

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2000
THESE N°

Syndrome de Brugada : à propos de deux familles
Revue de la littérature



THESE 132

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 2000

PAR

Jean-Michel GRASSET

Né le 28 Mai 1970

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur VIROT

Président

PAR ORDRE ALPHABETIQUE

Monsieur le Professeur ALDIGIER
Madame le Professeur CORNU
Monsieur le Professeur GASTINNE
Monsieur le Docteur BLANC
Monsieur le Docteur CHAMBON
Madame le Docteur LAGRANGE

Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIostatistique et Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIOTHERAPIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
	REANIMATION MEDICALE

LABROUSSE Claude
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mes parents,

Pour tous vos sacrifices

Avec tout mon amour

A mes beaux-parents,

Pour votre confiance

Avec tout mon respect

A mon épouse, Nathalie

Pour ton écoute, ton soutien, ton dévouement et ton immense patience,
Avec tout mon amour

A ma sœur,

Avec toute mon affection

A toute ma famille,

A Stéphane, Olivier, Patricia, Hélène, Franck et Mazen,

On se connaît depuis 10 ans déjà
Votre attitude n'a pas changé à mon égard
Que notre amitié se pérennise

A notre président de jury

Monsieur le Professeur VIROT
Professeur des Universités de cardiologie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

*Vous avez accepté de présider ce jury,
Nous vous remercions de ce très grand honneur.
Tout au long de notre formation, nous avons
pu apprécier la qualité de votre enseignement
et votre extrême disponibilité.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et
De notre profond respect.*

A nos juges,

Monsieur le Professeur ALDIGIER

Professeur des Universités de néphrologie

Médecin des hôpitaux - Chef de service

Etudiant à la faculté de médecine,

Nous avons profité de votre enseignement de qualité.

Vous nous faites le grand honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect.

Madame le Professeur CORNU

Professeur des Universités de chirurgie thoracique

et cardio-vasculaire - Médecin des hôpitaux

Etudiant hospitalier dans votre service,

Nous avons pu apprécier vos compétences

Et votre grande rigueur.

Vous nous faites le grand honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect.

Monsieur le Professeur GASTINNE

Professeur des Universités de réanimation médicale

Médecin des hôpitaux – Chef de service

Tout au long de notre formation,

Nous avons apprécié la qualité de votre enseignement.

Vous nous faites le grand honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur BLANC

Médecin des hôpitaux

*Vous avez guidé mes premiers pas d'interne
Vos qualités humaines font de vous un exemple à suivre
Soyez assuré de notre profond respect.*

A Monsieur le Docteur CHAMBON

Epidémiologiste

Médecin des Armées

*Votre accueil a été chaleureux et votre écoute attentive
lors de notre collaboration
Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites
d'accepter de juger ce travail.*

A notre directeur de thèse ,

Madame le Docteur LAGRANGE

Médecin des hôpitaux – Cardiologue

*C'est un véritable plaisir de travailler avec toi
Je te remercie d'avoir accepté de me guider
dans ce travail.
Avec toute mon amitié.*

A Monsieur le Docteur LAGRANGE

Médecin des hôpitaux – Cardiologue

Interne, tu as été mon ultime recours

J'ai pu apprécier dans ces moments là

la qualité de ton écoute, ta disponibilité, ton humour.

Sois assuré de toute mon amitié et de toute ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur Darodes et à Messieurs les Docteurs Cassat,
Doumeix, Espaliat et Galinat.**

A tout le personnel du service de cardiologie.

PLAN

INTRODUCTION

RAPPEL

I. la mort subite cardiaque

I.1. Epidémiologie

I.2. Mécanisme des morts subites

I.3. Etiologies

I.3.1. Mort subite sur cardiopathie organique

I.3.2. Mort subite sans cardiopathie décelable

II. le syndrome de brugada

II.1. Définition

II.2. Clinique

II.3. Electrocardiogramme de surface

II.4. Electro-physiopathologie

II.5. Diagnostic positif

II.6. Diagnostic différentiel

II.6.1. dysplasie arythmogène du ventricule droit

II.6.2. syndrome du QT long

II.7. Traitements et résultats

DESCRIPTION DES CAS CLINIQUES

I. famille 1

I.1. Histoire clinique

I.2. Examens complémentaires

I.3. Evolution

I.4. Enquête familiale

I.4.1. Les parents

I.4.2. Le frère

I.4.3. La tante

II. famille 2

II.1. Histoire clinique

II.2. Examens complémentaires

II.3. Traitement

II.4. Enquête familiale

II.4.1. Le fils aîné

II.4.2. Le fils cadet

DISCUSSION

I. Epidémiologie

II. Physiopathologie

III. Etude génétique

IV. Bilan électrophysiologique

IV.1. Tests pharmacologiques ; méthodologie ambulatoire

IV.2. Etude électrophysiologique

V. Déroulement de l'enquête familiale

V.1. Arbre généalogique

V.2. Dépistage de sujets atteints

VI. Conduite à tenir devant le syndrome

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Abréviations utilisées :

Bpm :	Battement par minute
DAI :	Défibrillateur automatique implantable
DTS VG :	Diamètre télésystolique du ventricule gauche
ECG :	Electrocardiogramme
TV :	Tachycardie ventriculaire
FV :	Fibrillation ventriculaire

« *Un homme qui mourut hier ...* »

« *Il faut que je me trouve à une grande consultation qui doit se faire pour un homme qui mourut hier... pour aviser et voir ce qu'il aurait fallu lui faire pour le guérir* » *

Molière n'imaginait sans doute pas que cette tirade prononcée par Toinette dans « Le Malade Imaginaire » puisse devenir un problème diagnostique pour les cardiologues en ce début de siècle.

* Molière, Le Malade Imaginaire, Acte III, Scène X.

INTRODUCTION

Le syndrome de Brugada a été identifié en 1987 par Brugada. Le premier abstract incluant quatre patients a été présenté en 1991 (7). La première série publiée faisant état de ce syndrome date de 1992 (8). Il est caractérisé par des syncopes et / ou mort subite, chez des patients avec cœur normal et un électrocardiogramme (ECG) montrant un bloc de branche droit avec un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales de V1 à V3.

Depuis cette date, de nombreux progrès ont été effectués dans la connaissance du syndrome : mutation génétique de transmission autosomique dominante, tests pharmacologiques de dépistage, suivi évolutif des patients symptomatiques et asymptomatiques.

La prévention de la mort subite cardiaque est un grand challenge de la rythmologie des années 2000. Les défibrillateurs automatiques implantables (DAI) permettent de traiter efficacement les épisodes de mort subite secondaires à une tachycardie ventriculaire (TV) ou une fibrillation ventriculaire (FV) avec une grande efficacité (98%).

La miniaturisation de ces appareils et la facilité actuelle d'implantation (comme un stimulateur cardiaque) permettent d'être plus large dans la prévention de la mort subite. Cette prévention peut donc s'adresser à des sujets dont le risque de mort subite est moins important. Elle pose aussi des problèmes sur le plan budgétaire, le coût de ces appareils étant encore très élevé.

Deux situations peuvent se présenter aux cliniciens :

- prévention secondaire de la mort subite actuellement mieux codifiée avec l'identification de sujets à risque notamment les coronariens avec troubles du rythme ventriculaire
- prévention primaire plus difficile à comprendre et à faire admettre chez les patients à risque jusqu'alors asymptomatiques comme cela peut être indiqué chez des familles avec mort subite et cardiopathie hypertrophique, syndrome de Brugada, QT long congénital...

RAPPEL

I. La mort subite cardiaque

I.1. Epidémiologie

Le recueil de données épidémiologiques sur la mort subite se heurte à l'absence de consensus sur sa définition expliquant certaines divergences de résultats. Lenègre, en 1958, l'avait décrite comme « devrait être réservée aux sujets qui vaquent à leurs occupations habituelles, succombent de façon absolument inopinée et immédiate, en dehors de toute action extérieure et dans un délai de quelques minutes, c'est à dire en dehors de tout syndrome observable »(28).

L'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) l'avait redéfinie en 1979 comme suit : « Décès survenu de façon inattendue en six heures chez un sujet en apparente santé ou chez un malade dont la condition était stable ou s'améliorait ». L' OMS, après consultation des registres MONICA (registre multicentrique, réalisé dans 38 pays, avec étude sur 10 ans de la mortalité cardiovasculaire) (29), a porté le délai de six heures à moins d'une heure à compter du début des premiers symptômes. Sa fréquence et son caractère en font un problème digne d'intérêt avec 50 000 morts subites annuelles sur l'ensemble des décès (500 000) en France (incidence annuelle de 1% de 40 à 69 ans).

Les causes cardiaques de morts subites dans les pays occidentaux représentent plus des trois quarts des lésions identifiées sur les constatations anatomiques autopsiques (22) ; les lésions cérébrales (hémorragies cérébro-méningées, tumeurs, embolies massives) dominent les causes extra cardiaques (1/4 des morts subites). La mort subite est un événement généralement extra hospitalier avec seulement 11% de décès à l'hôpital contre 68% à domicile avec un pic de fréquence entre minuit et huit heures du matin.

Longtemps méconnue, la mort subite au cours de la pratique d'efforts physiques, bien qu'étant un phénomène rare, est cependant loin d'être exceptionnelle. C'est en règle générale au sommet de l'effort ou dans la phase de récupération que le sujet va ressentir quelques prodromes ou faire d'emblée une syncope mortelle. Les morts subites, au cours de la pratique sportive, sont difficiles à évaluer mais des chiffres de 1 000 à 1 500 décès sont avancés (20, 28) avec une nette prépondérance masculine (9 cas sur 10). Elles concernent le plus souvent des patients de plus de quarante ans, avec une nette domination de la pathologie coronaire.

Les patients jeunes sont surtout victimes d'affections rythmiques (QT long, syndrome de Brugada, Wolf Parkinson White...) et de myocardiopathies hypertrophiques (24).

I.2. Mécanisme des morts subites

En dehors des causes accidentelles ou toxiques, l'origine cardio-vasculaire est la plus fréquente. Le mécanisme est en règle générale un trouble du rythme grave (TV puis FV) (1). La mort subite d'origine cardiaque survient préférentiellement sur cœur anormal (24) :

- cardiomyopathie (50% des cas de mort subite avant 35 ans)
- cardiopathie ischémique (80% des cas au-delà de 35 ans mais 75% des cas sur l'ensemble de la population)
- dysplasie arythmogène du ventricule droit.

Cependant une mort subite peut avoir d'autres mécanismes qu'un trouble du rythme cardiaque. Elle est, exceptionnellement neurologique, surtout hémodynamique : infarctus du myocarde massif avec dissociation électromécanique, embolie pulmonaire massive, rupture d'anévrisme aortique. La principale caractéristique de ces dernières, est qu'elles sont non récupérables (évolution des premiers symptômes au décès en moins d'une heure).

Le mécanisme impliqué dans la mort subite cardiaque est dans 98% des cas un trouble du rythme cardiaque. En conséquence, l'étiologie d'une mort subite récupérée ne peut être théoriquement que rythmique (20).

Il en résulte donc, la nécessité d'une politique efficace «préventive» sur le plan médical et au niveau du grand public. Cette décision pourrait s'inscrire dans le cadre d'une «chaîne de survie» déjà en place aux Etats-Unis sous l'impulsion de l'American Heart Association (AHA).

La ville de Seattle (USA) est une référence dans le domaine des morts subites ressuscitées. C'est en effet dans cette ville qu'a été observé le plus fort pourcentage de succès, grâce à une éducation du public et à la diffusion du défibrillateur semi-automatique. Les sujets ressuscités sont dirigés vers l'un des sept hôpitaux de la ville où des explorations sont entreprises en vue de déterminer la cause de l'arrêt cardiaque. Kudenchuck (19) rapporte 43 cas de sujets rescapés de mort subite, sans anomalie coronaire. Dans 30% des cas, il existe une dysfonction ventriculaire gauche d'après les données de l'angiographie ventriculaire gauche. Le pourcentage de morts subites inexplicées semble donc très élevé chez les sujets indemnes d'anomalie coronaire. Dans ce travail qui date de 1991, il n'y a pas eu d'exploration du ventricule droit qui aurait permis de découvrir un certain nombre de dysplasies arythmogènes et les maladies purement électriques ne sont pas envisagées.

I.3. Etiologies

Les différentes étiologies sont classées en fonction des anomalies anatomomorphologiques et électro-physiologiques favorisant la survenue de troubles du rythme ventriculaires.

I.3.1. Mort subite sur cardiopathie organique

- cardiopathie ischémique acquise
- cardiomyopathie hypertrophique
- coronaropathie congénitale
- dysplasie arythmogène du ventricule droit
- prolapsus valvulaire mitrale

I.3.2. Mort subite sans cardiopathie

- syndrome de Wolff-Parkinson-White
- syndrome du QT long congénital
- FV idiopathique
- syndrome de Brugada

II. Le syndrome de BRUGADA

II.1. Définition

Le syndrome de Brugada a été décrit initialement en 1992 par les frères BRUGADA (8), ce qui en fait une affection récente mais à l'origine d'une entité **clinico-électrocardiographique** bien distincte qui se décompose entre :

- la survenue de syncopes ou de morts subites sans cardiopathie sous-jacente
- un aspect typique à l'ECG de surface.

Cette nouvelle « acquisition » rythmologique a suscité de ce fait un intérêt majeur non seulement sur l'approche diagnostique et thérapeutique mais également sur la physiologie et les bases génétiques et moléculaires qui la sous-tendent. De nombreuses questions se posaient alors : Quel est le mécanisme électrophysiologique responsable de ces anomalies électriques ? Quelle est l'incidence de ces anomalies et leurs significations ? Existe-t-il une relation avec la dysplasie du ventricule droit, le syndrome du QT long... ?

II.2. Clinique

Le syndrome se caractérise par la survenue de pertes de connaissance subites, brèves, avec ou sans prodrome, à type de syncope ou de mort subite chez des patients sans pathologie cardiaque structurale patente. Ces épisodes sont secondaires à des TV polymorphes rapides ou à des FV. Les symptômes peuvent être totalement différents et peuvent prendre l'aspect d'une perte de mémoire récente et inexplicée, d'une agitation désordonnée nocturne. Dans d'autres cas, ces symptômes peuvent paraître anodins et être considérés comme des syncopes vaso-vagales (10).

II.3. L'électrocardiogramme de surface

L'ECG de base, en rythme sinusal peut montrer :

- un retard droit qui traduit un trouble conducteur intraventriculaire. Il se définit par :
 - un allongement de la durée du QRS (supérieur à 0,12 seconde)
 - un aspect RSR', RR' ou QR dans les dérivations droites (V1, V2)
 - un aspect RS dans les dérivations gauches (V6, D1), avec onde S élargie, empâtée
 - un retard à la déflexion intrinsécoïde dans les dérivations droites.
- un sus-décalage du segment ST, caractéristique dans le précordium droit (V1, V3), en l'absence de tout allongement du QT (cf. enregistrements répertoriés dans l'annexe)

Ces modifications électrocardiographiques sont **fluctuantes** et d'une **grande variabilité** (10). Elles peuvent parfois disparaître complètement même chez un sujet ayant déjà présenté une FV. Certains patients présentent ces signes électriques mais ils sont asymptomatiques cliniquement.

Si la maladie affecte autant les hommes que les femmes, les symptômes sont observés plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes (dix hommes atteints pour une femme). 40 ans semble être l'âge moyen de survenue de ces accidents mais ils s'échelonnent entre 2 et 77 ans (10).

II.4. Electro-physiopathologie

L'aspect électrocardiographique typique du syndrome de Brugada paraît lié à une hétérogénéité de la repolarisation au niveau infundibulaire, plus particulièrement à une augmentation du gradient de voltage entre l'endocarde et l'épicarde ventriculaire droit. La

perte de l'aspect particulier dit «en dôme» du potentiel d'action au niveau de l'épicaarde expliquerait le sus-décalage du segment ST. En effet, une diminution des courants entrants I_{Na} , I_{Ca} de type L ou une augmentation du courant potassique sortant transitoire (anormalement prédominant dans les cellules de la couche épicaarde) occasionne un raccourcissement important du potentiel d'action épicaarde responsable de l'anomalie électrocardiographique et d'une hétérogénéité de la repolarisation épicaarde-endocarde (21, 23).

Ces données sont compatibles avec les effets des médicaments inhibiteurs des canaux sodiques sur l'ECG. Ceux qui bloquent le courant I_{Na} beaucoup plus fortement que le courant Ito (procaïnamide, ajmaline, flécaïnide) mettent en évidence l'aspect électrocardiographique du syndrome. Ces données théoriques ont des implications cliniques indiscutables. L'ajmaline et la flécaïnide, puissants bloqueurs I_{Na} , ont été proposés en clinique pour démasquer les anomalies électrocardiographiques du syndrome avec une haute sensibilité. D'un autre côté, comment ne pas s'étonner qu'un certain nombre de FV dites primitives (au sein desquelles il existe probablement des patients atteints de syndrome de Brugada) semble répondre relativement bien à la quinidine qui, entre autres actions, bloque le courant Ito.

