

REVUES GÉNÉRALES

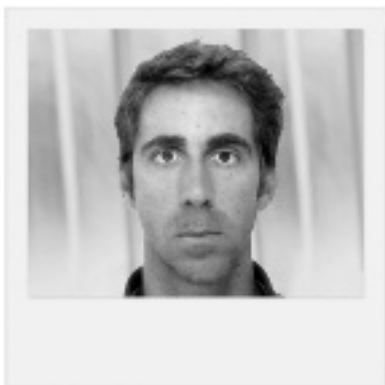
Rythmologie

Le syndrome de repolarisation précoce : mise au point

RÉSUMÉ : Contrairement à ce qui a longtemps été considéré comme vrai, l'aspect de repolarisation précoce dans les dérivations inféro-latérales n'est pas forcément une découverte aussi anodine sur un électrocardiogramme.

Plusieurs études d'envergure ont, non seulement, confirmé que sa prévalence était augmentée parmi les sujets ayant survécu à une FV idiopathique, mais également qu'il était associé à un surrisque de mortalité cardiovasculaire dans la population générale. Pourtant, si l'aspect de repolarisation précoce est une découverte ECG fréquente, la survenue d'une mort subite est une situation beaucoup plus exceptionnelle ; aussi, tous les patients porteurs de cet aspect ECG ne sont vraisemblablement pas à risque.

Les critères permettant de la distinguer d'une repolarisation précoce plus "classique" et bénigne n'ont pas encore été clairement mis en évidence. Des éléments comme les antécédents familiaux de mort subite, la syncope, l'amplitude de l'onde J, sa répartition, sa forme peuvent aider le clinicien à identifier les patients nécessitant un bilan plus approfondi, mais nécessitent d'être validés par des études prospectives de plus grande envergure.



→ **N. DERVAL, F. SACHER, L. IU XINGPENG, A.J. SHAH, M. HOCINI, P. JAÏS, M. HAÏSSAGUERRE**
Université Bordeaux 2 Victor Segalen
Hôpital Cardiologique
du Haut Lévêque,
CHU, BORDEAUX.

La découverte d'une repolarisation précoce sur l'ECG d'un patient asymptomatique est une situation relativement fréquente qui ne posait pas de problème au cardiologue il y a encore peu de temps. La mise en évidence récente d'un lien entre la présence d'une repolarisation précoce dans les dérivations inféro-latérales et le risque de mort subite a semé un trouble dans la communauté cardiologique. Car si cet aspect électrocardiographique est une découverte fréquente, la survenue d'une mort subite reste une situation beaucoup plus exceptionnelle ; aussi, les patients porteurs de cet aspect ECG ne sont vraisemblablement pas tous à risque.

L'identification des patients à haut risque rythmique au sein de cette population est donc essentielle et représente le prochain challenge à relever.

La repolarisation précoce, une vieille histoire...

L'aspect de repolarisation précoce a été décrit pour la première fois par Shipley et Hallaran en 1936. Cet aspect, caractérisé par un empâtement "slurr" (aspect d'empâtement de la partie terminale du QRS) ou un crochetage "notch" (forme d'une petite bosse), était alors considéré comme un variant normal de l'ECG [1]. Cette bénignité a été confortée dans les années 1950-60 par différentes études la décrivant comme un segment ST "juvénile", plus fréquent chez les sujets noirs, de sexe masculin, jeunes et sportifs et ayant tendance à disparaître à l'effort. Encore récemment, Klatsky *et al.* concluaient à une absence de surrisque d'hospitalisation ou de décès dans une étude rétrospective incluant 73 088 volontaires sains [2].

Pourtant, dès 1984, plusieurs cas isolés ont été rapportés dans la littérature suggérant un lien entre la présence d'un aspect de repolarisation précoce dans les dérivations inféro-latérales et la mort subite [3, 4]. Les travaux expérimentaux d'Antzelevitch *et al.* sont venus apporter une base physiopathologique possible. Ces auteurs ont pu montrer, à partir de travaux *in vitro* réalisés sur préparations tissulaires isolées-perfusées, que l'aspect de repolarisation précoce présent sur l'ECG de surface était la traduction d'un gradient électrique entre les couches endocardiques et épicardiques lié au courant potassique Ito [5]. Ce gradient électrique entre les différentes couches du myocarde suppose donc une hétérogénéité dans la repolarisation, suggérant ainsi un effet proarythmogène possible.

