

DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE

Syndrome de Brugada : consensus, études récentes et pratique

Nicolas Sadoul, Hugues Blangy, Etienne Aliot *CHU de Nancy-Brabois, Vandœuvre-les-Nancy*

Le syndrome de Brugada est une entité clinique décrite pour la première fois par les frères Brugada en 1992 à partir d'un fichier de patients ayant présenté une mort subite par fibrillation ventriculaire (FV) réanimée avec succès⁽¹⁾. Il se caractérise dans son aspect typique (type 1) par un aspect de bloc de branche droit incomplet et surtout d'un sus-décalage du segment ST dans les pré-

cordiales droites (V1-V2). Ultérieurement, 2 variantes moins typiques ont été décrites (**Tableau 1 et Figure 1**)⁽²⁾. **Seul le type 1 permet de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada**⁽³⁾, qu'il soit dans l'idéal de type 1 spontané ou, plus discuté, de type 1 induit par l'ajmaline ou la flécaïnide. La prévalence du syndrome de Brugada reste difficile compte tenu des formes frustes. Elle est plus impor-

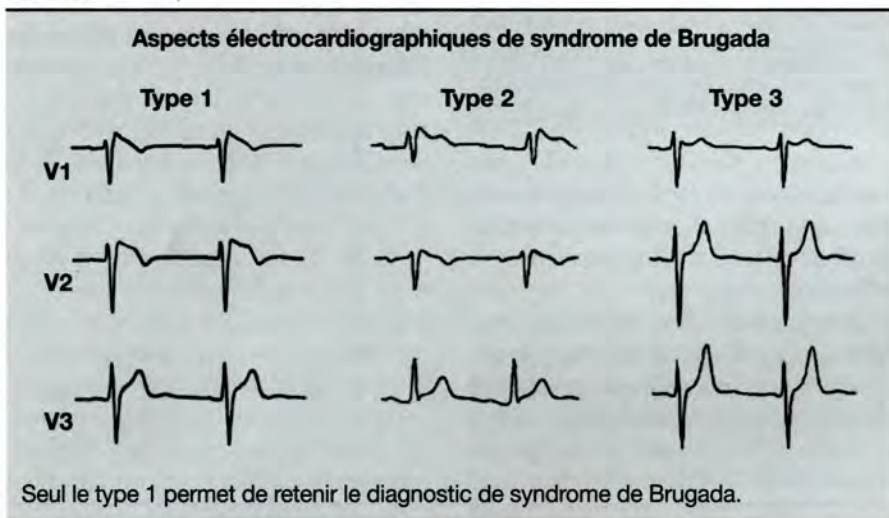
tante en Asie. Elle serait ainsi de 12/10 000 au Japon pour le type 1 et de 5/10 000 en Europe. Cette pathologie touche 8 à 9 hommes pour une femme et serait une des causes les plus fréquentes de mort subite chez le sujet jeune sans cardiopathie sous-jacente. L'essentiel de la problématique dans le syndrome de Brugada est la stratification du risque de mort subite dans cette population.

TABLEAU 1

Anomalies du segment ST et de l'onde T dans les dérivations V1 et V2 (d'après Wilde, <i>et al.</i>) ⁽²⁾			
	Type 1	Type 2	Type 3
• Amplitude du point J	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
• Onde T	Négative	Positive ou biphasique	Positive
• Forme du segment	En dôme	En selle	En selle
• Segment ST (partie terminale)	Descendant (graduellement)	Sus-décalage ≥ 1 mm	Sus-décalage < 1 mm

1 mm = 0,1 mV. La portion terminale du segment ST désigne la 2^e moitié de ce segment.

FIGURE 1



Les premières publications

Les premières publications dans le syndrome de Brugada insistaient toutes sur le risque majeur de mort subite avec comme seul traitement le défibrillateur automatique implantable (DAI), que cela soit chez les patients symptomatiques ou non^(1,4). Ainsi en 1998, les frères Brugada rapportent le suivi sur 34 mois de 63 patients (57 hommes, âge moyen = 38 ans, 22 asymptomatiques) et insistent sur le risque élevé d'événements graves au long cours, risque quasiment identique chez les patients symptomatiques et asymptomatiques, sur la mortalité importante chez les patients sans traitement ou sous antiarythmique de classe III ou bêta-bloqueurs et sur la protection parfaite chez les 35 patients implantés d'un DAI. D'autres études ont rapidement tempéré ce pronostic apparemment effroyable du syndrome de Brugada, si bien qu'au total, les cardiologues avaient du mal à se faire une idée précise à la fois du pronostic exact du syndrome de Brugada et de la stratification optimale de la mort subite dans ce syndrome. Ainsi, en 2002, Joseph Brugada *et al.* rapportent le suivi de 334 patients et insistent sur l'importance péjorative des symptômes