Les phénomènes arythmiques (TV, FV) observés en clinique pourraient être liés à ce que l'on nomme en électrophysiologie un phénomène de réentrée en phase 2 du potentiel d'action. L'existence de sites épicaardiques au sein desquels le potentiel d'action reste normal (aspect en dôme) et de sites où le potentiel d'action se raccourcit, entraîne une dispersion de la repolarisation et rend possibles des mécanismes de pré-excitation locale (16).

Enfin, le vague semble jouer un rôle prépondérant dans la survenue des troubles du rythme chez les patients atteints du syndrome de Brugada. La survenue volontiers nocturne des arythmies, l'augmentation brutale du tonus vagal observée avant la survenue d'épisodes de FV sont également des éléments compatibles avec le mécanisme invoqué, puisqu'un des effets de la stimulation muscarinique est la suppression du courant calcique.

II.5. Diagnostic positif

En cas de suspicion de syndrome de Brugada (9), un protocole d'exploration comprenant une anamnèse précise, un examen clinique, un *ECG de repos* et un *Holter ECG des 24 heures* (ne montrant habituellement aucune anomalie) ainsi qu'une *échocardiographie* doivent être réalisés (annexe1).

Avant d'envisager une stimulation ventriculaire, l'absence de cardiopathie doit être affirmée par un examen hémodynamique : *angiographie ventriculaire droite et gauche, coronarographie* avec test au Méthergin afin d'éliminer un spasme coronarien.

Une *IRM* (imagerie par résonance magnétique) ainsi que des *biopsies myocardiques* peuvent faire partie du bilan initial en cas de suspicion d'une dysplasie arythmogène du ventricule droit.

Des *potentiels tardifs* sont fréquemment enregistrés même s'il existe un trouble conducteur à l'ECG de surface.

A l'*exploration électrophysiologique*, l'espace HV est allongé dans la moitié des cas mais est rarement supérieur à 70 ms.

Si l'ECG de surface est normal un test pharmacologique de dépistage s'impose, favorisant l'apparition des perturbations électrocardiographiques. L'administration intraveineuse d'antiarythmiques de classe I (ajmaline ou flécaïnamide) est réalisée selon un protocole rigoureux (10). La procaïnamide ne paraît pas être un test aussi sensible. Ces tests de «sensibilisation» nécessitent un encadrement hospitalier à proximité d'une unité de réanimation bien que les passages en FV soient exceptionnels. L'administration de ces médicaments accentue le sus-décalage du segment ST permettant de conclure à la positivité du test.

Par sécurité, ce test doit être stoppé dès l'apparition :

- d'un sus-décalage du segment ST
- d'extrasystoles ventriculaires ou d'un allongement de l'espace PR et / ou d'un élargissement du QRS.

L'injection d'isoprotérénol (ISUPREL*), molécule bêta-adrénergique normalisant le sus-décalage ST dans un délai bref (15 secondes environ) est un argument supplémentaire dans le diagnostic de Brugada (10, 11).

Une fois le diagnostic établi, une étude électrophysiologique peut être réalisée. Les études rétrospectives montrent que 80% des sujets symptomatiques sont inductibles contre 25% des sujets asymptomatiques à la stimulation ventriculaire programmée (9).

III.6. Diagnostic différentiel

III.6.1. Dysplasie arythmogène du ventricule droit

Il convient d'éliminer toute lésion organique affectant le ventricule droit et notamment la dysplasie arythmogène du ventricule droit bien qu'il soit actuellement établi que ces deux affections sont distinctes sur le plan génétique.

Au cours de la dysplasie du ventricule droit, on observe :

- sur le plan anatomique :
 - une infiltration adipeuse sur tissu fibreux touchant le ventricule droit notamment dans ses portions apexiennes et infundibulaires
- sur le plan électrique :
 - la présence d'une onde Epsilon en V1 ou V2 ou V3
 - l'absence de sus-décalage ST
 - la présence d'onde T négative de V1 à V3
- sur le plan pharmacologique :
 - les tests à l'ajmaline ou à la flécaïnamide ne modifient pas l'aspect électrocardiographique
 - l'isoprotérénol en injection intraveineuse est arythmogène pour la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

III.6.2. Syndrome du QT long

Le syndrome du QT long congénital est caractérisé par un allongement de l'espace QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) dont la durée est supérieure à 0.44 seconde. Cliniquement il associe syncopes, voire mort subite classiquement favorisées par le stress. Une bradycardie sinusale est souvent retrouvée à l'examen clinique.

C'est une affection héréditaire autosomique dominante le plus fréquemment, mais la transmission autosomique récessive est à l'origine d'une entité distincte. Les mutations découvertes dans le syndrome de Brugada sont proches de celles d'une forme de syndrome du QT long congénital (LQT3) (13).

La solution thérapeutique est basée sur le traitement bêtabloquant qui est efficace dans la quasi-totalité des cas mais la stimulation cardiaque est indiquée quand la bradycardie est le facteur déclenchant des troubles du rythme. L'implantation de DAI est exceptionnelle.

Les diagnostics différentiels sont rapportés dans le tableau I.

	SD de BRUGADA	DAVD	SD du QT LONG
Transmission	Transmission autosomique dominante	Transmission autosomique dominante à pénétrance variable	Syndrome de Romano-Ward : Transmission autosomique dominante Syndrome de Jervell-Lange-Nielsen : Transmission autosomique récessive
Chromosome	Chromosome 3	Chromosome 14	Chromosome 3 ; 4 ; 7 ; 11
Gène	SCN5A Mutation :R1432G R1512W T1620M		<ul style="list-style-type: none"> • LTQ1 =Iks • LTQ2=Ika • LTQ3=SCN5A : R1644H N1325S R1623Q • LTQ4=protéine régulatrice
Anatomie	Normale	Dilatation VD Aspect en «pile d'assiette » Akinésie ou dyskinésie du VD, anévrisme localisé	Normale
IRM	Normale	Infiltration adipeuse intrapariétale	Normale
Biopsie	Normale	Adipose au sein d'une fibrose tissulaire	Normale
ECG	Retard droit Sus-décalage ST de V1, V2 Onde T négative de V1àV3	Onde epsilon Elargissement du QRS dans les dérivations précordiales Onde T négative de V1àV3	Segment ST normal Espace QT > 0.44 seconde Bradycardie sinusale
Epreuve d'effort	Régression du sus-décalage de ST	Aucune modification	Normale
Angiographie coronaire droite	Normale	Dyskinésie segmentaire Fissures pariétales profondes Lacunes infundibulaires	Normale
Dégénérescence	TV polymorphe ou FV	TV monomorphe organisée TV multiples	Torsade de pointe
Traitement	Surveillance ou DAI	Bêtabloquants, Ic, amiodarone DAI	Bêtabloquants, Stimulation (AAI) DAI

Tableau I. Diagnostic différentiel entre le syndrome de Brugada, la DAVD et le syndrome du QT long .

DAI : Défibrillateur implantable automatique, DAVD : Dysplasie arythmogène du ventricule droit
FV : Fibrillation ventriculaire, SD : Syndrome, TV : Tachycardie ventriculaire, IRM : Imagerie par Résonance magnétique.

II.7. Traitements et résultats

Le risque majeur qui fait toute la gravité de ce syndrome est corrélé à la survenue d'épisodes de morts subites chez les sujets symptomatiques ou asymptomatiques. Une étude récente publiée par Corrado et Coll. (14) incluant 63 patients révèle qu'un tiers des patients symptomatiques de syncope ou de mort subite réanimée et asymptomatiques cliniquement mais présentant un ECG typique ont récidivé sur un mode de TV polymorphe durant un suivi de 2 ans.

Le pronostic du syndrome de Brugada en Europe est identique à celui des SUDS (Sudden Unexpected Death Syndrom) en Thaïlande, à savoir que la proportion cumulée des FV ou des arrêts cardiaques est de 30% dans l'année (27). Par opposition, chez les patients ayant bénéficié de l'implantation d'un DAI, la mortalité est nulle avec un recul de dix ans (9,10) ce qui tendrait à orienter la décision thérapeutique dans l'état actuel des connaissances vers l'implantation de DAI.

Cette orientation thérapeutique s'impose actuellement pour certains patients porteurs d'un syndrome de Brugada :

- patients symptomatiques cliniquement (syncope ou mort récupérée) et avec ECG typique du syndrome spontanément ou révélé par les tests pharmacologiques
- patients asymptomatiques avec antécédents familiaux de mort subite
- patients asymptomatiques sans antécédents familiaux de mort subite mais avec induction TV polymorphe ou de FV à la stimulation ventriculaire programmée.

A l'heure actuelle, les cas de Brugada asymptomatique, sans antécédents familiaux et non inductibles à l'exploration électrophysiologique, ne doivent faire l'objet que d'un suivi clinique afin d'authentifier la survenue de symptômes suggestifs d'arythmie.

Cette attitude peut être à l'avenir révisée selon le suivi de tel « patient ».

La conduite à tenir actuelle est rapportée selon un arbre décisionnel à la fin de la discussion.

**DESCRIPTION
DES CAS
CLINIQUES**

I.famille 1

I.1.Histoire clinique

Un adolescent de 15 ans, sportif, a comme seuls antécédents 2 épisodes de malaises lipothymiques, qui sont survenus, 5 ans et 2 ans auparavant. Le bilan au décours de ces malaises était resté négatif : l'ECG de repos interprété comme normal (*Fig.1*)* ; l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, l'échographie cardiaque et l'électroencéphalogramme sont normaux. Lors d'un match de basket, ce jeune homme est victime d'une mort subite. Un massage cardiaque externe et une ventilation artificielle sont pratiqués par des témoins jusqu'à l'arrivée des secours médicalisés 30 minutes plus tard. Le patient, en état de mort apparente, est intubé et placé sous respirateur. L'ECG inscrit une FV à grandes mailles traitée par 3 chocs électriques externes en complément de l'injection de 1 mg d'adrénaline. Cette thérapeutique permet de rétablir un rythme sinusal efficace à 145 bpm.

A l'admission en réanimation, le patient est dans un coma profond avec un score de Glasgow à 3, un myosis bilatéral aréactif, une pression artérielle systolique à 100 mmHg sous 5µg/kg/mn de dobutamine, une auscultation cardio-pulmonaire sans particularité (30).

I.2. Examens complémentaires

Les examens biologiques initiaux révèlent une acidose métabolique en rapport avec l'état de choc prolongé (PH à 7.18, bicarbonates à 17.7 mmol/l-excès de base à -10 mmol/l) et une augmentation des enzymes cardiaques (créatine phosphokinase à 366 UI/l ainsi qu'une troponine à 24.2 mg/l) après massage cardiaque prolongé. L'ionogramme sanguin et la magnésémie sont normaux.

La radiographie pulmonaire montre un syndrome alvéolaire bilatéral et symétrique, compatible avec un œdème pulmonaire.

L'ECG enregistre un sus-décalage du segment ST dans les dérivations V1 à V3 et un bloc de branche incomplet droit (*Fig. 2*).

L'échocardiographie transoesophagienne montre une altération globale et modérée de la fonction systolique du ventricule gauche, en rapport avec une sidération myocardique secondaire à l'inefficacité cardio-circulatoire récente. Aucune anomalie valvulaire ni aucun trouble de la cinétique valvulaire ne sont notés.

Le scanner cérébral est normal.

* Les différents tracés ECG sont rapportés dans l'annexe.

I.3. Evolution

Après la stabilisation de l'état hémodynamique, l'évolution neurologique est défavorable avec une disparition progressive de toute réactivité à la stimulation ainsi que des réflexes du tronc cérébral. Le patient évolue vers un coma dépassé et décède 13 jours après son admission.

I.4. Enquête familiale

I.4.1. Les parents

Ils sont tous deux asymptomatiques.

Le père présente un ECG normal et un test à l'ajmaline négatif.

La mère présente à l'ECG un bloc de branche droit incomplet et le test à l'ajmaline (1mg / Kg /min) est négatif.

I.4.2. Le frère

Il est âgé de 18 ans et sportif. Il est asymptomatique et sans antécédant notable.

L'ECG basal montre un rythme sinusal, un axe normal, un PR normal et un bloc incomplet de branche droit avec un léger sus-décalage du segment ST dans les dérivations V1 et V2 (*Fig. 3*).

L'échographie cardiaque est normale.

Le test à l'ajmaline est positif et l'exploration électrophysiologique montre des troubles conductifs franchement anormaux (AH = 35msec et HV = 65msec).

Le patient a bénéficié de la pose d'un DAI il y a 21 mois. Depuis l'appareil n'a pas détecté de trouble du rythme ventriculaire.

I.4.3. La tante

Elle est âgée de 39 ans. Elle a présenté il y a 10 ans une syncope à l'emporte pièce.

L'ECG de base est normal (*Fig. 4a*).

L'échocardiographie est normale.

L'ECG de surface avant les tests pharmacologiques retrouve un rythme sinusal, un PR normal, un bloc de branche incomplet droit sans trouble de la repolarisation (*fig.4b*).

Le test à l'ajmaline (1mg / Kg /min) est positif (*Fig. 5 a*).

Le test à la flécaïnamide (2 mg / Kg / 10 mn) est positif (*fig. 5 b*).

L'exploration électrophysiologique retrouve un His et une fonction sinusale normaux.

Le test de stimulation ventriculaire programmé est négatif.

La patiente a bénéficié de la pose d'un DAI il y a 17 mois. L'interrogatoire de l'appareil ne retrouve pas d'épisode d'arythmie ventriculaire détecté ou traité.

II. Famille 2

II.1. Histoire clinique

M.T âgé de 45 ans a été hospitalisé pour prise en charge de malaises avec perte de connaissance en 1999. Dans ses antécédents, on retient une syncope étiquetée vagale deux ans auparavant ayant entraîné une hospitalisation de courte durée. L'ECG de 1997 à l'entrée, montre un rythme sinusal avec un bloc de branche droit complet (*fig. 6a*). Un sus-décalage du segment ST, convexe, dans les dérivations V2 et V3 était noté sur un des sept ECG réalisés (*Fig. 6b*). A noter dans les antécédents familiaux, la présence chez son père de troubles du rythme ayant nécessité l'implantation d'un pace maker mais l'absence de mort subite familiale.

Les 2 malaises successifs présentés par le patient sont d'allure vaso-vagale avec perte de connaissance initiale de 10 secondes environ, sans notion de douleurs thoraciques ni de palpitations. A l'arrivée aux urgences, le patient est conscient et cohérent. L'examen neurologique est normal. L'examen cardio-vasculaire retrouve une pression artérielle à 110 / 70 mmHg, un rythme cardiaque régulier à 87 bpm. A l'auscultation cardiaque les bruits du cœur sont réguliers, aucun souffle cardiaque ou carotidien n'est noté. L'auscultation pulmonaire est strictement normale.

II.2. Examens complémentaires

Le bilan biologique comprenant la numération formule sanguine, l'ionogramme sanguin et les enzymes cardiaques, est normal.

La radiographie pulmonaire est normale.

L'ECG inscrit un rythme sinusal régulier à 87 bpm, un aspect de bloc de branche droit complet, un sus-décalage modéré du segment ST en V1, V2 et V3 évocateur d'un syndrome de Brugada et des ondes T discrètement négatives dans ces mêmes territoires (*Fig. 7*).

Les potentiels tardifs sont positifs pour 2 critères (durée du QRS et LAS 40) (*Fig. 8*).

L'échocardiographie trans-thoracique montre un ventricule gauche non dilaté avec des diamètres en para-sternal gauche grand axe, télédiastolique et télésystolique à 57 et 39 mm.

La fonction systolique du ventricule gauche est normale. Les cavités droites sont de taille normale sans image intra cavitaire suspecte.

L'exploration hémodynamique retrouve à l'angiographie un ventricule gauche de taille et de cinétique normale avec une fraction d'éjection de 80%. La coronarographie est normale.

Devant la suspicion du syndrome de Brugada, une exploration électrophysiologique est réalisée qui retrouve : un intervalle HV normal à l'état basal à 47 msec et qui augmente de façon très pathologique sous ajmaline à 87 msec (*Fig. 9*). Le point de Wenckebach et les périodes réfractaires auriculaires et du nœud auriculo-ventriculaire sont normaux. Le test à l'ajmaline (1mg / Kg / 5min) entraîne une modification nette de l'ECG avec majoration du sus-décalage du segment ST prédominant dans les dérivations V1 et V2 (*Fig.10*). La perfusion d'ISUPREL* entraîne une amélioration du tracé (*Fig.11*). Le test de stimulation ventriculaire programmé (1 site, cycles à 600 - 500 - 400 avec 2 extra-systoles) est négatif.

II.3. Traitement

Le patient a bénéficié de la pose d'un DAI. Depuis 4 mois, il n'a pas présenté de malaise et l'appareil n'a pas délivré de choc.

II.4. Enquête familiale

M.T est marié et père de 2 enfants de sexe masculin, de 12 et 15 ans.