La première étude cas-témoins publiée par notre équipe en 2007 a permis d'apporter une confirmation clinique à ces hypothèses [6]. Ces résultats ont été rapidement renforcés par la publication de plusieurs études cas-témoins réalisées à partir de populations similaires.

Lien entre repolarisation précoce et mort subite

Plusieurs arguments permettent d'avancer l'hypothèse que la présence d'une repolarisation précoce est associée à un risque d'arythmie ventriculaire maligne.

1. La prévalence de la repolarisation précoce est supérieure parmi les patients ayant survécu à une fibrillation ventriculaire idiopathique

Dans un travail collaboratif international réunissant 206 patients ayant survécu à une fibrillation ventriculaire idiopathique, nous avons pu

montrer que la prévalence de la repolarisation précoce était significativement supérieure dans ce groupe que chez des volontaires sains appariés pour l'âge, le sexe, la race et le niveau d'activité physique (31 % vs 5 % ; $p < 0,001$) [7]. De plus, le suivi obtenu à partir des mémoires des défibrillateurs implantés nous ont montré que les patients porteurs d'une repolarisation précoce présentaient un taux de récurrence de FV supérieur à celui du groupe de patients sans repolarisation précoce (suivi moyen de 61 ± 50 mois, 41 % vs 23 % ; $p = 0,008$). Nous avons proposé de définir la présence d'une repolarisation précoce dans les dérivations inféro-latérales comme un nouveau syndrome clinique associé à la mort subite. D'autres études sont venues secondairement confirmer ces résultats. Rosso *et al.* ont comparé 45 patients après FV idiopathiques à 124 sujets contrôles et 121 jeunes sportifs [8]. Ils ont également retrouvé une incidence accrue de repolarisation précoce dans le groupe des FV idiopathiques (42 % vs 13 % ; $p < 0,001$).

La prévalence de la repolarisation précoce dans la population générale varie entre 1 et 9 % selon les études alors qu'elle est observée dans 15 à 42 % des cas de fibrillations ventriculaires récupérées. Même si le lien de causalité n'est pas clairement démontré dans ces études, elles apportent des arguments forts associant repolarisation précoce et mort subite.

2. Les patients porteurs d'une repolarisation précoce ont un taux de mortalité cardiovasculaire accrue

Récemment, une équipe finlandaise a étudié la prévalence et le pronostic de patients présentant un aspect de repolarisation précoce incluant dans une large étude de cohorte sur la maladie coronaire initiée en 1966 et inclus 10864 sujets [9]. Le suivi moyen a été de 30 ± 11 ans, la mortalité par cause

cardiaque était le critère primaire et la mortalité générale et la mortalité par cause rythmique les critères secondaires d'analyse. La principale conclusion de cette étude a été que, pour la première fois, **la présence d'une repolarisation précoce dans les dérivations inféro-latérales a été associée à une augmentation du risque de décès par cause cardiaque dans la population générale** (RR ajusté, 1,28 ; 95 % d'intervalle de confiance [IC] : 1,04 à 1,59 ; $p = 0,03$), **mais non significatif lorsque la repolarisation précoce était limitée aux dérivations latérales**. L'incidence de la repolarisation précoce était de 5,8 %. Les courbes de survie divergent 15 ans après le premier ECG et continuent à diverger tout au long du suivi.

3. La surélévation du point J dans la repolarisation précoce représente le substrat de la fibrillation ventriculaire pour ces patients

Dans certains cas, les patients porteurs d'une repolarisation précoce ont présenté des épisodes de fibrillations ventriculaires, voire des orages rythmiques durant une hospitalisation permettant ainsi d'étudier les modifications dynamiques de la repolarisation durant ces événements. Nous avons pu ainsi étudier 18 cas dans de telles circonstances et, de façon constante, l'amplitude de l'onde J était augmentée pendant les périodes arythmiques comparativement à l'état de base ($2,6 \pm 1$ mm vs $4,1 \pm 2$ mm ; $p < 0,001$). Nous avons également montré que la quinidine et l'isoprénaline étaient très efficaces dans la prise en charge de ces patients lors d'orages rythmiques potentiellement sévères ; or ces deux traitements ont systématiquement diminué l'importance de l'onde J, voire normalisé l'ECG de ces patients [10]. Enfin, nous avons pu cartographier les ESV pour 8 des patients de notre étude. Celles-ci étaient originaires des régions présen-

