

I Revues générales

Quel bilan réaliser devant un aspect de Brugada ?

RÉSUMÉ : Le syndrome de Brugada peut être responsable de mort subite. Toute suspicion de syndrome de Brugada doit déclencher la réalisation du bilan permettant de l'affirmer ou de le rejeter. En cas de confirmation du diagnostic, le bilan devra permettre de stratifier le risque de mort subite afin de conseiller au mieux le patient, et de proposer et mettre en œuvre un dépistage familial. Le diagnostic de syndrome de Brugada n'est jamais inutile, il aura des implications pour la prise en charge de l'ensemble des patients atteints.



F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie, hôpital Bichat,
PARIS.

Le syndrome de Brugada décrit par deux des frères Brugada en 1992 est une cause héréditaire de syncope et de mort subite [1]. Il fait partie des causes rares de mort subite sur cœur structurellement sain mais avec une “canalopathie” responsable d’une “maladie électrique”. En dehors du risque rythmique, son pronostic est excellent. Il est donc indispensable, en cas de suspicion de syndrome de Brugada, de répondre aux interrogations suivantes : le diagnostic est-il confirmé ou pas ? Et en cas de confirmation du diagnostic : quel est le risque de mort subite du patient ? d’autres membres de la famille sont-ils atteints ? Le bilan à réaliser devra répondre à ces trois questions.

Le patient a-t-il un syndrome de Brugada ?

Initialement décrit comme l’association d’un bloc de branche droite, d’un sus-décalage persistant du segment ST dans les dérivations précordiales droites et la survenue d’une mort subite [1], la définition du syndrome a significativement évolué depuis cette description initiale.

Il a dans un premier temps été mis en évidence que l’aspect ECG de Brugada pou-

vait être fluctuant et même intermittent. Le caractère fluctuant a amené à définir des aspects de Brugada de type 1, 2 et 3 (*fig. 1*) [2]. Les tests pharmacologiques avec un antiarythmique de classe I (seules l’ajmaline IV et la flécaïnide IV sont disponibles en France) permettent de transformer un aspect de type 2 ou 3, ou même un ECG normal, en aspect de type 1. Le test à l’ajmaline est plus sensible mais, quelle que soit la drogue utilisée, il y a un risque pro-arythmique majeur, en particulier en cas de syndrome de Brugada, et ce test doit être réalisé en respectant un protocole strict, en présence du cardiologue et dans un environnement permettant la mise en œuvre immédiate des mesures de réanimation (*fig. 2*).

Seul l’aspect ECG de type 1, c’est-à-dire un sus-décalage descendant du segment ST initialement de plus de 200 microvolts (2 mm avec une échelle standard) suivi d’une onde T négative (*fig. 1*), permet de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada.

Il suffit que cet aspect de type 1 soit enregistré sur au moins 1 dérivation précordiale droite (V1, V2, V3 classiques au 4^e espace intercostal) ou sur les dérivations précordiales droites “hautes”