II.4.1 Le fils aîné

Il est âgé de 15 ans, n'a pas d'antécédent médical. Il est asymptomatique. Son ECG de base (*Fig.12a*) retrouve un rythme sinusal, un PR normal et un bloc de branche droit complet.

L'échocardiographie est normale.

Le test à l'ajmaline (1mg/Kg/5min) est positif et entraîne un sus-décalage significatif du segment ST prédominant en V2 (*Fig.12b*).

L'exploration électrophysiologique retrouve un His et une fonction sinusale normaux.

Le test de stimulation ventriculaire programmé est négatif.

L'enfant est sorti sans traitement particulier.

II.4.2 Le fils cadet

Il est âgé de 12 ans et n'a pas d'antécédent particulier.

L'ECG de base retrouve un rythme sinusal, un PR normal et un bloc de branche incomplet droit (*Fig. 13a*).

L'échocardiographie est normale.

Le test à l'ajmaline (1mg / Kg / 5min) est positif (*Fig. 13b*).

Le test de stimulation ventriculaire programmé est négatif.

L'enfant est sorti sans traitement.

DISCUSSION

I. Epidémiologie

L'incidence du syndrome de Brugada n'est pas encore connue précisément. Elle apparaît comme faible en Europe par opposition aux pays d'Asie du Sud Est où ce syndrome est observé sous le nom de SUDS (Sudden Unexpected Death Syndrom) mais la plupart des pays de cette région lui ont donné non seulement un nom propre (*lai tai* en Thaïlande, *bangungut* aux Philippines et *pokkuri* au Japon...) mais lui attribuent aussi un rituel lors des cérémonies matrimoniales (27). Ceci tend donc à prouver que cette affection traduisant la survenue nocturne des décès est particulièrement redoutée dans ces pays. Ce syndrome serait responsable de 26 à 38 morts subites pour 100 000 habitants en Thaïlande avec un pourcentage d'une mort subite pour 1000 habitants par an, ce qui en fait la cause la plus fréquente de décès par mort subite chez les personnes de moins de 50 ans.

Ce syndrome pourrait être responsable de 4 à 12% de l'ensemble des morts subites et de près de 50% des morts subites chez les sujets présentant un cœur morphologiquement normal (27). Ces chiffres sont corroborés par une étude (25) sur la population thaïlandaise qui objective chez 3% de la population un ECG compatible avec ce syndrome. De cette analyse, semble découler le caractère génétique de l'anomalie.

L'incidence du Brugada semble plus faible en Europe. Cependant, une étude (11) effectuée par Hermida ,médecin du travail, sur 1000 patients a conclu que :

- le syndrome de Brugada symptomatique est dépisté chez un patient sur 1000
- des signes électriques évocateurs sont retrouvés chez 1,2% des sujets étudiés et asymptomatiques .

Nous manquons à l'heure actuelle de données épidémiologiques et géographiques nous permettant d'affirmer la prévalence de ce syndrome, qui est probablement sous évalué du fait de la fluctuation et de la variabilité des signes électriques.

II. Physiopathologie

L'existence d'une anomalie dans le fonctionnement du canal sodique permet d'expliquer les modifications électriques observées dans le syndrome de Brugada. En effet, ce dysfonctionnement est confirmé par l'existence de mutations du gène SCN5A codant pour le canal sodique cardiaque localisé sur le chromosome 3. Ces mutations ont été mises en évidence par Chen et *Coll.* (13) en 1998 ; le même gène est également impliqué dans le syndrome du QT long.

Le dysfonctionnement du canal sodique est à l'origine d'une disparité de la repolarisation entre l'épicarde et l'endocarde.

Le potentiel d'action enregistré au niveau du myocarde est composé de 4 phases

(Fig. 14) :

- phase 0 : phase ascendante du PA (I_{Na}),
- phase 1 : phase de repolarisation rapide du PA (I_{to}),
- phase 2 : phase de plateau du PA ($I_{Ca^{++}}$),
- phase 3 : phase de repolarisation (I_{Kr} et I_{Ks}).

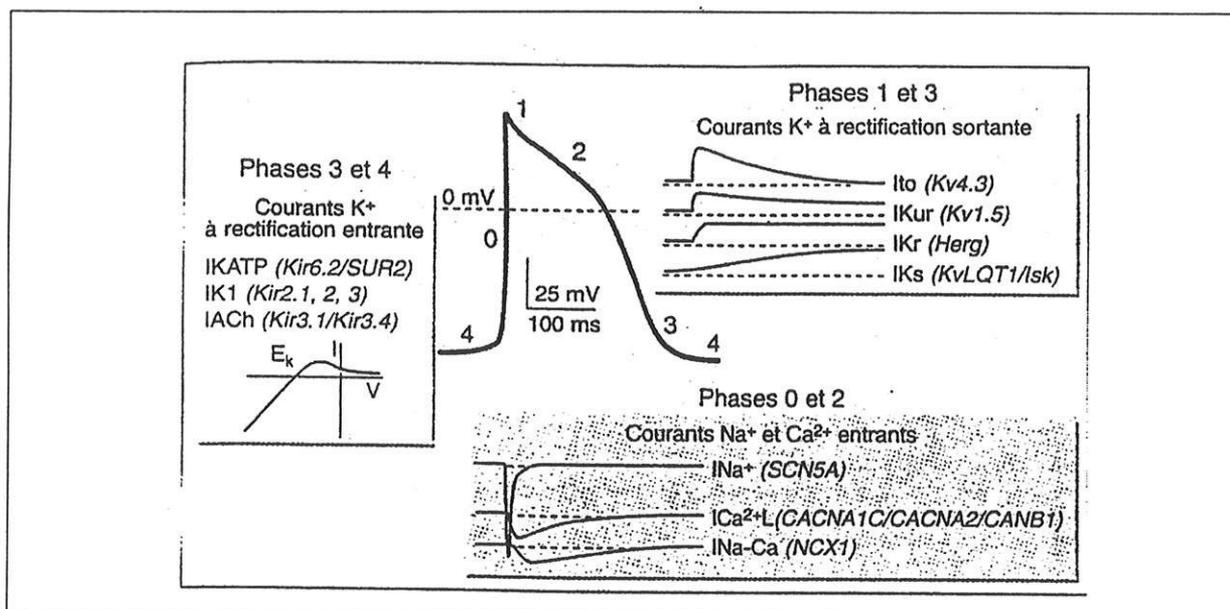


Fig. 14. Potentiel d'action cardiaque et les principaux courants ioniques

Dans le syndrome de Brugada, la diminution du courant sodique entrant favorise la prépondérance du courant potassique sortant I_{to} , hyperpolarisant, entraînant une diminution de la durée du potentiel d'action dans l'épicarde qui se repolarise rapidement (21, 23). Au niveau de l'endocarde, aucune modification du potentiel d'action n'est à noter en raison de la présence d'un canal potassique générant un courant (I_{to}) entre l'épicarde et l'endocarde. Cette disparité entre l'endocarde et l'épicarde explique la surélévation du segment ST caractéristique du syndrome de Brugada (fig. 15).

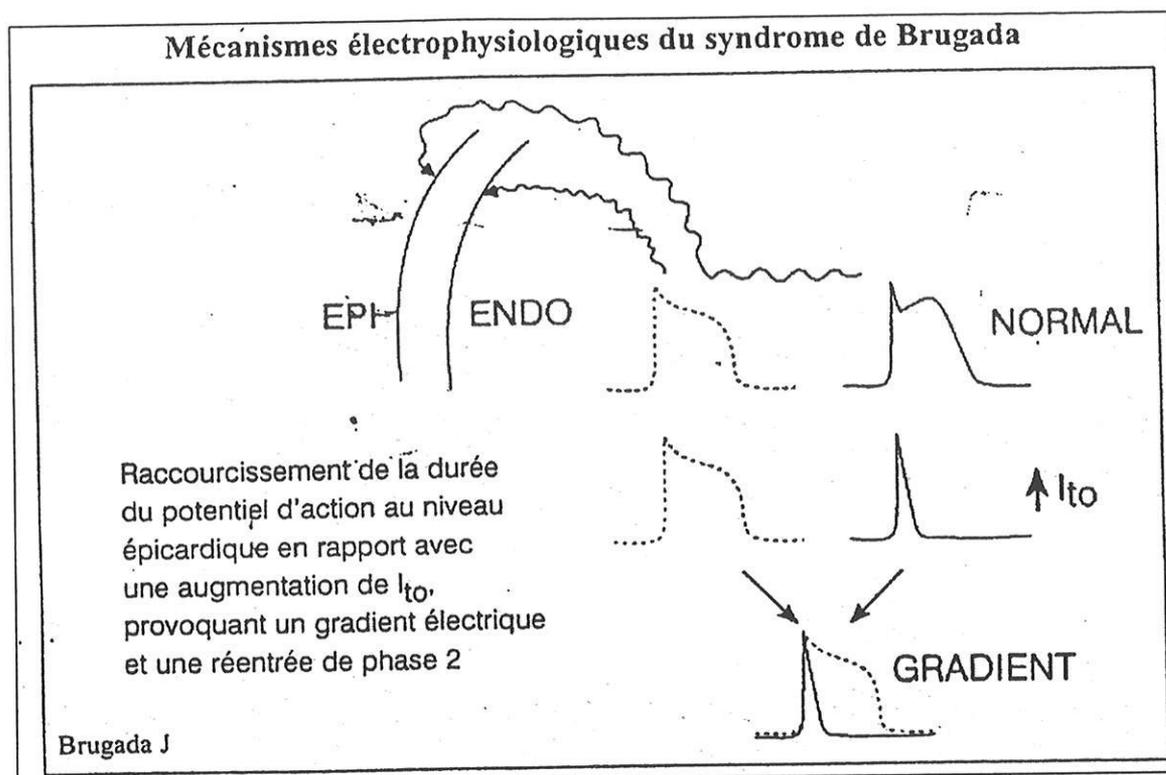


Fig. 15. Mécanismes électrophysiologiques du syndrome de Brugada

La présence de ces modifications électriques dans les dérivations précordiales droites s'explique par une hétérogénéité inter-ventriculaire : le courant sortant (I_{to}) est plus important dans le ventricule droit (16).

Physiologiquement, le fonctionnement du canal sodique est caractérisé, en dehors de toute pathologie, par les mouvements alternants d'une porte d'activation et d'une porte d'inactivation (4).

Le canal sodique est une protéine transmembranaire présentant ces deux portes (fig. 16). Lors des phénomènes de dépolarisation, la porte d'activation s'ouvre laissant transiter les ions Na^+ . Immédiatement après, la porte d'inactivation se ferme. Ainsi, quatre phases peuvent être individualisées :

- une phase de repos
- une phase d'activation au cours de laquelle la porte d'activation est ouverte
- une phase d'inactivation caractérisée par la fermeture de la porte d'inactivation
- une phase de réactivation qui survient lorsque le canal passe de l'état inactivé à l'état de repos.

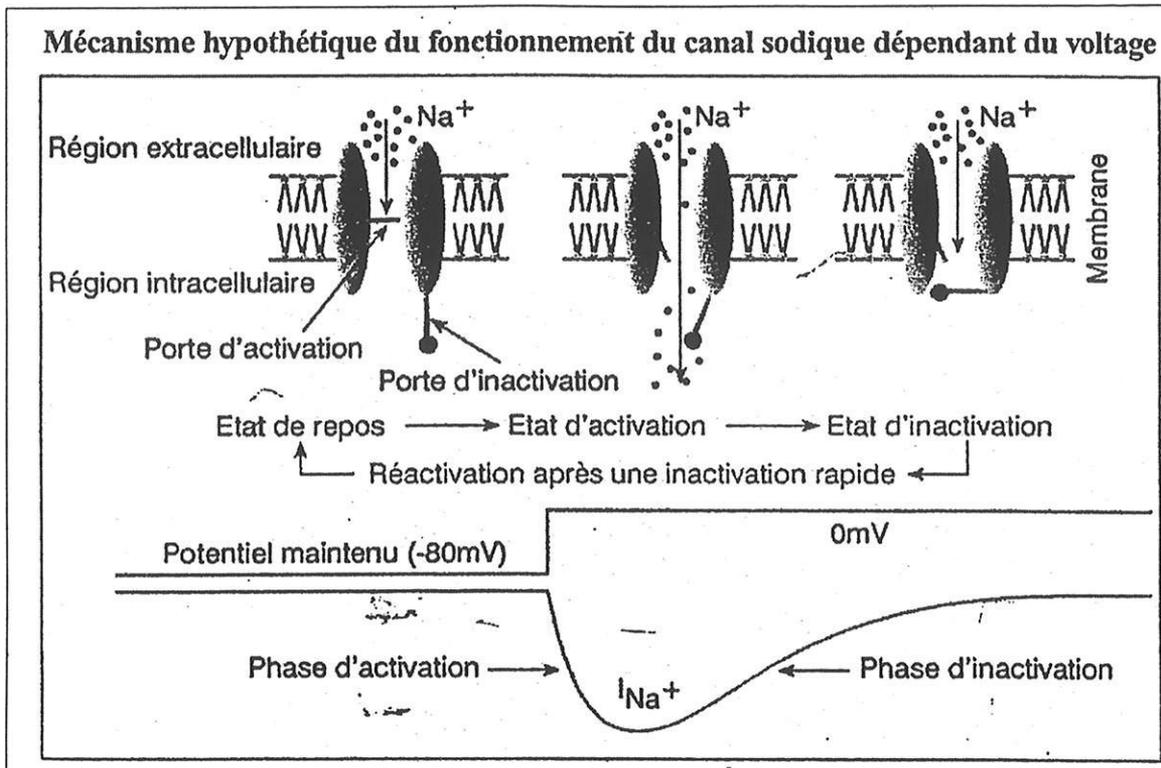


Fig.16 Mécanisme hypothétique du fonctionnement du canal sodique

Le fonctionnement du canal sodique dépend des mouvements alternants d'une porte d'activation et d'une porte d'inactivation.

Le gène SCNA code pour la sous-unité α du canal sodique dont elle forme le pore. Cette sous-unité α est constituée par 4 domaines (I, II, III, IV) (fig.17), chaque domaine étant composé de six régions transmembranaires (S1-S6). Il existe également une sous-unité β qui régule l'activité de la sous-unité α . C'est au niveau de cette sous-unité, et notamment au niveau des segments III et IV qu'ont été individualisées les trois mutations génétiques connues à l'heure actuelle (4).

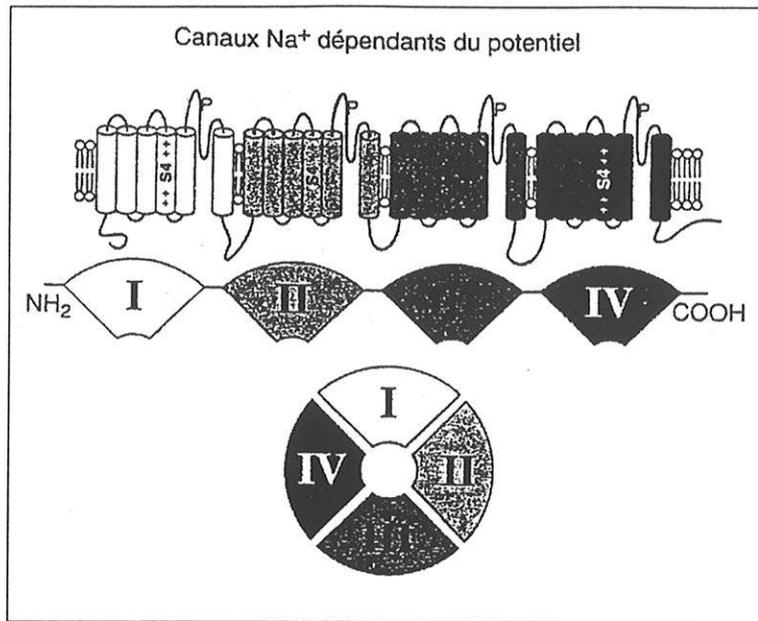


Fig.17. Structure des sous unités des canaux sodiques

La sous-unité formant le pore des canaux sodiques présente quatre domaines répétés en une seule molécule d'environ 250 kDa. Chaque domaine comporte six hélices transmembranaires, dont l'une, S4, est chargée positivement et porte la fonction de « détecteur » du potentiel transmembranaire. Le domaine P forme une boucle dans le corps hydrophile de la molécule et participe à la formation de l'embouchure du pore proprement dit.

III Etude génétique

Les progrès de la génétique moléculaire s'appliquent maintenant à tous les domaines de la rythmologie. Une meilleure connaissance des bases moléculaires des différentes arythmies héréditaires va permettre de comprendre leurs mécanismes physiopathologiques et d'améliorer leurs diagnostics et peut être à l'avenir leurs thérapeutiques.

Dans sa définition classique, le syndrome de Brugada constitue une maladie héréditaire dont le mode de transmission est **autosomique dominante** (10). Ceci signifie que la transmission à la descendance d'un seul allèle muté sur un autosome suffit à l'expression de la maladie.

