



HAL
open science

Caractéristiques et facteurs prédictifs d'une réponse majeure lors de test à l'ajmaline ou flécaine chez les patients avec syndrome de Brugada

Isaure-Marie Suzenne

► **To cite this version:**

Isaure-Marie Suzenne. Caractéristiques et facteurs prédictifs d'une réponse majeure lors de test à l'ajmaline ou flécaine chez les patients avec syndrome de Brugada. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624773

HAL Id: dumas-01624773

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624773v1>

Submitted on 26 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Caractéristiques et facteurs prédictifs d'une réponse majeure lors de test à l'ajmaline ou flécaine chez les patients avec syndrome de Brugada

Isaure-Marie Suzenne

► **To cite this version:**

Isaure-Marie Suzenne. Caractéristiques et facteurs prédictifs d'une réponse majeure lors de test à l'ajmaline ou flécaine chez les patients avec syndrome de Brugada. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01624773>

HAL Id: dumas-01624773

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624773>

Submitted on 26 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse N° 3126

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le lundi 9 octobre 2017

Par Isaure-Marie SUZENNE

Née le 11 novembre 1987 à Le Mans.

**Caractéristiques et facteurs prédictifs d'une réponse majeure lors de test à
l'ajmaline ou flécaine chez les patients avec syndrome de Brugada.**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Frédéric SACHER

Membres du jury

Monsieur le Professeur Pierre JAIS	Président
Madame le Docteur Méléze HOCINI	Juge
Madame le Docteur Caroline ROORYCK-THAMBO	Juge
Monsieur le Docteur Yiorgos PAPAIOANNOU	Juge
Monsieur le Professeur Frédéric SACHER	Juge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Pierre JAIS, Président du jury
Professeur des universités
Praticien hospitalier

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous témoigner de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Méléze HOCINI, Membre du jury
Maitre de conférence des universités
Praticien hospitalier

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse. Recevez l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Caroline ROORYCK-THAMBO, Membre du Jury
Maitre de conférence des universités
Praticien hospitalier

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant si spontanément de juger mon travail. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Yiorgos PAPAIOANNOU, Membre du jury
Praticien hospitalier

Merci de me faire l'honneur et le plaisir de faire partie de ce jury. J'ai eu la chance de bénéficier de ton enseignement et je suis ravie d'avoir l'honneur de travailler et d'apprendre à tes côtés.

A Monsieur le Professeur Frédéric SACHER, Directeur de thèse
Professeur des universités
Praticien hospitalier

Merci de m'avoir confié ce passionnant sujet et de m'avoir accompagnée lors de l'élaboration de ce travail. Merci pour tes nombreux conseils et ton précieux enseignement. Sois assuré de mon profond respect.

Au rapporteur de thèse
Madame le Docteur Marion LAINE
Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de relire ce travail et d'en avoir fait le rapport avec gentillesse. C'est un honneur de travailler à tes côtés.

A mes parents, merci pour votre soutien infailible, votre affection et votre bienveillance durant toutes ces années universitaires et au travers des épreuves de la vie. Tout mon travail vous est dédié.

A ma sœur, Bérénice, pour ton soutien et ta douceur, à mon frère Louis-Thomas, pour avoir toujours su nous faire rire. Je suis fière et heureuse de vous avoir près de moi.

A Yann et Christine pour leur écoute et leur gentillesse.

A mes nièces Elisa et Alice, mon neveu Adrien (quand vous saurez lire), je suis fière d'être votre tatisaure.

A tous mes amis angevins éloignés qui me manquent, aux bordelais que je retrouve, aux périgourdins que j'ai quittés mais qui ne sont pas loin et que je retrouverai avec bonheur !

A la faculté d'Angers, mes professeurs et co externes.

A toute l'équipe de cardiologie de l'hôpital Saint André que je rejoins avec joie.

A l'équipe de cardiologie de Périgueux avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de travailler, au Dr JARNIER pour sa confiance et son soutien.

A Julien, pour ton précieux soutien et ta confiance, ton admirable dévouement envers tes patients. Travailler à tes côtés a été un plaisir et un honneur. A toutes ces lectures scientifiques enrichissantes que tu partages.

Aux soirées périgourdines et aux succulentes potions d'Afrim !

Aux Dr Christine COFFIN et Claire CHAUSSADE pour leur enseignement et leur gentillesse.

A tout le service de réanimation de Périgueux et au Dr MONSEAU : merci pour votre confiance, votre enthousiasme et votre enseignement.

Aux médecins qui m'ont fait part de leur enseignement durant cet internat, en particulier aux Dr YEIM et PAPAIOANNOU pour m'avoir communiqué leur passion.

A tous mes co internes : Grégoire, Floriane, Nicolas, Cécile, Maxence, Noumer, Apoena, Charlotte, Simon, Rémi, Maud, Marie-Lou, Romain, Josselin, Sabine, Laura, Romain boubou, encore Romain, Maxime, Claire, Khaled, Matthieu, Jean, Hugo, Hélène, Dimitri, Eric, Jérémie, Paul, Eve, et tous ceux qui se reconnaîtront.

A toutes les précieuses équipes paramédicales que j'ai côtoyées durant ces années d'internat.

A Romain le statisticien pour son efficacité.

Merci à tous.

TABLE DES MATIERES

1. Prérequis sur le syndrome de Brugada	p. 9
1.1. Historique	p. 9
1.2. Epidémiologie	p. 10
1.3. Définition et diagnostic clinique	p. 11
1.3.1. Aspects ECG	
1.3.2. Critères cliniques	
1.3.3. Modes de révélation	
1.3.4. Modulateurs du diagnostic	
1.4. Test de provocation médicamenteux	p. 16
1.4.1. Anti arythmiques	
1.4.2. Méthode	
1.4.3. Critères de positivité et d'arrêt	
1.5. Diagnostics différentiels	p. 19
1.6. Bases génétiques	p. 20
1.6.1. Gène SCN5A	
1.6.2. Autres gènes	
1.7. Mécanismes physiopathologiques	p. 22
1.7.1. Potentiel d'action cardiaque normal	
1.7.2. Premier modèle explicatif	
1.7.3. Deuxième modèle explicatif	
1.7.4. Troisième hypothèse	
1.8. Arythmies ventriculaires	p. 27
1.8.1. Genèse de l'arythmie	
1.8.2. Système nerveux autonome	
1.8.3. Température	
1.9. Autres arythmies associées	p. 28
1.10. Stratification du risque de mort subite	p. 29
1.10.1. Paramètres cliniques	
1.10.2. Paramètres ECG	
1.10.2.1. aspect ECG type 1 spontané	
1.10.2.2. fragmentation du QRS	
1.10.2.3. repolarisation précoce en inféro latéral	

1.10.2.4.	Potentiels tardifs ventriculaires	
1.10.2.5.	Mesure de Tpeak-Tend	
1.10.2.6.	Alternance des ondes T	
1.10.2.7.	Autres critères électriques	
1.10.3.	Paramètres électro physiologiques	
1.10.4.	Marqueur génétique	
1.10.5.	Autres critères	
1.10.6.	Evaluation multiparamétrique	
1.11.	Prise en charge	p. 39
1.11.1.	Règles hygiéno diététiques	
1.11.2.	Traitement médicamenteux	
1.11.3.	Ablation des extrasystoles ventriculaires	
1.11.4.	Défibrillateur automatique implantable	
1.11.5.	Conseil génétique	
1.12.	Recommandations	p. 43
2.	Etude	p. 45
2.1.	Introduction	p. 45
2.2.	Matériel et méthodes	p. 46
2.2.1.	Données cliniques	
2.2.2.	Données paracliniques	
2.2.3.	Suivi	
2.2.4.	Analyses statistiques	
2.3.	Résultats	p. 49
2.3.1.	caractéristiques cliniques de la population de l'étude	
2.3.2.	Réalisation du test et paramètres électriques recueillis	
2.3.3.	Arythmies ventriculaires enregistrées au cours du test	
2.3.4.	Résultats des examens complémentaires	
2.3.5.	Suivi	
2.3.6.	Facteurs associés à une réponse explosive au test	
2.3.7.	Analyse en sous groupes Ajmaline / Flecaine	
2.4.	Discussion	p. 68
3.	Conclusion	p. 73
	Références bibliographiques	p. 74

ABREVIATIONS

BAV : bloc auriculo ventriculaire

CCVD : chambre de chasse du ventricule droit

CEE : choc électrique externe

DAI : défibrillateur automatique implantable

ECG : électrocardiogramme

EEP : exploration électrophysiologique

ESV : extrasystole ventriculaire

IC : intervalle de confiance

FV : fibrillation ventriculaire

OR : Odds ratio

PTV : potentiels tardifs ventriculaires

SVP : stimulation ventriculaire programmée

TV : tachycardie ventriculaire

TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue

PREREQUIS SUR LE SYNDROME DE BRUGADA

1.1. Historique

La première description de l'anomalie électrique a été faite en 1953, mais le premier lien effectué entre cette particularité électrique et une entité clinique a été fait en 1992 par deux frères espagnols Pedro et Josep Brugada ⁽³⁾⁽¹⁵⁾.

Ils donnent leur nom à un syndrome décrit chez huit de leurs patients ayant présenté une mort subite récupérée et dont les caractéristiques ne correspondent pas à celles définissant les étiologies alors connues d'arythmie ventriculaire sans cardiopathie sous jacente (syndrome du QT long, tachycardie ventriculaire fasciculaire ou idiopathique).

Ces patients ont tous présentés un épisode d'arythmie ventriculaire polymorphe documentée à cycle court (170-230 ms). L'analyse de leur ECG révèle des points communs : un aspect proche du bloc de branche droit avec une anomalie de la repolarisation associée ; une élévation du segment ST persistant (au moins 0.1 mV) au sein des dérivations précordiales droites (de V1 à V2-V3). On ne retrouve ni allongement du QT ni cardiopathie structurelle sous jacente. Il s'agit donc d'un nouveau sous groupe de cause de fibrillation ventriculaire idiopathique.

La série de patients présentant ces anomalies s'élargit ensuite progressivement au cours des années et atteint 63 patients en 1998 ⁽⁴⁾.

D'autres auteurs se sont intéressés à cette anomalie électrique :

L'équipe de Martini et al. avait précédemment décrit une cohorte de six personnes en 1989 ⁽¹³⁾ présentant ces mêmes caractéristiques électrocardiographiques dans le cadre de l'étude de cas de fibrillation ventriculaire idiopathique.

Pour Nademanee et al. ⁽⁵⁾ en 1997, les mêmes anomalies électrocardiographiques sont un marqueur clinique d'arythmie ventriculaire sur une population de 27 jeunes hommes d'origine asiatique (Thaïlandaise) ayant présenté une mort subite (dont 17 au cours de leur sommeil) sans cardiopathie structurelle sous jacente.

1.2. Epidémiologie

La mortalité du syndrome de Brugada est importante.

Ce syndrome serait impliqué dans 4 à 12% des cas de mort subite dans la population générale, et représenterait 20% des morts subites sans cardiopathie structurelle (d'après Brugada en 1992). Le risque de mort subite chez les cas est de 30% à 3 ans. ⁽⁴⁾

Parmi les survivants d'un arrêt cardiaque extra hospitalier, la FV idiopathique représente 3% de ces survivants avec un risque de récurrence élevé estimé à 25-30%. ⁽¹⁸⁾

L'évaluation de sa prévalence est difficile en raison du large sous diagnostic de ce syndrome. Selon certaines estimations, il représente 1 à 5/10000 personnes aux USA et en Europe de l'ouest. Il est cependant plus répandu dans les pays d'Asie du sud est (jusqu'à 20/10000 personnes).

Sur l'étude ECG d'une population de 22 000 sujets sains, on retrouve une haute prévalence de l'anomalie électrique en cause puisque 6% auraient une dépolarisation anormale avec élévation du segment ST dont 0.1% avec une forme typique en dôme ⁽⁷⁾.

1.3. Définition et diagnostic clinique

Il s'agit d'un syndrome rare, de transmission familiale, associé à un risque élevé de mort subite chez le jeune adulte. On note une large prédominance masculine puisqu'il est quatre fois plus fréquent chez l'homme que la femme (Nademanee et al. 1997). L'âge moyen au diagnostic est d'environ 40 ans. La première manifestation clinique apparaît en moyenne entre la trentaine et la cinquantaine mais peut arriver à tout âge.

Le diagnostic proposé par la conférence de consensus de 2002 ⁽⁸⁾ caractérise le syndrome par la présence d'une anomalie électrique (appelé aspect de Brugada) associée à un critère clinique.

1.3.1. Aspects électriques

L'anomalie ECG correspond à un trouble de la repolarisation ventriculaire.

Il s'agit d'une élévation du segment ST dans au moins deux dérivations précordiales de V1 à V3, après exclusion des causes liées à une ischémie, un trouble hydro électrolytique ou à une cardiopathie structurelle sous jacente.

Trois types d'élévation du segment ST ont été décrits au sein de ce syndrome :

- Le type 1. Découvert en 1992, il est caractérisé par une élévation du segment ST en dôme \geq à 2 mm ou 0.2 mV, suivie d'une négativation de l'onde T, avec une petite ou sans séparation isoélectrique.
- Le type 2. L'amplitude maximale au point J est \geq 2 mm puis le segment ST est descendant mais toujours \geq 1 mm, et suivi par une onde T positive ou biphasique.
- Le type 3. L'élévation du segment ST est inférieure à 1mm (mais point J toujours \geq 2mm) suivie d'une onde T positive.

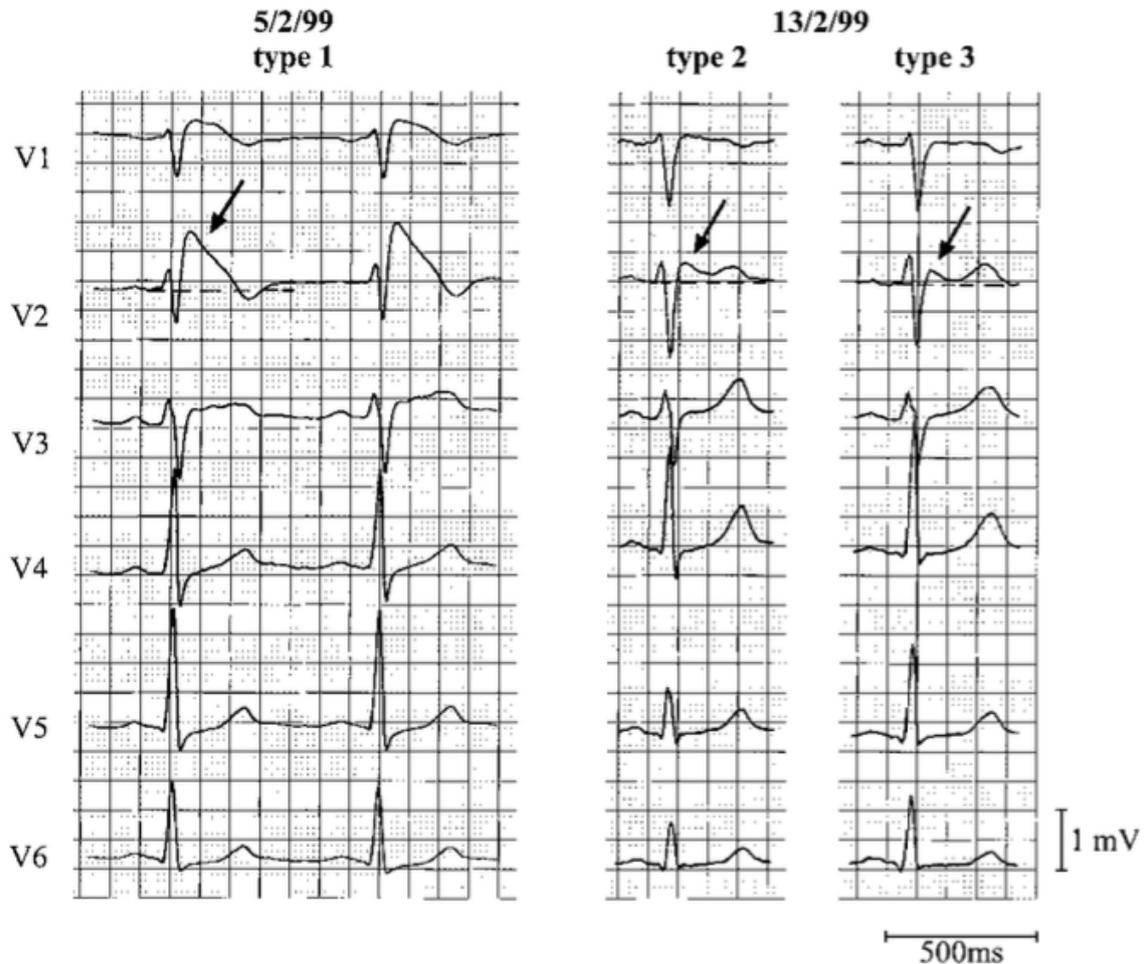


Figure 1 : différents aspects électriques de Brugada chez un même patient ⁽⁸⁾

Le diagnostic de cette anomalie est rendu difficile par son aspect dynamique temporel tel que l'on peut le voir sur la figure 1.

Le suivi complémentaire de la cohorte de Brugada ⁽¹⁹⁾ retrouve une normalisation ECG transitoire chez 14 des malades. Cette dynamique de l'aspect ECG n'est ni reliée à un placement d'électrodes différent ni à un changement de fréquence cardiaque. Dans l'étude, cette normalisation apparaît en moyenne entre 2 semaines et 3 ans après l'épisode initial de mort subite, et peut durer entre 2 à 4 mois. Chez 6 de ces patients, un test a été effectué pendant la normalisation de l'ECG avec administration d'une dose de 1 mg/kg d'ajmaline ou 10 mg/kg intraveineux de procainamide, reproduisant la précédente anomalie décrite chez tous ces patients. (Figure 2). Le risque d'arythmie ventriculaire et de mort subite est le même qu'il s'agisse d'une forme transitoire ou persistante (12). On estime à environ 40% la proportion des patients ayant un ECG suspect de Brugada avec normalisation transitoire de l'ECG au cours du suivi. (4)

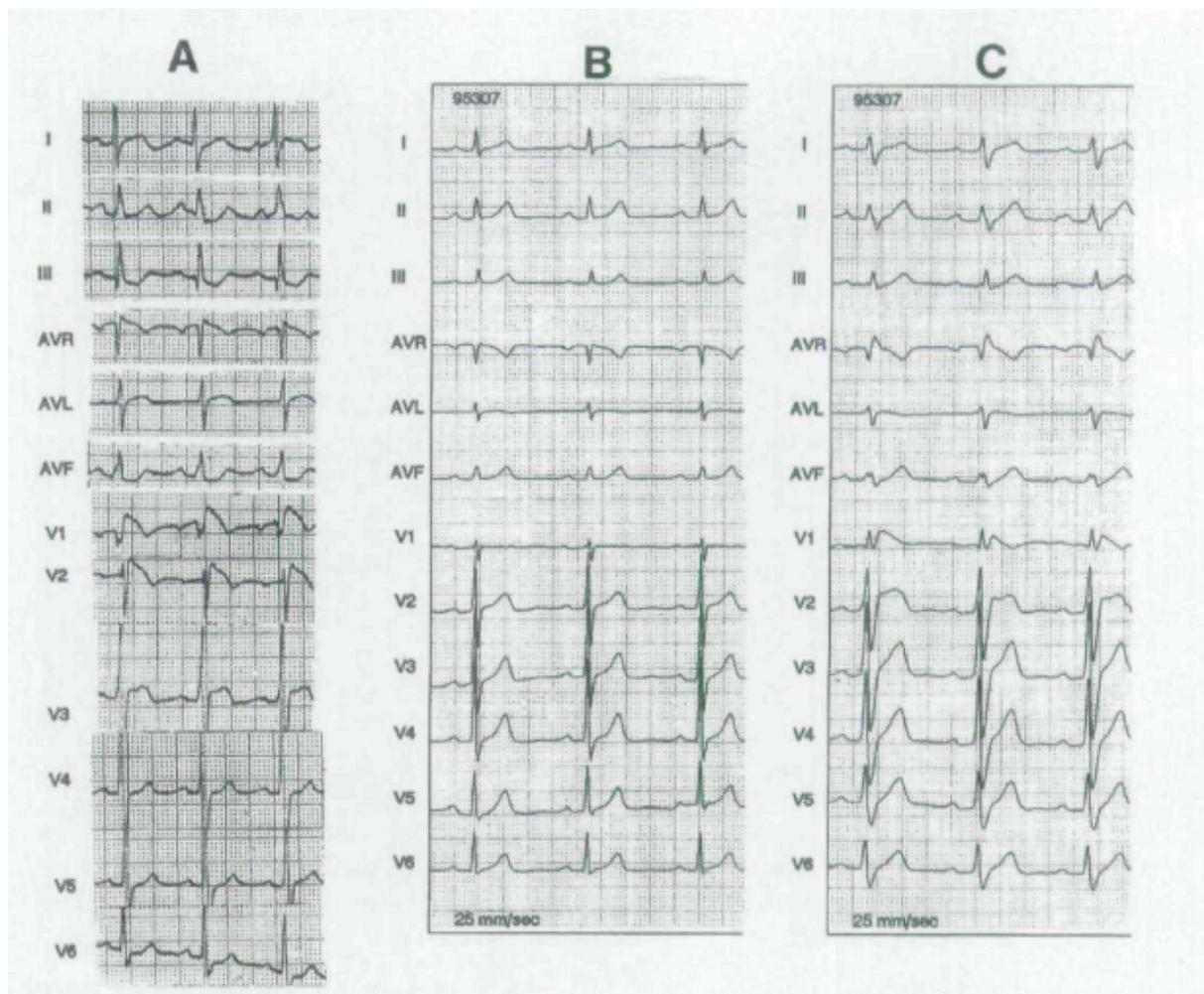


Figure 2 : chez un même patient, ECG d'aspect type 1 spontané (A), d'aspect normal (B), ou aspect type 1 provoqué par l'administration d'ajmaline. ⁽¹⁹⁾

Ainsi, l'anomalie peut être mise en évidence spontanément sur l'ECG de surface ou être démasquée après test de provocation par injection intraveineuse d'antiarythmique de classe 1 (bloqueur du canal sodique).