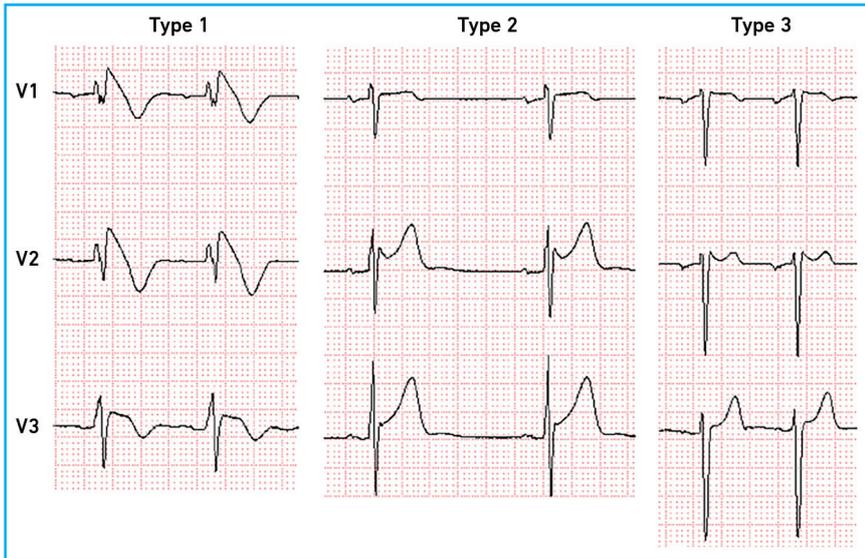


Fig. 1 : Aspects ECG de Brugada de type 1, 2 et 3. Seul l'aspect de type 1 (sus-décalage descendant du segment ST initialement de plus de 200 microvolts [2 mm avec une échelle standard] suivi d'une onde T négative) permet de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada. D'après [6].



Fig. 2 : Démarrage d'une tachycardie ventriculaire polymorphe lors d'un test à l'ajmaline.

(3^e ou 2^e espace intercostal). La valeur diagnostique de l'aspect de type 1 est la même, que ce type 1 soit spontané ou induit par un test pharmacologique (ou par la fièvre).

L'aspect ECG de Brugada de type 1 définit le syndrome de Brugada de manière consensuelle [2-6]. Il n'est pas nécessaire que le patient ait eu des symptômes ou une histoire familiale pour parler de syndrome et le score diagnostique de Shanghai n'est guère utilisé [6].

Il faut cependant savoir que l'aspect ECG de Brugada de type 1 peut aussi être induit par des atteintes cardiaques structurales ou des causes extracardiaques. On parle alors de phénotopies. Ces causes sont indiquées dans le **tableau I**.

Le bilan nécessaire pour faire le diagnostic de syndrome de Brugada doit donc comporter :

- un ECG enregistrant les dérivations précordiales droites au 2^e, 3^e et 4^e espace intercostal ;

- un test à l'ajmaline si l'ECG ci-dessus ne met pas en évidence d'aspect de type 1 indiscutable ;

- un interrogatoire complet relevant les antécédents familiaux et l'ensemble des traitements et substances pris, un examen clinique (thoracique, neurologique, prise de température), une échographie cardiaque transthoracique et éventuellement une imagerie thoracique et des dosages sanguins spécifiques pour éliminer une phénotopie ;

- en cas d'aspect de type 1 en présence de facteur modulateur (**tableau I**), il faudra refaire l'ECG après l'exclusion de ce facteur et éventuellement un test à l'ajmaline en cas de disparition de l'aspect de type 1.

Ce bilan doit être réalisé lorsque l'ECG est évocateur d'un aspect de Brugada sans en faire le diagnostic. Mais il faut aussi le faire en cas de syncope cardiaque sans cause retrouvée, de bilan de mort subite ressuscitée ou encore dans le cadre d'un bilan familial de mort subite non expliquée.

Quel est le risque associé au syndrome de Brugada chez ce patient ?

Un diagnostic établi de syndrome de Brugada ne correspond pas à un risque de mort subite homogène. La prise en charge d'un patient donné devra nécessairement passer par une stratification de ce risque.

Le consensus publié en 2017 rappelle les différents éléments cliniques et paracliniques associés à un risque plus élevé de mort subite [6]. Il s'agit de l'antécédent de mort subite ressuscitée, de syncope, d'un aspect de type 1 spontané (par opposition à un type 1 uniquement induit par le test pharmacologique), d'une stimulation ventriculaire programmée positive, de certains marqueurs ECG, de l'histoire familiale, de la présence d'une dysfonction sinusale [6]. Tous ces éléments n'ont cependant pas le même poids, le même degré de validation ou de consensus.

I Revues générales

| Causes aiguës & facteur de modulation | Causes chroniques |
|--|---|
| Péricardite aiguë/myocardite aiguë | Bloc de branche droit atypique |
| Syndrome coronaire aigu/spasme | Hypertrophie ventriculaire |
| Embolie pulmonaire | Repolarisation précoce |
| Anévrisme aortique disséquant | Dysplasie arythmogène du ventricule droit |
| Anomalies électrolytiques | Myopathie de Duchenne |
| Hypothermie | Myopathie de Steinert |
| Intoxication à la cocaïne | Ataxie de Friedreich |
| Post-défibrillation électrique | Atrophie musculaire spinale |
| Anomalies du système nerveux central et/ou autonome | Anomalies du système nerveux central et/ou autonome |
| Surdosage/intoxication avec un médicament avec un effet de classe 1 | Compression extrinsèque de l'infundibulum pulmonaire (<i>Pectus excavatum</i> , tumeur médiastinale, hémopéricarde...) |
| Erreur de position des électrodes ECG et/ou filtres ECG inappropriés | |

Tableau I : Diagnostics différentiels du syndrome de Brugada.

