

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2011

THESE N°...

**SYNDROME DE BRUGADA : REVUE DE LA LITTERATURE ET ROLE DU MEDECIN  
GENERALISTE AU TRAVERS DE CAS CLINIQUES**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2011

PAR

Monsieur Mathieu LAUMOND

Né le 28 Avril 1980 à Saint Yrieix La Perche

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

Président

Monsieur le Professeur Emérite Claude PIVA

Juge

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Juge

Monsieur le Docteur Patrick BLANC

Membre invité

Monsieur le Docteur Gérard BESSEDE

Directeur de Thèse



**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2011

THESE N°...

**SYNDROME DE BRUGADA : REVUE DE LA LITTERATURE ET ROLE DU MEDECIN  
GENERALISTE AU TRAVERS DE CAS CLINIQUES**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2011

PAR

Monsieur Mathieu LAUMOND

Né le 28 Avril 1980 à Saint Yrieix La Perche

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur Patrice VIROT

Président

Monsieur le Professeur Emérite Claude PIVA

Juge

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Juge

Monsieur le Docteur Patrick BLANC

Membre invité

Monsieur le Docteur Gérard BESSEDE

Directeur de Thèse

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques  
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :**

(C.S.= Chef de Service)

|  |   |
|--|---|
| ACHARD Jean-Michel                     | Physiologie                                 |
| ADENIS Jean-Paul (C.S.)                | Ophtalmologie                               |
| ALAIN Sophie                           | Bactériologie-Virologie                     |
| ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)            | Néphrologie                                 |
| ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S.) | Médecine Interne                            |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S.)                | Chirurgie orthopédique et Traumatologie     |
| AUBARD Yves (C.S.)                     | Gynécologie-Obstétrique                     |
| BEAULIEU Pierre                        | Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale |
| BEDANE Christophe                      | Dermatologie-Vénérologie                    |
| BERTIN Philippe (C.S.)                 | Thérapeutique                               |

|   |   |
|---|---|
| BESSEDE Jean-Pierre (C.S.)                      | Oto-Rhino-Laryngologie                      |
| BONNAUD François                                | Pneumologie                                 |
| BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)                   | Dermatologie-Vénérologie                    |
| BORDESSOULE Dominique (C.S.)                    | Hématologie ; Transfusion                   |
| CHARISSOUX Jean-Louis                           | Chirurgie orthopédique et traumatologie     |
| CLAVERE Pierre (C.S.)                           | Radiothérapie                               |
| CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)                      | Psychiatrie d'Adultes                       |
| COGNE Michel (C.S.)                             | Immunologie                                 |
| COLOMBEAU Pierre                                | Urologie                                    |
| CORNU Elisabeth                                 | Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire   |
| COURATIER Philippe                              | Neurologie                                  |
| DANTOINE Thierry (C.S.)                         | Gériatrie et Biologie du vieillissement     |
| DARDE Marie-Laure (C.S.)                        | Parasitologie et Mycologie                  |
| DAVIET Jean-Christophe                          | Médecine Physique et Réadaptation           |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel <b>SUR 31.08.2011</b> | Pédiatrie                                   |
| DENIS François <b>SUR 31.08.2011</b>            | Bactériologie-Virologie                     |
| DESSPORT Jean-Claude                            | Nutrition                                   |
| DRUET-CABAGNAC Michel (C.S.)                    | Medecine et Santé du travail                |
| DUMAS Jean-Philippe (C.S.)                      | Urologie                                    |
| DUMONT Daniel <b>SUR 31.08.2012</b>             | Médecine et Santé du travail                |
| ESSIG Marie                                     | Néphrologie                                 |
| FEISS Pierre <b>SUR 31.08.2013</b>              | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| FEUILLARD Jean (C.S.)                           | Hématologie                                 |

|  |   |
|--|---|
| FOURCADE Laurent                               | Chirurgie Infantile                         |
| GAINANT Alain (C.S.)                           | Chirurgie Digestive                         |
| GAROUX Roger (C.S.)                            | Pédopsychiatrie                             |
| GASTINNE Hervé (C.S.)(Retraite au 04.10.2010)  | Réanimation Médicale                        |
| GUIGONIS Vincent                               | Pédiatrie                                   |
| JACCARD Arnaud                                 | Hématologie                                 |
| JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile                 | Immunologie                                 |
| LABROUSSE François (C.S.)                      | Anatomie et Cytologie Pathologiques         |
| LACROIX Philippe                               | Médecine Vasculaire                         |
| LASKAR Marc (C.S.)                             | Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire   |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S.)                  | Pédiatrie                                   |
| MABIT Christian                                | Anatomie                                    |
| MAGY Laurent                                   | Neurologie                                  |
| MARQUET Pierre                                 | Pharmacologie Fondamentale                  |
| MATHONNET Muriel                               | Chirurgie Digestive                         |
| MAUBON Antoine                                 | Radiologie et Imagerie Médicale             |
| MELLONI Boris (C.S.)                           | Pneumologie                                 |
| MERLE Louis                                    | Pharmacologie Clinique                      |
| MONTEIL Jacques (C.S.)                         | Biophysique et Médecine Nucléaire           |
| MOREAU Jean-Jacques (C.S.)                     | Neurochirurgie                              |
| MOULIES Dominique (C.S.) <b>SUR 31.08.2013</b> | Chirurgie Infantile                         |
| MOUNAYER Charbel                               | Radiologie et Imagerie Médicale             |
| NATHAN-DENISOT Nathalie (C.S.)                 | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |

|  |  |
|--|--|
| PARAF François                             | Anatomie et Cytologie Pathologiques                  |
| PLOY Marie-Cécile (C.S.)                   | Bactériologie-Virologie                              |
| PREUX Pierre-Marie<br>Prévention           | Epidémiologie, Economie de la Santé et<br>Prévention |
| ROBERT Pierre-Yves                         | Ophtalmologie  |
| SALLE Jean-Yves (C.S.)                     | Médecine Physique et Réadaptation                    |
| SAUTEREAU Denis (C.S.)                     | Gastro-entérologie, Hépatologie                      |
| SAUVAGE Jean-Pierre <b>SUR 31.08.2011</b>  | Oto-rhino-laryngologie                               |
| STURTZ Franck (C.S.)                       | Biochimie et Biologie Moléculaire                    |
| TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre              | Endocrinologie-Diabète-Maladies endocriniennes       |
| TREVES Richard                             | Rhumatologie   |
| TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)              | Cancérologie   |
| VALLAT Jean-Michel (C.S.)                  | Neurologie   |
| VALLEIX Denis (C.S.)                       | Anatomie-Chirurgie générale                          |
| VANDROUX Jean-Claude <b>SUR 31.08.2011</b> | Biophysique et Médecine Nucléaire                    |
| VERGNENEGRE Alain (C.S.)                   | Epidémiologie-Economie de la Santé-Prévention        |
| VIDAL Elisabeth (C.S.)                     | Médecine Interne                                     |
| VIGNON Philippe                            | Réanimation Médicale                                 |
| VIROT Patrice (C.S.)                       | Cardiologie  |
| WEINBRECK Pierre (C.S.)                    | Maladies Infectieuses                                |
| YARDIN Catherine (C.S.)                    | Cytologie et Histologie                              |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| AJZENBERG Daniel              | Parasitologie-Mycologie                              |
| ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.) | Physiologie  |
| BOURTHOUMIEU Sylvie           | Cytologie et Histologie                              |
| BOUTEILLE Bernard             | Parasitologie-Mycologie                              |
| CHABLE Hélène                 | Biochimie et Biologie Cellulaire                     |
| DURAND-FONTANIER Sylvaine     | Anatomie-Chirurgie digestive                         |
| ESCLAIRE Françoise            | Biologie Cellulaire                                  |
| FUNALOT Benoit                | Biochimie et Biologie Moléculaire                    |
| HANTZ Sébastien               | Bactériologie-Virologie                              |
| LAROCHE Marie-Laure           | Pharmacologie Clinique                               |
| LE GUYADER Alexandre          | Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire            |
| MARIN Benoît                  | Epidémiologie, économie de la santé et<br>prévention |
| MOUNIER Marcelle              | Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière         |
| PICARD Nicolas                | Pharmacologie Fondamentale                           |
| QUELVEN-BERTIN Isabelle       | Biophysique et Médecine Nucléaire                    |
| TERRO Faraj                   | Biologie Cellulaire                                  |
| VERGNE-SALLE Pascale          | Thérapeutique  |
| VINCENT François              | Pneumologie  |

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

CAIRE François

Neurochirurgie

**P.R.A.G**

GAUTIER Sylvie

Anglais

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel

Médecine générale

BUISSON Jean-Gabriel

Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS**

DUMOITIER Nathalie

Médecine générale

MENARD Dominique

Médecine générale

PREVOST Martine

Médecine générale

## REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Patrice VIROT*

*Professeur des Universités de Cardiologie*

*Médecin des Hôpitaux*

*Chef de service*

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie de vos conseils et de votre présence. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Emérite Claude PIVA*

*Professeur Emérite des Universités de Médecine Légale*

*Ancien Chef de service des Urgences*

*Interne aux Urgences, j'ai pu bénéficier de votre aide à la formation médicale. Pour ceci et pour avoir accepté de juger ce travail, soyez assuré de mon estime et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL*

*Professeur des Universités de Biophysique et Médecine Nucléaire*

*Chef de Service*

*Pour avoir accepté spontanément et avec gentillesse de juger ce travail, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Docteur Patrick BLANC*

*Médecin des Hôpitaux*

*Pour vos conseils, votre aide précieuse dans le choix des dossiers cliniques, et pour avoir accepté de juger ce travail, soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Docteur Gérard BESSEDE*

*Médecin des Hôpitaux*

*Chef de service*

*Travailler à vos côtés pendant un an fut riche d'enseignements. Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse. Pour votre soutien, vos conseils, votre aide précieuse ainsi que pour l'année que j'ai passée dans votre service, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*

*Je dédie ce travail*

*A Stéphanie, source infinie d'inspiration et d'apaisement.*

*A mes parents que je remercie pour leur soutien et les valeurs qu'ils m'ont transmises.*

*A ma sœur Virginie et à toute sa famille, Pierre, Louis, Clara et Juliette*

*A mes grands-mères et grand-père*

*A tous les membres de ma famille*

*Recevez tout mon amour*

*A tous ceux qui ont marqué mon parcours,*

*Au docteur Bruno CONQUET,*

*Au docteur Jean DUTEILLE,*

*Au docteur Martine PREVOST*

*Pour m'avoir donné goût à la médecine générale*

*Au docteur André SALDARKHAN,*

*Au docteur Vincent SAUGET,*

*Au docteur Jean-François CUEILLE,*

*Aux médecins de l'équipe SOS MEDECINS de Limoges,*

*Au personnel du service des Urgences du CHU de Limoges,*

*Au personnel du service de Cardiologie du CH de Guéret,*

*Au personnel du service de Pédiatrie du CH de Brive-La-Gaillarde,*

*Au personnel du service de médecine interne du CH de Saint-Junien,*

*Aux secrétaires de Cardiologie pour leur aide et leur gentillesse,*

*A mes amis,*

*Vincent (merci pour ta patte « informatique ») et Annabel, Rémy et Marion, Nico et Sophie,  
JB et Aline, Cécile et Jérémy, Thibault et Marie, Julien et Sophie, Dav et Manu, François et  
Magalie, Blav et Marion, Benoît et Ophélie, Aurélie et Olivier, Pierre B et Vanessa, Pierre P,  
Axel et Eva, Céline et Cédric, Hassan, Manu, Yann et Ludivine, Yannis et Cathy, Brice L,  
Brice C et Gaëlle, Jean-Louis, Jérôme, Jérémy, Thomas et à tous ceux que je risque  
d'oublier...*

# SOMMAIRE

|              |  |                  |
|--------------|--|------------------|
| <b>1</b>     | <b><u>INTRODUCTION .....</u></b>                                     | <b><u>20</u></b> |
| <b>2</b>     | <b><u>RAPPELS ET MISE A JOUR SUR LE SYNDROME DE BRUGADA.....</u></b> | <b><u>21</u></b> |
| <b>2.1.</b>  | <b>DEFINITION ET HISTORIQUE.....</b>                                 | <b>21</b>        |
| <b>2.2.</b>  | <b>EPIDEMIOLOGIE .....</b>   | <b>23</b>        |
| 2.2.1        | AGE .....  | 23               |
| 2.2.2        | SEXE.....  | 23               |
| 2.2.3        | GEOGRAPHIE .....   | 24               |
| 2.2.4        | ENVIRONNEMENT.....   | 24               |
| 2.2.5        | EPIDEMIOLOGIE DES ANOMALIES ECG.....                                 | 24               |
| <b>2.3.</b>  | <b>PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>   | <b>25</b>        |
| 2.3.1        | ELECTROPHYSIOLOGIE CARDIAQUE.....                                    | 25               |
| 2.3.1.1      | Bases de l'excitabilité de la membrane cellulaire cardiaque .....    | 25               |
| 2.3.1.1.1    | Polarisation membranaire.....  | 25               |
| 2.3.1.1.2    | Dépolarisation .....   | 25               |
| 2.3.1.1.3    | Repolarisation .....   | 26               |
| 2.3.1.2      | Potentiel d'action .....   | 26               |
| 2.3.1.3      | Propriétés électriques des cellules cardiaques .....                 | 28               |
| 2.3.1.3.1    | Automatisme .....  | 28               |
| 2.3.1.3.2    | Excitabilité et période réfractaire.....                             | 28               |
| 2.3.1.3.3    | Conductivité .....   | 29               |
| <b>2.3.2</b> | <b>PHYSIOPATHOLOGIE DES ANOMALIES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES.....</b>   | <b>30</b>        |
| 2.3.2.1      | Aspect normal.....   | 30               |
| 2.3.2.2      | Anomalies électrocardiographiques dans le syndrome de Brugada.....   | 30               |
| 2.3.3        | PHYSIOPATHOLOGIE ARYTHMIQUE.....                                     | 33               |
| 2.3.3.1      | Phénomène de réentrée .....  | 33               |
| 2.3.3.2      | Arythmogénèse dans le syndrome de Brugada.....                       | 33               |
| 2.3.4        | ASPECTS GENETIQUES .....   | 36               |
| 2.3.4.1      | Tests génétiques.....  | 36               |
| 2.3.4.2      | Spécificités du syndrome de Brugada .....                            | 37               |
| <b>2.4.</b>  | <b>DIAGNOSTIC .....</b>  | <b>38</b>        |
| 2.4.1        | ELEMENTS CLINIQUES.....  | 38               |

|   |                  |
|---|------------------|
| 2.4.2 ASPECTS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES .....   | 39               |
| 2.4.2.1 Description .....   | 39               |
| 2.4.2.2 Facteurs modificateurs de l'aspect ECG .....                                      | 40               |
| 2.4.3 DIAGNOSTICS DIFFERENCIAELS DU SUS-DECALAGE DU SEGMENT ST .....                      | 42               |
| 2.4.4 TEST PHARMACOLOGIQUE .....  | 43               |
| 2.4.4.1 Principe .....  | 43               |
| 2.4.4.2 Réalisation .....   | 44               |
| 2.4.5 TEST GENETIQUE DIAGNOSTIQUE .....   | 46               |
| 2.4.6 AUTRES EXPLORATIONS UTILES.....   | 46               |
| 2.4.6.1 La stimulation ventriculaire droite programmée .....                              | 46               |
| 2.4.6.2 L'électrocardiogramme moyenné haute amplification.....                            | 47               |
| 2.4.6.3 Examens ayant pour but d'éliminer une cardiopathie structurelle .....             | 47               |
| 2.4.7 CRITERES DIAGNOSTIQUES.....   | 48               |
| <b>2.5. TRAITEMENT .....</b>  | <b>48</b>        |
| 2.5.1 PRONOSTIC.....  | 48               |
| 2.5.2 DEFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE .....  | 50               |
| 2.5.2.1 Principe.....   | 50               |
| 2.5.2.2 Indications. ....   | 51               |
| 2.5.3 PERSPECTIVES PHARMACOLOGIQUES .....   | 51               |
| 2.5.4 MESURES ASSOCIEES.....  | 53               |
| <b><u>3 CAS CLINIQUES .....</u></b>   | <b><u>54</u></b> |
| <b>3.1. CAS N°1.....</b>  | <b>54</b>        |
| <b>3.2. CAS N° 2 .....</b>  | <b>60</b>        |
| <b>3.3. CAS N° 3 .....</b>  | <b>63</b>        |
| <b>3.4. CAS N°4.....</b>  | <b>66</b>        |
| <b>3.5. CAS N°5.....</b>  | <b>67</b>        |
| <b><u>4 SYNTHESE ET DISCUSSION DES CAS CLINIQUES .....</u></b>                            | <b><u>69</u></b> |
| <b>4.1. SYNTHESE.....</b>   | <b>69</b>        |
| <b>4.2. DISCUSSION .....</b>  | <b>70</b>        |
| 4.2.1 L'ATTITUDE THERAPEUTIQUE : INTERET DE LA STIMULATION VENTRICULAIRE PROGRAMMEE ..... | 70               |
| 4.2.2 LA LEGITIMITE DES SYMPTOMES .....   | 72               |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.2.3 L'INFLUENCE DE LA FAMILLE .....                  | 73        |
| 4.2.4 LES COMPLICATIONS LIEES AU DAI .....             | 74        |
| <b>5 <u>ROLE DU MEDECIN GENERALISTE</u> .....</b>      | <b>76</b> |
| <b>5.1. PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE .....</b>        | <b>76</b> |
| 5.1.1 LE PATIENT APPAREILLE .....                      | 76        |
| 5.1.1.1 Complications psychopathologiques.....         | 76        |
| 5.1.1.2 Concept psychiatrique.....                     | 78        |
| 5.1.2 LE PATIENT NON APPAREILLE .....                  | 79        |
| <b>5.2. LE MALAISE : UN SYMPTOME PRIMORDIAL .....</b>  | <b>80</b> |
| 5.2.1 ETIOLOGIES .....                                 | 81        |
| 5.2.2 PRISE EN CHARGE DU PATIENT .....                 | 82        |
| <b>5.3. L'ELECTROCARDIOGRAMME : L'EXAMEN-CLE .....</b> | <b>84</b> |
| <b>5.4. LE BILAN FAMILIAL .....</b>                    | <b>84</b> |
| <b>6 <u>CONCLUSION</u> .....</b>                       | <b>86</b> |
| <b><u>LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES : .....</u></b>      | <b>87</b> |

LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

SERMENT D'HIPPOCRATE

RESUME

## TERMINOLOGIE

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**DAI** : Défibrillateur Automatique Implantable

**DHPLC** : Denaturing High Performance Liquid Chromatography

**ECG** : Electrocardiogramme

**GPD1-L** : Glycérol-3-phosphate déshydrogénase 1-like

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**SAMU** : Service d'Aide Médicale d'Urgence

**SSCP** : Single Strand Conformational Polymorphism

**SUDS** : Sudden Unexplained Death Syndrome

# 1 INTRODUCTION

Le syndrome de Brugada est une entité pathologique d'origine génétique affectant les canaux ioniques cardiaques et exposant le sujet à un risque majeur d'arythmies ventriculaires graves.

Ce syndrome doit son nom aux frères Josep et Pedro Brugada, cardiologues espagnols, qui ont mis en évidence en 1992 cette affection, « distincte » des fibrillations ventriculaires idiopathiques.

Depuis cette date, de nombreux travaux d'étude se succèdent afin d'optimiser le dépistage et la prise en charge des patients porteurs du syndrome. Malgré des avancées remarquables, en particulier dans la physiopathologie et le diagnostic, de nombreuses interrogations et incertitudes demeurent, à propos des indications thérapeutiques notamment.

La première partie de notre travail sera consacrée aux rappels et dernières mises à jour du syndrome de Brugada.

La deuxième partie nous amènera auprès de patients du CHU de Limoges souffrant de cette pathologie dont l'évocation permettra d'aborder, dans la troisième partie, différentes problématiques concernant la prise en charge thérapeutique.

Enfin, nous envisagerons dans la quatrième partie le rôle que peut tenir le médecin généraliste face au syndrome.

## **2 RAPPELS ET MISE A JOUR SUR LE SYNDROME DE BRUGADA**

### **2.1.Définition et historique**

Le syndrome de Brugada est une pathologie congénitale des canaux ioniques cardiaques comportant des signes électrocardiographiques spécifiques et un risque accru d'arythmies ventriculaires et de mort subite.

Cette canalopathie tire ses origines de la famille des fibrillations ventriculaires idiopathiques, dont elle est sortie en 1992 sous l'influence des frères Josep et Pedro Brugada. Ceux-ci avaient réalisé une étude multicentrique dont l'objectif était de présenter les données de 8 patients avec plusieurs épisodes de mort subite ressuscitée inexplicables par les maladies alors connues et dont les caractéristiques cliniques et électrocardiographiques communes, à type de sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites, laissaient supposer l'existence d'un syndrome distinct différent de la fibrillation ventriculaire idiopathique, dont la cause demeurait inconnue (1).

En fait, dans les années 80, une équipe italienne avait signalé plusieurs cas regroupant les caractéristiques cliniques et électrocardiographiques émises par les frères Brugada, mais elle avait conclu sur les données des examens complémentaires à une origine structurelle des troubles rythmiques (2).

Les frères Brugada ont été les premiers à émettre l'hypothèse d'une origine fonctionnelle en supposant que les mécanismes physiopathologiques pouvaient inclure « une dispersion significative de la réfractorité du tissu cardiaque ou le caractère extrême de la conduction anisotropique du système conducteur et du muscle ventriculaire ».

Le syndrome de Brugada a par la suite été rattaché aux points de vue clinique et électrocardiographique au syndrome de mort subite inexplicée ou SUDS, pathologie connue depuis longtemps au Japon et dans les pays d'Asie du Sud-est où elle est endémique.

Cette affection, dénommée Lai Tai ou « mort pendant le sommeil » en Thaïlande, Bangungut ou « gémissement et mort pendant le sommeil » dans les Philippines, Pokkuri ou « mort subite inexplicquée nocturne » au Japon, entraînait la mort pendant le sommeil d'hommes jeunes, en moyenne 33 ans, et en apparence bonne santé.

Très rapidement, le syndrome de Brugada est apparu comme une maladie pouvant être sporadique ou familiale. Les formes familiales représentant 40%, très vite l'hypothèse d'un caractère génétique a été avancée. Les nombreuses études familiales ont révélé que la maladie se transmet sur le mode autosomique dominant avec expressivité variable et pénétrance incomplète (3).

Historiquement, c'est en 1998 que Chen et al. ont mis en évidence les premières mutations associées au syndrome de Brugada sur le gène SCN5A (locus 3p21), codant pour la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque. Ce gène avait déjà été impliqué dans le syndrome du QT long congénital de type 3, pourvoyeur lui aussi d'arythmies cardiaques. Cette mutation a été retrouvée chez 18 à 30% des patients souffrant du syndrome de Brugada, laissant supposer qu'il s'agit d'une affection génétique hétérogène (4) (*Annexes 1 et 2*).

