

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 120

T H E S E

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Par

Antoine ANDORIN
Né le 02 mai 1986 à Poitiers (86)

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2015

**ETUDE QUIDAM
EVALUATION DE L'INTERET D'UN TRAITEMENT PAR HYDROQUINIDINE POUR LA
PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE BRUGADA A
RISQUE RYTHMIQUE ELEVE ET IMPLANTES D'UN DEFIBRILLATEUR**

Président : Monsieur le Professeur Hervé LE MAREC

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent PROBST

Remerciements

Aux membres du jury,

A Mr le Professeur Hervé LE MAREC,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury.

A Mr le Professeur Vincent PROBST

Merci de m'avoir confié ce travail ainsi que celui de mon mémoire, et de m'avoir aidé à mener ces projets à terme. Merci de m'avoir aidé dans la réalisation de mon Master 2 outre Manche.

A Mr le Professeur Dominique BABUTY

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury.

A Mme le Docteur Aude SOLNON

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta sympathie et ta disponibilité, dès mon arrivé au 2^{ème} sud il y a maintenant presque 5 ans. Merci pour ces discussions musicales toujours pleines de découverte.

Dans l'ordre d'apparition ...

A Julien, compagnon de route durant ces 5 dernières années. Pour la suite, voir plus bas ...

A toute l'équipe du 2^{ème} sud

Au Dr Gilles LANDE, pour m'avoir fait découvrir et aimer la rythmologie dès le 1^{er} semestre.

Au Dr Aurélie LONGUEVILLE-JAAFAR, pour avoir été mon premier « chef », m'avoir supporté et aidé à passer le cap du début difficile de l'internat.

A toute la cardiologie vendéenne

Pour ces 12 mois passés ensemble, pour votre accueil plus que sympathique, pour votre bonne humeur toujours constante, pour votre ouverture d'esprit envers un ressortissant Mayennais du sud. Un merci tout particulier, dans l'ordre alphabétique, aux :

Dr Olivier BARON, castrogontérien de cœur, d'âme et d'esprit, multiple vainqueur du stent d'or et comme moi, ancien de Victor Hugo,

Dr Olivier BILLON, pour m'avoir initié avec patience et savoir-faire à la rythmologie interventionnelle et m'avoir fait découvrir avec joie les Chamonix®,

Dr Emmanuel BOIFFARD, pour les nombreuses visites en sa compagnie, où cardiologie et humour se mélangent sans cesse, ainsi qu'aux autres visites, celles du niveau -1 de sa résidence yonnaise,

Dr Guillaume TURLOTTE, qui compatit tout particulièrement à mon hypertension vagale. Merci pour cette chaise qui m'a été bien utile lors de ma première tentative de drainage péricardique,

Dr Laurent ORION, chef du meilleur service du 1^{er} CHD de France !

Merci également aux Drs Bernadette ZENINARI, Olivier N'GUYEN, Damien LIPP, Claire FEDERSPIEL, Georges HADDAD et Driss MOUHOUB

A toute l'équipe du 2^{ème} est de l'époque

Au Dr Jean-Pierre GUEFFET, pour sa sympathie et son grand sens clinique. Pour m'avoir beaucoup appris sur l'insuffisance cardiaque, mais aussi sur la rythmologie « le meilleur anti-arythmique, c'est le lasilix !»

Au Dr Caroline CUEFF, pour sa rigueur dans la formation à la maîtrise de la sonde d'échographie, pour son attachement aux festivals bretons, malgré son égarement à quelques spectacles du Zénith.

Au Dr Julie ROY-GIOCOSA, pour l'instauration des tenues réglementaires le vendredi.

Au Dr Fanny VALLEIX-TERRUIN, pour sa sympathie, sa bonne humeur.

Aux explorateurs

Au Dr Aurélie DUSSAUGE-PATTIER, pour ses 140W atteints et sa maîtrise de la pente VE/VCO2.

A toute la dream-team de l'USIC

Au Dr Hervé POULIQUEN, grand instaurateur du concours international de dégustation de chouquettes, sauveteur d'internes pris dans la tempête de l'USIC nantaise. Retrouvé avec grand plaisir en terre vendéenne.

Au Dr Jérôme SASSIER, pour son aide dans l'innovation des voies d'abord de drainage pleural.

Au Dr Vincent LETOCART, pour sa sympathie, sa disponibilité, ses conseils avisés.

A Arnaud ETIENNEY, co-interne parisien, mais tout de même 1/8 mayennais, venu se perdre en province et qui a bien failli y rester, en province...

Merci pour ces 6 mois, intenses souvent, difficiles parfois, mais toujours agréables.

A tous les gens rencontrés durant cette année de Master 2 passée entre Paris et le St George's Hospital

To Dr Elijah R. BEHR, To Carrie Victor SMITH, To Timothy GAYDON (my favourite, cause only, welsh flatmate), To Sip DINKLA, my dutch fellow friend, A Aurélie, A Vincent, A Amir.

A toute la pédiatrie et à la cardiologie congénitale

Au Dr Matthias LACHAUD, co-interne devenu chef, merci pour le partage de tes connaissances en cardiologie pédiatrique et congénitale.

Au Dr Quentin HAUET, merci pour tes connexions avec le monde de l'orthopédie.

Au Pr Véronique GOURNAY, pour m'avoir accueilli avec sympathie dans son service.

Au Drs Nadir BENBRIK et Bénédicte ROMEFORT.

A tout ceux qui n'ont pas été « officiellement » mes chefs, hormis de garde, mais qui comptent quand même !

Au Dr Laurianne LE GLOAN, pour sa sympathie, sa disponibilité, ses lunettes plombées très tendance en salle de KT pédiatrique, et pour m'avoir fait découvrir les cardiopathies congénitales.

Au Dr Jean-Baptiste GOURRAUD, pour son soutien dans mes différents projets, pour ses relectures attentives.

Au Dr Philippe JAAFAR, citoyen d'honneur de la Mayenne, pour sa bonne humeur permanente au CHU comme en dehors, son attachement à la bonne musique et aux pizzas lors des longs dimanches de garde.

Au Dr Magali MICHEL.

Table des Matières

| | |
|--|-----------|
| Remerciements | 2 |
| Tables des Figures | 8 |
| Tables des Tableaux | 10 |
| Abréviations | 11 |
| Résumé | 12 |
| Abstract | 13 |
| 1. Introduction | 14 |
| 2. Etat des connaissances | 15 |
| 2.1. Syndrome de Brugada : généralités | 15 |
| 2.1.1. <i>Historique</i> | 15 |
| 2.1.2. <i>Une nouvelle entité nosologique : le Syndrome de Brugada</i> | 16 |
| 2.1.3. <i>Epidémiologie</i> | 18 |
| 2.1.4. <i>Critères diagnostiques</i> | 21 |
| 2.1.5. <i>Histoire naturelle et stratification rythmique</i> | 22 |
| 2.2. Physiopathologie du Syndrome de Brugada | 27 |
| 2.2.1. <i>Le Potentiel d'Action myocardique</i> | 27 |
| 2.2.2. <i>Le courant potassique sortant transitoire : I_{to}</i> | 28 |
| 2.2.3. <i>Courant I_{to} : la théorie de la repolarisation (2)</i> | 30 |
| 2.2.4. <i>L'hypothèse de la dépolarisation</i> | 33 |
| 2.2.5. <i>Anomalies de dépolarisation ou de repolarisation ?</i> | 36 |
| 2.2.6. <i>Génétique du Syndrome de Brugada</i> | 38 |
| 2.3. La quinidine | 40 |
| 2.3.1. <i>Mécanismes d'actions et efficacité expérimentale</i> | 40 |
| 2.3.2. <i>Efficacité clinique empirique</i> | 43 |
| 2.3.3. <i>Effets secondaires et disponibilité</i> | 45 |
| 2.3.4. <i>Autres thérapeutiques médicamenteuses</i> | 46 |
| 2.4. Recommandations actuelles de prise en charge des patients porteurs d'un Syndrome de Brugada | 47 |
| 2.4.1. <i>Le Défibrillateur Automatique Implantable</i> | 47 |
| 2.4.2. <i>Thérapeutiques non-invasives</i> | 48 |
| 2.5. Défibrillateur Automatique Implantable et Syndrome de Brugada | 49 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.5.1. | <i>Chocs inappropriés</i> | 50 |
| 2.5.2. | <i>Rupture de sondes de défibrillation</i> | 51 |
| 2.5.3. | <i>Retentissement psychologique</i> | 51 |
| 2.6. | Justification de l'étude..... | 51 |
| 2.7. | Objectifs de l'étude | 53 |
| 2.7.1. | <i>Objectif principal</i> | 53 |
| 2.7.2. | <i>Objectifs secondaires</i> | 53 |
| 3. | Matériels et Méthodes | 54 |
| 3.1. | Caractéristiques générales de l'étude..... | 54 |
| 3.2. | Population de l'étude..... | 54 |
| 3.2.1. | <i>Critères d'éligibilité</i> | 54 |
| 3.2.2. | <i>Critères d'exclusions</i> | 55 |
| 3.2.3. | <i>Centres d'inclusion et objectifs de recrutements</i> | 55 |
| 3.3. | Critères de jugement..... | 55 |
| 3.3.1. | <i>Critère de jugement principal</i> | 55 |
| 3.3.2. | <i>Critères de jugement secondaires</i> | 56 |
| 3.4. | Protocole de l'étude..... | 56 |
| 3.4.1. | <i>Visite d'inclusion : recherche d'hypersensibilité à l'hydroquinidine</i> | 56 |
| 3.4.2. | <i>Titration de la posologie optimale d'hydroquinidine</i> | 57 |
| 3.4.3. | <i>Visite de randomisation et de suivi lors de l'étude</i> | 58 |
| 3.4.4. | <i>Visite additionnelle</i> | 58 |
| 3.4.5. | <i>Critères de sortie de l'étude</i> | 60 |
| 3.4.6. | <i>Mesures ECG additionnelles</i> | 60 |
| 3.5. | Analyses Statistiques | 61 |
| 3.5.1. | <i>Calcul du nombre de sujets nécessaires</i> | 61 |
| 3.5.2. | <i>Analyses en sous-groupes</i> | 62 |
| 3.5.3. | <i>Tests Statistiques</i> | 62 |
| 3.6. | Considérations éthiques..... | 62 |
| 4. | Résultats | 63 |
| 4.1. | Déroulement de l'étude et caractéristiques des patients | 63 |
| 4.1.1. | <i>Déroulement de l'étude</i> | 63 |
| 4.1.2. | <i>Caractéristiques démographiques, cliniques et électrocardiographiques</i> | 66 |
| 4.2. | Résultats Cliniques | 67 |
| 4.2.1. | <i>Critère de jugement principal : délai avant choc approprié</i> | 67 |
| 4.2.2. | <i>Troubles du rythme supra-ventriculaire</i> | 68 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.3. <i>Autres critères de jugement secondaires</i> | 68 |
| 4.2.4. <i>Effets Indésirables</i> | 69 |
| 4.3. Test à l'hydroquinidine..... | 70 |
| 4.3.1. <i>Posologie et hydroquinidinémie</i> | 70 |
| 4.3.2. <i>Effets électrocardiographiques de la prise aiguë d'hydroquinidine</i> | 70 |
| 4.4. Effets électrocardiographiques de la prise d'hydroquinidine au long cours..... | 72 |
| 4.5. Comparaison des effets électrocardiographiques à court et long terme de l'hydroquinidine..... | 75 |
| 5. Discussion | 76 |
| 5.1. Arrêt prématurée de l'étude..... | 76 |
| 5.2. Principaux résultats électrocardiographiques..... | 78 |
| 5.3. Avenir de l'hydroquinidine | 79 |
| 6. Conclusion | 80 |
| 7. Références | 81 |
| 8. Annexes | 92 |
| 8.1. Annexe 1 : Contre-indications et précautions d'emploi à l'utilisation d'hydroquinidine, d'après les RCP de l'ASNM (129) | 92 |
| 8.2. Annexe 2 : Effets indésirables secondaires à l'utilisation d'hydroquinidine, d'après les RCP de l'ASNM (129) | 93 |
| 8.3. Annexe 3 : Avis du Comité de Protection des Personnes du CHU d'Angers..... | 94 |

Tables des Figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Electrocardiogramme enregistré en 1954 et décrit par les auteurs comme une variante de la normale | 16 |
| Figure 2 : Electrocardiogramme du patient n°8..... | 17 |
| Figure 3 : Aspects électrocardiographiques confirmant (type 1) ou suspects (type 2 et 3) d'un Syndrome de Brugada | 18 |
| Figure 4 : Répartition mondiale de la prévalence de l'aspect électrocardiographique des types 1, 2 et 3 du Syndrome de Brugada | 20 |
| Figure 5 : Aspect électrocardiographique à l'état basal (gauche) et 5 minutes après l'injection intraveineuse d'ajmaline 1mg/kg (droite), démasquant un aspect de type 1 | 21 |
| Figure 6 : Pourcentage d'événements (fibrillation ventriculaire ou choc approprié par le DAI) chez les patients asymptomatiques porteurs d'un Syndrome de Brugada, selon l'aspect électrocardiographique de type 1 spontané (graphique A) ou induit (graphique B) | 23 |
| Figure 7 : Taux d'évènement en fonction du résultat de l'EEP chez les patients asymptomatiques (A) et aux antécédents de syncope (B)..... | 26 |
| Figure 8 : Le Potentiel d'Action myocardique et les principaux courants ioniques impliqués sortants (rouge) et entrants (bleu) | 28 |
| Figure 9 : PA myocardique épicaudique et endocaudique expliquant la formation du point J sur l'électrocardiogramme..... | 29 |
| Figure 10 : Représentation schématique des modifications de PA aboutissant à l'aspect électrocardiographique du Syndrome de Brugada..... | 30 |
| Figure 11 : Bases physiopathologiques de l'hétérogénéité de repolarisation supposée à l'origine du substrat arythmogène dans le Syndrome de Brugada..... | 32 |
| Figure 12 : Bases électrophysiologiques supposées au développement d'arythmies par réentrée de phase 2 dans le Syndrome de Brugada | 32 |
| Figure 13 : Aspect électrocardiographique du Syndrome de Brugada expliqué par l'existence de délai de conduction dans la chambre de chasse ventriculaire droite | 34 |
| Figure 14 : Electrocardiogramme enregistré en début (gauche) puis fin (droite) de procédure d'ablation de la partie antérieure épicaudique de la chambre de chasse ventriculaire droite..... | 35 |
| Figure 15 : Réentrées cachées de phase 2 à l'origine de potentiels tardifs et d'électrogrammes fractionnés au cours du Syndrome de Brugada | 37 |
| Figure 16 : Effet de la quinidine sur la restauration du dôme du PA après ajout de pinacidil..... | 41 |
| Figure 17 : Effet de la quinidine sur le mécanisme supposé à l'origine des troubles du rythme ventriculaire dans le Syndrome de Brugada | 42 |

| | |
|---|----|
| Figure 18 : Effet de la quinidine sur les troubles de repolarisation potentiellement impliqués dans les réentrées de phase 2, les potentiels tardifs et électrogrammes fractionnés associés au Syndrome de Brugada..... | 43 |
| Figure 19 : Régression de l'aspect électrocardiographique après introduction d'un traitement par quinidine chez un patient suivi pour un Syndrome de Brugada | 45 |
| Figure 20 : Recommandations concernant l'indication d'implantation d'un DAI chez les patients atteints de Syndrome de Brugada | 48 |
| Figure 21 : Déroulement de l'étude après randomisation et conduite à tenir en cas de survenue d'un choc par le DAI | 59 |
| Figure 22 : Diagramme de flux de l'étude..... | 65 |

Tables des Tableaux

| | |
|---|----|
| Table 1 : Répartition des patients randomisés selon leur centre hospitalier de provenance | 66 |
| Table 2 : Caractéristiques cliniques de l'ensemble de la population et selon le type de sous-groupe 66 | |
| Table 3 : Caractéristiques électrocardiographiques de l'électrocardiogramme d'inclusion de l'ensemble de la population et selon le type de sous-groupe..... | 67 |
| Table 4 : Caractéristiques électrocardiographiques du patient ayant reçu les deux chocs appropriés lors de l'étude | 68 |
| Table 5 : Troubles du rythme supra-ventriculaire selon la prise d'hydroquinidine ou de placebo | 68 |
| Table 5 : Effets indésirables (EI) selon la prise d'hydroquinidine ou de placebo | 70 |
| Table 7 : Posologie et hydroquinidinémie lors de la titration de l'hydroquinidine | 70 |
| Table 8 : Paramètres électrocardiographiques standards mesurés avant et 3 heures après la prise d'hydroquinidine, selon les sous-groupes de patients | 71 |
| Table 9 : Tpe, Tpe/QTc, Tpe max et Tpe dispersion mesurés avant et 3 heures après la prise d'hydroquinidine. | 72 |
| Table 10 : Paramètres électrocardiographiques standards mesurés sous traitement placebo et sous hydroquinidine au long cours, selon les sous-groupes de patients | 73 |
| Table 11 : Tpe, Tpe/QTc, Tpe dispersion et Tpe max selon la prise au long cours d'hydroquinidine ou de placebo | 74 |
| Table 12 : Surélévation du point J selon la prise au long cours d'hydroquinidine ou de placebo..... | 74 |
| Table 13 : Paramètres électrocardiographiques standards, Tpe, Tpe/QT, Tpe dispersion et Tpe max selon la prise à court ou long terme d'hydroquinidine | 75 |

Abréviations

DAI : Défibrillateur Automatique Implantable

ECG : ElectroCardioGramme

EEP : Exploration Electro-Physiologique

FV : Fibrillation Ventriculaire

PA : Potentiel d'Action

RCP : Résumé Caractéristique Produit

TV : Tachycardie Ventriculaire

Résumé

Introduction : Depuis la première description du Syndrome de Brugada en 1992, la compréhension des mécanismes physiopathologiques n'a cessé de progresser. Si l'identification des patients à haut risque rythmique s'est précisée, seule l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) permet actuellement de diminuer l'incidence de la mort subite au prix de fréquentes complications. Basée sur des données expérimentales et cliniques, l'hydroquinidine semble être une alternative médicamenteuse pour la prévention des troubles du rythme ventriculaire et de la mort subite dans cette population mais son efficacité reste à démontrer.

Matériel et Méthodes : Cinquante patients ont été inclus dans cette étude multicentrique, nationale, randomisée, en double aveugle. Le traitement par hydroquinidine ou placebo était évalué durant deux phases de 18 mois chacune, en cross-over.

Résultats : Vingt-six (52%) patients ont mené à terme l'ensemble des deux phases. Trente-quatre (68%) patients ont présenté des effets indésirables, principalement digestifs, directement imputables à l'hydroquinidine dont 13 ont nécessité l'arrêt du traitement. Seul un choc approprié par un DAI, une fibrillation ventriculaire spontanément résolutive et un choc inapproprié sont survenus en l'absence de traitement par hydroquinidine. Aucun de ces événements n'a eu lieu sous hydroquinidine. A la vue du faible nombre d'évènements aucune analyse statistique n'a pu être effectuée. L'hydroquinidine, prise à court ou long terme, allongeait significativement les intervalles QT, QTc, Tpe et Tpe max sans modifier l'élévation du point J ni le rapport Tpe/QTc. Lors d'un traitement au long cours, le QTc était significativement plus allongé que lors d'un traitement à court terme, sans modification des autres paramètres électrocardiographiques.

Conclusion : Le grand nombre d'effets indésirables de l'hydroquinidine et le faible nombre d'évènements rythmiques chez les patients porteurs d'un Syndrome de Brugada apparaissent peu compatibles avec la réalisation de larges études démontrant son efficacité dans le Syndrome de Brugada. L'hydroquinidine semble entraîner un allongement et une augmentation de la dispersion de la repolarisation, avec des effets qui paraissent être similaires que ce soit lors d'un traitement à court terme en aigu ou à long terme de façon chronique. Ces résultats ne doivent pas empêcher la prescription d'hydroquinidine, notamment dans les situations d'urgences d'orages rythmiques.

Abstract

Introduction: Since the first publication in 1992 of the so-called Brugada Syndrome, our understanding in pathophysiological mechanisms has improved and high-risk patients are now better identified. Only an implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation is effective to decrease the incidence of sudden cardiac death in this population, but with frequent side effects. Based on experimental and clinical data, hydroquinidine seems to be a promising alternative for the management of ventricular arrhythmia and sudden death in this population but still need to be evaluated.

Material and Methods: Fifty patients were included in this French multicentric, randomised, double blind study. Hydroquinidine or placebo treatment was evaluated during two phases, of 18 months each, in this cross-over study.

Results: Twenty-six (52%) patients completely ended the whole study. Thirty-four (68%) presented side effects, mainly gastrointestinal, related to the hydroquinidine treatment in whom 13 had to stopped the treatment. Only one appropriate shock by the ICD, one ventricular fibrillation with spontaneous resolution and one inappropriate shock occurred in the absence of hydroquinidine therapy during the study. On hydroquinidine, not one of these events occurred. No statistical analysis could have been done, regarding this low number of arrhythmic events. Hydroquinidine, at short or long-term, significantly lengthen QT interval, QTc, Tpe and Tpe max without any changes induced on J-point elevation nor Tpe/QTc ratio. QTc interval was significantly longer during long than short-term treatment without any other effect on ECG parameters.

Conclusion: High number of hydroquinidine side effects and low number of arrhythmic events tend to give difficulties to conduct large studies to prove its efficiency in Brugada Syndrome. Hydroquinidine seems to lengthen and increase the repolarisation dispersal, with electrocardiographic effects, which seem to be generally similar during short and long-term treatment. These considerations should no stop its use in daily clinical practice, especially in management of electrical storms.

1. Introduction

La description, il y a plus de vingt ans par les frères Brugada (1), d'un syndrome aux caractéristiques électrocardiographiques singulières, a permis d'expliquer la survenue d'une partie des morts subites du sujet jeune apparemment sain. La reconnaissance d'un aspect électrocardiographique spécifique en dehors de toute cardiopathie structurelle a confirmé l'existence d'une entité nosologique propre d'anomalie électrique cardiaque isolée prédisposant aux troubles du rythme ventriculaires graves, qui a alors pris le nom de Syndrome de Brugada.

Fondée sur des hypothèses physiopathologiques d'anomalies des courants ioniques cardiaques repolarisants ou dépolarisants, la mise en évidence d'anomalies génétiques n'a permis d'élucider qu'une partie des mécanismes de ce syndrome. De nombreuses zones d'ombres subsistent et diverses théories s'affrontent toujours sur les mécanismes électrophysiologiques à l'origine de l'aspect électrocardiographique et des troubles du rythme ventriculaire. Les grandes variabilités inter et intra-individuelles restent en effet largement inexplicables sur le plan physiopathologique.

Tout l'enjeu de la prise en charge de cette pathologie repose sur l'identification de ce haut risque rythmique afin de proposer aux patients une solution thérapeutique adaptée permettant de prévenir la mort subite. La seule, à l'heure actuelle, ayant démontrée son efficacité reste le Défibrillateur Automatique Implantable (DAI). Cependant, son implantation n'est pas sans retentissement, qu'il soit physique ou psychologique, tout particulièrement dans cette population jeune, active et sans comorbidité associée.

La recherche d'une alternative efficace et sans risque reste donc d'actualité. Plusieurs études expérimentales (2) soulignent une efficacité potentielle de l'hydroquinidine. Ces données ont été renforcées par la publication de séries de cas semblant confirmer l'action de cette molécule. Cependant, jusqu'à lors aucune étude randomisée n'avait été menée pour essayer d'en apporter formellement la preuve.

2. Etat des connaissances

2.1.Syndrome de Brugada : généralités

2.1.1. Historique

Dans le sud-est Asiatique, les populations locales ont constaté, que de jeunes adultes, préférentiellement des hommes, mourraient subitement la nuit. De nombreux rapports, dès les années 1940, ont fait état de ce phénomène qui prenait alors différentes dénominations selon la région : *bangugot* aux Philippines, *laitai* au nord-est de la Thaïlande ou *pokkuri* au Japon. Le mot *bangugot*, provenant d'un dialecte philippin le Tagalog, signifie « se lever et gémir en dormant » et était utilisé pour décrire cauchemars et démons nocturnes (3).

Les populations Hmong, originaires des régions montagneuses entre le sud-est de la Chine et le nord du Vietnam et du Laos, rattachaient ces morts subites à l'action d'un esprit malin, le *dab tsuam*, pouvant prendre l'apparence d'une femme, jalouse, venant rendre visite aux hommes durant la nuit. Ceux-ci tentaient alors de tromper le mauvais esprit en se déguisant la nuit en femme, malheureusement sans succès.

Après la chute de Vientiane en 1975 (4), de nombreux Hmong, qui avaient soutenus les Etats-Unis durant la guerre du Vietnam, ont fui et trouvé refuge aux Etats-Unis ainsi qu'en Thaïlande. Les autorités américaines ont alors été surprises de constater dans ces populations un taux très élevé de mort subite touchant tout particulièrement les jeunes hommes (5). Des observations identiques ont été faites chez les réfugiés Hmong vivant en Thaïlande (6). C'est également à la même période que de nombreuses morts subites parmi de jeunes travailleurs en bâtiments Thaïlandais à Singapour ont été rapportées (7). Ce phénomène, à la fois surprenant et incompris, a été baptisé le « *Sudden Unexplained Death Syndrome* » et classé parmi le spectre des fibrillations ventriculaires idiopathiques.

Dès 1953, Osher et Wolff (8) décrivent un aspect électrocardiographique associant un bloc de branche droit suivi d'une élévation du segment ST et d'une inversion de l'onde T dans les dérivations précordiales. Devant l'absence d'évolutivité électrocardiographique constatée et de symptômes associés, ils avaient alors considéré cette curiosité, semblant pour eux mimer l'aspect d'une ischémie myocardique aigue, comme une variante de la normale. De nombreuses publications ont continué par la suite à décrire cet aspect (*Figure 1*) sans pour autant le rattacher à une quelconque pathologie ou symptomatologie (9,10).

