

CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
RYTHMIQUES HÉRÉDITAIRES

Le syndrome de Brugada



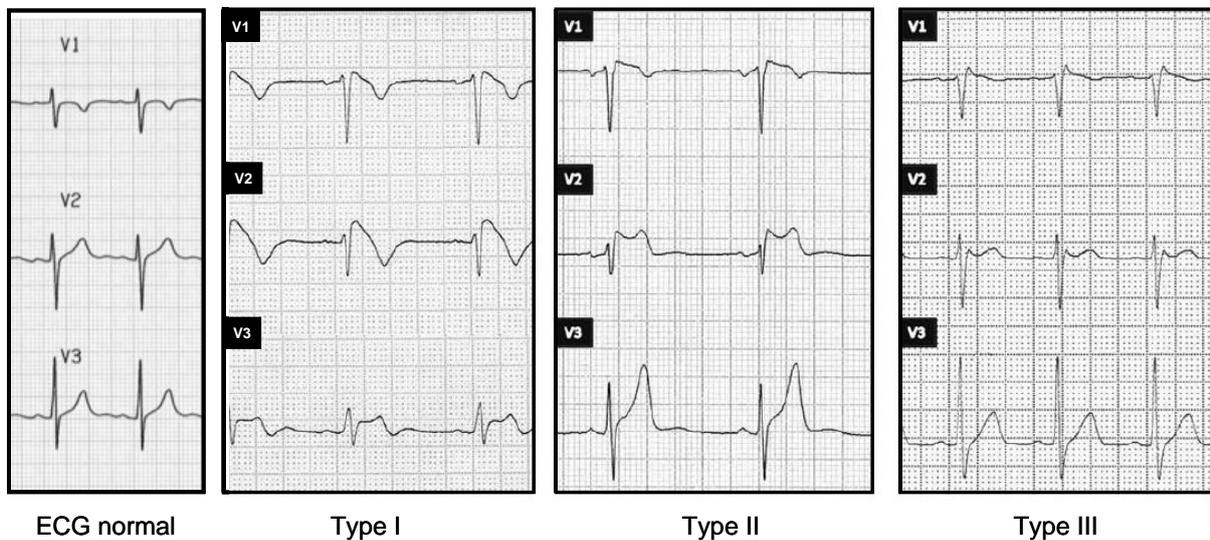
Description clinique de la pathologie

Le syndrome de Brugada est une pathologie héréditaire responsable de troubles du rythme ventriculaire. Il a été décrit pour la première fois en 1992 par Pedro et Josep Brugada. Il se caractérise par aspect typique de l'électrocardiogramme (ECG) (bloc de branche droit et élévation du segment ST) associé à un risque accru de mort subite par fibrillation ventriculaire.

L'aspect électrocardiographique du syndrome de Brugada se manifeste par une élévation du segment ST sur au moins 2 dérivations précordiales droites successives et par un aspect atypique de bloc de branche droit. Trois types sont différenciés suivant l'intensité du sus-décalage et la morphologie du segment ST :

- **Le type I** : segment ST convexe, sus-décalé d'au moins 0,2 mV et suivi d'une onde T négative.
- **Le type II** : segment ST en selle et surélevé d'au moins 0,2 mV mais pouvant décroître dans le temps à 0,1 mV. Onde T positive ou biphasique.
- **Le type III** : segment ST convexe ou en selle, sus-décalé de moins de 0,1 mV. Onde T positive.

Un ECG de type I est nécessaire pour établir un diagnostic définitif du Syndrome de Brugada.



Représentation des 3 types d'ECG (type I, II, III) observés dans le Syndrome de Brugada
D'après Benito et al., 2009

Le Syndrome de Brugada appartient à la famille des maladies rythmiques primitives. Elles sont liées à une altération de l'activité électrique du cœur favorisant la survenue d'arythmies. Ces désordres sont purement électriques mais ne sont aucunement associées à une anomalie structurelle du cœur. Le cœur est de morphologie normale et se contracte normalement.

Epidémiologie

Le Syndrome de Brugada est responsable de 4 à 12% des morts subites cardiaques et de près de 20% de celles survenant sur cœur sain.

