

LE SYNDROME DE BRUGADA

M. RICHARDY (1), P. MÉLON (2), A. WALEFFE (3), L. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Brugada, maladie génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable, est responsable de la survenue de syncopes ou de mort subite secondaire à un épisode de tachycardie ventriculaire polymorphe. Le diagnostic est basé sur l'aspect caractéristique de l'électrocardiogramme qui associe une morphologie de bloc de branche droit et un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites. Chez les patients à risque, seul le défibrillateur implantable assure une protection efficace contre la survenue des arythmies ventriculaires.

THE BRUGADA SYNDROME

SUMMARY : The Brugada syndrome, a genetically transmitted disease according to an autosomal mode with a variable penetrance, is responsible for sudden death secondary to polymorphic ventricular tachycardia. The diagnosis is based on a typical electrocardiographical pattern that combines a right bundle branch block with ST elevation in the right precordial leads. In high risk patients, the automatic implantable defibrillator has the unique capability to protect against the occurrence of ventricular arrhythmias.

KEYWORDS : *Brugada syndrome - Sudden Cardiac Death - Genetic cardiac disease*

INTRODUCTION

En 1992, Pedro et Joseph Brugada ont décrit un nouveau syndrome chez des patients sans anomalie anatomique du cœur associant la survenue de syncopes, voire d'une mort subite secondaire à une tachycardie ventriculaire polymorphe, et la présence à l'électrocardiogramme d'un aspect de bloc de branche droit avec un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites (1). La prévalence de la maladie, qui affecte les hommes de manière prédominante, est mal connue, de l'ordre de 1/1000 (2, 3).

Au cours de ces dernières années, ce syndrome cardiaque a suscité un grand intérêt tant du point de vue étiopathogénique que diagnostique et thérapeutique.

ASPECTS CLINIQUES

L'âge de la première manifestation clinique est variable, compris entre 2 et 77 ans selon la littérature (le plus souvent et de manière inexpliquée dans la quarantaine) (4, 5). La survenue d'épisodes non soutenus de tachycardie ventriculaire polymorphe peut entraîner des états lipothymiques, voire syncopaux, à répétition qui s'accompagnent parfois de mouvements cloniques, de morsure de langue et de perte d'urine orientant erronément le diagnostic vers une cause neurologique. En cas d'arythmie soutenue, le patient décède rapidement. Selon les cas, les patients atteints peuvent initialement manifester un épisode lipothymique ou syncopal ou d'emblée une mort subite. Les symptômes ne sont pas liés à l'effort physique et surviennent généralement au repos ou au cours du sommeil (6, 7).

ASPECTS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

L'électrocardiogramme typique du syndrome de Brugada associe un bloc de branche droit avec un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites (Fig.1). Il ne s'agit pas à proprement parler d'un bloc typique de la branche droite, mais plutôt d'une élévation du point J, car il ne s'accompagne pas d'une onde S traînante dans les dérivations DI et V6. Le sus-décalage du segment ST prend une forme convexe vers le haut ou une forme en selle avec une convexité vers le bas (2). L'aspect électrocardiographique peut varier au cours du temps chez le même sujet avec normalisation temporaire, ce qui peut rendre le diagnostic difficile. Dans un certain nombre de cas, on observe également un allongement de l'intervalle PR en relation avec une anomalie de la conduction infrahisssienne (allongement de l'intervalle HV).

L'influence du système nerveux autonome et de certaines drogues modifient l'aspect de l'électrocardiogramme. La stimulation adrénergique au cours du stress ou d'un effort ou par l'administration de médicaments (isoprotérénol) diminue l'amplitude des anomalies électrocardiographiques. À l'inverse, les β -bloquants, la stimulation vagale, les antiarythmiques de la classe 1C, les antihistaminiques de la première génération, certains psychotropes, la cocaïne ainsi que la fièvre majorent l'amplitude des anomalies (6, 8-14).