Le gène muté est le SCN5A porté par le chromosome 3. Il code pour la sous-unité α du canal sodique cardiaque, voltage dépendant, à l'origine du courant I_{Na} jouant un rôle important dans la repolarisation du potentiel d'action (*fig. 18*).

La mutation faux sens permet la récupération plus rapide de l'état d'activation de ces canaux sodiques par rapport aux canaux normaux orientant donc vers deux notions importantes :

- l'hétérogénéité des périodes réfractaires des différents canaux (mutés et normaux) au sein d'un même tissu est un facteur important d'arythmie
- la diminution plus rapide du sodium intracellulaire (I_{Na}) qui en résulte offre une moindre opposition au courant potassique précoce (I_{to}) créant ainsi une différence de potentiel de l'épicarde vers l'endocarde du ventricule droit. Cette résultante est à la base des phénomènes de réentrées et de TV intervenant par disparition hétérogène du «dôme du potentiel d'action» des cellules épiscopardiques (2, 17, 18, 31).

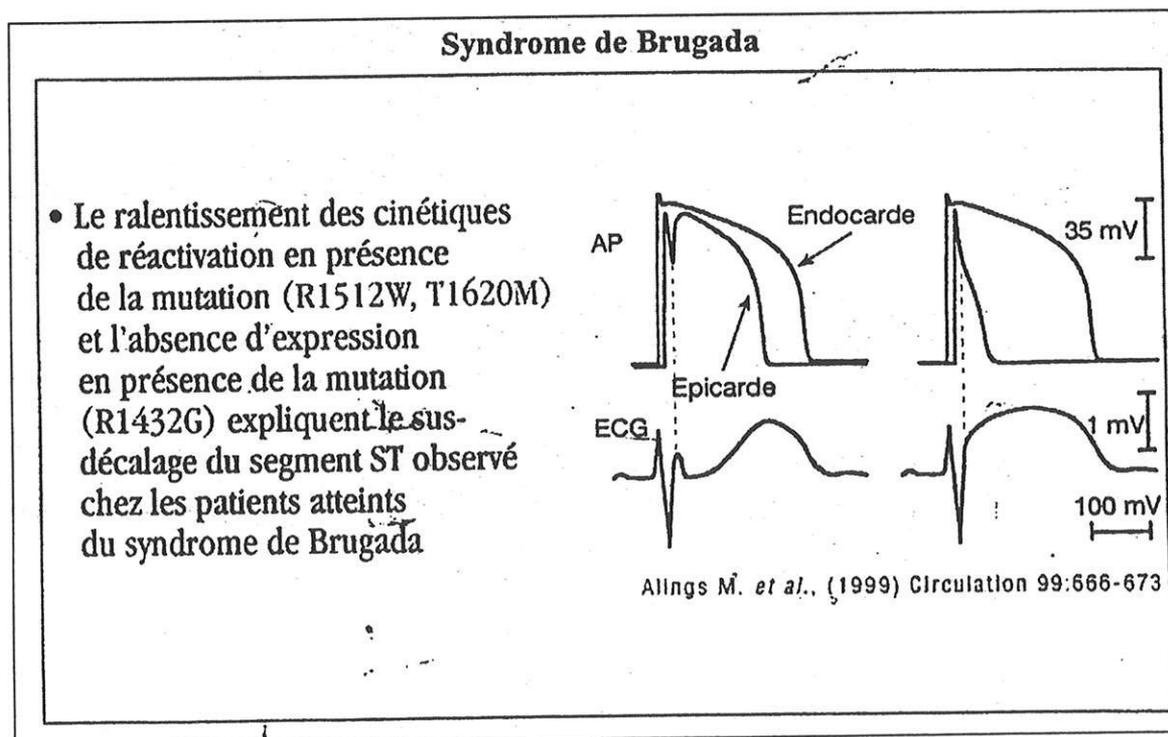


Fig.19. Ralentissement des cinétiques de réactivation en présence de la mutation

Le ralentissement des cinétiques de réactivation en présence de la mutation (R1512W, T1620M) et l'absence d'expression en présence de la mutation (R1432G) expliquent le sus-décalage du segment ST observé chez les patients atteints du syndrome de Brugada (Fig. 19).

L'insertion couplée à la délétion entraînent une réduction du nombre des canaux sodiques fonctionnels par défaut d'expression de ces canaux.

Ces anomalies génétiques sont retrouvées aussi bien chez les patients européens que chez ceux d'Asie du Sud-Est. L'étude publiée par Brugada (9), en 1998, assoit la relation entre la pathologie et les anomalies génétiques. En conséquence, ces mutations sont directement impliquées dans la maladie et leur présence signe la symptomatologie.

Cependant, il existe encore des interrogations sur le mécanisme de transmission. En effet, comment expliquer la survenue de syndromes de Brugada dans une des familles répertoriées par Brugada puisque aucune mutation du gène SCN5A n'a été retrouvée? Tout se passerait donc comme si la manifestation phénotypique variait parmi les individus avec la même mutation, certaines mutations pouvant rester infracliniques, jusqu'à ce qu'un facteur aggravant (comme la prise de médicaments par exemple) ne survienne.

IV. Bilan électrophysiologique

IV.1. Tests pharmacologiques ; méthodologie ambulatoire

Ces tests pharmacologiques de démasquage ne sont utiles que dans les formes intermittentes ou asymptomatiques. On préconise l'emploi de médicaments antiarythmiques de classe I (bloqueurs des canaux sodiques) administrés par voie intraveineuse sous monitoring cardiaque (10) :

- ajmaline : 1 mg / kg / 5 mn
- flécaïnamide : 1 mg / kg/ 10 mn
- procaïnamide : 10 mg / kg/10 mn ; doit être abandonné actuellement (plus de faux négatifs) .

Ces tests induisent le démasquage des anomalies électriques lorsqu'elles sont absentes sur l'ECG de surface, ou les majorent lorsque leur forme électrocardiographique est mineure. Ils sont positifs dans 100% des cas des formes intermittentes (9).

L'isoprotérénol infléchit le sus-décalage du segment ST grâce à son action activatrice des canaux calciques s'opposant donc au courant Ito généré par les canaux potassiques.

Il semble que dans 100% des cas, le test à l'ajmaline est positif en présence d'une des mutations et toujours négatif en l'absence de celles-ci (9).

IV.2. Etude électrophysiologique

Mesure des segments AH, H et HV. Etude du HV sous ajmaline.

Mesure du point de Wenckebach, des temps de récupération sinusaux et des périodes réfractaires auriculaire et ventriculaire.

Test de stimulation ventriculaire programmé non agressif (2 extrasystoles avec des cycles à 600, 500 et 400 msec, 2 sites) avec un couplage > 190 ms.

V. Déroulement de l'enquête familiale

V.1. Arbre généalogique

L'établissement d'un arbre généalogique de maladie génétique est fondé sur la généalogie de la famille étudiée. Il permet de définir le mode de transmission de la maladie. Le syndrome de Brugada se transmet selon une hérédité autosomique dominante liée aux chromosomes non sexuels, où le gène responsable d'un caractère exerce le même effet à l'état simple hétérozygote (Aa) ou à l'état double homozygote (AA). Il s'agit d'une transmission verticale sans saut de génération, la transmission n'étant pas liée au sexe (*fig. 20*).

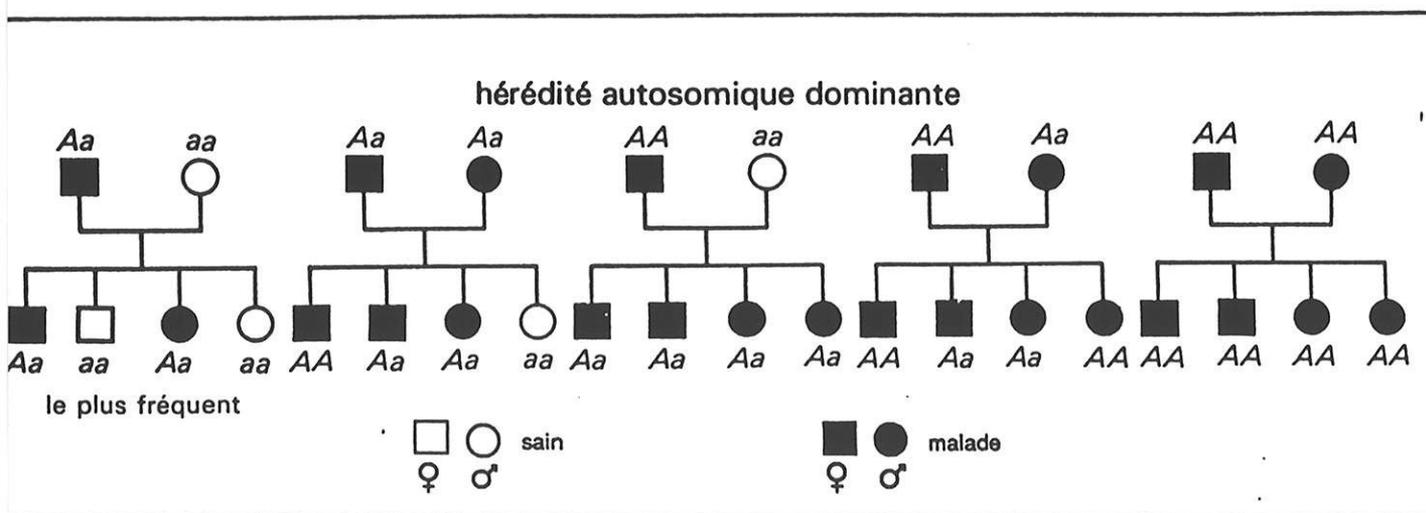


Fig. 20 Schéma de la transmission autosomique dominante

V.2. Dépistage de sujets atteints

Il serait illusoire d'étendre systématiquement la pratique de tests de dépistage génétique à la recherche de mutations sur le gène SCN5 A dans les familles de sujets présentant, de façon isolée, un syndrome de Brugada. En effet, aujourd'hui, une mutation n'est retrouvée que chez moins de 5% de ces familles. En outre, ces tests sont onéreux et nécessitent un dépistage étendu au sein d'une même famille.

Néanmoins, lorsque plusieurs membres d'une même famille sont atteints, il convient de prendre contact avec des centres spécialisés pour juger du bien-fondé d'entreprendre une enquête génétique.

VI. Conduite à tenir devant le syndrome de Brugada

Les résultats de l'étude de Brugada (10) prouvent qu'aucun patient implanté n'est décédé avec un suivi de 34 +/- 32 mois. Pourtant 30% de ces patients ont eu un accident rythmique traité par le DAI. Parmi les 15 patients ayant bénéficié d'un traitement pharmacologique (amiodarone ou bêtabloquant), des phénomènes rythmiques sont survenus dans 5 cas avec 4 décès subits. Chez les 13 patients qui n'avaient pas de traitement, il y a eu 4 décès. Il n'y a donc aucune différence significative entre les patients traités pharmacologiquement par amiodarone ou bêtabloquant et non traités. Le type de traitement n'influence donc pas la survenue des arythmies mais seule l'implantation d'un DAI protège du décès (9) (*fig.21*).

Un traitement médicamenteux (bêtabloquant ou amiodarone) ne protège pas actuellement du risque de mort subite. Une nouvelle perspective thérapeutique est espérée dans le développement de molécules capables de bloquer spécifiquement le courant potassique précoce I_{to} telle la 4-aminopyrine et / ou la quinidine.

L'utilisation de ces traitements pourrait être envisagée chez des patients inductibles issus de familles symptomatiques dans l'attente de la pose d'un DAI et chez les enfants. On ne peut cependant pas appliquer ces traitements en dehors d'études contrôlées et sous la protection d'un DAI.

Parallèlement, une étude faite par Allings et Wilde (2) sur 163 cas, confirme que tous les patients symptomatiques doivent bénéficier d'un DAI au même titre que les patients

asymptomatiques mais présentant une histoire familiale de mort subite. De cette étude, ils ont retenu des critères d'implantation de DAI :

- sus-décalage ST dans les précordiales V1 V2
- pas de cardiopathie organique
- variabilité temporelle du segment ST sous influences pharmacologiques
- histoire familiale pour les patients asymptomatiques.

Ces derniers critères n'incluent pas les patients asymptomatiques, sans histoire familiale, dont la stimulation électrophysiologique ventriculaire démasque un espace HV prolongé et des arythmies provoquées (TV polymorphes ou FV).

• Récidives de FV ou de mort subite pendant le suivi		
- Symptomatiques :	14/41	(34 %)
- Asymptomatiques :	6/22	(27%)
Log-rank : 0,6		
- Défibrillateur implantable :	11/35	(31%)
- Traitements pharmacologiques :	5/15	(33%)
- Sans traitement :	4/13	(31%)
Log-rank : 0,88		
• Décès pendant le suivi		
- Défibrillateur implantable :	0/35	
- Traitements pharmacologiques :	4/15	(27%)
- Sans traitement :	4/13	(31%)
Log-rank : 0,0005		

Fig. 21 Etude longitudinale du syndrome de Brugada (9)

Les frères Brugada dans une étude récente rapportent un suivi effectué chez 34 patients qui présentent un syndrome de Brugada transitoire et 24 patients avec des anomalies électriques persistantes. Au suivi (37+/- 33 mois), il n'y a pas de différence dans les incidences de survenue d'arythmies dans les 2 groupes (12) (fig. 22)

Au vu des résultats des études de la littérature (9, 10, 11) l'arbre décisionnel suivant peut être proposé (fig.23) :

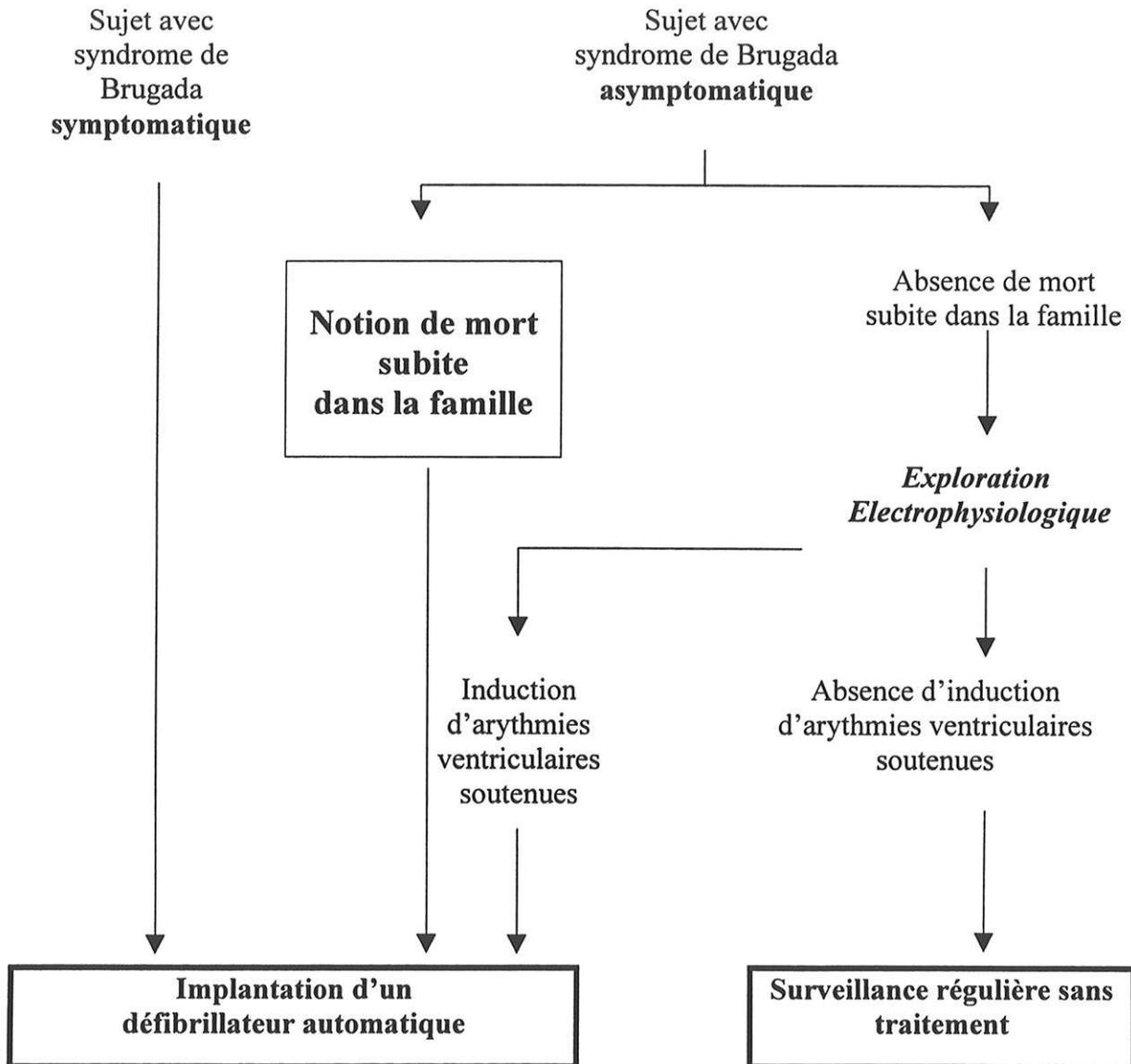


Fig .23. Arbre décisionnel actuel du syndrome de Brugada

CONCLUSIONS

Au cours de ces dernières années, les progrès de la génétique moléculaire ont été à l'origine d'avancées considérables en médecine.