L'antécédent personnel de mort subite ressuscitée n'échappera pas à l'interrogatoire et, en l'absence d'autre cause évidente, aboutira à l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention secondaire [3, 4].

La présence de syncopes chez un patient atteint du syndrome de Brugada est reconnue comme un facteur de risque de survenue ultérieure d'événement rythmique grave (mort subite, arrêt cardiaque ressuscité) chez les patients sans DAI ou implantés (en incluant les chocs appropriés) [7, 8].

Toutes les syncopes n'ont cependant pas la même valeur pronostique. L'interrogatoire doit s'acharner à différencier les syncopes vasovagales ou par hypotension orthostatique des syncopes d'origine cardiaque. Cela n'est pas toujours évident et il faudra parfois avoir recours au test d'inclinaison et à la mise place d'un moniteur cardiaque implantable. Il faudra enfin rechercher les signes faisant suspecter une syncope pendant le sommeil (perte d'urine, réveil brutal, mouvements anormaux et respiration agonique décrits par le conjoint).

L'enregistrement d'un aspect de type 1 spontané (par opposition à un type 1 uniquement induit par le test pharmacolo-

gique) est reconnu comme associé à un risque d'événement plus important dans toutes les études [9, 10]. Ce consensus ignore cependant la question du nombre d'ECG à enregistrer pour qualifier ou éliminer un type 1 spontané. Compte tenu du caractère parfois fluctuant ou intermittent de l'aspect ECG de Brugada, l'augmentation du nombre ou de la durée d'enregistrement de l'ECG est associée à une plus grande probabilité d'enregistrer un aspect de type 1 spontané [11]. Il a été également suggéré que la fréquence (ou la charge) en aspect de type 1 spontané pouvait être associée au risque rythmique (risque plus élevé en cas d'aspect de type 1 plus fréquent) [12, 13].

L'intérêt de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) a été le sujet d'une controverse intense depuis près de 15 ans. L'association forte décrite par l'équipe de Pedro Brugada entre une SVP positive (déclenchement d'une fibrillation ventriculaire) et le risque d'événement n'a pas été retrouvée dans d'autres études (voir [6] pour la synthèse des études). Cependant, une analyse incluant l'ensemble des patients des études ne retrouvant pas de valeur prédictive à la SVP montre finalement qu'une SVP positive multiplie par 2,5 le risque d'arrêt cardiaque ou d'arythmie ventriculaire

grave [14]. Ce surrisque est présent quel que soit le protocole d'induction (1, 2 ou 3 extrastimuli) et dans tous les groupes de patients (symptomatique ou asymptomatique, type 1 spontané ou induit) [14]. Compte tenu des taux d'événement observés, la SVP semble particulièrement utile pour discuter l'intérêt du DAI chez les patients asymptomatiques avec un aspect de type 1 spontané. En effet, quel que soit le résultat de la SVP, le risque reste élevé chez les patients symptomatiques et bas chez les patients asymptomatiques avec un aspect de type 1 uniquement induit [14].

De nombreux paramètres électrocardiographiques ont été proposés pour essayer d'améliorer la stratification du risque rythmique du syndrome de Brugada. On peut citer l'allongement de l'intervalle PR, le sus-décalage du segment ST en aVR, l'allongement de la durée du QRS, de l'intervalle entre le pic et la fin de l'onde T (TpTe), l'aspect de repolarisation précoce, le type 1 sur des dérivations frontales, la fibrillation atriale (FA), la dysfonction sinusale, l'alternance de l'onde T, la fragmentation du QRS, la présence de potentiels tardifs, la majoration du sus-décalage de ST en récupération de l'effort, une période réfractaire ventriculaire courte (< 200 ms lors de la SVP). Ces paramètres ont été associés à un surrisque mais n'ont pas été validés ensemble dans des modélisations multiparamétriques. Cette tâche reste difficile en raison de la rareté du syndrome et du faible taux d'événement annuel chez la plupart des patients.