ASPECTS GÉNÉTIQUES

Le syndrome de Brugada est une maladie génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable. Dans tous les cas étudiés, la maladie est purement électrique n'associant aucune anomalie morphologique identifiable à l'échocardiographie, à la résonance magnétique nucléaire, à la coronaro-ventriculo-

(1) Aspirant-spécialiste, (2) Chef de clinique associé, (3) Chef de clinique, (4) Chargé de cours, Chef du Service de Cardiologie, CHU de Liège.

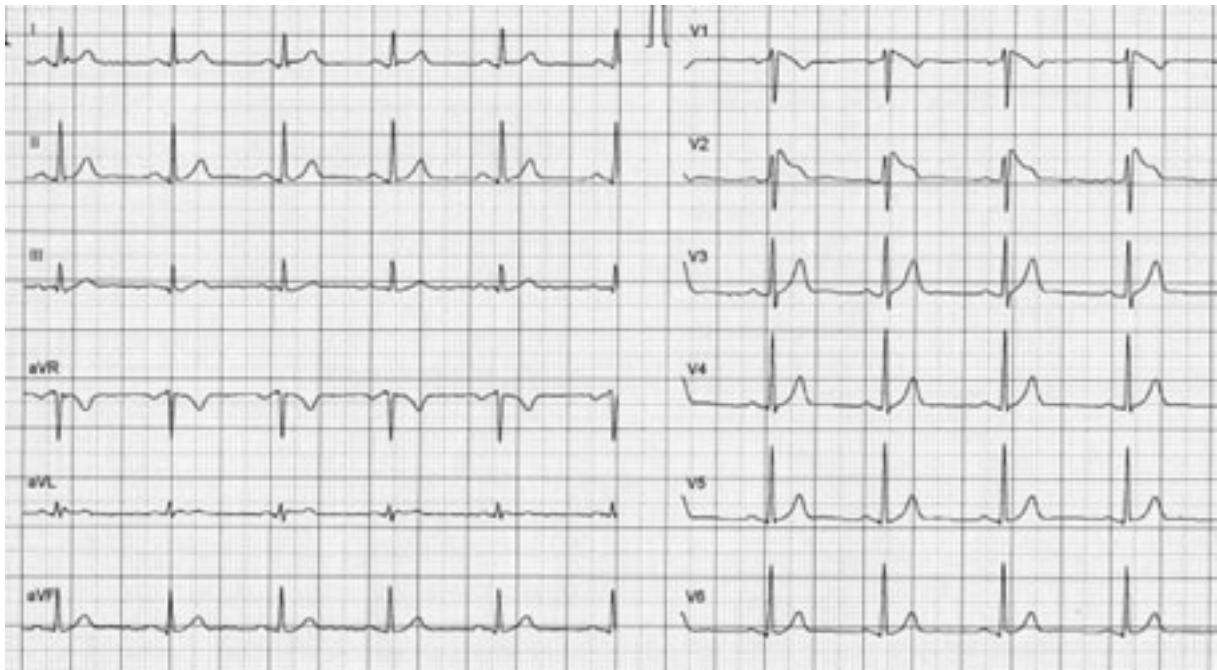


Fig. 1. Syndrome de Brugada : aspect typique de l'électrocardiogramme.

graphie et à l'examen anatomopathologique d'une biopsie myocardique. Actuellement, la ou les anomalies génétiques responsables de la survenue d'épisodes de tachycardie ventriculaire polymorphe restent largement inconnues (15). Chez 30 à 35 % des patients atteints d'un syndrome de Brugada, on a identifié une anomalie du gène SCN5A localisé sur le chromosome 3 qui code pour la sous unité α des canaux sodiques (16-18). Trois mutations du gène ont été identifiées : une mutation non-sens, une mutation par épissage défectueux et une mutation par délétion. Le premier type de mutation entraîne une perte de fonction ou l'inactivation plus rapide du canal sodique tandis que les deux derniers types s'accompagnent d'une diminution du nombre des canaux sodiques fonctionnels.

DIAGNOSTIC

Actuellement, le diagnostic repose uniquement sur l'analyse de l'électrocardiogramme (2).