De nombreuses maladies dont le mécanisme physiopathologique était totalement inconnu ont vu leurs connaissances transformées par l'identification des anomalies génétiques.

Le syndrome de Brugada représente un très bel exemple de l'apport de cette collaboration entre cliniciens, physiologistes et généticiens. En effet, entre le début des premières interrogations des docteurs Brugada et l'identification des différentes mutations génétiques, il s'est écoulé moins d'une décennie.

On ne peut qu'espérer de cette médecine moléculaire, la résolution d'un risque majeur pour lequel actuellement seul le défibrillateur implantable semble avoir prouvé sa totale efficacité. Les recherches à venir permettront peut être le développement d'un inhibiteur cardiospécifique de l'*ito* responsable du courant potassique précoce.

En outre, ce syndrome permet de souligner que la prévention de la mort subite doit être un des nouveaux challenges pour le monde médical et les pouvoirs publics. Seule une véritable prise de conscience permettra d'améliorer le système de prise en charge des soins cardiologiques d'urgence pour optimiser la survie des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Aihara N, Ohe T, Kamakura S, et al.** Clinical and electrophysiologic characteristics of idiopathic ventricular fibrillation. *Shinzo* 1990 ; 22 (suppl. 2) : 80-6
2. **Allings M, Wilde A.** Brugada syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999 ; 100 : 666-73
3. **Antzelevitch C.** The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 ; 9 : 513-6
4. **Antzelevitch C.** Ion channels and ventricular arrhythmias : cellular and ionic mechanisms underlying the Brugada syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1999 ; 14 : 274-9
5. **Baroudi G, Carbonneau E, Pouliot V, Chahine M.** SNC5A mutation (T1620M) causing Brugada syndrome exhibits different phenotypes when expressed in *Xenopus* oocytes and mammalian cell line. In press.
6. **Bjerregaard P, et coll. :** « Recurrent syncope in a patient with a prominent J wave ». *Am. Heart J.*, 1994 ; 127 : 1426-1460.
7. **Brugada P, Brugada J.** A distinct clinical and electrocardiographic syndrome : right bundle branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991 ; 14 : 746.
8. **Brugada P, Brugada J.** Right bundle branch block, persistent ST elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 1391-6
9. **Brugada J, Brugada R, Brugada P.** Right bundle branch 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
10. **Brugada J, Brugada P, Brugada R.** The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death. The Brugada syndrome. *Europace* 1999 ; 1 : 156-66

11. **Brugada J, Brugada R, Brugada P.** Le syndrome de Brugada. Arch Mal Cœur 1999 ; 92 : 847-50.
12. **Brugada J, Brugada R, Brugada P, 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.
13. **Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al.** Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998 ; 392 : 293-6
14. **Corrado D, Nava A, Buja G et al.** Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. J Am Coll Cardiol 1996 ; 27 : 443-8.
15. **Deschênes I, Baroudi G, Denjoy I, Chalvidan T, Barde I, Berthet m, Guicheney P, Chahine M.** Electrophysiological characterisation of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. In press.
16. **Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C.** Ito and action potential notch are smaller in left vs. Right canine ventricular epicardium. Am J Physiol 1996 ; 271 (2Pt II) : H548-61.
17. **Dumaine R, Towbin JA, Brugada P et al.** Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. Cir Res 1999 ; 85 : 803-9.
18. **Gussak I, Anzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin J, Chaitman B.** The Brugada syndrome clinical electrophysiologic and genetic aspects. J Am Coll Cardiol 1999 ; 33 : 5-15.
19. **Kudenchuck P.J., Cobb L.A., Greene H.L., Fahrenbruch C.E., Sheehan F.H.** Late outcome of survivors of out-of-hospital cardiac arrest with left ventricular ejection fractions greater than or equal to 50 % and without significant coronary arterial narrowing. American Journal of cardiology 1991 ; 67 : 704-708.

20. **Leclercq J.F.** : Le défibrillateur implantable : nouveau défi contre la mort subite.
21. **Litovsky SH, 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 ; 14 : 1053-66.
22. **Loire.R et Tabib.A.** Mort subite cardiaque inattendue. Bilan de 1000 autopsies. *Arch mal coeur*1996; 89 : 13-3.
23. **Lukas A, Anzelevitch C.** Differences in the electrophysiologic response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Role of the transient outward current. *Circulation* 1993 ; 88 : 2903-15.
24. **Maron B.J., Roberts W.C.** : Sudden death in young athletes. *Circulation* 62 : 218, 1982.
25. **Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al.** The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 465-70.
26. **Miyazaki T, Mitamura AH, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S.** Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1061-70.
27. **Nadanamee K, Veerakul G, Nimmannit S et al.** Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thaimen. *Circulation* 1997 ; 96 : 2595-600.
28. **Salem G, Rican S, Jouglu E.** Atlas de la santé en France, Ministère de l'Emploi et de la solidarité – Volume 1 (février 2000).
29. **Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., et al.** Myocardial infarction and coronary death in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994 ; 90 :583-612.

- 30. Vignon P, François B, Lagrange P et al.** Mort subite de l'adulte jeune : le syndrome de Brugada. *La Presse Médicale* 1999 ; 28 : 527-30.
- 31. Yan GX, Anzelevitch C.** Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999 ; 100 : 1660-6.

ANNEXES

**TABLEAU 1. PROTOCOLE D'EXAMEN DES PATIENTS
PRÉSENTANT CE SYNDROME ET DES MEMBRES DE LEUR FAMILLE**

Pour tous les patients et les membres de leur famille vivants :

- Anamnèse, examen clinique,
- ECG au repos, échocardiogramme, Holter de 24 heures et épreuve d'effort,
- ECG avant et après administration d'ajmaline, de flécaïnide ou de procainamide,
- Prélèvement sanguin pour analyse génétique.

Pour les membres de la famille décédés, recueillir un maximum d'éléments sur la cause et les circonstances du décès. Si possible, recueillir d'anciens ECG et du matériel biologique pour analyse génétique (anciennes biopsies).

**QUE FAIRE CHEZ LES PATIENTS ET
LES MEMBRES DE LA FAMILLE EN CAS DE SUSPICION
D'UN SYNDROME DE BRUGADA ?**

Si l'ECG est suspect (avant ou après administration I.V. d'anti-arythmiques), on pratiquera les examens suivants :

- RMN cardiaque,
- Examen électrophysiologique,
- Examen hémodynamique et angiographique,
- Biopsies du ventricule droit.

Les patients symptomatiques et les sujets asymptomatiques chez qui le syndrome est inductible pendant l'examen électrophysiologique devront être protégés par un défibrillateur. Il est difficile de déterminer s'il faut proposer un défibrillateur chez les sujets asymptomatiques non inductibles présentant le syndrome. Cette décision doit être prise après discussion des avantages et des inconvénients potentiels d'un tel appareil.

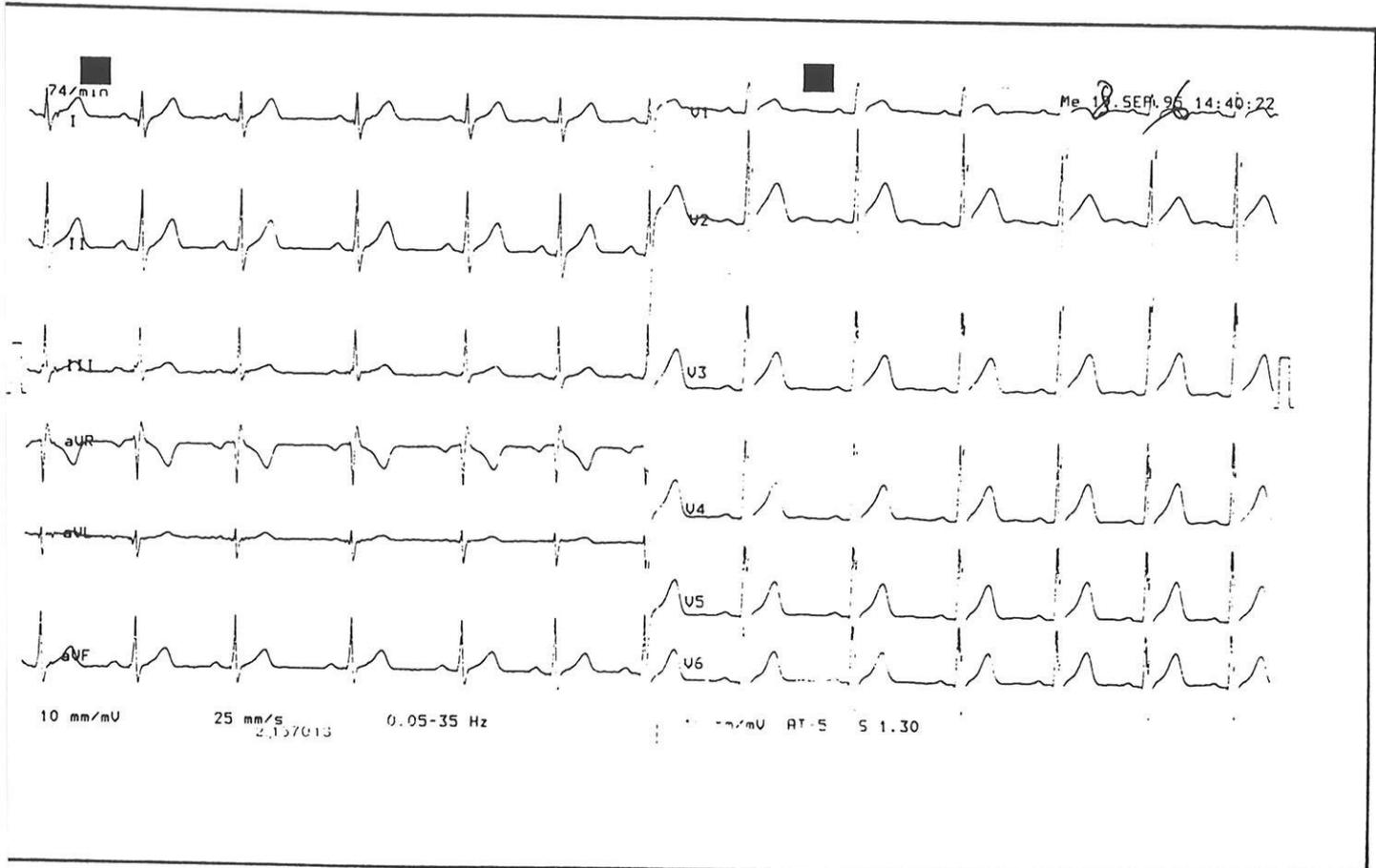


Fig.1. ECG de la victime (famille 1) en 1996 au decours de son malaise lipothymique, montrant un rythme sinusal avec un axe normal.

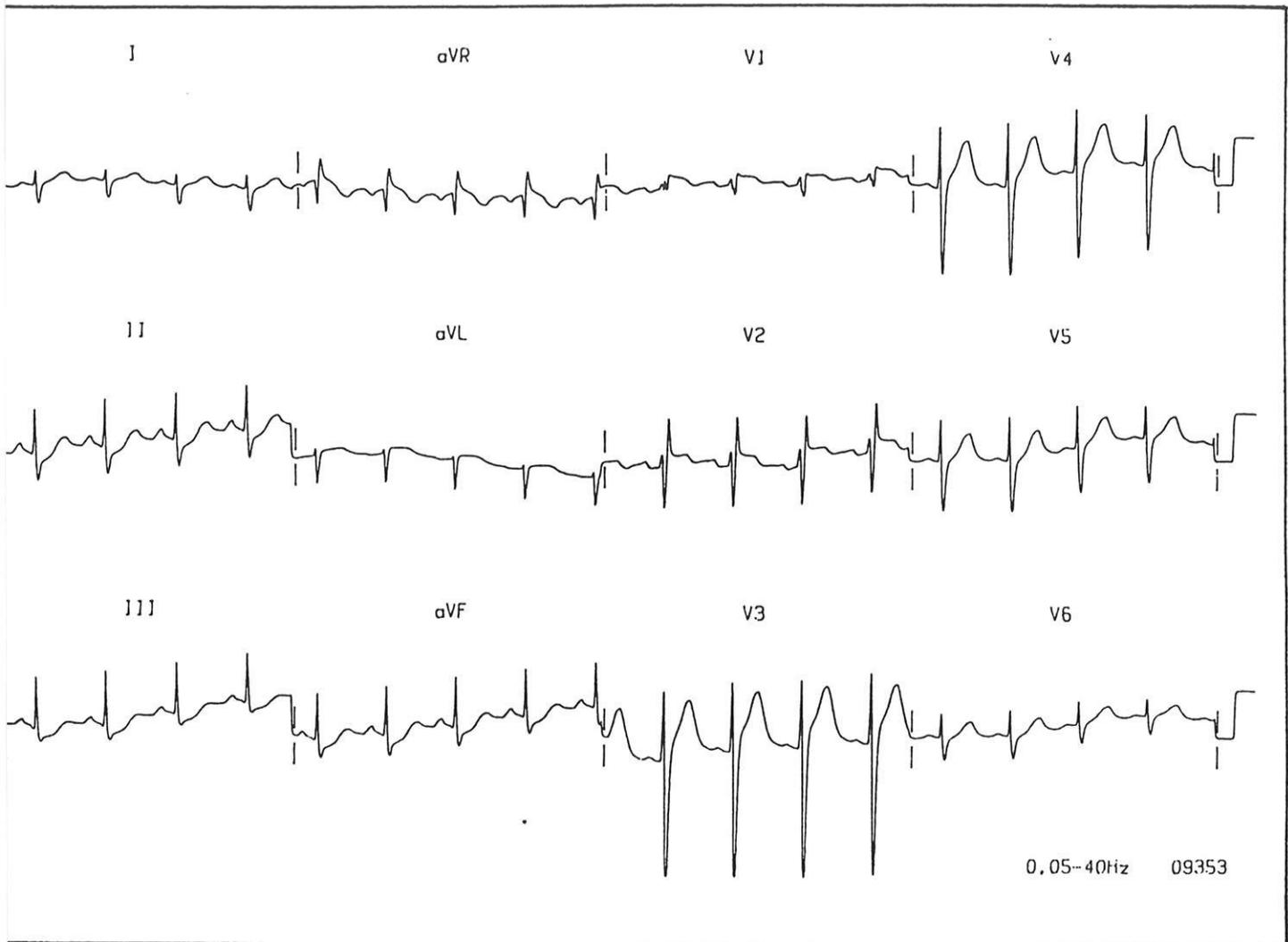


Fig.2. ECG de la victime (famille 1) à son admission en réanimation après plusieurs chocs électriques externes. Le rythme est sinusal avec un sus-décalage du segment ST dans les dérivations V1 à V3 et un bloc de branche incomplet droit.