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

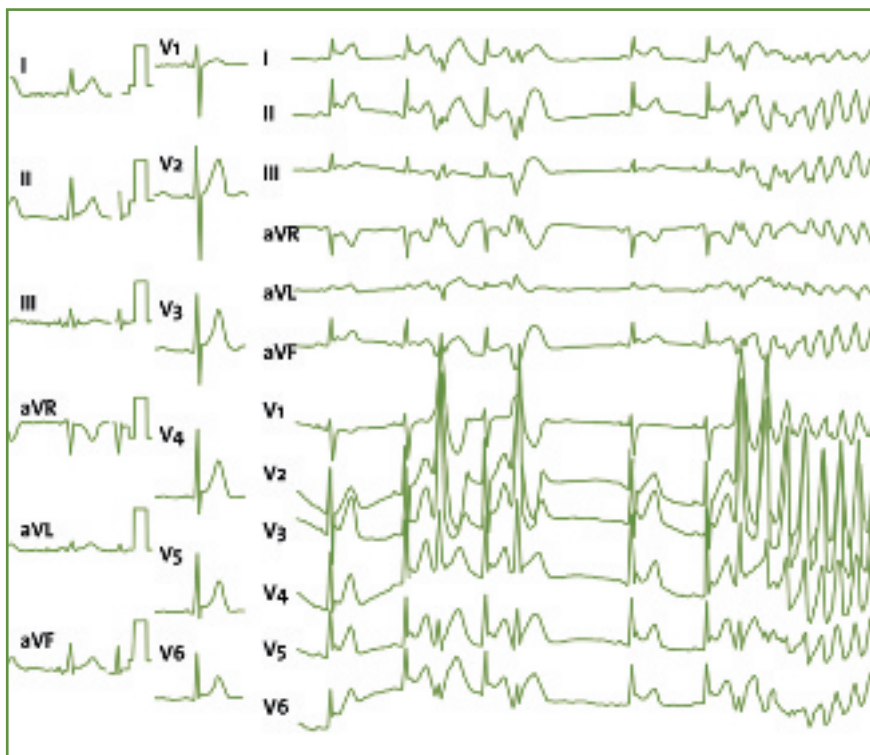


FIG. 1: Droite: ECG d'un patient porteur d'une repolarisation précoce discrète à l'état basal. Gauche: Aspect beaucoup plus marqué de repolarisation précoce en période arythmique (ESV provenant de la partie inféro-basal du ventricule gauche en bigéminisme puis initiant une TV polymorphe).

tant une repolarisation précoce. Ces éléments sont intéressants car ils indiquent que cette anomalie de la repolarisation est un phénomène dynamique jouant un rôle essentiel dans la survenue d'arythmie ventriculaire maligne (**fig. 1**).

Caractéristiques électrocardiographiques et modulateurs

L'aspect de repolarisation précoce se définit par une surélévation du point J supérieure ou égale à 1 mm (0,1 mV) au-dessus de la ligne de base avec un aspect d'empâtement de la partie terminale du QRS (*slurring*) ou sous la forme d'une petite bosse (*notch*), dans les dérivations inférieures (II, III, aVF), latérales (I, aVL, V4 à V6) ou les deux. Les dérivations antérieures

ne sont généralement pas considérées pour éviter la confusion avec le syndrome de Brugada.

L'aspect de repolarisation précoce est labile, le système nerveux autonome et les fluctuations de la fréquence cardiaque modifient l'aspect de la repolarisation précoce (**fig. 2**). Les événements rythmiques sont plus fréquents dans les contextes d'hypertonie vagale tel que le postprandial ou le sommeil. Au contraire, la stimulation adrénergique diminue la repolarisation précoce et peut ainsi jouer un rôle thérapeutique dans le cas d'orages rythmiques.

Sur la base d'études cliniques préliminaires ou de cas rapportés, la quinine semble être le traitement le plus efficace dans le traitement et la prévention des événements rythmiques.

L'isoprénaline semble particulièrement efficace en cas d'orage rythmique. Les tests pharmacologiques ont montré des résultats décevants: ils ne permettent ni d'améliorer la sensibilité de l'ECG pour le diagnostic, ni d'identifier les sujets à risque parmi les porteurs d'une repolarisation précoce "bénigne".

Comment identifier les sujets à risque?