L'aspect électrocardiographique pouvant varier au cours du temps, il est parfois nécessaire de recourir à un test de provocation pharmacologique pour démasquer l'anomalie dans les formes frustrées ou douteuses (Fig. 2). On utilise alors l'injection intraveineuse d'un antiarythmique de la classe 1C (procaïnamide, flécaïne ou ajmaline) qui bloque les canaux sodiques (6, 8). En Belgique, nous ne disposons plus de la procaïnamide qui semble par ailleurs manquer de sensibilité. La flécaïne (Tambacor), médica-

ment à longue demi-vie, provoque un blocage prolongé des canaux sodiques qui justifie un monitoring électrocardiographique durant plusieurs heures. La préférence doit aller à l'utilisation de l'ajmaline dont les effets se dissipent en 2 min. Malgré son retrait du marché belge, le médicament est disponible en Allemagne où notre laboratoire d'électrophysiologie se fournit. Le test de provocation n'est pas dénué de risques, pouvant entraîner de véritables orages arythmiques. Il doit obligatoirement être réalisé en salle d'électrophysiologie équipée d'un matériel complet de réanimation, par un médecin rompu à l'interprétation des modifications électrocardiographiques et à la réanimation cardiovasculaire.

PRONOSTIC ET STRATIFICATION DU RISQUE

Dans le cadre actuel de nos connaissances et tenant compte de l'absence d'un suivi prolongé de larges cohortes de patients, on constate que le pronostic de la maladie est lié aux circonstances de sa découverte et à l'aspect de l'électrocardiogramme à l'état basal.

Les patients survivant d'une mort subite ou ayant présenté une syncope ont un moins bon pronostic que les sujets asymptomatiques (recul de 2 ans) par récurrence d'une arythmie ventriculaire. De même, la présence d'un électrocardiogramme spontanément anormal semble être associé à un risque accru de survenue d'une arythmie ventriculaire maligne.

Afin d'obtenir une stratification du risque encouru par chaque malade, plusieurs auteurs ont utilisé l'exploration électrophysiologique (stimulation ventriculaire programmée). La valeur prédictive de ce test a été différemment interprétée selon les études. Néanmoins, elle est intégrée dans les algorithmes décisionnels qui conditionnent l'attitude thérapeutique. La possibilité d'induire une arythmie ventriculaire lors de l'exploration électrophysiologique est associée à un risque accru de survenue spontanée de cette dernière (4, 5) (Fig. 3).

Actuellement, aucun test génétique n'est disponible ni pour l'évaluation pronostique individuelle des patients, ni pour le diagnostic anténatal.

Lors de la découverte d'un syndrome de Brugada, il faut proposer un dépistage auprès des

parents, des frères, des sœurs et des enfants du sujet atteint. Si l'électrocardiogramme est anormal, on proposera une exploration électrophysiologique. Si l'électrocardiogramme est normal et qu'il existe un cas avéré de syndrome de Brugada dans la famille ou une histoire de mort subite, on réalisera un test pharmacologique à l'ajmaline. Si ce dernier est positif, on réalisera une exploration électrophysiologique.

TRAITEMENT

Aucun médicament antiarythmique n'a fait la preuve de son efficacité dans la prévention primaire et secondaire de la mort subite chez les patients atteints du syndrome de Brugada. Par contre, le défibrillateur automatique implantable assure une protection efficace en interrompant les épisodes d'arythmie ventriculaire (19, 20).



Fig. 2. Test pharmacologique à l'ajmaline. Femme de 54 ans avec histoire familiale de mort subite. (A) Tracé de base dont l'aspect est douteux. (B) Injection d'ajmaline démasquant l'aspect électrocardiographique typique d'un syndrome de Brugada. (C) Injection d'isoprotérénol, substance β -mimétique atténuant les anomalies électrocardiographiques.