sur le pronostic ainsi que sur l'importance du déclenchement d'une FV lors de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) ou de l'ECG de type 1 typique spontané chez les patients asymptomatiques⁽⁵⁾ avec un risque d'événements péjoratifs qui reste important dans ce groupe de patients asymptomatiques. La même année et dans la même revue, Priori *et al.*, dans une étude portant sur 200 patients, insistent certes sur le caractère péjoratif de la syncope sur le pronostic à condition que celle-ci soit associée à un ECG de type 1, mais soulignent l'absence de caractère prédictif de la SVP et l'excellent pronostic des patients avec ECG de type 2 ou 3 de base, qu'ils soient symptomatiques ou non⁽⁶⁾. Le même phénomène se reproduit en 2005. Dans une première étude multicentrique européenne portant sur 212 patients avec ECG de type 1 spontané ou induit pharmacologiquement et suivis pendant 40 ± 50 mois, Eckardt *et al.*⁽⁷⁾ insistent à la fois sur le risque péjoratif des patients symptomatiques avec ECG de type 1 spontané mais surtout sur le bon pronostic des patients asymptomatiques (1 événement rythmique chez 128 patients). Ils soulignent enfin le caractère non discriminant de la SVP. La même année, dans la même revue, Antzelevitch *et al.*⁽³⁾

soulignent le risque **majeur** (très supérieur à celui rapporté par Eckardt) d'événements rythmiques chez les patients symptomatiques implantés d'un DAI.

La théorie : la conférence de consensus

Afin de tenter de clarifier la prise en charge des patients avec syndrome de Brugada, une conférence de consensus a réuni la plupart des experts sur le Brugada⁽³⁾. Les indications d'implantation de DAI sont résumées dans la **Figure 2**. Chez les patients symptomatiques, le DAI est indiqué en cas de mort subite récupérée et/ou de syncope, si aucune cause extracardiaque n'explique la syncope, et ce quel que soit l'aspect ECG de base (type 1 spontané ou type 1 provoqué). Chez les patients asymptomatiques, la stratification repose presque exclusivement sur la SVP.

Les critiques de la conférence de consensus, du défibrillateur et les dernières études

La conférence de consensus fait donc la part belle à la SVP, en particulier chez les patients asymptomatiques. Cette influence de la SVP dans l'algorithme décisionnel a été rapidement critiquée. En effet, de nombreux travaux ont montré la limite de la SVP comme outil de stratification du risque rythmique. Outre Priori⁽⁶⁾ et Eckardt⁽⁷⁾, le travail de Kanda *et al.*⁽⁸⁾ est particulièrement démonstratif des limites de cette technique. Ces auteurs ont réalisé une SVP chez 34 patients symptomatiques, c'est à dire ayant présenté une syncope (n = 34) ou une mort subite récupérée sans ou avec (n = 22) enregistrement de FV. La SVP n'est positive que chez 22 malades sur 34 et surtout reste négative chez 9 malades sur 22 (41 %) ayant eu une FV enregistrée. De plus, il n'y a pas de différence d'événement au cours du suivi entre patients avec SVP positive et patients avec SVP négative.