Un score prédictif a été récemment proposé par le groupe de Pedro Brugada. Il donne 1 point en cas de type 1 spontané ou d'histoire familiale de mort subite précoce, 2 points en cas de syncope ou de SVP positive, 3 points en cas de dysfonction sinusale et 4 points en cas d'antécédent de mort subite ressuscitée [15]. Le taux d'événement rythmique à 10 ans passe de moins de 5 % pour un score à 0 ou 1 à près de 40 % pour un score de 5 points ou plus [15].

POINTS FORTS

- Seul l'aspect ECG de type 1 permet de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada.
- L'aspect de type 1 est diagnostique, qu'il soit enregistré spontanément ou lors du test à l'ajmaline.
- Il faut éliminer les diagnostics différentiels.
- Un interrogatoire rigoureux, l'analyse fine de tous les ECG et la SVP permettent de mieux estimer le risque rythmique et de conseiller le patient sur les alternatives thérapeutiques.
- Le bilan familial doit être proposé.

Le bilan nécessaire pour stratifier le risque rythmique en cas de diagnostic confirmé de syndrome de Brugada doit donc comporter :

- une analyse rigoureuse de l'ensemble des paramètres mesurables et qualitatifs des différents ECG, une répétition des ECG, un (des) enregistrement(s) ECG de longue durée (recherche d'une dysfonction sinusale, évaluation de la "charge en Brugada"), un ECG en récupération de l'effort;
- un interrogatoire complet relevant les antécédents personnels de symptômes potentiellement en relation avec le syndrome de Brugada (arrêt cardiaque, syncope cardiaque, équivalent nocturne de syncope) et l'histoire familiale de mort subite prématurée;
- une stimulation ventriculaire programmée (évaluation de la période réfractaire ventriculaire, de l'intervalle HV en cas de QRS large, de l'inductibilité d'une FV avec 1, 2 ou 3 extrastimuli).

Y a-t-il d'autres personnes atteintes dans la famille ?

Le syndrome de Brugada fait partie des syndromes arythmiques héréditaires avec une transmission sur un mode autosomique dominant [16]. Le bilan d'un syndrome de Brugada doit donc comporter une composante génétique et familiale.

Le génotypage chez un cas index (premier patient de la famille chez lequel le diagnostic de Brugada est posé) permet de trouver une mutation dans environ 20 à 30 % des cas.

Le résultat du génotypage doit être interprété rigoureusement :

- l'absence de mutation ne remet pas en cause le diagnostic de Brugada;
- la présence d'une mutation n'aura pas d'implication pour la prise en charge du cas index;
- la présence d'une mutation chez le cas index permettra de faire un génotypage ciblé chez les apparentés;
- la différenciation entre mutation pathogène et variant de signification inconnue n'est pas facile [17] et est grandement aidée par la confirmation de la ségrégation du variant avec l'aspect ECG de Brugada de type 1.

Le dépistage ECG est en revanche plus facile à mettre en œuvre et à interpréter. Même en l'absence de mutation identifiée, un apparenté au 1^{er} degré d'un patient atteint aura une probabilité de 50 % d'être également atteint. Cette atteinte peut être affirmée si l'ECG (dérivations standard et dérivations précordiales droites hautes) montre un aspect de Brugada de type 1. Elle ne pourra être exclue que si le test à l'ajmaline est négatif (c'est-à-dire qu'il ne montre pas d'aspect de type 1).

L'analyse génétique, son interprétation, le dépistage "en cascade" des apparentés au 1^{er} degré nécessitent une organisation et une expertise que l'on trouve dans les centres de référence et de compétence des maladies cardiaques héréditaires regroupés au sein de la filière Cardiogen (www.filiere-cardiogen.fr). La filière a également comme cahier des charges d'implémenter une base de données nationale et de promouvoir la recherche dans cette pathologie.