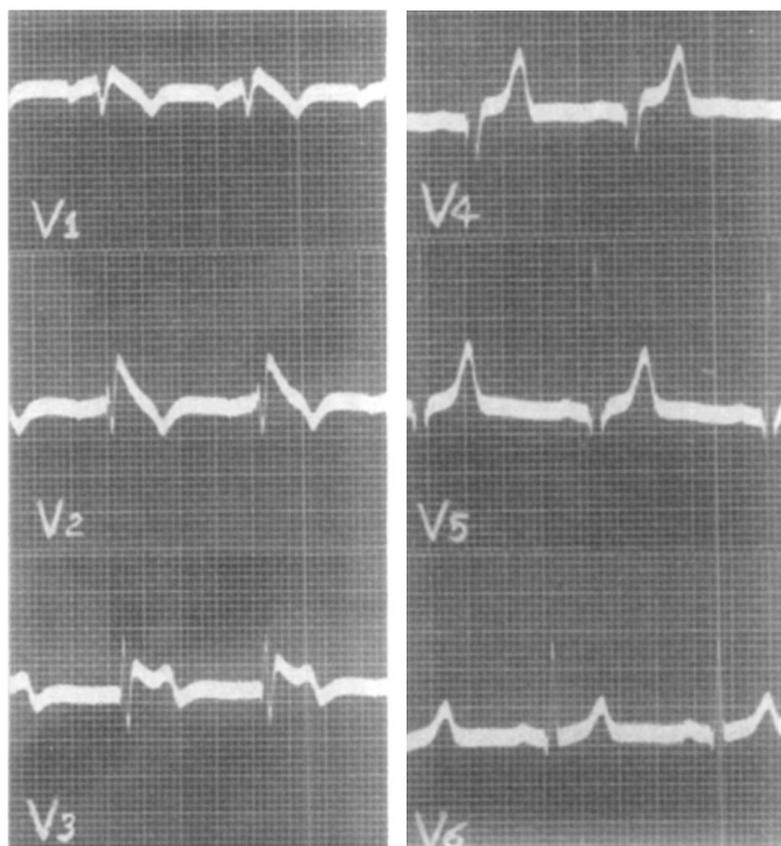


Figure 1 : Electrocardiogramme enregistré en 1954 et décrit par les auteurs comme une variante de la normale, d'après Edeiken (9)

Quelques décennies plus tard, Martini (11) a publié la description de six patients aux antécédents de fibrillation ventriculaire classée comme idiopathique. La réalisation de nombreux examens complémentaires avait permis de conclure chez eux à la présence d'anomalies structurelles du ventricule droit. Un de ces six patients présentait un aspect de bloc de branche droit associé à un sus-décalage du segment ST, qu'il a considéré alors comme témoin de ces anomalies structurelles ventriculaires droites. Ce n'est que quelques années plus tard que les frères Brugada feront de cet aspect électrocardiographique spécifique une nouvelle entité clinique (1).

2.1.2. Une nouvelle entité nosologique : le Syndrome de Brugada

En 1992, les frères Pedro et Joseph Brugada (1) publient la description de huit patients, sans cardiopathie structurelle sous-jacente, aux antécédents de mort subite récupérée et au phénotype électrocardiographique singulier. L'aspect qu'ils décrivent est celui d'un bloc de branche droit avec sus-décalage persistant du segment ST (*Figure 2*).

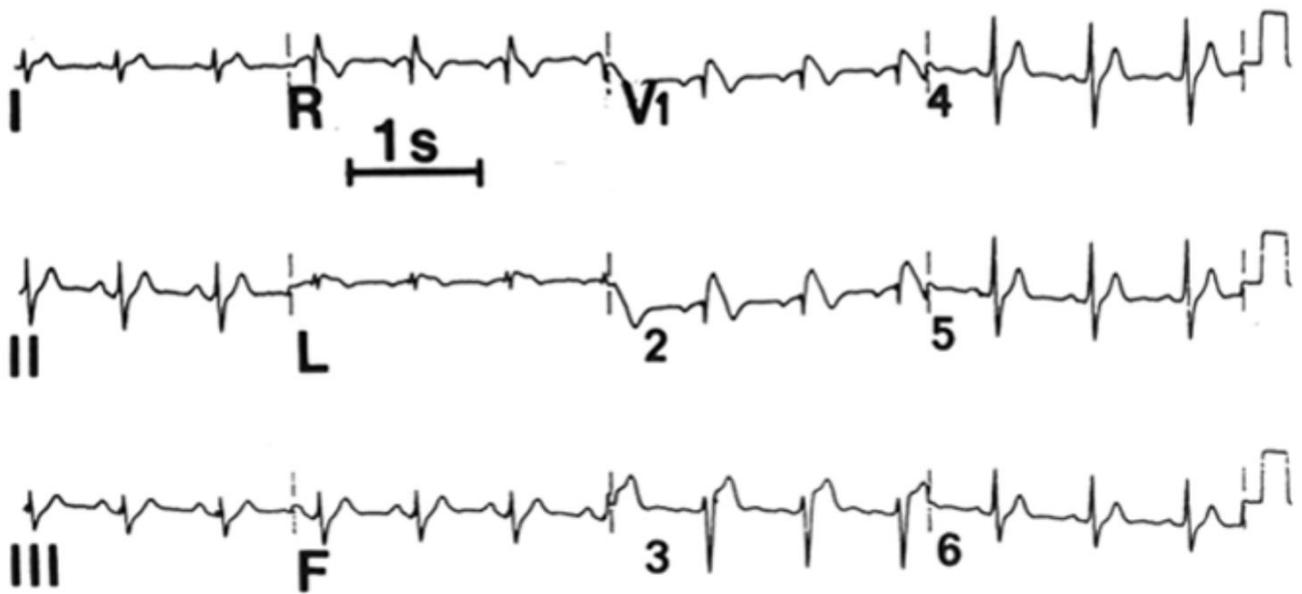


Figure 2 : Electrocardiogramme du patient n°8, d'après Brugada et Brugada (1)

Suite à cette publication, de nombreux auteurs rapportent des situations similaires et commencent à utiliser le terme éponyme de Syndrome de Brugada pour les décrire (12,13). Quelques années plus tard cette appellation devient largement utilisée et adoptée par l'ensemble de la communauté scientifique et médicale.

Différents aspects électrocardiographiques, confirmant ou faisant suspecter un Syndrome de Brugada, ont été décrits historiquement et sont classés selon trois types (*Figure 3*) :

- Type 1 ou « coved type », définit par une sur-élévation du point J ou du segment ST d'au moins 2mm (ou 0,2 mV) à son pic, suivie d'une onde T négative sans (ou avec légère) séparation iso-électrique,
- Type 2 ou « saddle-back type », définit par une sur-élévation du point J d'au moins 2mm, donnant naissance à un segment ST progressivement descendant (mais restant à au moins 1mm au-dessus de la ligne iso-électrique) suivi d'une onde T positive ou diphasique,
- Type 3, définit par une sur-élévation du segment ST dans les dérivation précordiales droites mais n'ayant les critères des types 1 ou 2.

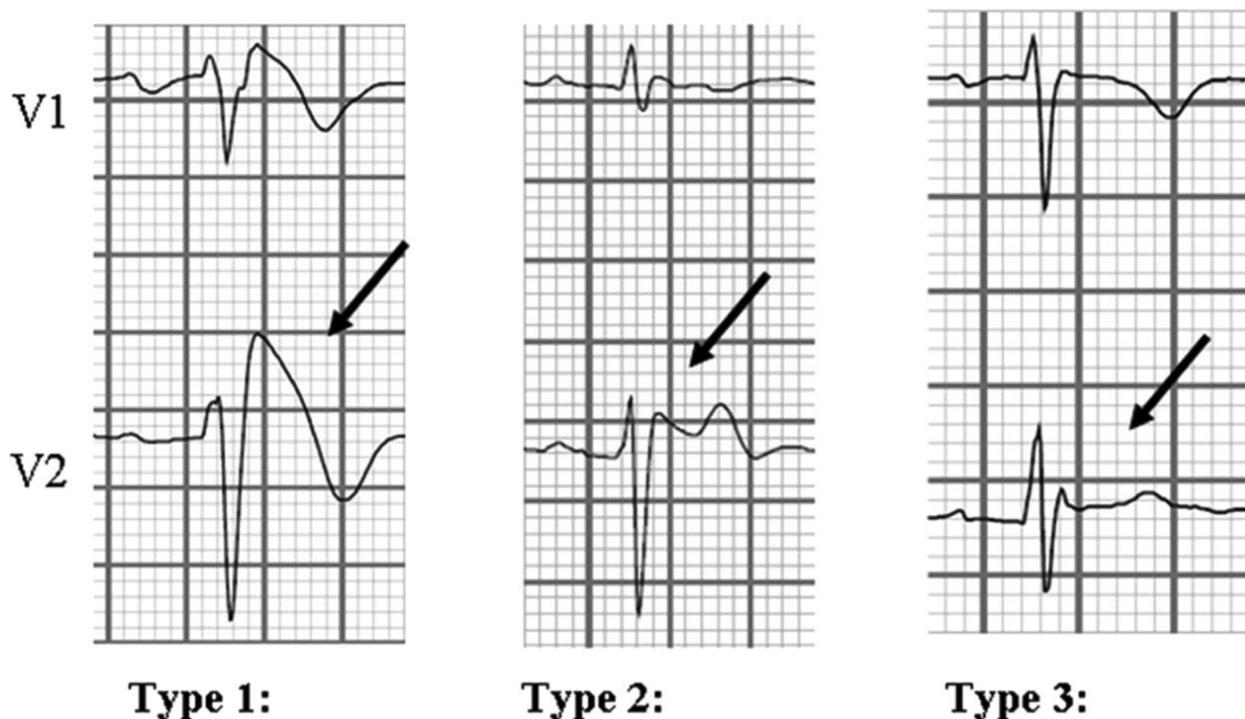


Figure 3 : Aspects électrocardiographiques confirmant (type 1) ou suspects (type 2 et 3) d'un Syndrome de Brugada, d'après Misuzawa et Wilde (14)

Ces aspects sont sujets à une très grande variabilité temporelle, les trois types pouvant être présents d'un jour à l'autre chez le même individu. Certains facteurs extérieurs comme les anti-arythmiques, les variations de tonus adrénergique (15) ou la fièvre (16,17) peuvent moduler, démasquer et majorer l'aspect électrocardiographique.

Le « *Sudden Unexplained Death Syndrome* », qui posait question en Asie depuis de nombreuses années, a pu être rattaché au Syndrome de Brugada par l'analyse des caractéristiques électrocardiographiques de patients thaïlandais que Nademanee (18) a réalisé. Ces liens entre les deux syndromes seront également confirmés par des études génétiques au début des années 2000 (19).

2.1.3. Epidémiologie

Le Syndrome de Brugada est une pathologie rare, dont la prévalence dans la population générale reste difficile à déterminer avec précision devant la variabilité temporelle de l'aspect électrocardiographique. Cette prévalence est plus importante en Asie, où la pathologie est décrite dans les récits populaires (3). Elle varie légèrement entre les différents pays [Japon (20,21), Philippines (22), Corée (23)] et est estimée entre 0 à 0,2%

concernant l'aspect électrocardiographique de type 1 spontané et de 0,70% à 2% si l'on y inclut également les types 2 et 3.

Le Syndrome de Brugada est encore plus rare aux Etats Unis (24,25) ainsi qu'en Europe, où la prévalence est estimée entre 0,016 et 0,1% concernant l'aspect électrocardiographique de type 1 spontané et de 0,26 à 0,6 % en y incluant les types 2 et 3 (26,27). Enfin, la prévalence est extrêmement faible dans la population pédiatrique, estimée à 0,02% tous types confondus (28). Les différentes prévalences au niveau mondial sont représentées sur la *Figure 4* (14).

Le Syndrome de Brugada affecte principalement les hommes avec un sexe ratio de 2,6 à 3.1 selon les différentes études (29–31). Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer par un effet des androgènes (32,33). L'âge moyen de diagnostic se situe autour de la 3^{ème} et 4^{ème} décade.



Figure 4 : Répartition mondiale de la prévalence de l'aspect électrocardiographique des types 1, 2 et 3 du Syndrome de Brugada, d'après Mizusawa et Wilde (14)

2.1.4. Critères diagnostiques

Au fil des avancées scientifiques et des résultats d'études incluant toujours un plus grand nombre de patients, les recommandations concernant le Syndrome de Brugada ont évolué. Une première conférence de consensus avait été publiée en 2002 (34), suivi d'une seconde en 2005 (35). Les dernières recommandations d'experts sur le diagnostic et la gestion des pathologies rythmiques héréditaires, incluant le Syndrome de Brugada, ont été publiées récemment en 2013 (36).

Le diagnostic de Syndrome de Brugada peut être posé devant la présence d'un aspect électrocardiographique de type 1 présent dans au moins une des dérivations précordiales droites V₁ et V₂ positionnées au 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} espace intercostal. Cet aspect peut être observé, soit spontanément, soit après un test de provocation pharmacologique par l'administration intraveineuse de bloqueurs des canaux sodiques (classe I_A ou I_C de Vaughan-Williams) que sont l'ajmaline, la flecaïnide ou la procaïnamide (*Figure 3*).

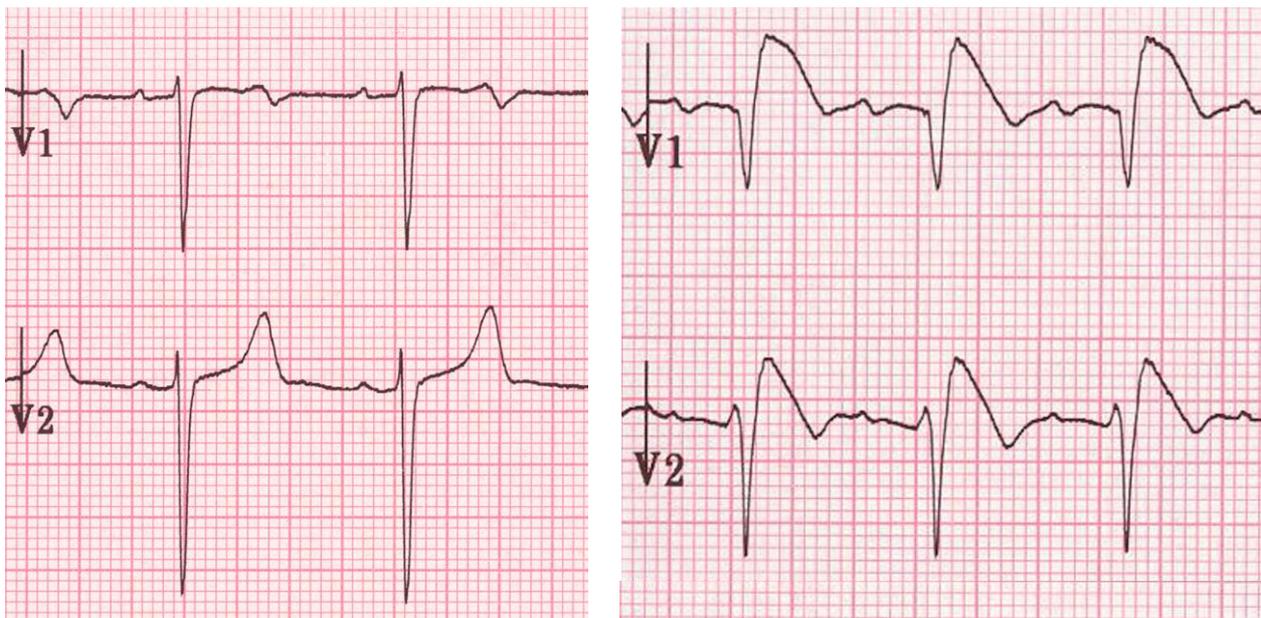


Figure 5 : Aspect électrocardiographique à l'état basal (gauche) et 5 minutes après l'injection intra-veineuse d'ajmaline 1mg/kg (droite), démasquant un aspect de type 1

Miyazaki (15) a mis en évidence une majoration de l'aspect électrocardiographique induite par les anti-arythmiques de classe I. Par la suite, Brugada (37) a confirmé que les tests pharmacologiques utilisant des anti-arythmiques de classe I_A et I_C permettaient de démasquer de façon satisfaisante l'aspect électrocardiographique de type 1.

Le diagnostic de Syndrome de Brugada ne pourra cependant pas être retenu en cas d'absence d'apparition d'un aspect électrocardiographique de type 1 durant le test de provocation pharmacologique, même si un type 2 ou 3 est présent à l'état basal.

2.1.5. Histoire naturelle et stratification rythmique

Le risque principal du Syndrome de Brugada est la survenue d'arythmies ventriculaires graves, allant des tachycardies ventriculaires polymorphes à la fibrillation ventriculaire, pouvant conduire à la mort subite. Depuis les premières descriptions, l'évaluation du risque global annuel d'évènements rythmiques de cette population a eu tendance à être revu à la baisse. En effet, les présentations cliniques les plus sévères étaient incluses dans les études initiales et ont potentiellement induit une surestimation du risque rythmique. On peut aujourd'hui individualiser différentes populations qui présentent un risque rythmique pouvant être très variable. L'âge moyen lors du premier épisode de fibrillation ventriculaire est estimé à 41 ± 15 ans (14).

2.1.5.1. Stratification rythmique clinique

Le diagnostic de Syndrome de Brugada peut être porté dans les suites d'une mort subite mais également chez les patients asymptomatiques, par exemple au cours d'un dépistage familial. Les antécédents personnels de mort subite récupérée constituent un facteur de risque rythmique clairement identifié. Ces patients présentent un taux d'évènement estimé à 7,7% par an dans le registre FINGER (31). Plus récemment Sacher (38) a retrouvé, chez les patients porteurs d'un DAI, un taux de thérapies appropriées à dix ans de 48% si l'indication initiale était une mort subite récupérée. Conte (39) décrit un taux de choc appropriés de 44% pour 7 ans de suivi moyen dans cette même sous-population.

Les antécédents de syncopes, supposées d'origine rythmique, entraînent un risque intermédiaire estimé à 1,9% par an dans le registre FINGER (31) et à 19% à 10 ans dans le registre de Sacher (38). Etre certain du caractère rythmique d'une syncope est parfois difficile et il semble que les syncopes dont l'origine est douteuse ou extra-cardiaque sont associées à un plus faible risque rythmique (40).

Les patients asymptomatiques ont un taux d'évènement rythmique globalement plus faible, de l'ordre de 0,5% par an (31,41) mais qui reste tout de même estimé à 12% à 10 ans (38). Les résultats dans cette sous-population restent variables selon les études (30,31,42–50) et sont représentés sur la *Figure 6*.

La présence d'un aspect électrocardiographique de type 1 spontané augmente le risque rythmique dans cette population. A noter que les antécédents familiaux de mort subite ne sont pas associés à un sur-risque rythmique (51).

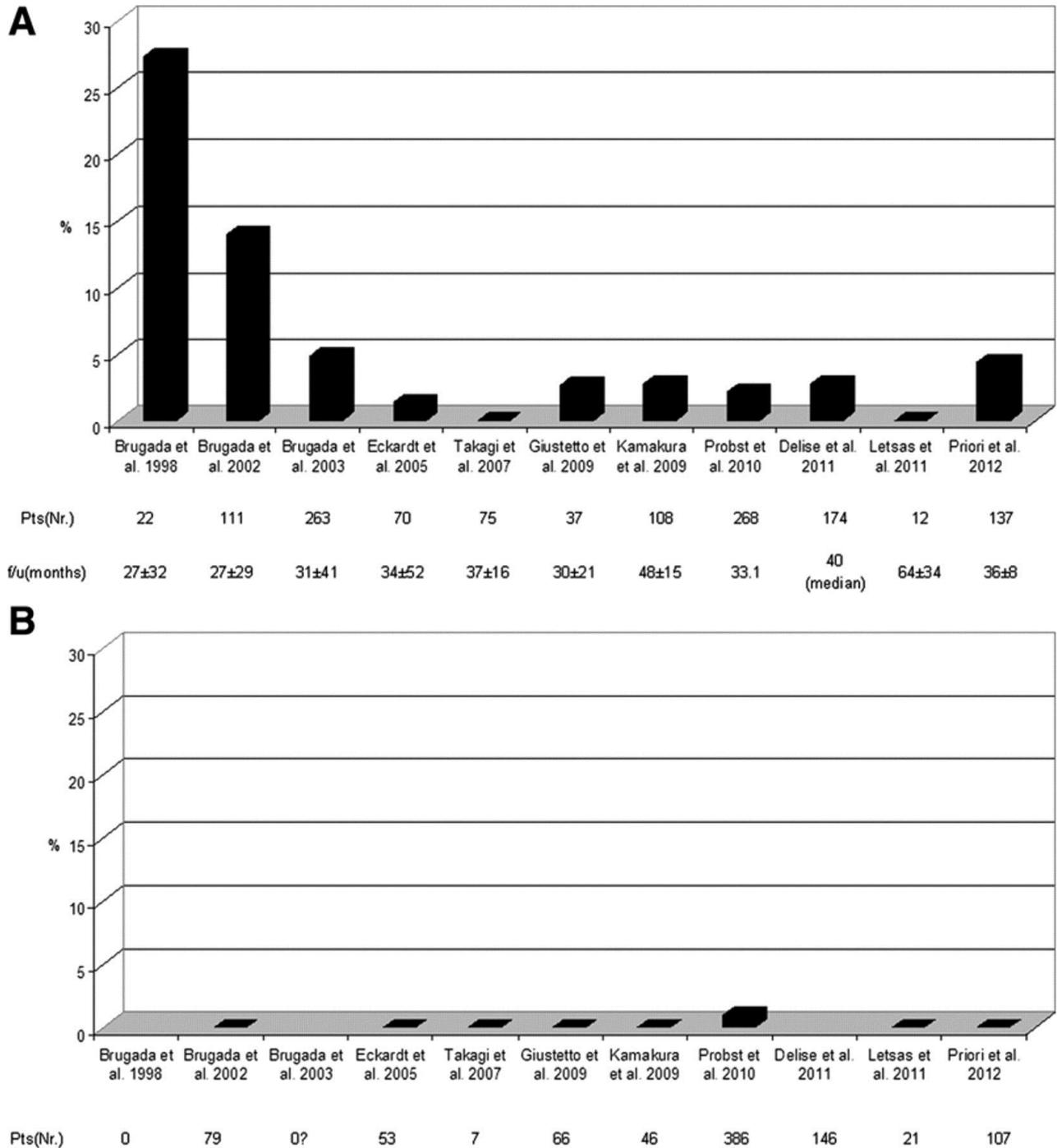


Figure 6 : Pourcentage d'événements (fibrillation ventriculaire ou choc approprié par le DAI) chez les patients asymptomatiques porteurs d'un Syndrome de Brugada, selon l'aspect électrocardiographique de type 1 spontané (graphique A) ou induit (graphique B), d'après Mizusawa et Wilde (14)

2.1.5.2. Stratification rythmique électrocardiographique

L'aspect électrocardiographique spontané de type 1 est associé de manière reproductible et confirmé à un risque rythmique accru avec un taux d'évènement estimé à 2,3% par an (31). En addition aux critères cliniques et au caractère spontané ou non de l'aspect de type 1, de nombreuses études ont recherché l'existence de paramètres, de caractéristiques spécifiques sur le plan électrocardiographique permettant d'identifier une population à haut risque rythmique. Ils peuvent témoigner d'anomalies de dépolarisation ou de repolarisation. Parmi les différents marqueurs témoignant d'anomalies de dépolarisation, on peut noter :

- Les QRS fragmentés : retrouvés chez 85% des patients aux antécédents de mort subite (52), pourraient multiplier par 2 le risque de fibrillation ventriculaire chez les patients présentant une syncope (53) et seraient prédictifs d'évènements rythmiques (50).
- La largeur des QRS $> 120\text{ms}$, notamment sur la dérivation V_2 (54), avait été suggérée comme facteur de risque sur une étude concernant un faible nombre de patients mais n'a pas été confirmée sur la publication de large registre (31,50,55).
- La présence de potentiels tardifs sur les signaux ECG moyennés (56,57).

Par ailleurs certaines anomalies de repolarisation ont été également décrites comme marqueurs de risque rythmique, telles que :

- L'aspect de repolarisation précoce dans les dérivations inféro-latérales, fréquemment retrouvé chez les patients porteurs d'un Syndrome de Brugada (58), serait associé à un risque rythmique plus élevé (46,55).
- L'intervalle Tpeak-Tend (Tpe) et ses mesures dérivées, considéré comme marqueur de dispersion de la repolarisation (59), pourrait s'avérer prometteur dans l'identification des patients à haut risque (60,61). Récemment, Maury (62) a rapporté qu'un intervalle Tpe maximum $>100\text{ms}$ dans les dérivations précordiales, était significativement associé aux évènements rythmiques.

Même si nombre de ces mesures semblent prometteuses et pourraient avoir une utilité dans l'optimisation de la stratification rythmique, leur validité reste débattue et sujette à discussion.

2.1.5.3. Exploration électrophysiologique

La réalisation d'une exploration électrophysiologique (EEP) a pour but de rechercher l'inductibilité de troubles du rythme ventriculaire soutenu, fibrillation ou tachycardie ventriculaire. Son utilité reste, encore aujourd'hui, largement débattue. Certains auteurs, principalement les frères Brugada et leurs collaborateurs, considèrent qu'une EEP positive est prédictive de la survenue d'évènements rythmiques au cours du suivi. Les dernières données, de leur expérience sur plus de 20 ans (63), associent une EEP positive à un sur-risque important (HR = 8.3).

Cependant, d'autres études, notamment FINGER (31) et PRELUDE (50), n'ont pas constaté les mêmes résultats. La *Figure 7* (64) regroupe les différents taux d'évènements en fonction des résultats de l'EEP dans les grandes études récentes chez les patients asymptomatiques ou aux antécédents de syncope. Chez les patients asymptomatiques, le risque semble plus élevé en cas d'EEP positive mais les différences restent faibles entre les deux populations, avec un taux non-négligeable d'évènements malgré une EEP négative (1,4%) ne permettant pas une stratification rythmique optimale. La situation semble similaire pour les patients aux antécédents de syncope.

L'inductibilité de troubles du rythme ventriculaire graves lors de l'EEP est variable selon le protocole de stimulation utilisé. Un protocole comprenant deux ou trois extrastimuli aboutit à un nombre plus important de résultats positifs, que si un seul extrastimulus est utilisé(50). D'autre part, la reproductibilité de l'EEP est faible puisque parmi les 111 patients inductibles lors de l'EEP de l'étude PRELUDE (50), seul 38 l'étaient de nouveau lors de la réalisation du même protocole une seconde fois. Par ailleurs, l'existence d'une période réfractaire ventriculaire < 200ms serait prédictive d'évènements rythmiques (50).

A l'heure actuelle l'EEP est de moins en moins utilisée en pratique clinique quotidienne comme outil de stratification rythmique. Les paramètres électrocardiographiques complexes nécessitent encore une validation avant d'être intégrés dans l'évaluation du risque rythmique. Aujourd'hui seul l'aspect électrocardiographique de type 1 spontané et la présence de symptômes ont été clairement associés au risque rythmique de manière reproductible. Celui-ci devient alors minime pour les patients asymptomatiques avec un type 1 induit par les tests pharmacologiques.