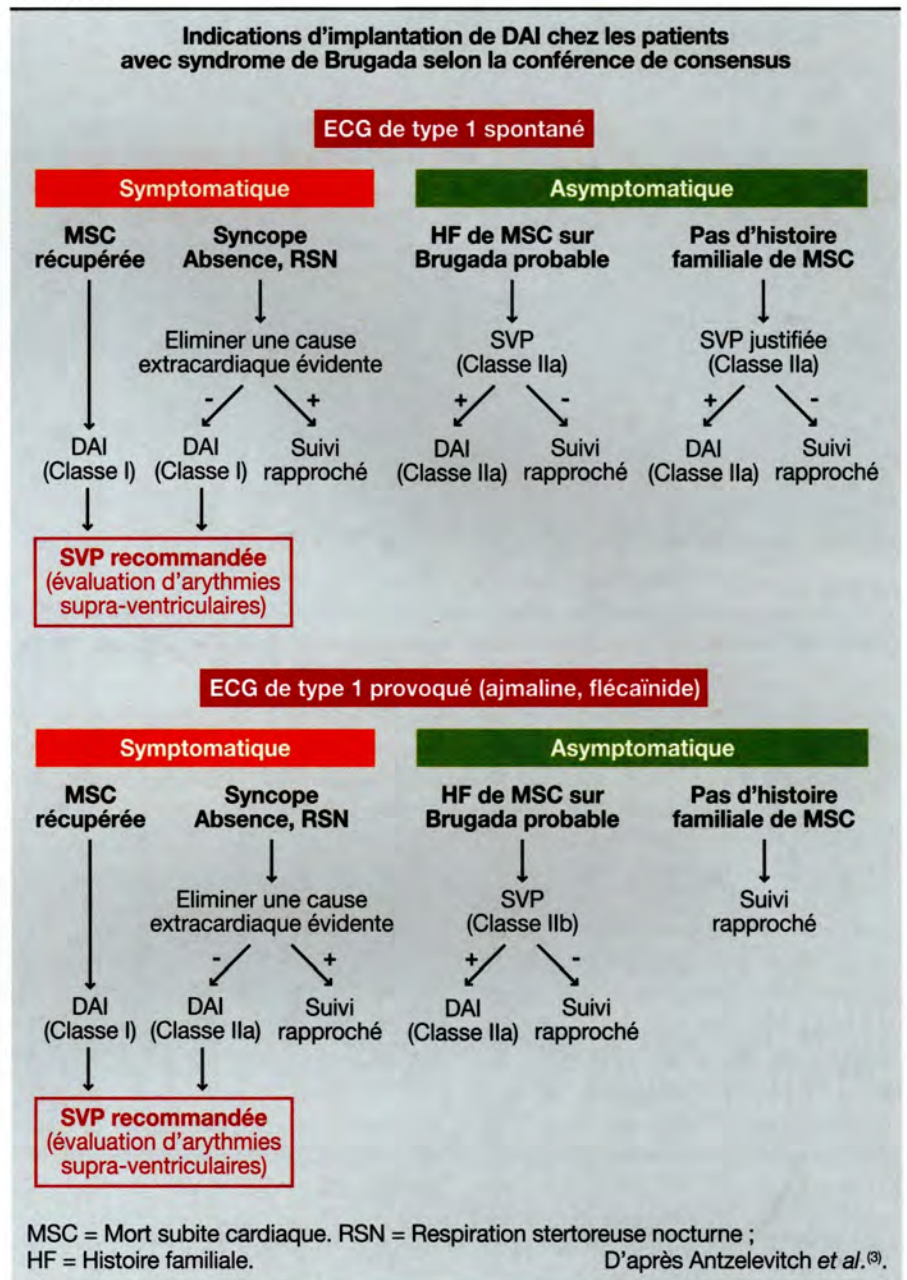
Dans une méta-analyse regroupant 1 545 patients, Gehi *et al.*⁽⁹⁾ ont étudié un certain nombre de facteurs de risque (antécédents de syncope, sexe, histoire familiale de mort subite, résultats de la SVP, aspect ECG type 1 spontané vs provoqué et existence d'une mutation SCN5A). Les antécédents de syncope, l'aspect ECG de type 1 spontané sont des critères pronostiques péjoratifs alors que la mutation SCN5A, une histoire familiale de mort subite et surtout la positivité de la SVP ne sont pas discriminants. Plus récemment,

Paul *et al.* ont effectué une méta-analyse sur la SVP dans le syndrome de Brugada⁽¹⁰⁾. Dans leur article portant sur 1 217 patients colligés d'après 15 études, les résultats de la SVP varient selon que les résultats des études effectuées par les Brugada sont inclus ou non dans l'analyse statistique. Ainsi, si toutes les études sont incluses dans l'analyse statistique, l'odds ratio de déclencher une TV ou une FV soutenues lors de la SVP est positif lorsque l'on compare les patients symptomatiques (MSC ressuscités ou syncope) aux patients asymptomatiques, avec une valeur de p significative. Par contre, si l'analyse statistique inclut toutes les études à l'exception de celles rapportées par les frères Brugada, l'odds ratio devient négatif (**Tableau 2**).