D'après la seconde conférence de consensus, le syndrome de Brugada touche environ **1 individu sur 2000** (0,05% de la population générale).

Il existe une grande variabilité géographique de ce syndrome. Sa fréquence est plus élevée en Asie qu'en Europe de l'Ouest ou qu'en Amérique du Nord. Le Syndrome de Brugada et le Syndrome de mort subite nocturne inexplicquée (SUNDS) décrit en Asie du Sud-est correspondent à la même pathologie. En Asie, plusieurs noms signifiant « mort pendant la nuit » lui ont été associés: « *lai tai* » en Thaïlande, « *bangungut* » aux Philippines, « *pokkuri* » au Japon.

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est en moyenne de **40 ans** avec une distribution très hétérogène (de 2 jours à 84 ans). La mort subite survient principalement au repos, notamment la nuit et la mort subite touche **préférentiellement les hommes** : 72 à 80% des cas selon les études. Ces épisodes de fibrillation ventriculaire responsables de la mort subite sont favorisés par la **fièvre**.

Les symptômes

La plupart des patients ayant l'anomalie électrique ne ressentent aucun symptôme. Lorsqu'ils sont ressentis, les symptômes sont décrits comme une accélération du rythme cardiaque avant la survenue du trouble du rythme. Les autres symptômes sont des malaises avec ou sans perte de connaissance, des convulsions. Les troubles du rythmes surviennent préférentiellement la nuit, ils doivent alors être suspecté lors d'énurésies accidentelles nocturnes (= pertes d'urines inexplicquées) qui traduisent la sévérité de la syncope. La fièvre favorise la survenue de troubles du rythme.

L'origine génétique du Syndrome de Brugada

Le Syndrome de Brugada est un trouble du rythme héréditaire. Dans les formes familiales, il se transmet sur un mode autosomique dominant. Ce qui signifie que le ou les gènes mutés se transmettent à la descendance avec un risque sur 2 à chaque enfant. Le risque est identique pour les garçons et les filles.

La pénétrance de la maladie est incomplète ce qui signifie que 2 patients de la même famille avec la même mutation génétique n'auront pas systématiquement le même risque de faire une mort subite.

Le gène majeur de cette pathologie est le gène *SCN5A* qui est à l'origine du canal sodique cardiaque. Ce canal a un rôle majeur dans l'activité électrique du cœur. Aujourd'hui, près de 300

mutations ont été identifiées dans ce gène. Ces mutations provoquent une altération du fonctionnement du canal conduisant ainsi à une anomalie de l'activité électrique cardiaque pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire.

Les mutations dans ce gène sont retrouvées dans 15 à 25% des cas de syndrome de Brugada. D'autres gènes ont été identifiés ces dernières années, mais ne permettent d'expliquer qu'un très faible pourcentage des cas.

Le diagnostic clinique

L'électrocardiogramme de base

L'**ECG de base** est suffisant pour établir le diagnostic du syndrome de Brugada lorsque celui est typique (dit « type I spontané »). Cependant, le diagnostic de cette pathologie est souvent difficile car les anomalies électrocardiographiques sont variables au cours du temps. Le système nerveux autonome ainsi que certains médicaments peuvent moduler l'aspect du segment ST.

Le test pharmacologique

Il existe un **test pharmacologique** qui permet de démasquer l'aspect de type I chez des personnes ne présentant aucun des signes électrocardiographiques typiques ou quand l'électrocardiogramme montre un aspect de type II ou III. Ce test va permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. En France, ce test consiste en l'injection par voie intraveineuse d'anti-arythmiques de classe Ic (ajmaline ou flécaïnide). Ce test doit être réalisé au cours d'une brève hospitalisation en cardiologie sous surveillance continue de l'ECG pendant quelques heures.

Il faut savoir que les aspects électrocardiographiques sont variables en fonction du temps et que parfois l'électrocardiogramme peut être tout à fait normal. Dans notre expérience portant sur 365 patients atteints d'un syndrome de Brugada, l'électrocardiogramme de base était typique chez 50 % des patients mais 21 % avaient un aspect de type 2 ou 3 et 29 % avaient un électrocardiogramme de base normal.