Entre 2007 et 2009, quatre nouvelles anomalies génétiques associées au syndrome de Brugada ont été mises en évidence :

- Mutation A 280 V de la GPD1-L mise en évidence par London et al., entraînant une perte de fonction du canal sodique (5).
- Mutations des gènes CACNA1c et CACNB2b codant pour un canal calcique.
- Mutation du gène KCNE3 codant pour la sous-unité bêta du canal potassique responsable du courant sortant potassique transitoire Ito.
- Depuis, des anomalies au niveau des gènes SCN3B et SCN1B codant pour un canal sodique et au niveau du gène HCN4 codant pour un canal potassique ont été rattachées au syndrome en provoquant une hyperpolarisation cellulaire (6).

## **2.2.Epidémiologie**

On estime que le syndrome de Brugada est responsable d'au moins 4% de toutes les morts subites et d'au moins 20% des morts subites sur cœur sain.

### **2.2.1 Age**

L'âge moyen du diagnostic ou de la mort subite est de 40 +/- 22 ans avec des extrêmes allant de 2 jours à plus de 80 ans (7-8).

Cette fourchette très large s'explique par la grande variabilité des modalités du diagnostic qui peut être établi chez des patients symptomatiques ou au cours d'un dépistage systématique d'une forme familiale. Ainsi la première forme rapportée était une forme familiale. Le cas index était un garçon de 3 ans dont la sœur de 2 ans était décédée subitement après plusieurs syncopes (1).

### **2.2.2 Sexe**

Les hommes sont plus affectés que les femmes avec un sex ratio de l'ordre de 8-9 :1. La pathologie est également plus grave chez eux avec un taux de mort subite plus élevé.

Cette différence est très probablement liée à l'existence de facteurs hormonaux tels que la testostérone qui modulerait la repolarisation ventriculaire précoce (9). Il a été également montré que les canaux potassiques générateurs du courant Ito, en cause dans cette affection, sont plus présents chez les hommes que chez les femmes.

### **2.2.3 Géographie**

La prévalence de la maladie est de l'ordre de 1 à 5/10000 habitants avec d'importantes disparités géographiques (10). En Europe et aux Etats Unis, la prévalence est comprise entre 1/3300 et 1/10000 alors qu'elle est de 1/700 à 1/800 dans les pays orientaux.

Le syndrome de Brugada apparaît plus fréquent en Asie du Sud-Est, en particulier dans le nord de la Thaïlande où il constitue la deuxième cause de décès des hommes jeunes après les accidents de la circulation. Il est par ailleurs admis que le syndrome de Brugada et le syndrome de mort subite inexplicée ou SUDS, endémique dans cette région du monde, correspondent à la même entité.

### **2.2.4 Environnement**

Les accidents rythmiques surviennent le plus souvent au repos, notamment la nuit.

Les complications et les signes électrocardiographiques peuvent être favorisés par certaines classes médicamenteuses telles les antiarythmiques de classe Ic, les substances alpha-mimétiques, certains bêtabloquants et les antidépresseurs tricycliques, mais aussi par la fièvre (11-12).

### **2.2.5 Epidémiologie des anomalies ECG**

La prévalence de la forme 1 de l'ECG est estimée entre 1/1000 et 1/2500 dans la population caucasienne et à près de 1/100 dans la population asiatique (13).

La prévalence des formes 2 et 3 de l'ECG est quant à elle estimée à 5/1000 dans la population caucasienne (13) et à plus d'1/100 dans la population asiatique (14).

## **2.3. Physiopathologie**

### **2.3.1 Electrophysiologie cardiaque**

#### 2.3.1.1 Bases de l'excitabilité de la membrane cellulaire cardiaque

##### 2.3.1.1.1 Polarisation membranaire

Dans la cellule au repos, la charge positive nette entre les espaces intra et extracellulaires est en faveur de l'intracellulaire, ceci étant le résultat d'un équilibre électrochimique entre plusieurs ions diffusibles à travers la membrane cellulaire cardiaque. Celle-ci, au repos, est principalement perméable aux ions potassium dont la concentration intracellulaire est supérieure à l'extracellulaire. S'ensuit un flux sortant d'ions potassium positifs non complètement contrebalancé par le flux entrant des ions potassium, rappelés par l'excès de charges négatives internes, que leur départ a engendré. Au repos la membrane cellulaire cardiaque est donc positive à l'extérieur et négative à l'intérieur.

##### 2.3.1.1.2 Dépolarisation

Lors d'une stimulation, la cellule cardiaque se dépolarise, c'est-à-dire que la perméabilité membranaire augmente, et des ions positifs, comme le sodium et dans certains cas le calcium, dont les concentrations extracellulaires sont supérieures aux concentrations intracellulaires, entrent dans la cellule. La membrane cellulaire devient négative à l'extérieur et positive à l'intérieur.

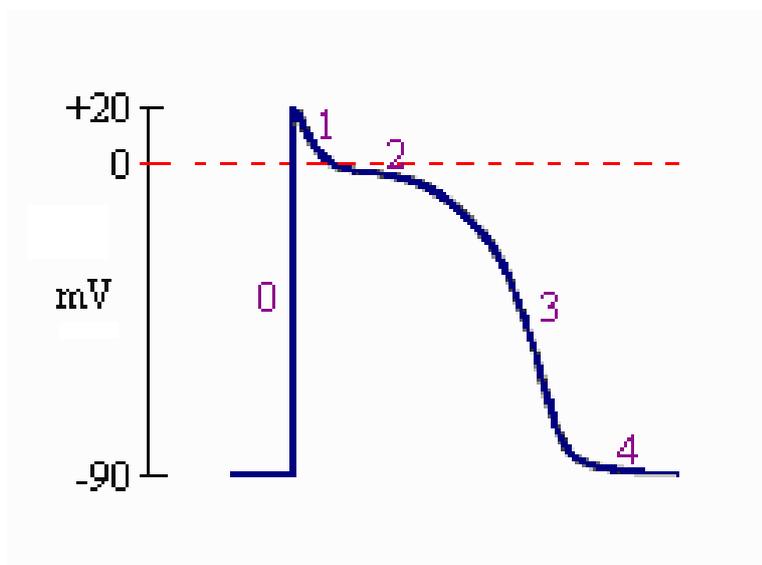
### 2.3.1.1.3 Repolarisation

La membrane cellulaire perd sa perméabilité au sodium et au calcium. L'ouverture des canaux potassiques permet un flux sortant d'ions potassium positifs suivant le gradient de concentration et le gradient électrique. L'extérieur de la cellule redevient positif et l'intérieur négatif.

En outre, il y a restauration de la distribution ionique membranaire de repos : le sodium est pompé à l'extérieur de la cellule en échange du potassium. Des pompes et échangeurs calciques diminuent la concentration en ions calciques libres dans le cytoplasme.

### 2.3.1.2 Potentiel d'action

Au repos, le potentiel transmembranaire de la cellule cardiaque varie entre -70 et -90 mV. L'excitation de la membrane cellulaire engendre un potentiel d'action. Le potentiel d'action est une perturbation dans la distribution des charges ioniques entre l'extérieur et l'intérieur de la membrane cellulaire. Cette perturbation correspond à l'enchaînement dépolariation puis repolarisation cellulaire.



Morphologie classique d'un potentiel d'action

Sur un potentiel d'action on peut distinguer 5 phases de la phase 0 à la phase 4.

-Phase 0 : Dépolarisation rapide

Le potentiel intracellulaire de la membrane passe de sa valeur négative de repos à une valeur positive, en quelques millisecondes, en conséquence d'un rapide accroissement de la perméabilité membranaire au sodium, entraînant un flux entrant passif des ions sodium.

-Phase 1 : Repolarisation rapide précoce

Il s'agit d'une courte période de repolarisation due à l'inactivation du courant entrant sodique rapide et à l'activation de courants transitoires entrant chlorure et sortant potassique.

-Phase 2 : Plateau du potentiel d'action

Elle correspond à une repolarisation lente due au courant calcique entrant lent.

-Phase 3 : Repolarisation finale rapide

Elle résulte de l'activation de courants potassiques sortants combinée à l'inactivation des courants calciques entrants.

-Phase 4 : Potentiel transmembranaire de repos

Cette phase prend également le nom de phase de dépolarisation spontanée diastolique lente pour les cellules qui présentent la propriété d'automatisme, c'est-à-dire les cellules du tissu nodal sino-auriculaire et ventriculaire et les cellules du tissu spécialisé de conduction rapide ventriculaire.

Dans ce cas, le potentiel transmembranaire de repos ne reste pas constant, mais devient graduellement moins négatif jusqu'à ce qu'il atteigne un potentiel seuil, à partir duquel se produit un potentiel d'action spontané.

Cette dépolarisation lente est le résultat d'un déséquilibre entre les courants sortants repolarisants et les courants entrants dépolarisants au profit de ces derniers. Ce processus de potentiel d'action spontané se répète indéfiniment et la fréquence est dépendante de la durée de cette dépolarisation spontanée diastolique lente (*Annexe 3*).

### 2.3.1.3 Propriétés électriques des cellules cardiaques

#### 2.3.1.3.1 Automatismes

Toutes les cellules cardiaques ont un seuil d'automatisme mais seules certaines dites automatiques ont la capacité de l'atteindre spontanément.

Physiologiquement, les cellules non automatiques atteignent ce seuil sous l'effet de la stimulation électrique des cellules voisines. Mais elles peuvent également l'atteindre sous l'effet d'une stimulation électrique externe, d'une maladie, d'une hyperactivité du système nerveux orthosympathique ou d'une drogue.

Le battement spontané des cellules automatiques résulte de la phase 4 du potentiel d'action. Les cellules automatiques du nœud sino-auriculaire ont la pente de dépolarisation spontanée la plus forte, entraînant la fréquence de décharge la plus importante, entre 60 et 100 battements par minute. Ces cellules constituent le pacemaker physiologique du cœur qui entraîne la dépolarisation de toutes les autres cellules cardiaques. Les autres cellules automatiques constituent des pacemakers latents qui peuvent prendre la commande cardiaque dans des conditions pathologiques.

#### 2.3.1.3.2 Excitabilité et période réfractaire

L'excitabilité est la capacité de répondre à un stimulus et d'engendrer un potentiel d'action, c'est aussi la capacité de répondre à un influx cardiaque propagé depuis une cellule voisine.

Le potentiel d'action est lui-même le stimulus qui amène le potentiel transmembranaire des cellules voisines à sa valeur seuil et ce processus se répète jusqu'à ce que le cœur soit entièrement dépolarisé.

La période réfractaire correspond à l'état d'inexcitabilité d'une cellule qui suit une excitation spontanée ou passive. La cellule est inexcitable tant que la repolarisation est incomplète car les courants sodiques rapides  $I_{Na}$  et calciques lents  $I_{Ca}$  sont inactivés. Le voltage de l'intérieur de la cellule n'est pas devenu suffisamment négatif pour initier ou propager un potentiel d'action.

On note la période réfractaire absolue correspondant à la phase 2 et au début de la phase 3 du potentiel d'action, suivie de la période réfractaire relative lorsque la cellule est capable de répondre à un stimulus plus fort que la normale. A mesure que le voltage de la cellule devient plus négatif à la fin de la phase 3, le potentiel transmembranaire peut ne pas avoir atteint sa valeur normale de repos, mais être suffisamment négatif pour qu'un stimulus puissant puisse évoquer une réponse.

#### 2.3.1.3.3 Conductivité

La conduction de l'influx cardiaque résulte de la propagation de l'activité électrique d'une cellule spécialisée à une autre et finalement aux cellules myocardiques elles-mêmes.

La vitesse de conduction est liée à la valeur du potentiel transmembranaire de repos quand le potentiel d'action commence. Dans les cellules où le potentiel transmembranaire de repos est moins négatif, la pente de la phase 0 est diminuée et la vitesse de conduction plus faible.

## 2.3.2 Physiopathologie des anomalies électrocardiographiques

### 2.3.2.1 Aspect normal

A l'état normal, les cellules endocardiques présentent un potentiel d'action de morphologie classique.

Le potentiel d'action des cellules épicrodiques a, quant à lui, un aspect caractéristique dénommé « spike-and-dome » c'est-à-dire pointe et onde ou « notch » c'est-à-dire encoche. Cet aspect physiologique est dû au courant sortant potassique Ito responsable d'un début de repolarisation rapide (15). Ce courant est retrouvé dans les cellules épicrodiques et très faiblement dans les cellules endocardiques. Cette hypothèse, suggérée en 1989 par Litovsky et Antzelevitch (16) sur le chien, a été démontrée par la suite par méthode de patch-clamp sur d'autres cellules animales et humaines.

D'autres courants interviennent dans la genèse de l'aspect de « spike-and-dome » comme les courants entrant sodique  $I_{Na}$  et entrant calcique lent  $I_{Ca(L)}$ , dont la prédominance sur les courants sortants est à l'origine de la formation du dôme.

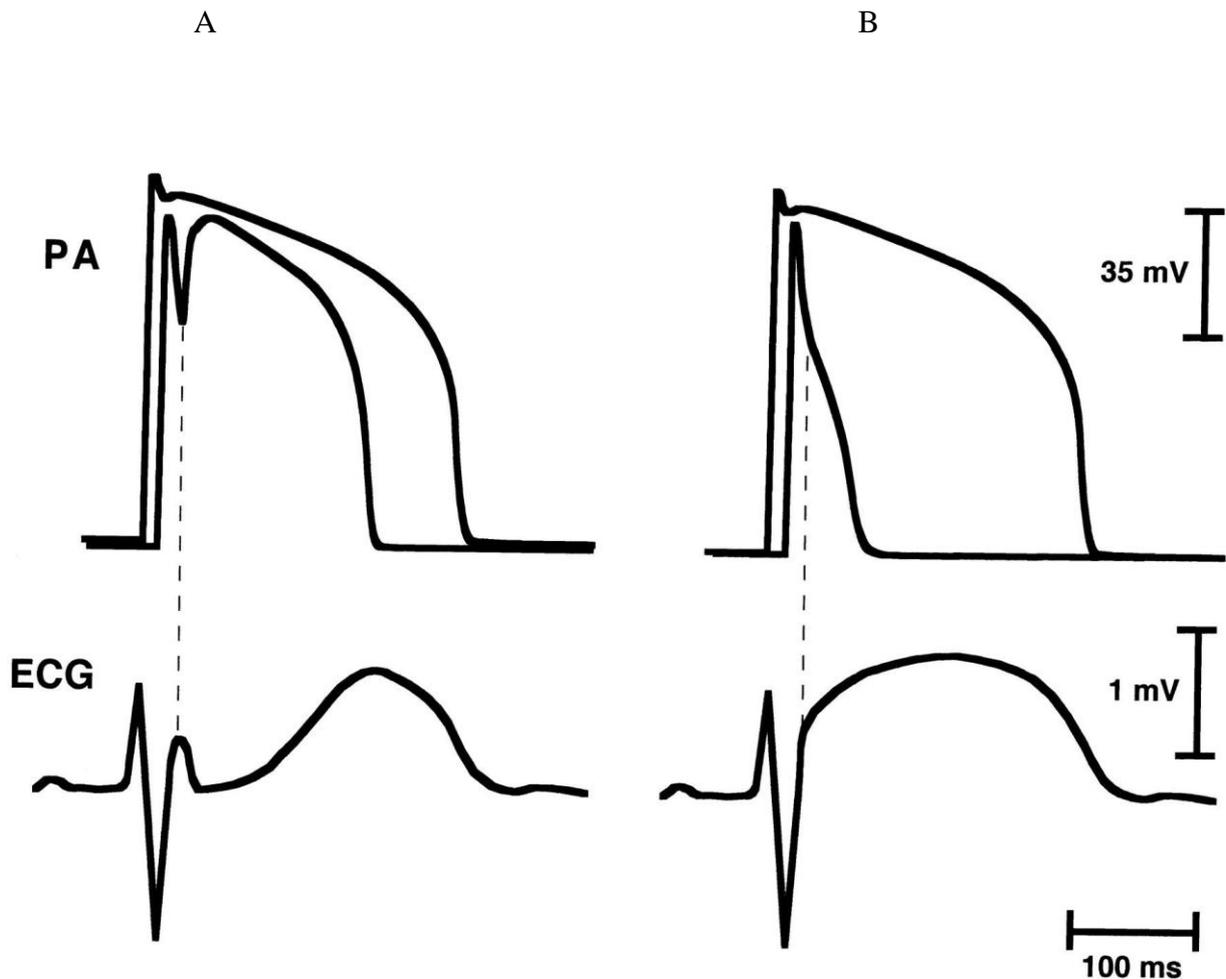
Sur l'ECG, l'aspect en « notch » reflète un gradient transmural entre l'épicrode et l'endocarde, responsable de l'onde J qui correspond à la jonction entre le complexe QRS et le segment ST. Le segment ST isoélectrique traduit l'homogénéité des voltages entre épicrode et endocarde à la fin de la phase 1 et au début de la phase 2.

### 2.3.2.2 Anomalies électrocardiographiques dans le syndrome de Brugada

Dans cette affection, les anomalies génétiques aboutissent à une incapacité du canal sodique à s'exprimer, à migrer à la membrane, mais aussi à une réduction du courant sodique ou à une inactivation rapide du canal (17).

Les caractéristiques que sont l'amplitude et la durée du courant sodique  $I_{Na}$  pendant la phase 0 influent sur le niveau de voltage auquel la phase 1 débute, agissant directement sur les caractéristiques activation/inactivation du courant Ito et indirectement sur  $I_{Ca(L)}$ .

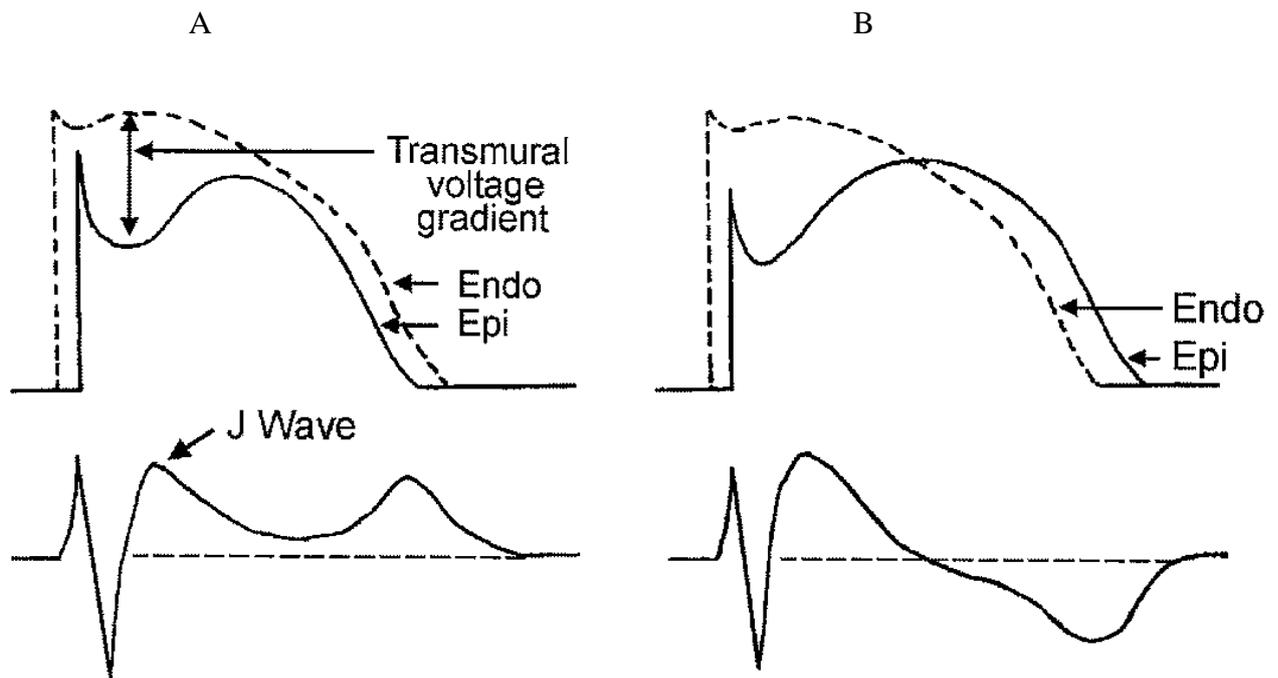
La réduction du courant sodique à la phase initiale du potentiel d'action va retentir sur le courant Ito en augmentant celui-ci, créant une accentuation du « notch » vers des potentiels tels que le courant  $I_{Ca(L)}$  ne peut être activé. Ainsi le dôme ne peut être formé. Le potentiel d'action, selon la loi du tout ou rien, voit alors sa durée diminuer de façon conséquente. Le gradient transmural ainsi créé se traduit par une élévation du segment ST à l'ECG (*Annexe 4*).



Différence de morphologie entre les potentiels d'action (PA) endocardique et épicaudique. En A, figurent les PA endocardique (à l'extérieur) et épicaudique (à l'intérieur) ; le PA épicaudique est caractérisé en phase 1 par une encoche (notch) qui coïncide avec l'onde J sur l'ECG de surface. En B, la perte du dôme du PA raccourcit le PA épicaudique. Cela engendre une hétérogénéité transmurale qui correspond à un sus-décalage du segment ST à l'ECG. D'après Alings et Wilde (18).

La réduction du courant sodique entraîne à l'ECG une élévation du segment ST mais une réduction plus importante va provoquer un allongement du potentiel d'action épicardique, de telle sorte que la repolarisation endocardique précèdera la repolarisation épicardique. Il y a donc une inversion du gradient transmural responsable d'une négativation de l'onde T à l'ECG. Ceci constitue l'aspect en dôme, caractéristique de l'ECG de type 1 du syndrome de Brugada.

Lors d'une réduction du courant sodique moins importante, la repolarisation épicardique précède les repolarisations endocardiques et myocardiques. L'onde T à l'ECG est positive et on retrouve un aspect en selle, caractéristique des ECG de type 2 et 3 du syndrome de Brugada.



Mécanismes de la création des anomalies électrocardiographiques. En A, création d'un sus-décalage avec aspect en selle, l'onde T reste positive. En B, création d'un sus-décalage avec aspect en dôme, l'onde T se négative. D'après Naccarelli et Antzelevitch (3).

Le courant Ito n'est pas uniformément réparti au sein des cellules cardiaques, on le retrouve essentiellement au niveau de l'épicarde. Cependant sa répartition épicaudique n'est pas homogène, il existe en effet une nette prédominance au niveau du ventricule droit, comparé au gauche (19). Ceci explique la présence des anomalies électrocardiographiques au niveau des dérivations précordiales droites.

### **2.3.3 Physiopathologie arythmique**

#### **2.3.3.1 Phénomène de réentrée**

Lorsque la conduction de l'influx nerveux devient inégalement déprimée, avec un bloc dans certaines régions et pas dans d'autres, les régions du myocarde sans bloc vont nécessairement récupérer leur excitabilité plus rapidement que les autres.

Dans des circonstances appropriées, quand le bloc est unidirectionnel, cette conduction irrégulière va permettre à l'influx cardiaque initial de « réentrer » dans les aires précédemment inexcitables mais qui ont maintenant récupéré. Ce phénomène est appelé réentrée.

Si l'influx réentrant a la possibilité de redépolariser la totalité des atria et ventricules, il en résulte une extrasystole prématurée correspondante ; le maintien d'une excitation réentrante établit une tachycardie.

Plus précisément, une réentrée requiert 3 conditions : des périodes réfractaires modifiées, une conduction au ralenti dans une branche et un bloc unidirectionnel dans l'autre branche.