L'an dernier, une étude multicentrique européenne (étude Finger) a rapporté le suivi de 1 029 patients consécutifs (745 hommes, âge médian = 45 ans) présentant un ECG de Brugada de type 1, spontané ou induit pharmacologiquement⁽¹¹⁾. Les critères d'inclusion étaient une mort subite (6 %), une syncope inexpliquée (30 %), ou simplement un ECG pathologique avec 64 % de patients asymptomatiques. Au cours d'un suivi médian de 32 mois (14-54,4), le taux « d'événements cardiaques » a été de 5 % avec un taux d'événements annuel de 7,7 % en cas d'antécédents de mort subite, 1,9 % en cas d'antécédents de syncope contre 0,5 % chez les patients asymptomatiques. Les critères prédictifs d'événements graves au cours du suivi sont l'existence d'un ECG de type 1 spontané et les symptômes. Par contre, la réponse à la SVP, les antécédents familiaux de mort subite et la présence d'une mutation SCN5A ne sont pas prédictifs d'événements ultérieurs. Les auteurs concluent que le taux d'événements annuel dans cette pathologie est faible chez les patients asymptomatiques et avec ECG spontané non typique.

En effet, le seul traitement actuellement reconnu dans le syndrome de Brugada reste l'implantation d'un DAI. Cette technique est cependant loin d'être anodine comme en atteste l'étude de Sacher *et al.*⁽¹²⁾. Ce travail multicentrique regroupe 220 patients

FIGURE 2



(183 hommes, âge moyen = 46 ans) implantés pour Brugada de type 1 entre 1993 et 2005. L'indication d'implantation était une mort subite récupérée (8 %), une syncope (40 %), une SVP positive (45 %) chez des patients asymptomatiques, une histoire familiale de mort subite ou des épisodes de ta-

chycardie ventriculaire non soutenue (7 %). Au cours d'un suivi moyen de 38 mois, seuls 18 patients (8 %) ont reçu un traitement approprié. Par contre, le taux de complications du DAI atteint 28 % avec 45 patients recevant des chocs inappropriés. Cette étude confirme que le taux d'événements ryth-

TABLEAU 2

Odds ratio de l'inductibilité d'un trouble du rythme ventriculaire soutenu lors de la SVP en fonction de la présentation clinique						
Etude	MSC ressuscitée vs asymptomatique		Syncope vs asymptomatique		MSC ressuscitée vs syncope	
	OR (IC 95 %)	Valeur p	OR (IC 95 %)	Valeur p	OR (IC 95 %)	Valeur p
• Toutes les études	3,136 (1,08-9,14)	0,038	2,898 (1,14-7,38)	0,029	1,083 (0,52-2,27)	0,821
• Brugada <i>et al.</i>	8,190 (4,42-15,17)	< 0,0001	2,956 (1,84-4,76)	< 0,0001	2,770 (1,39-5,53)	0,0034
• Toutes les études sauf Brugada <i>et al.</i>	2,715 (0,86-8,52)	0,082	3,051 (0,93-10,00)	0,063	0,892 (0,43-1,86)	0,744

MSC = Mort subite cardiaque ; OR = Odds ratio ; IC = Intervalle de confiance.

FIGURE 3

ECG enregistrés 1 (X1, X2, X3, panneau de gauche) et 2 espaces (Y1, Y2 et Y3, panneau de droite) intercostaux au-dessus de la position conventionnelle