L'exploration électrophysiologique

L'exploration électrophysiologique est réalisée dans un but diagnostic. Elle permet d'analyser de manière précise l'activité électrique du cœur. Cette approche nécessite la mise en place d'une ou plusieurs sondes. Ces sondes servent à stimuler le cœur en divers endroits afin d'évaluer l'existence d'éventuelles anomalies du rythme cardiaque (déclenchement de fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire).

L'exploration électrophysiologique était préconisée chez le patient asymptomatique présentant un type 1 spontané ou des antécédents familiaux de mort subite. Elle avait pour but d'évaluer le risque rythmique chez ces patients.

Récemment, les résultats de cette approche ont été remis en cause. En effet, dans l'expérience des frères Brugada, cet examen permettrait d'identifier les patients à risque de mort subite et ferait donc parti des critères de décision thérapeutique alors que pour la plupart des autres équipes (dont la nôtre) cet examen n'a pas de valeur pronostic. En 2010, notre équipe a publié, en collaboration avec plusieurs équipes internationales, l'étude FINGER qui montre l'absence de valeur prédictive des explorations électrophysiologiques. C'est pourquoi, à Nantes, la stratification du risque ne se base plus sur cette approche pour les patients asymptomatiques.

Le diagnostic moléculaire ou test génétique

Ce diagnostic consiste en une prise de sang suivie d'une extraction de l'ADN. L'ADN va ensuite permettre de rechercher une mutation dans le gène *SCN5A*. Cependant, seul 15-25% des personnes atteintes d'un syndrome de Brugada ont une mutation dans ce gène, ce qui signifie que pour les patients dits « négatifs », la mutation concerne un autre gène qui n'est pas encore connu à ce jour.

Le test est d'abord réalisé chez le cas index de la famille, si une mutation est identifiée, elle sera ensuite recherchée chez les autres membres atteints de la famille. La réalisation de ce test peut prendre plusieurs mois.

L'apport du diagnostic moléculaire dans la prise en charge des patients atteints du Syndrome de Brugada demeure peu informatif. En effet, la détection d'une mutation dans le gène *SCN5A* ne permet pas d'établir un pronostic et ne modifie pas, à ce jour, la prise en charge médicale. La relation entre la présence d'une mutation et le syndrome de Brugada reste complexe. En 2009, notre équipe a réalisé une étude portant sur 13 familles présentant un syndrome de Brugada. Cette étude a montré, qu'au sein d'une même famille, certains patients pouvaient présenter un aspect électrocardiographique caractéristique sans être porteur de la mutation familiale et inversement, certains individus sont porteurs de l'anomalie génétique mais ne présentent pas le syndrome. C'est pourquoi, le résultat du test moléculaire est à prendre avec précaution.

Cependant la réalisation de ce test reste recommandée afin de suivre le plus précocement possible les apparentés. Il vient renforcer le diagnostic clinique et permet d'aider au dépistage de la pathologie chez les membres de la famille d'un patient porteur de la mutation. On identifiera ainsi facilement les individus porteurs et non porteurs. Ce diagnostic moléculaire donnera des informations supplémentaires au cardiologue, qui pourra ensuite adapter la surveillance cardiologique en fonction du statut génétique et clinique.

L'institut du thorax, en collaboration étroite avec le centre de référence nantais, mène de nombreuses recherches sur le syndrome de Brugada afin de déterminer l'origine génétique de cette pathologie ainsi que les mécanismes physiologiques impliqués.