#### **2.3.3.2 Arythmogénèse dans le syndrome de Brugada**

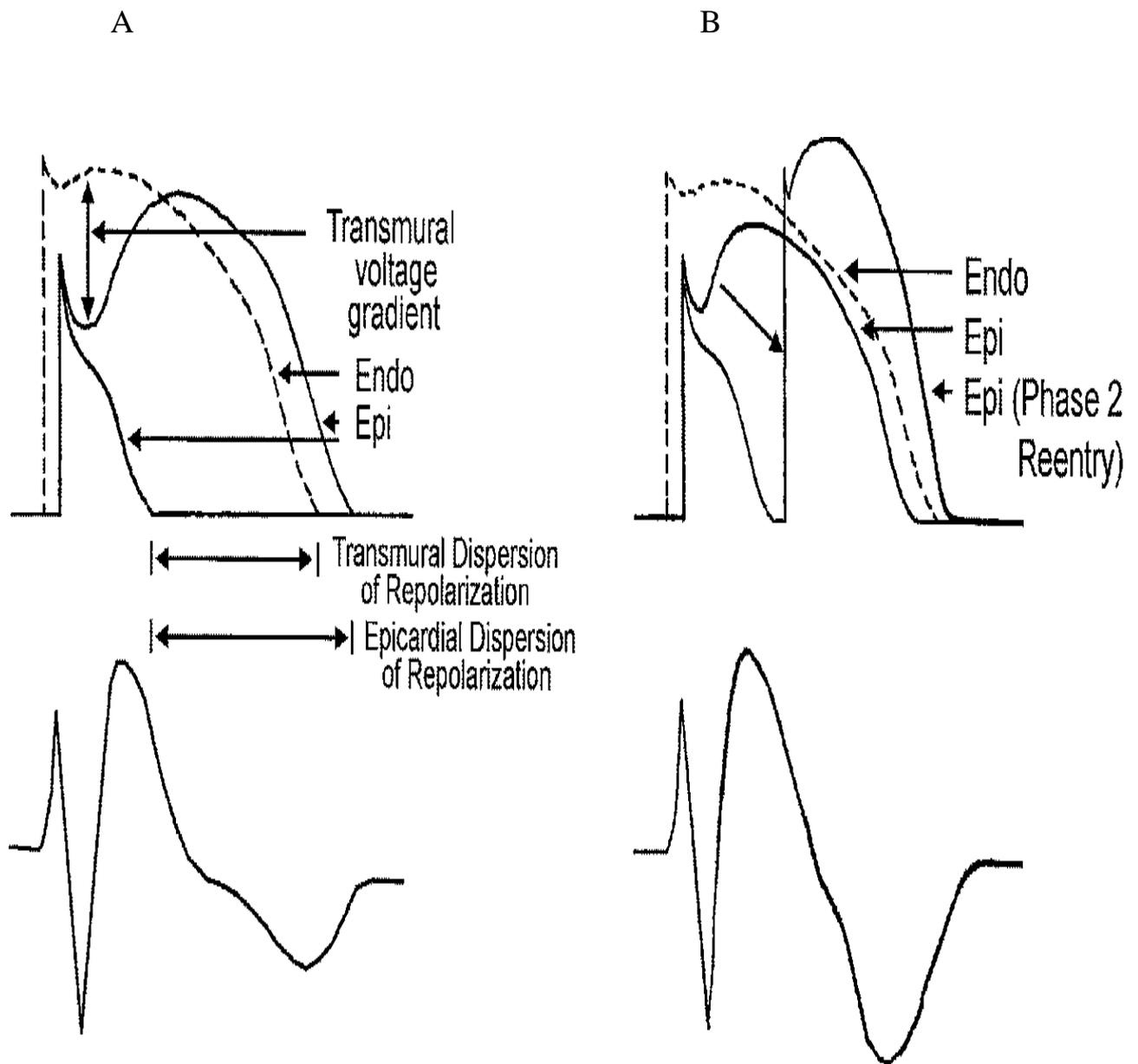
Les patients porteurs du syndrome de Brugada ont une dépolarisation ventriculaire droite altérée qui les rend vulnérables à une arythmie ventriculaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, les anomalies génétiques se traduisent par une diminution du courant sodique lors de la phase 0 du potentiel d'action agissant sur l'activation du courant potassique ainsi que sur le courant calcique. L'inactivation des canaux calciques lents ne permet pas de maintenir un état de dépolarisation durant la phase 2 du potentiel d'action et il s'ensuit une perte du dôme du PA avec diminution de la période réfractaire.

Ce raccourcissement de la période réfractaire, en relation avec la répartition des canaux potassiques au sein des cellules cardiaques, se fait ressentir au sein de l'épicarde du ventricule droit et non au sein de l'endocarde. Ceci aboutit à une dispersion transmurale de la repolarisation responsable d'une fenêtre vulnérable.

Les canaux mutés, ne s'activant pas correctement, sont responsables d'un bloc unidirectionnel, qui, couplé à une période réfractaire courte, constitue le substrat idéal pour une réentrée. Le circuit de réentrée conduit à une dépolarisation continue du myocarde cause de tachycardie et de fibrillation ventriculaires. Cette forme de réentrée survenant préférentiellement au cours de la phase 2 du potentiel d'action prend le nom de réentrée de phase 2.

Il est à noter que les arythmies ventriculaires ne sont pas les seuls troubles du rythme visibles chez les patients porteurs du syndrome. Ainsi plus de 20% d'entre eux souffrent d'une fibrillation auriculaire (20). Une faible proportion est victime du syndrome de Wolff-Parkinson-White.



Mécanismes de la création du substrat pour une arythmie. En A, la perte du dôme du potentiel d'action épicaudique et non endocaudique crée une dispersion de la repolarisation transmurale. D'autre part la perte du dôme dans certains sites de l'épicaudie et pas d'autres crée une dispersion épicaudique. Ceci engendre les conditions idéales pour une réentrée en phase 2 (B). D'après Naccarelli et Antzelevitch (3).

## 2.3.4 Aspects génétiques

### 2.3.4.1 Tests génétiques

La réalisation de tests génétiques obéit à plusieurs règles :

- Le dépistage familial ne peut être réalisé que si la mutation causale est identifiée dans un gène connu comme étant impliqué dans la pathologie. En effet les gènes sont différents d'une pathologie à une autre, et il n'est pas envisageable en pratique clinique d'étudier tous les gènes pour une question de coût, de temps, mais surtout de pertinence clinique. Ainsi lorsqu'on va « à la pêche », on a très peu de chance de trouver une mutation connue comme étant pathogène, en revanche, on peut trouver des variants nucléotidiques, correspondant à une modification rare d'une base dans un gène dont l'effet sur la fonction du gène n'est pas avéré et donc la signification clinique non connue, qui vont, au final, compliquer l'explication donnée au patient.
- Le patient doit être informé de la réalisation de ce test et des conséquences éventuelles, il doit signer un consentement éclairé.
- Chez les patients non atteints cliniquement - phénotype négatif -, les tests sont encore plus réglementés. En effet, on parle alors de dépistage génétique pré-symptomatique, réalisé au sein d'une équipe pluridisciplinaire déclarée au ministère. Ces tests ne se conçoivent que si une mutation clairement pathogène a été identifiée dans la famille. Ils sont interdits chez les mineurs s'il n'existe pas de bénéfice thérapeutique ou préventif à brève échéance.
- Le prélèvement génétique lui-même est très simple puisqu'il s'agit d'une prise de sang dans un tube à NFS qu'il faut envoyer, avec les documents cliniques et réglementaires, au centre faisant l'analyse. Ces analyses s'effectuent généralement dans un centre dit « de référence » qui choisit en fonction des données cliniques et électrocardiographiques fournies le ou les gène(s) à analyser. Ces analyses prennent en

moyenne de 6 mois à 1 an. Lorsqu'on connaît déjà la mutation familiale, seule cette mutation est recherchée. Les résultats sont donc plus rapides, environ un mois. Une fois la mutation trouvée, elle doit être confirmée sur un second prélèvement sanguin ou par frottis jugal.

- Les résultats doivent être rendus par le médecin prescripteur de l'analyse génétique, lors d'une consultation médicale individuelle. Récemment, des centres dits « de compétence » en lien avec les centres de référence ont été créés pour gérer ces situations. En pratique, il existe des consultations conjointes avec cardiologue et médecin généticien, parfois psychologue, afin de délivrer une information complète au patient sur les résultats génétiques et le dépistage familial à effectuer. Il est parfois difficile de comprendre qu'on est atteint d'une pathologie, mais qu'aucune mutation n'ait été retrouvée. De même, la différence entre variant et mutation est parfois difficile à appréhender. Enfin, la recherche de mutations sur un gène peut être négative alors même que le gène est anormal. L'analyse du gène est réalisée par « zone d'intérêt » c'est-à-dire les régions codantes essentiellement, mais elle n'est pas exhaustive ; de plus, avec les techniques standards, on peut passer à côté de délétions ou duplications dans ces mêmes gènes.

Comme tout autre examen, les tests génétiques n'ont ni une sensibilité ni une spécificité de 100% compte tenu de la possible non-détection d'anomalie du gène ou de l'existence de variants nucléotidiques sans conséquence clinique. Enfin, il est important d'expliquer le mode de transmission de la pathologie en cause pour compléter l'enquête familiale et répondre aux questions des parents concernant les enfants ou une éventuelle grossesse.

#### 2.3.4.2 Spécificités du syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada se transmet sur le mode autosomique dominant. Le contexte familial peut cependant être absent, traduisant la grande variabilité de l'expression de la maladie, mais pouvant aussi faire suggérer la possibilité de mutation de novo, même si cela n'a pas été rapporté jusqu'à présent, ou bien encore une pénétrance incomplète des mutations en cause.

Le gène SCN5A a été identifié pour la première fois en 1998 par Chen comme responsable du syndrome de Brugada. Depuis, des dizaines de mutations SCN5A ont été rapportées, mais il existe une hétérogénéité génétique et ce gène n'apparaît impliqué que dans 20 à 25% des cas index, un peu plus lorsqu'il existe un contexte familial.

Le gène SCN5A se localise sur le chromosome 3p21, il comprend 28 exons qui s'étendent sur environ 80 Kb. Il code pour la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque ayant un rôle physiologique majeur dans l'initiation de la dépolarisation des cardiomyocytes.

Trois types de mutations ont été identifiés : elles sont majoritairement de type faux sens ; elles modifient parfois les sites d'épissage ; ou décalent le cadre de lecture avec apparition d'un codon stop prématuré. Elles se répartissent sur toute l'étendue du gène, sans point chaud rapporté.

Les hétérogénéités alléliques et génétiques de l'affection ont rendu le conseil génétique complexe et la recherche de la mutation moins utile dans la pratique clinique. L'étude Finger parue en 2010 et regroupant plus de 1000 patients ne retrouve à ce sujet aucun lien entre mutation génétique et survenue d'évènements (21).

Les résultats d'une étude publiée en 2009 par le Professeur Probst suggèrent que la mutation du gène ne joue pas un rôle causal dans le syndrome de Brugada mais facilite la révélation phénotypique de l'affection. En conséquence de cette relation complexe entre génotype et phénotype, le portage d'une mutation ne permet pas de poser un diagnostic (22).

## **2.4.Diagnostic**

### **2.4.1 Eléments cliniques**

Les signes cliniques surviennent volontiers chez un homme d'une quarantaine d'années, préférentiellement la nuit ou au repos.

Les symptômes présents dans le syndrome de Brugada sont essentiellement de nature cardiaque, en rapport avec le caractère arythmogène de l'affection. On peut ainsi retenir la lipothymie, la syncope, la respiration agonique nocturne et la mort subite.

Certains symptômes peuvent être trompeurs tels qu'une agitation, une perte d'urine ou de mémoire (23). Chez l'enfant on peut retrouver des épisodes de pleurs et cyanose (24).

Ces symptômes, aussi tragiques soient-ils, n'ont, du fait de leur faible spécificité, qu'une place secondaire dans le diagnostic positif de la pathologie mais une importance capitale dans la décision thérapeutique.

## 2.4.2 Aspects électrocardiographiques

### 2.4.2.1 Description

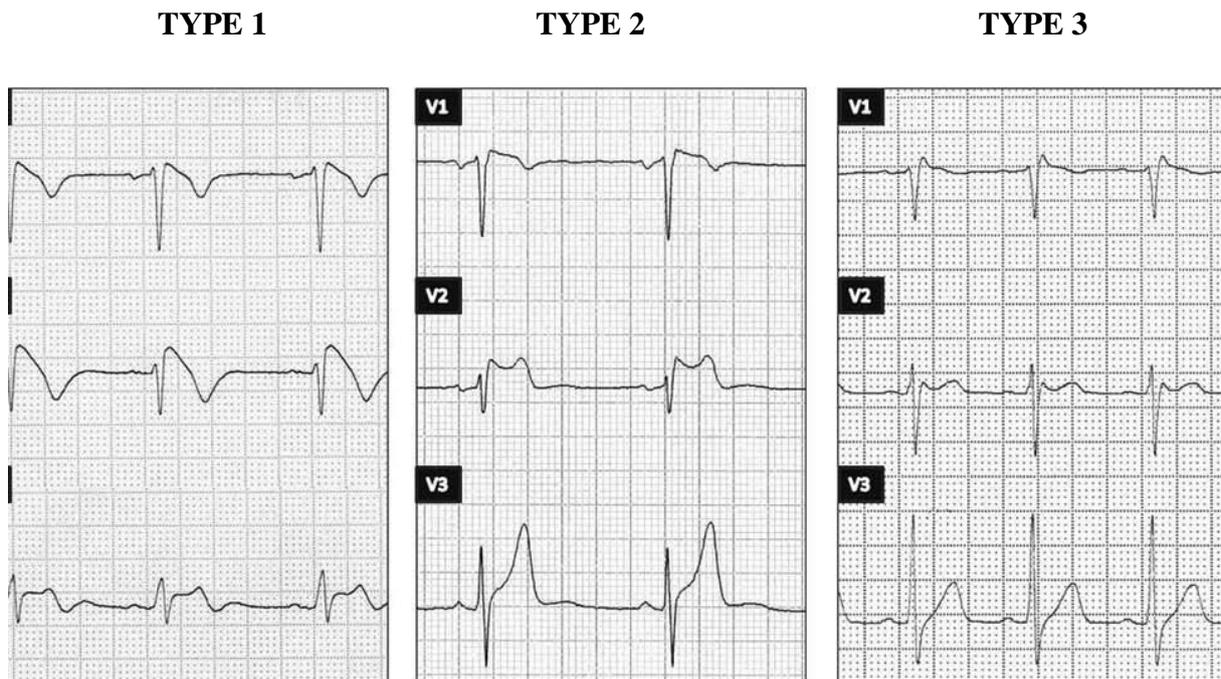
Ils constituent la véritable clé du diagnostic.

On distingue 3 types d'ECG évocateurs du syndrome de Brugada :

- Le **type 1** comprend une élévation du point J avec sus-décalage du segment ST de plus de 2 mm, concave vers le haut ou coved-type, dans au moins une dérivation précordiale droite, de V1 à V3, suivi d'une onde T négative. L'intervalle QT est normal voire court. Il existe fréquemment un bloc de branche droit de degré variable ou un aspect de bloc de branche droit. On peut également retrouver des troubles mineurs de la conduction tels un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, un héli-bloc antérieur ou postérieur gauche.
- Le **type 2** se caractérise par un sus-décalage du segment ST de plus de 2 mm avec une dépression centrale de plus d'1 mm, définissant l'aspect en selle ou saddle-back, suivi d'une onde T positive ou biphasique.
- Le **type 3** présente un sus-décalage du segment ST en selle de moins d'1 mm, suivi d'une onde T positive.

Il n'y a pas d'aspect en miroir du segment ST tel qu'on le voit lors des infarctus du myocarde.

Bien que d'autres critères soient nécessaires pour authentifier un syndrome de Brugada, la présence seule d'un ECG de type 1 doit amener à un suivi régulier des patients, compte tenu de la survenue non négligeable d'événements rythmiques fatals (25).



#### 2.4.2.2 Facteurs modificateurs de l'aspect ECG

Il est maintenant reconnu que les ECG des patients porteurs du Syndrome de Brugada peuvent varier dans le temps et reproduire des types 1, 2 ou 3 voire apparaître temporairement normaux. Ainsi il ne faut pas hésiter à répéter les examens lors des cas suspects (26) (*Annexe 5*).

- Certaines médications peuvent majorer les anomalies ECG en influant sur les canaux ioniques et sont par conséquent contre-indiquées chez les patients porteurs du syndrome :
  - Les antiarythmiques tels les bloqueurs des canaux sodiques (anti arythmiques de classes 1A et 1C), les inhibiteurs calciques (verapamil), les bêtabloquants.

- Les anti-angineux tels les inhibiteurs calciques (nifédipine, diltiazem), les dérivés nitrés (dinitrate d'isosorbide, nitroglycérine), les activateurs des canaux potassiques (nicorandil).
- Les psychotropes comme les antidépresseurs tricycliques (amytropyline, nortriptyline, désipramine, clomipramine), les antidépresseurs tétracycliques (maprotiline), la phénothiazine (perphénazine, cyamémazine) et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (fluoxétine).
- La fièvre est un important facteur modulateur des anomalies électrocardiographiques. Il a été prouvé qu'elle provoque chez les patients porteurs de la mutation SCN5A une accentuation de l'inactivation précoce des canaux sodiques, expliquant que des épisodes fébriles permettent de démasquer certaines formes frustes et majorent les risques d'arythmie, particulièrement chez l'enfant. (27-29).
- Des facteurs hormonaux influent sur le sus-décalage du segment ST tels la testostérone qui, selon une étude japonaise menée en 2010, modulerait la phase précoce de repolarisation ventriculaire, expliquant la prévalence accrue d'évènements arythmiques chez les hommes (9).
- Les molécules agissant sur le système nerveux autonome peuvent moduler le sus-décalage du segment ST chez les patients porteurs du syndrome de Brugada.

Ainsi une injection intraveineuse de substances parasymphomimétiques telles l'edrophonium, la néostigmine et l'acétylcholine intracoronaire ou d'un bloqueur bêta-adrénergique tel le propanolol majore le sus-décalage, alors qu'une substance parasympholytique type atropine ou un bêta-adrénergique type isoproterenol le diminue.

D'autre part la stimulation alpha-adrénergique augmente le sus-décalage, le blocage alpha-adrénergique le diminue (30-31).

- Avant et après une arythmie, on peut constater un sus-décalage du segment ST. Cependant, en l'absence d'autre cause sous-jacente, le sus-décalage doit disparaître au bout de trois minutes (30).
- La position des électrodes précordiales droites de l'ECG au niveau du troisième voire du deuxième espace intercostal majore le sus-décalage du segment ST. Cette technique est par ailleurs utilisée pour démasquer le syndrome chez des patients suspects ayant un ECG basal normal, mais dont il a été démontré que le pronostic était similaire aux patients présentant un ECG de type 1 spontané (32) (*Annexe 6*).
- L'alcool et la cocaïne majorent également le sus-décalage.

### **2.4.3 Diagnostics différentiels du sus-décalage du segment ST**

L'aspect électrocardiographique du syndrome de Brugada n'est pas spécifique, en particulier pour les formes 2 et 3. Un sus-décalage du segment ST peut en effet être présent dans de nombreuses pathologies et la clinique prendra ici toute son importance pour aider à poser le diagnostic.

Les différentes situations cliniques pouvant comporter un sus-décalage du segment ST sont les suivantes :

- Bloc de branche droit atypique
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë, en particulier du ventricule droit
- Angor de Prinzmetal
- Péricardite aiguë
- Myocardite aiguë
- Embolie pulmonaire aiguë
- Dissection d'un anévrisme aortique
- Dysplasie arythmogène du ventricule droit
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Syndrome de repolarisation précoce

- Compression de la voie d'éjection du ventricule droit par une tumeur métastatique médiastinale
- Désordres du système nerveux autonome et du système nerveux central
- Hypothermie et autres situations où l'on rencontre l'onde J ou onde D'Osborn telles hypercalcémie, traumatisme crânien avec atteinte cérébrale, hémorragie sous-arachnoïdienne, atteintes du système nerveux périphérique cervical
- Autres : myopathie de Duchenne, maladie de Steinert, ataxie de Friederich, hyperkaliémie, déficience en thiamine (25).

#### **2.4.4 Test pharmacologique**

La spécificité des ECG de type 2 et 3 n'étant pas établie, leur présence conduit à proposer un test pharmacologique visant à clarifier le diagnostic. Ce test peut également permettre de diagnostiquer le syndrome chez un apparenté ayant un ECG normal.

##### **2.4.4.1 Principe**

Quatre types d'antiarythmiques de classe I, bloqueurs des canaux sodiques, sont utilisés pour le diagnostic du syndrome : l'ajmaline, la flécaïnide, la procainamide et la pilsicaïnide. Utilisées par voie intraveineuse, ces substances peuvent démasquer les anomalies électrocardiographiques.

En 2004, Hong et Brugada ont éprouvé la valeur du test à l'ajmaline sur quatre grandes familles, soit 147 personnes, avec mutation SCN5A identifiée. Ils ont trouvé que la sensibilité et la spécificité du test à identifier les porteurs du gène étaient respectivement de 80% et 94.4%. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 93.3% et 82.9% avec une augmentation de la pénétrance de 32.7% à 78.6% reflétant ainsi l'importance du test (33).

Une autre étude réalisée par Wolpert en 2005 a permis de comparer la capacité de l'ajmaline et de la flécaïnide à démasquer un aspect électrocardiographique de type 1. L'ajmaline s'est révélée être plus efficace. En effet, les effets des deux substances sur les courants sodiques étaient les mêmes, comme le suggéraient les changements similaires des intervalles PQ et des complexes QRS, mais la flécaïnide affectait significativement plus le courant Ito, la rendant moins fiable. Dans cette étude, 32% des 22 patients ayant eu un test à l'ajmaline positif ont eu un test à la flécaïnide négatif (34).

Le test aux antiarythmiques de classe I est un outil diagnostique, cependant sa spécificité à identifier les patients à risque de mort subite est encore inconnue.