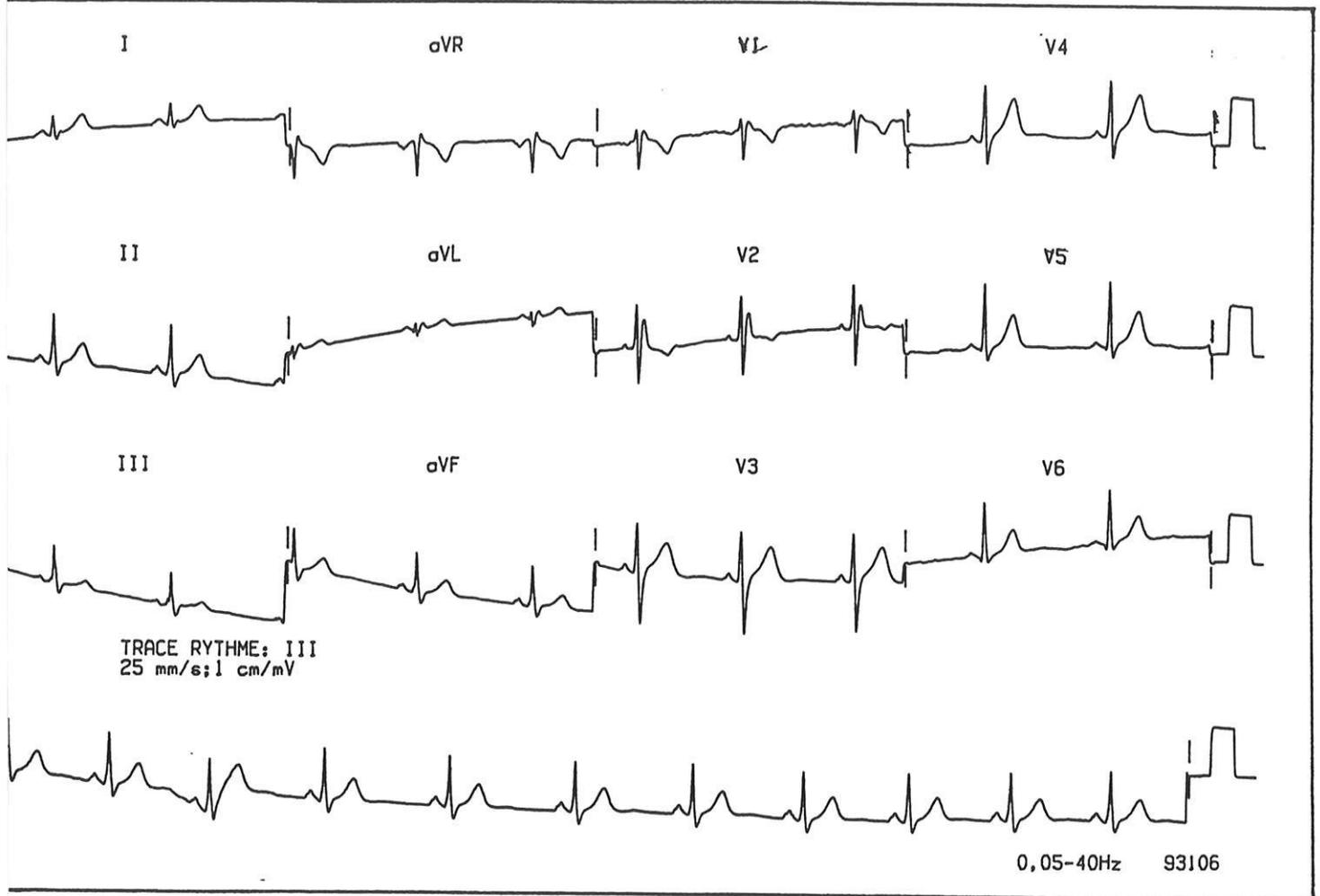
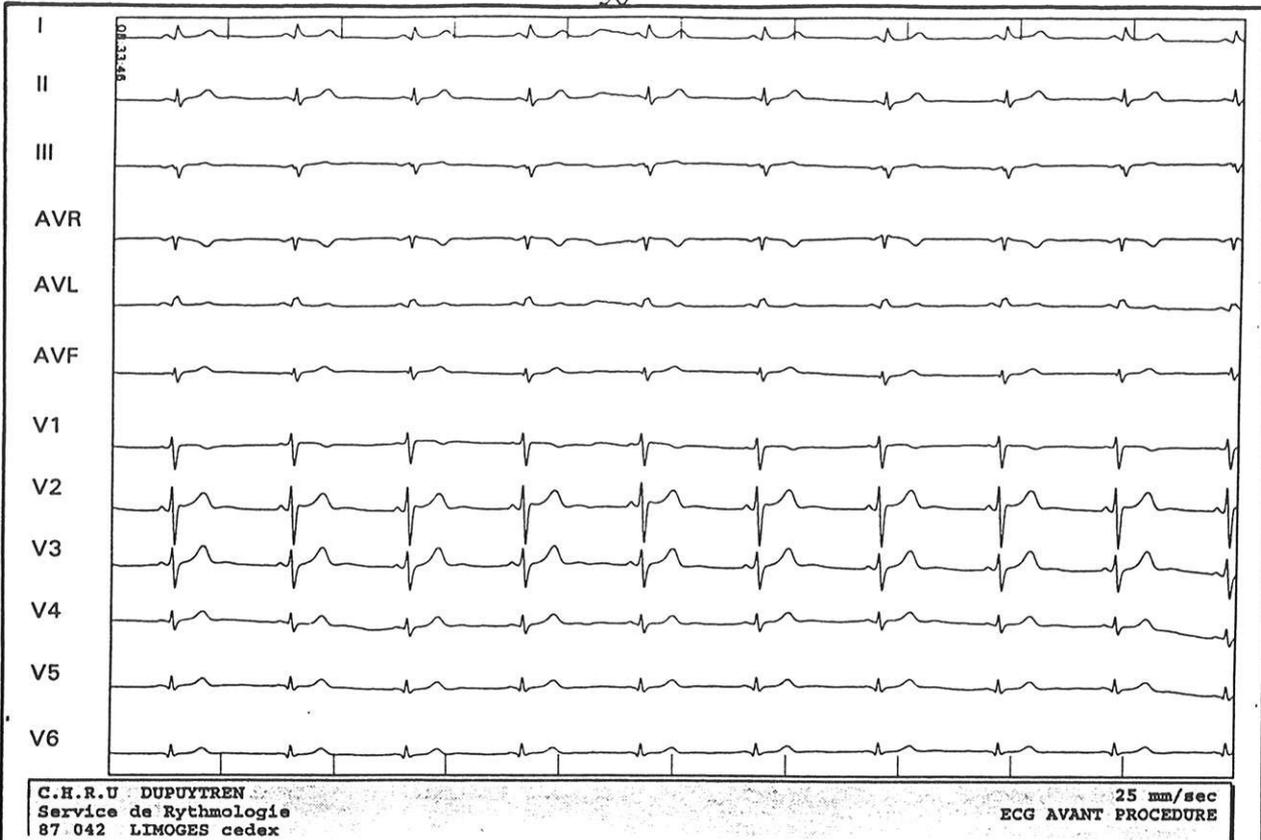


Fig .3. Frère de la victime

ECG de surface : bloc de branche droit incomplet avec un sus décalage du segment ST dans les dérivations V1 et V2

a)



b)



Fig.4 .Tante de la victime (ECG de surface)

a) Tracé normal

b) Apparition d' un bloc de branche droit incomplet, sans trouble de la repolarisation, lors de son hospitalisation avant la réalisation des tests pharmacologiques.

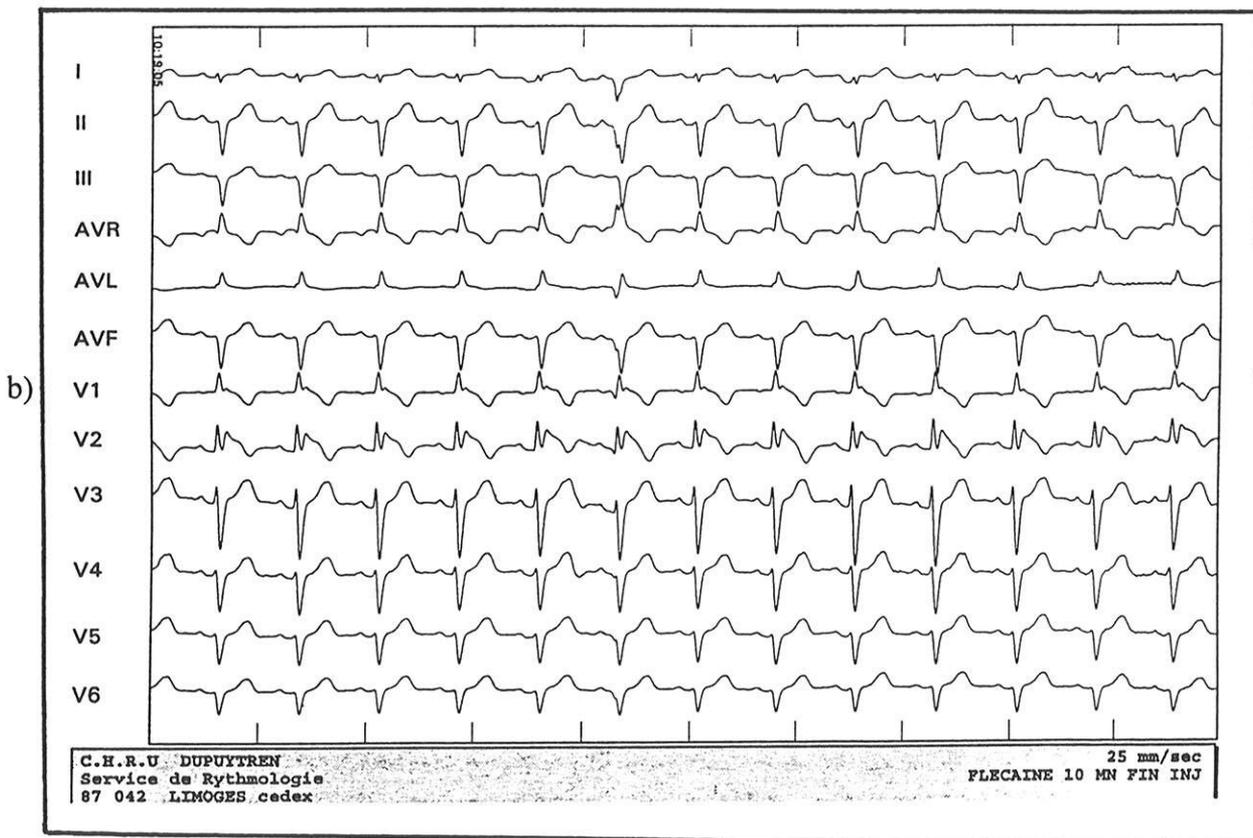
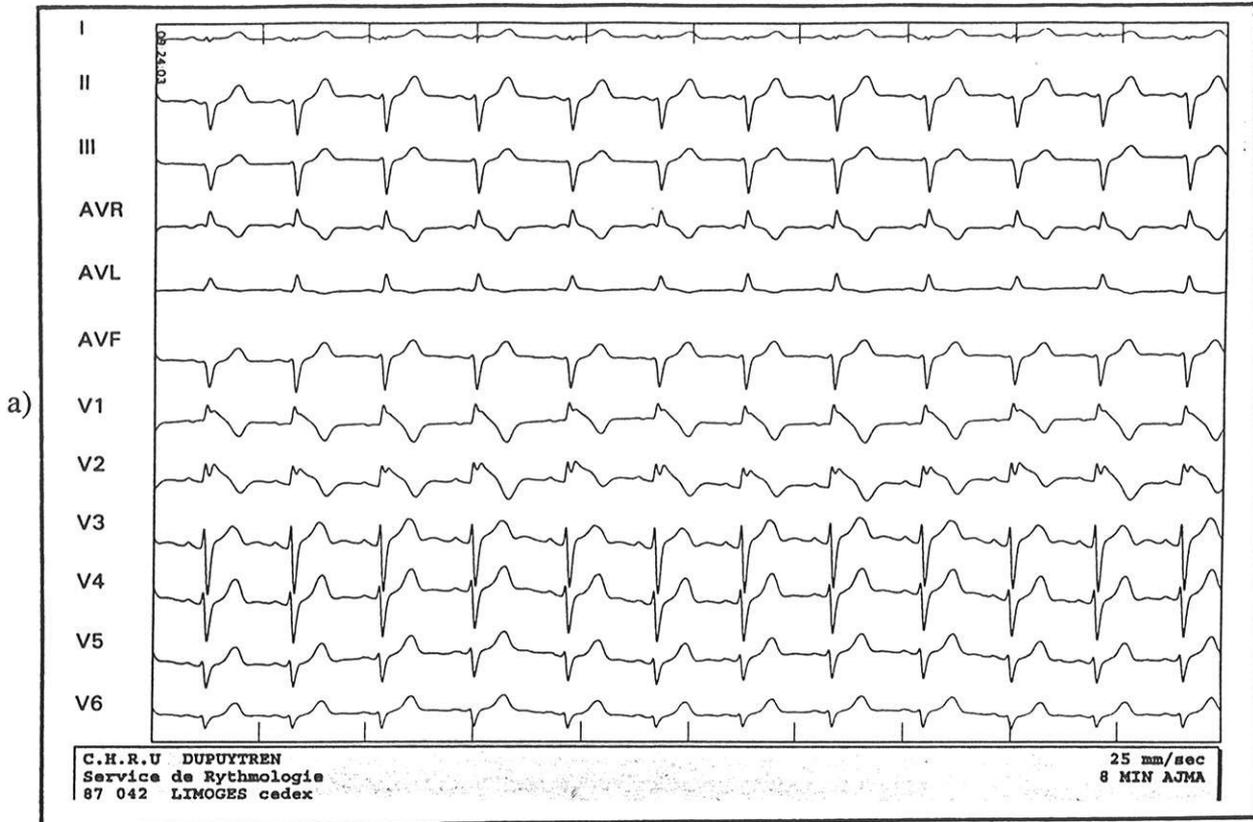


Fig.5. Tante de la victime (ECG de surface) :

a) test à l'ajmaline positif avec ECG enregistré 8 mn après le début de l'injection.

b) test à la flécaïnamide positif avec ECG enregistré à 10 mn après le début de l'injection.

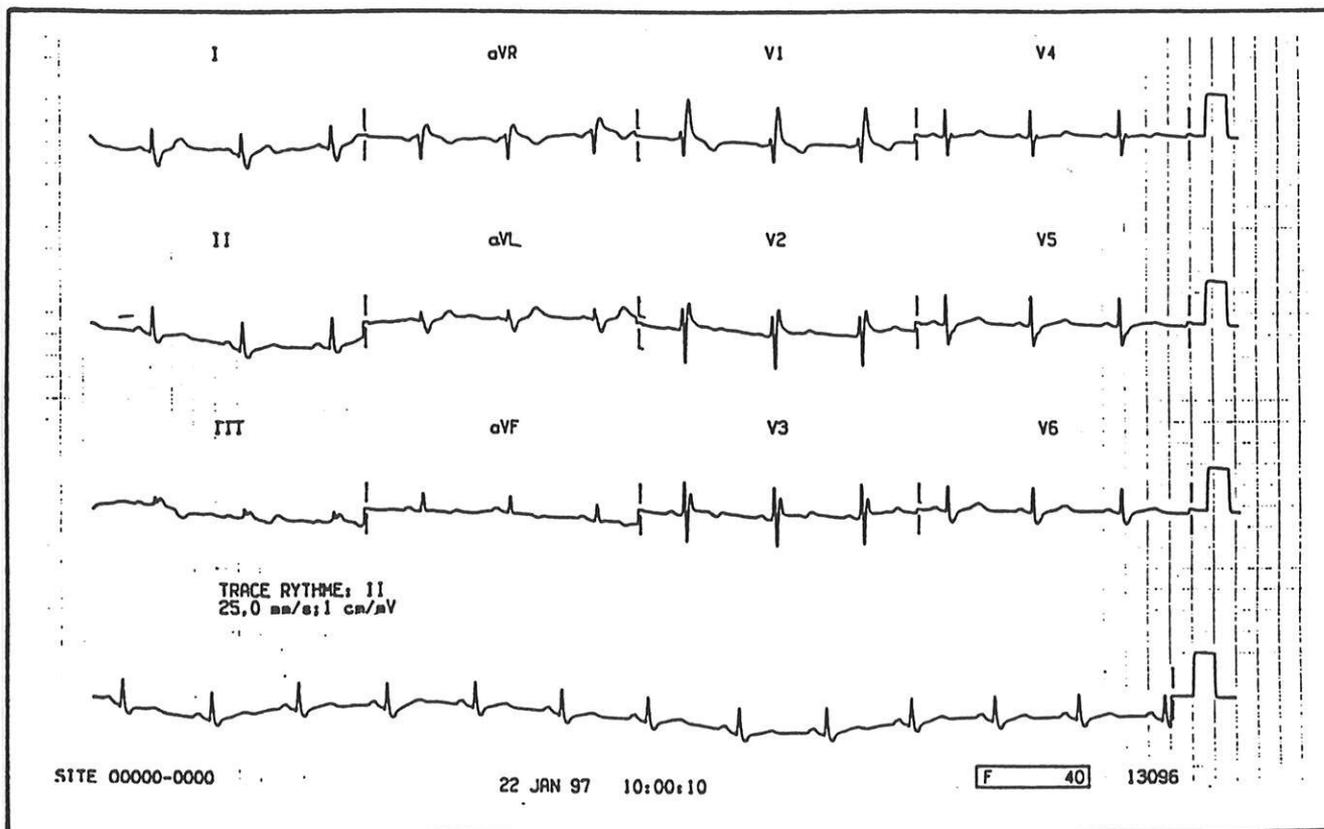
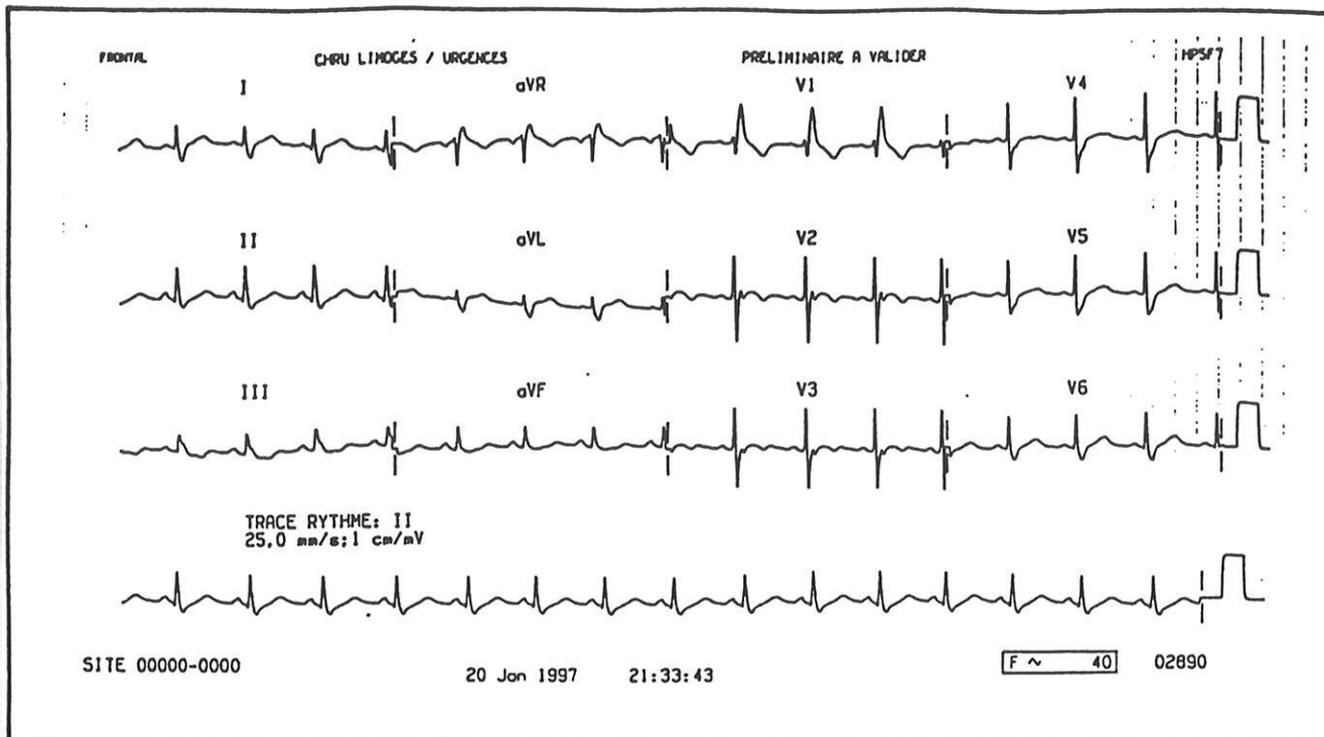


Fig.6. M.T. (ECG de surface) :

- Tracé enregistré lors de sa première hospitalisation en 1999 : rythme sinusal avec un bloc de branche droit complet.
- ECG au cours de la même hospitalisation de 48 heures plus tard : persistance du bloc de branche droit complet avec apparition d'un sus-décalage du segment ST, convexe, en V2 et V3.