Conclusion

La suspicion de syndrome de Brugada, quelle que soit la conséquence d'un aspect ECG de type 2 ou 3 ou bien d'un élément clinique (syncope cardiaque sur cœur sain, arrêt cardiaque, bilan familial), impose une réponse tranchée. En effet, ne pas faire le diagnostic peut exposer les patients à une mort subite qui aurait pu être évitée. Cela est toujours utile, car même les patients à faible risque bénéficieront des conseils de changement de mode vie (éviter les drogues et médicaments pouvant induire ou majorer un aspect ECG de Brugada, éviter l'alcoolisation aiguë – et les repas trop copieux –, prendre en charge rapidement les épisodes d'hyperthermie en utilisant les antipyrétiques, voire en l'absence d'efficacité hospitaliser le patient pour une surveillance scopée ou télémétrée) qui sont des recommandations de classe I [3, 4]. Par ailleurs, faire le diagnostic chez un patient à faible risque peut permettre, par le bilan familial, de le faire chez un apparenté à risque plus élevé qui pourrait bénéficier des interventions de prévention primaire.

Il est également indispensable d'éduquer tous les patients atteints d'un syndrome de Brugada sur la valeur pronostique majeure de la survenue d'une syncope ou d'un équivalent nocturne de syncope. Enfin, une fois le diagnostic établi, la surveillance clinique et électrocardiographique permettra de détecter les changements pouvant signer une majoration du risque de mort subite.

I Revues générales

À l’opposé, ne pas éliminer le diagnostic peut être inutilement anxiogène et complique le bon déroulé du bilan familial. La démarche et le bilan diagnostique, puis pronostique et familial, doivent donc être rigoureux, complets et, au mieux, réalisés dans un des centres de référence ou de compétence des maladies cardiaques héréditaires.

BIBLIOGRAPHIE

- 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;20:1391-1396.
- WILDE AA, ANTZELEVITCH C, BORGGREFE M *et al.*; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*, 2002;106:2514-2519.
- PRIORI SG, WILDE AA, HORIE M *et al.* HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 2013;10:1932-1963.
- PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al.*; Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*, 2015;17:1601-1687.
- SIEIRA J, BRUGADA P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2017; 38:3029-3034.
- ANTZELEVITCH C, YAN GX, ACKERMAN MJ *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*, 2017;19:665-694.
- DELISE P, PROBST V, ALLOCCA G *et al.* Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Europace*, 2018;20(FI1):f77-f85.
- SACHER F, PROBST V, MAURY P *et al.* Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*, 2013; 128:1739-1747.
- ECKARDT L, PROBST V, SMITS JP *et al.* Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005; 111:257-263.
- PRIORI SG, GASPARINI M, NAPOLITANO C *et al.* Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:37-45.
- EXTRAMIANA F, SEITZ J, MAISON-BLANCHE P *et al.* Quantitative assessment of ST segment elevation in Brugada patients. *Heart Rhythm*, 2006;3:1175-1181.
- EXTRAMIANA F, MAISON-BLANCHE P, BADILINI F *et al.* Type 1 electrocardiographic burden is increased in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Electrocardiol*, 2010;43:408-414.
- CASTRO HEVIA J, DORANTES SANCHEZ M *et al.* Multiple serial ECGs aid with the diagnosis and prognosis of Brugada syndrome. *Int J Cardiol*, 2019;277:130-135.
- SROUBEK J, PROBST V, MAZZANTI A *et al.* Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*, 2016;133:622-630.
- Sieira J, Conte G, Ciconte G *et al.* A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*, 2017;38:1756-1763.
- BRUGADA R, BRUGADA J, ANTZELEVITCH C *et al.* Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000;101:510-515.
- HOSSEINI SM, KIM R, UDUPA S *et al.*; National Institutes of Health Clinical Genome Resource Consortium. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death. *Circulation*, 2018;138:1195-1205.

L’auteur a déclaré les liens d’intérêts suivants : Bayer (*honoraria, meeting indemnification*), Chiesi (*consulting fees*), Mylan (*honoraria*), Sanofi (*honoraria, consulting fees, clinical trials, meeting indemnification*).