#### 2.4.4.2 Réalisation

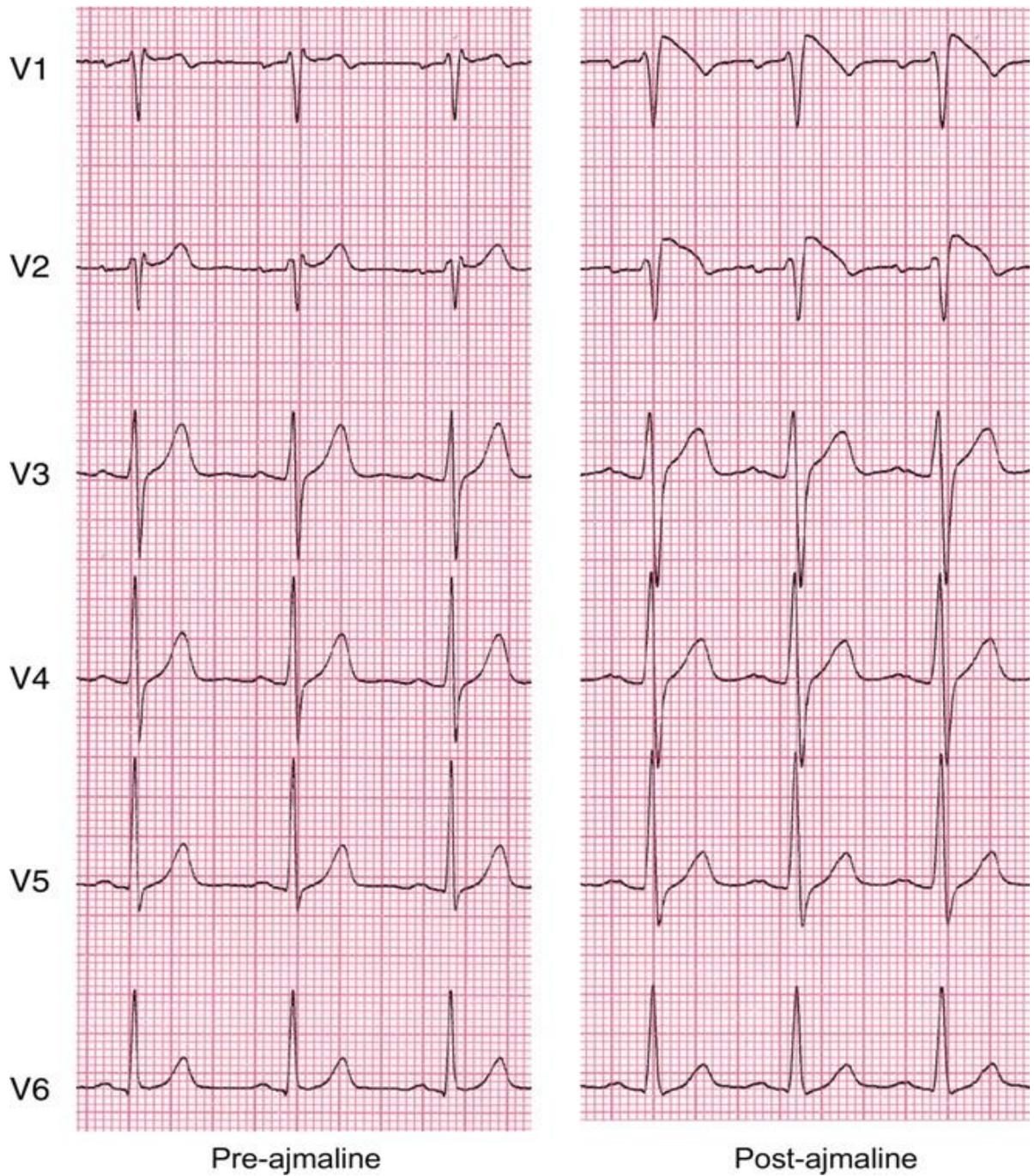
Le test doit être réalisé sous monitoring électrocardiographique continu en salle d'électrophysiologie ou en unité de soins intensifs de cardiologie et le patient surveillé jusqu'à normalisation complète de l'ECG car des troubles du rythme ventriculaire soutenus ont pu être déclenchés dans quelques cas.

Le patient reçoit une dose de 1 mg/kg d'ajmaline en intraveineuse lente sur 5 min ou 2 mg/kg de flécaïnide en intraveineuse lente sur 10 min, avec réalisation d'un ECG chaque minute.

Le test est considéré comme positif lorsqu'un sus-décalage du segment ST de plus d'1 mm apparaît dans les dérivations précordiales droites, indiquant l'arrêt de la procédure (*Annexe 7*).

Le test doit également être stoppé en cas d'apparition de multiples extrasystoles ou d'autres arythmies ventriculaires et lorsque le complexe QRS s'élargit de plus de 130 % (35).

Il est à noter que la sensibilité du test peut être majorée en plaçant les deux premières électrodes précordiales droites, V1 et V2, au niveau du troisième voire du deuxième espace intercostal plutôt qu'au niveau du quatrième (36).



Majoration du sus-décalage du segment ST après administration d'ajmaline (37).

## **2.4.5 Test génétique diagnostique**

Le test génétique de SCN5A n'a pas d'intérêt dans une perspective de dépistage systématique dans la population générale. Il peut avoir un intérêt pour le diagnostic positif d'une personne suspecte du syndrome de Brugada qui ne réunirait pas tous les critères requis, en particulier chez un patient asymptomatique avec facteur intercurrent ou bien chez un patient symptomatique mais qui n'a pas un tracé ECG typique, en situation basale et/ou après épreuve pharmacologique (35).

Du fait de l'hétérogénéité allélique, l'analyse des seules mutations SCN5A connues n'est pas envisageable. Les laboratoires utilisent habituellement une stratégie d'analyse complète des régions codantes du gène SCN5A, par technique de type SSCP ou DHPLC, avec caractérisation du variant par séquençage. Le diagnostic n'est réalisé que dans quelques rares centres spécialisés en France dans le cadre d'un protocole de recherche. L'identification d'une mutation nouvelle de type faux-sens peut conduire à la réalisation de l'expression cellulaire de cette mutation, afin d'en étudier l'effet électrophysiologique sur le courant sodique.

Du fait de l'hétérogénéité génique, le test génétique de SCN5A n'a de valeur que s'il s'avère positif. L'absence de mutation ne permet pas de conclure, en raison de la présence éventuelle d'un autre gène en cause ou d'une sensibilité insuffisante de la technique.

Le test génétique peut également être proposé aux apparentés d'un sujet dont la mutation de SCN5A a été préalablement identifiée. Cela concerne les apparentés qui sont asymptomatiques ou présentent un tracé électrocardiographique normal.

## **2.4.6 Autres explorations utiles**

### **2.4.6.1 La stimulation ventriculaire droite programmée**

Cette étude électrophysiologique a pour but de déclencher une tachycardie ventriculaire polymorphe ou une fibrillation ventriculaire.

La stimulation ventriculaire dans ce cas doit s'effectuer en deux sites du ventricule droit, au niveau de l'apex et de l'infundibulum pulmonaire sur au moins deux rythmes fixes avec trois extrastimuli au maximum, en utilisant des couplages courts, selon les recommandations d'Eckardt (38) (*Annexe 8*).

La stimulation ventriculaire programmée est utilisée à visée diagnostique mais surtout pronostique, une épreuve positive étant corrélée à un risque accru de troubles du rythme et de mort subite (39). Elle entre de ce fait dans la décision thérapeutique. Cependant sa valeur pronostique est à l'heure actuelle sujette à débat.

#### 2.4.6.2 L'électrocardiogramme moyenné haute amplification

Il permet de détecter des potentiels ventriculaires tardifs chez 80.5% des patients (18). Il présente un certain intérêt en termes de pronostic. Cependant les études actuelles ne permettent pas d'en déduire une valeur prédictive en termes d'évènements arythmiques.

#### 2.4.6.3 Examens ayant pour but d'éliminer une cardiopathie structurelle

Il convient ici d'éliminer la principale cause de mort subite qu'est la coronaropathie. Certaines explorations sont non-invasives comme l'échographie cardiaque, d'autres invasives telles que la coronarographie, et seront discutées au cas par cas en fonction du contexte clinique.

## 2.4.7 Critères diagnostiques

La confirmation du diagnostic de syndrome de Brugada requiert :

- Un ECG de type 1, soit spontané, soit après administration d'un bloqueur sodique.
  - ET au moins un des éléments suivants :
    - fibrillation ventriculaire documentée
    - tachycardie ventriculaire polymorphe documentée
    - histoire familiale de mort subite avant 45 ans
    - ECG de type 1 chez un membre de la famille
    - induction d'une tachycardie ventriculaire à l'épreuve électrophysiologique
    - syncope ou respiration agonique nocturne
  - et/ou mutation du gène SCN5A

Pour les ECG de type 2 et 3, la démarche diagnostique consiste à obtenir un ECG de type 1 par l'utilisation de bloqueurs sodiques, qui, s'il est associé à au moins un des éléments cités ci-dessus, confirmera le syndrome (35).

## 2.5. Traitement

### 2.5.1 Pronostic

Le pronostic des patients atteints du syndrome de Brugada est fonction de plusieurs paramètres :

- Symptômes : les patients ayant fait une syncope ont un risque de récurrence de 19%, ceux ayant subi une mort subite récupérée ont un risque de récurrence de 69%. La présence de symptômes s'associe donc à un pronostic bien plus sombre.

- ECG : la présence d'un ECG de type 1 spontané multiplie le risque d'évènements arythmiques au cours de la vie par 7,7 par rapport aux ECG de type 1 obtenus après l'administration d'un bloqueur sodique.

En outre les patients dépistés par un ECG dont les électrodes précordiales droites ont été placées en position supérieure ont le même pronostic que les patients dépistés par un ECG en position normale.

- Sexe : les hommes ont un risque 5,5 fois plus élevé de faire une mort subite (40).
- Epreuve électrophysiologique : les patients qui ont eu une tachycardie ventriculaire soutenue à l'épreuve électrophysiologique ont un risque de mort subite multiplié par 8 par rapport aux patients qui ne sont pas inductibles. Cette donnée, jusqu'alors acceptée de tous, est aujourd'hui contestée, notamment avec la parution récente de l'étude Finger (21).
- Forme familiale ou sporadique : le pronostic des formes familiales et sporadiques est similaire.

En résumé les patients les plus à risque sont les hommes ayant un ECG de type 1 spontané et inductibles à l'épreuve électrophysiologique.

A l'opposé, les patients ayant un ECG de type 1 après administration de bloqueurs sodiques et non inductibles à l'épreuve électrophysiologique ont un risque d'évènements arythmiques faible voire nul (35).

La stratification du risque est un enjeu majeur dans le syndrome de Brugada car elle permet de poser les indications thérapeutiques, c'est-à-dire la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable.

## 2.5.2 Défibrillateur automatique implantable

Il constitue, à l'heure actuelle, le seul moyen thérapeutique efficace dans le syndrome de Brugada, capable de prévenir les épisodes de mort subite.

### 2.5.2.1 Principe

Il s'agit d'un boîtier métallique implanté sous la peau en région sous-claviculaire gauche, relié par une sonde au ventricule droit du patient (*Annexes 9 et 10*).

Historiquement le premier appareil implantable a été réalisé en 1970, par Michel Mirowski, médecin de Tel-Aviv émigré aux Etats-Unis. Son boîtier pesait environ 300g, il pèse de 70 à 100g aujourd'hui.

La technique est utilisée en France depuis 1982, et le nombre d'implantations, en augmentation constante, est de l'ordre de 600 par an.

L'appareil permet plusieurs traitements avec des fonctions :

- Anti-bradycardiques ou fonction pacemaker.
- Anti-tachycardiques pour la réduction de tachycardies ventriculaires monomorphes par une stimulation rapide. Cette méthode est indolore, efficace et peu consommatrice d'énergie.
- De chocs électriques, jusqu'à 36 joules ou 830 volts, de basse énergie pour une cardioversion, de haute énergie pour une défibrillation. Cette méthode est la plus efficace mais elle est ressentie par le patient et consomme une telle énergie qu'elle peut hâter le changement du boîtier du DAI.

Malgré son intérêt réel, l'implantation d'un défibrillateur automatique n'est pas anodine. Des complications per-opératoires, essentiellement hématomes et infections sur le site d'intervention sont possibles. La complication spécifique la plus fréquente est la délivrance d'un choc électrique inapproprié qui survient chez près d'un quart de tous les patients implantés (41).

Il convient donc de bien poser l'indication de cette thérapie, ce qui est parfois difficile.

### 2.5.2.2 Indications.

La dernière conférence de consensus de 2005 a permis de clarifier la prise en charge thérapeutique des patients atteints du syndrome de Brugada.

La pose d'un défibrillateur implantable est indiquée pour :

- Les patients symptomatiques ayant été victimes d'une mort subite récupérée ou d'une syncope dont les causes extracardiaques ont été clairement éliminées.
- Les patients asymptomatiques présentant un ECG de type 1 spontané et une épreuve électrophysiologique positive.
- Les patients asymptomatiques présentant un ECG de type 1 après administration de bloqueurs sodiques, une histoire familiale de mort subite suspecte de syndrome de Brugada et une épreuve électrophysiologique positive.

Pour les patients symptomatiques, une épreuve électrophysiologique est recommandée pour l'évaluation des arythmies supraventriculaires.

Pour les autres patients, un suivi cardiologique régulier est proposé (35) (*Annexe 11*).

### 2.5.3 Perspectives pharmacologiques

Le but est de rééquilibrer les courants ioniques durant la phase 1 du potentiel d'action afin de diminuer l'amplitude de l'encoche et de maintenir le potentiel d'action épicaudique.

A cette fin, deux approches pharmacologiques sont possibles :

- Les médicaments qui diminuent les courants positifs sortants tels les inhibiteurs d'Ito.
- Les médicaments qui augmentent les courants positifs entrants, ICa et INa.

Parmi ces molécules, la quinidine a été la plus évaluée au cours d'études cliniques. Elle possède des propriétés de bloqueur d'Ito et d'IKr.

Une étude menée par Belhassen auprès de 25 patients inductibles à l'épreuve électrophysiologique a montré qu'après traitement par quinidine (1483 +/- 240 mg per os), 22 des 25 patients, soit 88%, n'étaient plus inductibles et qu'aucun des 19 patients recevant le traitement en continu n'a développé d'arythmies au cours du suivi (56 +/- 67 mois). Cependant 36% des patients ont été victimes d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement (42).

Des données préliminaires montrent également l'intérêt de la quinidine chez les patients appareillés victimes de multiples chocs électriques (43) et en cas d'orages rythmiques associés au syndrome de Brugada (44).

En 2007, le Professeur Probst et son équipe ont proposé la quinidine comme traitement alternatif chez les enfants souffrant du syndrome qui ne peuvent pas être appareillés. Cependant aucune étude randomisée n'a encore été réalisée (27).

Les agents bêta-adrénergiques ont montré sur des modèles expérimentaux une diminution du gradient transmural entre épicarde et endocarde par augmentation du courant calcique  $ICa$  (45). Ils ont montré cliniquement leur efficacité sur les orages rythmiques associés au syndrome de Brugada (46).

Les inhibiteurs des phosphodiésterases III, tels que le cilostazole, sont apparus récemment comme une option thérapeutique en augmentant  $ICa$  et en diminuant  $I_{to}$ , mais les résultats préliminaires sont, à l'heure actuelle, contradictoires.

Le Dimethyl Lithospermate B, un extrait du Danshen, plante médicinale chinoise entraînant un ralentissement de l'inactivation d' $INa$ , a montré sur des modèles expérimentaux une diminution de la dispersion de repolarisation épiscopardique et transmurale, ainsi qu'une abolition des réentrées de phase 2, génératrices d'arythmies. Cependant les données cliniques ne sont pas encore valables (47).

## 2.5.4 Mesures associées

Le syndrome de Brugada affecte la sphère socioprofessionnelle des patients et exige de ce fait une modification de certaines habitudes de vie.

Les métiers de sécurité leur sont par exemple proscrits. Il en est de même pour les professions mettant leur vie et celle des autres en danger en cas de symptômes telles que chauffeur routier ou pilote de ligne.

Les activités de loisirs et sportives sont de la même façon soumises à des recommandations précises. Ainsi le sport en compétition est habituellement interdit aux patients porteurs du syndrome. Les recommandations concernant ces activités seront discutées au cas par cas après avis du cardiologue responsable.

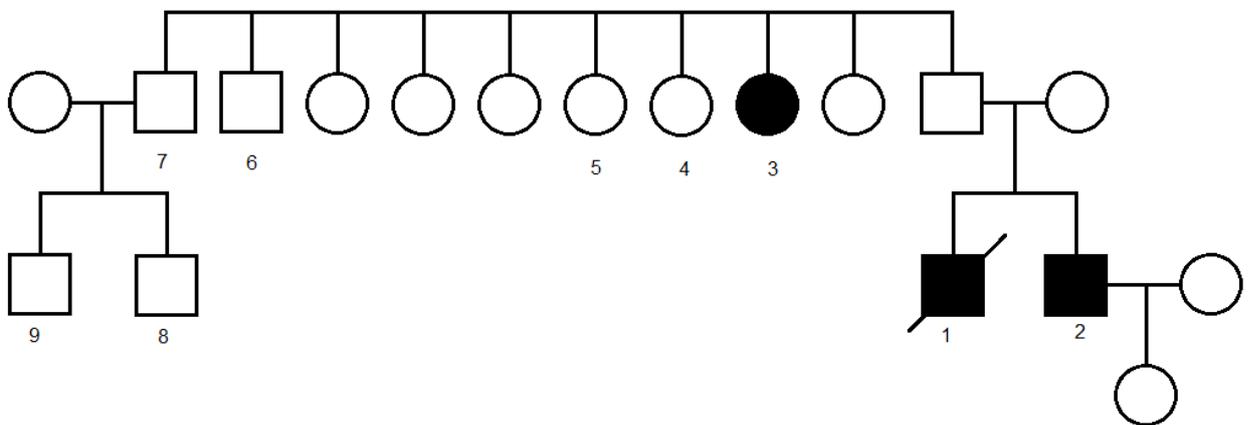
D'une façon générale les principes suivants peuvent être proposés :

- Eviter une activité sportive avec épisodes répétés d'accélération/décélération, par exemple le tennis, le basket ou le football. Il faut favoriser au contraire les sports avec activité progressive ou stable.
- Eviter des conditions environnementales extrêmes : froid intense, chaleur intense, forte humidité, haute altitude.
- Eviter les programmes visant à atteindre et repousser ses limites. Il faut au contraire rester en-deçà d'une limite physique adaptée à la maladie.
- Eviter toute activité physique qui déclenche les symptômes de la maladie.
- Eviter les activités foraines ou parcs de jeux associés à une forte émotion, des accélérations soudaines de la fréquence cardiaque.
- Eviter les activités à risque en cas de malaise ou de perte de connaissance, telles qu'alpinisme, plongée sous-marine.
- Eviter tout produit visant à améliorer les performances physiques, y compris des compléments nutritionnels de type « ma huang » qui comportent un stimulant cardiaque aux effets délétères potentiels.
- Les patients avec implantation de défibrillateur ne sont pas libérés des restrictions sportives. Les conseils rapportés ici s'appliquent également à eux.
- Certaines activités sont de plus à éviter car pouvant endommager le matériel ou déclencher un choc électrique inapproprié (48) (*Annexe 12*).

### 3 CAS CLINIQUES

Les cas cliniques sont issus de dossiers de patients suivis dans le service de cardiologie du CHU de Limoges.

#### 3.1.Cas n°1



#### Légende:

○ : Femme

□ : Homme

○/ ou □/ : Patiente ou patient décédé(e)

● ou ■ : Patiente ou patient atteint(e) du syndrome de Brugada

Patient n° 1 : Patient masculin né en 1983.

- Symptômes :
  - Malaise lipothymique en 1993 et malaise syncopal en 1996, sans étiologie précisée.
  - Malaise syncopal en 1998, lors d'un match de basketball nécessitant l'intervention du SAMU. A la prise en charge, découverte d'une arythmie ventriculaire à type de fibrillation. Malgré la réduction de l'arythmie et une prise en charge en réanimation, le patient décède quelques jours plus tard, à l'âge de 15 ans.

C'est l'évocation du syndrome de Brugada comme affection à l'origine du décès qui motive la réalisation d'un dépistage familial.

Patient n°2 : Frère du patient n°1, né en 1980.

- Symptômes :
  - Aucun.
  
- Examens complémentaires réalisés en 1998 :
  - ECG basal: aspect évocateur d'un type 2 du syndrome de Brugada.
  - Epreuve électrophysiologique: négative.
  - Echographie cardiaque: normale.
  
- Traitement :
  - Implantation d'un DAI en 1998.
  - Changement du boîtier en 2004.

- Evolution :
  - Aucune arythmie enregistrée ni aucun choc délivré depuis l'implantation.

Patient n°3 : Tante paternelle des patients n°1 et 2, née en 1959.

- Symptômes :
  - Malaise avec perte de connaissance en 1984, sans étiologie retrouvée.
- Examens complémentaires réalisées en 1999 :
  - ECG : bloc de branche droit incomplet.
  - Test à l'ajmaline : positif.
  - Test à la flécaïne : positif.
  - Stimulation ventriculaire programmée : négative.
- Traitement :
  - Implantation d'un DAI en 1999.
  - Changement du boîtier en 2004.
- Evolution :
  - Survenue d'un choc en 2009 sur tachycardie ventriculaire à 240 battements par minute lors d'un effort physique, nécessitant le changement du boîtier pour faiblesse de la batterie.
  - Survenue d'un choc en 2010 sur tachycardie ventriculaire irrégulière à 200 battements par minute lors d'une séance de natation.

Patient n°4 : Sœur du patient n°3, née en 1967.

- Symptômes :
  - Aucun.
  
- Examens complémentaires réalisés en 2007 :
  - ECG basal : normal.
  - Test à l'ajmaline : négatif.
  - Epreuve électrophysiologique : négative.
  - Echographie cardiaque : normale.
  
- Traitement :
  - Pas de DAI.
  - Surveillance.

Patient n°5 : Sœur des patients n°3 et 4, née en 1961.

- Symptômes :
  - Aucun.
  
- Examens complémentaires réalisés en 1998 :
  - ECG basal : normal.
  - Test à l'ajmaline : négatif.
  
- Traitement :
  - Pas de DAI.
  - Surveillance.

Patient n°6 : Frère des patients n°3, 4 et 5, né en 1958.

- Symptômes :
  - Palpitations.
  
- Examens complémentaires :
  - ECG basal : normal.
  - Test à l'ajmaline : négatif.
  
- Traitement :
  - Pas de DAI.
  - Surveillance.

Patient n°7 : Frère des patients n° 3, 4, 5 et 6, né en 1962, suivi depuis 1988 pour une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

- Symptômes :
  - Aucun.
  
- Examens complémentaires :
  - ECG basal : arythmie complète par fibrillation auriculaire, pas d'aspect évocateur du syndrome de Brugada.
  - Test à l'ajmaline : négatif.
  
- Traitement :
  - Pas de DAI.
  - Surveillance.

Patient n°8 : Fils aîné du patient n°7, né en 1992.

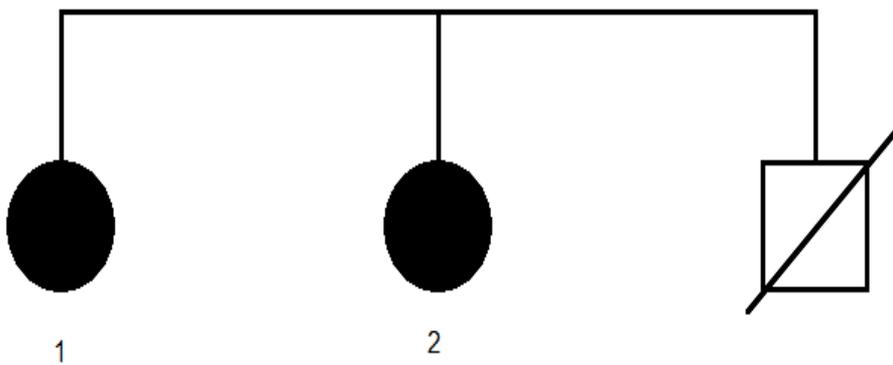
- Symptômes :
  - Aucun.
  
- Examens complémentaires :
  - ECG basal : normal.
  - Test à l'ajmaline : négatif.
  - Echographie cardiaque : cardiomyopathie hypertrophique.
  
- Traitement :
  - Pas de DAI.
  - Surveillance.