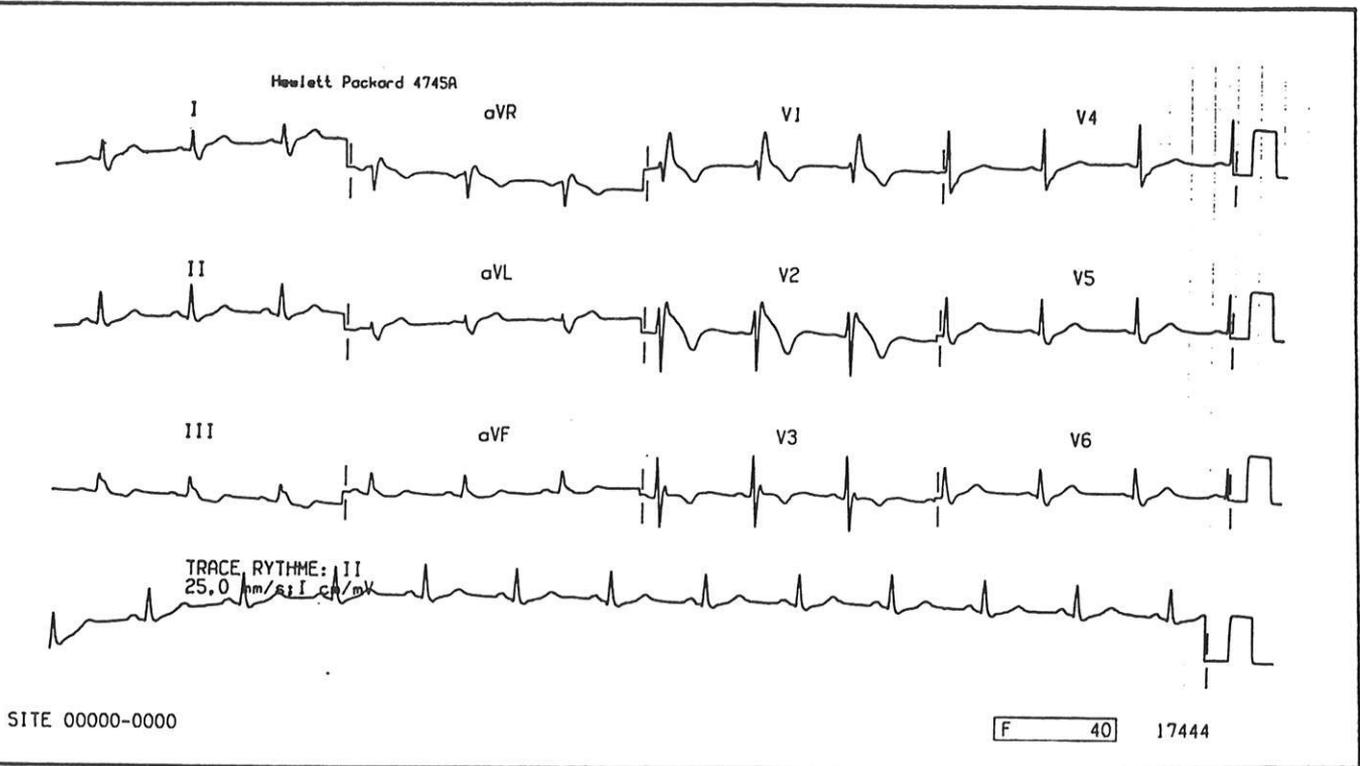


Fig.7 M.T. (ECG de surface) :

Tracé typique du syndrome de Brugada avec sus-décalage du segment ST dans les dérivation V1 , V2.

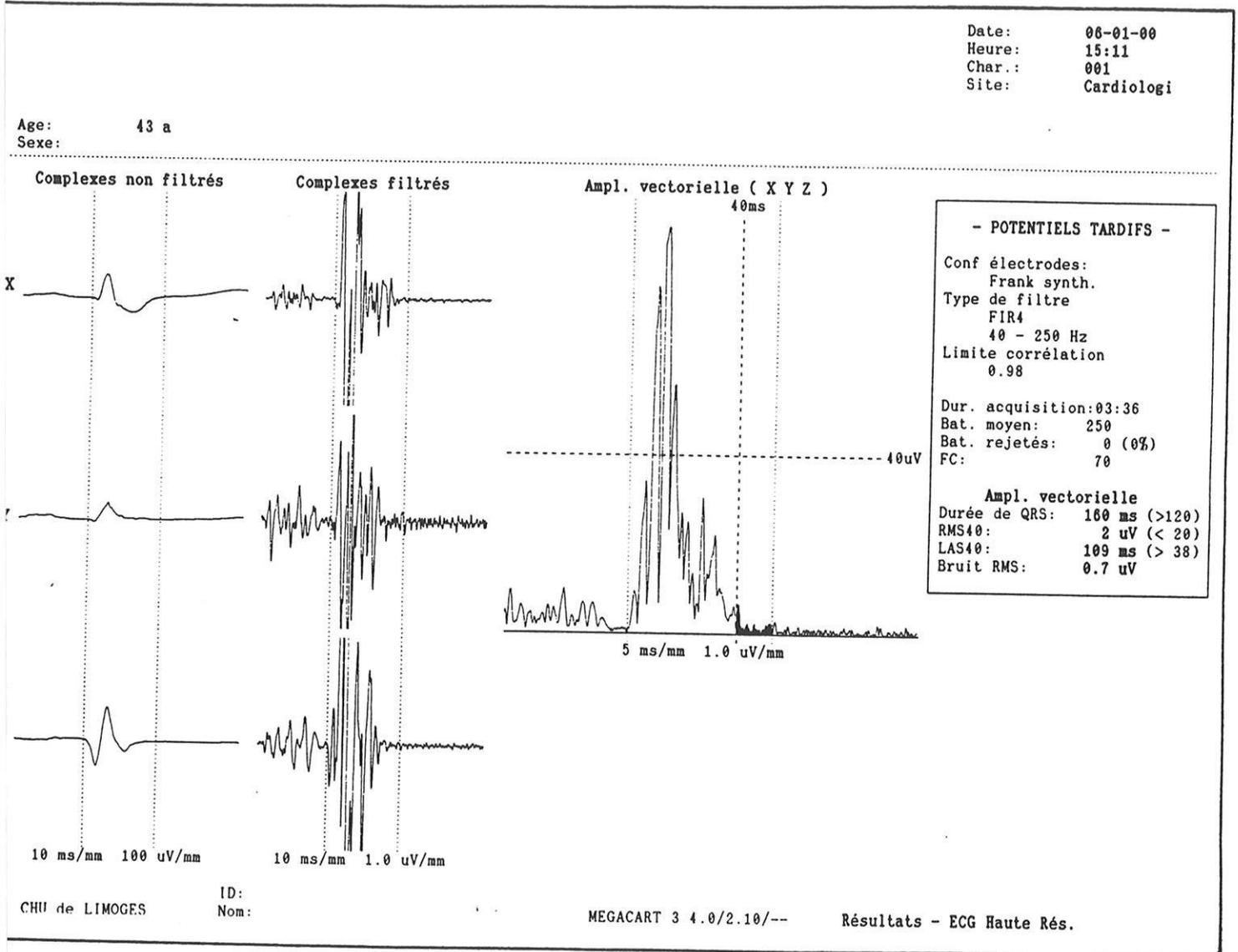


Fig. 8. M.T. :

Positivité des potentiels tardifs pour 2 critères (mais présence d'un bloc de branche).

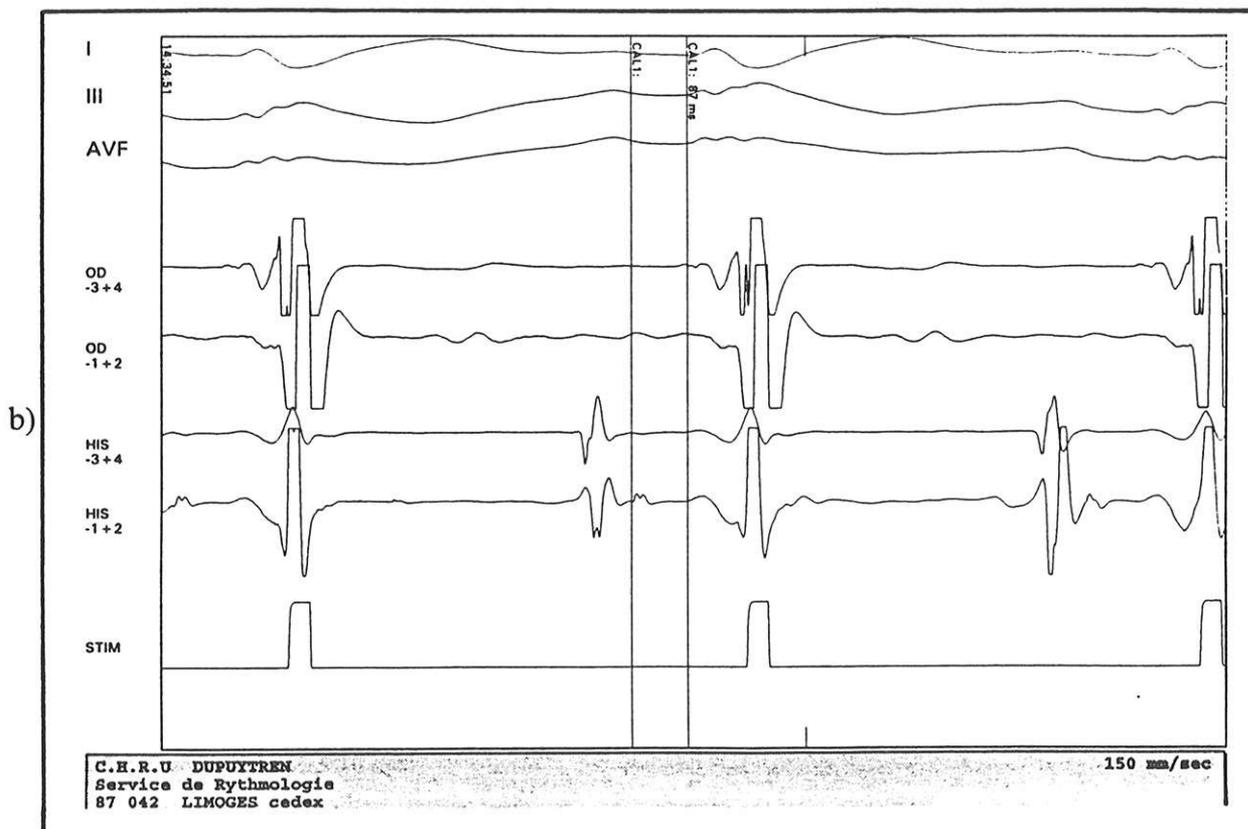
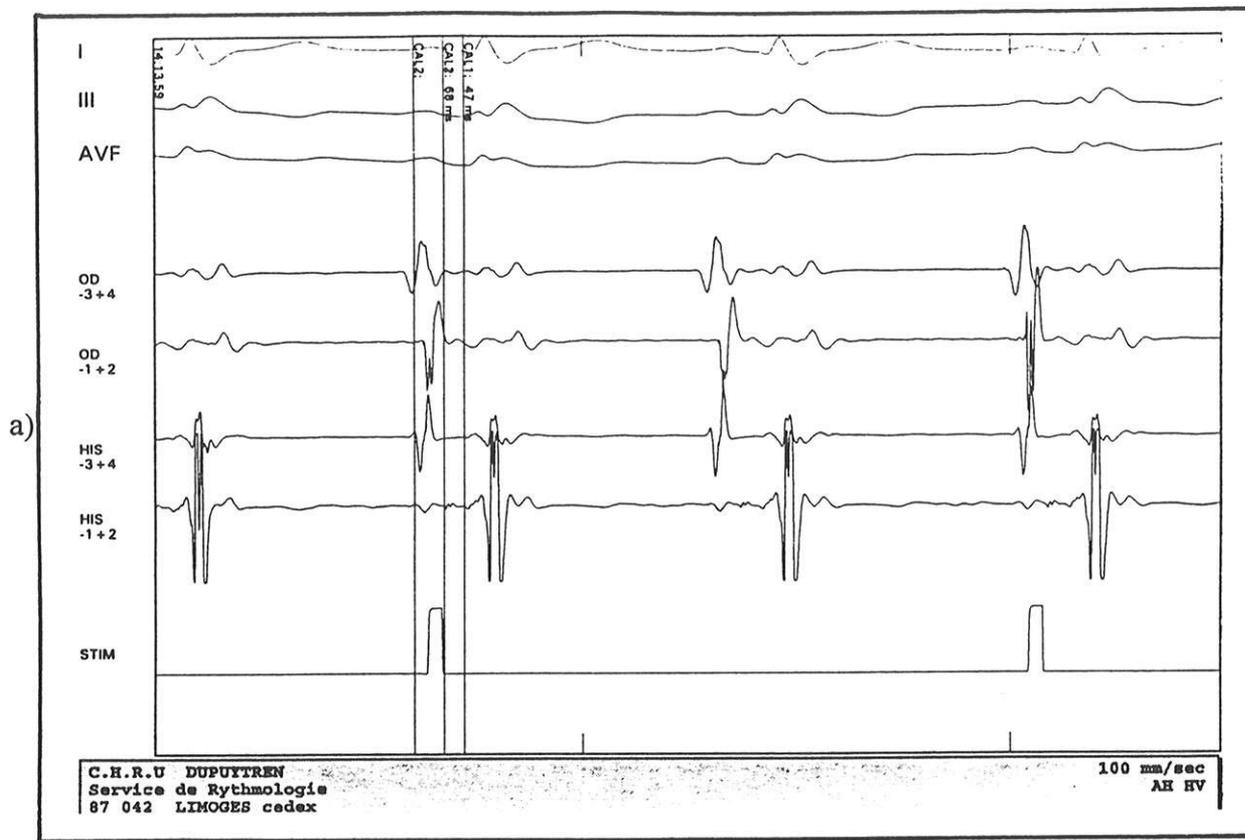


Fig.9. M.T. (Tracés endocavitaires):

a) Etat basal : espaces AH et HV.

b) HV franchement anormal sous ajmaline à 87 msec.