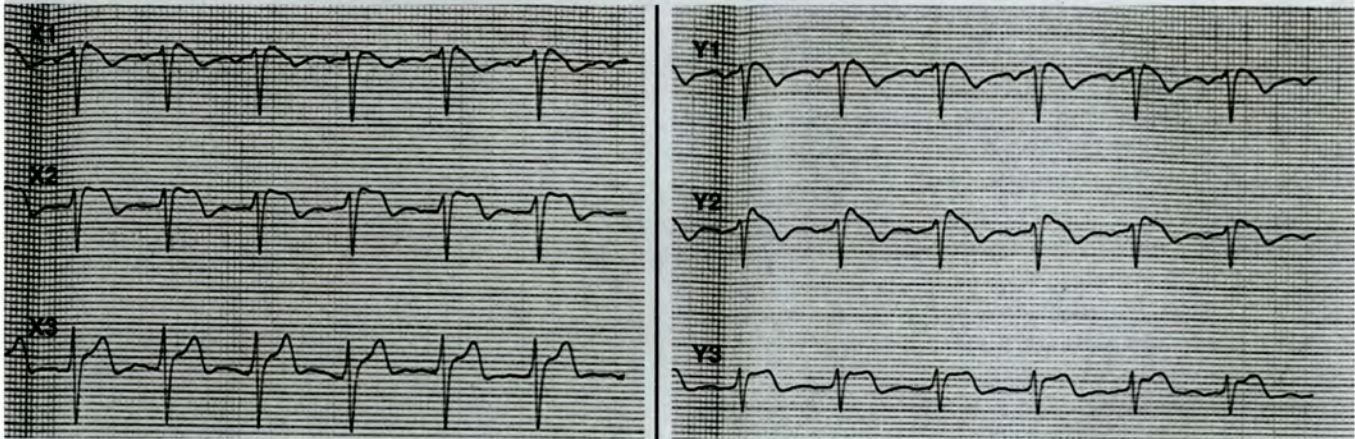
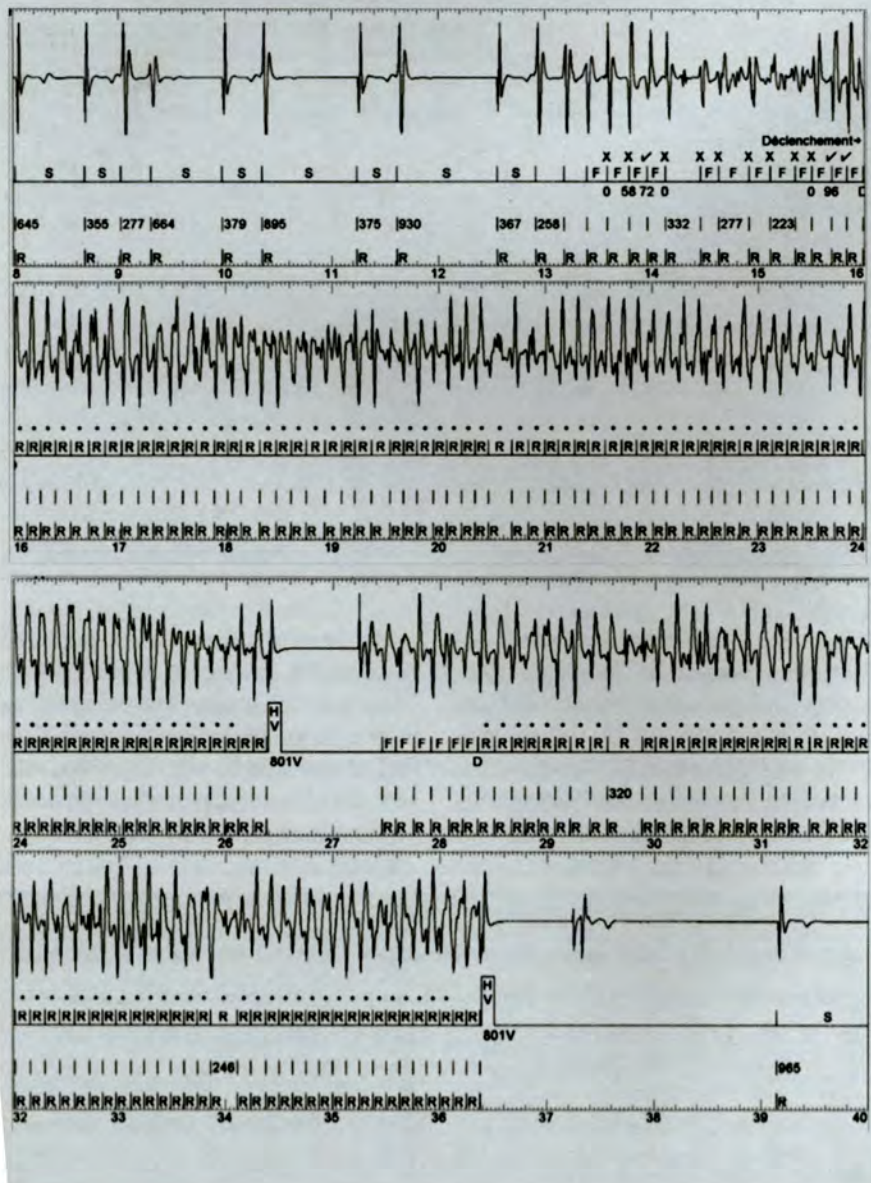


FIGURE 4

1^{er} FV survenue le 27/12/03 à 3h27, interrompue par le 2^e choc à énergie maximale



miques graves dans une population à risque est faible (taux d'événements annuel de 2,6 %/an) avec un taux non négligeable de complications liées au DAI (8,9 %/an). Enfin, il faut souligner que le suivi est faible (3 ans) compte tenu du jeune âge de la plupart des patients implantés.