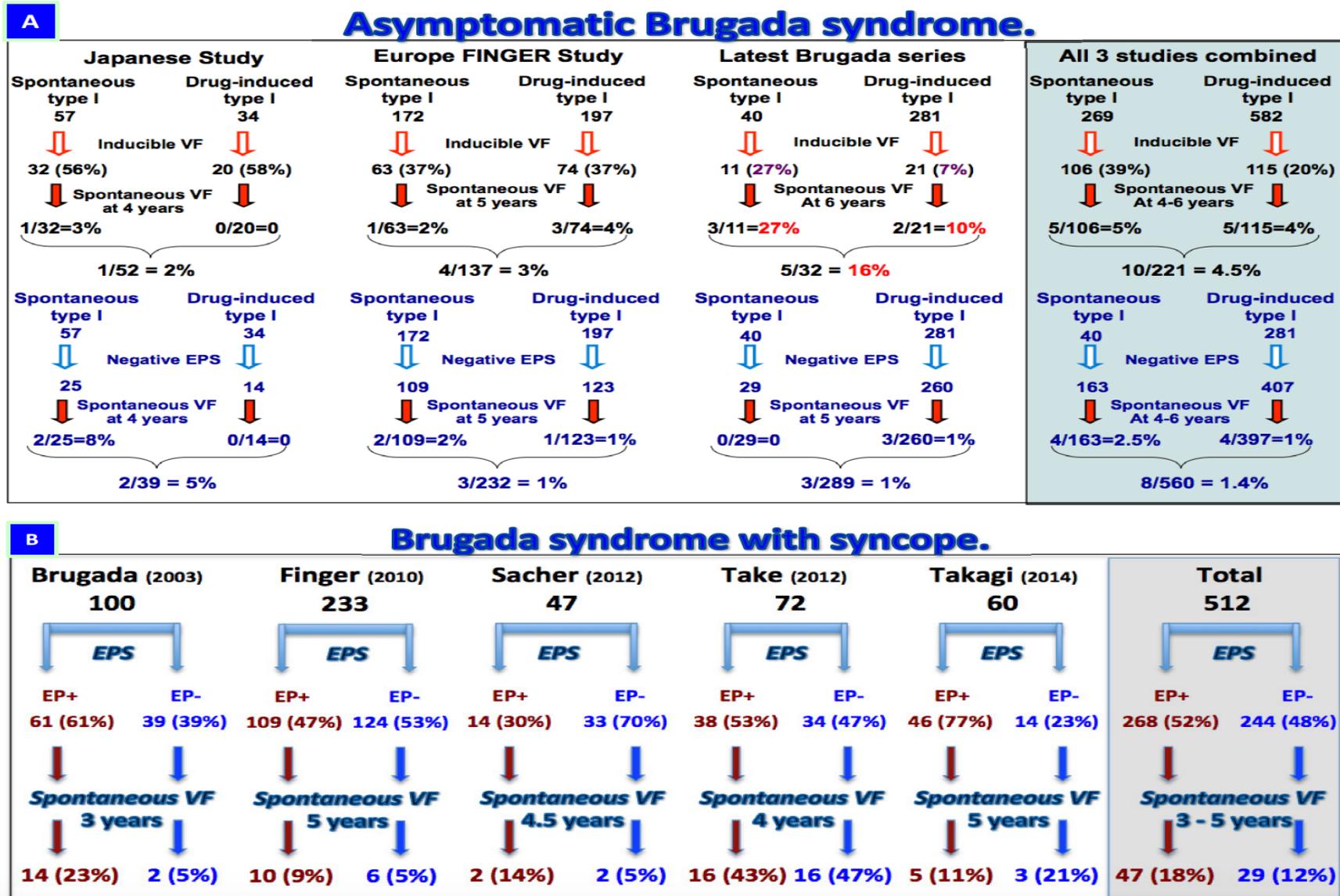


Figure 7 : Taux d'évènement en fonction du résultat de l'EEP chez les patients asymptomatiques (A) et aux antécédents de syncope (B), d'après Adler (64) et Viskin (65)

2.2. Physiopathologie du Syndrome de Brugada

Les hypothèses physiopathologiques permettant d'expliquer le Syndrome de Brugada sont basées sur des anomalies électriques, notamment du Potentiel d'Action (PA), survenant lors de la repolarisation et de la dépolarisation

2.2.1. Le Potentiel d'Action myocardique

Les cellules myocardiques sont des cellules excitables qui à ce titre sont capables de générer un Potentiel d'Action. Certaines cellules ont une fonction spécifique comme le tissu spécialisé nodal-Purkinje, possédant notamment des fonctions d'automaticité. Mais, le cœur étant un organe musculaire, l'essentiel de la population cellulaire est composé de myocytes cardiaques ventriculaires. Ces cellules sont capables de transmettre de proche en proche un PA, permettant ainsi la transduction mécanique du signal électrique afin d'assurer la contraction cardiaque. Durant le PA, les courants ioniques dépolarisants sont essentiellement entrants de nature sodique et calcique alors que les courants repolarisants sont principalement sortants de nature potassique. Le PA se divise en 5 phases distinctes :

- **Phase 0** ou dépolarisation rapide, correspondant à l'entrée massive de sodium dans le myocyte suite à l'ouverture des canaux sodiques (I_{Na}).
- **Phase 1** ou repolarisation rapide précoce, secondaire à l'inactivation du courant entrant sodique et à l'activation du courant sortant potassique transitoire (I_{to}).
- **Phase 2** ou phase de plateau, conférant un aspect de dôme au PA. C'est une phase d'équilibre entre le courant entrant calcique lent (I_{CaL}) et les courants sortants potassiques (I_{Kr} et I_{Ks}).
- **Phase 3** ou repolarisation terminale, secondaire à l'inactivation du courant entrant calcique lent (I_{CaL}) permettant une repolarisation de la cellule via les courants sortant potassiques (I_{Kr} et I_{Ks}).
- **Phase 4** ou phase de repos, le potentiel membranaire d'équilibre E_m est maintenu grâce au courant sortant potassique (I_{K1}). Les cellules douées d'automatisme ne gardent pas un potentiel E_m stable mais se dépolarisent progressivement grâce au courant I_f . Il existe alors une pente de dépolarisation diastolique spontanée permettant d'atteindre la valeur seuil d'ouverture des canaux sodiques qui entraîne alors le déclenchement du PA.

Les différentes phases du PA sont représentées sur la *Figure 8*.

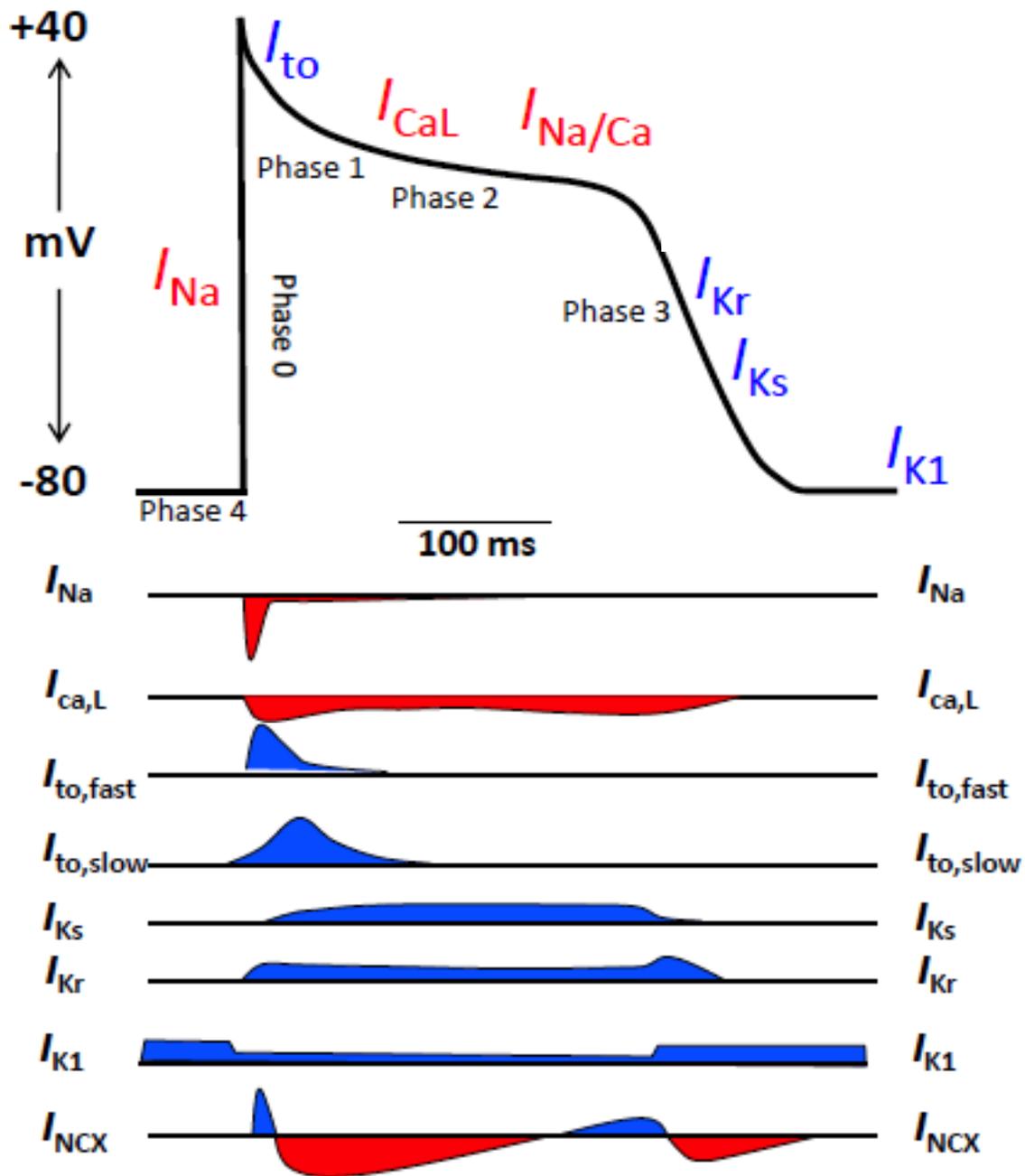


Figure 8 : Le Potentiel d'Action myocardique et les principaux courants ioniques impliqués sortants (rouge) et entrants (bleu)

2.2.2. Le courant potassique sortant transitoire : I_{to}

Le courant potassique sortant transitoire I_{to} est responsable de la phase 1 du PA, correspondant à la repolarisation rapide initiale, précédant la phase 2 de plateau. Il est médié par un canal ionique composé de sous-unités α de Kv4.3 (66) associées aux sous-unités β régulatrices KCHIP₂ (67) qui augmentent l'intensité du courant I_{to} et modifient les propriétés du canal en cas de co-expression. De façon physiologique, il existe au sein des différentes

couches de cellules myocardiques une hétérogénéité d'intensité du courant I_{to} . Celui-ci est plus marqué au niveau des couches épocardiques qu'endocardiques (68) créant ainsi un gradient électrique transmural. Cette hétérogénéité est liée à une expression plus importante des sous-unités β -KChIP₂ au niveau des couches épocardiques alors que l'expression des sous-unités α de Kv4.3 est similaire entre ces différentes couches (69). Ce gradient est également différent en fonction des régions myocardiques puisqu'il est plus important au niveau du ventricule droit qu'au niveau ventriculaire gauche (70).

La présence plus marquée de ce gradient sur les couches épocardiques aboutirait à une morphologie différente du PA épocardique qui comporterait un aspect de « spike and dome » plus important que sur les couches endocardiques. L'encoche (ou le « notch »), précédant le dôme du PA, serait plus marquée en épocardique. Ce gradient électrique pourrait être responsable de l'inscription de l'onde J sur l'électrocardiogramme (Figure 9).

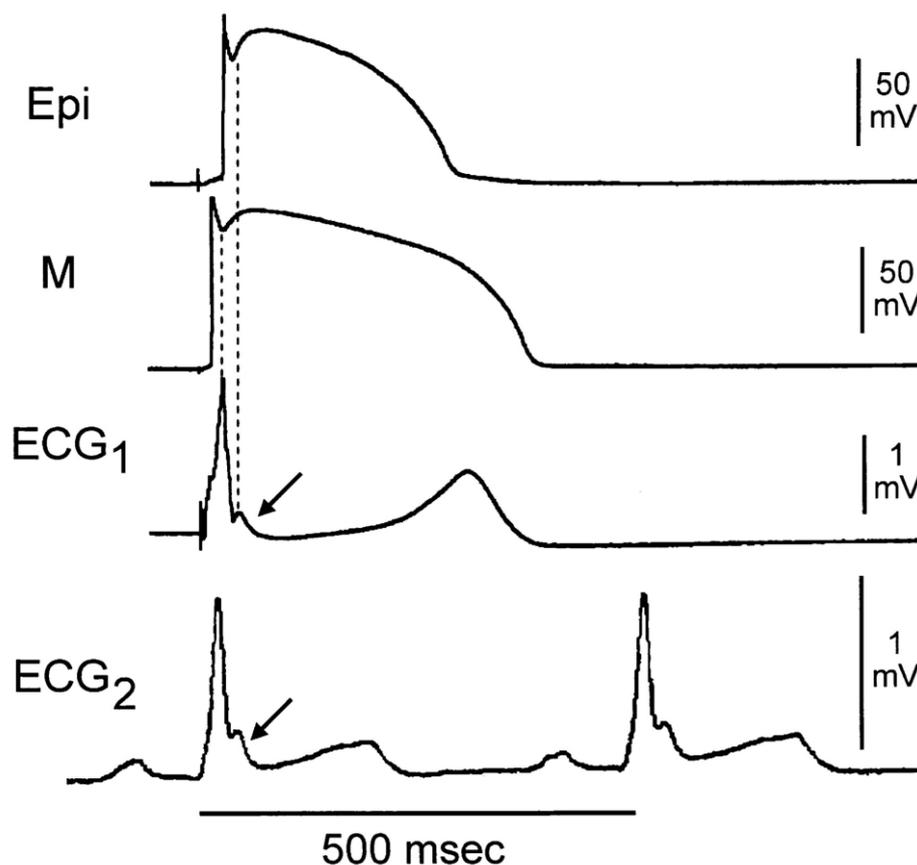


Figure 9 : PA myocardique épocardique et endocardique expliquant la formation du point J sur l'électrocardiogramme, d'après Yan et Antzelevitch (12)

Il existe enfin une disparité dans l'intensité du courant I_{to} en fonction du sexe, puisqu'il est plus important chez les hommes (71). Ceux-ci devraient donc présenter un aspect de « spike and dome » plus marqué.

2.2.3. Courant I_{to} : la théorie de la repolarisation (2)

2.2.3.1. Physiopathologie de l'aspect électrocardiographique

En conditions physiologiques le gradient transmural d' I_{to} , possiblement à l'origine de l'inscription du point J sur l'électrocardiogramme, est faible. La sur-élévation du point J est ainsi minime voire nulle. Devant l'absence de gradient transmural lors de la phase de plateau, le segment ST reste iso-électrique puis le courant calcique I_{CaL} maintient le dôme du PA.

En conditions pathologiques, l'accentuation de l'aspect « spike and dome » avec la majoration de l'encoche du PA, pourrait entraîner l'apparition d'une sur-élévation du point J associée à un sus décalage du segment ST. La présence plus importante du gradient I_{to} au niveau du ventricule droit pourrait expliquer que l'aspect électrocardiographique observé dans le Syndrome de Brugada soit retrouvé principalement dans les dérivations précordiales droites. La *Figure 10* schématise la genèse, selon cette hypothèse, des anomalies électriques rencontrées dans le Syndrome de Brugada.

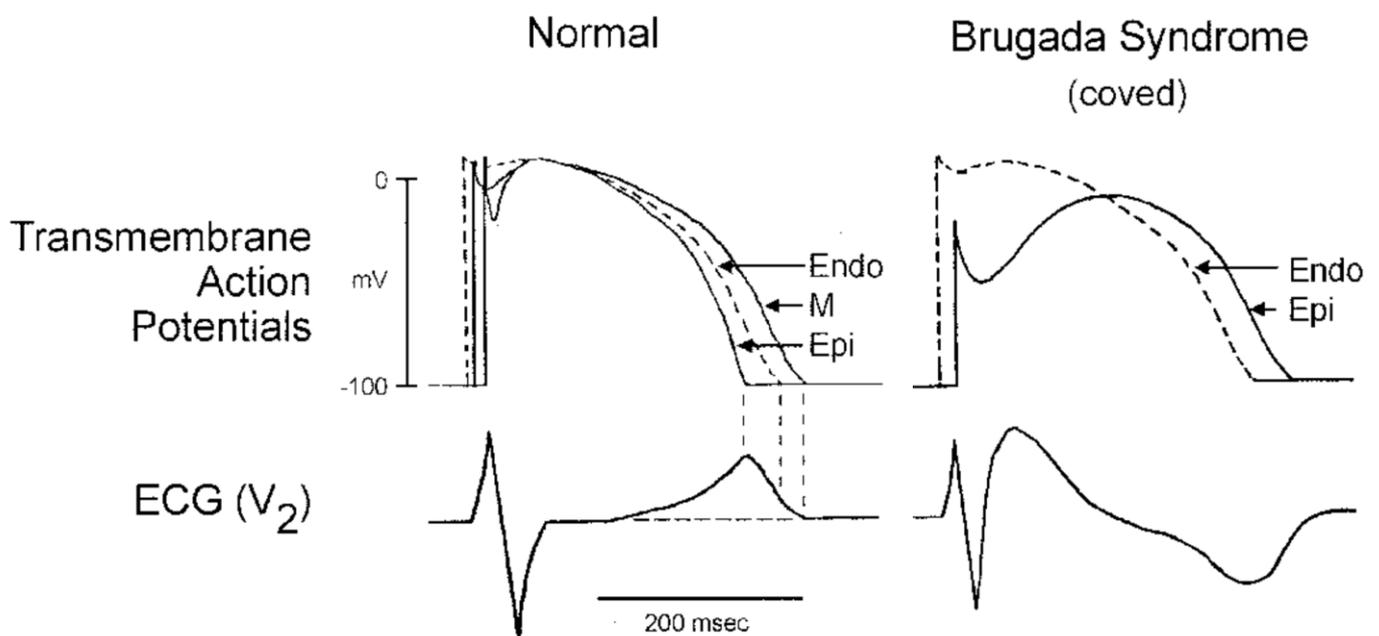


Figure 10 : Représentation schématique des modifications de PA aboutissant à l'aspect électrocardiographique du Syndrome de Brugada, d'après Antzelevitch (72)

Ainsi, toute modification pathologique aboutissant à une majoration de l'encoche pourrait théoriquement être responsable d'un aspect électrocardiographique de Syndrome de Brugada. Celle-ci serait la résultante d'au moins trois courants ioniques : I_{Na} , I_{to} et I_{CaL} . L'intensité et la durée du courant entrant sodique I_{Na} en phase 0 détermine le voltage atteint au début de la phase 1 du PA et a un impact sur les propriétés d'activation et d'inactivation des courants I_{to} et I_{CaL} . Une diminution du courant sodique entrant I_{Na} , par inactivation précoce des canaux sodiques ou diminution de l'entrée de sodium, laisserait alors le courant I_{to} sans contreponds durant la phase 1 majorant ainsi le nadir de l'encoche sur le PA. Le même phénomène se produirait en cas de diminution du courant I_{CaL} ou de majoration du courant I_{to} .

Cette théorie pourrait expliquer l'effet des anti-arythmiques de classe I_c qui permettent de démasquer l'aspect électrocardiographique de type 1 en diminuant le courant entrant I_{Na} . Elle a permis également l'identification de nombreuses mutations, codant pour divers canaux ioniques, retrouvées chez les patients atteints du Syndrome de Brugada.

2.2.3.2. *Physiopathologie des arythmies ventriculaires*

Même avec un aspect de type 1 présent sur l'électrocardiogramme, une étape additionnelle est nécessaire selon Yan et Antzelevitch (2) pour qu'il y ait la création d'un véritable substrat arythmogène. Si le déséquilibre des courants ioniques durant les phases 0 et 1 permet au courant sortant I_{to} de repolariser la membrane cellulaire en deçà du seuil d'ouverture des canaux I_{CaL} , le dôme du PA devrait disparaître par défaut de fonctionnement de ces canaux calciques. Cette disparition semble rester hétérogène à l'intérieur d'une même couche myocardique épicaudique entraînant également une dispersion de la repolarisation (*Figure 11*). Du fait d'une expression plus importante du courant I_{to} dans les couches épicaudiques, les modifications de PA dans ces conditions pathologiques devraient y être plus importantes (2,73).

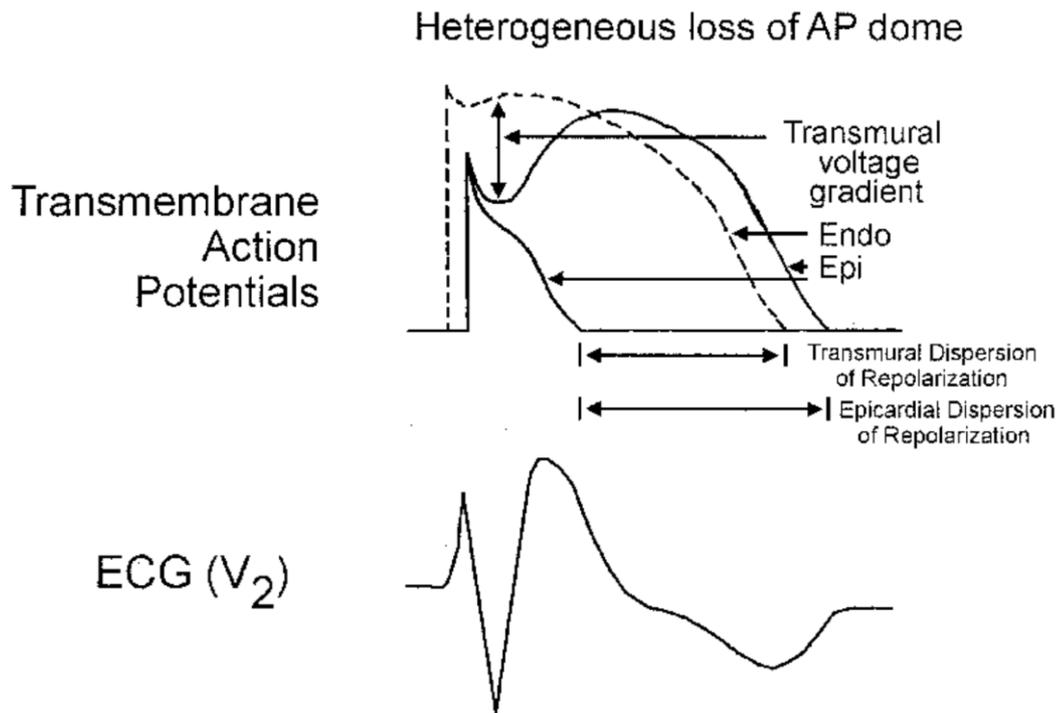


Figure 11 : Bases physiopathologiques de l'hétérogénéité de repolarisation supposée à l'origine du substrat arythmogène dans le Syndrome de Brugada, d'après Antzelevitch (72)

Cette hétérogénéité de repolarisation pourrait créer le substrat arythmogène nécessaire au développement de réentrées de phase 2 entre les différentes couches myocardiques (Figure 12).

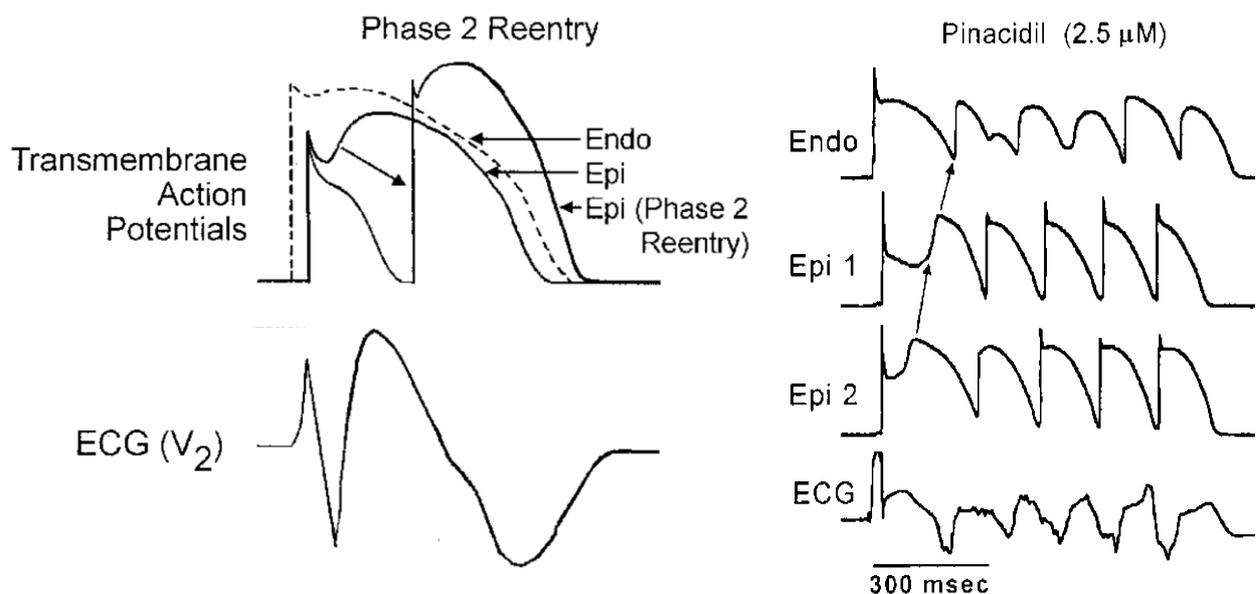


Figure 12 : Bases électrophysiologiques supposées au développement d'arythmies par réentrée de phase 2 dans le Syndrome de Brugada, d'après Yan (2) et Antzelevitch (72)

Pour résumer, selon Antzelevitch et Yan (2,72), le Syndrome de Brugada est secondaire à une majoration du gradient transmural de repolarisation au niveau ventriculaire droit avec, à l'extrême, une disparition hétérogène du dôme du PA sur les couches épicaudiques, créant ainsi les conditions nécessaires à l'apparition de réentrées de phase 2 entre ces différentes couches myocardiques. Cette hypothèse physiopathologique tient principalement son fondement d'expériences in vivo mais réalisées sur des myocytes canins.

Elle est cependant confirmée par quelques données cliniques. Kurita (74), a enregistré les PA épicaudiques et endocardiques chez des patients atteints du Syndrome de Brugada lors de chirurgies cardio-thoraciques. Il a mis en évidence la présence de PA épicaudiques ventriculaires droits présentant une morphologie similaire à celle décrite par Antzelevitch. Chez les patients atteints du Syndrome de Brugada une encoche importante a été retrouvée en épicaudique uniquement et non en endocardique. La constatation de ces PA de morphologie particulière n'a pas été faite chez les sujets sains, que ce soit en épicaudique ou en endocardique. Cependant, la disparition du dôme et le raccourcissement du PA, états supposés préfigurant à l'apparition de troubles du rythme ventriculaire, n'ont pu être mis en évidence.