Patient n°9 : Fils cadet du patient n°7, né en 1996.

- Symptômes :
  - Aucun.
  
- Examens complémentaires :
  - ECG basal : normal.
  - Test à l'ajmaline : négatif.
  - Echographie cardiaque : normale.
  
- Traitement :
  - Pas de DAI.
  - Surveillance.

### 3.2.Cas n° 2

Deux sœurs dont le frère a été victime d'une mort subite à l'âge de 62 ans.



#### Légende:

○ : Femme

□ : Homme

○/ ou □/ : Patiente ou patient décédé(e)

● ou ■ : Patiente ou patient atteint(e) du syndrome de Brugada

Patiente n°1 : née en 1936.

- Symptômes :
  - Plusieurs épisodes de syncope non étiquetés.
  
- Examens complémentaires réalisés en 2002 :
  - ECG basal : aspect d'un ECG de Brugada type 2.
  - Test à l'ajmaline : positif.
  - Test à la flécaïne : positif.
  - Echographie cardiaque : normale.
  
- Traitement :
  - Implantation d'un DAI en 2002
  - Changement de boîtier en 2010.
  
- Evolution :
  - Episodes de tachycardie ventriculaire non soutenue enregistrés en 2003, 2004, 2006 et 2007.
  - Aucun choc.

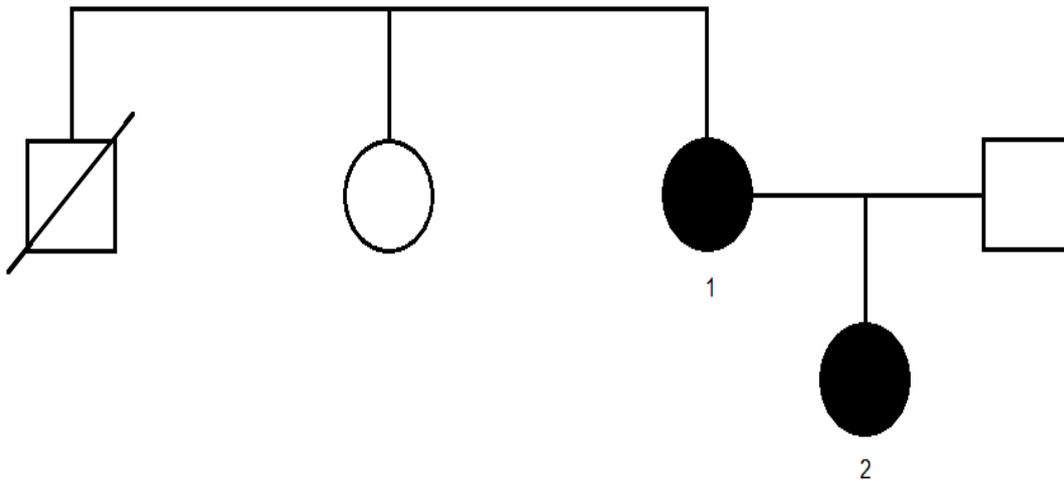
Patiente n°2 : née en 1942.

- Symptômes :
  - Malaise avec perte de connaissance en 2000.
  
- Examens complémentaires réalisées en 2002 :
  - ECG basal : bloc de branche droit incomplet.
  - Test à l'ajmaline : positif.

- Traitement :
  - Implantation d'un DAI en 2002.
  - Changement du boîtier en 2010.
  
- Evolution :
  - Un épisode de tachycardie ventriculaire régulière enregistré en 2003.
  - Aucun choc.

### 3.3.Cas n° 3

Deux patientes, une mère dont le frère a été victime d'une mort subite à l'âge de 66 ans, et sa fille.



#### Légende:

○ : Femme

□ : Homme

⊘ ou ⊞ : Patiente ou patient décédé(e)

● ou ■ : Patiente ou patient atteint(e) du syndrome de Brugada

Patiente n°1 : la mère, née en 1937.

- Symptômes :
  - Palpitations.
  - Plusieurs épisodes de malaise avec et sans perte de connaissance.
  
- Examens complémentaires réalisés en 2005 :
  - ECG basal : aspect compatible avec un ECG de Brugada de type 1.
  - Test à l'ajmaline : positif.
  
- Traitement :
  - Implantation DAI en 2005.
  
- Evolution :
  - Aucune arythmie enregistrée ni aucun choc délivré.

Patiente n°2 : la fille, née en 1962.

- Symptômes :
  - Plusieurs malaises lipothymiques.
  - Malaise avec perte de connaissance en 2003.
  
- Examens complémentaires réalisés en 2005 :
  - ECG basal : aspect compatible avec un ECG de Brugada de type 1.
  - Test à l'ajmaline : positif.
  - Echographie cardiaque : normale.

- Traitement :
  - Implantation DAI en janvier 2006.
  
- Evolution :
  - Lors de l'implantation, pneumothorax minime de l'apex gauche, asymptomatique, de résolution spontanée.
  - Un épisode de tachycardie ventriculaire rapide en septembre 2006, sans choc.
  - Trois chocs inopinés et non adaptés en novembre 2007 sur sonde défectueuse nécessitant une ré-intervention.
  - Pas de choc ni d'arythmie depuis.

### 3.4.Cas n°4

Une patiente née en 1982 dont le frère est porteur du syndrome de Brugada, mais n'est pas appareillé.

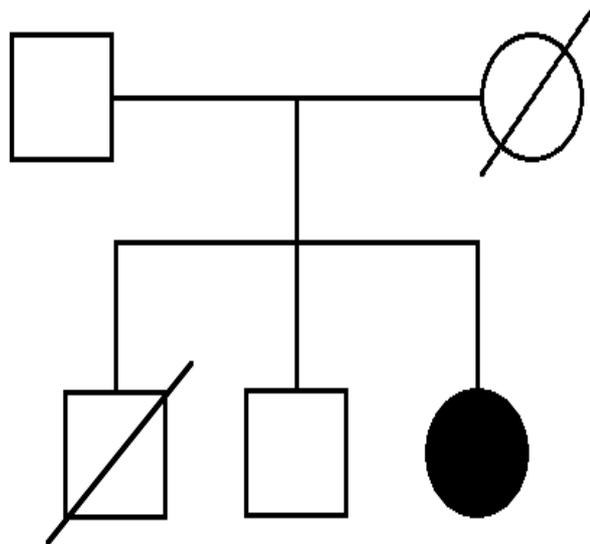
- Symptômes :
  - Aucun.
  
- Examens complémentaires réalisés en 2006 :
  - ECG basal : ascension du point J avec troubles de la repolarisation à type d'ondes T négatives en DIII et aVF.
  - Test à l'ajmaline : majoration des troubles de la repolarisation dans le territoire inférieur.
  - Stimulation ventriculaire programmée avec un protocole de 3 extrastimuli sur un rythme stimulé à 600 ms : positive.
  - Test génétique mutation SCN5A : positif.

Il est conclu à un variant du syndrome de Brugada avec anomalies de la repolarisation labiles, parfois en précordial droit, parfois en inférieur.

- Traitement :
  - Implantation d'un DAI en 2006.
  
- Evolution :
  - Aucune arythmie enregistrée ni aucun choc délivré.

### 3.5.Cas n°5

Une patiente née en 1966 dont la mère est décédée d'une mort subite à l'âge de 27 ans, dont l'un des frères est décédé à 27 ans d'une mort subite et dont l'autre frère a été victime d'un arrêt cardio respiratoire à 23 ans avec séquelles neurologiques lourdes.



**Légende:**

○ : Femme

□ : Homme

○/ ou □/ : Patiente ou patient décédé(e)

● ou ■ : Patiente ou patient atteint(e) du syndrome de Brugada

- Symptômes :
  - Palpitations depuis 1999.
  
- Examens complémentaires :
  - En 1999 :
    - ECG basal : normal.
    - Holter-ECG : normal.
    - Bilan angiocoronarographique : normal.
    - Stimulation ventriculaire programmée : négative.
    - Test à l'ajmaline : douteux.

Après concertation, le diagnostic de syndrome de Brugada n'est pas retenu et la patiente ne reçoit aucun traitement.

- En 2000 :
  - Epreuve d'effort, sous-maximale : négative.
  - Holter-ECG : négatif.
  
- En 2007 en raison de la persistance des palpitations :
  - Test à l'ajmaline : positif.
  
- Traitement :
  - Implantation d'un DAI en mars 2007.
  
- Evolution :
  - Aucune arythmie enregistrée ni aucun choc délivré.
  - Survenue d'une pathologie psychiatrique à type de syndrome anxio-dépressif en raison de difficultés de reclassement professionnel.

## 4 SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES CAS CLINIQUES

### 4.1.Synthèse

- Parmi les patients atteints du syndrome, on retrouve, à l'état basal, deux ECG de type 1, deux ECG de type 2, un variant avec anomalies dans le territoire inférieur, trois ECG non compatibles avec un syndrome de Brugada dont deux avec bloc de branche droit incomplet.
- Le test à l'ajmaline a confirmé le diagnostic chez quatre patients ayant un ECG évocateur, et a démasqué un aspect typique de Brugada chez trois sujets ayant des ECG considérés comme normaux.
- Sex ratio : les données de la littérature font état d'un sex ratio de 7-8 :1 en faveur des hommes. Les cas cliniques présentés montrent un patient atteint pour sept patientes malades soit un sex ratio de 7 :1 en faveur des femmes, ce qui est l'exact inverse de la littérature. Il existe cependant dans plusieurs familles un cas masculin dont le décès a conduit au dépistage familial et qui était certainement porteur du syndrome mais n'a pas été diagnostiqué.
- Les symptômes les plus fréquents sont les syncopes, retrouvées dans cinq cas. Les palpitations et lipothymies sont présentes dans deux dossiers. Deux patients sont asymptomatiques.
- Age moyen du diagnostic : selon les différentes études menées sur le sujet, l'âge moyen du diagnostic est de 40+/- 22 ans. Les patients suivis au CHU de Limoges ont un âge moyen de diagnostic de 45,4 ans, ce qui est conforme aux données de la littérature.
- Tous les patients diagnostiqués ont été appareillés.

- Pourcentage de chocs inappropriés : les études mettent en évidence la survenue de chocs inappropriés chez 10 à 24% des patients appareillés. Les dossiers cliniques précédents retrouvent, avec un recul moyen de 8 ans, une patiente victime de chocs inappropriés sur huit patients, soit un taux de 12,5%, donnée en accord avec la littérature.
- Une complication per-opératoire à type de pneumothorax apparaît dans un cas.
- Une complication post-opératoire à type de syndrome anxio-dépressif apparaît dans un cas.
- Une seule patiente parmi les huit cas appareillés a bénéficié de chocs appropriés.
- Des épisodes de tachycardie ventriculaire sans choc ont été enregistrés dans trois cas.

## **4.2. Discussion**

### **4.2.1 L'attitude thérapeutique : intérêt de la stimulation ventriculaire programmée**

Si la démarche diagnostique est à l'heure actuelle claire et acceptée par la plupart des praticiens, les décisions thérapeutiques sont, quant à elles, sujettes à polémique.

Peu abordées dans la première conférence de consensus, les indications thérapeutiques, c'est-à-dire l'implantation d'un DAI, ont été clarifiées dans la seconde conférence de consensus de 2005 qui fait encore référence. Initialement, le diagnostic seul du syndrome de Brugada et le spectre d'évènements arythmiques qui lui est rattaché incitaient de nombreux praticiens à appareiller leurs patients. Depuis quelques années, les études de cohorte se succédant, on constate une tendance inverse dans l'implantation des DAI. En effet, s'il est clair que les patients porteurs du syndrome et symptomatiques doivent être appareillés, l'attitude vis-à-vis des sujets asymptomatiques reste ouverte à discussion.

Selon les recommandations de 2005, les patients asymptomatiques devant être appareillés sont ceux présentant soit un ECG de type 1 spontané et une épreuve électrophysiologique positive, soit un ECG de type 1 avec bloqueurs sodiques, une épreuve électrophysiologique positive et une histoire familiale de mort subite suspecte de Brugada. L'épreuve électrophysiologique, c'est-à-dire la stimulation ventriculaire programmée, tient donc une place de choix dans la décision thérapeutique. Or la puissance pronostique et l'intérêt réel de cette technique sont, depuis quelques années, contestés.

Dans les dossiers cliniques présentés, pour la patiente du cas n°4, la stimulation ventriculaire programmée est positive cependant la patiente n'avait pas été symptomatique avant l'implantation et le DAI, malgré un recul faible de 5 ans, n'a jamais enregistré d'arythmie. A l'opposé, la patiente n°3 du cas n°1 a eu une stimulation ventriculaire programmée négative mais a subi des arythmies ventriculaires nécessitant un choc à deux reprises. Même s'il ne s'agit que de cas isolés, on peut se demander quelle est la réelle propension de l'épreuve électrophysiologique à prédire la survenue d'arythmies.

L'analyse univariée des frères Brugada retrouvait à ce sujet une valeur prédictive positive importante, mais l'analyse comportait un biais de sélection dans la mesure où les patients appareillés bénéficiaient, du fait de leur appareillage, d'un enregistrement permanent de leur rythme cardiaque permettant de relever le moindre trouble du rythme, même asymptomatique, ce qui n'était pas possible chez les sujets non appareillés.

Les valeurs prédictives apparaissent en fait plus faibles qu'on ne le supposait.

La spécificité et la sensibilité du test sont variables en fonction du protocole utilisé (49).

En augmentant le nombre d'extrastimuli, on augmente la sensibilité mais on diminue la spécificité. Eckardt a proposé en 2002 un protocole pour le syndrome de Brugada, cependant certaines équipes utilisent des protocoles différents, faisant varier la sensibilité et la spécificité du test, et ainsi ses valeurs prédictives.

La reproductibilité du test est également mise à mal par un travail de l'équipe italienne de Gasparini et al. qui montre une reproductibilité de l'exploration à un mois d'intervalle de 59% (49).

La stimulation ventriculaire programmée apparaît donc comme un test dont les caractéristiques intrinsèques sont discutables : valeurs prédictives et reproductibilité faibles, sensibilité et spécificité variables.

L'étude Finger, parue en 2010 et menée dans 11 centres européens regroupant plus de 1000 patients, vient confirmer les soupçons qui pesaient sur la stimulation ventriculaire programmée et montre, en analyse multivariée, une perte de sa valeur prédictive quant à la survenue d'évènements arythmiques, tant pour les patients symptomatiques qu'asymptomatiques.

Cette étude jette un véritable pavé dans la mare des facteurs pronostiques. En effet, pour les patients symptomatiques, outre la présence même des symptômes, le seul critère prédictif retrouvé est une présentation spontanée d'un ECG de type 1. Quant aux patients asymptomatiques, en analyse multivariée, ni l'âge, ni le sexe, ni l'ECG n'apparaissent comme variables indépendantes.

Le registre Finger montre également un très faible taux d'évènements arythmiques chez les sujets asymptomatiques, ce qui incite de plus en plus le praticien à discuter l'implantation du DAI, même en cas de stimulation ventriculaire programmée positive (21).

L'attitude thérapeutique actuelle, confortée par la parution de cette étude, tend à minimiser la puissance de la stimulation ventriculaire programmée et à ne plus la considérer seule comme une indication à implanter un DAI, qui peut, par ailleurs, être source de complications physiques et psychologiques non négligeables.

Bien que des recommandations soient clairement établies, de nombreux centres français et européens privilégient le raisonnement au cas par cas en discutant avec le patient des avantages et inconvénients du DAI.

#### **4.2.2 La légitimité des symptômes**

Une remarque peut être formulée par rapport à la notion même de symptômes. Nous l'avons vu précédemment, les éléments symptomatiques du syndrome de Brugada sont variés et peu spécifiques.

Si les syncopes et mort subites ressuscitées, du fait de leur gravité, ne souffrent d'aucune contestation concernant leur rattachement au syndrome de Brugada, comment s'assurer que les manifestations type palpitations et lipothymies, par exemple, sont de réelles expressions du syndrome et non pas des symptômes d'origine vagale? Ceci paraît difficile voire impossible surtout quand les évènements datent de plusieurs années.

Le principe de précaution exige de considérer chaque symptôme comme conséquence du syndrome, mais il est plus que probable que certains patients soient considérés par abus comme symptomatiques et donc appareillés pour un risque d'arythmie réel ne justifiant pas l'implantation.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de faire clairement la distinction, des éléments de réponse pourraient se trouver autour d'un enregistrement du rythme cardiaque au long cours avec un appareillage miniaturisé et supportable par le patient quotidiennement, type Reveal®. Ce système permettrait d'associer les éléments cliniques avec un trouble du rythme ventriculaire pour affirmer avec certitude le caractère symptomatique de l'affection, et donc de dépister les patients les plus à risque nécessitant un DAI.

### **4.2.3 L'influence de la famille**

Les dossiers cliniques soulèvent une autre problématique plus générale et fréquente en médecine. Le patient n°2 du cas n°1 a été implanté en 1998 en raison d'un ECG de type 2, et de la survenue chez son frère d'une mort subite suspecte de Brugada. L'épreuve électrophysiologique était négative. Dans ce cas, les critères nécessaires à l'implantation d'un DAI ne sont pas tous présents mais l'appareillage a tout de même été réalisé chez ce patient asymptomatique. Ici la pression familiale a été un élément de premier ordre dans la décision thérapeutique.

Il en est de même pour la patiente du cas n°4 : elle est asymptomatique, l'ECG et le test à l'ajmaline confirment le diagnostic de Brugada, l'épreuve électrophysiologique est positive et ses antécédents familiaux se résument à une syncope chez son frère porteur du syndrome et non appareillé. Elle ne réunit pas tous les critères d'implantation mais a reçu un DAI en 2006. Ici encore la pression familiale a été conséquente et a pesé dans la stratégie thérapeutique.

Le syndrome de Brugada affecte régulièrement des sujets jeunes en bonne santé et lorsqu'une mort subite survient, elle paraît d'autant plus injuste et dramatique que le sujet est jeune. Le ressenti familial est tel qu'il influence les praticiens qui cherchent avant tout à prévenir de tels événements chez d'autres membres de la famille.

#### **4.2.4 Les complications liées au DAI**

Le cas n°5 amène à entrevoir une conséquence inhérente à la pose d'un DAI que sont les complications. Pour cette patiente, elles sont d'ordre psychologique, liées à des difficultés de reclassement professionnel. Pour d'autres elles sont physiques telles la patiente n°2 du cas n°3 qui a été victime d'un pneumothorax lors de l'implantation.

Cette même patiente a subi des chocs inappropriés qui constituent la principale complication liée au DAI. Une étude menée par Van Rees et parue en 2011 établit un lien direct entre survenue de chocs inappropriés et augmentation de la mortalité globale des sujets toute cause confondue. Ainsi le premier choc inadapté est corrélé à une augmentation majeure de la mortalité, estimée à 60%. Le rapport de risque augmente jusqu'à 3,7 après 5 chocs inappropriés.

Plusieurs explications sont possibles :

- Les blessures myocardiques occasionnées par les chocs entraînent une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- L'anxiété et la dépression majorées par les chocs sont communément associées à une augmentation de la mortalité.
- Les effets indirects de la fibrillation auriculaire, pourvoyeuse de chocs inadaptés (50).

Les principales causes de chocs inappropriés sont les tachycardies supraventriculaires type fibrillations et flutter atriaux, la surdétection de l'onde T ainsi que les déplacements et ruptures de sondes ventriculaires.

La pose même d'un appareil type DAI perturbe la vie des patients et l'apparition de complications vient altérer le ressenti global des sujets et leur qualité de vie. Ceci constitue un argument supplémentaire pour la prise en charge individuelle, au cas par cas, des patients porteurs du syndrome.

Ces dossiers rappellent des principes qui constituent la médecine moderne occidentale :

- Basée sur des preuves, elle est en perpétuelle évolution en fonction des études menées. Ce qui est vrai aujourd'hui ne le sera peut-être pas demain. Ceci est d'autant plus remarquable pour une pathologie « jeune » comme le syndrome de Brugada pour laquelle les travaux d'étude se succèdent. S'ensuivent des différences notables dans la prise en charge des patients en fonction des époques et des recommandations.
- Discipline avant tout humaniste, la médecine prend en compte la maladie, le patient dans son intégralité mais également le patient dans son cadre de vie habituel c'est-à-dire l'entourage. Ce caractère intrinsèque explique les écarts que l'on peut constater parfois entre les recommandations purement théoriques et la pratique réelle.
- Primum non nocere. Surtout ne pas nuire. Ce principe de précaution prend ici toute sa signification à propos d'une pathologie dont il reste beaucoup à découvrir. Ainsi est-il légitime de bouleverser la vie des patients en implantant un DAI pour un risque potentiel d'arythmie que l'on a du mal à estimer ? Mais à l'opposé est-il acceptable de ne rien faire lorsque l'on sait qu'il existe un risque, aussi minime soit-il ? Malgré les dernières études publiées, la problématique reste entière.

## **5 ROLE DU MEDECIN GENERALISTE**

Le diagnostic et la thérapeutique du syndrome de Brugada sont affaires de spécialiste, cependant, à l'image de toute pathologie en particulier chronique, le médecin généraliste a une place importante dans le protocole de soins en étant fréquemment le premier interlocuteur du patient, un intermédiaire entre le patient et le spécialiste. Cette situation lui permet de recevoir facilement les doléances et d'assurer la surveillance, c'est-à-dire de dépister les éventuelles complications et de les prendre en charge. Le suivi des autres membres de la famille, malades ou non, fait également partie de ses prérogatives.

### **5.1.Prise en charge psychologique**

#### **5.1.1 Le patient appareillé**

##### **5.1.1.1 Complications psychopathologiques**

L'annonce du diagnostic de syndrome de Brugada constitue un choc psychologique pour le patient. La pose d'un DAI et la survenue de chocs, qu'ils soient justifiés ou non, majorent le trouble émotionnel chez un sujet déjà fragilisé par les symptômes précédant le diagnostic ou par des évènements familiaux tragiques.

Une équipe de psychiatres du CHU de Poitiers a suivi pendant un an 35 patients implantés dont 71.4% après pathologie ischémique, et 8.6% pour syndrome de Brugada. Cette étude montre la survenue d'une pathologie médico-psychologique chez 63% des patients. Ces complications sont représentées majoritairement par des troubles adaptatifs, mais comprennent également des états de stress post-traumatique, des épisodes dépressifs majeurs, des anxiétés généralisées, des troubles paniques avec agoraphobie et des troubles obsessionnels compulsifs.

La qualité de vie est ainsi altérée, principalement durant les six mois suivant l'implantation, puis semble s'améliorer à un an (51). Les deux sphères principalement touchées sont sexuelles et professionnelles.

Cette étude montre également l'impact psychologique des chocs délivrés par le DAI en relevant une plus forte proportion d'anxiétés généralisées et d'états de stress post-traumatique chez les patients ayant reçu plus de trois chocs.

Dans ce registre, le soutien social est mis en avant en notant moins d'anxiétés généralisées et de dépressions chez les sujets avec conjoint.

Malgré des biais importants, 42.8% des patients avaient des antécédents psychiatriques, et 15 patients ont été perdus de vue après 6 mois, cette étude permet d'apprécier la dimension psychologique de ce type de thérapeutique (52).