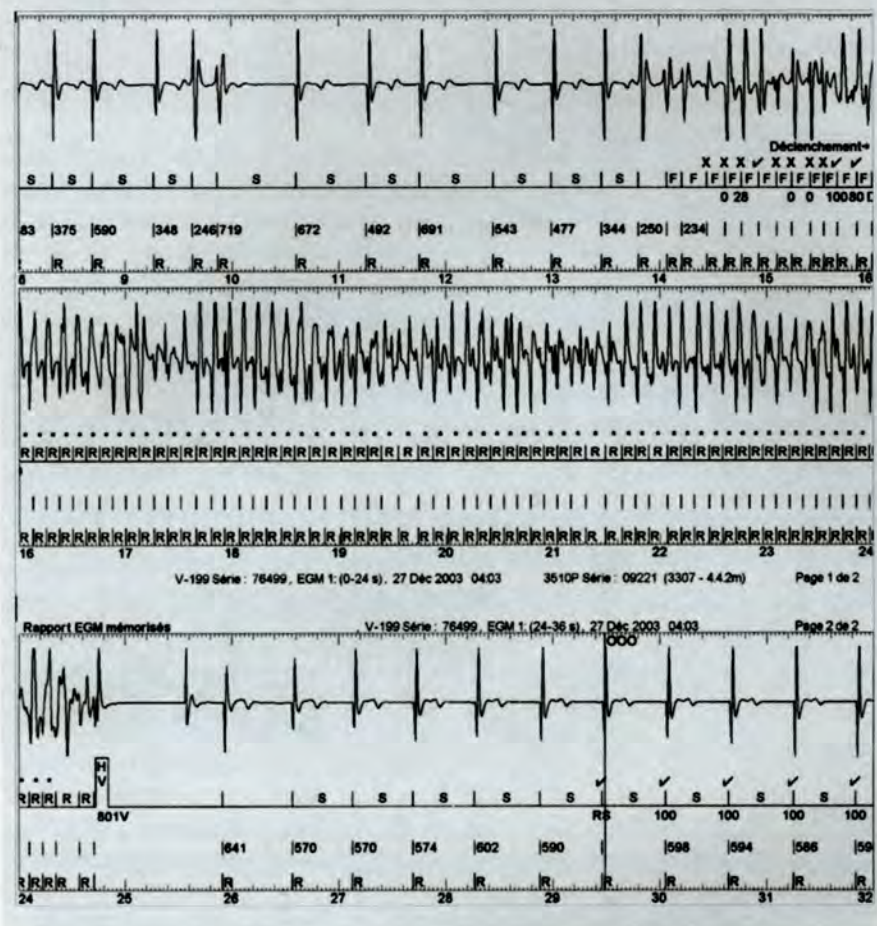
Au total, les recommandations d'implantation de DAI dans le syndrome de Brugada restent très discutées. Il y a cependant un consensus sur la nécessité d'implantation d'un DAI en cas de mort subite récupérée et de syncope ou au contraire de non indication d'implantation chez les patients ayant un Brugada de type 2 ou 3 sans histoire familiale de mort subite. Par contre, de nombreuses questions demeurent quant à la valeur véritable de la SVP comme outil de screening (de plus en plus décriée), l'histoire familiale de mort subite et la valeur de la mutation SCN5A (de plus en plus discutée). Il est évident que de nouvelles recommandations devraient être rapidement écrites à la lumière des nouvelles études car les dernières recommandations publiées, si elles sont de plus en plus critiquées, restent les seules en notre possession aujourd'hui.