Il s'agit d'un problème crucial actuellement. En effet, si l'existence d'un aspect de repolarisation précoce est une constatation fréquente à l'ECG, la mort subite du sujet jeune est un événement beaucoup plus rare. Pour l'instant, il n'existe pas de stratégie claire et validée permettant une stratification certaine du risque rythmique d'un sujet présentant une repolarisation précoce. Les données actuelles suggèrent que la présence d'une repolarisation précoce chez un adulte jeune et asymptomatique aug-



FIG. 2: Patient porteur d'une repolarisation précoce "maligne" dans le territoire inférieur. On constate des variations de l'onde J d'un battement à l'autre pendant une épreuve de Valsalva renforçant le tonus vagal.

menterait la probabilité d'une fibrillation ventriculaire idiopathique de 3,4/100 000 à 11/100 000, ce qui est une augmentation quasi négligeable. **Le problème reste pourtant de pouvoir identifier, au sein de cette large population, les sujets à haut risque.** Différents facteurs ont été retrouvés comme étant plus souvent associés à une repolarisation précoce dite "maligne". On retient :

● La syncope

Dans notre étude, 38 % des sujets porteurs d'une repolarisation précoce avaient déjà présenté une syncope avant la survenue de la FV. Abe *et al.* ont rapporté que la prévalence de la repolarisation précoce parmi 222 patients inclus après syncope sans causes organiques était de 18,5 %, soit 10 fois supérieure à une population contrôle de 3 915 sujets sains (2 %).

● Les antécédents familiaux

Les causes génétiques de ce syndrome sont encore largement inconnues, pourtant nous avons retrouvé pour 16 % des patients avec repolarisation précoce et FV idiopathique, une histoire familiale de mort subite inexpliquée.

● L'amplitude du point J

Dans l'étude épidémiologique de Tikkanen *et al.* [9], les auteurs ont montré que les patients présentant une élévation du point J supérieure à 0,2 mV ont, non seulement une augmentation du risque de décès par cause cardiaque (RR ajusté : 2,98 ; IC 95 % : 1,85-4,92 ; $p < 0,001$), mais également du risque de décès par cause rythmique (RR ajusté : 2,92 ; IC 95 % : 1,45-5,89 ; $p < 0,01$). En accord avec ces résultats, nous avons retrouvé une amplitude supérieure de l'onde J dans le groupe patients comparativement au groupe contrôles ($0,2 \pm 0,08$ mV vs $0,12 \pm 0,04$ mV ;

$p = 0,001$). De même, les patients ayant subi un orage rythmique ont également une amplitude supérieure de l'onde J et 3 sujets qui présentaient une onde J de plus de 5 mm ont présenté plus de 50 épisodes de FV.

Une amplitude élevée de l'onde J à l'état basal doit donc faire l'objet d'une attention particulière, pourtant il ne faut pas oublier que la repolarisation précoce est un phénomène dynamique. L'amplitude de l'onde J mesurée à un instant donné ne doit pas être considérée comme fixe (fig. 1).

● La répartition de l'onde J

Classiquement, l'onde J est plutôt localisée aux dérivations inférieures (II, III et aVF) ou latérales (I, aVL, V5, V6). **La présence de l'onde J dans les deux territoires est une situation rare dans la population générale** (2,5 % des sujets porteurs d'une repolarisation précoce selon Tikkanen *et al.*) alors qu'elle est largement plus fréquente parmi les patients ayant survécu à une FV idiopathique (46,9 % des patients selon Haïssaguerre *et al.*).

● La morphologie de l'onde J

Des travaux plus récents suggèrent que **l'aspect croché de l'onde J, à la partie terminale du QRS (notch)** serait plus fréquent dans les cas de repolarisation précoce "maligne". Ces résultats proviennent d'une petite série et n'ont pas été confirmés dans d'autres études et sont donc à prendre avec précaution.

Quelle conduite à tenir ?

1. Prévention secondaire

Pour les patients ayant survécu à une mort subite par FV idiopathique, la question de l'implantation d'un défi-

brillateur ne se pose pas en dehors des contre-indications usuelles. La quinidine sera l'anti-arythmique de choix en cas de récurrences rythmiques responsables de chocs itératifs. Les agonistes β -adrénergiques ou, dans une moindre mesure, l'accélération de la fréquence cardiaque par stimulation atriale ou ventriculaire, sont utiles en cas d'orage rythmique.

2. Prévention primaire

La stratification du risque rythmique des patients asymptomatiques porteurs d'une repolarisation précoce reste le plus gros challenge. Les différents éléments discutés précédemment sont importants à rechercher et peuvent aider à identifier des patients pour lesquels une attention particulière sera portée.