Une étude récente menée par le Professeur Probst s'est intéressée à la qualité de vie des patients atteints du syndrome de Brugada. Il s'agit d'une comparaison entre les sujets appareillés et non appareillés d'une part, et entre les sujets symptomatiques et asymptomatiques d'autre part. Le but de l'étude est d'apprécier l'impact du DAI sur la qualité de vie. Les résultats ne montrent pas de différence nette en termes de qualité de vie dans les différentes populations de patients.

Cependant un bémol est à apporter concernant la vie professionnelle et sociale. Les résultats suggèrent en effet que le DAI constitue un frein à l'évolution dans la carrière professionnelle. De même les patients appareillés semblent éprouver de grandes difficultés à contracter une assurance.

Les sujets les plus gênés sont les sujets jeunes et actifs, ce qui correspond au stéréotype du patient porteur du syndrome de Brugada. Il existe donc une dimension socioprofessionnelle à prendre en compte de par son importance et parce qu'elle conditionne la santé psychologique du patient (53).

### 5.1.1.2 Concept psychiatrique

Le DAI pourrait constituer un modèle humain d'impuissance apprise ou résignation apprise, également appelée *learned helplessness*, décrit expérimentalement chez l'animal par Seligman et al. en 1975 (54). Cette hypothèse a été suggérée en 2003 à propos d'un cas clinique concernant un homme de 20 ans appareillé ayant subi un orage rythmique avec délivrance de plus de 20 chocs durant la nuit (55). Le concept de résignation apprise, issu des théories de l'apprentissage et du conditionnement social, se caractérise par un déficit de réaction face à un évènement source de stress, ce qui entraîne l'abandon des efforts (56).

L'expérience initiale consiste à placer des chiens du côté électrifié d'une boîte à deux compartiments. Les chiens apprennent à sauter du côté non électrifié. La moitié des animaux est ensuite soumise à des chocs électriques inévitables.

Quand ils sont repositionnés dans la boîte, deux tiers des chiens qui ont subi des chocs incontrôlables ont perdu la compétence à sauter du côté non électrifié, tandis que les autres ont conservé leur apprentissage initial et sautent du bon côté.

Les patients ayant reçu un choc sont plus anxieux que les autres. Les chocs provoquent l'anticipation anxieuse d'une nouvelle décharge et des conduites phobiques, avec évitement de toute activité susceptible d'augmenter la fréquence cardiaque risquant de déclencher un nouveau choc. Incapables de maîtriser les chocs douloureux, les patients adoptent un comportement de résignation, voire une inhibition que l'on retrouve dans la dépression et dans la réduction des activités en termes de qualité de vie.

Les patients ont appris qu'ils étaient incapables de maîtriser le déclenchement du DAI et le nombre de chocs délivrés, ce qui les laisse avec un sentiment de désespoir induisant une dépression ressemblant au modèle humain de *learned helplessness* (55).

Le DAI comme modèle humain de résignation apprise viendrait conforter l'indication d'un traitement par antidépresseurs d'un syndrome dépressif concomitant à l'implantation (57).

Malgré des conséquences réelles qu'il conviendrait d'étudier sur une large cohorte, il apparaît clairement que la pose d'un DAI expose le patient à des risques médico-psychologiques nécessitant un suivi régulier et attentif, particulièrement durant les six mois suivant l'implantation.

Ce suivi peut être assuré par le médecin traitant. Son rôle consiste à dépister les signes précurseurs et proposer une thérapeutique adaptée au patient. Il peut s'agir d'un simple entretien, mais aussi de thérapies cognitives et comportementales, voire d'un traitement antidépresseur. Il s'agit, là encore, d'une évaluation au cas par cas.

Le patient a besoin de temps pour accepter une thérapeutique invasive telle un DAI, mais la nécessité d'implanter rapidement un patient symptomatique ou à risque ne permet pas au sujet de faire la démarche intellectuelle qui améliorerait à coup sûr son ressenti global.

Le rôle du médecin généraliste comprend également la surveillance et prise en charge des complications physiques liées au DAI, représentées essentiellement par des infections de la loge d'implantation qui restent malgré tout rares. Les principales complications sont liées au DAI lui-même, les ruptures de sonde et les chocs inappropriés étant les plus fréquents. Un avis spécialisé voire une hospitalisation en urgence est alors nécessaire.

Le médecin généraliste a donc, vis-à-vis du patient appareillé, un rôle de thérapeute des complications psychologiques et un rôle sentinelle du fonctionnement du dispositif implanté.

### **5.1.2 Le patient non appareillé**

Il s'agit dans un premier temps d'estimer le ressenti du patient par rapport au DAI. En effet, certains sujets s'estiment heureux de ne pas avoir été appareillés alors que d'autres se révèlent anxieux à l'idée d'être porteur d'une maladie et de ne pas avoir de traitement.

A propos des patients « heureux », le rôle du médecin généraliste se cantonne à la surveillance habituelle d'un patient avec une attention particulière portée sur d'éventuels symptômes de la maladie faisant basculer le sujet du côté des cas implantables.

Le cas des patients anxieux s'avère plus complexe. Il apparaît nécessaire de multiplier les entretiens et d'assurer une surveillance rigoureuse.

Insister sur le faible risque d'accidents rythmiques en s'appuyant sur les données de la littérature peut être d'un certain apport pour convaincre le patient du bien-fondé de l'absence de traitement.

Cependant, mettre en avant les inconvénients du DAI ne semble pas judicieux dans la mesure où la situation clinique peut, à tout moment, exiger une implantation. Dans de nombreux cas familiaux où un ou plusieurs membres sont appareillés, il est souvent difficile de faire accepter aux sujets non appareillés l'absence de traitement, alors qu'il s'agit pour tous de la même pathologie.

L'inexistence de conduite à tenir, clairement établie, concernant ces patients et la connaissance encore incomplète de l'affection rendent difficile la prise en charge psychologique des sujets porteurs de la maladie et non appareillés.

Une fois encore, le raisonnement au cas par cas semble le plus adapté.

## **5.2. Le malaise : un symptôme primordial**

Il convient dans un premier temps de caractériser le malaise, en particulier de savoir s'il y a eu une perte de connaissance ; cette notion permet de différencier les syncopes des lipothymies.

Une syncope est définie par une perte de connaissance, à début rapide, de durée généralement brève, spontanément résolutive, s'accompagnant d'une perte de tonus postural, avec un retour rapide à un état de conscience normal. Elle est due à une hypoperfusion cérébrale globale et passagère.

Une lipothymie n'entraîne pas de perte de connaissance totale mais des sensations angoissantes d'évanouissement imminent avec pâleur et sueurs.

Malgré des définitions différentes, la syncope et la lipothymie ont la même valeur sémiologique et doivent donc bénéficier de la même attitude diagnostique et thérapeutique.

### 5.2.1 Etiologies

Les causes de syncope sont multiples et variées. On retrouve schématiquement des causes cardiaques et extra-cardiaques :

- Etiologies cardiaques :
  - Troubles conductifs type bloc auriculo-ventriculaire paroxystique réalisant une syncope typique appelée syncope d'ADAMS-STOKES.
  - Troubles du rythme type tachycardies ventriculaire, auriculaire et exceptionnellement jonctionnelle et bradycardies sévères. A noter que la fibrillation ventriculaire n'est pas une cause de syncope au sens strict car elle n'est jamais réversible spontanément.
  - Rétrécissement aortique et cardiopathies obstructives responsables de syncope d'effort.
  - Myxome de l'oreillette gauche.
  - Thrombus sur valve mécanique.
  - Hypertension artérielle pulmonaire.
  - Embolie pulmonaire.
- Etiologies extra-cardiaques :
  - Hypotension orthostatique par dysautonomie, médicaments, hypovolémie, alcool...
  - Syncope vaso-vagale qui constitue l'étiologie la plus fréquente, secondaire à une hypertonie vagale et/ou une diminution du tonus sympathique.

- syncopes « réflexes » type ictus laryngé et hypersensibilité du sinus carotidien.

Les diagnostics différentiels sont essentiellement représentés par les pertes de connaissance neurologiques lors des crises d'épilepsie et des accidents vasculaires cérébraux, l'hystérie et les malaises de cause métabolique comme l'hypoglycémie.

Il est à noter qu'à l'issue du bilan complet, 15% des syncopes environ restent inexplicables, leur pronostic est meilleur que les autres mais les récurrences sont beaucoup plus fréquentes.

### 5.2.2 Prise en charge du patient

En pratique, devant un malaise, la prise en charge du patient comprend :

- Un **interrogatoire** minutieux du sujet et de son entourage, permettant d'apprécier les circonstances exactes du malaise, les antécédents personnels et familiaux, les traitements en cours.
- Un **examen clinique** complet avec examen neurologique soigneux, prise de la tension artérielle couché et debout, mesure de la glycémie capillaire et massage sino-carotidien avec enregistrement de l'électrocardiogramme.
- Un **électrocardiogramme** à la recherche de troubles rythmiques et conductifs, qui, même minimes, laissent évoquer l'existence antérieure de troubles de plus haut degré.

L'association d'un interrogatoire précis, d'un examen clinique complet et d'un électrocardiogramme permet le diagnostic dans plus de 50% des cas.

Un bilan biologique standard peut être réalisé, mais n'est pas recommandé en première intention par l'HAS.

Au terme de ce bilan se pose la question de l'hospitalisation.

Selon l'HAS, l'hospitalisation est indiquée dans les cas suivants :

- Pour le diagnostic lorsqu'une syncope cardiaque est suspectée.
- Cardiopathie importante sous-jacente connue.
- Cardiopathie suspectée à l'interrogatoire, à l'examen clinique ou à l'ECG.
- Syncope survenant à l'effort.
- Histoire familiale de mort subite.
- Patient présentant des palpitations avant la syncope.
- Syncopes survenant en décubitus.
- Pour le traitement d'une syncope cardiaque certaine : arythmies cardiaques, syncopes liées à une ischémie cardiaque.
- Pour l'évaluation ou le traitement d'une syncope orthostatique en fonction de l'étiologie suspectée ou avérée.
- Pour la prise en charge de pathologies associées, d'un traumatisme secondaire sévère, en tenant compte du contexte médico-social (58).

Le médecin généraliste est le premier interlocuteur médical du patient, sa position privilégiée auprès de la population permet un suivi régulier et favorise le recueil de données. C'est l'évocation du syndrome qui permettra de réaliser le bilan cardiologique menant au diagnostic avant que ne se produise un évènement arythmique tragique.

La connaissance du syndrome de Brugada et de ses manifestations est donc primordiale. La réalisation d'un électrocardiogramme et son interprétation sont également essentielles à la prise en charge.

### **5.3.L'électrocardiogramme : l'examen-clé**

La séméiologie électrocardiographique est une discipline complexe, préférentiellement dévolue aux cardiologues. Cependant certaines anomalies, de diagnostic aisé mais de conséquences lourdes, doivent être connues et reconnues. Il s'agit en particulier des troubles du rythme type arythmie complète par fibrillation auriculaire, des troubles de la conduction majeurs type bloc auriculo-ventriculaire complet et des anomalies du segment ST.

De réalisation facile et rapide, l'électrocardiogramme est l'élément-clé du diagnostic du syndrome de Brugada. Si le type 1 de l'ECG de Brugada attire facilement l'attention du praticien, les types 2 et 3 peuvent conduire à demander un avis téléphonique complémentaire voire à transmettre au cardiologue le tracé électrocardiographique par différents moyens de communication tels internet et fax. Malgré tout, le praticien ayant le syndrome de Brugada en arrière-pensée détectera plus régulièrement les anomalies s'y rapportant. Le tout, c'est d'y penser.

### **5.4.Le bilan familial**

Compte-tenu de la transmission de la maladie sur le mode autosomique dominant, un sujet porteur de la mutation transmettra la maladie à ses descendants avec une probabilité de 50% pour chaque enfant. Par ailleurs, et en tout cas dans le cadre des formes familiales, la maladie a habituellement été transmise par l'un des deux parents du patient, et peut avoir été transmise à la fratrie de celui-ci.

Il est donc impératif de rechercher le syndrome de Brugada chez tous les apparentés au premier degré c'est-à-dire les parents, les frères et sœurs et les enfants de tout sujet atteint du syndrome.

Le bilan familial doit comporter au minimum un enregistrement ECG, et il peut être complété par un test pharmacologique. Cette enquête familiale sera étendue de « proche en proche » aux apparentés au premier degré si d'autres patients sont identifiés.

En ce qui concerne les jeunes enfants, l'ECG est d'interprétation plus difficile pour le diagnostic de syndrome de Brugada. Chez l'enfant, l'âge du premier bilan ne fait pas l'objet de consensus. Un ECG peut être réalisé dès le plus jeune âge pour certains, ou à partir de la puberté, en l'absence de symptômes, pour d'autres. Comme les signes cardiaques de la maladie sont parfois retardés ou fluctuants, le bilan électrocardiographique doit être répété régulièrement, y compris chez l'adulte.

## 6 CONCLUSION

Le syndrome de Brugada constitue une cause de mort subite par fibrillation ventriculaire chez un sujet volontiers jeune, de sexe masculin, et en apparente bonne santé. Son signe distinctif est représenté par un sus-décalage du segment ST de morphologie particulière dans les dérivations précordiales droites à l'ECG. Le seul traitement efficace à l'heure actuelle est le défibrillateur automatique implantable.

La démarche diagnostique et la physiopathologie sont désormais bien connues mais les difficultés de la prise en charge thérapeutique rendent compte de la complexité de l'affection et des moyens, jusqu'alors insuffisants, dont nous disposons pour apprécier parfaitement le pronostic.

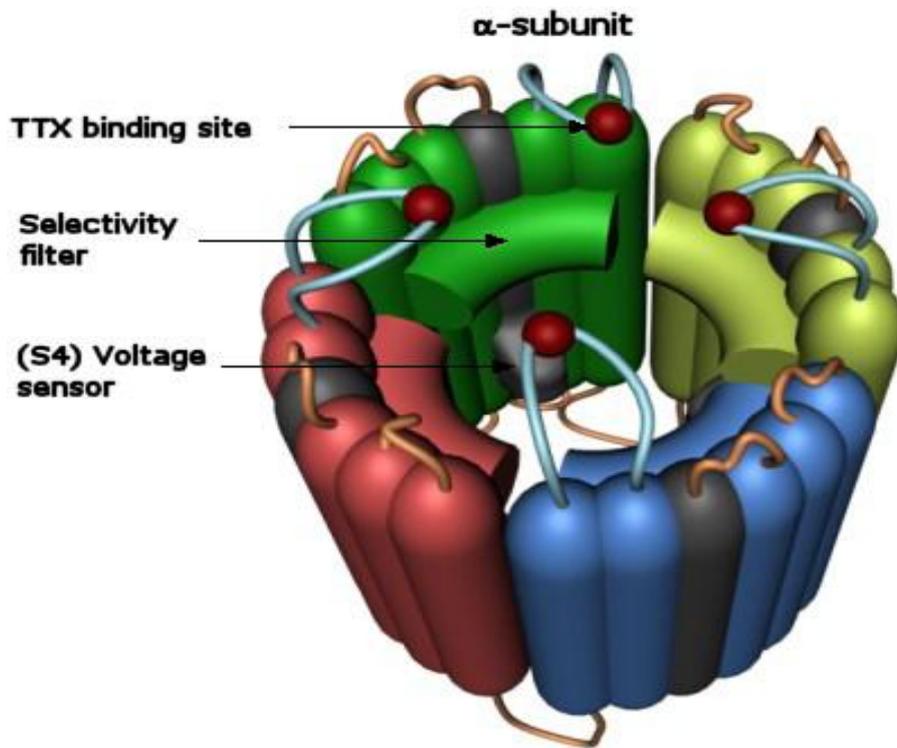
Notre travail aura permis de faire un point transversal sur les données actuelles concernant cette pathologie et de mettre l'accent sur les incertitudes entourant la thérapeutique. Le médecin généraliste apparaît comme un acteur incontournable de la prise en charge globale du patient.

Les futurs travaux devront s'orienter vers la recherche de facteurs pronostiques fiables permettant d'améliorer les indications thérapeutiques. La découverte de nouveaux traitements constituera également une priorité.

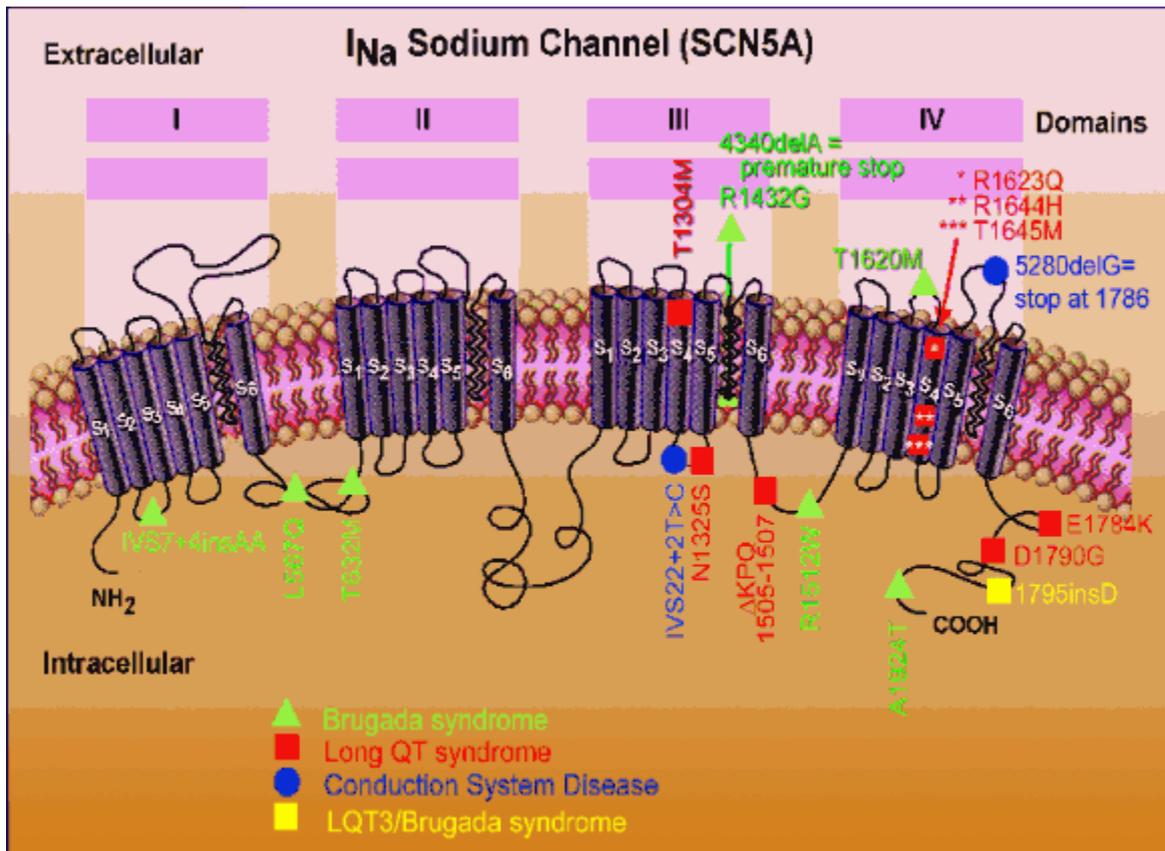
## **LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES :**

1. Structure de la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque.
2. Anomalies génétiques du syndrome de Brugada.
3. Canaux ioniques cardiaques connus comme susceptibles de contribuer à la formation du PA dans différentes cellules. Les courants entrants sont figurés en gris et les courants sortants en noir (59).
4. Altération de la phase 0 épicaudique et dispersion transmurale de la repolarisation entraînant un sus-décalage du segment ST lors d'une mutation SCN5A provoquant une perte de fonction du canal sodique.
5. Variations temporelles de l'aspect électrocardiographique dans le syndrome de Brugada.
6. Mise en évidence d'un aspect électrocardiographique compatible avec un syndrome de Brugada en modifiant la position des deux premières électrodes précordiales.
7. Procédure de test à l'ajmaline permettant de démasquer un aspect de type 1 de l'ECG de Brugada.
8. Stimulation ventriculaire programmée au cours de l'exploration endocavitaire provoquant le déclenchement d'une tachycardie ventriculaire, se transformant en fibrillation ventriculaire. Le retour à un rythme sinusal n'a pu être possible qu'après réalisation d'un choc électrique externe.
9. Illustration du positionnement du DAI et de la sonde ventriculaire.
10. Radiographie de contrôle après pose d'un DAI.
11. Indications d'implantation d'un DAI chez les patients atteints du syndrome de Brugada. La dénomination Class I signifie que l'utilité ou l'efficacité du traitement ou de la procédure a été clairement prouvée ; Class II signifie qu'il existe des éléments contradictoires à propos de l'utilité ou de l'efficacité ; Class IIa, le poids des preuves est en faveur de l'efficacité ou de l'utilité ; Class IIb, l'utilité ou l'efficacité est moins établie. BS signifie Brugada Syndrome ou syndrome de Brugada ; NAR signifie Nocturnal Agonal Respiration ou respiration agonique nocturne ; et SCD signifie Sudden Cardiac Death ou mort subite (35).
12. Recommandations concernant les activités sportives pour un patient atteint du syndrome de Brugada (48).