La stratification du risque et les traitements

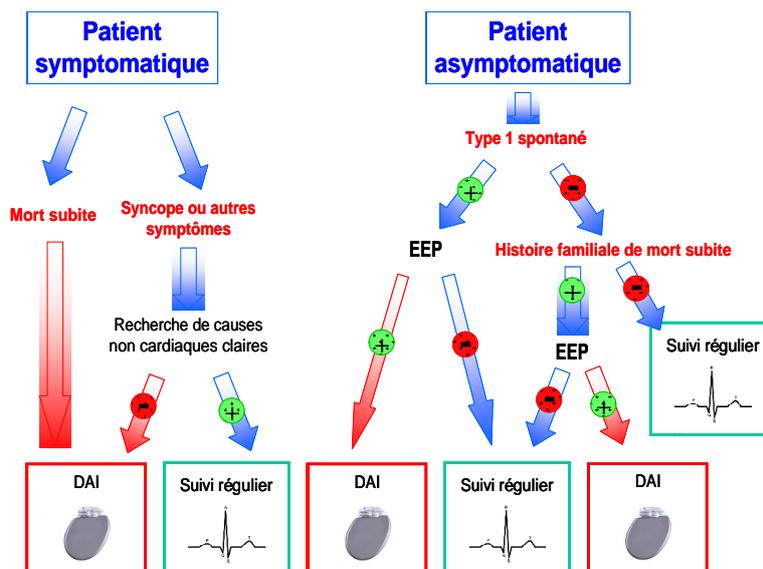
Le risque lié au syndrome de Brugada est la survenue de **mort subite par fibrillation ventriculaire**. La stratification du risque a pour but d'identifier les patients susceptibles de faire une mort subite et d'adapter la prise en charge thérapeutique en fonction de leur risque.

Les patients avec un syndrome de Brugada restent le plus souvent asymptomatiques (ni syncopes, ni mort subite). Néanmoins, il a été décrit que 17 à 42% d'entre eux présentent des épisodes de syncopes ou de mort subite suite à une arythmie ventriculaire au cours de leur vie. Ces valeurs sont probablement surestimées du fait que de nombreux patients asymptomatiques ne sont pas diagnostiqués. On sait qu'approximativement 23% des patients qui ont fait une mort subite récupérée avaient préalablement présenté des épisodes de syncopes.

L'étude FINGER a montré que le risque de survenue d'arythmie par an est de 7.7% pour les patients ayant déjà fait une mort subite, 1.9% pour les patients ayant des antécédents de syncopes et 0.5 % pour les patients asymptomatiques.

Le risque rythmique est difficile à apprécier, c'est pourquoi ces valeurs peuvent varier d'une étude à l'autre, mais certains critères ressortent clairement. Les éléments les plus importants dans l'évaluation de ce risque seront la notion de symptômes (mort subite, syncope, lipothymies, respiration stertoreuse nocturne) et la présence d'un aspect de type 1 spontané.

La stratégie classiquement utilisée pour la classification du risque et le choix de la prise en charge est schématisée sur la figure suivante. L'exploration électrophysiologique (EEP) est représentée sur cette figure car elle fait partie de la prise en charge décrite par les conférences de consensus. Cependant, aux vues des données actuelles concernant la valeur prédictive de ce test, l'EEP est devenu nettement moins prépondérante dans la prise en charge habituelle des patients.



Stratégie d'évaluation du risque rythmique et prise en charge thérapeutique adaptée

DAI : Défibrillateur Automatique implantable ; EEP : Exploration ÉlectroPhysiologique.

A ce jour, aucun traitement n'a montré une complète efficacité face à la prévention de la mort subite dans le syndrome de Brugada. Cependant plusieurs études suggèrent que la **quinidine** et l'hydroquinidine diminueraient le risque de fibrillations ventriculaires spontanées ou induites.

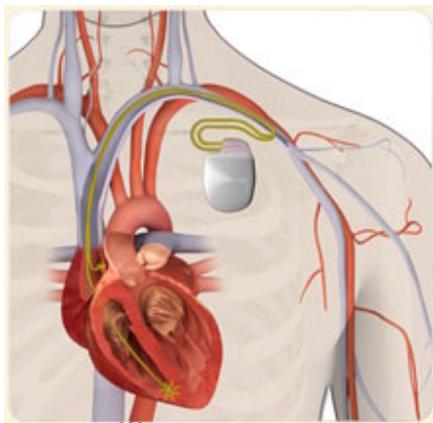
Malgré les données de plus en plus encourageantes, les traitements pharmacologiques utilisés seuls ne semblent pas suffisamment efficaces pour se passer à l'heure actuelle de l'implantation d'un **défibrillateur automatique** face à ces arythmies.

Rôle du défibrillateur automatique implantable (DAI)

Le défibrillateur a pour but de surveiller l'activité électrique cardiaque et d'administrer un choc en cas de trouble du rythme sévère.