2.2.4. L'hypothèse de la dépolarisation

En complément de la théorie physiopathologique de trouble de la repolarisation développée par Yan et Antzelevitch (2), une autre hypothèse basée sur l'existence de trouble de dépolarisation s'est développée. Elle se base sur l'existence de retard de conduction présent au niveau de la chambre de chasse ventriculaire droite par rapport au reste du ventricule droit (75). Au début du PA, la membrane du ventricule droit est plus positive que celle de la chambre de chasse ventriculaire droite et attire le courant vers celle-ci. Le courant passe ensuite dans l'espace extracellulaire de la chambre de chasse ventriculaire droite vers le ventricule droit. Une électrode placée ainsi en regard enregistrera une déflexion positive correspondant au sus-décalage du segment ST. Durant la suite du PA, la boucle tourne dans le sens inverse, inscrivant une déflexion négative correspondant à l'onde T négative. La genèse de cet aspect électrocardiographique est représentée en *Figure 13*.

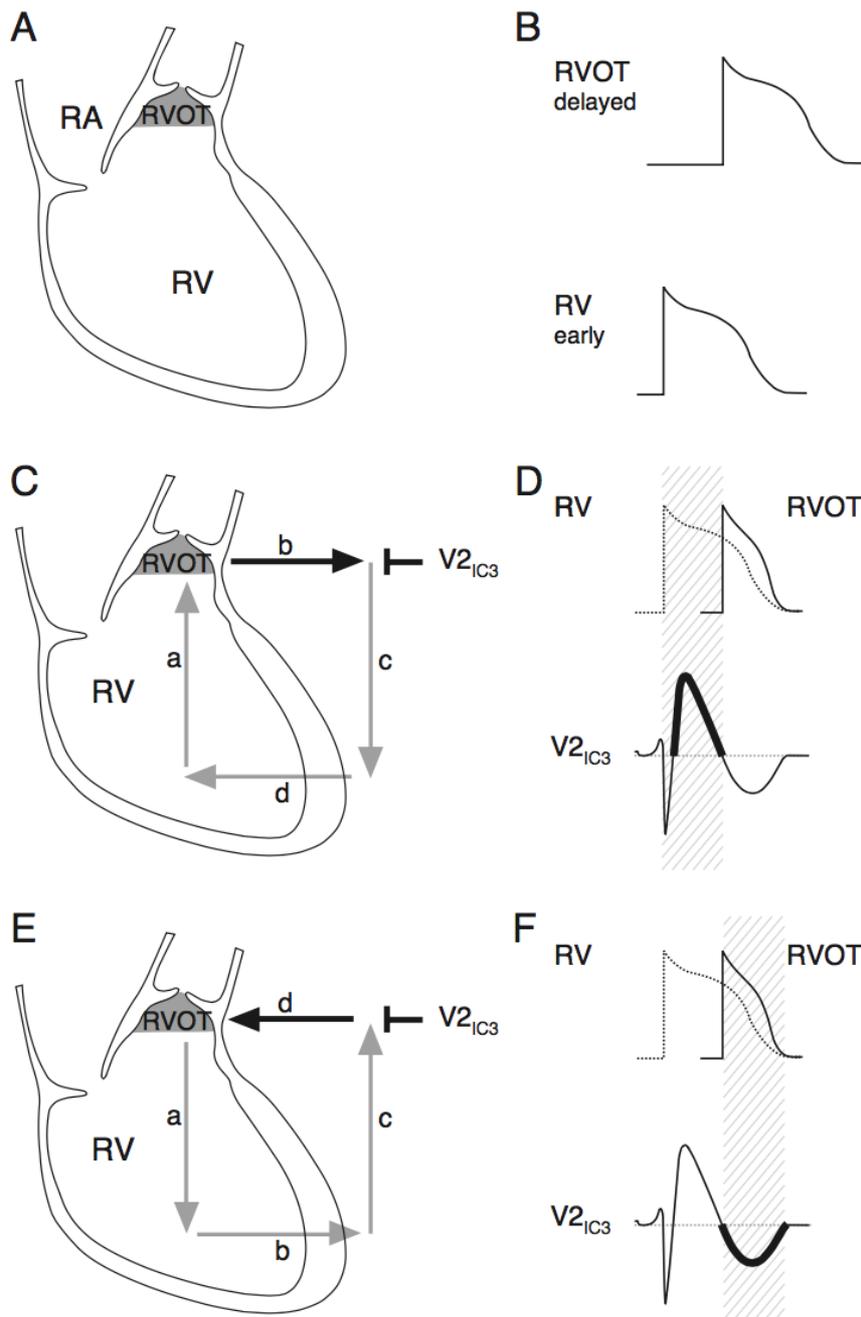


Figure 13 : Aspect électrocardiographique du Syndrome de Brugada expliqué par l'existence de délai de conduction dans la chambre de chasse ventriculaire droite, d'après Meregalli (75)

Cette théorie est supportée par de nombreuses observations cliniques confirmant l'existence de ralentissement de la conduction chez les patients atteints du Syndrome de Brugada.

Les potentiels tardifs sont ainsi plus fréquemment retrouvés que chez les sujets sains (76). Postema a confirmé lors d'explorations endocavitaires la présence de troubles de conduction situés au niveau de la chambre de chasse ventriculaire droite (77). L'ensemble des paramètres qui avaient alors été recueillis, notamment fractionnement et durée des

électrogrammes et délai d'activation après stimulation prématurée, étaient en faveur d'anomalies de conduction chez les porteurs de Syndrome de Brugada, qui n'existaient pas chez les sujets contrôles. La vectocardiographie et la cartographie électrocardiographique de surface tendent également à prouver l'existence d'anomalies de dépolarisation en regard de la chambre de chasse ventriculaire droite (78).

Plus récemment Nademanee (79) a apporté de solides arguments cliniques en faveur de la cette théorie. Il a montré que chez les patients suivis pour un Syndrome de Brugada et aux antécédents de fibrillation ventriculaire, il existait une zone de dépolarisation anormale située au niveau de la partie antérieure de l'infundibulum du ventricule droit. Cette zone présentait des électrogrammes de bas voltages ($<1\text{mV}$), fractionnés, de durée prolongée ($>130\text{ms}$) et avec un délai de conduction marqué ($>100\text{ms}$) après le QRS de surface. L'ablation de ces zones permettait, chez la majorité des patients, de normaliser l'aspect électrocardiographique de type 1 qu'ils présentaient (*Figure 14*). L'évolution était également satisfaisante puisqu'aucun trouble de rythme ventriculaire grave n'était survenu après 20 mois de suivi. D'autres observations électrophysiologiques renforcent ces résultats (80).

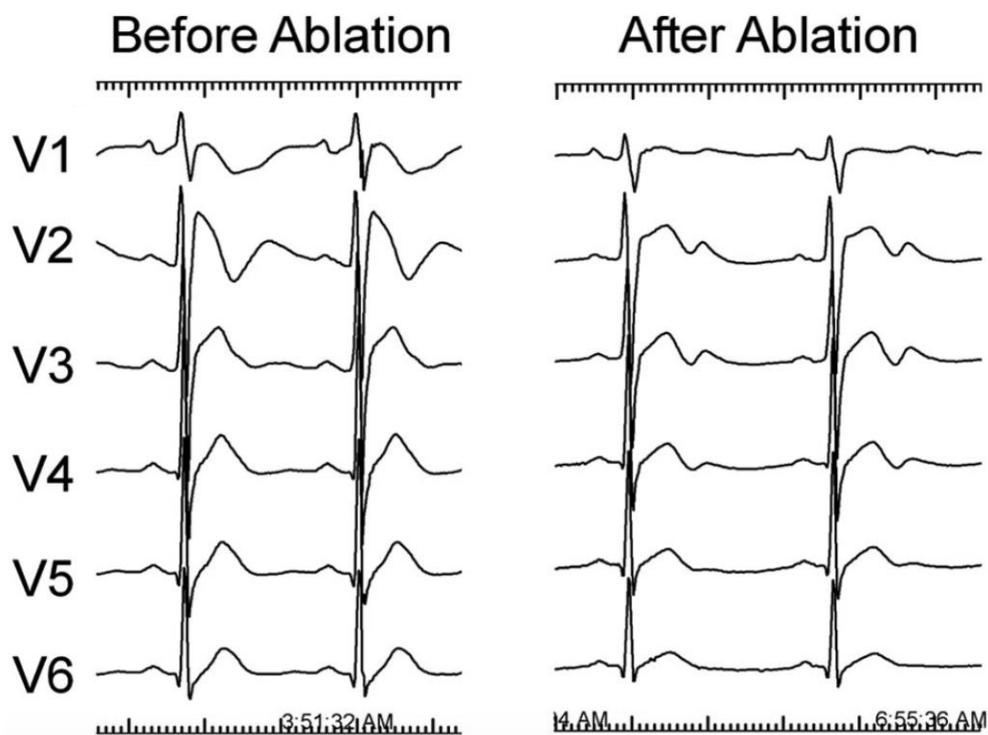


Figure 14 : Electrocardiogramme enregistré en début (gauche) puis fin (droite) de procédure d'ablation de la partie antérieure épicaudique de la chambre de chasse ventriculaire droite, d'après Nademanee (79)

Ces zones de ralentissement de conduction pourraient prendre leurs origines dans le développement cardiaque embryonnaire. En effet, la chambre de chasse ventriculaire droite est initialement constituée de cellules aux propriétés de conduction lente qui évoluent ensuite pour acquérir des propriétés de conduction rapide. Des reliquats de tissu embryonnaire pourraient être à l'origine de l'existence de ces ralentissements de conduction (81).

Elizari (82) a émis l'hypothèse d'un rôle des cellules des crêtes neurales dans la genèse du Syndrome de Brugada. Ces cellules participent, lors de la vie embryonnaire, au développement de structures cardiaques, notamment de la chambre de chasse du ventricule droit et du tissu de conduction. Elles expriment notamment de façon importante la connexine 43, impliquée dans les jonctions gaps participant à la formation des jonctions intercellulaires. Un défaut de migration de cellules des crêtes neurales pourrait ainsi aboutir à une hétérogénéité de distribution, régionale et transmurale, des connexines 43 aboutissant à des anomalies de conduction localisées.

Il existe donc un grand nombre de données, dérivant de résultats cliniques et non purement expérimentaux, qui soutiennent l'hypothèse d'anomalies de dépolarisation impliquées dans la physiopathologie du Syndrome de Brugada.

2.2.5. Anomalies de dépolarisation ou de repolarisation ?

Suite aux expériences et publications de Nademanee (79), Szél et Antzelevitch (83) ont de nouveau émis d'autres hypothèses pour expliquer les résultats qu'il a obtenu tout en soutenant leur théorie initiale d'anomalies de repolarisation. Ils expliquent alors l'observation de ces potentiels tardifs et électrogrammes fragmentés enregistrés par une perte du dôme de PA à l'origine d'une hétérogénéité de repolarisation aboutissant au développement de réentrées cachées de phase 2 (*Figure 15*). Ces phénomènes ne seraient présents qu'uniquement au niveau de l'épicarde et non de l'endocarde. Par ailleurs ils ne constatent aucun délai de conduction durant leurs expériences.

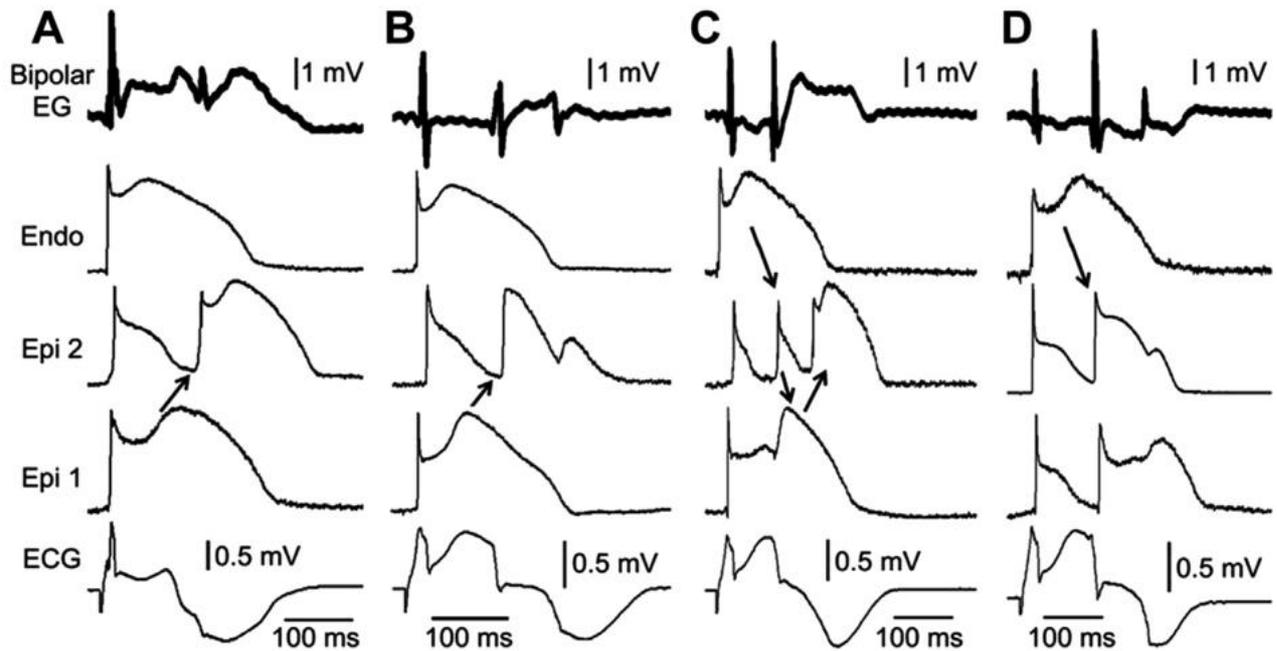


Figure 15 : Réentrées cachées de phase 2 à l'origine de potentiels tardifs et d'électrogrammes fractionnés au cours du Syndrome de Brugada, d'après Szél et Antzelevitch (83)

Ils supposent également que le succès de l'ablation par radiofréquence des zones de la paroi antérieure de la chambre de chasse ventriculaire droite est expliqué par la destruction de cellules à l'origine d'une densité élevée de courant I_{to} qui y résident. L'élimination de ces cellules permettrait ainsi de prévenir l'apparition des troubles de repolarisation impliqués dans le développement de l'aspect électrocardiographique, des réentrées de phase 2 et des potentiels troubles du rythme ventriculaires qui pourraient en découler.

Malgré les nombreuses études cliniques et expérimentales, la physiopathologie du Syndrome de Brugada reste encore largement incomprise et pourrait associer de façon conjointe des anomalies de dépolarisation et de repolarisation. Le gradient électrique transmural de repolarisation pourrait expliquer l'initiation de tachycardie ventriculaire par réentrée de phase 2. Cependant l'existence d'anomalies entraînant un délai de conduction localisé pourrait être nécessaire dans le maintien de ces tachycardies et leurs dégradations en fibrillation ventriculaire (84).

2.2.6. Génétique du Syndrome de Brugada

2.2.6.1. *SCN5A* et le modèle mono-génique

Le Syndrome de Brugada a initialement été décrit comme une maladie rythmique héréditaire à transmission autosomique dominante. Sa présentation clinique, associant des troubles du rythme ventriculaire graves sans cardiopathie structurale, a orienté la recherche d'anomalies génétiques dans le champ des canaux ioniques. Sur la base de cette hypothèse physiopathologique, la première mutation, supposée causale, a été identifiée en 1998 sur le gène *SCN5A* codant pour la sous-unité α du canal sodique $\text{Na}_v1.5$ (85). Depuis, plus de 300 mutations sur *SCN5A* ont été rapportées (86,87) et représentent le génotype le plus communément associé, présent dans 20 à 30% des cas, au Syndrome de Brugada.

Les mutations peuvent être non-sens, faux sens, d'insertion ou de délétion et aboutissent fréquemment à une perte de fonction entraînant une diminution du courant I_{Na} responsable de la phase 0 du PA. Ces pertes de fonction peuvent être secondaires à un défaut de trafic du canal sodique à la membrane (88), à l'expression de canaux non fonctionnels (89) ou à des modifications des propriétés électrophysiologiques du canal sodique.

Les sous-unités β des canaux sodiques (*SCN1B*, *SCN3B*) (90) ainsi que certains composants affectant le trafic de ces canaux, comme le glycèreol-3 phosphate dehydrogenase 1-like enzyme (*GPD1L*) (91) et *MOG1* (92), semblent également être impliqués dans le Syndrome de Brugada. Les mutations identifiées dans ces gènes conduisent à une perte de fonction et diminution du courant sodique I_{Na} .

La meilleure compréhension de la physiopathologie du Syndrome de Brugada a permis de s'orienter vers la recherche d'autres variants forts dans des gènes codant pour d'autres canaux ioniques. Des mutations touchant les canaux calciques (*CACNA1C*, *CACNB2b*, *CACNA2D1*) et entraînant une perte de fonction du canal calcique de type L aboutissant à une diminution du courant calcique I_{CaL} ont ainsi été mises en évidence (93). Enfin, des mutations *gain de fonction* aboutissant à une majoration du courant I_{to} (*KCNE3*, *KCND3*, *KCNE5*) ont également été décrites (94).

Cependant le rôle de ces variants à effet fort est à nuancer. Risgaard (87) a montré qu'un certain nombre de ces variants identifiés dans le Syndrome de Brugada pourraient être fréquents dans la population générale. La prévalence génotypique y est estimée à 1/23, soit beaucoup plus que la prévalence clinique du Syndrome de Brugada. Le Scouarnec (95) a

rapporté qu'hormis dans le gène *SCN5A*, les autres variants rares à effet dit fort n'étaient pas retrouvés de façon plus fréquente chez une population atteinte du Syndrome de Brugada que dans la population générale.

2.2.6.2. *Un modèle multigénique*

Le modèle mono-génique, faisant considérer le Syndrome de Brugada comme une simple maladie héréditaire à transmission mendélienne, a été progressivement remis en question. Hormis *MOG 1*, qui a été identifié par une approche familiale sans à priori, l'ensemble des autres variants forts l'a été sur une approche gène-candidat basée sur les hypothèses physiopathologiques.

D'autre part, Probst (96) avait montré, par l'étude de larges familles porteuses de mutations *SCN5A* identifiées à l'origine chez un proband porteur d'un Syndrome de Brugada, l'existence d'une pénétrance incomplète et de phénotopies. En effet, le phénotype électrocardiographique n'était présent que chez 47% des porteurs de la mutation familiale. Ce qui pose la question de facteurs modulateurs autour de ces variants rares. Par ailleurs, 8 patients présentaient un aspect de type 1 sans être porteurs de la mutation familiale identifiée.

Il existe également une hétérogénéité phénotypique dans l'expression des mutations *SCN5A*. En effet, certains variants rares ne sont pas associés au Syndrome de Brugada mais aux troubles de conduction héréditaires (97), au syndrome du QT long de type 3 (98), aux cardiomyopathies dilatées (99,100), à la fibrillation atriale (100) ou à la dysfonction sinusale (101).

Enfin, l'analyse récente en génome entier a montré qu'il existait une association forte entre le Syndrome de Brugada et certains variants communs de *SCN5A*, *SCN10A* et *HEY2* (102). Le cumul de ces variants fréquents chez un même individu multiplierait son risque d'être atteint du Syndrome de Brugada par plus de 20 (OR=21,48) s'il est porteur de 5 ou 6 allèles considérés comme à risques.

L'hétérogénéité, aussi bien génétique que phénotypique, associée à la pénétrance très incomplète laisse à penser que le modèle génétique n'est pas un modèle de transmission mendélienne simple mais bien un modèle polygénique plus complexe.

2.3. La quinidine

La quinidine est le *d*-stéréo-isomère de la quinine, alcaloïde extrait de l'écorce du quinquina (*Cinchona*), petit arbuste de la Cordillère des Andes. Les propriétés anti-arythmiques de la quinine sont déjà décrites au 18^{ème} siècle où son effet est reconnu sur les palpitations rebelles (103). Les effets secondaires et risques de la quinidine, plus efficace que la quinine, sont décrits dès le début du 20^{ème} siècle (104).

La quinidine a été un anti-arythmique largement utilisé, que ce soit pour la prévention et le traitement de tachycardies ventriculaires paroxystiques (105,106) ou pour la cardioversion médicamenteuse de fibrillation atriale et le maintien du rythme sinusal (107). Elle restait le 1^{er} anti-arythmique prescrit en prévention des récurrences de fibrillation atriale aux Etats-Unis au début des années 1990 (108). L'émergence progressive de nouvelles drogues, mieux tolérées, plus efficaces (109,110) et à moindre risque rythmique (111), a peu à peu fait diminuer les recours à ce traitement.

2.3.1. Mécanismes d'actions et efficacité expérimentale

La quinidine fait partie, avec la procainamide et le disopyramide, des anti-arythmiques de classe I_A de la classification de Vaughan-Williams (112). Comme tous les anti-arythmiques de classe I, elle exerce une action d'inhibition du courant sodique entrant I_{Na} en limitant le retour d'un état inactivé à activable des canaux sodiques. A cela s'ajoutent d'autres effets spécifiques, notamment anti-cholinergiques.

A concentration élevée la quinidine entraîne un élargissement des QRS, un ralentissement de la conduction atrio-ventriculaire, un allongement des périodes réfractaires effectives absolues et relatives, ainsi qu'un allongement de la durée du PA (112). Ce allongement est en lien avec une inhibition puissante et sélective du courant I_{to} (113) sans que les autres courants, qu'ils soient calciques (I_{Ca}) ou potassiques (I_{K1}), ne soient atteints. Une inhibition des courants potassiques sortants I_{Kr} et I_{Kur} est également décrite (114).

Le pinacidil est une molécule permettant l'ouverture des canaux potassiques et dont l'action électrophysiologique permet de faire disparaître le dôme du PA. Expérimentalement, Yan et Antzelevitch (2) ont montré que cette disparition pouvait être restaurée par l'ajout de quinidine (*Figure 16*).

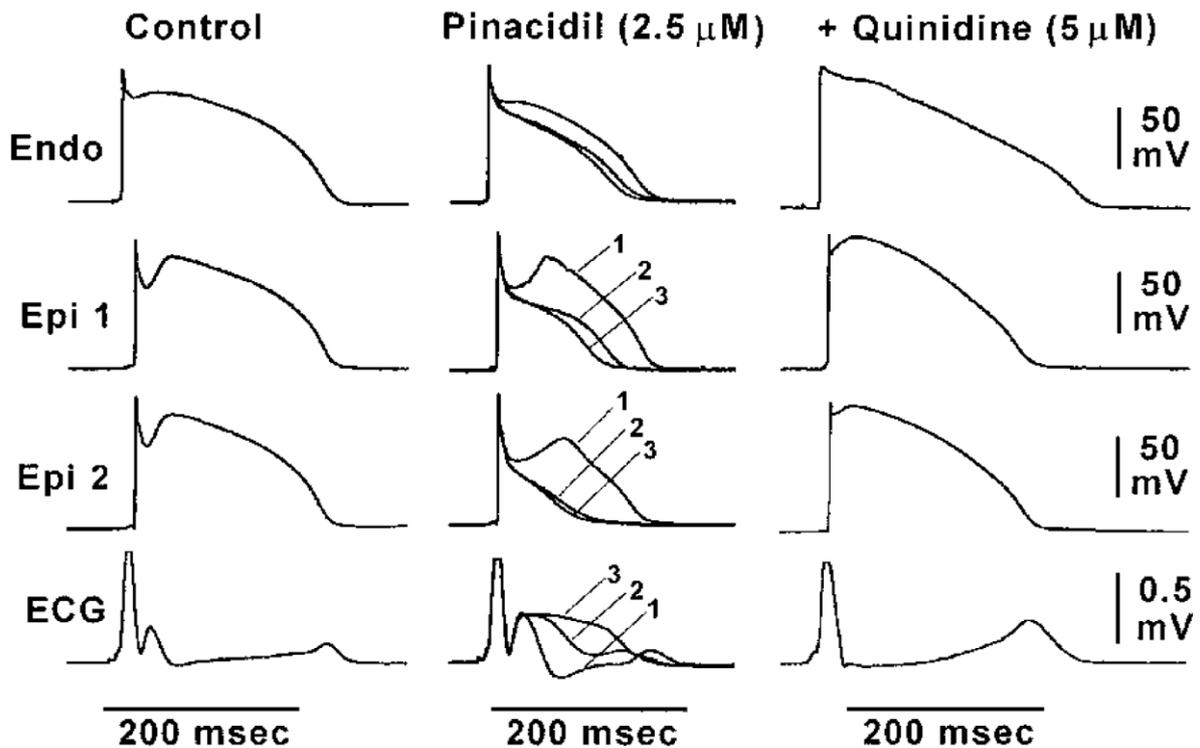


Figure 16 : Effet de la quinidine sur la restauration du dôme du PA après ajout de pinacidil, d'après Yan et Antzelevitch (2)

Expérimentalement, la quinidine permet de faire disparaître les arythmies ventriculaires en restaurant de façon diffuse les dômes du PA sur l'ensemble du myocarde. Cela permet de rendre une homogénéité de repolarisation et ainsi de limiter les anomalies potentiellement à l'origine des troubles du rythme ventriculaire graves par réentrées de phase 2 (*Figure 17*).