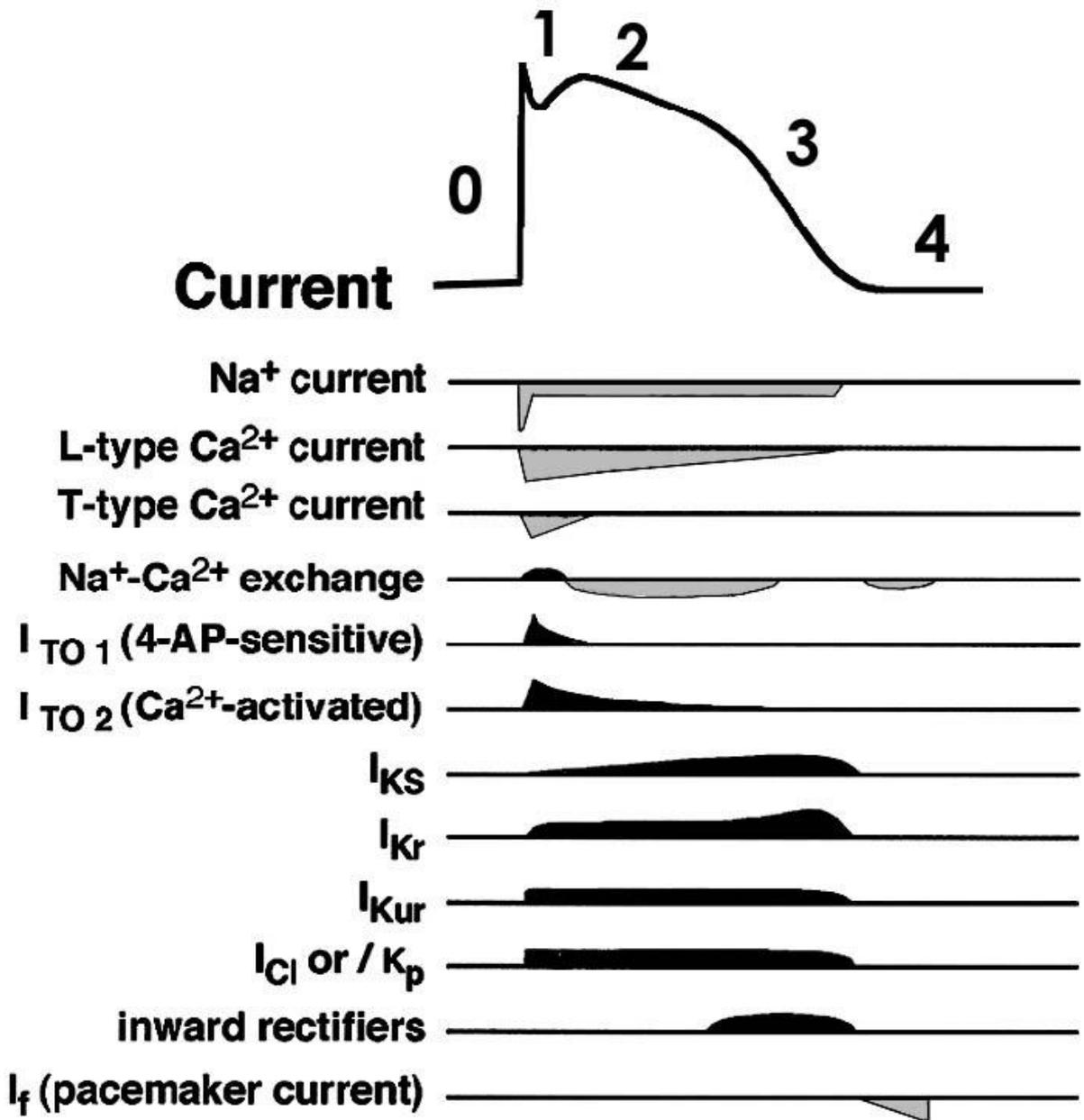
# ANNEXE 1



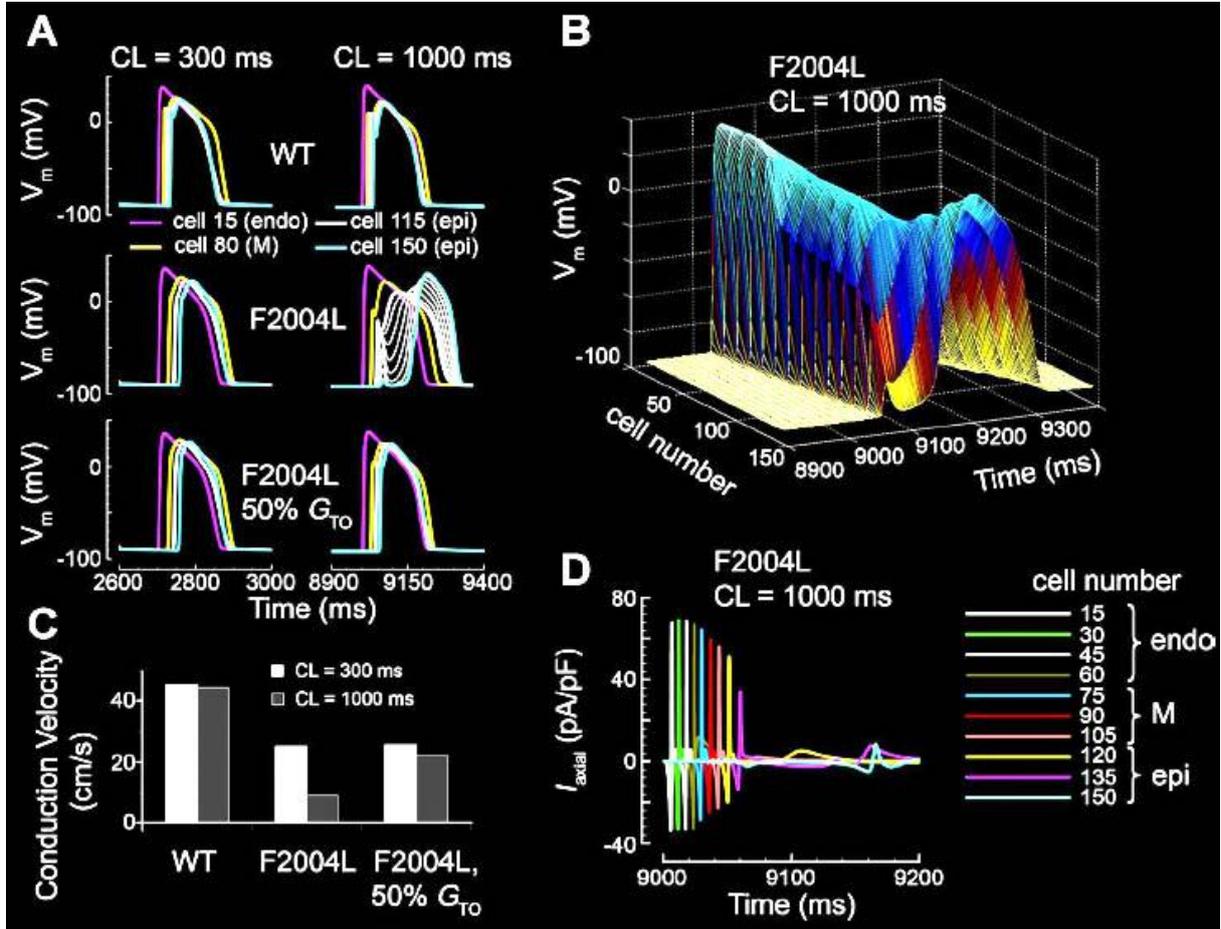
## ANNEXE 2



ANNEXE 3



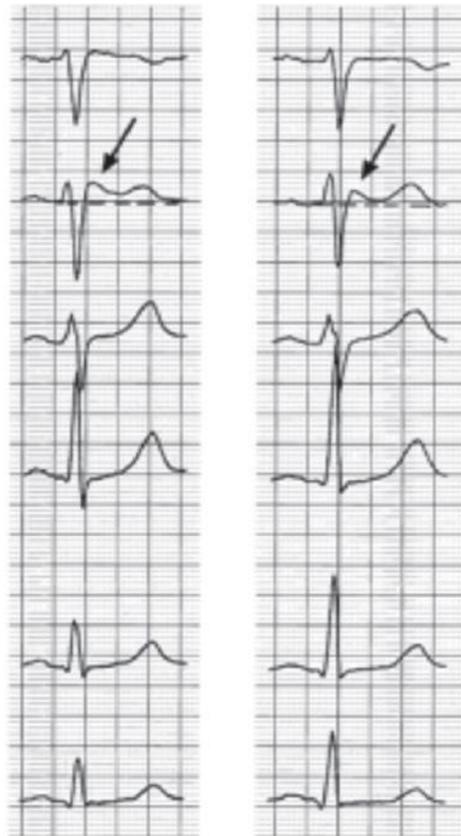
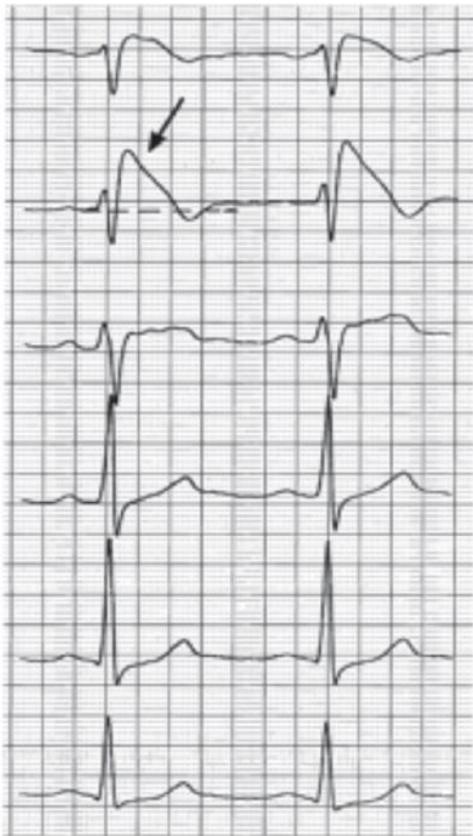
ANNEXE 4