Afin de sensibiliser le diagnostic, il est recommandé de répéter les enregistrements ECG, en 12 dérivations classiques et en plaçant les électrodes précordiales V1 et V2 en position haute, au dessus du second espace intercostal (localisation de la chambre de chasse ventriculaire droite). (Curcio et al. 2016)

Seule la mise en évidence d'un aspect électrique de type 1 assure le diagnostic positif. Les aspects de type 2 et 3 sont suspects et un test de provocation médicamenteux devra être réalisé pour démasquer un aspect de type 1 et confirmer le diagnostic.

S'associe souvent à cette anomalie un trouble de la conduction à type de bloc de branche droit ainsi qu'un intervalle PR augmenté ≥ 200 ms. (HV ≥ 55 ms)

L'intervalle QT est dans les limites de la normale, voire légèrement augmenté.

1.3.2. Critères cliniques

Afin d'assurer le diagnostic syndromique défini par la conférence de consensus ⁽⁸⁾, cet aspect électrique précédemment décrit doit être associé à un critère clinique parmi :

- Une arythmie ventriculaire documentée (tachycardie ventriculaire polymorphe ou fibrillation ventriculaire) ;
- Des symptômes liés à une arythmie (syncope, respiration nocturne agonique) ;
- Mise en évidence d'un antécédent familial suspect: mort subite avant l'âge de 45 ans ou ECG avec aspect Brugada de type 1.

1.3.3. Modes de révélation

La mort subite nocturne est le premier symptôme à un âge moyen de 45 ans.

1/3 des patients sont identifiés après une syncope avec prodromes vagues, liée à une arythmie ventriculaire non soutenue ou à une réelle syncope vaso-vagale.

1/3 des patients sont identifiés lors d'un screening familial.

Parmi les autres symptômes révélateurs on retrouve les palpitations ou lipothymies.

L'anomalie électrique peut également être mise en évidence de manière fortuite lors d'un enregistrement ECG systématique.

1.3.4. Modulateurs du diagnostic positif

Parmi les situations pouvant démasquer les symptômes et l'aspect électrique on note la survenue de fièvre et l'utilisation de certains médicaments. ⁽³⁷⁾

L'inactivation du canal sodique est accélérée lors de températures élevées d'où le démasquage du phénotype ou l'apparition des symptômes lors d'un état fébrile. ⁽²²⁾

Parmi les médicaments aggravant le phénotype, on retrouve de façon non exhaustive les bloqueurs des canaux sodiques, la cocaïne, les antidépresseurs tricycliques.

L'effort, en augmentant la fréquence cardiaque par l'activation du système adrénergique sympathique, induit une décroissance du segment ST ⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾. En revanche, l'influx vagal de la phase de récupération post effort peut majorer l'anomalie et induire de possibles arythmies ventriculaires malignes.

1.3.5. Score de diagnostic

La conférence de consensus de 2016 ⁽⁴⁵⁾ propose l'utilisation du score de Shanghai pour aider au diagnostic de Brugada. Il permet de le différencier du syndrome de repolarisation précoce pour lequel un autre score existe. Ce score doit cependant être validé par d'autres études avant d'être utilisé en pratique courante.

Figure 3 : score de Shanghai ⁽⁴⁵⁾

Table 2
Proposed Shanghai Score System for diagnosis of Brugada syndrome.

	Points
I. ECG (12-Lead/Ambulatory)	
A. Spontaneous type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3.5
B. Fever-induced type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3
C. Type 2 or 3 Brugada ECG pattern that converts with provocative drug challenge	2
<i>*Only award points once for highest score within this category. One item from this category must apply.</i>	
II. Clinical History*	
A. Unexplained cardiac arrest or documented VF/polymorphic VT	3
B. Nocturnal agonal respirations	2
C. Suspected arrhythmic syncope	2
D. Syncope of unclear mechanism/unclear etiology	1
E. Atrial flutter/fibrillation in patients <30 years without alternative etiology	0.5
<i>*Only award points once for highest score within this category.</i>	
III. Family History	
A. First- or second-degree relative with definite BrS	2
B. Suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada aggravating drugs) in a first- or second-degree relative	1
C. Unexplained SCD <45 years in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
<i>*Only award points once for highest score within this category.</i>	
IV. Genetic Test Result	
A. Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5
Score (requires at least 1 ECG finding)	
≥ 3.5 points: Probable/definite BrS	
2–3 points: Possible BrS	
< 2 points: Nondiagnostic	

BrS = Brugada syndrome; SCD = sudden cardiac death; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.

1.4. Tests de provocation médicamenteux

Le phénotype étant fluctuant ⁽¹²⁾, un test de démasquage de l'aspect électrique de type 1 est nécessaire au diagnostic pour les patients avec un ECG normal ou dont l'aspect électrique est de type 2 ou 3.

1.4.1. Anti arythmiques utilisés

Sont utilisés pour le test de provocation, les bloqueurs du canal sodique (classe Ia de la classification de Vaughan Williams) parmi lesquels on retrouve l'ajmaline, la flecainide et la procainamide.

Parmi les autres anti arythmiques, ceux de la classe Ib sont sans effet sur le phénotype (lécétine ou lidocaïne) ⁽¹⁷⁾. Les inhibiteurs calciques sont sans effet, ou diminuent le segment ST ⁽⁹⁾.

Par rapport à la flécaïne, l'utilisation de l'ajmaline possède certains avantages. La valeur diagnostique est supérieure chez les porteurs de la mutation SCN5A ⁽²⁷⁾ (Sensibilité 80%, Spécificité 94.4%, valeur prédictive positive 93.3% et valeur prédictive négative 82.9% contre respectivement 77%, 80%, 96% et 36%). Sa demi-vie est courte (environ 10 minutes contre 20 heures pour la flécaïne) ce qui facilite son élimination rapide en cas de survenue d'arythmie. De plus, la flécaïne possède une action inhibitrice sur le canal Ito, en cause dans l'apparition du phénotype, supérieure à l'ajmaline, ce qui le rend moins performant pour son démasquage.

1.4.2. Méthode de test

Le test de provocation doit être réalisé uniquement après le recueil du consentement du patient, après arrêt des anti arythmiques (au moins 5 demies vies avant le test).

Il doit être réalisé en milieu hospitalier avec monitoring ECG 12 dérivations et tensionnel continu et avec présence d'un défibrillateur dans la salle en raison du risque pro arythmique.

L'enregistrement des dérivations précordiales V1 et V2 hautes pendant le test augmente le taux de diagnostic de 35% ⁽³⁴⁾. En effet, le test peut être positif uniquement dans ces dérivations (jusqu'à 42% dans l'étude de Govidan et al.) et démasquer l'anomalie plus tôt que sur les dérivations standards (de 55 secondes en moyenne).

Après la fin du test, un monitoring est poursuivi minimum 60 min ou jusqu'à normalisation du segment ST.

Selon le consensus, l'ajmaline est administrée en intraveineux à une dose maximale de 1 mg/kg à la vitesse de 10 mg/min. La flécaine est administrée à la dose de 2 mg/kg en 10 min (max 150 mg). Une vitesse d'infusion plus rapide est corrélée à l'apparition de fibrillation ventriculaire même chez les patients asymptomatiques avec ECG de base normal ⁽³³⁾.

L'ajmaline possède la demi vie la plus courte (environ 10 minutes) en comparaison à la Flécaine dont la demi vie est d'environ 20h.

1.4.3. Critères de positivité et d'arrêt

Le test doit être interrompu dès qu'il est positif et/ou en cas d'apparition d'arythmie ventriculaire (ESV, TV/FV) et/ou lors d'un élargissement des QRS $\geq 30\%$ et/ou BAV de haut degré. Une arythmie ventriculaire grave survient dans 1,8% des cas ⁽⁷⁵⁾.

Le test est positif si on note une élévation du point J supérieure à 0,2 mV en dérivation ECG V1 et/ou V2 et/ou V3, lorsque l'ECG basal est normal. Si le patient possède un aspect électrique basal de type 2 ou 3, le test est positif si un aspect électrique de type 1 est démasqué ou si on observe une élévation du point J supérieure à 2 mm (sans aspect de type 1). Si le patient possède un aspect électrique de type 1 de base, le test n'a pas d'intérêt diagnostique supplémentaire.

Si nécessaire, l'infusion de solution de bicarbonate de sodium peut être utile pour antagoniser l'effet du bloqueur sodique.

Figure 4 : mise en évidence de l'aspect électrique de type 1 sous ajmaline, à partir d'un aspect initial de type 2.



1.5. Diagnostics différentiels ⁽⁴⁵⁾

L'enjeu est de distinguer les autres diagnostics impliquant une élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites.

Parmi les diagnostics à éliminer en urgence, on retrouve l'ischémie myocardique aiguë (notamment ventriculaire droite), la péricardite ou la myocardite, la dissection aortique, l'embolie pulmonaire, les troubles ioniques tels que l'hypercalcémie, une dyskaliémie ou une hyponatrémie, l'intoxication par cocaïne ou tricycliques, l'hypothermie.

Il convient d'éliminer un trouble conducteur type bloc de branche complet gauche ou droit.

Parmi les autres diagnostics à éliminer on retrouve les cardiopathies structurelles telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche, la dystrophie musculaire de Duchenne, l'ataxie de Friedreich, la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

Enfin, plus rarement, on retrouve diverses anomalies du système nerveux autonome (dysautonomie), le déficit en thiamine, une compression mécanique de la chambre de chasse ventriculaire droite (par une tumeur médiastinale ou un hémopéricarde), le syndrome du QT long de type 3, le syndrome de repolarisation précoce (à éliminer notamment chez les athlètes).

1.6. Bases génétiques

La transmission du syndrome se fait sur un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète. On note une variabilité de phénotype familial important.

1.6.1. Gène SCN5A

La mutation la plus fréquemment en cause se situe sur le chromosome 3, au sein du gène SCN5A codant pour le canal ionique sodique NAV1.5 (Chen et al. 1998).

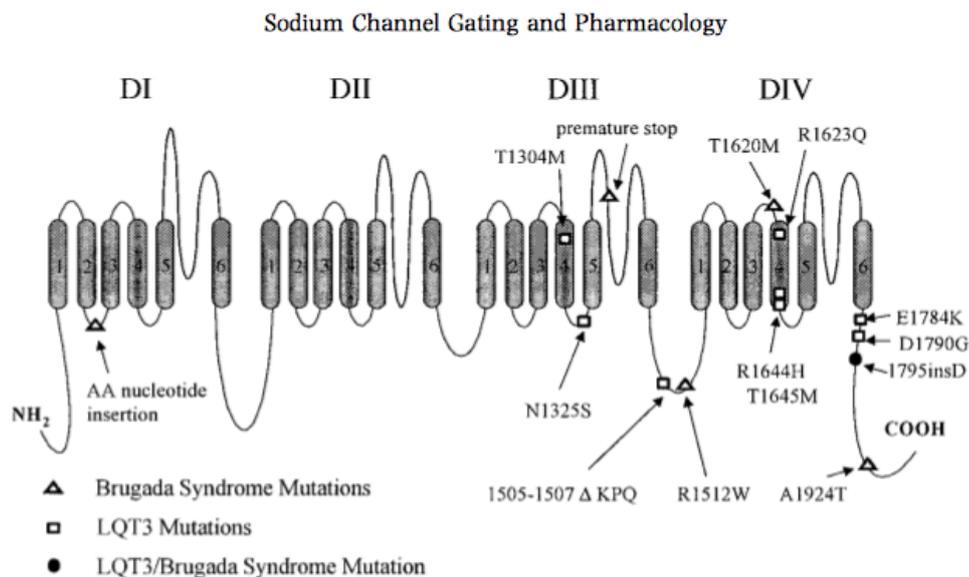


Figure 5 ⁽³⁹⁾ : structure du canal sodique et localisations des mutations en cause dans le syndrome de Brugada ou le syndrome du QT long de type 3.

Le canal sodique est une protéine transmembranaire composée d'une sous unité alpha (SCN5A) et d'une ou deux sous unités beta (SCNB). La sous unité principale alpha inclue 4 domaines (DI à DIV). Il s'ouvre très brièvement (environ 1 ms) et provoque un courant sodique entrant générant le potentiel d'action. Il s'inactive ensuite rapidement et ne se rouvre que lors de l'hyperpolarisation membranaire (en diastole).

On retrouve trois types de mutations (insertion, délétion, non sens) provoquant une perte de fonction sur la partie encodant la sous unité alpha de ce canal.

En découle une diminution du courant ionique sodique par divers mécanismes : réduction d'expression de la protéine, protéines non fonctionnelles, retard d'activation ou inactivation précoce du canal.

Cependant, cette mutation concernant le gène SCN5A n'est retrouvée que dans 20 à 25% des cas de Brugada, et son absence n'exclue donc pas le diagnostic.

Ce gène est également impliqué dans d'autres pathologies notamment dans le sous type LQT3 du syndrome du QT long (Wang et al. 1995).

1.6.2. Autres gènes

Une vingtaine de gènes a été impliquée ces dernières années dans le syndrome de Brugada et concernent des cas sporadiques ou familiaux rares et n'affectent pas uniquement le canal sodique. ⁽¹⁾

On peut observer une réduction du courant calcique avec des anomalies similaires à celles du canal sodique sur le canal calcique CAV1.2 (Antzelevich et al., 2007).

Par ailleurs, on peut également retrouver un gain de fonction parmi les protéines encodant ou modulant les différents canaux potassiques parmi les courants repolarisants Ito ou Ik atp.

Figure 6 : liste décrivant les nombreux gènes désormais impliqués ⁽¹⁾ .

OMIM ranking	Gene	Protein	Prevalence in BrS cases	Functional effect of the mutation	Reference
BrS1	SCN5A	α subunit of the Nav1.5 sodium channel	20–25%	↓ I_{Na}	(42)
BrS2	GPD1L	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like	Rare	↓ I_{Na}	(49)
BrS3	CACNA1C	α subunit α 1C of the Cav1.2 calcium channel	1–2%	↓ I_{Ca-L}	(51)
BrS4	CACNB2b	β subunit Cav β 2b of calcium channel	1–2%	↓ I_{Ca-L}	(51)
BrS5	SCN1b	β subunit Nav β 1 of sodium channel	Rare	↓ I_{Na}	(52)
BrS6	KCNE3	β subunit MiRP2 of potassium channel	Rare	↗ I_{to}	(53)
BrS7	SCN3b	β subunit Nav β 3 of sodium channel	Rare	↓ I_{Na}	(54)
BrS8	HCN4	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4	Rare	?	(55)
BrS9	KCND3	α subunit of the KV4.3 potassium channel	Rare	↗ I_{to}	(56)
BrS10	KCNJ8	α subunit of the KIR6.1 potassium channel	Rare	↗ I_{KATP}	(57)
BrS11	CACNA2D1	δ subunit Cav α 2 δ 1 of calcium channel	Rare	↓ I_{Ca-L}	(58)
BrS12	KCNE5	β subunit of potassium channel	Rare	↗ I_{to}	(59)
BrS13	RANGRF	RAN guanine nucleotide release factor	Rare	↓ I_{Na}	(60)
BrS14	KCND2	α subunit of the KV4.2 potassium channel	Rare	↗ I_{to}	(61)
BrS15	TRPM4	Calcium-activated non-selective ion channel	Rare	?	(62)
BrS16	SCN2B	β subunit Nav β 2 of sodium channel	Rare	↓ I_{Na}	(63)
BrS17	PKP2	Plakophilin 2	Rare	↓ I_{Na}	(64)
BrS18	ABCC9	ATP-sensitive potassium channels	Rare	↗ I_{KATP}	(65)
BrS19	SLMAP	Sarcolemma-associated protein	Rare	↓ I_{Na}	(66)
BrS20	KCNH2	α subunit of the HERG potassium channel	Rare	↗ I_{Kr}	(67)
BrS21	SCN10A	α subunit of the Nav1.8 sodium channel	<5%	↓ I_{Na}	(68, 69)
BrS22	FGF12	Fibroblast growth factor 12	Rare	↓ I_{Na}	(70)
BrS23	SEMA3A	Semaphorin family protein	Rare	↗ I_{to}	(71)

Functional effect on current are described with arrow, except for HCN4 mutation for which it remain unclear (?).

1.7. Mécanismes physiopathologiques

Les bases de la physiopathologie ne sont pas totalement déterminées. Il existe à ce jour trois hypothèses pour expliquer le phénotype.

On sait désormais qu'il ne s'agit pas simplement d'une pathologie du tissu électrique secondaire à une canalopathie mais qu'il existe également des anomalies structurales préférentiellement situées dans le ventricule droit et majoritairement au sein de la chambre de chasse ventriculaire droite.

1.7.1. Le potentiel d'action myocardique ventriculaire normal

Il est composé de cinq phases au cours desquelles on différencie les courants dépolarisants sodiques et calciques des courants repolarisants potassiques.