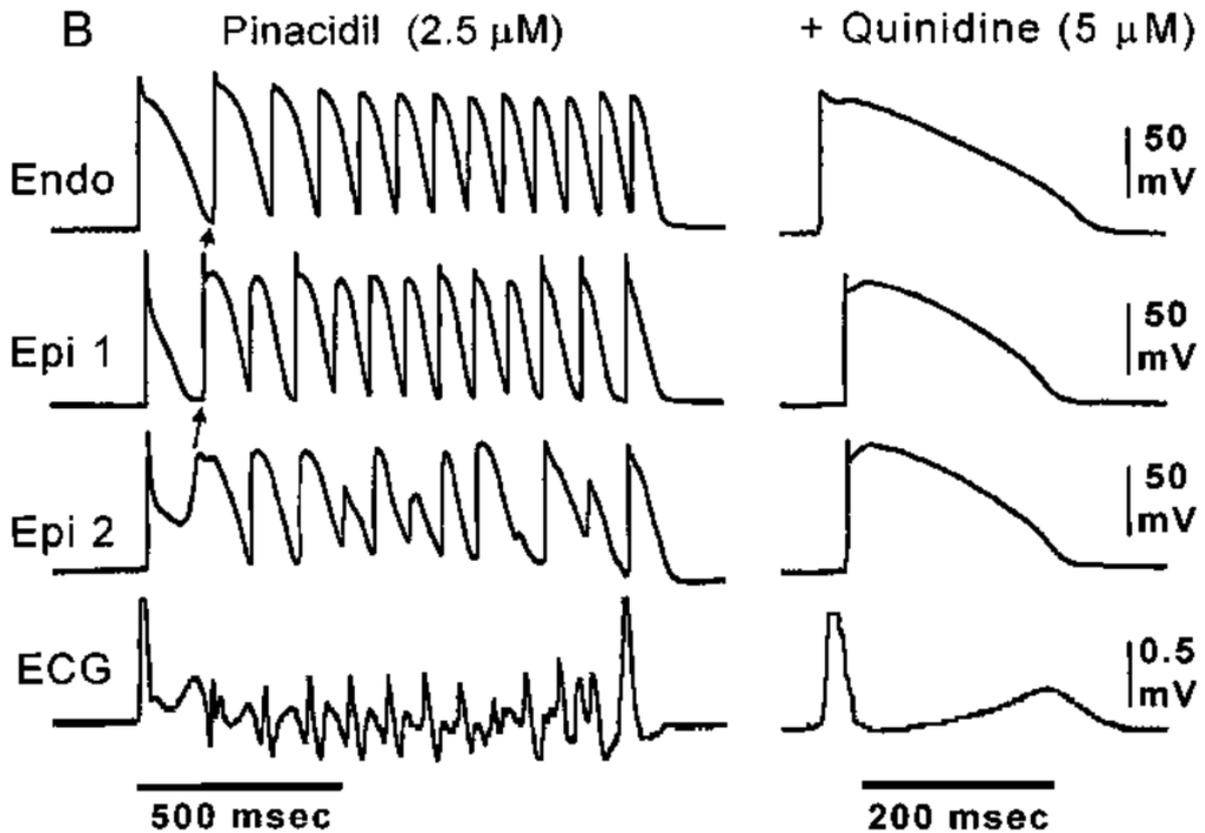


Figure 17 : Effet de la quinidine sur le mécanisme supposé à l'origine des troubles du rythme ventriculaire dans le Syndrome de Brugada, d'après Yan et Antzelevitch (2)

Les propriétés anticholinergiques de la quinidine, déprimant le courant I_{KACH} et le courant I_K induit par l'adénosine (115), pourraient également participer à son efficacité en augmentant le courant I_{CaL} et donc en participant au maintien du dôme du PA (72).

Enfin, plus récemment, Szél et Antzelevitch (83) ont montré, sur des préparations expérimentales reproduisant l'aspect de Syndrome de Brugada par ajout de NS5806 (agoniste de I_{to}) et de verapamil, que la quinidine permettait de faire disparaître les anomalies de repolarisation, les potentiels tardifs et les électrogrammes fractionnés (*Figure 18*).

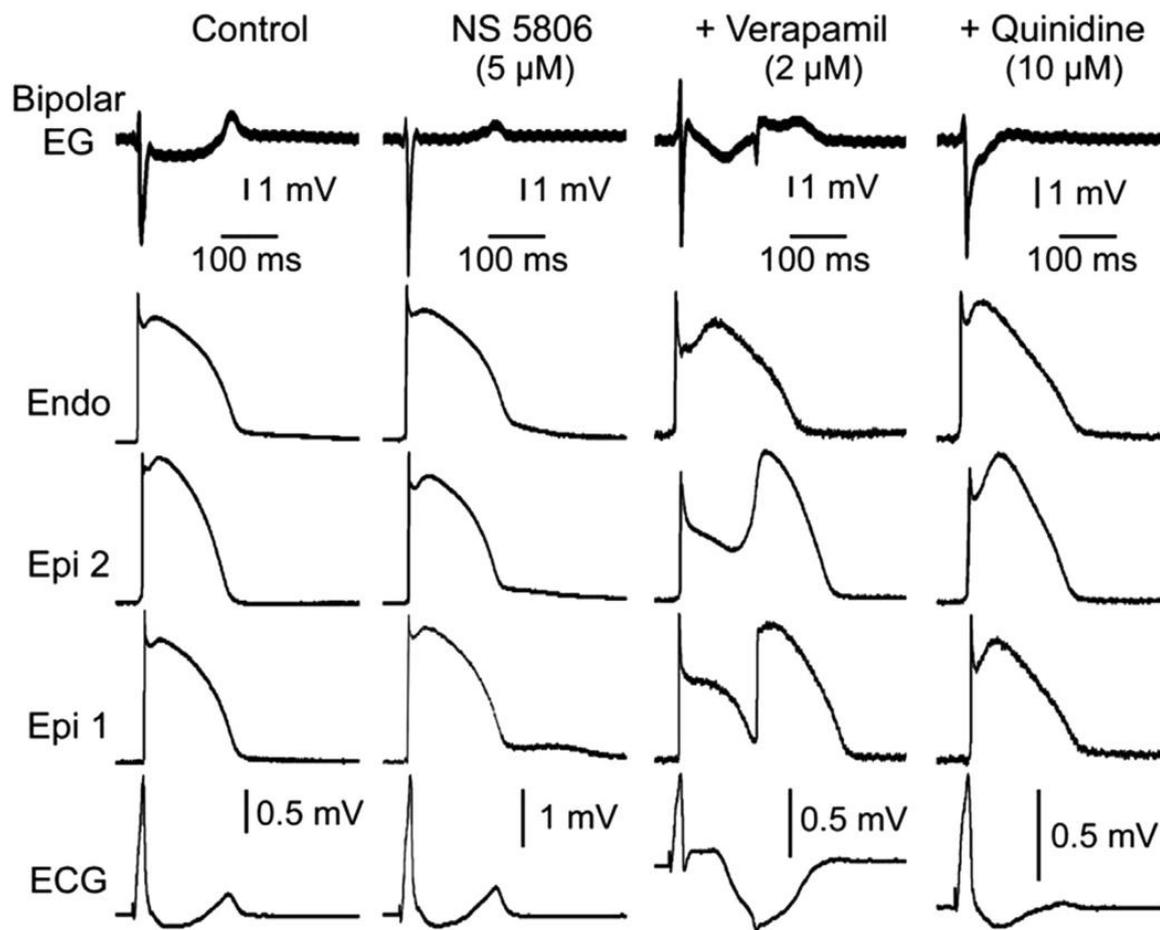


Figure 18 : Effet de la quinidine sur les troubles de repolarisation potentiellement impliqués dans les réentrées de phase 2, les potentiels tardifs et électrogrammes fractionnés associés au Syndrome de Brugada, d'après Szél et Antzelevitch (83)

Les différentes données, expérimentales et génétiques, nous montrent que dans de nombreuses situations du Syndrome de Brugada, la résultante des anomalies constatées semble être un déséquilibre en faveur d'un courant I_{to} important. Cela semble jouer un rôle majeur dans la création d'un substrat au développement des troubles du rythme ventriculaire.

L'inhibition de ce courant I_{to} apparaît donc comme une option thérapeutique séduisante, tant sur le plan théorique qu'expérimental, quel que soit le type de canaux ioniques atteints. La quinidine, seul bloqueur d' I_{to} réellement disponible, pourrait donc prétendre au statut d'anti-arythmique de choix dans le Syndrome de Brugada.

2.3.2. Efficacité clinique empirique

S'ajoutant aux études précédentes qui ont prouvé expérimentalement l'efficacité du blocage d' I_{to} par la quinidine et son action dans le Syndrome de Brugada, quelques descriptions cliniques, utilisant de façon empirique la quinidine, existent.

La quinidine est utilisée pour la prise en charge de fibrillations ventriculaires idiopathiques, notamment par l'équipe de Belhassen (116,117). Dans leur approche thérapeutique, les patients bénéficiaient d'une EEP qui, si elle s'avérait positive, était répétée sous traitement par anti-arythmique de classe I_A, principalement la quinidine. Si les troubles du rythme ventriculaire n'étaient plus inductibles, les patients pouvaient rester sous traitement médical seul. Dans le cas contraire un DAI leur étaient proposés. Après un suivi médian de 9,1 ans, aucun patient n'a présenté d'évènements rythmiques graves (117).

Concernant plus spécifiquement le Syndrome de Brugada, l'efficacité thérapeutique de la quinidine semble être identique. Belhassen (118) a montré une disparition des troubles du rythme ventriculaire inductibles lors d'une EEP chez 88% des patients après mise sous quinidine. Dix-neuf patients avaient bénéficié au long cours de ce traitement sans qu'aucun évènement rythmique n'ait été rapporté au cours d'un suivi prospectif moyen de 56 mois.

Hermida (119) a rapporté des résultats similaires avec la disparition de l'induction de troubles du rythme ventriculaire à l'EEP sous hydroquinidine chez 76% des patients ainsi que l'absence de troubles rythmiques graves lors du suivi. Cependant, la valeur pronostique et la reproductibilité d'une EEP positive étant très discutées, il semble difficile de considérer la disparition de l'inductibilité sous traitement comme un critère de jugement fiable pour évaluer l'efficacité. L'absence d'évènement rythmique lors du suivi clinique reste par contre pertinente.

Bouzeman (120) a rapporté un taux d'évènements rythmiques faible chez les patients asymptomatiques ayant présentés des troubles du rythme inductibles à l'EEP, de l'ordre de 1,04% par an. Il n'y avait pas de différence significative en fonction du résultat de l'EEP sous traitement par quinidine.

A noter que chez certains patients la quinidine a pu faire régresser l'aspect électrocardiographique de type 1 spontané (121) (*Figure 16*) et disparaître la présence de potentiels tardifs (122).

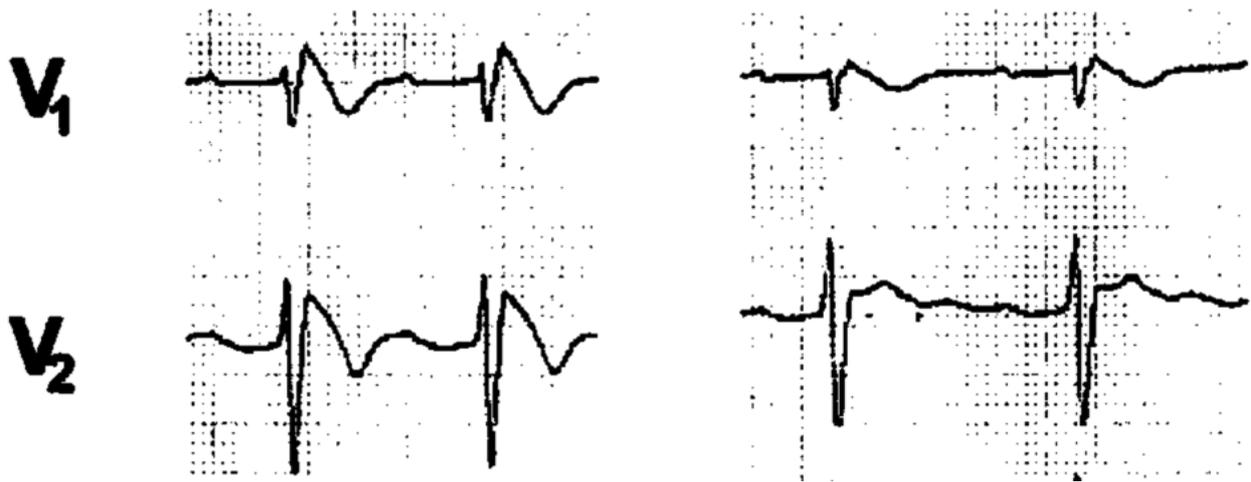


Figure 19 : Régression de l'aspect électrocardiographique après introduction d'un traitement par quinidine chez un patient suivi pour un Syndrome de Brugada, d'après Alings (121)

Hormis l'effet supposé sur la prévention des troubles du rythme ventriculaire au long cours, la quinidine présente un intérêt dans la gestion des orages rythmiques liés au Syndrome de Brugada, en relais et complément de l'isoproterenol (123–125). Devant le manque de disponibilité de la quinidine, l'efficacité de la quinine par voie intra-veineuse (126) ou orale (127) a été rapportée. Son action électrophysiologique semble être en grande partie similaire à celle de la quinidine (128).

2.3.3. Effets secondaires et disponibilité

Les effets secondaires de la quinidine sont variés dans leurs gravités et leurs natures (129). Les réactions d'hypersensibilité, qui restent heureusement rares, peuvent entraîner des symptômes cutanés (rash, érythème) ainsi que des troubles hématologiques (purpura thrombopénique, anémie hémolytique) et hépatiques (cytolyse, cholestase). Le cinchonisme, associant vertiges, diplopie, photophobie, acouphènes et hypoacousie est exceptionnel et souvent en lien avec un surdosage.

Sur le plan électrocardiographique, et du fait de son mode d'action, la quinidine peut entraîner l'apparition de troubles de conduction auriculo-ventriculaire, intra-ventriculaire ainsi que d'un allongement de l'intervalle QT. La quinidine peut alors être responsable d'un sur-risque de mortalité rythmique par troubles du rythme ventriculaire, notamment torsades de pointe secondaires à un équivalent de syndrome du QT long acquis (130).

Outre ces effets potentiellement graves mais rares, l'essentiel des effets secondaires liés à la quinidine reste d'ordre digestif associant diarrhées, nausées et vomissements. Belhassen (118) a décrit une mauvaise tolérance chez 1/3 des patients, nécessitant l'arrêt du traitement. L'utilisation d'un traitement concomitant par questran permettrait d'améliorer la

tolérance digestive sans pour autant limiter l'action de la quinidine. L'utilisation de doses plus modérées de quinidine (600 mg/jour) semble également entraîner moins d'effets secondaires digestifs importants tout en conservant une efficacité satisfaisante (120,131). Les contre-indications et précautions d'emplois sont présentées en Annexe 1 et les effets secondaires en Annexe 2.

Un des obstacles à la large utilisation de la quinidine à travers le monde reste sa disponibilité, ou plutôt son indisponibilité (132,133). Une enquête récente a montré que parmi 131 pays, elle n'était accessible directement que dans 14% d'entre eux et tout simplement inaccessible dans 76% (134). Ce problème peut rendre le management des orages rythmiques liés au Syndrome de Brugada complexes puisque dans ces situations la quinidine est alors nécessaire sous un bref délai. Pour pallier à ce manque, certaines équipes ont tout simplement recours à la quinine (126,127).

2.3.4. Autres thérapeutiques médicamenteuses

Le système nerveux autonome et donc le tonus vagal, médié notamment par des neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine, joue un rôle important dans le déclenchement de trouble du rythme ventriculaires et dans les modifications de l'aspect électrocardiographique du Syndrome de Brugada (15,135,136). L'acétylcholine entraîne une perte du dôme du PA au niveau épicardique en diminuant le courant I_{CaL} et/ou augmentant le courant I_{to} . Elle facilite aussi cette disparition du dôme en présence d'autres molécules, telles que la flecaïnide (2).

La stimulation β -adrénergique, notamment via l'isoprotorénol, agit de façon inverse en restaurant le dôme du PA notamment par augmentation du courant I_{CaL} (2). De plus, l'accélération de la fréquence cardiaque secondaire à la stimulation adrénergique entraîne une réduction du courant I_{to} aboutissant à une prolongation du PA au niveau épicardique. Les deux phénomènes font ainsi diminuer le gradient transmural de repolarisation et donc limitent potentiellement l'apparition d'un substrat arythmogène. L'efficacité d'un traitement par isoprotorénol pour la gestion des orages rythmiques liés au Syndrome de Brugada a été rapportée à de nombreuses reprises (137,138).

Le cilostazol et la milrinone, inhibiteurs des phosphodiesterases de type III, sont responsables d'une augmentation de l'AMPC intracellulaire à l'origine d'une augmentation du courant I_{CaL} . Expérimentalement, ces drogues ont prouvé leur effets sur la restauration du

dôme du PA (139). Leur efficacité pourrait également être en partie due à une augmentation de la fréquence cardiaque qui, comme pour l'isoproterenol, est responsable d'une diminution du courant I_{to} . Le cilostazol, disponible par voie orale, a été utilisé pour traiter des orages rythmiques, avec cependant une efficacité inconstante (140,141).

2.4.Recommandations actuelles de prise en charge des patients porteurs d'un Syndrome de Brugada

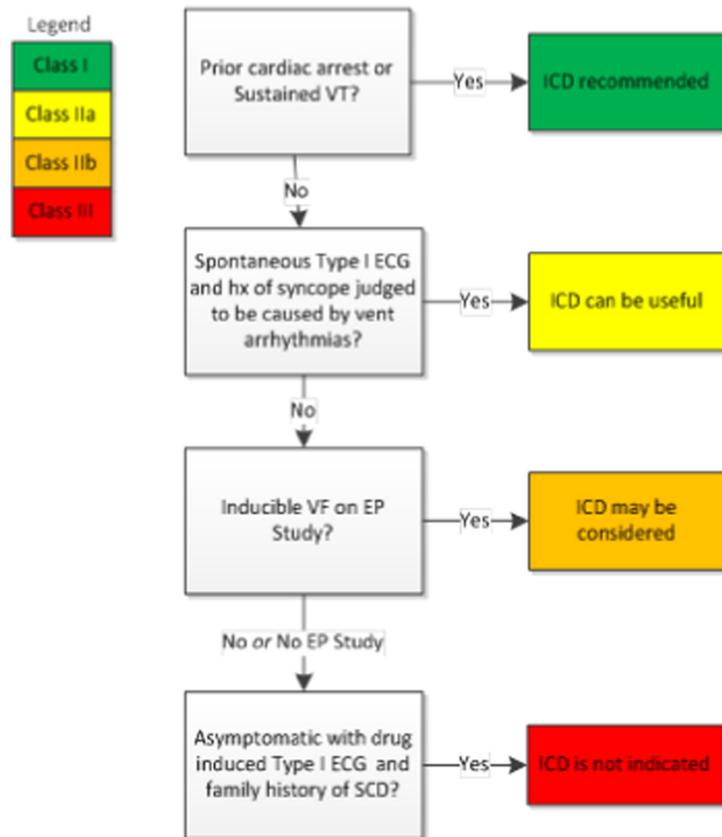
Selon les recommandations les plus récentes, provenant de la conférence de consensus de 2013 (36), la prise en charge des patients porteurs d'un Syndrome de Brugada repose sur l'implantation d'un DAI, l'utilisation de la quinidine ou de l'isoproterenol et le respect de règles d'hygiène de vie.

2.4.1. Le Défibrillateur Automatique Implantable

L'implantation d'un DAI est recommandée en :

- **Classe I** (« is recommended ») : devant un antécédent de mort subite récupérée ou de tachycardie ventriculaire soutenue documentée,
- **Classe IIa** (« can be useful ») : devant l'existence d'une syncope d'origine rythmique chez un patient présentant un aspect électrocardiographique spontané de type 1,
- **Classe IIb** (« may be considered ») : devant le déclenchement d'une fibrillation ventriculaire lors de la stimulation ventriculaire programmée réalisée au cours d'une exploration électrophysiologique.

Les recommandations concernant les indications d'implantation de DAI sont résumées dans la *Figure 20*, extraite de la dernière conférence de consensus (36)



- **Figure 20 : Recommandations concernant l'indication d'implantation d'un DAI chez les patients atteints de Syndrome de Brugada, d'après Priori (36)**

2.4.2. Thérapeutiques non-invasives

Les règles d'hygiène de vie sont recommandées (**Classe I**) chez tous les patients et consistent en :

- L'exclusion des médicaments à risque d'induire ou de majorer un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites. La liste est disponible et régulièrement actualisée sur le site internet www.brugadadrugs.org,
- L'éviction de l'alcool en excès,
- Le traitement agressif et immédiat de la fièvre.

Un traitement médicamenteux par quinidine est à considérer en :

- **Classe IIa** : devant un orage rythmique, défini par au moins deux épisodes de fibrillations ou de tachycardies ventriculaires en 24 heures,
- **Classe IIa** : lorsque l'implantation d'un DAI est envisagée mais qu'il existe une contre-indication à celle-ci ou que le patient la refuse,

- **Classe IIa** : devant un antécédent d'arythmie supra-ventriculaire nécessitant un traitement,
- **Classe IIb** : chez les patients asymptomatiques et présentant un aspect électrocardiographique de type 1 spontané.

Ces recommandations d'utilisation de la quinidine dans le Syndrome de Brugada sont de faible niveau de preuve, IIa et IIb, par manque de larges études randomisées.

L'isoproterenol peut être utile dans le traitement des orages rythmiques (**classe IIa**). L'ablation par cathétérisme cardiaque peut être envisagée (**classe IIb**) chez les patients aux antécédents d'orage rythmique ou de chocs appropriés multiples.

Enfin, l'implantation d'un DAI n'est pas indiquée (**classe III**) chez un patient asymptomatique présentant un aspect électrocardiographique de type 1 uniquement lors d'un test pharmacologique, et présentant seulement des antécédents de morts subites familiales.

2.5. Défibrillateur Automatique Implantable et Syndrome de Brugada

Le risque essentiel du Syndrome de Brugada est la survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, tachycardies ventriculaires polymorphes et fibrillations ventriculaires, pouvant conduire à la mort subite. A l'heure actuelle, la seule thérapeutique ayant fait preuve de son efficacité en termes de réduction de mortalité reste l'implantation d'un DAI.

Contrairement à d'autres pathologies rythmiques héréditaires, notamment le syndrome du QT long, aucun traitement pharmacologique n'a prouvé son efficacité sur la réduction de mortalité. Nademanee a prouvé la supériorité de l'implantation d'un DAI face au traitement β -bloquant dans l'étude DEBUT (142), incluant des patients ayant survécu au « *Sudden Unexplained Death Syndrome* » mais dont les 2/3 présentaient un aspect de type 1 spontané. Cette étude avait été stoppée avant son terme devant la supériorité évidente du DAI.

Suite aux premières études qui incluaient probablement des patients aux formes cliniques plus sévères, le risque rythmique a été considéré initialement comme extrêmement élevé. Cela a abouti à l'implantation large de DAI chez les patients diagnostiqués d'un Syndrome de Brugada. Les données des études plus récentes (31) ont revu ce risque à la baisse et les implantations de DAI sont devenues plus raisonnées.

Cependant de nombreux patients bénéficient encore d'une implantation de DAI, dont la plus grande partie se fait par voie endocardique, même si le défibrillateur sous-cutané est

en progression constante. Cette thérapeutique n'est pas sans conséquences, qu'elles soient physiques ou psychologiques. Les complications restent fréquentes tout particulièrement chez cette population jeune, active et sans comorbidité associée. Leur longue espérance de vie implique de nombreux changements de générateurs, entraînant un risque accru d'infection de matériel (143).

2.5.1. Chocs inappropriés

Les chocs inappropriés sont des chocs délivrés par le DAI pour des épisodes ne correspondant pas à une arythmie ventriculaire grave mais considérés comme tel, et donc traités à tort par le DAI. Ces chocs sont les plus souvent liés :

- A la détection de signaux parasités sur le canal ventriculaire le plus souvent secondaires à la détection d'interférences ou à l'usure de la sonde de défibrillation,
- A une sur-détection de l'onde T, cause classique et relativement fréquente dans le Syndrome de Brugada (144),
- Aux tachycardies supra-ventriculaires, sinusales ou non, fréquentes chez les sujets jeunes et les patients suivis pour Syndrome de Brugada (145).

Le nombre de chocs inappropriés est élevé chez les patients implantés d'un DAI. Dans l'étude MADIT-II (146) 11,5% des patients ont subi un choc inapproprié et 31% des chocs étaient inappropriés. Dans la population implantée d'un DAI pour Syndrome de Brugada, Sarkozy (147) retrouve un taux de chocs inappropriés de 36% à 47 mois, dont la moitié était secondaire à une tachycardie sinusale. Sacher (38) constate qu'au décours d'un suivi moyen de 35 mois après l'implantation d'un DAI, 24% des patients ont reçu un choc inapproprié, soit plus du double de ceux ayant eu un choc approprié. A 10 ans le taux de chocs inappropriés est estimé à 37%.

Cependant une nette diminution de ces chocs est observée chez les patients implantés le plus récemment. Cette diminution des thérapies inappropriées a été obtenue grâce aux modifications du type de programmation, notamment grâce à l'allongement du délai de détection en zone de tachycardie ventriculaire (148,149) et à l'augmentation de la fréquence de détection des arythmies ventriculaires (150). Le développement de la télé-cardiologie a aussi permis la détection précoce des dysfonctions de sondes de défibrillation (151). Les sur-détections de l'onde T pourraient être limitées avec l'utilisation de sondes bipolaires intégrées (152). A noter que Conte (39) obtient des données moins péjoratives avec une

survenue de chocs inappropriés chez seulement 18,7% des patients au cours d'un suivi moyen de 84 mois.

2.5.2. Rupture de sondes de défibrillation

La sonde de défibrillation est un conducteur électrique qui peut être fragilisé par les différentes contraintes subies tout au long de son trajet. Les dysfonctions de sondes peuvent concerner à la fois la partie de défibrillation de la sonde que la partie stimulation/détection. Elles peuvent survenir aussi bien à court terme qu'à long terme. Le taux de dysfonction à 10 ans est estimé à 20% (153) dans la population générale de patients implantés d'un DAI. Ce taux semble plus élevé pour les patients implantés dans le cadre d'un Syndrome de Brugada, puisqu'il est estimé à 29% à 10 ans dans l'étude de Sacher (38).

Le Syndrome de Brugada a également été rapporté comme facteur de risque de dysfonction de sondes (154). Un niveau d'activité physique élevé ainsi qu'une longue espérance de vie, chez ces patients jeunes ne présentant généralement pas d'autres comorbidités, sont probablement les facteurs de risque principaux de dysfonctions de sondes dans cette population.

2.5.3. Retentissement psychologique

Le retentissement psychologique de l'implantation d'un DAI est important et impacte la qualité de vie (155) dans la population générale de patients implantés. Bien que ces données ne soient pas retrouvées chez la sous-population de patients suivis pour un Syndrome de Brugada, l'implantation d'un DAI a toutefois un impact négatif sur la vie socio-professionnelle, avec notamment des difficultés d'accès au prêt bancaire (156). Par ailleurs, la qualité de vie, sur tous ses aspects, reste significativement moins bonne chez les patients ayant reçu choc électrique par le DAI (155,157).

2.6. Justification de l'étude

L'ensemble des données disponibles dans la littérature montre qu'actuellement la prise en charge et l'évaluation du risque rythmique reste problématique et incertaine chez un grand nombre de patients porteurs d'un Syndrome de Brugada. Si l'implantation d'un DAI, avec les risques et complications qui en découlent, reste consensuelle chez les patients aux antécédents de mort subite récupérée, il n'en est pas de même chez les patients considérés comme ayant un risque rythmique intermédiaire ou chez les patients asymptomatiques considérés à faible risque.