Mise en place du DAI

Le défibrillateur est le plus souvent implanté sous anesthésie locale, sous la peau juste au dessous la clavicule droite ou gauche. Les sondes sont positionnées dans les cavités cardiaques sous contrôle radiologique, puis connectées au boîtier. En fin de procédure, le fonctionnement de la fonction de défibrillation est testé au cours d'un brève anesthésie générale. Un trouble du rythme ventriculaire soutenu est déclenché par stimulation électrique cardiaque rapide. Le boîtier doit alors le détecter et délivrer un choc électrique approprié et efficace. L'intervention dure généralement 1 à 2 heures environ.



W

www.heartfailurematters.org



Les complications liées au DAI

Les complications associées à l'implantation du DAI sont une infection locale, des hématomes ou encore un déplacement ou une rupture de sonde.

La complication rencontrée le plus fréquemment est la délivrance d'un choc électrique inapproprié, c'est-à-dire, non justifié par la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire. Il est important de noter que le taux de choc inapproprié dans le cas du syndrome du Brugada est de 20%. Ces chocs sont inconfortables, voir douloureux pour le patient et peuvent avoir un

retentissement psychologique. Il est donc important que le patient soit correctement informé de ces complications.

Liste des médicaments contre-indiqués

Les patients souffrant d'un syndrome de Brugada doivent signaler leur maladie avant toute prescription médicamenteuse. En effet, de nombreux médicaments tels que les antiarythmiques ou certains antidépresseurs peuvent aggraver les anomalies électriques et probablement augmenter le risque de survenue d'accidents rythmiques. Les médicaments contre-indiqués sont répertoriés ci-dessous. La liste de ces médicaments est régulièrement mise à jour sur le site www.brugadadrugs.org

La fièvre peut également accentuer l'anomalie ECG et favoriser les troubles du rythme. Il est donc important de consulter son médecin et de rapidement traiter l'état fébrile.

Les médicaments STRICTEMENT contre-indiqués :

- Anti-arythmiques: Ajmaline, Flecainide, Pilsicainide, Procainamide, Propafenone
- Psychotropes: Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Lithium, Loxapine, Nortriptyline, Trifluoperazine
- Anesthésiques: Bupivacaine, Propofol
- Autres médicaments: Acetylcholine, Alcohol (toxicity), Cocaine, Ergonovine

Les médicaments à éviter

- Anti-arythmiques: Amiodarone, Cibenzoline, Disopyramide, Lidocaine*, Propranolol, Verapamil
** L'utilisation de lidocaïne pour l'anesthésie locale (par exemple par des dentistes) ne semblent pas comporter de risque si la quantité administrée est faible et si elle est combinée avec de l'adrénaline (épinéphrine), qui se traduit par un effet local uniquement.*
- Anti-arythmiques: Carbamazépine, Cyamemazine, Doxépin, Fluoxétine, Fluvoxamine, Imipramine, Maprotiline, Perphénazine, Phénytoïne, Thioridazine
- Autres médicaments: Deménhydrinate, Edrophonium, Indapamide, Terfénadine/Fexofénadine

La surveillance cardiologique

Les patients avec ou sans traitement médicamenteux doivent surveiller l'apparition de tout nouveau symptôme et le signaler à leur cardiologue. Il est nécessaire de réaliser un ECG tous les ans, même en absence de symptôme.

Les patients porteurs d'un défibrillateur automatique doivent être suivis en consultation tous les 6 mois. Ils doivent également venir consulter leur cardiologue rapidement si un choc électrique a été délivré par leur appareil.

Le dépistage familial

La transmission du syndrome de Brugada se fait sur un mode autosomique dominant, ce qui signifie que le patient malade a 50% de risque de transmettre la pathologie à chacun de ses enfants. De plus, dans le cas des formes familiales, le syndrome a été transmis par l'un des 2 parents. La pathologie a également pu être transmise aux frères et sœurs du malade.

Étant donné que le **premier symptôme du syndrome de Brugada peut être la mort subite**, il est nécessaire de réaliser un **dépistage dans la famille** du patient malade, alors appelé « cas index » ou « propositus » (c'est le premier patient de la famille à avoir été diagnostiqué). Ce dépistage a pour but d'éviter la survenue de mort subite illégitime.