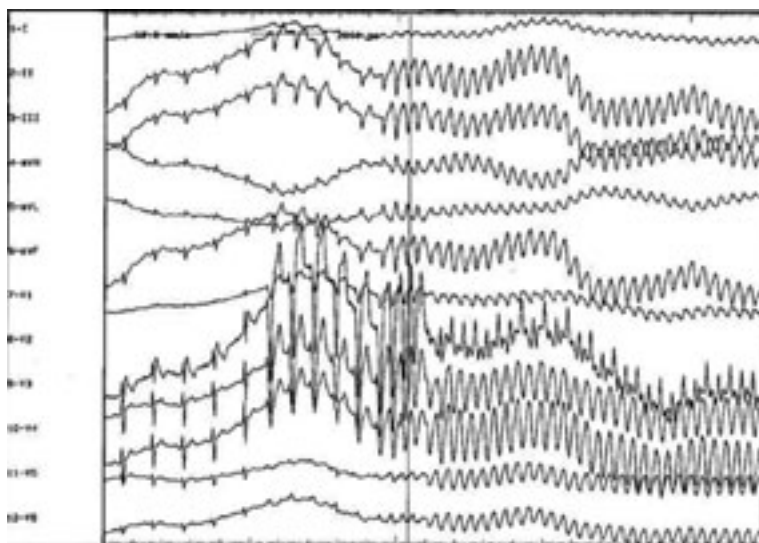


Fig. 3. Induction d'une tachycardie ventriculaire polymorphe chez un sujet asymptotique, avec une électrocardiogramme de base typique d'un syndrome de Brugada.

Sur la base de nos connaissances actuelles, il est recommandé d'implanter un défibrillateur automatique dans cette cardiopathie électrique (4, 5, 21) :

- chez les patients ayant survécu à une mort subite ou présentant des syncopes;
- chez les patients asymptomatiques avec un électrocardiogramme spontanément anormal avec induction d'un épisode d'arythmie ventriculaire lors de l'exploration électrophysiologique;
- chez les patients asymptomatiques avec un électrocardiogramme normal, devenant anormal après ajmaline, inductible à l'exploration électrophysiologique.

Jusqu'à présent, la décision thérapeutique reste difficile et parfois sujet de discussion pour les sujets asymptomatiques, en particulier les enfants (impact psychologique de la mise en place d'un défibrillateur automatique et problème technique lié à l'implantation). Avec l'enrichissement progressif des connaissances sur ce nouveau syndrome, nous devons nous attendre à des modifications des recommandations thérapeutiques.

CONCLUSION

Le syndrome de Brugada est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante exposant le sujet atteint à un risque élevé de mort subite par arythmie ventriculaire maligne. Actuellement, seul le défibrillateur automatique permet d'assurer une protection efficace contre les épisodes d'arythmie ventriculaire.

RÉFÉRENCES

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, **20**, 1391–1396.
2. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. — Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*. 2002, **106**, 2514–2519.
3. Antzelevitch C, Brugada P et al — Brugada syndrome, a decade of progress. *Circ Res*, 2002, **91**, 1114–1118.
4. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. — Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002, **105**, 1342–1347.
5. 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, **105** : 73–78.
6. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al. — Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome : a prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 2000, **102**, 2509–2515.
7. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al. — The cicardian pattern of the development of ventricular fibrillation in patient with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 1999, **20**, 465–470.
8. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C et al. — Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000, **101**, 510–515.
9. 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, **27**, 1061–1070.
10. Brugada P, Brugada J, Brugada R — Arrhythmia induction by antiarrhythmic drugs. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000, **23**, 291–292.
11. Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutierrez-Tirado C — Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrhythmias after massive cocaine ingestion. *J Electrocardiol*, 2001, **34**, 345–349.
12. Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP — Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 1591–1592.
13. Tada H, Sticherling C, Oral H, Morady F — Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, **12** : 275.
14. Pastor A, Nunez A, Cantale C et al. — Asymptomatic Brugada syndrome case unmasked during dimenhydrinate infusion. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, **12**, 1192–1194.
15. Alings M, Wilde A — « Brugada » syndrome : clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 1999, **99**, 666–673.
16. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. — Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998, **392**, 293–296.
17. Antzelevitch C — The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, **12**, 268–272.
18. Balsler JR — The cardiac sodium channel : gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, **33**, 599–613.
19. Brugada J, Brugada R, Brugada P — Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. *J Electrocardiol*, 2000, **33 (suppl)** : 41–47.
20. Brugada P, Brugada R, Brugada J et al. — Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts. *Am J Cardiol*, 1999, **83**, 98D–100D.
21. 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, **108**, 3092–3096.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur M. Richardy, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Sart Tilman, 4000 Liège.