Cas clinique

Nous rapportons ici un cas clinique de Brugada familial. Le premier frère, Marc, né le 6/05/65, présente une fibrillation atriale à l'occasion d'une bronchite. Un ECG est enregistré, démasquant un Brugada de type 1 typique sur l'ECG. L'interrogatoire retrouve une mort subite chez son père à l'âge de 48 ans, survenue au repos alors qu'il regardait la télévision. Compte tenu des antécédents de mort subite chez le père et de la présence d'un ECG de type 1, une SVP est réalisée avec

FIGURE 5

2^e FV survenue le 27/12/03 à 4h03, interrompue par le 1^{er} choc à énergie maximale



induction d'une FV sur rythme imposé à 100 avec 2 extrastimuli (ES), FV cassée par choc électrique externe. Un DAI est implanté en mai 2002. Dans le cadre du screening familial réalisé un an plus tard, l'ECG enregistré chez son frère Jean-Marcel, né le 17/09/1955, retrouve un ECG de type 2, se transformant en ECG de type 1 sous ajmaline. La SVP est positive avec induction d'une FV sur 2 ES, FV « non syncopale » et s'interrompt spontanément au bout de 40 secondes. Enfin, le dernier ECG réalisé chez son autre frère Gilbert, né le 08/02/1963, retrouve un ECG de type 3 avec un test à l'ajmaline peu dé-

monstratif. Seul, l'enregistrement des précordiales 1 et 2 espaces au dessus des dérivations conventionnelles est évocateur d'ECG de Brugada (Figure 3). La SVP est négative, avec un protocole complet. La décision est prise d'implanter un DAI chez Jean Marcel (ECG de type 1 sous ajmaline et SVP positive) et de récuser l'implantation chez Gilbert (test à l'ajmaline peu démonstratif, SVP négative). Cette décision n'est pas acceptée par le patient qui refuse de quitter l'hôpital sans DAI, ayant été témoin du décès subit de son père alors qu'il n'avait que 14 ans. Les 2 frères sont donc implantés en

juin 2002. Au cours du suivi, l'interrogation du DAI de Gilbert (ECG de type 3, SVP négative) retrouve 2 FV survenues dans la nuit du 26 au 27/12/03, la première à 3h27 interrompue par le 2^e choc (seuil de défibrillation < 15J) à l'implantation) et la seconde à 4h03, interrompue cette fois par le 1^{er} choc (Figures 4 et 5). Depuis cette date, le patient a présenté un choc inapproprié par surdéttection de l'onde T et surtout une élévation progressive de l'impédance de sonde (> 1 500 Ω), de l'impédance du circuit à haute tension (> 200 Ω) et du seuil de stimulation ventriculaire (> 5 volts) avec un recueil inchangé (12 mV) conduisant à l'extraction de la sonde en avril 2005, réimplantation d'une nouvelle sonde et d'un nouveau boîtier. Par contre, il n'a plus jamais eu d'épisodes traités. Les défibrillateurs implantés chez ces 2 frères et changés depuis n'ont jamais enregistré la moindre arythmie.

Ce cas clinique illustre toute la difficulté du screening prophylactique du DAI. En théorie, le patient implanté n'aurait jamais dû l'être selon les recommandations de 2005 et même selon les études les plus récentes. Il présentait en effet un ECG spontané de type 3, avec un test à l'ajmaline négatif et une SVP négative. Si le caractère peu prédictif de la SVP est souligné aujourd'hui par beaucoup d'études, la notion de mort subite familiale, présente ici, n'est pas non plus un critère prédictif reconnu. Enfin, toutes les études insistent sur l'importance de l'ECG de type 1 typique, absent ici également. En pratique, c'est le patient qui a porté l'indication d'implantation de son DAI et cette indication a été plus compassionnelle que scientifique. Il est évident qu'il appartenait au faible pourcentage de patients sans indication d'implantation qui font tout de même des événements lors du suivi (0,5 %/an selon la dernière étude Finger). Ce pourcentage faible ne sera jamais nul et rend encore un peu plus difficile la prévention primaire dans le syndrome de Brugada.

RÉFÉRENCES

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6. 2. Wilde AM, Antzelevich C, Borggreffe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome. Consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-9. 3. Antzelevich C, Brugada P, Borggreffe 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;111:659-70. 4. Blangy H, Sadoul N, Coutelour JM, et al. Prévalence du syndrome de Brugada dans une population de médecine préventive en Lorraine. A propos de 35 309 cas. *Arch Mal Coeur* 2005;98:175-80. 5. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60. 6. Brugada J, Brugada R, Antzelevich 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;105:73-8. 7. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome. Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7. 8. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257-63. 9. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: A meta-analysis. 10. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28:2126-33. 11. 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;121:635-43. 12. Sacher F, Probst V, Lesaka Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome. A multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317-24.