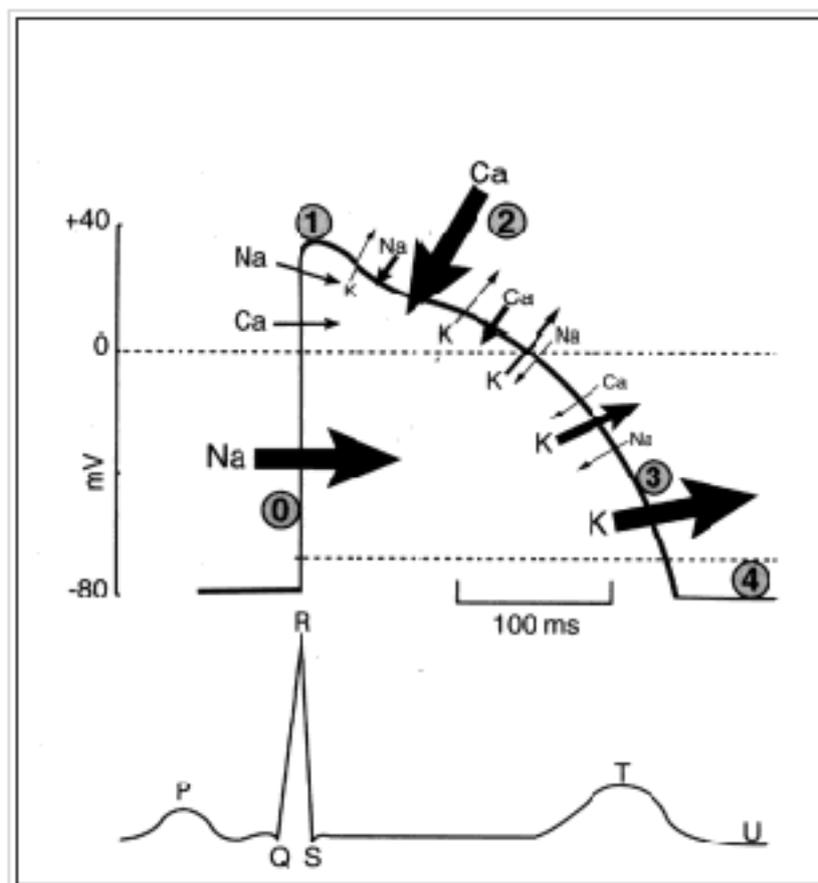


Figure 7 : représentation schématique du potentiel d'action myocardique ventriculaire

La phase 0 constitue la phase ascendante du potentiel d'action. Il s'agit d'une dépolarisation rapide par entrée importante transitoire d'ions sodium à travers les canaux sodiques voltages dépendants. Les canaux s'inactivent ensuite rapidement.

La phase 1 de repolarisation initiale est brève et précoce, secondaire à un courant sortant de potassium et à l'inactivation des canaux sodiques. Le courant Ito potassique est responsable de la repolarisation précoce et contrôle la durée d'action de la phase de plateau.

La phase 2 de plateau, est un équilibre de courants entrants et sortants. Le canal calcique s'ouvre permettant une entrée passive, lente et massive de calcium.

La phase 3 de repolarisation. Les canaux calciques sont inactivés et un large courant sortant de potassium hyperpolarise la membrane.

La phase 4 de repolarisation finale. Un faible courant sortant potassique est en équilibre avec un faible courant sodique entrant, responsable du potentiel de repos.

1.7.2. Le premier modèle explicatif ou hypothèse de repolarisation. ⁽¹¹⁾⁽¹⁵⁾

Il est basé sur l'existence d'une repolarisation hétérogène à travers la paroi ventriculaire due à une dispersion transmurale des potentiels d'action cardiaques. Il s'agit d'un modèle expérimental construit à partir de l'étude électrophysiologique canine.

La phase de plateau ou dôme du potentiel d'action dépend de la balance des courants entrants à la fin de la phase 1 (gradient polarisant), habituellement majoritairement entrant ($I_{Na} > I_{to}$) et modulant le point J. ⁽¹⁶⁾

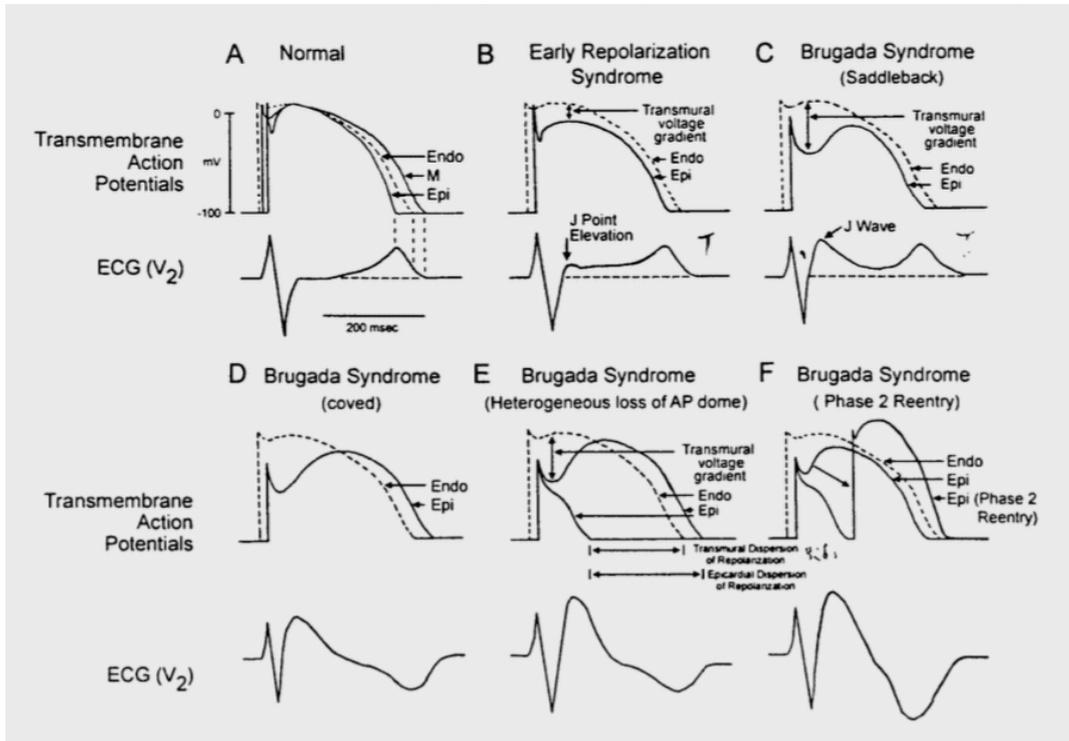
En conditions pathologiques, la perte de fonction du canal sodique entraîne une inactivation accélérée du canal et une réduction du courant sodique entrant. La balance de courant est en faveur de Ito qui devient supérieur.

L'effet est plus marqué sur l'épicarde possédant un taux de canal Ito plus important (particulièrement dans la chambre de chasse du ventricule droit) comparé à l'endocarde ⁽²⁰⁾, expliquant la genèse d'un gradient de voltage transmural.

Le potentiel d'action épicaudique perd sa morphologie en dôme contrairement au potentiel endocardique. (L'absence d'activation du canal calcique contribue également à la perte du dôme)

L'expression ECG de cette dispersion transmurale des potentiels d'action est l'élévation du segment ST.

Figure 8 : différentes morphologies du segment ST ⁽³⁸⁾



1.7.3. Le deuxième modèle explicatif ou hypothèse de dépolarisation

Il est basé sur une association d'anomalie de conduction et de dépolarisation.

On observe une réduction des vitesses de conduction des potentiels d'action mais également de l'expression de gap jonction, associée à une fibrose au sein de la chambre de chasse du ventricule droit, modifiant la dépolarisation. (Martini et al. 1989)

Cela explique que le site préférentiel d'origine des arythmies malignes est la voie éjectionnelle du ventricule droit.

Ce modèle électrophysiologique est supporté par les enregistrements d'électrogrammes non invasifs (mapping ventriculaires) effectués chez l'homme. Ceux-ci retrouvent une diminution des vitesses de conduction des potentiels d'action et une augmentation de leur dispersion

Sur 25 patients porteurs du syndrome de Brugada ⁽⁴⁰⁾, le substrat pathologique a été observé uniquement dans la chambre de chasse ventriculaire droite en comparaison aux sujets sains. L'activation de la CCVD est retardée (82 ± 18 ms vs. 37 ± 11 ms), les potentiels d'action sont de plus petite amplitude et fractionnés suggérant une conduction plus lente, la période réfractaire est également prolongée. Ces résultats contrastent avec ceux des patients présentant un bloc de branche droit complet dont l'activation est retardée de façon globale au niveau du ventricule droit sans fractionnement ou anomalies de repolarisation.

D'autres études, comme celle de Brugada et al. en 2015 ⁽⁴¹⁾ apporte des arguments à ce modèle. 14 patients subissent un cathétérisme cardiaque avec mapping de l'épicarde du ventricule droit. Le substrat pathologique est identifié sur la partie antérieure épocardique de la paroi libre du ventricule droit et de la CCVD. Une ablation par radiofréquence effectuée chez ces patients au niveau de ces zones entraîne une disparition des électrogrammes anormaux, la disparition du phénotype de Brugada et de l'inductibilité de l'arythmie ventriculaire. Le test de provocation par bloqueur sodique devient également négatif.

1.7.4. Une troisième hypothèse : current-to-load mismatch ⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

L'étude réalisée par Hoogendijk et al. sur un cœur explanté de myocardiopathie dilatée sans brugada mais avec mutation SCN5A montre que la réduction seule du courant sodique n'induit pas d'élévation du segment ST. Seule l'apparition de blocs de conduction au sein du sous-épica induit un gradient entre myocarde excité ou non, faisant apparaître le phénotype et appelés « current to load mismatch ».

Cette discontinuité au niveau sous-épica ventriculaire droit serait liée à une infiltration lipidique et à une fibrose interstitielle progressive, plus importante au niveau de la CCVD. Cela expliquerait le développement des arythmies après la trentaine en lien avec l'augmentation de la fibrose locale.

L'anomalie structurelle est retrouvée sur l'étude IRM ventriculaire de patients porteurs de brugada ⁽⁴⁴⁾ : on note une voie d'éjection ventriculaire droite significativement plus dilatée (11 cm² vs. 9 cm², p= 0.018). A noter qu'il n'y a pas de différence sur les mesures des paramètres du ventricule gauche.

En conclusion, le mécanisme physiopathologique est sous tendu par une combinaison d'anomalies structurelles VD/CCVD avec une variation pathologique de courants ioniques.

1.8. Arythmies ventriculaires

1.8.1. Genèse de l'arythmie ventriculaire ⁽¹¹⁾⁽¹⁵⁾

La dispersion des périodes réfractaires au sein des cellules épicrodiques prédispose aux phénomènes de réentrées de phase 2 (excitation prématurée dans le sens inverse d'une dépolariation normale) correspondant à une extrasystolie ventriculaire.

Le substrat arythmogène est constitué par l'hétérogénéité de la repolarisation transmurale. L'extrasystolie réentrante en phase 2 précipite une TV/FV polymorphe rapide entretenue par un mouvement circulaire de courant réentrant. ⁽²³⁾

Figure 9 ⁽³⁸⁾ : mécanisme de genèse de l'arythmie

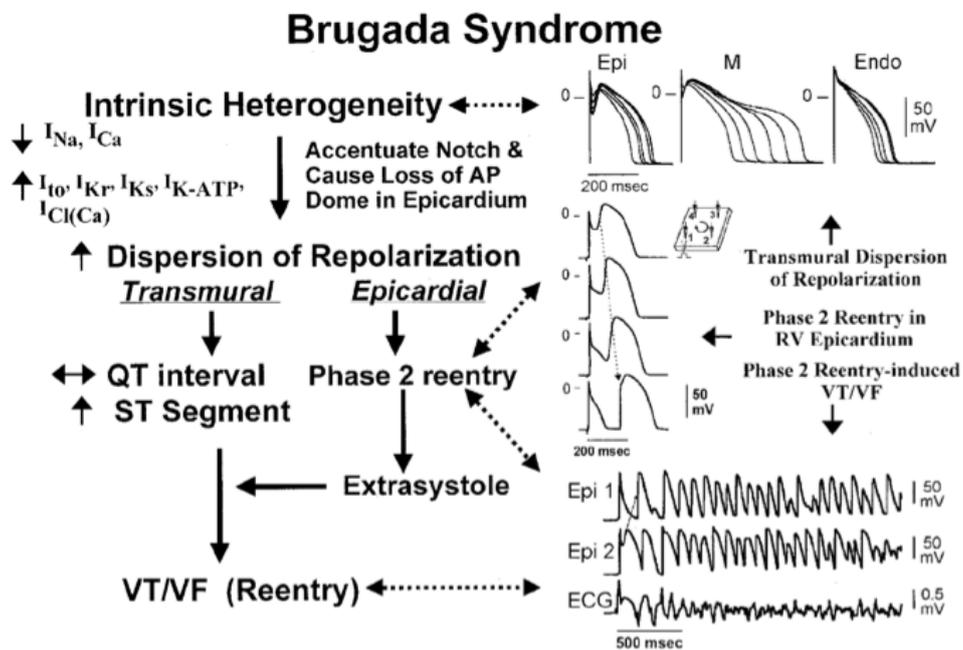


Figure 2. Cellular mechanisms proposed to underlie arrhythmogenesis in the Brugada syndrome. VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.

Cette arythmie concerne le ventricule droit, où la densité d'Ito est supérieure et la dispersion des périodes réfractaires donc plus marquée.

1.8.2. Modulation par le système nerveux autonome

L'arythmie survient préférentiellement au cours de la nuit ou au repos durant les périodes d'hypertonie vagale (Kasanuki et al.).

Elle se différencie ainsi des autres arythmies idiopathiques induites par les catécholamines⁽¹⁰⁾ ou des tachyarythmies malignes avec cardiopathie structurelle qui diffèrent par leur prédominance matinale (en lien avec un stress mental et physique endogène)⁽¹⁴⁾.

On note une augmentation du ST immédiatement avant et après l'apparition de FV en lien avec le RR précédent.⁽¹⁷⁾

1.8.3. Sensibilité à la température

Le fonctionnement du canal sodique humain est sensible aux changements de température⁽²²⁾, expliquant la majoration du phénotype et des arythmies lors d'épisodes de fièvre.

1.9. Autres arythmies associées au Brugada

Environ 20% des patients développent d'autres arythmies d'origine supraventriculaires⁽⁷⁶⁾, parmi fibrillation atriale, flutter, tachycardies par réentrée intra nodale.

La prévalence de l'arythmie atriale est importante, mesurée à 24% (fibrillation atriale dans environ 10 à 20% des cas), et constitue une des étiologie de thérapies inappropriées chez les porteurs de défibrillateur automatique implantable.⁽⁶⁴⁾⁽⁷⁶⁾

La proportion de patients avec dysfonction sinusale (fréquence cardiaque diurne inférieure à 55 bpm et temps de récupération sinusale à l'EEP supérieure à 525 ms) est plus importante parmi les patients Brugada (17% vs. 0% dans l'étude de Bordachar et al.)⁽⁷⁶⁾

1.10. Stratification du risque

La stratification du risque de mort subite est indispensable afin d'identifier les patients à haut risque devant bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable ainsi que ceux qui sont asymptomatiques et à bas risque ne nécessitant pas cette thérapeutique et exposés inutilement à leurs complications.

1.10.1 Paramètres cliniques

Il est largement prouvé que la présence de symptômes (antécédent de mort subite récupérée ou syncope secondaire à une arythmie ventriculaire) est associée à un risque de récurrence d'événement rythmique.

L'incidence des événements rythmiques (TV/FV, choc approprié sur DAI ou mort subite) est estimée à 13,5% par an en cas d'antécédent personnel de mort subite, 3,2% par an en cas d'antécédent de syncope et de 1% par an chez les patients asymptomatiques⁽⁴⁷⁾.

Dans le registre FINGER publié en 2010, le risque rythmique chez les patients asymptomatiques est évalué à 0,5% par an, 7,7% par an en cas d'antécédent de mort subite et 1,9% en cas d'antécédent de syncope.⁽³²⁾

En revanche, une histoire familiale de mort subite n'est pas prédictive d'événement chez les patients symptomatiques (3,3% vs. 3%) ou asymptomatiques (0,5% vs. 0,6%)⁽³²⁾

Seul Kamahura et al. a montré que l'antécédent familial de mort subite avant 45 ans quel que soit l'aspect ECG, est un facteur pronostic indépendant, raison pour laquelle ce critère apparaît dans les recommandations de 2005.

Concernant le sexe, les données issues de différentes études sont contradictoires.

Dans le registre FINGER⁽³²⁾, il est associé à la survenue précoce d'un événement rythmique mais sans différence statistiquement significative. (3% par an pour les hommes contre 0,9% par an pour les femmes).

Dans l'étude de Conte⁽⁴⁸⁾, les hommes ont un risque significativement supérieur de recevoir un choc approprié au cours du suivi (OR 2,95). De même pour Siera⁽⁵⁵⁾ avec un OR à 5,05.

Cependant, Priori⁽²⁸⁾ n'a pas montré de différence entre le taux d'événement chez les hommes (13%) par rapport aux femmes (9%).

Figure 10 : courbe de Kaplan Meier de survie selon les symptômes ⁽³²⁾

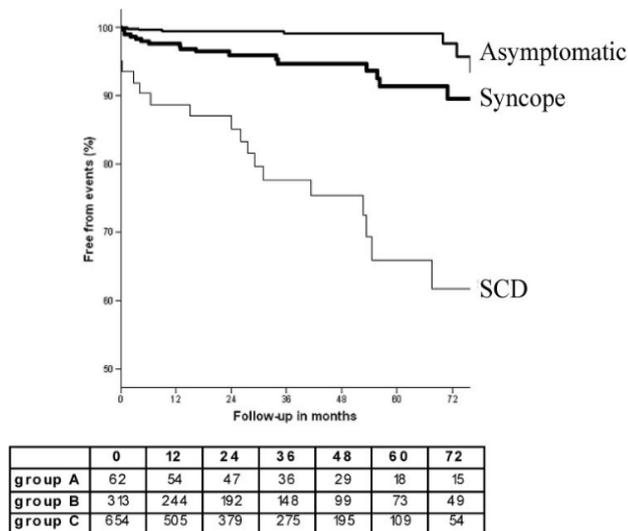


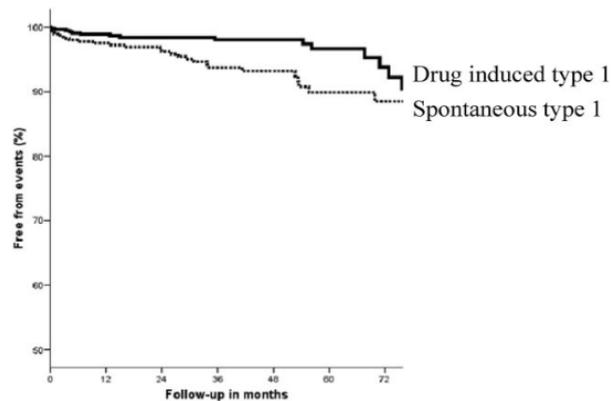
Figure 3. Kaplan–Meier curves of arrhythmic events during follow-up in the 3 different groups. Patients from the cardiac arrest group (n=62) had a shorter time to first arrhythmic event than patients from the asymptomatic group (n=654), and patients from the syncope group (n=313) had a shorter time to first arrhythmic event than patients from the asymptomatic group.

1.10.2. Paramètres ECG

1.10.2.1 Aspect ECG type 1 spontané

L'aspect ECG type 1 spontané est un critère majeur de risque de mort subite retrouvé dans de nombreuses études. ⁽³²⁾⁽⁵⁰⁾ Il est associé à 2,3% par an d'événement rythmique contre 1% s'il est induit par test médicamenteux. ⁽³²⁾

Figure 11 : courbe de Kaplan meier selon l'aspect ECG type 1 spontané ou provoqué ⁽³²⁾



	0	12	24	36	48	60	72
type1	468	350	269	200	135	88	58
no type 1	561	453	349	259	188	112	60

Figure 4. Kaplan–Meier curves of arrhythmic events during follow-up depending on the ECG pattern. Patients displaying a spontaneous type 1 ECG (n=468) had a shorter time to first arrhythmic event than patients in whom the type 1 ECG was induced after challenge with sodium channel blockers (n=561); $P=0.01$.