En effet dans cette population particulière, les complications secondaires à l'implantation d'un DAI pourraient s'avérer potentiellement plus délétères et le bénéfice pourrait ainsi devenir incertain. Les dernières avancées de la défibrillation, notamment en matière de programmation et de surveillance rapprochée grâce à la télé-cardiologie, ont permis de limiter les événements indésirables.

Cependant le taux de chocs inappropriés et d'autres complications reste élevé dans cette population particulièrement jeune, active et à la longue espérance de vie. Comme c'est le cas avec les β -bloquants dans le syndrome du QT long, il serait souhaitable de disposer d'une alternative médicamenteuse efficace de première intention qui permettrait de réserver l'implantation d'un DAI comme thérapeutique de second recours.

Bien que la physiopathologie du Syndrome de Brugada soit encore sujette à débat et seulement partiellement élucidée, il semble exister des anomalies de courants ioniques aboutissant à un déséquilibre de dépolarisation/repolarisation. Une partie de ces anomalies semble aboutir à une majoration du courant potassique sortant transitoire I_{to} , dont l'action est plus importante au niveau des couches épocardiques de la chambre de chasse ventriculaire droite. La quinidine, anti-arythmique de classe I_A , utilisée depuis plus d'un siècle, possède un effet inhibiteur puissant et sélectif sur ce courant I_{to} . Ce faisant, elle constitue un candidat idéal au traitement pharmacologique dans le Syndrome de Brugada. Son efficacité, à la fois expérimentale et empirique clinique, a été rapportée dans quelques publications au cours de ces dernières années. Cependant, aucune étude d'ampleur randomisée, en aveugle, n'a permis de confirmer de façon prospective ces résultats.

Cette étude a donc pour but de prouver l'efficacité d'un traitement par hydroquinidine sur la prévention de l'apparition d'évènements rythmiques chez une population de patients porteurs d'un Syndrome de Brugada considérés à haut risque rythmique et implantés d'un DAI. Si ces résultats s'avéraient convaincants, il serait envisageable de considérer le traitement par hydroquinidine comme une alternative à l'implantation d'un DAI.

2.7.Objectifs de l'étude

2.7.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est l'évaluation de la durée de suivi avant la survenue d'un choc approprié par le DAI sous traitement par hydroquinidine chez les patients atteints d'un Syndrome de Brugada, considérés à haut risque rythmique et porteurs d'un défibrillateur.

2.7.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Evaluation du nombre et de la fréquence de chocs inappropriés avec et sans hydroquinidine,
- Evaluation du nombre de tachycardies ou de fibrillations ventriculaires détectées par le DAI mais n'ayant pas abouti à la délivrance d'une thérapie,
- Evaluation du nombre de syncopes rapportées par les patients et pour lesquelles aucun trouble du rythme n'a été enregistré par le DAI,
- Evaluation du nombre et de la fréquence d'événements indésirables survenus pendant la période de traitement par hydroquinidine,
- Evaluation de l'intérêt de l'exploration électrophysiologique pour déterminer les chances de réussite d'un traitement par hydroquinidine,
- Délai de survenue d'un événement rythmique avec et sans hydroquinidine en fonction du statut génétique, muté ou non muté sur le gène *SCN5A*, des patients,
- Mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiaque et non cardiaque, avec comparaison de la survie globale sans événement entre les deux périodes, avec et sans hydroquinidine,
- Modifications de divers paramètres électrocardiographiques sous traitement par hydroquinidine, en aigu et au long cours, et comparaisons par rapport à l'absence de traitement.

3. Matériels et Méthodes

3.1. Caractéristiques générales de l'étude

Cette étude était construite selon les modalités suivantes :

- Prospective, randomisée ;
- Multicentrique nationale française,
- En double aveugle,
- En intention de traiter,
- Hydroquinidine versus placebo,
- En cross-over sur une période de trois ans, avec 18 mois de traitement par hydroquinidine et 18 mois de traitement par placebo.

3.2. Population de l'étude

3.2.1. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité étaient les suivants :

- Patients atteints du Syndrome de Brugada, défini par un aspect électrocardiographique de type 1 selon les dernières recommandations (36), associé à :
 - Symptômes, définis tel que :
 - Antécédent de mort subite récupérée,
 - Troubles du rythme ventriculaire graves tels que fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire polymorphe réduite par choc électrique authentifié sur les mémoires du DAI,
 - Syncope évocatrice de trouble du rythme.

Dans ce cas l'aspect électrocardiographique de type 1 pouvait être obtenu spontanément ou après test pharmacologique de provocation par un inhibiteur de canaux sodiques (flecainide ou ajmaline).

OU

- L'absence de symptôme, associée à un :
 - Type 1 spontané électrocardiographique,
 - DAI implanté depuis moins de huit ans,
 - Absence de choc approprié depuis l'implantation du DAI, hors EEP,
 - EEP positive, définie comme le déclenchement d'une tachycardie ventriculaire polymorphe ou d'une fibrillation ventriculaire d'une durée > 30

secondes ou justifiant un choc électrique externe en raison de sa mauvaise tolérance. Le protocole d'EEP comprend au maximum 3 extra-stimuli, avec un intervalle de couplage minimal du dernier extra-stimulus de 200ms.

- Etre implanté d'un DAI,
- Etre âgé d'au moins 18 ans et affilié à la sécurité sociale,
- Avoir fourni son consentement éclairé après information orale et écrite.

L'aspect électrocardiographique de type 1 était analysé par trois experts différents. La confirmation du Syndrome de Brugada par au moins deux experts sur trois était nécessaire pour la randomisation dans l'étude.

3.2.2. Critères d'exclusions

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Femme en âge de procréer sans contraception efficace,
- Grossesse ou allaitement,
- Syndrome de Brugada avec un aspect électrocardiographique de type 1 uniquement induit par un test pharmacologique et ayant bénéficié d'une EEP considérée comme négative,
- Patient déjà sous traitement hydroquinidine :
 - à une dose supérieure à 3 gélules LP 300 mg par jour,
 - à une dose inférieure à 3 gélules LP 300 mg par jour, mais avec une hydroquinidinémie $< 3\mu\text{mol/L}$ ou $> 6\mu\text{mol/L}$.
- Contre-indications à l'utilisation du traitement par hydroquinidine telles que définies en Annexe 1.

3.2.3. Centres d'inclusion et objectifs de recrutements

Dix-sept centres tertiaires français ont accepté de participer à cette étude, avec un objectif d'inclusion minimum de 200 patients.

3.3. Critères de jugement

3.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'étude était le délai de survenue d'un choc électrique approprié authentifié sur les mémoires du défibrillateur et survenant hors des périodes de wash-out.

3.3.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Nombre et fréquence des chocs inappropriés,
- Nombre de tachycardies ventriculaires ou de fibrillations ventriculaires détectées par le DAI mais n'ayant pas abouti à la délivrance d'une thérapie,
- Nombre et fréquence d'événements indésirables survenus sous traitement par hydroquinidine,
- Intérêt de l'EEP dans la détermination de l'efficacité d'un traitement par hydroquinidine,
- Délai de survenue d'un événement rythmique avec et sans hydroquinidine en fonction du statut génétique, muté ou non muté sur le gène *SCN5A*, des patients,
- Nombre de syncopes sans trouble du rythme documenté sur les mémoires du DAI,
- Mortalité toutes causes confondues, d'origine cardio-vasculaire et non cardio-vasculaire, avec comparaison de la survie globale sans événement entre les deux périodes, avec ou sans hydroquinidine,
- Analyse de paramètres électrocardiographiques sous traitement en aigu et au long cours par hydroquinidine et comparaison avec l'absence de traitement.

3.4. Protocole de l'étude

Les patients considérés comme éligibles pour participer à l'étude ont bénéficié d'une visite d'inclusion pour confirmation du diagnostic de Syndrome de Brugada, et pour s'assurer de la bonne tolérance du traitement par hydroquinidine. Le dosage optimal d'hydroquinidine y était également déterminé.

Le diagnostic électrocardiographique de type 1 du Syndrome de Brugada devait être confirmé par deux experts du comité scientifique sur trois pour pouvoir procéder à la randomisation. L'ECG pouvait être celui enregistré lors de la visite d'inclusion ou précédemment en toute autre occasion.

3.4.1. Visite d'inclusion : recherche d'hypersensibilité à l'hydroquinidine

L'hydroquinidine (SERECOR[®] ; Sanofi-Aventis) se présentait sous la forme de gélule à libération prolongée, composée de chlorhydrate d'hydroquinidine dosé à 300 mg par gélule. En raison du risque d'hypersensibilité et d'idiosyncrasie une surveillance a été effectuée pendant les 3 premières heures de la mise en place du traitement.

Après avoir obtenu l'accord écrit du patient et avant la randomisation, une recherche d'hypersensibilité à l'hydroquinidine était effectuée. Une gélule test de 300mg était administrée et suivie d'une surveillance clinique puis électrocardiographique à 3h. Une hypersensibilité était retenue en cas de la survenue d'un des évènements suivants :

- Hypotension,
- Eruption cutanée,
- Episode fébrile,
- Crise d'asthme,
- Allongement de l'intervalle QTc d'au moins 40ms,
- Elargissement du QRS de plus de 25 % de la durée du QRS basal,
- Apparition d'extrasystoles ventriculaires polymorphes.

Cette recherche d'hypersensibilité n'était pas effectuée chez les patients ayant préalablement bénéficié d'un traitement par hydroquinidine. Si une hypersensibilité était retenue le patient n'était pas randomisé. En l'absence d'hypersensibilité les patients pouvaient poursuivre le protocole de l'étude pour la titration de l'hydroquinidine.

3.4.2. Titration de la posologie optimale d'hydroquinidine

La posologie optimale d'hydroquinidine devait permettre d'obtenir une hydroquinidinémie comprise entre 3 $\mu\text{mol/L}$ et 6 $\mu\text{mol/L}$. Les patients étaient d'abord traités en ouvert pendant trois jours à la posologie de 600 mg par jour d'hydroquinidine (SERECOR[®] LP 300 mg ; 1 gélule matin et soir).

Une adaptation posologique était par la suite effectuée en fonction du dosage plasmatique résiduel d'hydroquinidine réalisé 5 à 14 heures après la dernière prise. Si les résultats de ce premier dosage retrouvaient une hydroquinidinémie < 3 $\mu\text{mol/L}$, la posologie était augmentée à 900 mg par jour (2 gélules de SERECOR[®] LP 300 mg le matin et une le soir). Si les résultats de ce premier dosage retrouvaient une hydroquinidinémie > 6 $\mu\text{mol/L}$, la posologie était diminuée à 300 mg par jour (1 gélule de SERECOR[®] LP 300 mg le matin).

Un nouveau contrôle biologique était effectué après 3 jours à la nouvelle posologie. Si l'hydroquinidinémie était toujours < 3 $\mu\text{mol/L}$ ou > 6 $\mu\text{mol/L}$, le patient ne pouvait être randomisé. Dans le cas contraire, il pouvait être randomisé après une période de wash-out de 7 jours.

3.4.3. Visite de randomisation et de suivi lors de l'étude

Les patients éligibles ayant passé avec succès la visite d'inclusion puis ayant bénéficié d'une titration correcte de l'hydroquinidine étaient randomisés en 2 groupes. L'étude comprenait 2 phases en cross-over, chaque patient étant son propre témoin.

Le déroulement de l'étude était le suivant :

- Wash-out : 7 jours,
- Traitement de phase I (hydroquinidine ou placebo) pour une durée de 18 mois
- Wash-out : 7 jours
- Traitement de phase II (placebo ou hydroquinidine), pour une durée de 18 mois
- Wash-out : 7 jours

Des visites de suivi étaient prévues durant chaque phase à M1, M6, M12 et M18. Les données recueillies étaient les suivantes :

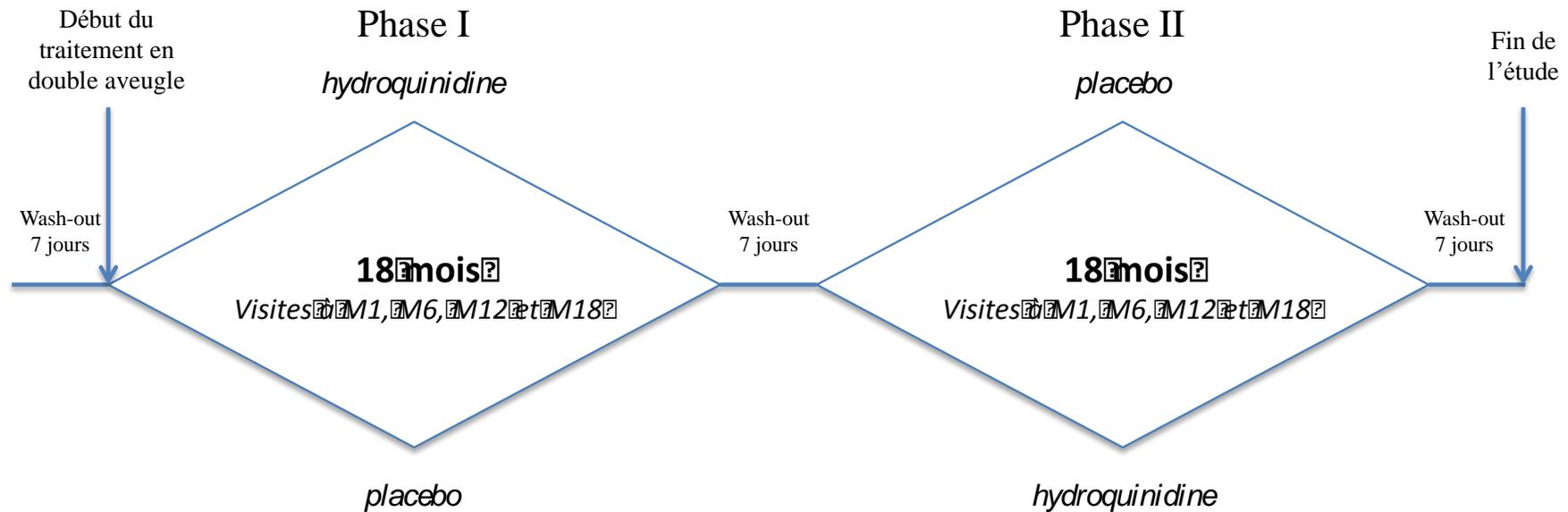
- Examen clinique,
- Evaluation de la tolérance clinique du traitement,
- Electrocardiogramme avec mesure, entre autres, de l'intervalle QTc et du QRS,
- Interrogatoire du DAI.

Un bilan biologique était également ajouté à la visite de M1 de chaque phase comprenant : NFS, ionogramme sanguin, urée, créatinine, enzymes hépatiques. Le design de l'étude après randomisation est présenté sur la *Figure 21*.

3.4.4. Visite additionnelle

En cas de choc électrique délivré par le DAI, une visite additionnelle dans les 24 heures devait être réalisée. Les données recueillies alors étaient similaires à celles d'une visite standard telle que définie dans le protocole. Un dosage de la concentration plasmatique de l'hydroquinidine devait également être réalisé si possible.

Les événements rythmiques enregistrés étaient analysés pour validation de la nature du choc. Si le choc était considéré comme non approprié, le patient continuait son traitement comme auparavant sans changer de phase. Si le choc était considéré comme approprié, deux cas étaient possibles. Si le choc était survenu en phase I, le patient changeait de bras thérapeutique après une période de wash-out de 7 jours. Si le choc était survenu en phase II, le patient arrêtait tout traitement et sortait de l'étude.



En cas de survenue de choc : Visite additionnelle dans les 24 heures avec interrogatoire du défibrillateur implantable et transmission des documents à la CPRC pour validation de la nature du choc (approprié ou non)

- Si choc inapproprié, pas de modification du traitement.
- Si choc approprié pendant la première phase de l'étude, le patient change de bras thérapeutique après une période de Wash-out de 7 jours.
- Si choc approprié pendant la deuxième phase de l'étude, le patient sort de l'étude.

Figure 21 : Déroulement de l'étude après randomisation et conduite à tenir en cas de survenue d'un choc par le DAI

3.4.5. Critères de sortie de l'étude

Un patient sortait de l'étude, après randomisation, dans les circonstances suivantes :

- Retrait de consentement.
- Effets secondaires indésirables du traitement trop invalidants. En cas d'effets digestifs après randomisation et en accord avec le patient, la posologie pouvait être réduite ou le traitement interrompu définitivement sans sortir le patient de l'étude.
- En cas de choc électrique approprié lors de la phase II, le patient sortait de l'étude après un dosage de l'hydroquinidine plasmatique.
- Apparition ou découverte d'une contre-indication au cours du suivi du patient.
- Non compliance du patient.
- Perte de vue.
- Décès :
 - Si le décès survenait durant la phase I, le patient était exclu des analyses statistiques, quelle que soit l'origine du décès.
 - Si le décès survenait durant la phase II et était d'origine rythmique, il était assimilé à un événement rythmique. Si le décès n'était pas d'origine rythmique, le patient était exclu de l'analyse.

Les sorties d'étude étaient toujours définitives.

3.4.6. Mesures ECG additionnelles

Certaines mesures supplémentaires de paramètres électrocardiographiques ont été réalisées à posteriori sur les électrocardiogrammes enregistrés lors des différentes visites de suivi. Les ECG ont été numérisés et les mesures suivantes réalisées à l'aide du logiciel Image J :

- QT end : mesuré selon la méthode de la tangente, c'est-à-dire entre le début du QRS et le point à la jonction de la ligne iso-électrique et de la droite tangentielle à la portion finale de l'onde T,
- QT peak : mesuré différemment en fonction de la morphologie de l'onde T,
 - si l'onde T était pointue, la mesure était faite du début du QRS jusqu'au nadir de l'onde T,
 - si l'onde T était arrondie, la mesure était faite du début du QRS au milieu du sommet de l'onde T,
 - si l'onde T était biphasique, la mesure était faite du début du QRS au nadir du second pic.

- si l'onde T était plate (amplitude inférieure à 1 mV) ou monophasique ou impossible à identifier, la mesure était exclue.

Les valeurs de QT corrigé étaient obtenues par le calcul selon la formule de Bazett définie par $QT \text{ corrigé} = QT \text{ mesuré} \div \sqrt{RR}$. Le Tpe était calculé de V_1 à V_6 selon la formule suivante : $Tpe = QT \text{ end} - QT \text{ peak}$.

3.5. Analyses Statistiques

3.5.1. Calcul du nombre de sujets nécessaires

L'estimation du nombre de sujets nécessaires s'est basée sur la plus large base de données disponible au moment de la conception de l'étude qui était celle des frères Brugada (30,43). L'analyse en sous-groupe de ce fichier montrait que le taux d'évènement rythmique mensuel était de l'ordre de 1,27% chez les patients aux antécédents de mort subites, de 0,73% chez les patients aux antécédents de syncope et de 0,58% chez les patients asymptomatiques mais présentant un aspect électrocardiographique spontané de type 1 et une EEP considérée comme positive.

Ces données avaient été pondérées avec celles qui allaient préfigurer à l'étude FINGER (31) et où les taux d'évènements étaient moindres. Le taux mensuel d'évènements rythmiques pour l'ensemble de la population est ainsi estimé à 1,08%

Sur la base de l'étude de Hermida (158), une diminution du risque de survenue de trouble rythmique d'environ 70 % sous traitement par hydroquinidine était attendue. Une sortie d'étude de 10% des patients était envisagée en lien avec les effets indésirables de l'hydroquinidine.

A partir de ces données, dans un essai en cross-over, le patient étant son propre témoin, il était nécessaire d'inclure 200 patients pour atteindre la significativité statistique sur une période de 24 mois (risque $\alpha=5\%$ et $\beta=20\%$). Pour prévenir l'éventualité d'un taux plus faible, la durée de l'étude a été portée à 36 mois, ce qui permettait d'obtenir une significativité statistique même si le taux d'évènements rythmiques mensuels baissait à 0,54%.

3.5.2. Analyses en sous-groupes

La population globale de l'étude était divisée en trois sous-groupes :

- Groupe A, comprenant les patients aux antécédents de mort subite récupérée ou de fibrillation ventriculaire,
- Groupe B, comprenant les patients aux antécédents de syncopes, sans histoire passée de mort subite récupérée ou de fibrillation ventriculaire,
- Groupe C, comprenant les patients asymptomatiques mais présentant un électrocardiogramme de type 1 spontané et une EEP considérée comme positive.

D'autres analyses en sous-groupes pouvaient avoir lieu, notamment en lien avec la présence ou non de mutation sur le gène *SCN5A*.

3.5.3. Tests Statistiques

Les données ont été analysées avec SAS packages (SAS Institute Inc.®, Cary, NC). Le test du Chi2 ou le test exact de Fischer a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Le t-test et les tests de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis ont été utilisés pour rechercher une différence dans des variables continues. Les moyennes sont présentées avec les écart-types. Une p-value < 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

3.6. Considérations éthiques

Le consentement éclairé écrit a été recueilli auprès de tous les patients après information écrite et orale claire et juste de ces derniers. Cette étude a obtenu l'autorisation du Comité de Protection de Personnes du CHU d'Angers (Annexe 3) et a fait l'objet d'une autorisation auprès de l'AFSSAPS. Cette étude clinique a été enregistrée sous le numéro NCT00927732 sur le site <https://clinicaltrials.gov/>.

L'anonymat et la confidentialité des données ont été assurés durant tout le déroulement de l'étude. Cette étude n'a pas amené d'indemnisation des personnes y participant.

4. Résultats

4.1. Déroulement de l'étude et caractéristiques des patients

4.1.1. Déroulement de l'étude

De février 2009 à novembre 2011, 78 patients ont été considérés comme éligibles par 12 centres hospitaliers tertiaires différents pour participer à l'étude QUIDAM. Soixante-deux patients ont bénéficié d'une visite d'inclusion, avec une recherche d'hypersensibilité à l'hydroquinidine pour cinquante-sept d'entre eux. Les cinq autres patients avaient déjà bénéficié d'un traitement par hydroquinidine sans effet secondaire rapporté.

Cinquante patients ont finalement été randomisés. Les vingt-huit autres patients ne l'ont pas été, essentiellement faute de diagnostic consensuel de Syndrome de Brugada par au moins deux experts sur trois (n=13). Parmi ces 13 patients, cinq appartenaient au sous-groupe A, quatre au sous-groupe B et quatre au sous-groupe C. Douze patients n'ont pu être randomisés par refus ou retrait de consentement. Enfin, deux patients n'ont pas été randomisés faute d'hydroquinidinémie considérée comme efficace et un du fait d'une hypersensibilité lors de la phase de test avec l'apparition d'un allongement de l'intervalle QTc > 40ms sous hydroquinidine.

Sur 60 des 78 (77%) électrocardiogrammes analysés pour confirmer ou réfuter le diagnostic de Syndrome de Brugada, l'avis des deux premiers experts étaient concordants. Dans les 18 (23%) cas restants, un troisième avis d'expert permettait de donner une réponse finale.

Vingt-six patients (52%) ont été randomisés dans le bras de traitement par hydroquinidine puis par placebo et vingt-quatre patients (48%) l'ont été dans le bras de traitement par placebo puis par hydroquinidine. Treize patients ont stoppé le traitement durant la phase I dont 4 sont sortis de l'étude (3 pour retrait du consentement et un suite à un décès dont l'origine était non rythmique). Les neuf autres patients avaient stoppé leur traitement devant la survenue d'effets indésirables, essentiellement digestifs (n = 6). Huit de ces patients étaient alors sous traitement par hydroquinidine contre un seul sous traitement placebo.

Onze patients ont stoppé le traitement durant la phase II dont 1 est sorti de l'étude pour décès de cause non rythmique. Les dix autres patients avaient stoppé leur traitement devant la survenue d'effets indésirables, essentiellement digestifs (n = 5). Ces cinq patients étaient sous traitement hydroquinidine.

Au total 18 patients ont arrêté le traitement durant l'étude alors que celui-ci était l'hydroquinidine. La cause principale était la présence d'effets indésirables imputables au traitement: trouble digestifs (n=10; 56%), photophobie ou troubles visuels (n=2; 11%) et photo-sensibilisation (n=1). Les autres arrêts étaient liés à d'autres symptômes non imputables à l'hydroquinidine (n=3; 17%) et à deux sorties d'études ; un par retrait de consentement et un autre par décès de cause non rythmique (traumatisme crânien post-chute).

Six patients ont arrêté le traitement en cours, alors que celui-ci était le placebo, pour les raisons suivantes : retrait de consentement (n=2), symptomatologie autre que faisant partie des effets secondaires de l'hydroquinidine (n=2), troubles digestifs (n=1) et un décès de cause non rythmique (évolution naturelle d'une myopathie).

Au total, 26 patients ont terminé les deux phases du protocole de façon complète sans discontinuer le traitement que ce soit l'hydroquinidine ou le placebo.

L'étude a été stoppée prématurément après la randomisation de seulement 50 patients contre les 200 prévus initialement lors du calcul statistique du nombre de sujets nécessaires. Diverses raisons, tenant à la difficulté d'inclusion, à un grand nombre d'arrêts prématurés de traitement et à une surestimation du risque rythmique, expliquent cet arrêt.

Le diagramme de flux de l'étude est présenté sur la *Figure 22*.

