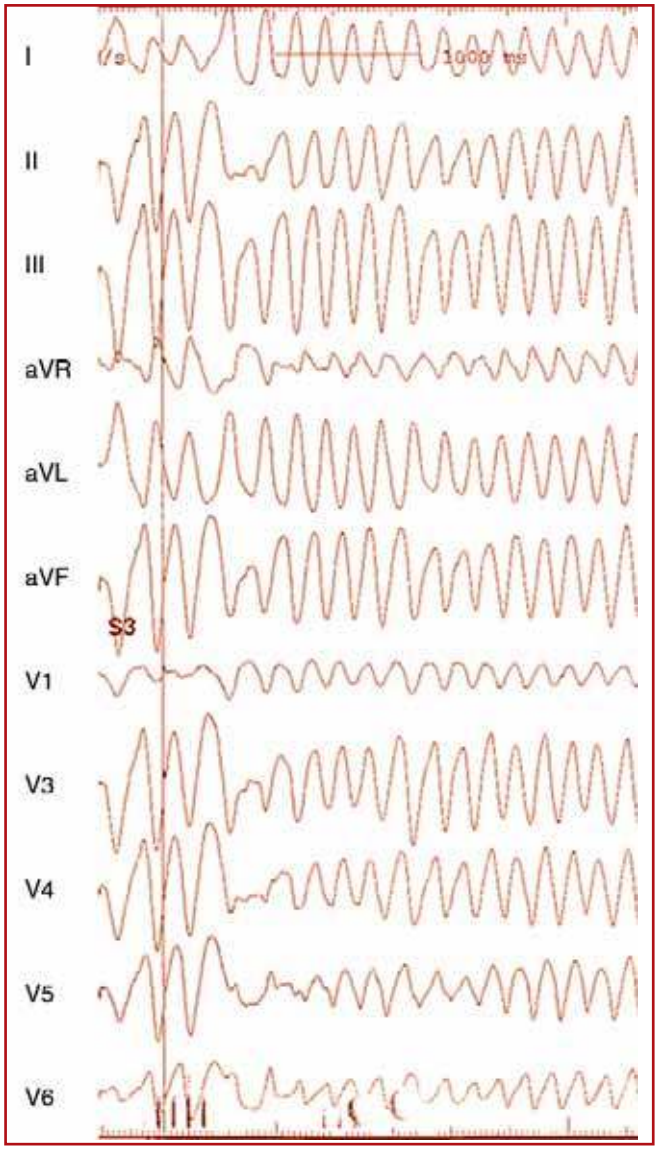

Fig. 5 : *Déclenchement d'une TV polymorphe/FV lors de la stimulation ventriculaire programmée.*

La décision thérapeutique est donc encore difficile chez les patients asymptomatiques. Il n'est cependant pas exclu qu'un certain nombre de ces patients avec un risque faible ou intermédiaire puissent bénéficier d'un traitement antiarythmique préventif plutôt que de l'implantation d'un DAI. A ce titre, le blocage du courant Ito réalisé par la quinidine est efficace pour "négativer" la SVP et semble être une voie thérapeutique qui pourrait être intéressante pour certains patients [14].

Il faut également souligner que les patients porteurs du syndrome de Brugada sont susceptibles de présenter de véritables orages rythmiques difficiles à contrôler. Dans ces situations, il faut paradoxalement utiliser l'isoprotérénol IV ou des

drogues inotropes positives (inhibiteurs des phosphodiestérases) 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 I)***. De plus, la fièvre peut majorer l'anomalie ECG et favoriser la survenue de troubles du rythme dans ce syndrome. 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 ne pas oublier de faire une enquête familiale. Si les patients qui ont déjà présenté une syncope ou une mort subite doivent pour la plupart être protégés par un défibrillateur automatique implantable, 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. ■

Bibliographie

1. Brugada P *et al*. 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 : 1 391-6.

2. Antzelevitch C *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. Antzelevitch C *et al*. The Brugada syndrome, from bench to bedside. 2005. Blackwell Futura.

4. Wang DW *et al*. Enhanced Na(+) channel intermediate inactivation in Brugada syndrome. *Circ Res,* 2000 ; 87 : E37-43.

5. London B *et al*. A mutation in the glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1L) causes Brugada syndrome. *Heart Rhythm,* 2006 ; 3 Supplement : Abstract page S32.

6. Yan GX *et al*. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999 ; 100 : 1 660-6.

7. Coronel R *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 : 2 769-77.

8. Brugada J *et al*. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block ans ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73-8.

9. Eckardt L *et al*. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005 ; 111 : 257-63.

10. Sacher F *et al*. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome : a multicenter study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2 317-24.

11. Brugada J *et al*. 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.

12. Brugada J *et al*. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3 092-6.

13. Extramiana F *et al*. Quantitative assessment of ST segment elevation in Brugada patients. *Heart Rhythm,* 2006 ; 3 : 1 175-81.

14. Hermida JS *et al*. Quinidine Therapy in Patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol,* 2004 ; 43 : 1 853-60.

15. Haissaguerre M *et al*. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*, 2003 ; 108 : 925-8.