1.10.2.2. Fragmentation du QRS

Les anomalies de la conduction constituent un substrat arythmogène favorisant l'émergence de fibrillation ventriculaire au sein du syndrome de Brugada.

La fragmentation du QRS est le marqueur d'une anomalie de la dépolarisation et est définie dans l'étude de Morita et al. en 2008 ⁽⁴⁹⁾ comme la présence de plus de 4 spikes dans une dérivation V1 à V3 ou 8 spikes dans l'ensemble de ces dérivations. Dans cette étude, 43% des patients Brugada ont des QRS fragmentés. La majorité des patients ayant des QRS fragmentés est constituée des patients symptomatiques : 85% dans le groupe aux antécédents de fibrillation ventriculaire, 50% dans le groupe aux antécédents de syncope. Parmi les patients asymptomatiques, 34% ont une fragmentation du QRS.

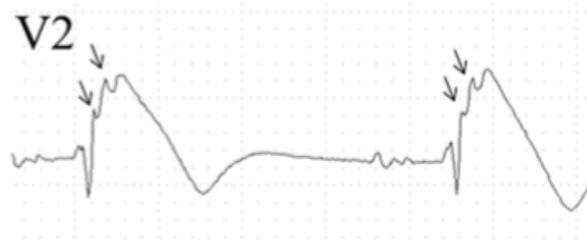


Figure 12 : aspect de fragmentation des QRS en V2 avec aspect électrique de Brugada de type 1 spontané : 4 spikes (flèches) ⁽⁵⁰⁾

D'autres études montrent que ce paramètre est un facteur prédictif indépendant d'arythmie ⁽²⁸⁾ avec un OR de 5,21 dans l'étude de Tokiota et al. ⁽⁵⁰⁾ et 4,94 dans l'étude PRELUDE.

1.10.2.3. Repolarisation précoce en inféro-latéral

L'aspect de repolarisation précoce dans le territoire inféro-latéral est un facteur prédictif d'événement rythmique avec un OR mesuré à 2,87 dans l'étude de Tokiota. ⁽⁵⁰⁾

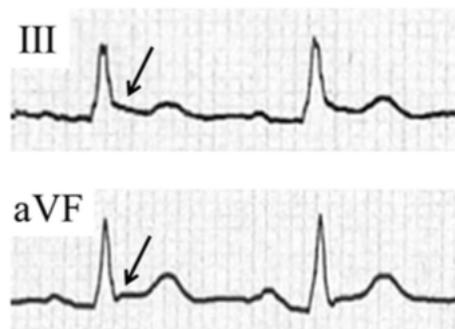


Figure 13 : Aspect de repolarisation précoce en inférieur ⁽⁵⁰⁾

La présence d'un aspect spontané de repolarisation précoce en inféro-latéral est significativement plus fréquent chez les Brugada (11% vs. 6% des contrôles) et semble être en lien avec un phénotype plus sévère. ⁽⁵⁴⁾

1.10.2.4. Potentiels tardifs ventriculaires

La positivité des potentiels tardifs ventriculaires peut être un élément prédictif d'événement ⁽⁵⁶⁾. Ils sont positifs lorsque 2 sur 3 des critères suivants sont remplis parmi : QRS filtré ≥ 114 ms, RMS40 < 20 μ V et LAS40 > 38 ms.

Les patients avec le phénotype de Brugada ont un taux de PTV positifs significativement plus élevé que les témoins ⁽⁵⁷⁾ avec une sensibilité de 92,6%, spécificité de 52,9%, valeur prédictive positive de 75,8% et valeur prédictive négative de 81,8%.

Les patients symptomatiques ont un RMS40 (root mean square voltage of the terminal 40 ms filtered QRS) plus bas que les autres, la mesure des LAS40 (low-amplitude signals < 40 μ V in the terminal filtered QRS) et de la durée du QRS filtré sont plus long que pour les patients

asymptomatiques. ⁽⁵⁷⁾ Ceux ayant un RMS40 <15 μ V ont un taux de récurrence de fibrillation ventriculaire significativement plus élevé.

1.10.2.5. Mesure de Tpeak-Tend

In vitro, le pic de l'onde T coïncide avec la repolarisation épicardique, tandis que la fin de l'onde T correspond à la repolarisation des cellules myocardiques. Ainsi, la mesure de la durée entre la fin et le pic de l'onde T (Tpeak-Tend ou Tp-e) est un marqueur de la dispersion transmurale de la repolarisation.

Maury et al. a montré que cet intervalle ainsi que sa dispersion mesurés dans les dérivations ECG de surface précordiales est plus élevé de façon significative chez les patients symptomatiques qu'asymptomatiques.

En analyse multivariée, un Tpeak-Tend maximal mesuré à plus de 100 ms est associé au risque d'arythmie (Maury et al.)

Les patients ayant une récurrence d'arythmie ont un Tp-e et une dispersion Tp-e significativement plus importants que les sujets sans récurrence ou asymptomatiques ⁽⁵¹⁾. Tous les patients ayant un Tp-e \geq 100 ms ou une dispersion Tp-e >20 ms ont fait un événement durant les 5 ans de suivi.

L'étude de Letsas publiée en 2010 ⁽⁶²⁾ suggère l'intérêt de mesurer l'intervalle Tp-e et le ratio Tp-e / QT. Les patients inductibles ont un Tp-e augmenté en V2 et V6 alors que le ratio est supérieur en V6.

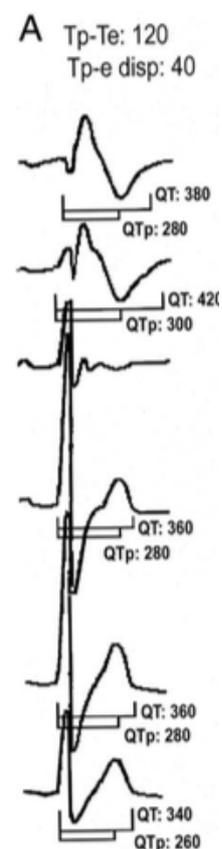


Figure 14: méthode de mesure de l'intervalle Tp-e ⁽⁵¹⁾

1.10.2.6. Alternance des ondes T

L'alternance des ondes T est un critère prédictif de mort subite dans diverses cardiopathies. Elle reflète la dispersion de la repolarisation prédisposant à un haut risque d'occurrence d'arythmie ventriculaire maligne. Après administration de pilsicainide (bloqueur des canaux sodiques) chez les patients Brugada, on note une alternance des ondes T chez 22% des patients. Ceux ayant une alternance des ondes T ont une incidence supérieure de fibrillation ventriculaire (52,9% vs. 8,3%) et de syncope. En analyse multivariée, l'alternance des ondes T et les PTV sont des facteurs prédictifs de la survenue de fibrillation ventriculaire.⁽⁶⁰⁾

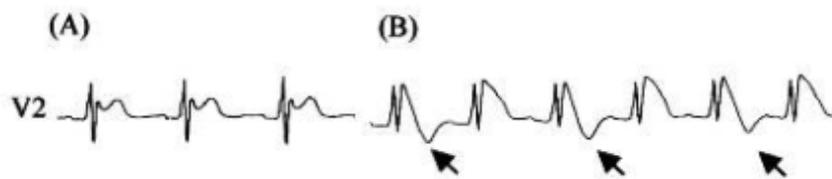


Figure 15⁽⁶⁰⁾ : alternance des ondes T après injection de pilsicainide (B)

1.10.2.7. Autres critères électriques

Parmi d'autres critères péjoratifs ECG, on retrouve dans certaines études :

- la durée prolongée du QRS mesuré en V2 serait un marqueur non invasif de vulnérabilité car associé aux patients symptomatiques, avec un cut-off ≥ 120 ms en V2, avec un OR de 2,5 ;⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁰⁾
- la présence d'un bloc auriculo ventriculaire du premier degré serait un facteur associé au risque de mort subite ou de thérapies appropriées⁽⁶¹⁾ avec un OR de 2,41. (Sensibilité 54% Spécificité 67%, VPP 12% et VPN 94%) ;
- Une mesure du QTc > 460 ms en V2⁽⁵¹⁾ ;
- En avR, une onde R $\geq 0,3$ mV ou R/q $\geq 0,72$ (avR sign de Babai et al.) ;
- A l'effort, Makimoto et al.⁽⁵²⁾ enregistre une élévation du segment ST supérieure à 0,05 mV de V1 à V3 en récupération chez 37% des patients Brugada. Au sein de ce groupe, les épisodes de fibrillation ventriculaire sont plus fréquents de façon significative (44% contre 17%).

1.10.3. Paramètres électro physiologiques

Au sujet de l'inductibilité d'arythmie ventriculaire soutenue au cours de la stimulation ventriculaire programmée, les données de la littérature sont conflictuelles.

Pour Brugada, et al. il s'agit d'un facteur prédictif significatif d'arythmie. En 1998 le taux de patients inductibles au sein de sa cohorte est élevé (60-90%) et permet d'identifier les patients à haut risque devant recevoir un DAI. ⁽⁴⁾

Il confirme ces résultats en 2003 sur une autre cohorte de 443 patients suivis durant 3 ans. 49% sont inductibles avec un protocole de stimulation en un site à l'apex VD. 28% de ces patients inductibles feront de la fibrillation ventriculaire pour seulement 2% chez les non inductibles. ⁽⁵⁹⁾

Figure 16: Episode de fibrillation ventriculaire induite par un extrastimuli ventriculaire au cours d'une stimulation ventriculaire programmée ⁽⁶⁸⁾

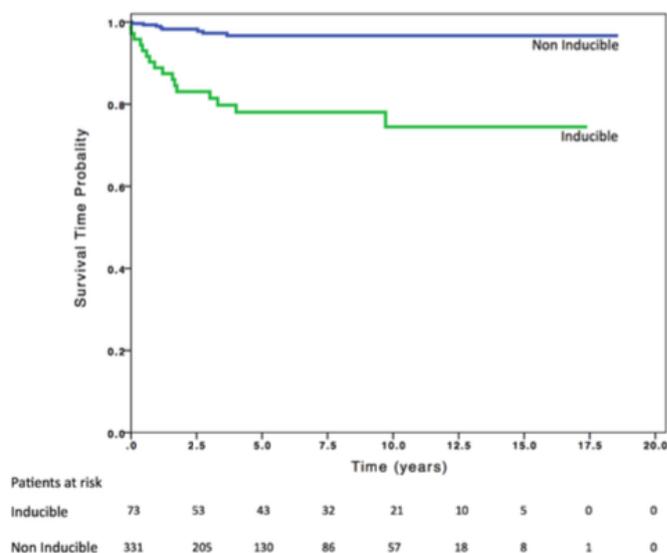


Dans l'étude de Sieira et al. ⁽⁵⁵⁾, sur une cohorte de 404 patients constituée de 1992 à 2012, 28,6% des patients sont inductibles (en un site à l'apex) sur les SVP effectuées avant 2005 contre seulement 9,5% après 2005. Cette différence serait due à une sélection de patients initialement à plus haut risque dans les premières études et à un profil évoluant différemment au cours des années. Après 2005, moins de patients ont un antécédent personnel de mort subite ou un aspect électrique type 1 spontané.

Le taux d'évènement dans cette étude est de 0,9% par an. En analyse univariée, les patients inductibles ont un risque élevé d'évènement rythmique avec un OR de 8,3.

La survie à 1 an sans évènement pour le groupe non inductible est de 99%, et 96,8% à 5, 10 et 15 ans. Chez les patients inductibles : 89% de survie à 1 an et 78,4% à 5 ans et 75% à 10 et 15 ans. La différence est statistiquement significative. Ainsi la sensibilité de la stimulation ventriculaire programmée dans cette étude est de 64%, spécificité 86,6%, VPP 21,6% et VPN 97,7%. Si elle est réalisée uniquement aux sujets asymptomatiques : la sensibilité est de 75%, Spécificité 91,3%, VPP 18,2% et VPN 98,3%.

Figure 17 : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans évènement en fonction de l'induction d'arythmie ou non lors de la stimulation ventriculaire programmée ⁽⁵⁵⁾



D'autres études ne mettent pas en évidence ce facteur.

Dans l'étude PRELUDE ⁽⁵³⁾, 308 patients ont été suivis sur 34 mois. 41% étaient inductibles. Après un suivi d'environ 3 ans, le taux d'événement est de 1,5% par an dont 3,9% par an chez les patients inductibles et 4,9% par an chez les patients non inductibles. La stimulation ventriculaire programmée n'apporte pas d'élément prédictif d'événement.

A noter que le protocole utilisé dans les différentes études n'est pas similaire et pourrait expliquer en partie ces différences de résultats. Dans PRELUDE la stimulation ventriculaire était réalisée en deux sites (apex VD et CCVD).

Dans le registre FINGER, pour un taux d'événement de 1,6% par an, la valeur prédictive de la SVP a été retrouvée en analyse univariée mais non confirmée en analyse multivariée.

Parmi les autres critères électrophysiologiques moins utilisés, on retrouve, associé à un risque significativement plus élevé d'événement rythmique : une période ventriculaire courte <200 ms avec un OR à 3,91 en analyse multivariée ⁽⁵³⁾; Un antécédent de dysfonction sinusale chez les patients asymptomatiques ⁽⁵⁵⁾;

L'antécédent d'arythmie atriale pourrait être utile dans la stratification du risque, plusieurs auteurs ont montré sa corrélation au risque d'induction d'arythmie lors de la stimulation ventriculaire programmée. ⁽⁷⁶⁾

1.10.4. Marqueur génétique

La plupart des études ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de mort subite en cas de présence d'une mutation du gène SCN5A. ⁽³²⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁵³⁾

D'après l'étude de Nishii ⁽⁶⁵⁾, chez les patients symptomatiques, la présence de mutation SCN5A serait associée à une récurrence précoce de l'arythmie. En prévention primaire il n'y a pas de lien entre la mutation et l'apparition d'arythmie.

1.10.5 Autres critères

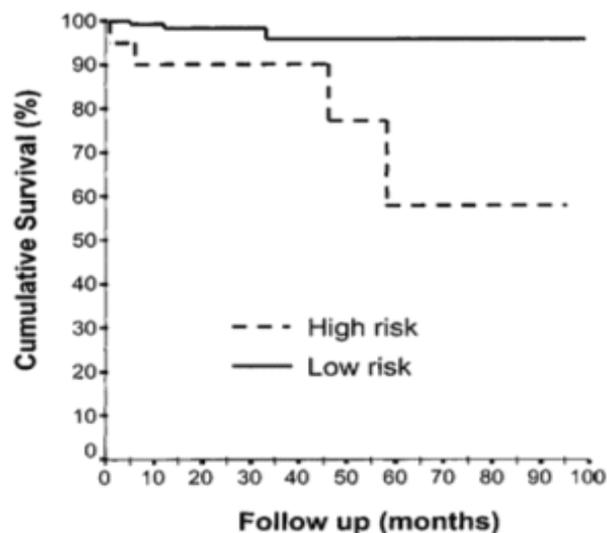
En IRM, une diminution du volume d'éjection VD et une augmentation du volume télédiastolique VD ont été indépendamment associées à un antécédent de syncope ou mort subite au moment du diagnostic au même titre que l'aspect ECG type 1 spontané. ⁽⁶³⁾

1.10.6. Evaluation multiparamétrique

Dans plusieurs études, les patients à haut risque sont mieux définis en combinant plusieurs critères.

Une stratification du risque a été proposée ⁽²⁸⁾ classant les patients à « haut risque » (OR 6.4) si antécédent de syncope associé à un ECG type 1 spontané (10% de la population). Le risque « intermédiaire » (OR 2.1) concerne les patients ayant un ECG type 1 spontané (41% de la population). Les patients à « bas risque » sont représentés par ceux ayant un ECG spontanément normal avec ou sans antécédent de syncope (49% de la population).

Figure 19 : courbe de Kaplan Meier selon la stratification du risque ⁽²⁸⁾



1.11. Prise en charge

1.11.1. Règles hygiéno diététiques

Pour tout patient atteint de syndrome de Brugada, qu'il soit spontané ou provoqué, une liste de médicaments contre-indiqués (favorisant le phénotype) lui est remise. Cette liste est disponible sur le site <http://www.brugadadrugs.org>.

En cas de fièvre, un traitement antipyrétique systématique rapide doit être effectué. Une surveillance rapprochée doit être mise en place.

L'excès d'alcool et la prise de volumineux repas doivent être évités.

1.11.2. Traitement médicamenteux

Dès 1999, après l'étude de Belhassen, la quinidine, anti arythmique de classe IA et agent inhibant le courant ionique potassique Ito, a été proposée comme thérapeutique dans le syndrome de Brugada. Plusieurs études expérimentales ont depuis prouvé son efficacité pour restaurer le potentiel d'action ventriculaire en dôme, supprimer l'hétérogénéité électrique et prévenir l'activité arythmique ventriculaire maligne en réentrée de phase 2.

En pratique, il a été montré que la quinidine prévient la récurrence de FV, notamment les orages rythmiques, chez les patients avec Brugada et DAI ainsi que l'induction de TV/FV à l'EEP. Elle diminue également le phénotype chez certains patients.

Pour Belhassen ⁽⁶⁹⁾, sur une cohorte de 96 patients brugada, 68,8% sont inductibles à la phase initiale sans traitement, 90% des patients deviennent non inductibles sous AA classe Ia (sous quinidine, disopyramide ou association des deux). Aucun événement rythmique n'a lieu sous traitement durant un suivi prolongé de $113 \pm 71,5$ mois.

Ces résultats ont été confirmés par d'autres études : elle prévient la réinduction de TV/FV à l'EEP dans 88% des cas à une dose moyenne de 1483 ± 240 mg ⁽⁶⁸⁾ et dans 76% des cas à une dose de 600-900 mg/j ⁽⁶⁷⁾. De même, le nombre total de choc reçu par patient est significativement réduit sous traitement ⁽⁶⁷⁾. Sur une période de suivie de 60 ± 41 mois sous quinidine, ce nombre est réduit de 6 chocs par patients avant traitement à 0 par patient sous traitement ⁽⁶⁶⁾. Parmi les facteurs prédictifs de récurrence de choc, on retrouve l'interruption de la quinidine avec un OR de 4,6. ⁽⁶⁶⁾

Les effets indésirables du traitement sont fréquents, estimés à 36% des cas ⁽⁶⁸⁾ dont 20% le premier mois ⁽⁶⁷⁾ mais réversibles à l'arrêt du traitement.

Parmi ces effets on retrouve le plus fréquemment l'intolérance gastro intestinale (nausées, diarrhées). Ont été également décrits : l'élévation des enzymes hépatiques, hépatite, thrombocytopenie, troubles visuels et auditifs, confusion, hypotension, anémie hémolytique.

Parmi les effets cardiaques, on retrouve une augmentation de l'espace QTc d'environ 15,8% ⁽⁶⁸⁾ avec un possible effet pro arythmique (risque de torsades de pointe notamment en cas de bradycardie ou hypokaliémie) et prolongation du QRS.

Parmi les autres traitements médicamenteux parfois utilisés, on retrouve l'isoproténérol. Cet agent beta-adrénergique permet de supprimer l'hétérogénéité électrique en augmentant le courant Ica. Il est efficace dans la prise en charge des patients recevant des chocs répétés et en cas d'orages rythmiques. Il permet d'accroître le tonus sympathique et ainsi de lutter contre le trigger vagal de l'arythmie.

Parmi les autres anti arythmiques : les classes IC (flecainide ou propafenone) et IA (procainamide) sont contre indiqués. L'amiodarone ou les beta bloquants n'ont pas montré leur efficacité.