La survenue d'une syncope associée à un aspect de repolarisation précoce n'est pas un événement anodin et doit attirer l'attention du clinicien. Le bilan classique de la syncope doit être fait avec attention. En l'absence de causes retrouvées, l'implantation d'un dispositif sous-cutané d'enregistrement cardiaque type REVEAL doit être discuté.

Le cas du sujet sportif, et surtout de l'athlète est intéressant. L'aspect de repolarisation précoce est retrouvé pour jusqu'à 90 % des athlètes de haut niveau, elle présente souvent une morphologie un peu différente, localisée aux dérivations antéro-latérales (V3 à V6). Cette population était peu prise en compte dans les dernières publications, notamment dans notre étude. Pour l'instant, du fait de l'absence de données concluantes, il n'est pas raisonnable de contre-indiquer la poursuite de l'activité sportive des athlètes de haut niveau asymptomatiques présentant un aspect classique de repolarisation précoce.

REVUES GÉNÉRALES

Rythmologie

Conclusion

Contrairement à ce qui a longtemps été considéré comme vrai, l'aspect de repolarisation précoce dans les dérivations inféro-latérales n'est pas forcément une découverte anodine sur un électrocardiogramme. Plusieurs études d'envergures ont, non seulement confirmé que sa prévalence était augmentée parmi les sujets ayant survécu à une FV idiopathique, mais également qu'il était associé à un sur-risque de mortalité cardiovasculaire dans la population générale.

De nombreuses questions restent cependant en suspens et les risques liés à cette anomalie ne sont certainement pas partagés par tous les patients porteurs d'une repolarisation précoce. Il est maintenant nécessaire de mieux comprendre ce nouveau syndrome pour pouvoir mieux identifier et traiter les sujets à risque.

Bibliographie

1. SHIPLEY R, HALLARAN W *et al.* The four lead electrocardiogram in 200 normal men and women. *Am Heart J*, 1936; 11: 325-345.
2. KLATSKY AL, OEHM R, COOPER RA *et al.* The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med*, 2003; 115: 171-177.

POINTS FORTS

Repolarisation précoce : critères évoquant la malignité

- ➞ Antécédent personnel de syncope.
- ➞ Antécédent familial de mort subite inexpliquée.
- ➞ Amplitude de l'onde J > 2 mm.
- ➞ Répartition étendue : inférieure + latérale.
- ➞ Morphologie de l'onde J : aspect de crochetage.

3. OTTO CM, TAUXE RV, COBB LA *et al.* Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants. *Ann Intern Med*, 1984; 101: 45-47.
4. KALLA H, YAN GX, MARINCHAK R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000; 11: 95-98.
5. YAN GX, ANTZELEVITCH C *et al.* Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*, 1996; 93: 372-379.
6. HAISSAGUERRE M, SACHER F, Derval N *et al.* Early repolarization in the inferolateral leads: a new syndrome associated with sudden cardiac death. *J Interv Card Electrophysiol*, 2007; 18: 281.
7. HAISSAGUERRE M, Derval N, SACHER F *et al.* Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2016-2023.
8. ROSSO R, KOGAN E, BELHASSEN B *et al.* J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1231-1238.
9. TIKKANEN JT, ANTTONEN O, JUNTILA MJ *et al.* Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2529-2537.
10. HAISSAGUERRE M, SACHER F, NOGAMI A *et al.* Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 612-619.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Adcirca des Laboratoires Lilly dans l'HTAP

Les Laboratoires Lilly viennent d'annoncer la disponibilité en France d'Adcirca (tadalafil), traitement de première intention dans la prise en charge de l'HTAP idiopathique et de l'HTAP associée à une connectivité chez les patients de classe fonctionnelle II et III.

Adcirca est le premier inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) à action continue sur 24 heures, ne nécessitant ainsi qu'une prise unique quotidienne à 40 mg (2 comprimés de 20 mg). Dans les essais cliniques, il s'est révélé efficace à court terme sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle des patients, mesurée par la distance de marche parcourue en 6 minutes. La qualité de vie a également été évaluée chez les patients traités.

Dans l'étude d'extension à 1 an, on observe un maintien de l'amélioration de la distance de marche parcourue en 6 minutes et du niveau de la classe fonctionnelle OMS. Par ailleurs, le taux de survie observé à 1 an a été de 96,4 %.

Au cours des essais cliniques, les événements indésirables les plus fréquents ont été signalés en général comme légers à modérés et transitoires.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Lilly