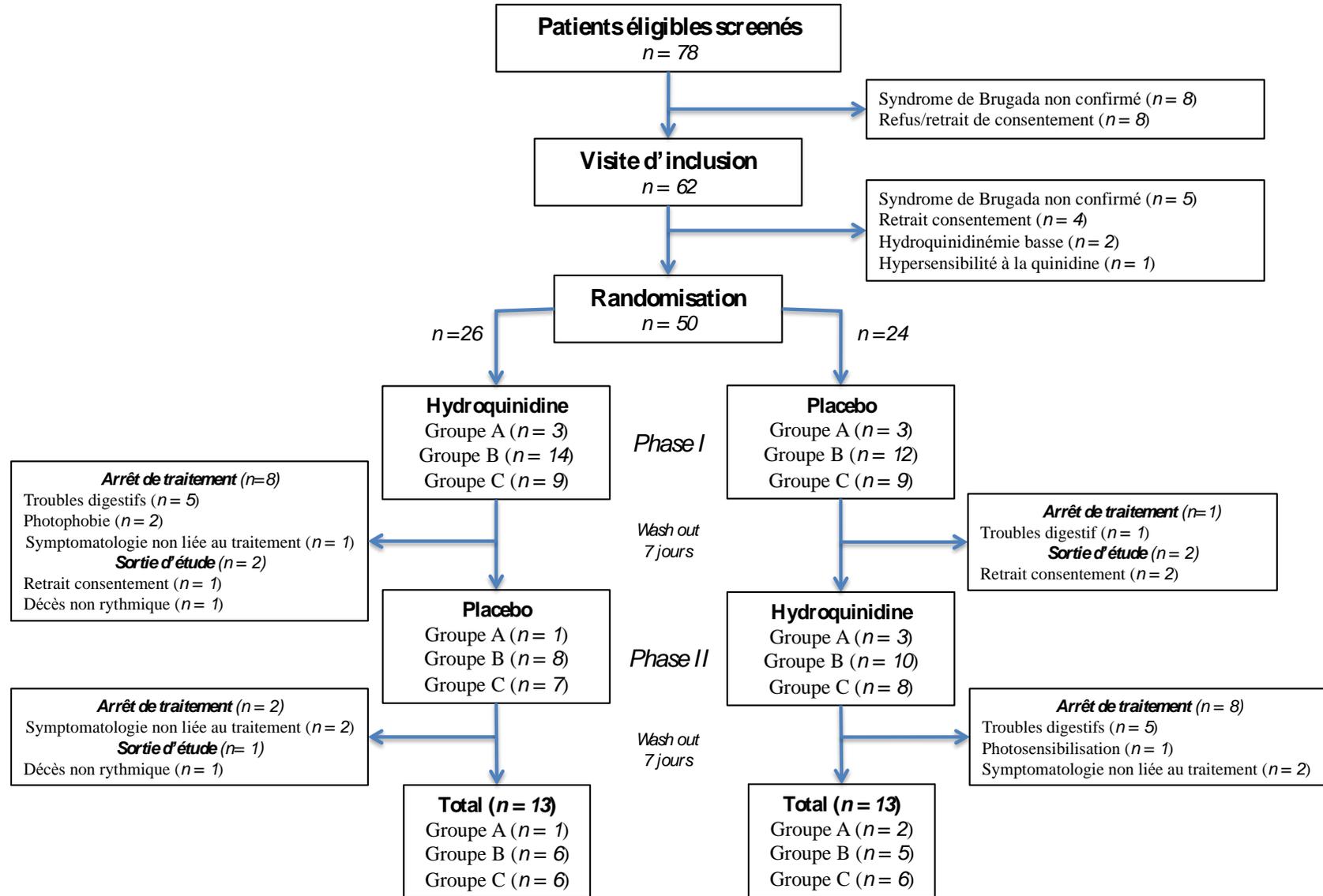


Figure 22 : Diagramme de flux de l'étude

4.1.2. Caractéristiques démographiques, cliniques et électrocardiographiques

Les centres hospitaliers de provenance des patients sont détaillés dans la *Table 1*.

| Centre Hospitalier ; n = 12 | Nombre de patients ; n = 50 ((n (%))) |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| Nantes | 21 (42) |
| Bordeaux | 7 (14) |
| Brest | 5 (10) |
| Tours | 4 (8) |
| Toulouse | 3 (6) |
| Grenoble | 2 (4) |
| Lille | 2 (4) |
| Rennes | 2 (4) |
| Amiens | 1 (2) |
| Marseille | 1 (2) |
| Montpellier | 1 (2) |
| Paris | 1 (2) |

Table 1 : Répartition des patients randomisés selon leur centre hospitalier de provenance (n=50)

Les caractéristiques de la population incluse sont résumées dans la *Table 2*. Six patients (12%) appartenaient au groupe A, 26 (52%) au groupe B et 18 (36%) au groupe C.

| | Groupe A n=6 | Groupe B n=26 | Groupe C n=18 | Total n=50 |
|--------------------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------|
| Age au diagnostic, années | 43,7 ± 12.6 | 45,5 ± 11.9 | 50,6 ± 9,8 | 47,0 ± 11,4 |
| Sexe, M (%) | 5 (83) | 22 (85) | 15 (83) | 42 (84) |
| Mort Subite familiale, n (%) | 0 | 6 (23) | 9 (50) | 15 (30) |
| Type 1 spontané | 5 (83) | 13 (50) | 18 (100) | 36 (72) |
| DAI double chambre | 0 | 2 (8) | 1 (5) | 3 (6) |
| Zone de FV >200 bpm | 6 (100) | 23 (88) | 18 (100) | 47 (94) |
| Programmation d'une zone de TV | 3 (50) | 3 (12) | 5 (28) | 11 (22) |
| Mutation SCN5A, (n=43), n (%) | 0/5 (0) | 4/22 (18) | 5/16 (31) | 9 (21) |

Table 2 : Caractéristiques cliniques de l'ensemble de la population et selon le type de sous-groupe (A : antécédents de mort subite ; B : antécédents de syncope ; C : asymptomatique mais EEP positive)

Les caractéristiques électrocardiographiques, mesurées sur l'ECG validant l'inclusion du patient dans l'étude, sont représentées dans la *Table 3*.

| | Groupe A <i>n=6</i> | Groupe B <i>n=26</i> | Groupe C <i>n=18</i> | Total <i>n=50</i> |
|--|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Paramètres ECG d'inclusion | | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 72 ± 11 | 72 ± 10 | 67 ± 10 | 70 ± 11 |
| <i>PR (ms)</i> | 180 ± 13 | 190 ± 32 | 180 ± 36 | 185 ± 32 |
| <i>QRS (ms)</i> | 108 ± 11 | 112 ± 22 | 102 ± 36 | 108 ± 21 |
| <i>QT (ms)</i> | 393 ± 48 | 382 ± 32 | 383 ± 31 | 383 ± 33 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 424 ± 42 | 425 ± 37 | 397 ± 37 | 415 ± 39 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 4,0 ± 2,3 | 3,5 ± 1,4 | 3,2 ± 1,2 | 3,5 ± 1,5 |

Table 3 : Caractéristiques électrocardiographiques de l'électrocardiogramme d'inclusion de l'ensemble de la population et selon le type de sous-groupe (A : antécédents de mort subite ; B : antécédents de syncope ; C : asymptomatique mais EEP positive)

4.2. Résultats Cliniques

4.2.1. Critère de jugement principal : délai avant choc approprié

L'arrêt prématuré de l'étude n'a pas permis d'atteindre le nombre de sujets nécessaires permettant une analyse statistique afin de mettre en évidence une différence sur le critère de jugement principal. Seul un évènement répondant au critère de jugement principal s'est produit durant la période de l'étude.

Le même patient a reçu deux chocs appropriés. Le premier est survenu alors qu'il était sous traitement par placebo depuis 126 jours. Il a alors basculé en phase II et reçu de l'hydroquinidine. Aucun nouveau choc approprié n'est survenu durant les 18 mois de traitement par hydroquinidine. Un nouveau choc approprié s'est produit au 3^{ème} des 7 jours du wash-out post phase II. Ce 2^{ème} choc n'a pas été comptabilisé parmi les évènements correspondant au critère de jugement principal, comme prévu par le protocole (période de wash-out). Le taux global d'évènement sur l' durant l'étude est de 0,97 % par an.

Ce patient, de sexe masculin, avait été diagnostiqué à l'âge de 28 ans des suites d'une mort subite récupérée. La recherche de mutation *SCN5A* s'était avérée négative. Les caractéristiques électrocardiographiques sous traitement placebo et hydroquinidine de ce patient sont représentées en *Table 4*.

| | Placebo | Hydroquinidine | | Placebo | Hydroquinidine |
|----------------------------|---------|----------------|----------------------------------|---------|----------------|
| QTc (ms) | | | Tpe (ms) | | |
| V1 | 316 | 342 | V1 | 67 | 100 |
| V2 | 282 | - | V2 | 75 | 75 |
| V3 | 287 | 289 | V3 | 90 | 155 |
| V4 | 300 | 308 | V4 | 85 | 96 |
| V5 | 299 | 308 | V5 | 67 | 97 |
| V6 | 292 | 296 | V6 | 85 | 82 |
| QTc pic (ms) | | | Tpe/QTc | | |
| V1 | 391 | 442 | V1 | 0,172 | 0,227 |
| V2 | 366 | 440 | V2 | 0,205 | 0,171 |
| V3 | 389 | 443 | V3 | 0,230 | 0,350 |
| V4 | 398 | 390 | V4 | 0,213 | 0,246 |
| V5 | 376 | 391 | V5 | 0,178 | 0,248 |
| V6 | 390 | 367 | V6 | 0,218 | 0,223 |
| Tpe dispersion (ms) | 23 | 80 | Elévation du point J (mV) | | |
| Tpe max (ms) | 90 | 155 | V1 | 0,54 | 0,99 |
| | | | V2 | 1,27 | 2,19 |
| | | | V3 | 0,92 | 0 |

Table 4 : Caractéristiques électrocardiographiques du patient ayant reçu les deux chocs appropriés lors de l'étude

4.2.2. Troubles du rythme supra-ventriculaire

Quatorze patients ont présenté des troubles du rythme supra-ventriculaire authentifiés lors du contrôle du DAI effectué lors des visites de suivi. Huit étaient alors sous hydroquinidine et six recevaient un traitement par placebo. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en fonction de la prise ou non d'hydroquinidine. Les résultats sont représentés dans la *Table 6*.

| | Placebo | Hydroquinidine | <i>p-value</i> |
|--------------------------------|---------|----------------|----------------|
| Patients, <i>n</i> (%) | 6 (25) | 8 (31) | 0,33 |
| Episodes par patient, <i>n</i> | 3 ± 4 | 4 ± 4 | 0,40 |

Table 5 : Troubles du rythme supra-ventriculaire selon la prise d'hydroquinidine ou de placebo

4.2.3. Autres critères de jugement secondaires

Comme pour le critère de jugement principal, l'arrêt prématuré de l'étude n'a pas permis d'atteindre le nombre de sujets nécessaires permettant une analyse statistique afin de mettre en évidence une différence significative sur la plupart des critères de jugement secondaires.

Un patient a présenté un épisode de fibrillation ventriculaire spontanément résolutif pour lequel aucune thérapie par le DAI n'a été délivrée. Celle-ci est survenue entre le 12^{ème} et 18^{ème} mois en phase I, lors du traitement par placebo. Aucun autre évènement rythmique ventriculaire n'est survenu durant les 18 mois de phase II sous traitement par hydroquinidine.

Un choc inapproprié a eu lieu durant la phase II alors que le patient n'était plus sous traitement suite à une intolérance digestive de l'hydroquinidine mais qu'il continuait à être suivi dans le cadre de l'étude.

Aucune syncope n'a été rapportée durant la durée de l'étude chez les différents patients.

L'intérêt de l'EEP pour déterminer les chances de succès d'un traitement par hydroquinidine et le délai de survenue d'un évènement rythmique, avec et sans hydroquinidine, en fonction du statut génétique des patients, mutés ou non mutés sur le gène *SCN5A*, n'ont pu être analysés.

4.2.4. Effets Indésirables

Trente-quatre patients (68%) ont rapporté des effets indésirables (EI) lors de leur phase de traitement par hydroquinidine. Treize patients (26%) ont arrêté leur traitement pour des effets indésirables en lien avec le traitement par hydroquinidine, dont 10 (20%) pour troubles digestifs, 2 (4%) pour photophobie et un pour photo-sensibilisation (2%). Trois autres patients ont stoppé leur traitement pour des effets indésirables non imputables à l'hydroquinidine.

Dix-huit patients (36%) ont décrit des effets indésirables sous traitement par hydroquinidine n'ayant pas abouti à l'arrêt du traitement. Seize patients (32%) ont présenté des troubles digestifs imputables à l'hydroquinidine. Neuf patients (18%) ont présenté d'autres effets indésirables potentiellement en lien avec l'hydroquinidine, principalement photophobie, photosensibilisation, phonophobie et céphalées. Sept patients (14%) ont présenté des manifestations à la fois digestives et autres. Au total, sur ces 34 patients, 29 (58%) ont eu des effets indésirables directement imputables à l'hydroquinidine.

Il y avait significativement plus d'effets secondaires, principalement digestifs, aboutissant ou non à l'arrêt du traitement, sous hydroquinidine que sous placebo. Ces résultats sont représentés dans la *Table 5*.

| | Placebo | Hydroquinidine | p-value |
|--|-----------|----------------|---------------|
| Durée de traitement, j | 377 ± 235 | 376 ± 248 | 0,23 |
| EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%) | 3 (6) | 16 (32) | 0,002 |
| <i>Troubles digestifs, n (%)</i> | 1 (2) | 10 (20) | 0,008 |
| <i>Autres EI décrits pour l'hydroquinidine, n (%)</i> | 0 | 3 (6) | 0,24 |
| <i>EI déclarés non liés au traitement, n (%)</i> | 2 (4) | 3 (6) | 1 |
| EI n'entraînant pas l'arrêt du traitement, n (%) | 5 (10) | 18 (36) | 0,004 |
| <i>Troubles digestifs, n (%)</i> | 2 (4) | 16 (32) | 0,0004 |
| <i>Autres EI décrits pour l'hydroquinidine, n (%)</i> | 3 (6) | 9 (18) | 0,12 |
| <i>Trouble digestifs et autres EI de l'hydroquinidine, n (%)</i> | 0 | 7 (14) | 0,01 |

Table 6 : Effets indésirables (EI) selon la prise d'hydroquinidine ou de placebo

4.3. Test à l'hydroquinidine

4.3.1. Posologie et hydroquinidinémie

L'hydroquinidinémie moyenne obtenue après le premier dosage réalisé à la posologie de 600 mg par jour d'hydroquinidine était de 2,86 $\mu\text{mol/L}$, soit inférieur à la valeur seuil de 3 $\mu\text{mol/L}$. Cela a nécessité une adaptation posologique chez 21 patients, pour aboutir à une posologie moyenne dans l'ensemble de la population de 738 mg par jour d'hydroquinidine. Ces données sont regroupées dans la *Table 7*.

| | Population entière (n=50) |
|---|---------------------------|
| Poids, kg | 74,8 ± 15,1 |
| Gélules prises avant dosage, n (n=48) | 5,1 ± 0,4 |
| Hydroquinidinémie (1er dosage), $\mu\text{mol/L}$ (n=48) | 2,86 ± 0,9 |
| 1 ^{ère} hydroquinidinémie < 3 $\mu\text{mol/L}$, n (%) (n=48) | 21 (44) |
| Hydroquinidinémie après adaptation, $\mu\text{mol/L}$ (n=21) | 2,87 ± 0,48 |
| Posologie d'hydroquinidine, mg/jour | 738 ± 174 |

Table 7 : Posologie et hydroquinidinémie lors de la titration de l'hydroquinidine

4.3.2. Effets électrocardiographiques de la prise aiguë d'hydroquinidine

Parmi les 50 patients inclus, 48 ont bénéficié d'une recherche d'hypersensibilité à l'hydroquinidine. Les patients restants avaient déjà bénéficié par le passé d'un traitement par hydroquinidine et n'ont donc pas effectué cette étape durant la visite d'inclusion. Il existe un allongement significatif de l'intervalle QT et QTc sur l'ensemble de la population, 3 heures après la prise d'hydroquinidine. L'ensemble des caractéristiques électrocardiographiques en

fonction des sous-groupes, avant et 3 heures après la prise d'hydroquinidine, est détaillé dans la Table 8.

| | Pré Hydroquinidine | H+3 Hydroquinidine | <i>p</i> -value |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Population entière (n=48) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 67 ± 10 | 62 ± 10 | 0,032 |
| <i>PR (ms)</i> | 182 ± 31 | 185 ± 31 | 0,6 |
| <i>QRS (ms)</i> | 103 ± 17 | 104 ± 18 | 0,82 |
| <i>QT (ms)</i> | 387 ± 27 | 414 ± 35 | < 0,0001 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 404 ± 29 | 417 ± 29 | 0,027 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 1,6 ± 1,5 | 1,7 ± 1,6 | 0,83 |
| Groupe A (n=5) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 66 ± 10 | 63 ± 4 | 0,67 |
| <i>PR (ms)</i> | 206 ± 25 | 202 ± 24 | 0,89 |
| <i>QRS (ms)</i> | 101 ± 17 | 101 ± 17 | 0,98 |
| <i>QT (ms)</i> | 374 ± 22 | 389 ± 22 | 0,34 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 381 ± 22 | 398 ± 14 | 0,22 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 1,0 ± 1,7 | 1,6 ± 1,9 | 0,76 |
| Groupe B (n=25) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 70 ± 12 | 66 ± 11 | 0,21 |
| <i>PR (ms)</i> | 177 ± 19 | 179 ± 26 | 0,82 |
| <i>QRS (ms)</i> | 103 ± 20 | 106 ± 21 | 0,59 |
| <i>QT (ms)</i> | 383 ± 32 | 410 ± 35 | 0,003 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 407 ± 32 | 422 ± 31 | 0,06 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 1,5 ± 1,6 | 1,5 ± 1,7 | 0,85 |
| Groupe C (n=18) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 63 ± 7 | 57 ± 7 | 0,019 |
| <i>PR (ms)</i> | 181 ± 43 | 189 ± 39 | 0,56 |
| <i>QRS (ms)</i> | 104 ± 13 | 102 ± 15 | 0,68 |
| <i>QT (ms)</i> | 398 ± 19 | 428 ± 33 | 0,002 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 407 ± 25 | 416 ± 29 | 0,3 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 2,1 ± 1,3 | 2,1 ± 1,4 | 0,93 |

Table 8 : Paramètres électrocardiographiques standards mesurés avant et 3 heures après la prise d'hydroquinidine, selon les sous-groupes de patients (A : antécédents de mort subite ; B : antécédents de syncope ; C : asymptomatique mais EEP positive)

L'intervalle Tpe dans l'ensemble des dérivations, hormis V₁, ainsi que le Tpe maximum étaient significativement allongés 3 heures après la prise d'hydroquinidine. Les autres paramètres étudiant la dispersion de la repolarisation, comme le Tpe/QTc et la dispersion du Tpe n'étaient pas modifiés. La *Table 9* reprend ces résultats, qui avaient été précédemment partiellement rapportés.

| | Pré Hydroquinidine | H+3 Hydroquinidine | p-value |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| Tpe (ms) | | | |
| V ₁ | 79,3 ± 19,9 | 84,1 ± 24,5 | 0,158 |
| V ₂ | 85,2 ± 19,4 | 91,1 ± 25,0 | 0,046 |
| V ₃ | 82,5 ± 15,2 | 92,0 ± 18,8 | 0,002 |
| V ₄ | 79,4 ± 15,7 | 88,6 ± 20,5 | 0,002 |
| V ₅ | 76,6 ± 16,6 | 87,2 ± 23,6 | <0,001 |
| V ₆ | 73,4 ± 17,0 | 83,4 ± 20,4 | 0,001 |
| Tpe/QTc | | | |
| V ₁ | 0,205 ± 0,046 | 0,205 ± 0,056 | 0,967 |
| V ₂ | 0,218 ± 0,032 | 0,221 ± 0,053 | 0,612 |
| V ₃ | 0,222 ± 0,037 | 0,230 ± 0,042 | 0,189 |
| V ₄ | 0,214 ± 0,036 | 0,219 ± 0,045 | 0,326 |
| V ₅ | 0,205 ± 0,039 | 0,214 ± 0,047 | 0,077 |
| V ₆ | 0,197 ± 0,040 | 0,209 ± 0,048 | 0,083 |
| Tpe dispersion (ms) | 31,0 ± 15,8 | 36,0 ± 19,0 | 0,829 |
| Tpe max (ms) | 94,8 ± 18,3 | 106,6 ± 22,4 | <0,001 |

Table 9 : Tpe, Tpe/QTc, Tpe max et Tpe dispersion mesurés avant et 3 heures après la prise d'hydroquinidine (n=48), modifié d'après Esnault S.

4.4.Effets électrocardiographiques de la prise d'hydroquinidine au long cours

Lors de la prise d'hydroquinidine de façon chronique au long cours, les intervalles QT peak et QTc, quelles que soient les dérivations précordiales, étaient significativement allongés par rapport à la prise d'un traitement placebo au long cours. Ces résultats sont retrouvés dans l'ensemble de la population ainsi que dans les différents sous-groupes de patients (*Table 10*).

| | Placebo | Hydroquinidine | p-value |
|--|----------------|-----------------------|----------------|
| Population entière (n=50) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 68 ± 10 | 69 ± 10 | 0,94 |
| <i>PR (ms)</i> | 182 ± 36 | 186 ± 31 | 0,22 |
| <i>QRS (ms)</i> | 103 ± 17 | 103 ± 16 | 0,83 |
| <i>QT (ms)</i> | 388 ± 29 | 411 ± 35 | < 0,0001 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 409 ± 32 | 433 ± 37 | < 0,0001 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 1,8 ± 1,4 | 1,8 ± 1,5 | 0,85 |
| Groupe A (n=6) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 69 ± 9 | 65 ± 8 | 0,12 |
| <i>PR (ms)</i> | 176 ± 14 | 198 ± 18 | 0,002 |
| <i>QRS (ms)</i> | 107 ± 13 | 103 ± 14 | 0,44 |
| <i>QT (ms)</i> | 374 ± 20 | 406 ± 23 | 0,0008 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 396 ± 15 | 413 ± 17 | 0,02 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 2,0 ± 1,8 | 1,8 ± 2,4 | 0,51 |
| Groupe B (n=26) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 70 ± 9 | 72 ± 12 | 0,32 |
| <i>PR (ms)</i> | 182 ± 30 | 180 ± 30 | 0,62 |
| <i>QRS (ms)</i> | 106 ± 18 | 105 ± 14 | 0,82 |
| <i>QT (ms)</i> | 387 ± 30 | 400 ± 35 | 0,018 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 414 ± 34 | 434 ± 40 | 0,001 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 1,5 ± 1,3 | 1,7 ± 1,5 | 0,52 |
| Groupe C (n=18) | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 65 ± 11 | 65 ± 8 | 0,81 |
| <i>PR (ms)</i> | 182 ± 44 | 189 ± 33 | 0,22 |
| <i>QRS (ms)</i> | 100 ± 17 | 101 ± 18 | 0,70 |
| <i>QT (ms)</i> | 393 ± 30 | 426 ± 33 | < 0,0001 |
| <i>QTc Bazett (ms)</i> | 405 ± 32 | 438 ± 38 | < 0,0001 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 2,2 ± 1,4 | 2,0 ± 1,2 | 0,50 |

Table 10 : Paramètres électrocardiographiques standards mesurés sous traitement placebo et sous hydroquinidine au long cours, selon les sous-groupes de patients (A : antécédents de mort subite ; B : antécédents de syncope ; C : asymptomatique mais EEP positive)

Le Tpe était significativement allongé dans l'ensemble des dérivations précordiales sous traitement par hydroquinidine au long cours par rapport au traitement par placebo, tout comme la dispersion du Tpe et le Tpe maximum. Le rapport Tpe/QTc n'était pas modifié. L'ensemble de ces résultats est représenté dans la *Table 11*.

| | Placebo | Hydroquinidine | <i>p-value</i> |
|----------------------------|---------------|----------------|--------------------|
| Tpe (ms) | | | |
| V1 | 69,7 ± 16,0 | 77,4 ± 20,9 | 0,0055 |
| V2 | 74,5 ± 16,8 | 87,2 ± 21,5 | < 0,0001 |
| V3 | 80,0 ± 17,1 | 95,7 ± 29,5 | < 0,0001 |
| V4 | 78,6 ± 13,8 | 87,8 ± 25,1 | 0,0013 |
| V5 | 75,4 ± 15,2 | 83,8 ± 23,9 | 0,0028 |
| V6 | 69,5 ± 12,7 | 79,0 ± 19,1 | < 0,0001 |
| Tpe/QTc | | | |
| V1 | 0,176 ± 0,040 | 0,181 ± 0,043 | 0,43 |
| V2 | 0,192 ± 0,040 | 0,208 ± 0,048 | 0,06 |
| V3 | 0,206 ± 0,046 | 0,225 ± 0,064 | 0,017 |
| V4 | 0,201 ± 0,033 | 0,207 ± 0,053 | 0,39 |
| V5 | 0,193 ± 0,034 | 0,196 ± 0,048 | 0,59 |
| V6 | 0,180 ± 0,030 | 0,187 ± 0,038 | 0,18 |
| Tpe dispersion (ms) | 29,6 ± 13,1 | 42,3 ± 23,6 | < 0,0001 |
| Tpe max (ms) | 89,4 ± 15,2 | 107,7 ± 26,6 | < 0,0001 |

Table 11 : Tpe, Tpe/QTc, Tpe dispersion et Tpe max selon la prise au long cours d'hydroquinidine ou de placebo

La prise d'hydroquinidine au long cours ne modifiait pas l'aspect électrocardiographique de surélévation du point J, quelle que soit la dérivation précordiale droite utilisée pour faire la mesure (*Table 12*).

| | Placebo | Hydroquinidine | <i>p-value</i> |
|----------------------------------|-------------|----------------|----------------|
| Elévation du point J (mV) | | | |
| V1 | 1,51 ± 1,07 | 1,38 ± 0,96 | 0,47 |
| V2 | 1,89 ± 1,41 | 1,93 ± 1,53 | 0,94 |
| V3 | 0,54 ± 0,61 | 0,47 ± 0,63 | 0,24 |

Table 12 : Surélévation du point J selon la prise au long cours d'hydroquinidine ou de placebo

4.5. Comparaison des effets électrocardiographiques à court et long terme de l'hydroquinidine

L'hydroquinidine prise au long cours allongeait de façon significative l'intervalle QTc comparativement à une prise en aigu. Aucune modification significative sur les autres paramètres électrocardiographiques standards ou sur le Tpe, le Tpe maximum ou la dispersion du Tpe n'était observée.

Le rapport Tpe/QTc était significativement plus court dans les dérivations V₁, V₅ et V₆ lors du traitement au long cours par hydroquinidine. Ces résultats sont représentés sur la Table 13.

| | Hydroquinidine Aigue | Hydroquinidine Chronique | <i>p-value</i> |
|--|----------------------|--------------------------|--------------------|
| Paramètres ECG standards | | | |
| <i>Fréquence Cardiaque (bpm)</i> | 62 ± 10 | 69 ± 10 | 0,0004 |
| <i>PR (ms)</i> | 185 ± 31 | 186 ± 31 | 0,11 |
| <i>QRS (ms)</i> | 104 ± 18 | 103 ± 16 | 0,12 |
| <i>QT (ms)</i> | 414 ± 35 | 411 ± 35 | 0,08 |
| <i>QTc (ms)</i> | 417 ± 29 | 433 ± 37 | < 0,0001 |
| <i>Surélévation du segment ST (mm)</i> | 1,7 ± 1,6 | 1,8 ± 1,5 | 0,23 |
| Tpe (ms) | | | |
| V1 | 84,1 ± 24,5 | 77,4 ± 20,9 | 0,11 |
| V2 | 91,1 ± 25,0 | 87,2 ± 21,5 | 0,69 |
| V3 | 92,0 ± 18,8 | 95,7 ± 29,5 | 0,92 |
| V4 | 88,6 ± 20,5 | 87,8 ± 25,1 | 0,60 |
| V5 | 87,2 ± 23,6 | 83,8 ± 23,9 | 0,35 |
| V6 | 83,4 ± 20,4 | 79,0 ± 19,1 | 0,06 |
| Tpe/QTc | | | |
| V1 | 0,205 ± 0,046 | 0,181 ± 0,043 | 0,01 |
| V2 | 0,218 ± 0,032 | 0,208 ± 0,048 | 0,24 |
| V3 | 0,222 ± 0,037 | 0,225 ± 0,064 | 0,66 |
| V4 | 0,214 ± 0,036 | 0,207 ± 0,053 | 0,21 |
| V5 | 0,214 ± 0,047 | 0,196 ± 0,048 | 0,04 |
| V6 | 0,209 ± 0,048 | 0,187 ± 0,038 | 0,004 |
| Tpe dispersion (ms) | 36,0 ± 19,0 | 42,3 ± 23,6 | 0,1 |
| Tpe max (ms) | 106,6 ± 22,4 | 107,7 ± 26,6 | 0,93 |

Table 13 : Paramètres électrocardiographiques standards, Tpe, Tpe/QT, Tpe dispersion et Tpe max selon la prise à court ou long terme d'hydroquinidine

5. Discussion

L'étude QUIDAM est la plus grande étude clinique portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'hydroquinidine dans la prise en charge des patients porteurs d'un Syndrome de Brugada. Cette étude randomisée multicentrique devait apporter des données robustes pour soutenir, l'utilisation de l'hydroquinidine chez ces patients.