D'autres agents sont en cours d'évaluation mais aucune étude clinique n'est disponible pour le moment notamment concernant les inhibiteurs de la phosphodiesterase (qui augmente Ica et diminue Ito) et le bepridil (Shinohara et al.)

1.11.3.. ablation des extrasystoles ventriculaires par radiofréquence

En 2003, Haissaguerre et al. ⁽⁷⁰⁾ met en évidence l'intérêt de l'ablation endocardique focale par radiofréquence contre la récurrence d'événement rythmique. L'étude a été réalisée sur 7 patients (3 syndromes de Brugada et 4 syndrome du QT long) ayant des troubles du rythme ventriculaire soutenus récurrents et une extrasystolie ventriculaire fréquente. Chez ces patients, un enregistrement des sites d'activation endocardique les plus prématurés constituant le substrat arythmogène local est effectué au niveau de la chambre de chasse ventriculaire droite. L'ablation par radiofréquence de ces sites est réalisée chez tous ces patients. Par la suite durant le suivi de 17 ± 7 mois, aucun patient n'était inductible en EEP, aucune récurrence

d'arythmie ventriculaire maligne ou syncope n'a été constatée, aucune ESV n'a été enregistrée chez 6 patients sur 7.

Ces données sont confirmées par d'autres études. Nademanee et al en 2011 ⁽⁷¹⁾ rapporte l'étude de 9 patients avec un aspect électrique de type 1 et épisodes de FV récurrents. Le mapping endocardique et épicaudique du ventricule droit et épicaudique du ventricule gauche met en évidence des potentiels anormaux fractionnés prolongés et de bas voltages dans la paroi antérieure épicaudique de la CCVD. L'ablation de ces sites rend non inductibles 78% des patients et normalise l'ECG dans 89% des cas. Au cours du suivi de 20 ± 6 mois, il n'y a pas eu de récurrence d'arythmie chez tous les patients sans médication.

1.11.4. Défibrillateur automatique implantable

Il s'agit du seul traitement ayant prouvé son efficacité dans le syndrome de Brugada, à pouvoir réduire le risque de mort subite. Le DAI permet de traiter les épisodes d'arythmies ventriculaires soutenues, et est proposé aux patients à haut risque de mort subite.

Dans l'étude de Sacher et al. ⁽⁷²⁾, 378 patients implantés ont été suivis pendant une moyenne de 77 ± 42 mois. La moyenne de thérapie appropriée à 10 ans est de 48% en cas d'antécédent de mort subite, 19% en cas d'implantation pour syncope et 12% si le patient était asymptomatique à l'implantation.

Les complications liées à l'implantation de la prothèse endocavitaire sont fréquentes ⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾⁽⁵⁵⁾.

- les thérapies inappropriées au premier plan, estimées à un taux de 37% à 10 ans. Les chocs inappropriés surviennent sur des tachycardies sinusales ou atriales (FA, flutter), une surdétection des ondes T ou une fracture de sonde du DAI. Un nouveau réglage des paramètres du DAI permet de diminuer significativement ce taux ;
- dysfonction de sonde (29% à 10 ans) : rupture, déplacement ;
- une infection de DAI nécessitant l'extraction du matériel ;
- sans oublier l'impact psychologique et social majeur

Le DAI implanté en sous cutané est une thérapeutique alternative intéressante chez les patients jeunes afin de limiter les complications à long terme liées à la sonde endocavitaire. L'expérience est actuellement limitée et aucun résultat n'est actuellement disponible concernant le suivi des patients implantés.

1.11.5. Conseil génétique ⁽⁷⁷⁾

L'enquête familiale doit comporter la réalisation d'un ECG de surface 12 dérivations aux parents au premier degré à la recherche du phénotype.

Le test génétique doit être limité à l'analyse du gène SCN5A en sachant qu'un génotype négatif n'élimine pas le diagnostic et qu'un génotype positif n'aide pas à la stratification du risque chez un patient asymptomatique. Le consentement écrit du patient doit être recueilli.

Il est recommandé de le réaliser chez tout patient présentant un aspect électrique de Brugada type 1 spontané ou provoqué associé ou non à des symptômes, dans le seul but de pouvoir ensuite proposer un screening familial.

En cas de génotype positif, le test est recommandé chez les apparentés au premier degré.

La signification chez un parent d'un génotype positif en l'absence de phénotype est inconnue mais il est alors recommandé d'appliquer les règles d'usage concernant la fièvre et la liste de médicaments contre indiqués.

Le test n'est pas recommandé en cas d'aspect électrique type 2 ou 3 (si pas de démasquage d'un type 1 au test de provocation médicamenteux) même en cas de symptômes.

1.12. Recommandations (ESC 2015) ⁽⁷⁴⁾

Le consensus d'expert de HRS/EHRA/APHRS recommande l'implantation d'un DAI:

En recommandation forte (classe I) : les patients symptomatiques avec un aspect ECG de Brugada type 1 (spontané ou provoqué) avec antécédent de mort subite récupérée de même que ceux ayant eu d'autres symptômes tels que syncope, respiration nocturne agonique et TV/FV documentées.

Peut être utile (classe IIa) chez les patients symptomatiques avec un aspect Brugada type 1 spontané avec antécédent de syncope pouvant être en lien avec une arythmie ventriculaire maligne.

Doit être considérée (classe IIb) chez les patients asymptomatiques mais inductibles à la SVP avec deux ou trois extrastimuli en deux sites, en raison du faible taux d'évènement chez ces patients.

N'est pas indiqué (classe III) chez les patients asymptomatiques.

De façon non spécifique au syndrome de Brugada, le DAI sous cutané doit être considéré comme une alternative au DAI endocavitaire lorsque l'indication de DAI est posée et qu'il n'est pas nécessaire d'envisager une thérapeutique de stimulation (bradycardie, resynchronisation, ATP) (classe IIa)

L'EEP est recommandée :

- chez les patients symptomatiques uniquement pour documenter une arythmie supraventriculaire.
- Chez les patients asymptomatiques avec aspect ECG type 1 spontané ou provoqué et suspicion d'antécédent familial de mort subite secondaire à un Brugada. (classe IIa)
- Sans antécédent familial de mort subite, asymptomatique avec aspect type 1 spontané (classe IIa)

Les patients asymptomatiques et sans antécédent familial avec aspect ECG type 1 uniquement provoqué doivent être suivis de façon rapprochée.

La quinidine ou isoproterenol doivent être envisagés en cas d'orage rythmique (classe IIa)

La quinidine doit être envisagée chez les patients éligibles à un DAI mais ne pouvant être implanté (contre indication, refus) et pour ceux nécessitant un traitement anti arythmique pour une arythmie supraventriculaire. (classe IIa)

L'ablation par radiofréquence doit être considérée en cas de chocs appropriés répétitifs secondaires à des orages rythmiques récurrents. (classe IIb)

L'éducation au respect des règles hygiéno diététiques est recommandée en classe I.

2. Etude.

2.1. Introduction.

Le test pharmacologique de provocation dans le cadre d'une suspicion de syndrome de Brugada est la seule méthode diagnostique dans les cas où la présentation initiale ne met pas spontanément en évidence un aspect ECG de type 1.

Les anti arythmiques de classe 1 utilisés lors du test (ajmaline et flécaïne) ont un potentiel effet pro arythmique qui expose ces patients à un risque de survenue d'arythmie ventriculaire soutenue. En bloquant les canaux sodiques, ils induisent un allongement du QRS variable chez tous les patients exposés, mais d'autant plus chez ceux ayant un test positif (phénotype Brugada) ⁽³¹⁾. Ainsi, la limite recommandée d'élargissement des QRS à respecter avant arrêt du test est déterminée à 30%. Au delà de cette limite, le risque de survenue d'arythmie maligne augmente. Ce risque est rare et actuellement estimé à 1,8% pour les tests positifs. ⁽⁷⁸⁾

Certaines études ont tenté d'identifier les facteurs de risques pré tests de développer une arythmie ventriculaire soutenue au cours du test. A notre connaissance, aucune étude n'a analysé le profil des patients Brugada ayant un élargissement des QRS supérieur à 30% par rapport à ceux ayant également un test positif mais sans élargissement significatif des QRS.

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques de ces patients et d'analyser les facteurs associés à ce type de réponse. Identifier des facteurs de risque de réponse maligne pourrait aider à sélectionner en pré test les patients exposés à la survenue d'arythmies ventriculaires sévères.

2.2. Matériel et méthodes.

Les patients adultes ayant eu un test médicamenteux par anti arythmique de classe 1 (flécaine ou ajmaline) ayant révélé un aspect électrique de type 1 de Brugada sans cardiopathie structurelle sous jacente ont été inclus.

L'inclusion a été effectuée rétrospectivement et de façon consécutive parmi les tests effectués au sein du centre hospitalier universitaire de Bordeaux entre 2000 et 2016.

2.2.1. Données cliniques.

Les données recueillies sont l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'indication de réalisation du test, la présence ou non d'un antécédent familial de Brugada ou de mort subite.

Pour chaque patient, les paramètres électriques ont été mesurés sur l'ECG de base réalisé avant le test, puis sur l'enregistrement effectué au cours de la perfusion d'anti arythmique.

Les mesures ECG suivantes ont été réalisées : intervalle RR, intervalle PR, durée du QRS, intervalle QT/QTc, mesure de l'élévation maximale du segment ST au point J.

Pour la mesure de l'intervalle QT, la fin de l'onde T était définie au point de croisement entre la tangente à la partie descendante de l'onde T et la ligne isoélectrique. Le QTc était calculé à partir du RR recueilli en utilisant la formule de Bazett.

La mesure de l'élévation maximale du segment ST au point J a été déterminée sur les dérivations V1 à V3.

Tous les ECG ont été classifiés selon leur aspect électrique de base, en dérivations précordiales V1 à V3, selon les critères des conférences de consensus. Ainsi on distingue ceux qui ont un aspect électrique évocateur (type 1 douteux, type 2 ou 3), de ceux qui ont un aspect normal.

Le résultat de l'analyse des potentiels tardifs ventriculaires réalisés avant le test est recueilli et considéré positif si deux critères parmi les 3 suivants sont remplis : QRS filtré ≥ 114 ms, RMS40 < 20 μ V et LAS40 > 38 ms.

Le test de provocation médicamenteux était réalisé selon le protocole recommandé :

- Après information et consentement du patient
- après arrêt de tout anti arythmique (au moins 5 demies vies avant le test).
- Sous contrôle monitoring ECG 12 dérivations et tensionnel en continu
- dans une salle adaptée et munie d'un défibrillateur.
- perfusion intraveineuse continue à la dose maximale de 1 mg/kg à la vitesse de 10 mg/min pour l'ajmaline et 2 mg/kg en 10 min (max 150 mg) pour la flécaine.
- Interruption du test en cas de mise en évidence d'un aspect de Brugada de type 1 (élévation ST > 0,2 mV dans au moins deux dérivations précordiales droites) ; apparition d'arythmie ventriculaire soutenue ; ESV récurrentes ; élargissement des QRS > 30% ; BAV de haut degré.

Le calcul du pourcentage d'élargissement du QRS au cours du test par rapport à l'ECG de base a été effectué et permet de classer les patients en deux groupes pour l'analyse des résultats : le groupe A correspondant aux test positifs avec élargissement des QRS \leq 30%, et le groupe B correspondant aux tests positifs avec élargissement des QRS > 30%.

2.2.2 Données paracliniques.

Si réalisée, le résultat de la stimulation ventriculaire programmée était recueilli. Le protocole utilisé était de 3 extrastimuli maximum en deux sites ventriculaires (apex du ventricule droit et chambre de chasse du ventricule droit). La stimulation ventriculaire était considérée comme négative lorsqu'un épisode de fibrillation ventriculaire était induit par un intervalle de couplage minimum < 200 ms du dernier extrastimulus.

Les résultats de l'analyse génétique à la recherche d'une mutation du gène SCN5A ont également été recueillis.

2.2.3 Suivi.

Sur la période entre le diagnostic et le dernier contact avec le patient, la survenue d'un événement rythmique a été définie par une mort subite ou un choc approprié délivré chez un porteur de DAI ou une arythmie ventriculaire soutenue documentée.

2.2.4 Analyses statistiques.

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne et écart type, les différences entre les deux groupes ont été analysées avec le test de Student bilatéral.

Les variables qualitatives ont été analysées par le test du Chi² ou test exact de Fisher.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Les analyses univariées et multivariées ont été effectuées par régression logistique afin de déterminer les facteurs associés à un test explosif. Les critères suivants ont été utilisés pour cette analyse : sexe, âge, histoire familiale de Brugada, antécédent de mort subite familiale, aspect ECG normal ou évocateur, paramètres électriques recueillis avant réalisation du test (RR, PR, QRS, QTc, point J), résultats des examens complémentaires : mutation SCN5A, PTV et SVP.

Les variables précédentes avec $p\text{-value} \leq 0,20$ en analyse univariée ont été retenues pour effectuer l'analyse multivariée.

L'association est exprimée en Odds-Ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Une analyse en sous-groupes complémentaire selon le produit utilisé lors du test a été effectuée.

2.3. Résultats.

2.3.1 Caractéristiques cliniques de la population de l'étude.

Un total de 155 patients a été inclus dans l'étude. 95 patients (soit 61%) sont classés dans le groupe A (élargissement QRS \leq 30% au cours du test) et 60 patients (soit 39%) sont classés dans le groupe B (élargissement des QRS $>$ 30%).

L'âge moyen de la cohorte est de 46.4 ± 14 ans au moment du diagnostic (répartis de 17 à 76 ans). On retrouve un total de 109 hommes (70%) et 46 femmes.

Au sein du groupe A, l'âge moyen est de 46 ± 15 ans, 71% des patients sont des hommes. Au sein du groupe B, l'âge moyen est de 47 ± 13 ans et 41 patients sont des hommes (68%).

Les caractéristiques cliniques de ces deux groupes sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1: Caractéristiques cliniques de la population.

	Total	Groupe A Elargissement QRS \leq 30%	Groupe B Elargissement QRS $>$ 30%	P
Total	155	95 (61%)	60 (39%)	
Hommes	109 (70%)	68 (71%)	41 (68%)	0,67
Age (ans)	46 ± 14	46 ± 15	47 ± 13	0,49
Indications du test médicamenteux				
ECG suspect	64 (41%)	34 (36%)	30 (50%)	0,19
Brugada familial	36 (23%)	21 (22%)	15 (25%)	0,68
Syncope inexplicée	23 (15%)	19 (20%)	4 (7%)	0,023
Mort subite familiale	18 (12%)	9 (9%)	9 (15%)	0,27
Mort subite récupérée	2 (1%)	2 (2%)	0	
Autres	12 (8%)	10 (10%)	2 (3%)	
Type ECG de base				
Evocateur	96 (62%)	55 (58%)	41 (68%)	0,08
Normal	59 (38%)	40 (42%)	19 (32%)	0,19
Antécédents				
Mort subite familiale	52 (33%)	35 (37%)	17 (28%)	0,27
Arythmie ventriculaire	6 (4%)	4 (4%)	2 (3%)	

Indications de réalisation du test médicamenteux

L'indication principale de réalisation du test médicamenteux était pour 64 cas (soit 41% de la population) la présence d'un ECG évocateur (correspondant aux types 2 ou 3 précédemment décrits) mais ne permettant pas de poser le diagnostic.

36 tests ont été effectués en raison d'une histoire familiale de Brugada familial (23% des cas).

23 patients (soit 15%) ont eu ce test pour exploration d'une syncope inexpliquée.

L'antécédent de mort subite familiale est le seul critère de réalisation du test pour 18 patients.

Cependant, parmi la population totale (incluant ceux ayant eu un test pour une autre indication), on note un total de 52 patients (33%) ayant un antécédent de mort subite familiale.

Les autres indications retrouvées (non détaillées dans le tableau) comprennent pour 12 cas : aspect de bloc de branche droit complet ou incomplet, palpitations, ESV fréquentes ou antécédent de TVNS.

Pour 2 patients (1% de la population), il a été réalisé lors du bilan effectué après une mort subite récupérée. Ces deux cas sont classés dans le groupe A.

2.3.2. Réalisation du test et paramètres électriques recueillis.

Les différents paramètres électriques mesurés sont présentés dans le tableau 2.

Paramètres de base

Sur l'ECG de base effectué juste avant la réalisation du test, on retrouve un aspect électrique évocateur du syndrome de Brugada pour 96 patients (soit 62%). L'ECG de base était considéré comme normal (sans aspect électrique suspect) pour 59 patients (38% de la population).

Au sein du groupe A, l'intervalle RR moyen est mesuré à 892 ± 160 ms, l'intervalle PR moyen est de 157 ± 30 ms, le QRS moyen est mesuré à 88 ± 14 ms et l'espace QTc moyen à 387 ± 42 ms .

Au sein du groupe B, l'intervalle RR moyen est de 890 ± 118 ms, l'intervalle PR moyen est mesuré à 162 ± 24 ms, le QRS moyen à 84 ± 12 ms et l'espace QTc moyen à 388 ± 38 ms .

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant ces paramètres de base entre les deux groupes.

On retrouve 18 patients avec un PR > 200 ms dans le groupe A (19%) et 9 dans le groupe B (15%). 10 patients ont un QRS > 120 ms en pré test dans le groupe A (10%) contre 5 dans le groupe B (8%).

Réalisation du test

L'Ajmaline est le médicament utilisé lors de la réalisation du test pour une majorité de la population soit 113 patients (73%). Dans le groupe A, 64 tests ont été réalisés avec l'Ajmaline (67%) contre 49 dans le groupe B (82%). $p=0,05$.

Le recours à l'utilisation des bicarbonates a été nécessaire dans 9 cas dont 6 dans le groupe B. ($p=0,09$). Il s'agit pour tous les patients d'un test réalisé sous Ajmaline. Dans le groupe A, son utilisation a été décidée deux fois en raison de l'apparition d'un BAV de type 1 et enfin en raison d'un élargissement des QRS de 25%. Dans le groupe B, les bicarbonates ont été nécessaires en raison de l'apparition d'ESV répétitives associées à un élargissement des QRS $>30\%$ dans 4 cas, à l'apparition d'une arythmie soutenue (TV/FV) dans 2 cas.

Evolution des paramètres enregistrés au cours du test

Concernant les intervalles RR et QTc, les résultats des mesures sont similaires entre les deux groupes, de même que leur variation au cours du test. Le détail de ces mesures est présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

La mesure de l'intervalle PR est significativement supérieure dans le groupe B (209 ± 36 ms) par rapport au groupe A (191 ± 35 ms), $p=0,003$.

La variation de cet intervalle au cours du test est de 47 ± 29 ms dans le groupe B alors qu'elle est de 35 ± 28 ms dans le groupe A, $p= 0,01$.

L'élévation maximale du point J est en moyenne mesurée à 0,4 mV au cours du test, de manière similaire dans les deux groupes.

La moyenne des mesures de QRS maximales atteintes au cours du test est de 96 ± 17 ms dans le groupe A contre 129 ± 20 ms dans le groupe B. L'élargissement des QRS dans le premier est en moyenne de 9 ± 10 % contre 53 ± 16 % dans le second.