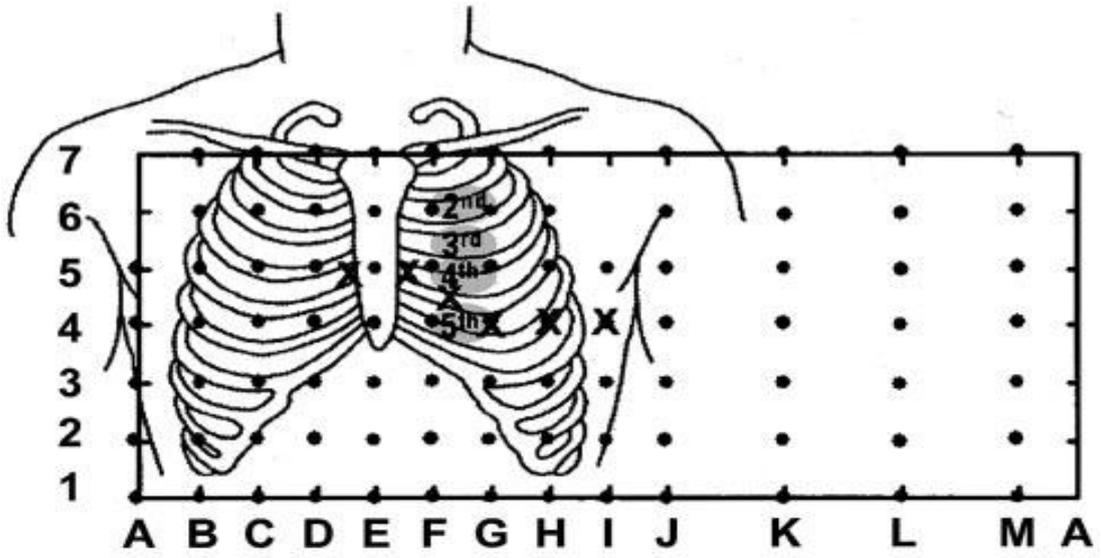
ANNEXE 5

5/2/99 type 1

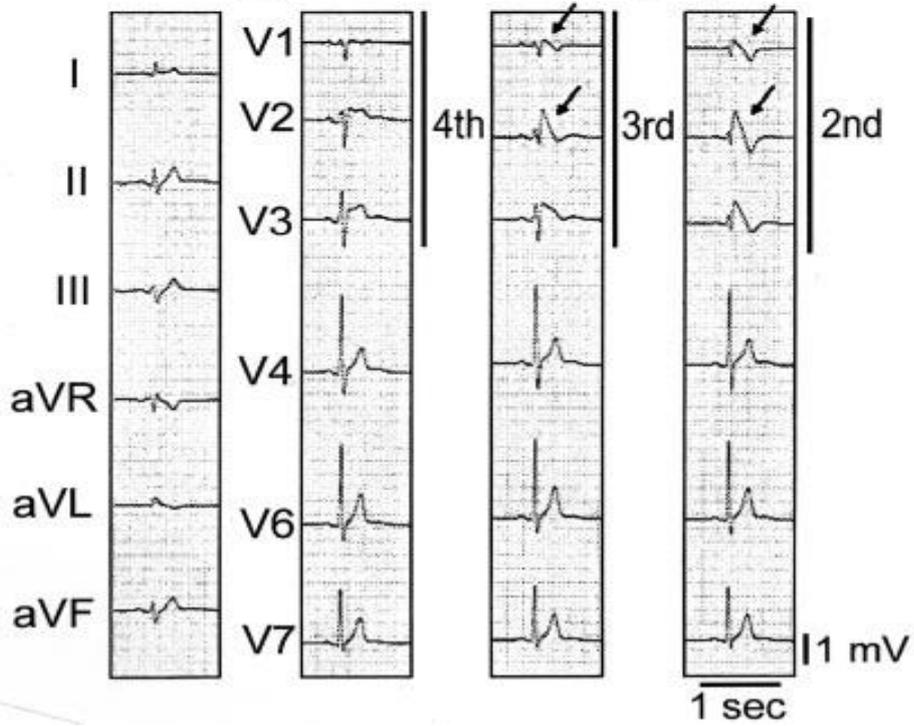
13/2/99 types 2 et 3



ANNEXE 6



Upper Inter-costal Space



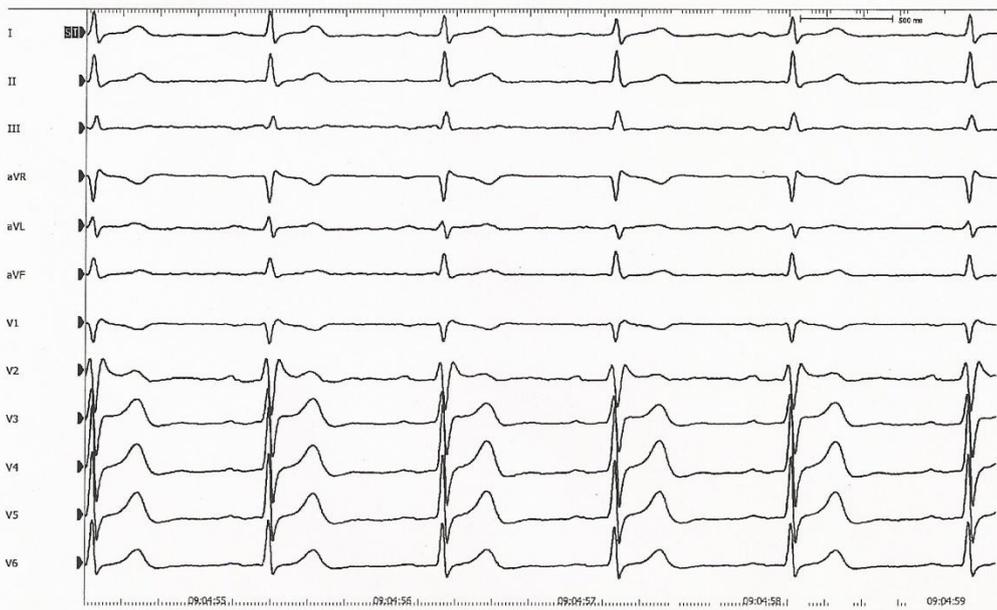
# ANNEXE 7

C.H.R.U. Dupuytren - LIMOGES

**Clichés :**  
ECG AVANT PROCEDURE

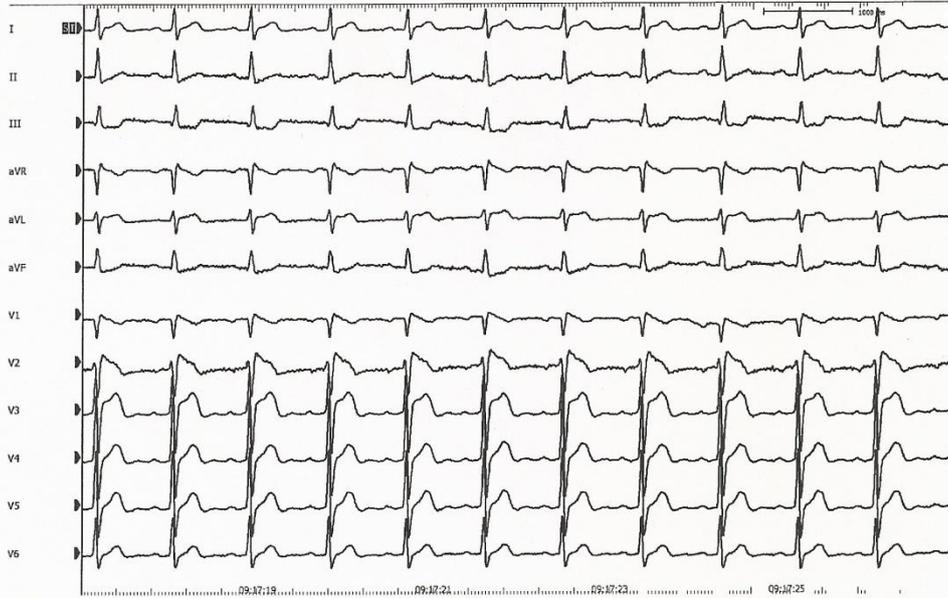


ECG AVANT PROCEDURE

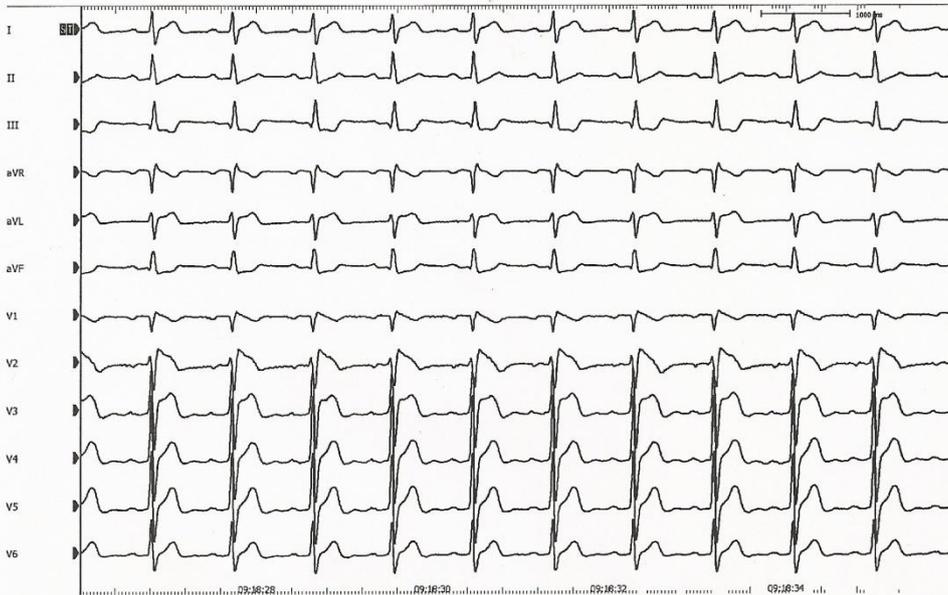


C.H.R.U. Dupuytren - LIMOGES

DERIVATIONS HAUTES

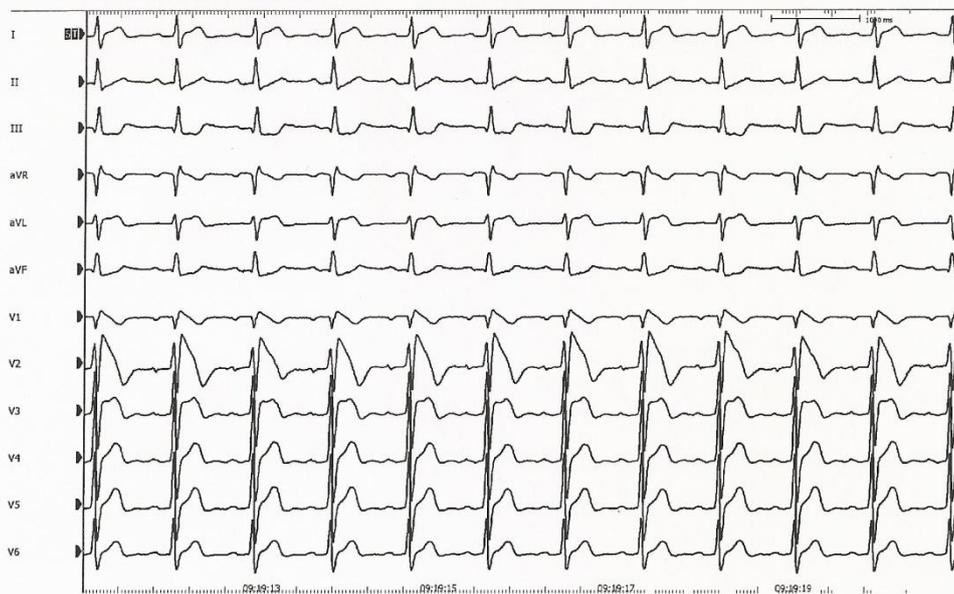


6 MIN

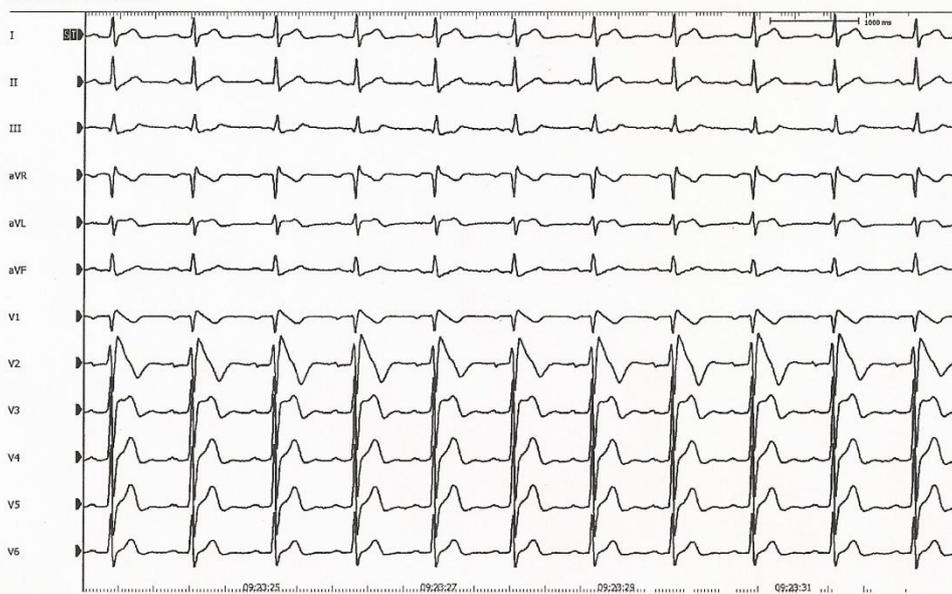


C.H.R.U. Dupuytren - LIMOGES

7 MIN POSITION NORMALE

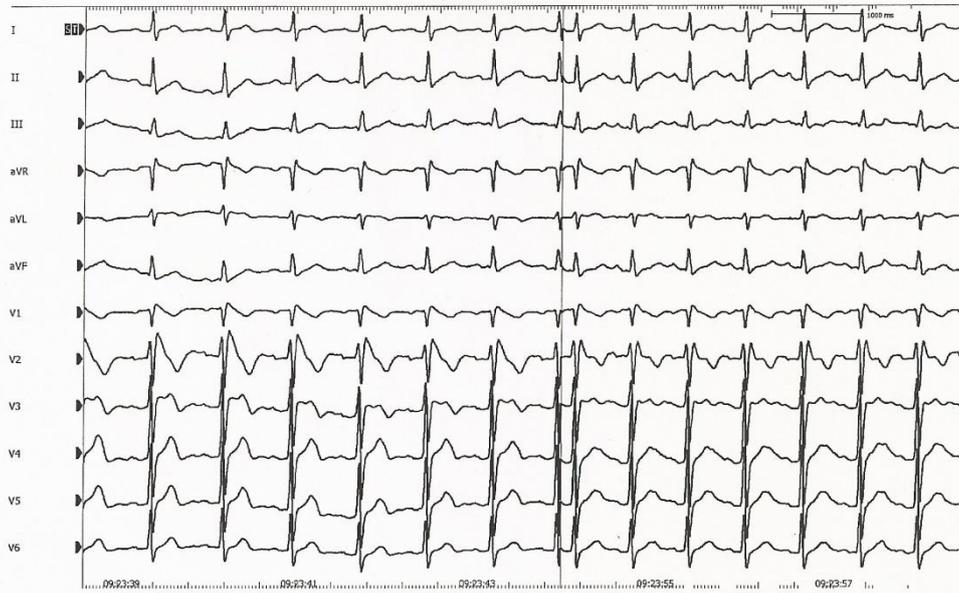


AJMA 10 MIN

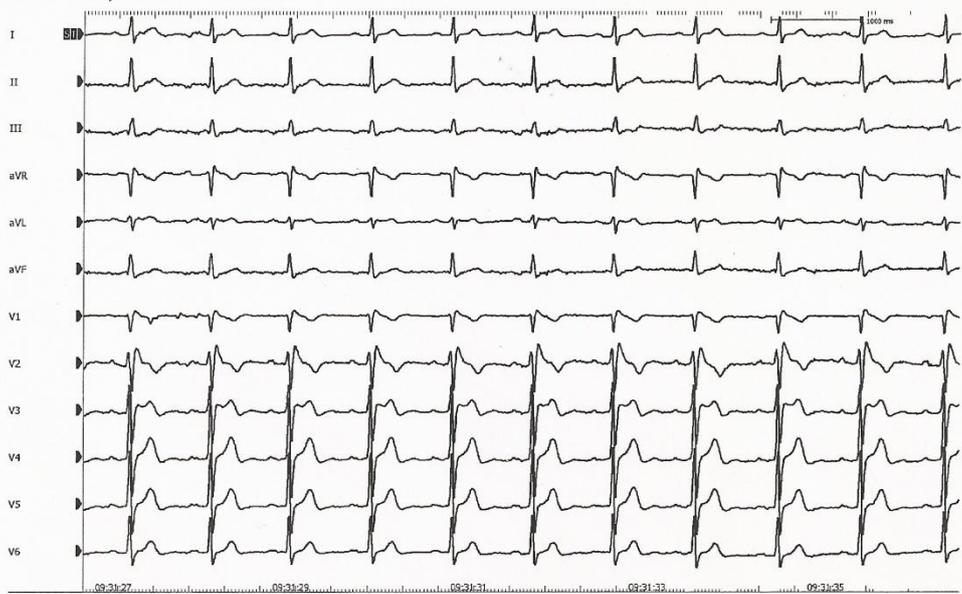


30 S ISUPREL

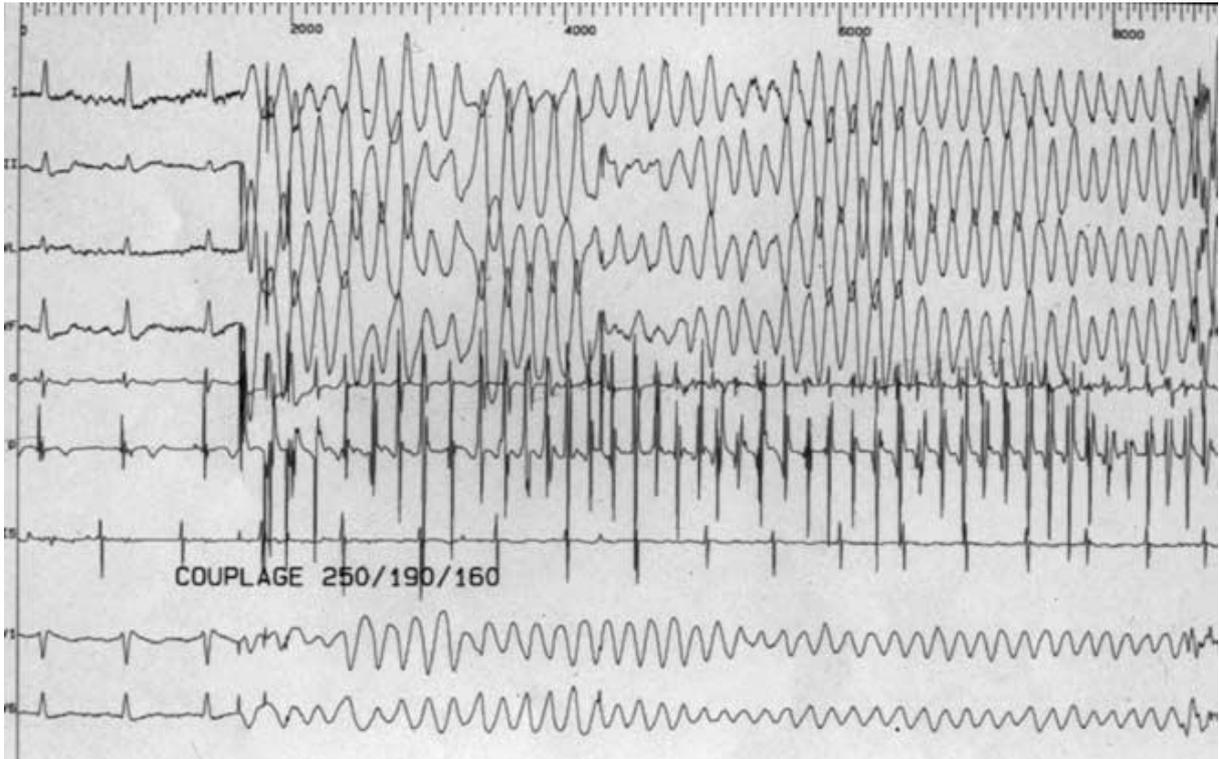
C.H.R.U. Dupuytren - LIMOGES



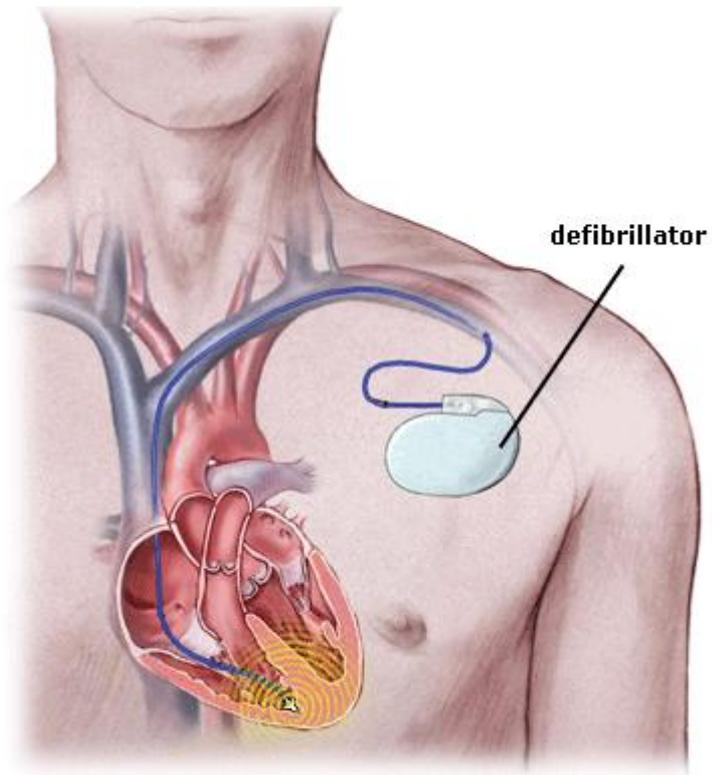
AJMA 19, ISUPREL 9 MIN



ANNEXE 8



ANNEXE 9

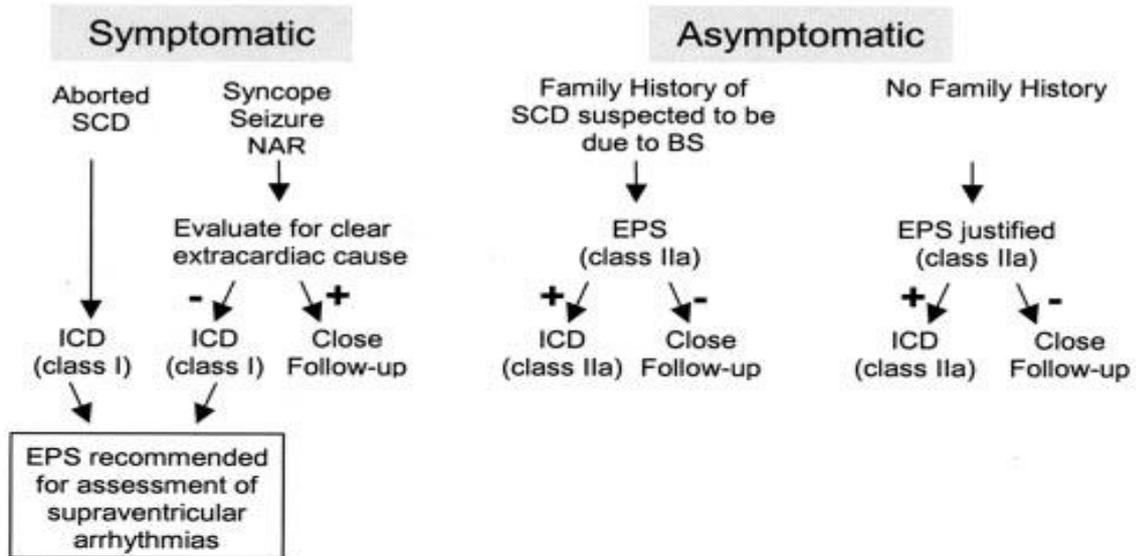


ANNEXE 10

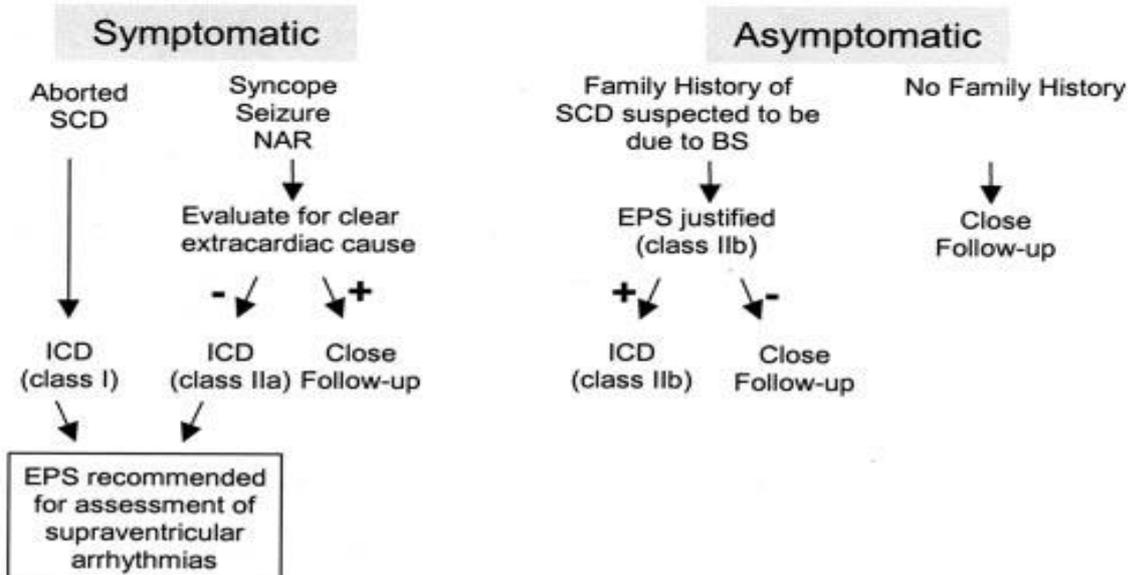


# ANNEXE 11

## Spontaneous Type 1 ECG



## Sodium Channel Block-induced Type 1 ECG



## ANNEXE 12

| <b>Intensité élevée</b> | <b>Recommandations chez patient avec SB</b> |
|-------------------------|---|
| Basket                  | A évaluer                                   |
| Body Building           | Proscrire                                   |
| Hockey sur glace        | Proscrire                                   |
| Squash                  | Proscrire                                   |
| Escalade                | Proscrire                                   |
| Course à pieds (sprint) | A évaluer                                   |
| Ski                     | A évaluer                                   |
| Football                | A évaluer                                   |
| Rugby                   | A évaluer                                   |
| Tennis (simple)         | A évaluer                                   |
| Planche à voile         | Proscrire                                   |

| <b>Intensité moyenne</b> | <b>Recommandations chez patient avec SB</b> |
|--------------------------|---|
| Baseball                 | Autoriser                                   |
| Vélo                     | Autoriser                                   |
| Jogging                  | Autoriser                                   |
| Surf                     | Proscrire                                   |
| Voile                    | Autoriser                                   |
| Natation                 | Autoriser                                   |
| Vélo d'appartement       | Autoriser                                   |
| Haltérophilie            | Proscrire                                   |
| Randonnée soutenue       | Autoriser                                   |
| Tennis (double)          | Autoriser                                   |
| Randonnée tranquille     | Autoriser                                   |

| <b>Intensité faible</b> | <b>Recommandations chez patient avec SB</b> |
|-------------------------|---|
| Bowling                 | Autoriser                                   |
| Golf                    | Autoriser                                   |
| Equitation              | A évaluer                                   |
| Plongée sous-marine     | Proscrire                                   |
| Patinage                | Autoriser                                   |
| Nage avec masque        | Autoriser                                   |
| Marche rapide           | Autoriser                                   |

## BIBLIOGRAPHIE

1. BRUGADA P., BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992 Nov 15,20,6,p.1391-1396
2. MARTINI B., NAVA A., THIENE G., et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am. Heart J.*, 1989 Dec,118,6,p.1203-1209
3. NACCARELLI G. V., ANTZELEVITCH C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am. J. Med.*, 2001 May,110,7,p.573-581
4. CHEN Q., KIRSCH G. E., ZHANG D., et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 Mar 19,392,6673,p.293-296
5. PFAHNL A. E., VISWANATHAN P. C., WEISS R., et al. A sodium channel pore mutation causing Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2007 Jan,4,1,p.46-53
6. HEDLEY P. L., JORGENSEN P., SCHLAMOWITZ S., et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum. Mutat.*, 2009 Sep,30,9,p.1256-1266
7. PRIORI S. G., NAPOLITANO C., GIORDANO U., et al. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet*, 2000 Mar 4,355,9206,p.808-809
8. BRUGADA J., BRUGADA R., ANTZELEVITCH C., et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002 Jan 1,105,1,p.73-78
9. EZAKI K., NAKAGAWA M., TANIGUCHI Y., et al. Gender Differences in the ST Segment. *Circ. J.*, 2010 Sep 8, 74, 11,p.2448-2454
10. ANTZELEVITCH C., BRUGADA P., BRUGADA J., et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2005 Jan,30,1,p.9-54
11. AMIN A. S., KLEMENS C. A., VERKERK A. O., et al. Fever-triggered ventricular arrhythmias in Brugada syndrome and type 2 long-QT syndrome. *Neth. Heart J.*, 2010 Mar,18,3,p.165-169
12. OZBEN B., CAYMAZ O., ERDOGAN O. Fever-induced precordial ST-segment elevation in a young man. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, 2010 Jan,38,1,p.35-37
13. HERMIDA J. S., LEMOINE J. L., AOUN F. B., et al. Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am. J. Cardiol.*, 2000 Jul 1,86,1,p.91-94
14. MATSUO K., AKAHOSHI M., NAKASHIMA E., et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001 Sep,38,3,p.765-770
15. ANTZELEVITCH C. Molecular basis for the transmural distribution of the transient outward current. *J. Physiol.*, 2001 May 15,533,Pt 1,1
16. LITOVSKY S. H., 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 Oct,14,4,p.1053-1066
17. GABORIT N., WICHTER T., VARRO A., et al. Transcriptional profiling of ion channel genes in Brugada syndrome and other right ventricular arrhythmogenic diseases. *Eur. Heart J.*, 2009 Feb,30,4,p.487-496
18. ALINGS M., WILDE A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 1999 Feb 9,99,5,p.666-673
19. DI DIEGO J. M., SUN Z. Q., ANTZELEVITCH C. I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am. J. Physiol.*, 1996 Aug,271,2 Pt 2,H548-561

20. BORDACHAR P., REUTER S., GARRIGUE S., et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur. Heart J.*, 2004 May,25,10,p.879-884
21. PROBST V., VELTMANN C., ECKARDT L., et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010 Feb 9,121,5,p.635-643
22. PROBST V., WILDE A. A., BARC J., et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2009 Dec,2,6,p.552-557
23. GROLLEAU R., LECLERCQ F., PASQUIE J. L., et al. [Brugada's syndrome]. *Arch Mal. Coeur Vaiss.*, 2000 Apr,93,3 Spec No,p.57-63
24. SUZUKI H., TORIGOE K., NUMATA O., et al. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2000 Nov,11,11,p.1277-1280
25. BENITO B., BRUGADA J., BRUGADA R., et al. Brugada syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2009 Nov,62,11,p.1297-1315
26. VELTMANN C., SCHIMPF R., ECHTERNACH C., et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur. Heart J.*, 2006 Nov,27,21,p.2544-2552
27. PROBST V., DENJOY I., MEREGALLI P. G., et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*, 2007 Apr 17,115,15,p.2042-2048
28. PORRES J. M., BRUGADA J., URBISTONDO V., et al. Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2002 Nov,25,11,p.1646-1648
29. DUMAINE R., TOWBIN J. A., BRUGADA P., et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ. Res.*, 1999 Oct 29,85,9,p.803-809
30. KASANUKI H., OHNISHI S., OHTUKA M., et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997 May 6,95,9,p.2277-2285
31. MIYAZAKI T., MITAMURA H., MIYOSHI S., et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996 Apr,27,5,p.1061-1070
32. MIYAMOTO K., YOKOKAWA M., TANAKA K., et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 2007 Jan 1,99,1,p.53-57
33. HONG K., BRUGADA J., OLIVA A., et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*, 2004 Nov 9,110,19,p.3023-3027
34. WOLPERT C., ECHTERNACH C., VELTMANN C., et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2005 Mar,2,3,p.254-260
35. ANTZELEVITCH C., BRUGADA P., BORGGREFE M., et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 Feb 8,111,5,p.659-670
36. SANGWATANAROJ S., PRECHAWAT S., SUNSANEEWITAYAKUL B., et al. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur. Heart J.*, 2001 Dec,22,24,p.2290-2296

37. VELTMANN C., WOLPERT C., SACHER F., et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace*, 2009 Oct,11,10,p.1345-1352
38. ECKARDT L., KIRCHHOF P., SCHULZE-BAHR E., et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur. Heart. J.*, 2002 Sep,23,17,p.1394-1401
39. BRUGADA J., BRUGADA R., BRUGADA P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 2003 Dec 23,108,25,p.3092-3096
40. GEHI A. K., DUONG T. D., METZ L. D., et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram : a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006 Jun,17,6,p.577-583.
41. GERMANO J. J., REYNOLDS M., ESSEBAG V., et al. Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic? *Am. J. Cardiol.*, 2006 Apr 15,97,8,p.1255-1261
42. BELHASSEN B., GLICK A., VISKIN S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*, 2004 Sep 28,110,13,p.1731-1737
43. HERMIDA J. S., DENJOY I., CLERC J., et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004 May 19,43,10,p.1853-1860
44. MOK N. S., CHAN N. Y., CHIU A. C. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2004 Jun,27,6 Pt 1,p.821-823
45. YAN G. X., ANTZELEVITCH C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999 Oct 12,100,15,p.1660-1666
46. OHGO T., OKAMURA H., NODA T., et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007 Jun,4,6,p.695-700
47. ANTZELEVITCH C. Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2006 Oct,29,10,p.1130-1159
48. Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires. Syndrome de Brugada. In: Assistance Publique Hôpitaux de Paris. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cardiogen.aphp.fr/spip.php?rubrique66>. (Page consultée le 20 janvier 2011)
49. PRIORI S. G., NAPOLITANO C., GASPARINI M., et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 Mar 19,105,11,p.1342-1347
50. VAN REES J. B., BORLEFFS C. J., DE BIE M. K., et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011 Feb 1,57,5,p.556-562
51. MAY C. D., SMITH P. R., MURDOCK C. J., et al. The impact of the implantable cardioverter defibrillator on quality-of-life. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1995 Jul,18,7,p.1411-1418
52. JAAFARI N., AMIEL A., LAPORTE A. Adaptation médicopsychologique après l'insertion d'un défibrillateur cardiaque implantable, étude d'une population de 35 patients implantés et suivis pendant 1 an. In : Senon Online. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/publications/Jaafari%20nemat%20DEF%20encephale.pdf>. (Page consultée le 10 décembre 2010)

53. PROBST V., PLASSARD-KERDONCUF D., MANSOURATI J., et al. The psychological impact of implantable cardioverter defibrillator implantation on Brugada syndrome patients. *Europace*, 2011 Mar 21
54. SELIGMAN M. E., BEAGLEY G. Learned helplessness in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1975 Feb,88,2,p.534-541
55. GOEB J. L., GALLOYER-FORTIER A., DUPUIS J. M., et al. [Psychiatric complication of an implanted automatic defibrillator]. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 2003 Dec,96,12,1235-1238
56. PURPER-OUAKIL D., MICHEL G., MOUREN-SIMEONI M. C. [Vulnerability to depression in children and adolescents: update and perspectives]. *Encephale*, 2002 May-Jun,28,3 Pt 1,p.234-240
57. GOODMAN M., HESS B. Could implantable cardioverter defibrillators provide a human model supporting the learned helplessness theory of depression? *Gen. Hosp. Psychiatry*, 1999 Sep-Oct,21,5,p.382-385
58. HAS. Pertes de connaissance brèves de l'adulte. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des syncopes. In : *Esculapepro.com*. [en ligne]. Disponible sur : [http://www.esculape.com/fmc/pdc\\_brutale\\_adulte-HAS%202008.html](http://www.esculape.com/fmc/pdc_brutale_adulte-HAS%202008.html). (Page consultée le 15 janvier 2011)
59. PRIORI S. G., BARHANIN J., HAUER R. N., et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation*, 1999 Feb 2,99,4,p.518-528

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, et 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 mes 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, puissé-je avoir un sort contraire.



## **RESUME :**

Le syndrome de Brugada est une pathologie d'origine génétique affectant les canaux sodiques cardiaques et exposant le sujet à un risque majeur de troubles du rythme ventriculaire graves. Le seul traitement efficace connu est le défibrillateur automatique implantable.

Notre travail s'est organisé en quatre parties : la première fait un point transversal sur les connaissances actuelles du syndrome, la deuxième relate des dossiers de patients suivis au CHU de Limoges, la troisième met l'accent sur les problématiques entourant la prise en charge thérapeutique des patients porteurs du syndrome, la quatrième envisage le rôle qui peut être tenu par le médecin généraliste face à ce syndrome.

Les difficultés de prise en charge thérapeutique témoignent de l'insuffisance de facteurs pronostiques fiables. Outre l'existence de symptômes et la présentation spontanée d'un ECG typique du syndrome de Brugada, aucun autre facteur ne permet, à l'heure actuelle, de prédire la survenue d'arythmies ventriculaires de façon certaine.

Les futures recherches devront s'orienter vers la mise en évidence de facteurs pronostiques permettant d'améliorer les indications thérapeutiques et vers la découverte de nouveaux traitements.

---

## **Médecine Générale- Doctorat en Médecine**

---

### **MOTS-CLEFS :**

Syndrome de Brugada, électrocardiogramme, génétique, stimulation ventriculaire programmée, défibrillateur automatique implantable, médecin généraliste.

---

**UFR de Médecine - Faculté de Médecine de Limoges –2 rue du Docteur MARCLAND–  
87025 LIMOGES cedex.**