Fig.10. M.T. (ECG de surface) :

Positivité du test à l'ajmaline : majoration du sus-décalage du segment ST en V1 et V2, typique du syndrome de Brugada

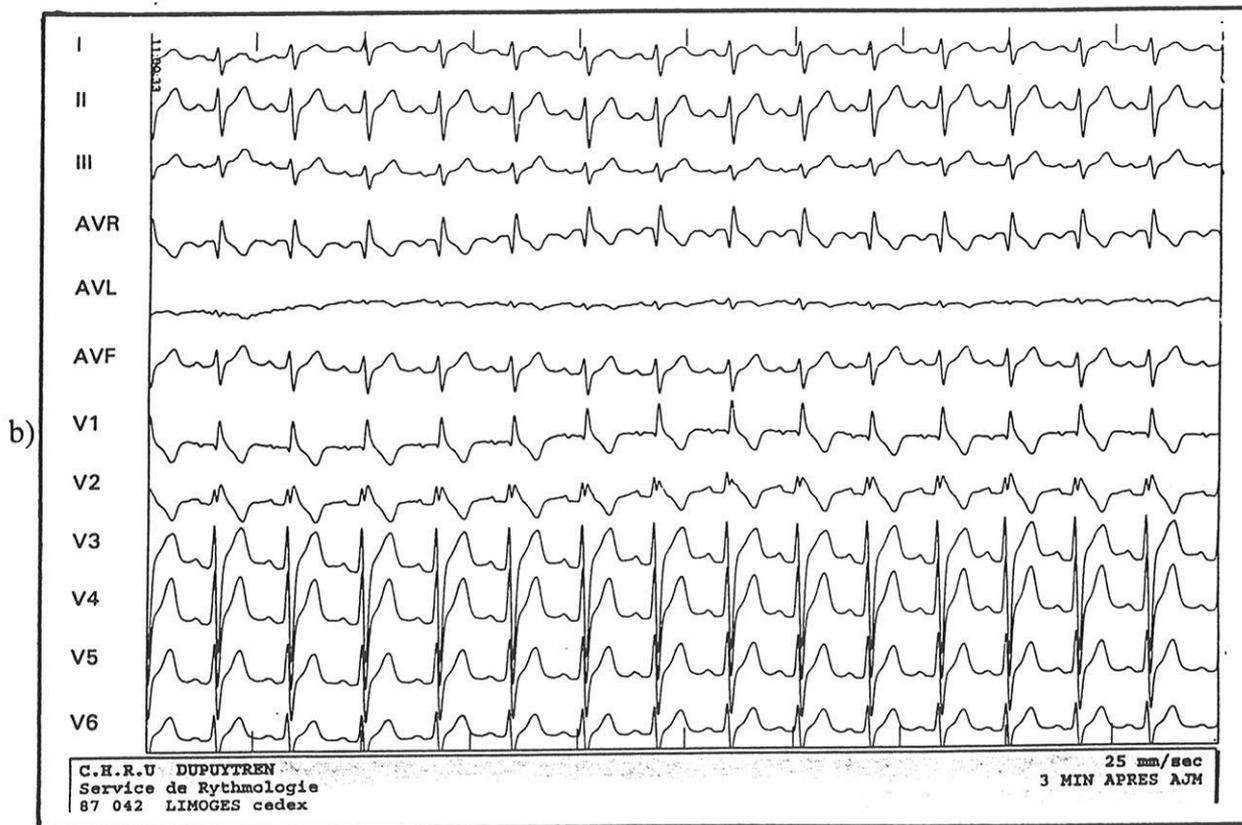
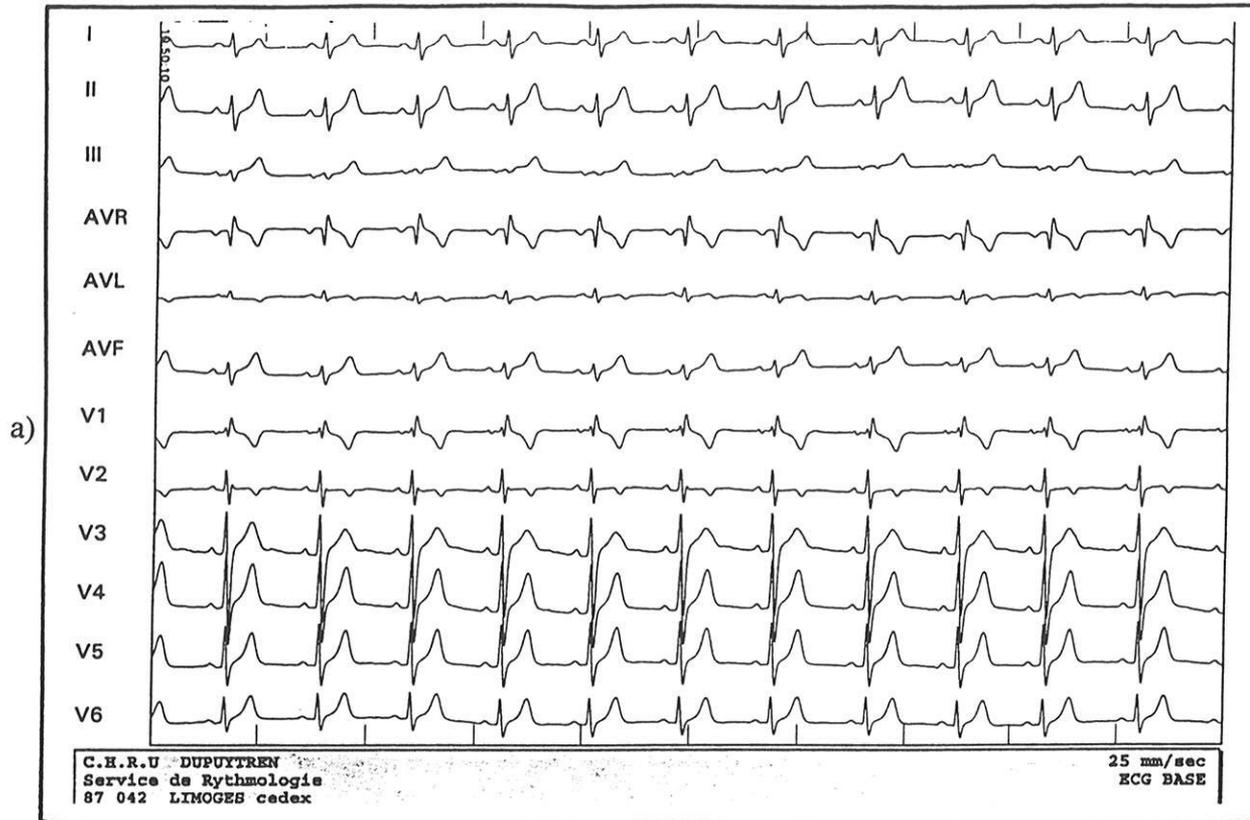


Fig. 12. Fils aîné de M.T. (ECG de surface) :

- a) Tracé montrant un rythme sinusal et un bloc de branche droit complet.
- b) Test à l'ajmaline positif.

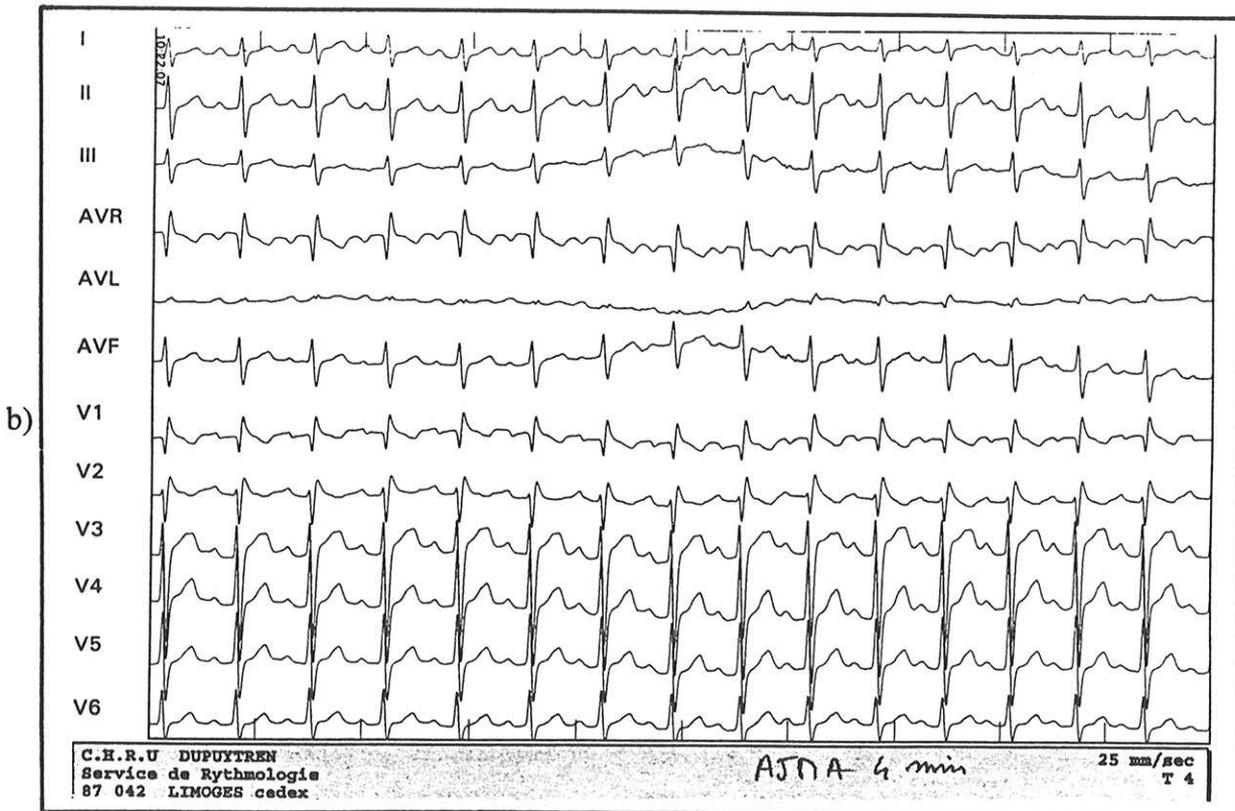
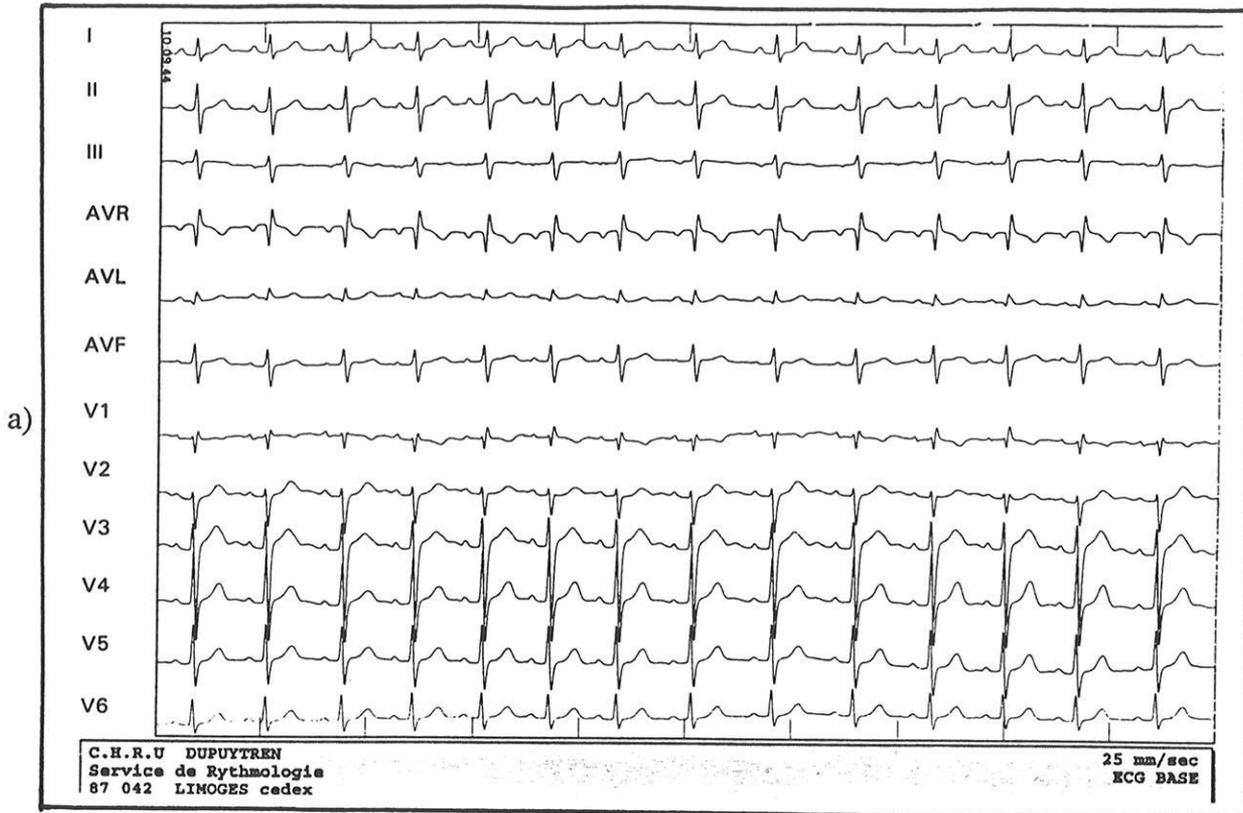


Fig. 13. Fils cadet de M.T. (ECG de surface) :

- a) Tracé en rythme sinusal avec bloc de branche droit incomplet.
- b) Test à l'ajmaline positif.

**TABLE DES
MATIERES**

INTRODUCTION	p 13
RAPPEL	p 15
I. la mort subite cardiaque	p 16
I.1. Epidémiologie	p 16
I.2. Mécanisme des morts subites	p 17
I.3. Etiologies	p 18
I.3.1. Mort subite sur cardiopathie organique	p 18
I.3.2. Mort subite sans cardiopathie décelable	p 18
II. le syndrome de brugada	p 18
II.1. Définition	p 18
II.2. Clinique	p 19
II.3. Electrocardiogramme de surface	p 19
II.4. Electro-physiopathologie	p 19
II.5. Diagnostic positif	p 20
II.6. Diagnostic différentiel	p 22
II.6.1. Dysplasie arythmogène du ventricule droit	p 22
II.6.2. Syndrome du QT long	p 22
II.7. Traitements et résultats	p 24
DESCRIPTION DES CAS CLINIQUES	p 25
I. famille 1	p 26
I.1. Histoire clinique	p 26
I.2. Examens complémentaires	p 26
I.3. Evolution	p 27
I.4. Enquête familiale	p 27
I.4.1. Les parents	p 27
I.4.2. Le frère	p 27

I.4.3. La tante	p 27
II. famille 2	p 28
II.1. Histoire clinique	p 28
II.2. examens complémentaires	p 28
II.3. Traitement	p 29
II.4. Enquête familiale	p 29
II.4.1. Le fils aîné	p 29
II.4.2. Le fils cadet	p 30
DISCUSSION	p 31
I. Epidémiologie	p 32
II. Physiopathologie	p 32
III. Etude génétique	p 36
IV. bilan électrophysiologique	p 39
IV.1. Tests pharmacologiques ; méthodologie ambulatoire	p 39
IV.2. Etude électrophysiologique	p 40
V. déroulement de l'enquête familiale	p 40
V.1. Arbre généalogique	p 40
V.2. Dépistage de sujets atteints	p 41
VI. conduite à tenir devant le syndrome	p 41
CONCLUSIONS	p 44
BIBLIOGRAPHIE	p 46
ANNEXES	p 51

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

RESUME

La prévention de la mort subite cardiaque a toujours été une préoccupation du monde médical. Le syndrome de Brugada, affection récente, décrite pour la première fois en 1986 en est une des étiologies.

Il se définit par la survenue de syncopes ou de morts subites par fibrillation ventriculaire en dehors de toute anomalie anatomique cardiaque préexistante. L'ECG est, par définition, pathologique avec un retard droit accompagné d'un sus-décalage caractéristique de V1 à V3 mais peut être également normal.

Le syndrome de Brugada est une maladie héréditaire autosomique dominante liée à plusieurs mutations sur le gène SCN5A, situé sur le chromosome 3, codant pour le canal sodique cardiaque à l'origine de troubles conductifs.

La prévalence du syndrome de Brugada oscille entre 4 et 12% des morts subites et toucherait préférentiellement l'homme. Son incidence semble faible en Europe par opposition aux pays d'Asie du Sud Est.

La variabilité des modifications électriques, les antécédents familiaux fréquemment retrouvés chez les victimes, nous incitent à pratiquer une enquête familiale.

Nous rapportons 2 cas familiaux, l'un découvert à l'occasion d'une mort subite d'un adolescent et l'autre découvert à l'électrocardiogramme de surface lors d'une hospitalisation pour syncope.

Des tests pharmacologiques à l'ajmaline ou à la flécaïnamide sont indispensables pour authentifier le syndrome que l'on soit symptomatique ou asymptomatique. Les médicaments antiarythmiques (amiodarone et/ou propranolol) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité ; seule l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable constitue une thérapeutique efficace préventive du syndrome, au regard de son redoutable pronostic, dans l'attente de la découverte d'une molécule spécifique (4 aminopyridine).

Mots clés :

Mort subite, Brugada, trouble du rythme ventriculaire.