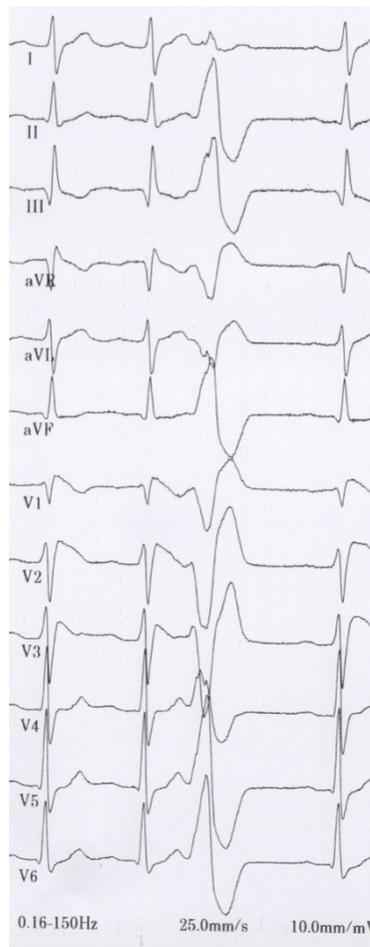
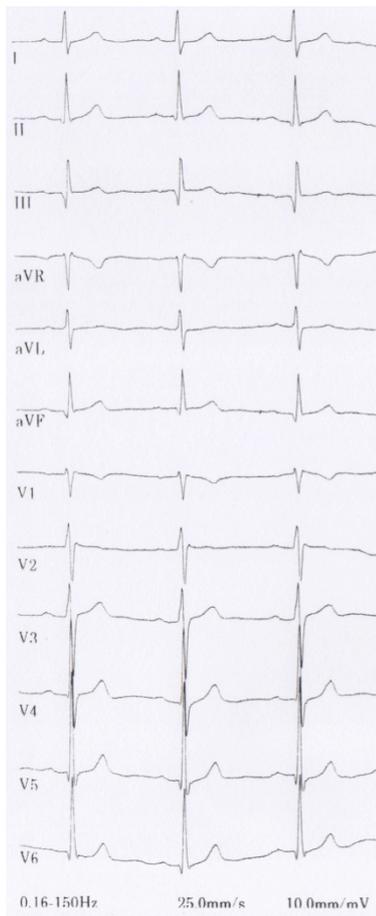
Tableau 2: Paramètres électriques enregistrés avant et pendant le test médicamenteux (Ajmaline et Flecaïne)

	Groupe A (N=95) Elargissement QRS ≤30%	Groupe B (N=60) Elargissement QRS > 30%	p
ECG de base			
RR (ms)	892±160	890±118	0,9
PR (ms)	157±30	162±24	0,21
QRS (ms)	88±14	84±12	0,08
QTc (ms)	387±42	388±38	0,93
Point J (mV)	0,1±0,15	0,1±0,11	0,99
ECG au cours du test			
RR (ms)	866±63	806±115	0,36
PR (ms)	191±35	209±36	0,003
QRS (ms)	96±17	129±20	<0,001
QTc (ms)	439±57	457±77	0,11
Point J (mV)	0,4±0,17	0,4±0,14	0,64
variation des paramètres test-base			
PR (ms)	35±28	47±29	0,01
QRS (ms)	8±9	44±14	<0,001
QTc (ms)	51±64	69±75	0,13
Point J (mV)	0,3±0,1	0,29±0,1	0,67
% élargissement QRS	9 ± 10	53 ± 16	<0,001

2.3.3. Arythmies ventriculaires enregistrées au cours du test.

16 patients (10%) ont présenté des extrasystoles ventriculaires monomorphes isolées mais répétées au cours du test dont 7 (7%) dans le groupe A et 9 (15%) dans le groupe B ($p=0,13$). La morphologie principale retrouvée évoque une origine ventriculaire droite.

Tracés ci-dessous : exemple chez un patient du groupe B, tracé de base à gauche puis après 5 min d'infusion d'Ajmaline à droite, élargissement des QRS (au maximum 50%) et apparition d'ESV isolée.



Deux patients ont présenté des arythmies ventriculaires soutenues au cours du test (1,2%), sous Ajmaline. Ils sont classés dans le groupe B avec un élargissement associé du QRS > 50% pour ces deux patients. La différence entre les deux groupes concernant ce critère n'est cependant pas significative ($p=0,15$).

Le premier est un homme de 65 ans (patient 1).

Parmi ses antécédents on retrouve des épisodes de TVNS et une histoire familiale de Brugada, raison pour laquelle le test médicamenteux a été effectué.

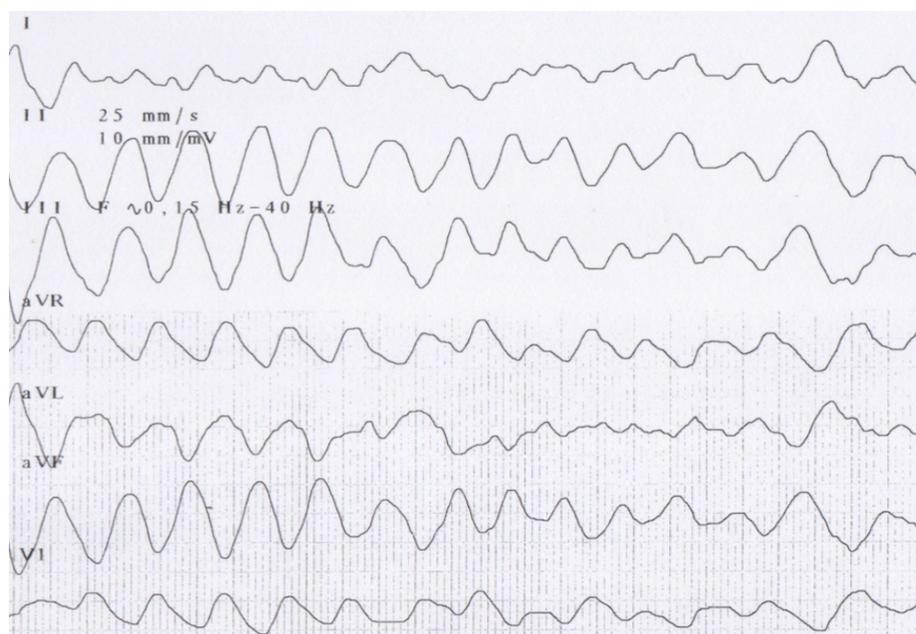
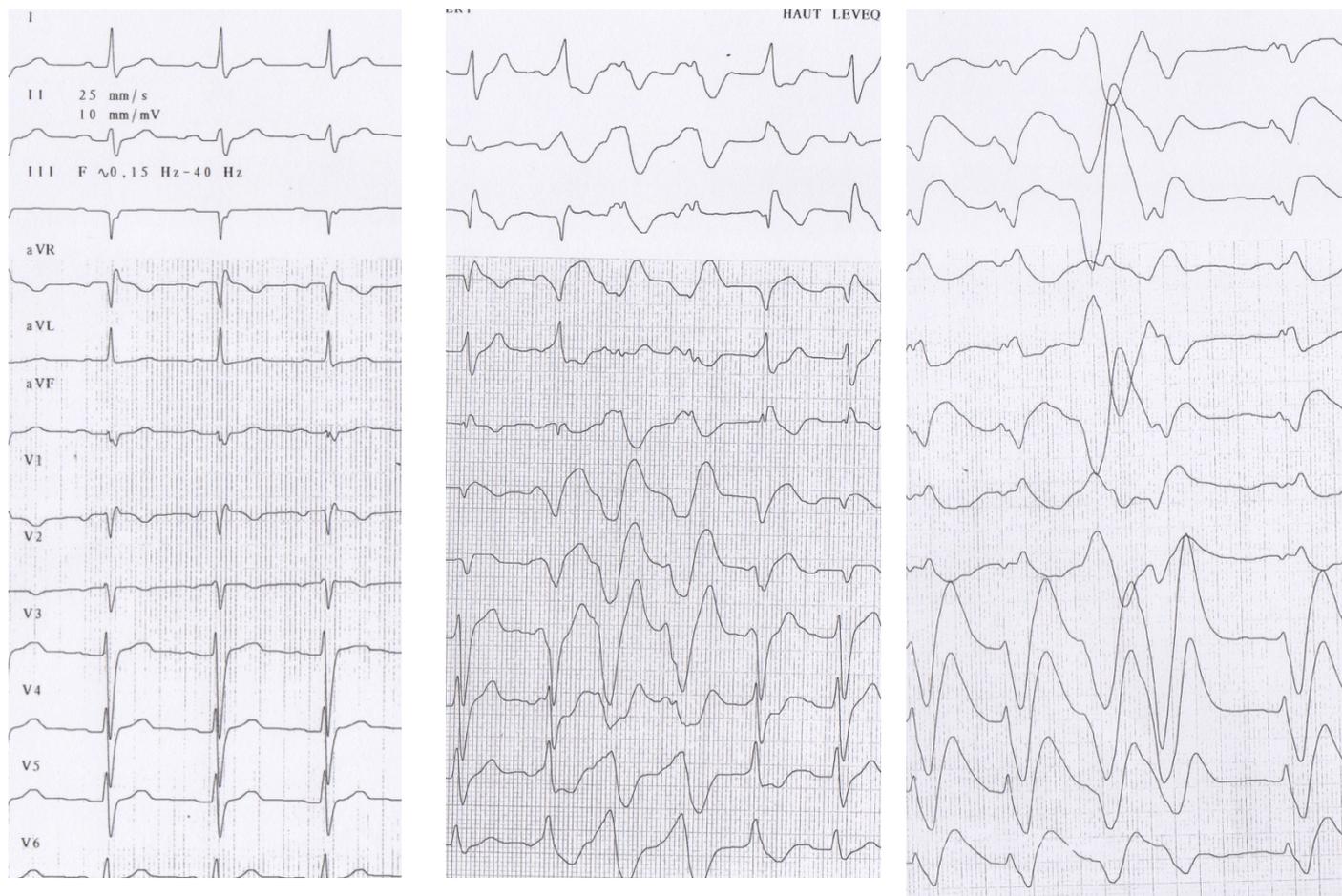
Son ECG de base (tracé 1 ci-dessous) révèle des troubles conductifs avec un BAV du premier degré (PR mesuré à 220 ms) et un bloc de branche droit complet (QRS 120 ms). Il ne présente pas d'aspect électrique de Brugada sur l'ECG de base.

Le test a été réalisé sous ajmaline et interrompu au bout de 3 minutes en raison d'apparition d'extrasystoles ventriculaires polymorphes à retard gauche. En parallèle, les QRS s'élargissent considérablement (200 ms) ainsi que l'espace PR (280 ms). Un aspect électrique diagnostic de Brugada de type 1 apparaît dans le même temps. Le rythme dégénère ensuite en fibrillation ventriculaire soutenue ayant nécessité un choc électrique externe.

Parmi les examens complémentaires, la stimulation ventriculaire programmée n'a pas été réalisée. La mutation SCN5A est revenue positive.

Il a été au décours implanté d'un DAI et a présenté durant les 12 ans de suivi un seul événement rythmique (TV réduite par ATP).

Tracés ECG patient 1, de gauche à droite : ECG de base, 3 minutes après le début de la perfusion d'ajmaline et quelques secondes après son arrêt pour élargissement des QRS et 1 minute plus tard. Le quatrième tracé montre la suite avec passage en FV.



Le deuxième patient est une femme de 34 ans.

Son ECG de base ne présente pas d'aspect électrique évocateur de Brugada, le test est réalisé dans le cadre d'une histoire familiale de Brugada sans antécédent de mort subite. Sur l'ECG de base, on note un PR mesuré à 200 ms et un bloc incomplet de branche droite (QRS 110 ms), QTc 400 ms.

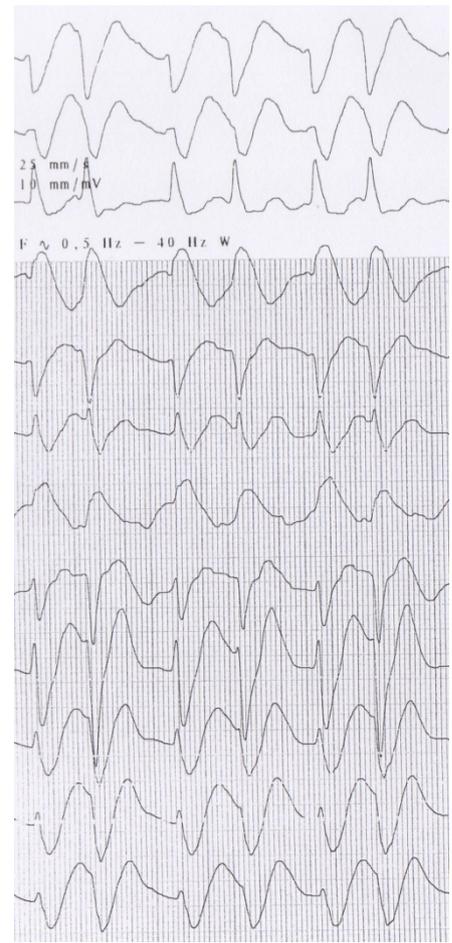
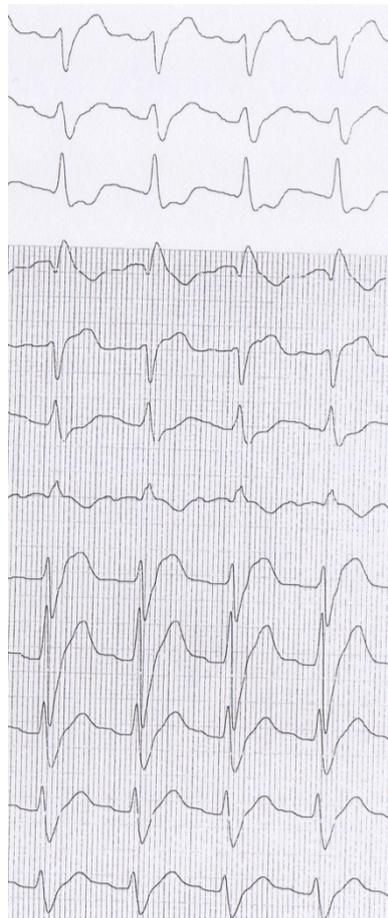
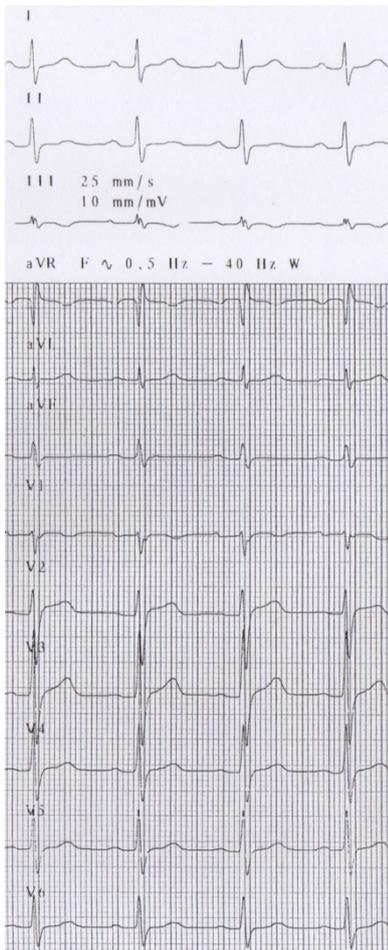
Le test est réalisé sous ajmaline durant 4 minutes, stoppé pour élargissement majeur des QRS et démasquage d'un aspect électrique de Brugada type 1.

Malgré l'arrêt de l'ajmaline et la perfusion de bicarbonates, les QRS continuent de s'élargir (jusqu'à 67%) et apparaissent des salves répétitives de tachycardie ventriculaire à 7 minutes du test. En parallèle le PR s'allonge à 280 ms.

La mesure des PTV n'a pas été réalisée, la mutation SCN5A familiale a été retrouvée positive. Un DAI sous cutané a été implanté.

On ne note pas d'événement sur les 45 mois de suivi.

Tracés ECG du deuxième patient (de gauche à droite) : ECG de base, à 4 minutes de perfusion d'Ajmaline (stop), à 5 minutes. Tracé du dessous à 7 minutes.



2.3.4. Résultats des examens complémentaires.

Enregistrement des potentiels tardifs ventriculaires

La mesure des PTV a été faite pour 86 patients (55% de la population). Parmi eux, 42 dans le groupe A (44%) et 44 dans le groupe B (73%).

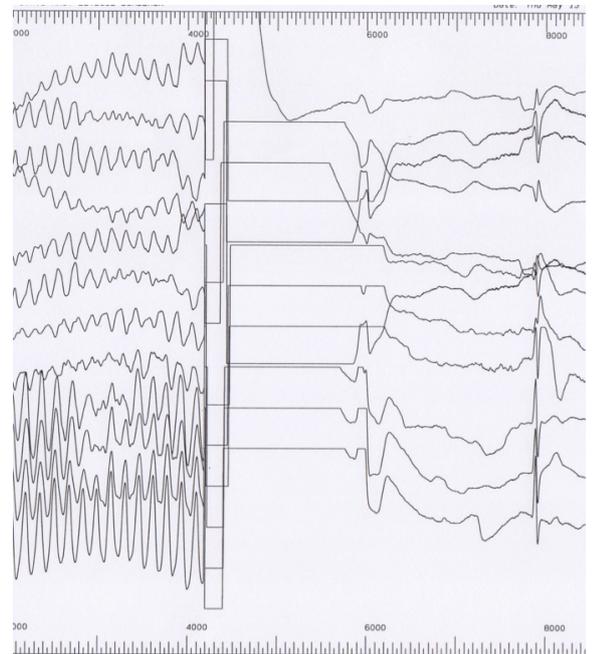
Ils sont positifs (selon les critères précédemment rappelés) dans 32% des cas (49 patients). 55% des PTV (23 patients) sont positifs dans le groupe A et 62% dans le groupe B (26 patients). La proportion de résultats positifs est similaire entre les deux groupes.

Inductibilité au cours de la stimulation ventriculaire programmée

La stimulation ventriculaire programmée a été réalisée pour 49 patients de la cohorte, dont 36 dans le groupe A (23%) et 13 dans le groupe B (8%). 10 patients (20%) ont été inductibles durant la procédure, dont 8 du groupe A (22%) et 2 du groupe B (15%). Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Parmi les 49 patients ayant eu une SVP, 10 étaient symptomatiques (antécédent de syncope inexpliquée). Sur ces 10 patients, seuls 2 étaient inductibles.

Tracés ci dessous : exemple de stimulation ventriculaire programmée positive avec induction d'une FV après un train de 3 extrastimuli puis réduction par CEE.



Analyse génétique

Concernant les résultats de l'analyse génétique à la recherche d'une mutation de type SCN5A, elle a été retrouvée dans 30% des cas. 9 patients sont mutés au sein du groupe A (soit 18%) et 14 dans le groupe B (54%). Cette différence est statistiquement significative, $p=0,0025$.

Les caractéristiques génétiques du groupe B sont présentées dans le tableau ci-dessous. 3 résultats détaillés sont manquants car réalisés par un autre centre.

On retrouve une majorité de mutation de type faux sens. 10/11 concernent les segments S5/S6 correspondant à la partie du gène codant pour le segment pore du canal sodique. Toutes sont retrouvées à l'état hétérozygote.

Tableau 3 : Détail des mutations du gène SCN5A retrouvées dans le groupe B.

N=11	Type de mutation	Protéine codante	ADN codant	Exon	Domaine	Segments
1	faux sens	pGlu1253Gly	c3758A>G	21	3	S5/S6
1	faux sens	pArg376His	c1127G>A	NR	1	S5/S6
1	faux sens	pGlu737Gly	c2210A>G	14	2	S5/S6
1	codon stop	pGln779*	c2335C>T	15	2	S5/S6
1	faux sens	pArg893His	c2678G>A	NR	2	S5/S6
2	codon stop	pGln1000*	NR	NR	1	S5/S6
2	faux sens	pAsp356Asn	c1066G>A	9	1	S5/S6
1	intron	NR	c3840+1G>A	21	3	S5/S6
1	faux sens	NR	c673C>T	NR	1	S4

Tableau 4: Résultats des examens complémentaires.