Il concerne dans un premier temps les apparentés au 1^{er} degré, c'est-à-dire les **parents, frères et sœurs, et enfant du cas index**. Le dépistage comporte au minimum un électrocardiogramme, qui peut être complété par un test pharmacologique. Lorsque l'ECG de base ne permet pas d'établir un diagnostic clair, il est proposé de réaliser un test pharmacologique qui donnera une réponse définitive (en démasquant ou non le syndrome de Brugada) et permettra d'évaluer le risque de transmission.

Cette enquête familiale se poursuivra aux apparentés du 1^{er} degré des autres patients diagnostiqués.

Pour les jeunes enfants, l'interprétation de l'ECG est difficile. L'ECG peut être réalisé dès le plus jeune âge ou à partir de la puberté en absence de symptôme. Cependant, l'aspect électrocardiographique étant fluctuant, il est nécessaire de répéter l'examen cardiologique régulièrement. L'absence d'aspect typique du syndrome de Brugada sur l'ECG chez l'enfant et le jeune adulte ne permet pas d'exclure de manière définitive la pathologie. Il est donc recommandé de réaliser un test pharmacologique à la fin de la puberté (à partir de 15 ans) pour établir un diagnostic définitif.

Le diagnostic moléculaire va également permettre de confirmer le diagnostic clinique. Ce diagnostic sera réalisé chez les apparentés du cas index si une mutation a été identifiée chez ce dernier.

Les recherches en cours sur le syndrome de Brugada

Les grands objectifs des recherches menées sur le syndrome de Brugada sont d'identifier les autres gènes impliqués dans ce syndrome, de comprendre les mécanismes cellulaires et d'identifier les marqueurs permettant de stratifier le risque rythmique des patients.

A ce jour, plusieurs gènes ont été associés au syndrome de Brugada mais ils n'expliquent que 25% des cas. Ces données suggèrent l'implication d'autres gènes.

Le pronostic rythmique des patients porteurs d'une même mutation sur le gène *SCN5A* peut être très différent, l'existence de facteurs génétiques modulateurs de l'effet de la mutation est fortement suspectée. Les chercheurs de l'institut du thorax tentent d'identifier ces nouveaux gènes majeurs et leurs facteurs modulateurs. Ces études sont réalisées à partir de l'ADN de patients issus de formes familiales ou de cohorte de patients présentant un syndrome de Brugada.

Des études cliniques sont également menées afin d'évaluer l'effet du traitement par hydroquinidine sur la survenue de fibrillation ventriculaire chez ces patients (Etude QUIDAM BRD 06/2-D).

Des études de traitement du signal électrocardiographique sont menées parallèlement afin d'améliorer la détection de l'élévation du segment ST par les défibrillateurs automatiques implantables, le but étant de mieux prévenir les épisodes de fibrillation ventriculaire et d'éviter l'administration d'un choc électrique au patient.

La recherche a permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie et de développer des outils diagnostiques. Cependant, un grand nombre de questions restent posées. La réalisation de banques de données cliniques associées à des collections biologiques (ADN, biopsies cardiaques...) devrait permettre d'identifier de nouveaux facteurs de risques et participera au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les contacts utiles

Le centre de référence pour la prise en charge des troubles du rythme héréditaires de Nantes
www.chu-nantes.fr, Rubrique Maladies rythmiques

Pr. Vincent PROBST, Cardiologue référent

Pr. Hervé LE MAREC, Cardiologue et Directeur de l'institut du thorax

Christine FRUCHET, Infirmière de recherche clinique, 02 40 16 57 14

Vous pouvez poser vos questions à l'adresse suivante cardio.genetique@chu-nantes.fr

Notre équipe fera son possible pour vous apporter une réponse dans les meilleurs délais.

Orphanet : site de l'INSERM fournissant des informations pratiques sur les maladies orphelines

www.orpha.net

Association de malades

Association du Syndrome de Brugada : Blandine Subra

blandine.subra@gmail.com

La Sardanne

09350 SABARAT

05 61 69 67 90