	Groupe A Elargissement QRS \leq30%	Groupe B Elargissement QRS $>$30%	p
PTV positifs	23/42 (55%)	26/42 (62%)	0,5
SVP positive	8/36 (22%)	2/13 (15%)	0,7
Mutation SCN5A	9/51 (18%)	14/26 (54%)	0,0025

2.3.5. Suivi.

Un total de 27 patients a été implanté d'un défibrillateur automatique (17% de la population), soit en raison de la positivité de la SVP réalisée (tous les patients inductibles ont été implantés), soit compte tenu de l'antécédent de syncope inexpliquée. Un patient a été implanté en raison de la survenue d'une FV au cours du test.

Une majorité significative de DAI a été implantée dans le groupe A (22 patients, soit 23%) contre 5 implantés dans le groupe B (8%). $p=0,03$.

2 patients ont refusé l'implantation dans le groupe A.

Parmi les DAI implantés, un seul est de type sous cutané.

Sur la période de suivie moyenne de 59 ± 43 mois, on dénombre un total de 4 évènements (arythmie ventriculaire soutenue ou mort subite) soit un taux d'évènement de 2,5% sur cette période. Parmi les 10 patients inductibles, un seul a présenté un évènement (mort subite).

Ces résultats sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 5: Suivi de la cohorte.

	Total	Groupe A Elargissement QRS \leq30%	Groupe B Elargissement QRS $>$30%	p
Durée moyenne de suivi (mois)	59,18 \pm 42,78	66,72 \pm 39,7	45 \pm 45	0,003
DAI implantés	27 (17%)	22 (23%)	5 (8%)	0,03
Evènements	4 (2,5%)	3 (3%)	1 (1,6%)	NS
Chocs appropriés	3 (2%)	2 (2%)	1 (1,6%)	
Mort subite	1 (0,6%)	1 (1%)	0	

2.3.6 Facteurs associés à une réponse explosive au test médicamenteux.

En analyse univariée, les critères étudiés et leur association à une réponse explosive au test médicamenteux sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Parmi les critères cliniques, il n'y a pas de lien retrouvé entre la réponse au test et les critères de sexe, âge, histoire familiale de Brugada ou de mort subite. L'antécédent de syncope apparaît comme un facteur protecteur avec un OR = 0,3 IC 95% [0,08 ; 0,8] p= 0,02.

Parmi les paramètres ECG de base, aucune mesure effectuée ni l'aspect électrique de base ne sont significativement liés au type de réponse.

Enfin, parmi les examens complémentaires, il n'y a pas d'association mise en évidence selon le résultat positif ou non des PTV et SVP.

Seule la présence d'une mutation SCN5A est fortement liée et prédictive d'une réponse explosive avec un OR = 5,44 IC 95% [1,94 ; 16,24]. p= 0,001.

Tableau 6: Résultats de l'analyse univariée.

Facteur étudié (N=155)	OR estimé	IC à 95%	p
Sexe			0,68
Homme	1		
Femme	1,17	[0,57 ; 2,35]	
Age	1,01	[0,98 ; 1,03]	0,5
Brugada familial	1,17	[0,54 ; 2,50]	0,68
ECG évocateur	1,84	[0,93 ; 3,74]	0,08
Antécédent de syncope	0,3	[0,08 ; 0,8]	0,02
Mort subite familiale	0,68	[0,33 ; 1,35]	0,27
RR pré test	0,9	[0,09 ; 8,58]	0,93
PR pré-test	1,01	[0,99 ; 1,02]	0,23
QRS pré-test	0,98	[0,95 ; 1]	0,08
QTc pré-test	1	[0,99 ; 1,01]	0,8
PJ pré-test	1	[0,78 ; 1,27]	0,99
Mutation SCN5A	5,44	[1,94 ; 16,24]	0,001
PTV positifs	1,34	[0,56 ; 3,23]	0,51
SVP positive	0,6	[0,09 ; 3,06]	0,6

En analyse multivariée, les critères avec une valeur de $p < 0,2$ sont retenus. Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

La présence de la mutation SCN5A est le seul facteur de risque indépendamment liée à une réponse explosive avec un OR estimé à 9,25 IC 95% [2,61 ; 40,14], $p=0,0012$.

L'antécédent de syncope apparaît comme un facteur protecteur avec OR= 0,08 IC 95% [0,004 ; 0,51], $p=0,001$.

Tableau 7: Résultats de l'analyse multivariée

Variable	OR estimé	IC à 95%	p
Mutation SCN5A	9,25	[2,61 ; 40,14]	0,0012
QRS pré-test	0,96	[0,91 ; 1,01]	0,07
Antécédent de syncope	0,08	[0,004 ; 0,51]	0,001
ECG évocateur	0,76	[0,22 ; 2,66]	0,66

2.3.7 Analyse en sous groupes Ajmaline / Flecaine.

La répartition des patients et les paramètres recueillis au cours du test, selon le type de produit utilisé, sont présentés dans les tableaux 7 et 8 suivants.

Sous Ajmaline, l'intervalle PR demeure significativement plus long dans le groupe B (213±34 ms versus 195±35 ms, p= 0,008), cependant la variation de cet intervalle au cours du test apparaît similaire dans les deux groupes (50±26 ms versus 40±27 ms, p= 0,07).

Tableau 8: Caractéristiques sous Ajmaline. N=113.

	Groupe A (N=64) Elargissement QRS ≤30%	Groupe B (N=49) Elargissement QRS >30%	p
ECG de base			
RR (ms)	903±166	881±119	0,41
PR (ms)	155±31	163±26	0,12
QRS (ms)	88±14	85±13	0,25
QTc (ms)	390±46	389±38	0,9
Point J (mV)	0,08±0,14	0,1±0,10	0,57
ECG test			
RR (ms)	891±76	792±122	0,31
PR (ms)	195±35	213±34	0,008
QRS (ms)	98±17	130±21	<0,001
QTc (ms)	440±65	465±83	0,09
Point J (mV)	0,4±0,19	0,4±0,15	0,85
Variation des paramètres test-base			
PR (ms)	40±27	50±26	0,07
QRS (ms)	10±9	45±14	<0,001
QTc (ms)	50±73	76±79	0,08
Point J (mV)	0,3±0,2	0,3±0,17	0,58
% élargissement QRS	11 ± 9	54 ± 17	<0,001

Sous Flecaine, on ne met en évidence aucune différence de variation des paramètres au cours du test selon les groupes.

L'analyse des facteurs associés à une réponse explosive a également été effectuée en sous-groupe, celle-ci n'apporte aucun élément significatif puisqu'aucune association n'est retrouvée.

Tableau 9: Caractéristiques sous Flecaine. N=42.

	Groupe A (N=31) Elargissement QRS ≤30%	Groupe B (N=11) Elargissement QRS >30%	p
ECG de base			
RR (ms)	868±145	927±102	0,15
PR (ms)	161±29	159±94	0,71
QRS (ms)	88±13	81±23	0,011
QTc (ms)	383±33	385±41	0,87
Point J (mV)	0,13±0,17	0,12±0,13	0,73
ECG test			
RR (ms)	815±140	865±51	0,09
PR (ms)	184±34	193±38	0,51
QRS (ms)	92±14	122±13	<0,001
QTc (ms)	435±33	423±33	0,31
Point J (mV)	0,4±0,13	0,3±0,13	0,31
Variation des paramètres test-base			
PR (ms)	23±26	34±36	0,37
QRS (ms)	4±9	40±12	<0,001
QTc (ms)	52±41	38±46	0,37
Point J (mV)	0,2±0,16	0,2±0,17	0,61
% élargissement QRS	5 ± 10	50 ± 14	<0,001

2.4. Discussion.

Les deux groupes composant la population de l'étude ont des caractéristiques cliniques similaires. Ils ne diffèrent pas en terme d'âge et de sexe, il s'agit majoritairement de jeunes hommes (profil habituel des patients atteints du syndrome de Brugada).

Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence entre les caractéristiques cliniques pré-test et la sensibilité accrue au test dans notre population. Classiquement, aucune différence n'est décrite sur la réponse au test selon le sexe⁽⁸⁴⁾⁽⁷⁵⁾. Seul Benito et al. a décrit un allongement supérieur des intervalles PR, QRS et QTc chez les femmes. Concernant l'âge, il a été mis en évidence qu'une population plus jeune pouvait être plus sensible et exposée à un risque accru d'arythmie au cours du test. Dans l'étude de Conte et al.⁽⁷⁵⁾ le groupe ayant présenté une réponse maligne au test avait une moyenne d'âge de 26 ± 18 ans vs 41 ± 18 ans pour le reste des tests. $p=0,01$.

Le groupe A est constitué de patients plus symptomatiques puisqu'on retrouve une proportion supérieure d'antécédent de syncope ($p= 0,023$) mais également de mort subite. L'antécédent de syncope apparaît dans cette étude être un facteur protecteur envers la survenue d'une réponse maligne. La fréquence des syncopes dans la population générale est importante et le caractère inexplicé est habituellement un marqueur de gravité. Il paraît difficile de fournir une explication claire à ce résultat. Il n'y a pas d'analyses similaires effectuées dans la littérature. Il pourrait s'agir d'un biais lié à l'hétérogénéité de la présentation clinique entre les deux groupes sur ce facteur.

L'anti arythmiques de classe 1 le plus utilisé dans notre étude est l'ajmaline, il s'agit du produit ayant montré une sensibilité et une spécificité diagnostiques supérieures à la flécaïne, ainsi qu'une plus courte demi-vie, offrant une sécurité d'emploi supérieure. La comparaison effectuée dans l'étude de Wolpert⁽²⁵⁾, retrouve pour un même patient une élévation supérieure du segment ST sous Ajmaline, celui ci étant évalué à $0,43 \pm 0,15$ mV sous Ajmaline et $0,29 \pm 0,18$ mV sous Flécaïne.

Ces deux produits provoquent pour tous les patients un allongement du PR et du QRS. Les variations obtenues par Rolf⁽³¹⁾ au cours du test par Ajmaline sur une cohorte de 37 patients sont de 38 ± 14 ms concernant le PQ, 27 ± 14 ms concernant le QRS et 47 ± 24 ms

concernant le QTc. Dans l'étude de Batcharov ⁽⁸⁴⁾, sous ajmaline, la prolongation du QRS est en moyenne de $36 \pm 16\%$ (9% à 88%).

On remarque que dans notre étude, les patients ayant un allongement majeur des QRS ont également un allongement supérieur significatif du PR. Ce résultat est retrouvé uniquement sous ajmaline lors de l'analyse en sous groupe. De même, l'allongement des intervalles PR et QRS semble plus marqué sous ajmaline. Se pose alors la question d'une réponse maligne majorée sous ajmaline. L'étude de Wolpert ⁽²⁵⁾ permet d'apporter certains éléments en montrant que la réponse concernant l'évolution des paramètres au cours du test (PQ, QRS, QTc) n'était pas statistiquement différente selon le type de produit utilisé, chaque patient étant son propre témoin. Cette constatation autorise une analyse regroupée des différents tests qu'ils soient effectués sous ajmaline et flécaine.

Aucun des paramètres ECG de base n'est prédictif d'une réponse explosive.

Certains auteurs ont identifié un lien entre troubles conductifs pré existants et réponse maligne au test. ^{(61) (79) (81) (82)} Dans notre population, le groupe B ne présente pas plus de troubles conductifs sous jacents puisque les mesures moyennes de PR, QRS et les résultats des PTV sont similaires dans les deux groupes.

En revanche, lorsqu'on s'intéresse au profil des deux patients ayant présenté une arythmie ventriculaire soutenue, on remarque la présence commune de troubles conductifs pré-existants. Le premier avait une association d'un trouble conducteur atrio ventriculaire (PR à 220 ms) et d'un bloc de branche droit complet (QRS 120 ms). Le second avait un PR limite à 200 ms et un aspect de retard droit incomplet. Les deux ont également en commun la présence d'un génotype positif.

Ces résultats sont similaires à ceux de Gandjbakhch et al. ⁽⁸²⁾. Cette étude rapporte trois cas au sein d'une même famille ayant eu une réponse maligne à l'ajmaline (élargissement majeur des QRS avant la survenue d'une arythmie ventriculaire soutenue). Tous avaient des troubles conductifs pré existants et la présence d'un variant familial spécifique commun de la mutation du gène SCN5A. L'auteur suggère l'existence d'un lien entre le génotype et la présentation phénotypique. Gasparini et al. ⁽⁸⁵⁾ vient renforcer cette hypothèse, dans son étude les arythmies ventriculaires sous flécaine concernent 43% des porteurs de la mutation contre 7% des non porteurs ($p < 0,05$). De même, il a été montré chez ces patients une sensibilité accrue avec une augmentation des durées de PR et QRS supérieure lors de l'administration de bloqueurs des canaux sodiques ⁽⁸¹⁾

Dans notre étude, seule la présence d'une mutation SCN5A est indépendamment prédictive d'une réponse maligne. 54% sont mutés dans le groupe B versus 18% dans le groupe A, ($p=0,0025$) avec un OR en analyse multivariée de 9,25 ($p=0,0012$). Il s'agit d'un résultat concordant avec les données de l'étude de Gandjbakhch et al. ⁽⁸²⁾.

Dans notre étude, seuls deux cas parmi les réponses explosives du groupe B sont apparentés. Il s'agit de la patiente ayant présenté une arythmie ventriculaire soutenue et de sa sœur. Cette dernière présentait également des troubles conductifs pré existants avec un PR mesuré à 210 ms et un aspect de bloc incomplet gauche (QRS mesuré à 100 ms). Au bout de 3 minutes de perfusion d'ajmaline, on note un élargissement majeur des QRS >30% associé à la survenue d'ESV monomorphes isolées ou en doublet puis d'une TVNS de 5 complexes. Aucune arythmie ventriculaire soutenue n'est survenue. Les anomalies ont régressé après arrêt de la perfusion d'ajmaline puis injection de lactates. Elle est porteuse du même variant de signification inconnue de la mutation SCN5A identifiée chez sa sœur, pGln1000*.

Bien que la valeur prédictive de la présence de la mutation sur le gène SCN5A ne soit pas encore bien établie ⁽²⁶⁾, plusieurs études suggèrent son association à un sur risque d'événement avec un phénotype plus ou moins sévère selon le type de variant en cause au sein de la mutation du canal sodique ⁽²³⁾.

En effet, sur une cohorte récente de 415 Brugada ⁽⁷⁹⁾, les 60 patients porteurs d'une mutation SCN5A ont un premier événement significativement plus jeune (34 vs 42 ans, $p=0,013$) et un taux d'événement plus important ($p=0,017$). En analyse multivariée, la présence de mutation est prédictive d'événement cardiaque avec un OR à 2.

Cette donnée avait déjà été évoquée ⁽⁶⁵⁾⁽⁸⁰⁾ sur une cohorte de 49 patients Brugada implantés d'un DAI, la présence de la mutation était un facteur associé au risque de récurrence de FV avec un nombre supérieur de chocs appropriés sur un suivi moyen de $71,9 \pm 41,3$ mois ⁽⁶⁵⁾. Cette donnée n'a pas été mise en évidence lors du suivi initial.

Les données récoltées rétrospectivement sur nos patients ne permettent pas d'évaluer la valeur prédictive d'une réponse explosive au test. Pour une durée moyenne de suivi de $59,18 \pm 42,78$ mois, il n'a pas été mis en évidence de sur risque pour le groupe B. Le taux d'événement rythmique est de 2% dans le groupe A et 1,6% dans le groupe B sur cette période. Le taux constaté d'événement dans de plus larges populations Brugada avec suivi prospectif est évalué à 2,5%/an ⁽⁷⁹⁾.

L'effet pro arythmique des bloqueurs du canal sodique est variable selon les études et le protocole utilisé, il est cependant rare et estimé de 0,3% ⁽²⁶⁾ à 1,8% ⁽⁷⁵⁾. Ce risque peut être limité si les critères d'arrêt du test proposés dans la conférence de consensus de 2005 ⁽⁷⁴⁾ sont respectés, notamment dès élargissement des QRS >30%. Dans l'étude de Rolf ⁽³¹⁾ en 2003, 2/158 patients ont présenté une arythmie maligne symptomatique sous ajmaline, le test ayant été poursuivi malgré le démasquage d'un aspect de type 1 (poursuite jusqu'à dose complète d'ajmaline ou élargissement significatif des QRS).

Cependant, certaines arythmies soutenues surviennent au cours du test sans modification ECG préalables ⁽⁸⁴⁾ notamment chez des patients ayant un test alors négatif au moment de la survenue de l'arythmie ⁽⁸⁵⁾.

En pratique, selon les données actuelles et les résultats de cette étude, on peut suggérer d'être vigilant chez les patients présentant des troubles conductifs pré existants et/ou une mutation SCN5A connue.

L'identification de ces patients à risque de sensibilité accrue au test et d'effet pro arythmique est essentielle pour limiter le risque de survenue d'arythmie ventriculaire. Des manœuvres peuvent être mises en place lors de la réalisation du test, notamment une surveillance accrue ainsi qu'une éventuelle adaptation du protocole habituel. On peut par exemple proposer un fractionnement de la dose d'ajmaline administrée et/ou une vitesse d'administration plus lente. Batcharov et al. ⁽⁸⁴⁾ propose d'arrêter le test dès élargissement des QRS >25% en cas de troubles conductifs intraventriculaires sous jacents.

Le risque de majorer le nombre de faux négatifs doit être pris en compte en cas d'arrêt prématuré du test, en effet dans l'étude de Batcharov et al. ⁽⁸⁴⁾, 40% de tous les tests positifs le sont après élargissement >30%. Ainsi, l'auteur propose la poursuite du test jusqu'à élargissement >50% en l'absence de troubles conductifs sous jacents.

L'interprétation des résultats de notre étude peut être limitée par le caractère rétrospectif de l'analyse des résultats.

De plus, son caractère unicentrique, dans un centre de référence des cardiopathies rythmiques héréditaires, peut entraîner un biais de sélection de la population, notamment concernant la présentation clinique initiale avec une plus forte proportion de test médicamenteux effectués pour bilan de syncope inexplicé et ECG évocateur que pour bilan de Brugada familial.

La puissance de l'étude est faible en raison du faible nombre de la population. Un plus grand nombre de patients pourraient être inclus avec la mise en place d'un registre international.

On peut également suggérer de façon prospective, la réalisation systématique des enregistrements ECG avec dérivations droite hautes afin de limiter la perte d'information. Il a en effet été montré que l'utilisation de ces dérivations augmente la sensibilité du diagnostic. En conséquence, une dose inférieure d'ajmaline est nécessaire ⁽²⁵⁾. Ainsi l'utilisation de ces dérivations assurerait également une sécurité d'emploi complémentaire.

Enfin, un suivi à long terme de ces patients est nécessaire afin d'apporter des informations concernant la survenue d'événement rythmique et d'analyser son association avec une réponse explosive au test. L'étude de la valeur prédictive d'un test explosif a pour but d'identifier de nouveaux éléments pouvant être pris en compte dans la stratification du risque des patients Brugada. A l'heure actuelle, il n'a pas été montré que les patients ayant eu des arythmies ventriculaires au cours du test avaient un sur risque d'événement rythmique (Après un suivi de 29 ± 8 mois, aucun de ces patients n'a présenté d'événement rythmique) ⁽⁷⁵⁾. La stratification du risque doit respecter les recommandations actuelles et prendre en compte la symptomatologie, la présence d'un aspect ECG type 1 spontané et l'inductibilité à la SVP.

CONCLUSION

Dans notre population, les patients Brugada ayant une réponse positive au test à l'ajmaline ou à la flécaine avec élargissement des QRS >30% ont des caractéristiques cliniques et électrocardiographiques pré test semblables à ceux des tests positifs, hormis la plus faible proportion retrouvée d'antécédent de syncope.

Dans cette étude, seul le génotype de ces patients (présence d'une mutation dans le gène SCN5A) est associé à un risque significatif de survenue d'une réponse maligne.

Cette étude renforce l'hypothèse développée par d'autres auteurs selon laquelle le génotypage est un enjeu majeur dans la prise en charge des patients Brugada devant la mise en évidence d'un lien entre la présence de la mutation et l'effet pro arythmique supérieur sous bloqueurs du canal sodique.

Ainsi les patients suspects, avant réalisation du test, d'être porteur d'une mutation du gène SCN5A doivent être identifiés.

En pratique, une vigilance accrue lors de la réalisation du test est nécessaire et une éventuelle adaptation du protocole pourrait être discutée chez ces patients si ces résultats sont confirmés par d'autres études.

Le devenir de ces patients n'a pas été étudié dans de larges cohortes prospectives afin de connaître la valeur prédictive de cette réponse sur la survenue d'événement rythmique ultérieure. Se pose la question de sa valeur pronostique et de son éventuelle intégration dans la stratification du risque des patients Brugada.

D'autres études prospectives devront compléter ces données afin de caractériser au mieux le profil de ces patients, améliorer leur prise en charge, tenter de comprendre le mécanisme et la valeur prédictive de ce type de réponse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Gourraud et al. The Brugada Syndrome: A Rare Arrhythmia Disorder with Complex Inheritance. *Front Cardiovasc Med*. 2016 Apr 25;3:9.
- (2) Liu et al. Clinical observations of supraventricular arrhythmias in patients with brugada syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015, 8(8): 14520-6.
- (3) Brugada and Brugada. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicentre report. *J Am Coll Cardiol*. 1992, 20 (6): 1391-6.
- (4) Brugada J, Brugada R, Brugada P: Right bundle-branch block and ST elevation in leads V1 through V3: A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*,1998; 97: 457–460.
- (5) Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S et al: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96:2595–2600.
- (6) Juang, Huang. Brugada Syndrome – An Under-Recognized Electrical Disease in Patients with Sudden Cardiac Death. *Cardiology*, 2004; 101 (4): 157-69.
- (7) Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB: Prevalence of the Brugada syndrome in apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000;86:91– 94.
- (8) Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M et al: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome consensus report. *Circulation* 2002; 106: (19)2514–2519
- (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) Kananuki H, Ohnishi S, Ohtuka M et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2277–85.
- (11) Gan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660–1666.

- (12) 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.
- (13) Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J.* 1989;118: 1203–1209
- (14) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M et al: The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999;20:465–470.
- (15) Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block, ST elevation in V1–V3 and sudden death: the Brugada Syndrome. *Europace.* 1999;1:156 –166
- (16) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:5–15.
- (17) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061–70 (double du 9)
- (18) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293– 45.
- (19) Brugada J, Brugada P. Further characterisation of the syndrome of the right bundle branch block, ST elevation, and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:325–331.
- (20) Wettwer E, Amos GJ, Posival H, Ravens U. Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin. *Circ Res* 1994;75:473– 82
- (21) Nabauer M, Beuckelmann DJ, Uberfuhr P, Steinbeck G. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation* 1996;93:168 –77.
- (22) Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko VV, Nesterenko DV, Brugada R, Antzelevitch C: Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803-809

- (23) Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. The antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine. *Cardiovasc Res* 1996;32:593– 603.
- (24) Beata Uziębło-Życzkowska, Grzegorz Gielerak, Dariusz Michałkiewicz, Usefulness of patient's history and non-invasive electrocardiographic parameters in prediction of ajmaline test results in patients with suspected Brugada syndrome, *Arch Med Sci* 2014; 10, 5: 899–912
- (25) Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005; 2: 254-60.
- (26) Veltmann Ch, Wolpert C, Sacher F, et al. Response to intravenous ajmaline: a retrospective analysis of 677 ajmaline challenges. *Europace* 2009; 11: 1345-52
- (27) 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; 110: 3023-7.
- (28) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342–1347.
- (29) Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AA, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in un- masking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 857-64
- (30) Brugada P, Geelen P, Brugada R et al: Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1004–1007

- (31) Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J*. 2003;24:1104–1112.
- (32) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan H, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121 : issue 5: 635 – 4
- (33) Arnalsteen-Dassonville E, Hermida JS, Kubala M, Six I, Quenum S, Leborgne L, Jarry G. Ajmaline challenge for the diagnosis of Brugada syndrome: which protocol? *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Nov-Dec;103(11-12):570-8
- (34) Govindan M, Batchvarov VN, Raju H, Shanmugam N, Bizrah M, Bastiaenen R, Kiotsekoglou A, Camm J, Behr ER. Utility of high and standard right precordial leads during ajmaline testing for the diagnosis of Brugada syndrome. *Heart*. 2010 Dec;96(23):1904-8.
- (35) Hermida JS, Denjoy I, Jarry G, Jandaud S, Bertrand C, Delonca J. Electrocardiographic predictors of Brugada type response during Na channel blockade challenge. *Europace*. 2005 Sep;7(5):447-53
- (36) Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, Spehl S, Borggrefe M, Wolpert C. 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):2544-52. Epub 2006 Sep 4.
- (37) Brugada R, Brugada P, Brugada J. Electrocardiogram interpretation and class I blocker challenge in Brugada syndrome *J Electrocardiol*. 2006 Oct;39(4 Suppl):S115-8.
- (38) Antzelevitch C: The Brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:268–272
- (39) Balser JR: The cardiac sodium channel: Gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:599–613

- (40) Zhang et al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation*. 2015 Jun 2; 131(22):1950-9
- (41) Brugada et al. Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec; 8(6):1373-81.
- (42) Hoogendijk et al. Mechanism of right precordial ST-segment elevation in structural heart disease: excitation failure by current-to-load mismatch. *Heart Rhythm*. 2010; 7(2):238-48
- (43) Sande et al. ST-segment elevation and fractionated electrograms in Brugada syndrome patients arise from the same structurally abnormal subepicardial RVOT area but have a different mechanism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1382-1392.
- (44) Papavassiliu et al. Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15:1133-1138
- (45) Antzelevitch, et al., J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge, *Journal of Arrhythmia* 32 (2016) 315–339
- (46) Sacher et al. Outcome after implantation of a cardioverter defibrillator in patients with brugada syndrome, *Circulation*, 2006 ; 114 : 2317-2324
- (47) Fauchier Laurent, Isorni Marc Antoine, Clementy Nicolas, Pierre Bertrand, Simeon Edouard, Babuty Dominique. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int. J. Cardiol*. 2013;168 (3):3027–9.
- (48) Conte Giulio, Sieira Juan, Ciconte Giuseppe, de Asmundis Carlo, Chierchia Gian- Battista, Baltogiannis Giannis, Di Giovanni Giacomo, La Meir Mark, Wellens Francis, Czapla Jens, Wauters Kristel, Levinstein Moises, Saitoh Yukio, Irfan Ghazala, Julià Justo, Pappaert Gudrun, Brugada Pedro. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65 (9):879–88.

- (49) Morita H, Kusano F, Miura, Nagase, Nakamura, Morita T, Ohe, Zipes P, Wu. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118 (17):1697–704.
- (50) Tokioka, Kusano, Morita, Miura, Nishii, Nagase, Nakamura Kazufumi, Kohno, Ito, Ohe. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014;63 (20):2131–8.
- (51) Castro Hevia Jesus, Antzelevitch C, Tornés B, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez Miguel A, Fayad Rodríguez Yanela. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular brillation in patients with the Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006;47 (9):1828–34.
- (52) Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H-, Yamada Y, Okamura, Noda, Satomi, Suyama, Aihara, Kurita, Kamakura, Shimizu. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;56 (19):1576–84.
- (53) Priori Silvia G, Gasparini Maurizio, Napolitano Carlo, Della Bella Paolo, Ottonelli Andrea Ghidini, Sassone Biagio, Giordano Umberto, Pappone Carlo, Mascioli Giosuè, Rossetti Guido, De Nardis Roberto, Colombo Mario. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012;59 (1):37–45.
- (54) Sarkozy Andrea, Chierchia Gian-Battista, Paparella Gaetano, Boussy Tim, De Asmundis Carlo, Roos Marcus, Henkens Stefan, Kaufman Leonard, Buyl Ronald, Brugada Ramon, Brugada Josep, Brugada Pedro. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2 (2):154–61.
- (55) Sieira Juan, Conte Giulio, Ciconte Giuseppe, de Asmundis Carlo, Chierchia Gian-Battista, Baltogiannis Giannis, Di Giovanni Giacomo, Saitoh Yukio, Irfan Ghazala, Casado-Arroyo Ruben, Juliá Justo, La Meir Mark, Wellens Francis, Wauters Kristel, Van Malderen Sophie, Pappaert Gudrun, Brugada Pedro. Prognostic value of programmed electrical

stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8 (4):777–84.

(56) Huang Zhengrong, Patel Chinmay, Li Weihua, Xie Qiang, Wu Rong, Zhang Lijuan, Tang Rong, Wan Xiaoqun, Ma Yuxiao, Zhen Wuyang, Gao Lei, Yan Gan-Xin. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. *Heart Rhythm.* 2009;6 (8):1156–62

(57) Ajiro Youichi, Hagiwara Nobuhisa, Kasanuki Hiroshi. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005;16 (1):45–51.

(58) Junttila M Juhani, Brugada Pedro, Hong Kui, Lizotte Eric, DE Zutter Marc, Sarkozy Andrea, Brugada Josep, Benito Begona, Perkiomaki Juha S, Mäkikallio Timo H, Huikuri Heikki V, Brugada Ramon. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008;19 (4):380–3.

(59) Brugada Pedro, Brugada Ramon, Mont Lluís, Rivero Maximo, Geelen Peter, Brugada Josep. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003;14 (5):455–7.

(60) Tada T, Kusano KF, Nagase S, et al. Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:56–61. Issue 1.

(61) Maury Philippe, Rollin Anne, Sacher Frédéric, Gourraud Jean-Baptiste, Raczka Franck, Pasquié Jean-Luc, Duparc Alexandre, Mondoly Pierre, Cardin Christelle, Delay Marc, Derval Nicolas, Chatel Stéphanie, Bongard Vanina, Sadron Marie, Denis Arnaud, Davy Jean-Marc, Hocini Méléze, Jaïs Pierre, Jesel Laurence, Haïssaguerre Michel, Probst Vincent. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2013;112 (9):1384–9.

(62) Letsas Konstantinos P, Weber Reinhold, Astheimer Klaus, Kalusche Dietrich, Arentz omas. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace.* 2010;12 (2):271–4.

- (63) Rudic, Schimpf, Veltmann, Doesch C, Tülümen, Schoenberg, Borggrefe, Papavassiliou eano. Brugada syndrome: clinical presentation and genotype-correlation with magnetic resonance imaging parameters. *Europace*. 2016;18 (9):1411–9.
- (64) Letsas Konstantinos P, Weber Reinhold, Astheimer Klaus, Mihas Constantinos C, Stockinger Jochem, Blum omas, Kalusche Dietrich, Arentz omas. Predictors of atrial tachyarrhythmias in subjects with type 1 ECG pattern of Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32 (4):500–5.
- (65) Nishii N, Ogawa M, Morita H, et al. SCN5A mutation is associated with early and frequent recurrence of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2010;74:2572–8.
- (66) Anguera et al. Shock reduction with long-term quinidine in patients with Brugada syndrome and malignant ventricular arrhythmia episodes. *JACC*, 66 (13) : 1653-1654.
- (67) Hermida Jean-Sylvain, Denjoy Isabelle, Clerc Jérôme, Extramiana Fabrice, Jarry Geneviève, Milliez Paul, Guicheney Pascale, Di Fusco Stefania, Rey Jean-Luc, Cauchemez Bruno, Leenhardt Antoine. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;43 (10):1853–60.
- (68) Belhassen Bernard, Glick Aharon, Viskin Sami. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004;110 (13):1731–7.
- (69) Belhassen Bernard, Rahkovich Michael, Michowitz Yoav, Glick Aharon, Viskin Sami. Management of Brugada Syndrome: irty- ree-Year Experience Using Electrophysiologically Guided erapy With Class 1A Antiarrhythmic Drugs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8 (6):1393–402.
- (70) Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, Farre G, Leenhardt A, Sanders P, Scavee C, Hsu LF, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S, Clementy J. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003; 108:925–928.
- (71) Nademanee Koonlawee, Veerakul Gumpanart, Chandanamattha Pakorn, Chaothawee Lertlak, Ariyachaipanich Aekarach, Jirasirojanakorn Kriengkrai, Likittanasombat Khanchit,

Bhuripanyo Kiertijai, Ngarmukos Tachapong. Prevention of ventricular brillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular out ow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123 (12):1270–9.

(72) Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after Implantation of Cardioverter-Defibrillator in Patients with Brugada Syndrome: A Multicenter Study - Part 2. *Circulation*. 2013; 128:1739–1747.

(73) Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, Geelen P, Wellens F, Spreeuwenberg MD, Brugada P. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *EurHeart J*. 2007; 28:334–344.

(74) Priori et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur. Heart J*. 2015 ; 36 (41) : 2793-2867.

(75) Conte G, Sieira J, Sarkozy A, de Asmundis C, Di Giovanni G, Chierchia GB, Ciconte G, Levinstein M, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, Saenen J, Saitoh Y, Pappaert G, Brugada P. Life-threatening ventricular arrhythmias during ajmaline challenge in patients with Brugada syndrome: incidence, clinical features, and prognosis. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1869

(76) Bordachar et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25:879–884.

(77) Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, Gardner M, Green MS, Gow R, Hamilton R, Harris L, Healey JS, Hodgkinson K, Honeywell C, Kantoch M, Kirsh J, Krahn A, Mullen M, Parkash R, Redfearn D, Rutberg J, Sanatani S, Woo A. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *Can J Cardiol*. 2011 Mar-Apr;27(2):232-45.

(78) Dobbels et al. Ventricular arrhythmia during ajmaline challenge for the Brugada syndrome. *Europace* ; 2016 ; 18 : 1501-1506.

(79) Kenichiro Yamagata et al. Genotype-Phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada Syndrome. A Japanese multicenter registry. *Circulation*. 2017 ; 135 :2255-2270.

(80) Junttila et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. 2008. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19 : 380-383.

(81) Smits et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome : Electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SNC5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002 ; 40 :350-356.

(82) Gandjbakhch E, Fressart V, Duthoit G, Marquié C, Deharo JC, Pousset F et al. Malignant response to ajmaline challenge in SCN5A mutation carriers : experience from a large familial study. *Int J Cardiol*. 2014 ; 172 :256-8.

(83) Poli S, Toniolo M, Maiani M, Zanuttini D, Rebellato L, Vendramin I, Dametto E, Bernardi G, Bassi F, Napolitano C, Livi U, Proclemer A. Management of untreatable ventricular arrhythmias during pharmacologic challenges with sodium channel blockers for suspected Brugada syndrome. *Europace*. 2017

(84) Batcharov, Govindan, Camm, Behr. Significance of QRS prolongation during diagnostic ajmaline test in patients with suspected Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2009 ; 6 :625-31.

(85) Gasparini et al. Flecainide test in Brugada Syndrome : a reproducible but risky tool. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 ;26 :338-41.

RESUME

Introduction. Le syndrome de Brugada est une canalopathie cardiaque héréditaire rare associée à un risque de mort subite chez de jeunes adultes. L'importance du diagnostic et de la stratification du risque d'événement cardiaque chez ces patients est primordiale. Le test pharmacologique de provocation par Ajmaline ou Flécaïne est la seule méthode diagnostique pour ceux n'ayant pas un aspect ECG typique (de type 1). Certains patients ont une réponse explosive au test avec un élargissement majeur des QRS corrélé au risque de survenue d'arythmie ventriculaire maligne au cours du test. L'objectif de l'étude est de décrire les caractéristiques de ces patients et d'identifier les facteurs de risque d'une telle réponse.

Matériel et méthodes. Tous les patients adultes ayant eu un test de provocation positif entre 2000 et 2016 au sein de l'hôpital cardiologique de Bordeaux ont été inclus. Deux groupes ont été constitués : le groupe B regroupe les patients avec élargissement des QRS >30% au cours du test et le groupe A est constitué de tous les autres tests positifs. Les antécédents, paramètres ECG pré test et per test ont été recueillis ainsi que les résultats des potentiels tardifs ventriculaires, de la stimulation ventriculaire programmée au cours de l'exploration électrophysiologique et de la recherche d'une mutation SCN5A lorsqu'ils ont été réalisés.

Résultats. 155 patients ont été inclus : 95 patients (61%) dans le groupe A et 60 patients (39%) dans le groupe B. L'âge moyen est de 46.4 ± 14 ans et 70% sont des hommes.

Les patients du groupe B ont des caractéristiques cliniques et paramètres ECG pré test similaires aux autres patients en dehors d'une proportion inférieure de présentation pour antécédent de syncope. Au cours du test, les patients du groupe B ont un élargissement significativement supérieur de l'espace PR par rapport aux autres patients. 2 patients du groupe B ont présenté une arythmie ventriculaire soutenue après l'élargissement majeur des QRS. Le seul facteur prédictif d'une réponse majeure statistiquement significatif en analyse multivariée, est la présence d'une mutation SCN5A.

Conclusion. Le géotypage est un enjeu majeur dans la prise en charge des patients Brugada devant la mise en évidence d'un lien entre la présence de la mutation et l'effet pro arythmique supérieur sous bloqueurs du canal sodique. Cette étude bien que limitée par son caractère rétrospectif semble apporter de nouveaux éléments pour cette hypothèse. En pratique, une vigilance accrue lors de la réalisation du test est nécessaire et une éventuelle adaptation du protocole pourrait être discutée chez ces patients si les résultats sont confirmés par d'autres études prospectives.

Mots-clés : syndrome de Brugada, bloqueurs du canal sodique, Ajmaline, Flecaïne, arythmies ventriculaires, mutation SCN5A.

Brugada syndrome : Characteristics and predictors for a malignant response to ajmaline or flecainide.

Aims. The Brugada syndrome is a genetic disease characterized by an elevated risk of sudden cardiac death in young age. The identification of this patients and high risk subjects remains a challenge. Provocation testing with sodium channel blockers such as ajmaline or flecainide are used to unmask the diagnostic type 1 Brugada electrocardiogram pattern. Sodium blocker infusion can lead to severe QRS prolongation and proarrhythmic effects. The aim of this study is to evaluate the clinical and electrocardiographic characteristics of these patients and identify predictors for a malignant response to intravenous challenge.

Methods. All patients who underwent a positive challenge between 2000 and 2016 in our institution were included and two groups were established : group B included patients with QRS prolongation >30% and group A included all others positive challenge. Clinical characteristics and electrocardiographic parameters before and during challenge were collected as results of ventricular late potentials, programmed electrical stimulation and SCN5A gene mutation.

Results. 155 consecutive patients were included : 95 patients (61%) in group A and 60 patients (39%) in group B. Mean age was 46.4 ± 14 years and 70% were men. Patients from group B had similar clinical and electrocardiographic characteristics. Only syncope occurrence was lower in this group. During the challenge, group B had a significantly higher PQ interval widening than others. Two patients from group B experimented sustained ventricular arrhythmia after major QRS prolongation. Only mutation in the SCN5A gene was predictor for a malignant response. All others clinicals and electrocardiographic characteristics failed to be consistent predictors.

Conclusion. Genetic screening is usefulness in Brugada patients. Proarrhythmic effect of ajmaline or flecainide are more frequently observed in SCN5A mutations carriers. Our study support this hypothesis and provocation testing must be performed with cautious concerning this patients. Larger prospectives studies must be done to confirm this results and lead to an adaptative provocation testing protocol for SCN5A mutations carriers.

Keywords : Brugada syndrome, Sodium channel blocker challenge, Ajmaline, Flecainide, Ventricular arrhythmias, SCN5A mutation.