Malheureusement, cette étude a souffert d'un manque de puissance statistique lié notamment aux difficultés d'inclusion, aux effets secondaires invalidants très fréquents et aux évènements rythmiques plus rares que prévu initialement. L'étude QUIDAM n'a donc pu être menée à son terme de façon complète et la portée des résultats obtenus reste ainsi limitée.

5.1. Arrêt prématurée de l'étude

Les difficultés d'obtention du nombre de sujets nécessaires sont en partie liées à une difficulté de recrutement de ces patients porteurs d'un Syndrome de Brugada considérés à haut risque rythmique. Sur les 78 patients considérés comme éligibles par les centres participants, et donc proposés pour inclusion, seulement 50 patients ont pu être randomisés. Un nombre important de retrait de consentement avant randomisation (n=12) témoigne de la difficulté, toujours présente, de faire adhérer les patients à un protocole de recherche biomédicale, pourtant ici peu contraignant. Ceci malgré le bénéfice potentiel qu'ils auraient pu eux-mêmes tirer de cette étude. Si les résultats s'étaient avérés concluants, le non-remplacement de leur générateur de DAI arrivant en fin de vie et la non-implantation d'un DAI chez certains membres de leur famille porteurs du même syndrome auraient pu être envisagés.

Malgré la publication de la seconde conférence de consensus sur le Syndrome de Brugada en 2005 (35), définissant de façon précise les critères diagnostiques de ce syndrome, l'identification claire de l'aspect électrocardiographique de type 1 reste problématique dans certains cas. Il est en effet surprenant de constater que 13 patients sur 78 (17%), considérés par leur centre d'origine comme porteurs d'un Syndrome de Brugada et implantés d'un DAI dans ce cadre, n'aient pas été retenus pour l'étude faute de consensus sur l'aspect électrocardiographique entre les 3 experts devant valider les électrocardiogrammes avant randomisation.

Les recommandations réactualisées en 2013 (36) étendent les critères diagnostiques et permettent de poser le diagnostic lorsque l'aspect de type 1 est présent uniquement dans une seule des dérivations précordiales droites, standards et hautes (51). Les discordances

diagnostiques retrouvées dans l'étude QUIDAM ont pu être liées à une interprétation variable des critères diagnostiques proposés dans les recommandations de 2005.

L'apport de la génétique pourrait dans ces cas litigieux potentiellement aider à confirmer ou infirmer le diagnostic, en présence ou non d'une mutation connue pour être impliquée dans le Syndrome de Brugada. Il faudra cependant rester prudent sur l'interprétation de ces résultats car les connaissances actuelles tendent à faire considérer le Syndrome de Brugada non plus comme une maladie monogénique à transmission mendélienne simple, mais comme une pathologie multigénique de transmission plus complexe.

Les effets indésirables, notamment digestifs, de l'hydroquinidine sont connus et largement décrits dans les différentes études. Belhassen (118) rapporte un taux d'évènements secondaires indésirables de 36% sous quinidine bisulfate, cédant à l'arrêt du traitement. Dans notre étude, ce taux est supérieur avec 29 patients (58%) ayant eu des effets indésirables directement imputables à l'hydroquinidine. Cela a nécessité l'arrêt du traitement chez 13 d'entre eux soit 26%. Malgré une posologie d'hydroquinidine en moyenne moindre dans notre étude que dans celle de Belhassen (738 ± 174 mg/jour contre 1483 ± 240 mg/jour), les effets indésirables restaient très nombreux et invalidants et les arrêts de traitement ont été bien supérieurs aux 10% envisagés initialement.

Une meilleure tolérance digestive aurait probablement pu être obtenue en diminuant la posologie d'hydroquinidine. En effet, Bouzeman (120) rapporte un taux de 5% d'effets secondaires aboutissant à l'arrêt de l'hydroquinidine pour une posologie moyenne journalière de 614 mg. Mizusawa (159) a constaté des troubles digestifs chez seulement 1 patient sur 14 (12,5%) sous des doses encore plus faibles de quinidine, de 300 à 600mg par jour.

Cependant le risque de cette réduction de posologie est de passer sous le seuil considéré comme thérapeutique de $3\mu\text{mol/L}$ d'hydroquinidinémie. En effet, dans notre étude une posologie moyenne d'hydroquinidine de 738 ± 174 mg par jour permettait tout juste d'atteindre ce seuil thérapeutique avec hydroquinidinémie moyenne sous traitement de $2,87 \pm 0,48\mu\text{mol/L}$.

Enfin, cette forte proportion d'effets indésirables digestifs est un écueil important au double-aveugle puisque les patients et investigateurs peuvent fortement suspecter le bras de traitement auquel ils appartiennent.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires permettant de mettre en évidence une différence significative dans le délai avant survenue d'un choc approprié s'est basé sur les

données des frères Brugada (30,43) qui avaient, lors de la conception de l'étude, publié les plus grandes cohortes de patients porteurs d'un Syndrome de Brugada. Les bases de données plus récentes ont montré que le taux d'évènements rythmiques y avait été surestimé. Le nombre de sujets nécessaires a donc été sous-estimé du fait d'une surestimation du risque rythmique des patients inclus.

Ainsi, le taux d'évènement réel enregistré durant l'étude est de 0,97% par an sur l'ensemble de la population de l'étude. Il aurait fallu inclure un nombre bien supérieur de patients qui auraient participé à la durée totale de l'étude pour envisager mettre en évidence une différence statistiquement significative. Ces données, ainsi que les précédents éléments rendant compte de la difficulté d'inclusion et du grand nombre d'arrêts prématurés de traitement, non prévisibles lors de la conception, ont abouti à l'arrêt prématuré de l'étude QUIDAM. Il n'y a donc pas eu d'analyse statistique possible concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires.

On peut néanmoins noter que les seuls deux chocs appropriés ont eu lieu chez le même patient à deux moments distincts alors qu'il n'était pas sous traitement par hydroquinidine. Il existe possiblement un bénéfice en termes de prévention des troubles du rythme ventriculaire chez certains patients qu'il serait nécessaire de bien identifier et définir avec précision.

5.2.Principaux résultats électrocardiographiques

Cette étude a permis de mesurer les effets à court et long terme d'une prise d'hydroquinidine sur l'aspect électrocardiographique.

L'hydroquinidine ne modifie pas de façon significative la surélévation du point J observée dans le Syndrome de Brugada. Elle entraîne un allongement des paramètres classiques d'évaluation de la repolarisation que sont les intervalles QT et QTc sans modification de l'intervalle PR et de la durée des QRS. Le Tpe, la dispersion du Tpe et le Tpe maximal sont également allongés sous hydroquinidine alors que le Tpe/QTc n'est globalement pas modifié. Ces résultats sont retrouvés à la fois lors d'une prise en aigu et lors d'une prise au long cours. L'hydroquinidine semble donc active dès le début de sa prise, ce qui est concordant avec les données rapportant son efficacité dans la prise en charge des orages rythmiques liés au Syndrome de Brugada. L'allongement de l'intervalle QTc plus important lors d'une prise de façon chronique semble témoigner d'un effet à long terme de l'hydroquinidine.

L'hydroquinidine semble donc augmenter la dispersion de la repolarisation, qui peut être considérée, sur le plan physiopathologique, comme un marqueur de risque rythmique par réentrées de phase 2. Il a pourtant été montré expérimentalement que l'hydroquinidine permettait de faire disparaître l'hétérogénéité de repolarisation et diminuer les arythmies ventriculaires par réentrées de phase 2 (2). Les effets électrocardiographiques retrouvés dans notre étude semblent difficiles à mettre en lien avec une éventuelle diminution du risque rythmique sous hydroquinidine. D'autant plus que Maury (62) a décrit récemment l'allongement du Tpe et du Tpe max comme statistiquement associé au risque rythmique dans le Syndrome de Brugada.

Le Tpe est possiblement plus qu'un simple marqueur mesurant la dispersion de la repolarisation. Son allongement sous hydroquinidine pourrait témoigner d'autres mécanismes impliqués dans la physiopathologie du Syndrome de Brugada.

5.3. Avenir de l'hydroquinidine

Malgré l'efficacité expérimentale et empirique constatée par des études rétrospectives et des séries de cas, l'efficacité d'un traitement par hydroquinidine en prévention des troubles du rythme ventriculaire liés au syndrome de Brugada n'a pu être constatée sur cette étude randomisée. Au vu du faible nombre d'évènements rythmiques chez ces patients et du grand nombre d'effets secondaires liés à l'hydroquinidine et imposant son arrêt, il apparaît illusoire de démontrer un effet bénéfique de ce traitement au long cours par une étude prospective randomisée incluant un grand nombre de patients porteurs d'un Syndrome de Brugada. D'autre part, le développement d'alternative au DAI conventionnel tel que le défibrillateur sous cutané devrait permettre à terme de diminuer les complications de la défibrillation (160,161).

Dans ces circonstances, l'intérêt d'un traitement par hydroquinidine au long cours, dont l'efficacité resterait malgré tout imparfaite, peut sembler moindre. L'hydroquinidine garde néanmoins une grande utilité dans la gestion aiguë d'orages rythmiques chez les patients atteints de Syndrome de Brugada. Son effet au long cours de prévention des troubles du rythme ventriculaire graves, bien que constaté en pratique cliniques chez certains patients, n'a pu être démontré.

6. Conclusion

L'hydroquinidine est utilisée depuis plus d'un siècle comme anti-arythmique dans le management des troubles du rythme atrial et ventriculaire. Ses effets et son efficacité sur les troubles du rythme ventriculaire dans le Syndrome de Brugada ont été décrits à la fois expérimentalement et cliniquement, essentiellement dans de petites cohortes de patients.

Sur le plan électrocardiographique, ses effets sont observés dès la prise à court terme, et sont superposables dans l'ensemble à ceux obtenus lors d'un traitement au long cours. Ces paramètres témoignent d'un allongement et d'une dispersion plus grande de la repolarisation ventriculaire.

L'utilisation de l'hydroquinidine au long cours sur un large nombre de patients semble compromise par le nombre important d'effets indésirables, principalement digestifs, dont une grande part aboutie à l'arrêt du traitement. Cela, associé au faible nombre d'événements rythmiques survenant au cours du suivi pour le Syndrome de Brugada rendent difficile la mise en évidence d'une réduction du risque rythmique des patients sous hydroquinidine. Il semble illusoire de proposer et de concevoir une nouvelle étude large et randomisée cherchant à le démontrer.

Cependant, ces limitations et difficultés à apporter une preuve formelle d'efficacité ne doivent pas empêcher l'utilisation de l'hydroquinidine chez certains de ces patients, notamment lors de la prise en charge des orages rythmiques.

7. Références

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;**20**:1391–1396.
2. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;**100**:1660–1666.
3. Adler SR. Refugee stress and folk belief: Hmong sudden deaths. *Soc Sci Med*. 1995;**40**:1623–1629.
4. Quincy K. Hmong: history of a people. Eastern Washington University Press; 1988.
5. Centers for Disease Control (CDC). Sudden, unexpected, nocturnal deaths among Southeast Asian refugees. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;**30**:581–584, 589.
6. Munger RG. Sudden death in sleep of Laotian-Hmong refugees in Thailand: a case-control study. *Am J Public Health*. 1987;**77**:1187–1190.
7. Goh KT, Chao TC, Chew CH. Sudden nocturnal deaths among Thai construction workers in Singapore. *The Lancet*. 1990;**335**:1154.
8. Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci*. 1953;**226**:541–545.
9. Edeiken J. Elevation of the RS-T segment, apparent or real, in the right precordial leads as a probable normal variant. *Am Heart J*. 1954;**48**:331–339.
10. Calo AA. The triad secondary R waves, RS-T segment elevation and T waves inversion in right precordial leads: a normal electrocardiographic variant. *G Ital Cardiol*. 1975;**5**:955–960.
11. Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Dalla Volta S. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: Description of six cases. *Am Heart J*. 1989;**118**:1203–1209.
12. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*. 1996;**93**:372–379.
13. Kobayashi T, Shintani U, Yamamoto T, Shida S, Isshiki N, Tanaka T, Ohmoto Y, Kitamura M, Kato S, Misaki M. Familial occurrence of electrocardiographic abnormalities of the Brugada-type. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1996;**35**:637–640.
14. Mizusawa Y, Wilde AAM. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;**5**:606–616.
15. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;**27**:1061–1070.
16. Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, García F, Reviejo K, Marco P. Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2002;**25**:1646–1648.
17. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AAM, Tan HL. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med*. 2008;**149**:216–218.
18. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsanavivat P. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997;**96**:2595–2600.

19. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet.* 2002;**11**:337–345.
20. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001;**38**:771–774.
21. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol.* 2001;**38**:765–770.
22. Gervacio-Domingo G, Isidro J, Tirona J, Gabriel E, David G, Amarillo ML, Morales D, Dans A. The Brugada type 1 electrocardiographic pattern is common among Filipinos. *J Clin Epidemiol.* 2008;**61**:1067–1072.
23. Uhm J-S, Hwang I-U, Oh Y-S, Choi M-S, Jang S-W, Shin W-S, Kim J-H, Lee M-Y, Rho T-H, Kim Y-H, Sung J-H, Lee Y-S, Cho J-G, Oh D-J, Kim D-K, Namgung J, Park K-M, Kim Y-H, Kim Y-N, Lim H-E, Cha T-J, On Y-K, Shin D-G, Pak H-N, Kim N-H. Prevalence of electrocardiographic findings suggestive of sudden cardiac death risk in 10,867 apparently healthy young Korean men. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2011;**34**:717–723.
24. Greer RW, Glancy DL. Prevalence of the Brugada electrocardiographic pattern at the Medical Center of Louisiana in New Orleans. *J La State Med Soc Off Organ La State Med Soc.* 2003;**155**:242–246.
25. Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, Lam C, Movahed M-R. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am Heart Hosp J.* 2008;**6**:48–50.
26. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol.* 2000;**86**:91–94.
27. Gallagher MM, Forleo GB, Behr ER, Magliano G, De Luca L, Morgia V, De Liberato F, Romeo F. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. *Int J Cardiol.* 2008;**130**:44–48.
28. Oe H, Takagi M, Tanaka A, Namba M, Nishibori Y, Nishida Y, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Nishimoto M, Tanaka K, Yoshikawa J. Prevalence and clinical course of the juveniles with Brugada-type ECG in Japanese population. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2005;**28**:549–554.
29. Priori SG. Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. *Circulation.* 2002;**105**:1342–1347.
30. Brugada J. Determinants of Sudden Cardiac Death in Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Brugada Syndrome and No Previous Cardiac Arrest. *Circulation.* 2003;**108**:3092–3096.
31. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde A a. M. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010;**121**:635–643.
32. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex Hormone and Gender Difference? Role of Testosterone on Male Predominance in Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;**18**:415–421.
33. Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, Nagano Y, Teshima Y, Yufu K, Takahashi N, Nomura T, Satoh F, Mimata H, Saikawa T. Gender Differences in the ST Segment. *Circ J.* 2010;**74**:2448–2454.

34. Wilde AAM. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. *Circulation*. 2002;**106**:2514–2519.
35. Antzelevitch C. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;**111**:659–670.
36. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang C-E, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;**10**:1932–1963.
37. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P. 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.
38. 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 J-B, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie J-L, Hocini M, Legal F, Defaye P, et al. Outcome After Implantation of a Cardioverter-Defibrillator in Patients With Brugada Syndrome: A Multicenter Study-Part 2. *Circulation*. 2013;**128**:1739–1747.
39. Conte G, Sieira J, Ciconte G, Asmundis C de, Chierchia G-B, Baltogiannis G, Di Giovanni G, La Meir M, Wellens F, Czapla J, Wauters K, Levinstein M, Saitoh Y, Irfan G, Julià J, Pappaert G, Brugada P. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;**65**:879–888.
40. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, Guillebon M de, Ramoul K, Bordachar P, Ritter P, Hocini M, Clémenty J, Jaïs P, Haïssaguerre M. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2012;**9**:1272–1279.
41. Sieira J, Ciconte G, Conte G, Chierchia G-B, Asmundis C de, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Casado Arroyo R, Julià J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Pappaert G, Brugada P. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long Term Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;
42. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998;**97**:457–460.
43. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002;**105**:73–78.
44. Eckardt L. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment-Elevation Brugada Syndrome. *Circulation*. 2005;**111**:257–263.
45. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M, Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;**18**:1244–1251.
46. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H, Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;**2**:495–503.
47. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmaso P, Bianchi F, Masi AS, Carvalho P, Occhetta E, Rossetti G, Riccardi R, Bertona R, Gaita F, Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Stimulation (AIAC)-Piedmont Section. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-

- based prospective study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2009;**11**:507–513.
48. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J.* 2011;**32**:169–176.
 49. Letsas KP, Weber R, Efremidis M, Korantzopoulos P, Astheimer K, Charalampous C, Tsikrikas S, Fragakis N, Kalusche D, Sideris A, Arentz T. Long-term prognosis of asymptomatic individuals with spontaneous or drug-induced type 1 electrocardiographic phenotype of Brugada syndrome. *J Electrocardiol.* 2011;**44**:346–349.
 50. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimULation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;**59**:37–45.
 51. Sarkozy A, Sorgente A, Boussy T, Casado R, Paparella G, Capulzini L, Chierchia G-B, Yazaki Y, De Asmundis C, Coomans D, Brugada J, Brugada P. The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern. *Eur Heart J.* 2011;**32**:2153–2160.
 52. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J. Fragmented QRS as a Marker of Conduction Abnormality and a Predictor of Prognosis of Brugada Syndrome. *Circulation.* 2008;**118**:1697–1704.
 53. Take Y, Morita H, Toh N, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kusano KF, Ohe T, Ito H. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2012;**9**:752–759.
 54. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Ashino S, Kofune M, Nagashima K, Kofune T, Nakai T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A. Prolonged QRS duration in lead V2 and risk of life-threatening ventricular Arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J.* 2011;**52**:98–102.
 55. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 2014;**63**:2131–2138.
 56. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of Markers for Identifying Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;**16**:45–51.
 57. Huang Z, Patel C, Li W, Xie Q, Wu R, Zhang L, Tang R, Wan X, Ma Y, Zhen W, Gao L, Yan G-X. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2009;**6**:1156–1162.
 58. Sarkozy A, Chierchia G-B, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, Henkens S, Kaufman L, Buyl R, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;**2**:154–161.
 59. Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W. Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: the Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 1999;**32 Suppl**:158–165.
 60. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;**47**:1828–1834.
 61. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Eur Eur*

62. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Raczka F, Bongard V, Duparc A, Mondoly P, Sadron M, Chatel S, Derval N, Denis A, Cardin C, Davy JM, Hocini M, Jaïs P, Jesel L, Carrié D, Galinier M, Haïssaguerre M, Probst V, Rollin A. Increased T Peak-T End Interval is Highly and Independently Related to Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm* [Internet]. 2015 [cited 2015 Jul 27]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154752711500942X>
63. Sieira J, Conte G, Ciconte G, Asmundis C de, Chierchia G-B, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Casado-Arroyo R, Juliá J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Van Malderen S, Pappaert G, Brugada P. Prognostic Value of Programmed Electrical Stimulation in Brugada Syndrome: 20 Years Experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;**8**:777–784.
64. Adler A, Rosso R, Chorin E, Havakuk O, Antzelevitch C, Viskin S. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Clinical Characteristics, Electrocardiographic Parameters and Auxiliary Testing. *Heart Rhythm* [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 25]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527115011285>
65. Viskin S, Rosso R. Risk of sudden death in asymptomatic Brugada syndrome: not as high as we thought and not as low as we wished...but the contrary. *J Am Coll Cardiol.* 2010;**56**:1585–1588.
66. Dixon JE, Shi W, Wang HS, McDonald C, Yu H, Wymore RS, Cohen IS, McKinnon D. Role of the Kv4.3 K⁺ channel in ventricular muscle. A molecular correlate for the transient outward current. *Circ Res.* 1996;**79**:659–668.
67. An WF, Bowlby MR, Betty M, Cao J, Ling HP, Mendoza G, Hinson JW, Mattsson KI, Strassle BW, Trimmer JS, Rhodes KJ. Modulation of A-type potassium channels by a family of calcium sensors. *Nature.* 2000;**403**:553–556.
68. Näbauer M, Beuckelmann DJ, Überfuhr 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**:168–177.
69. Rosati B, Pan Z, Lypen S, Wang H-S, Cohen I, Dixon JE, McKinnon D. Regulation of KCHIP2 potassium channel β subunit gene expression underlies the gradient of transient outward current in canine and human ventricle. *J Physiol.* 2001;**533**:119–125.
70. Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol.* 1996;**271**:H548–H561.
71. Di Diego JM. Ionic and Cellular Basis for the Predominance of the Brugada Syndrome Phenotype in Males. *Circulation.* 2002;**106**:2004–2011.
72. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;**12**:268–272.
73. Alings M, Wilde A. ‘Brugada’ Syndrome Clinical Data and Suggested Pathophysiological Mechanism. *Circulation.* 1999;**99**:666–673.
74. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Kobayashi J, Kosakai Y. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;**40**:330–334.
75. Meregalli P, Wilde A, Tan H. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: Depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res.* 2005;**67**:367–378.
76. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol.* 2001;**37**:1628–1634.

77. Postema PG, Dessel PFHM van, Bakker JMT de, Dekker LRC, Linnenbank AC, Hoogendijk MG, Coronel R, Tijssen JGP, Wilde AAM, Tan HL. Slow and Discontinuous Conduction Conspire in Brugada Syndrome: A Right Ventricular Mapping and Stimulation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;**1**:379–386.
78. Postema PG, Dessel PFHM van, Kors JA, Linnenbank AC, Herpen G van, Ritsema van Eck HJ, Geloven N van, Bakker JMT de, Wilde AAM, Tan HL. Local Depolarization Abnormalities Are the Dominant Pathophysiologic Mechanism for Type 1 Electrocardiogram in Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;**55**:789–797.
79. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatta P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011;**123**:1270–1279.
80. Sacher F, Jesel L, Jais P, Haïssaguerre M. Insight into the mechanism of Brugada syndrome: Epicardial substrate and modification during ajmaline testing. *Heart Rhythm.* 2014;**11**:732–734.
81. Boukens BJD, Christoffels VM, Coronel R, Moorman AFM. Developmental basis for electrophysiological heterogeneity in the ventricular and outflow tract myocardium as a substrate for life-threatening ventricular arrhythmias. *Circ Res.* 2009;**104**:19–31.
82. Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, Chiale PA, Civetta MM, Ferreiro M, Sicouri S. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2007;**4**:359–365.
83. Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;**63**:2037–2045.
84. Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ, Brugada R, Lizotte E, Chaubey S, Ben-Simon R, Chow AW, Lowe MD, McKenna WJ. High-density substrate mapping in Brugada syndrome: combined role of conduction and repolarization heterogeneities in arrhythmogenesis. *Circulation.* 2009;**120**:106–117, 1–4.
85. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, others. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998;**392**:293–296.
86. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AAM, Brugada R, Schott J-J, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2010;**7**:33–46.
87. Risgaard B, Jabbari R, Refsgaard L, Holst AG, Haunsø S, Sadjadieh A, Winkel BG, Olesen MS, Tfelt-Hansen J. High prevalence of genetic variants previously associated with Brugada syndrome in new exome data. *Clin Genet.* 2013;**84**:489–495.
88. Valdivia CR, Tester DJ, Rok BA, Porter C-BJ, Munger TM, Jahangir A, Makielski JC, Ackerman MJ. A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. *Cardiovasc Res.* 2004;**62**:53–62.
89. Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier J-C, Baro I, Moisan J-P, Boisseau P, Schott J-J, Escande D, others. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation.* 2001;**104**:3081–3086.
90. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott J-J, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld ACP, Pfeufer A, Kääh S, Wichmann H-E, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AAM, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel $\beta 1$ subunit mutations associated with Brugada

syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* [Internet]. 2008 [cited 2015 Sep 7]; Available from: <http://www.jci.org/articles/view/33891>

91. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC. Mutation in Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like Gene (GPD1-L) Decreases Cardiac Na⁺ Current and Causes Inherited Arrhythmias. *Circulation*. 2007;**116**:2260–2268.
92. Kattygnarath D, Maugendre S, Neyroud N, Balse E, Ichai C, Denjoy I, Dilanian G, Martins RP, Fressart V, Berthet M, Schott JJ, Leenhardt A, Probst V, Le Marec H, Hainque B, Coulombe A, Hatem SN, Guicheney P. MOG1: A New Susceptibility Gene for Brugada Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;**4**:261–268.
93. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu L-F, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;**115**:442–449.
94. Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, Crotti L, Mugione A, Nesterenko VV, Albertson RM, Antzelevitch C, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Transient outward current (I_{to}) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;**8**:1024–1032.
95. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud J-B, Lindenbaum P, Bonnaud S, Portero V, Duboscq-Bidot L, Daumy X, Simonet F, Teusan R, Baron E, Violleau J, Persyn E, Bellanger L, Barc J, Chatel S, Martins R, Mabo P, Sacher F, Haïssaguerre M, Kyndt F, Schmitt S, Bézieau S, Le Marec H, Dina C, Schott J-J, Probst V, Redon R. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2015;**24**:2757–2763.
96. Probst V, Wilde AAM, Barc J, Sacher F, Babuty D, Mabo P, Mansourati J, Le Scouarnec S, Kyndt F, Le Caignec C, Guicheney P, Gouas L, Albuissou J, Meregalli PG, Le Marec H, Tan HL, Schott J-J. SCN5A Mutations and the Role of Genetic Background in the Pathophysiology of Brugada Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;**2**:552–557.
97. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, Wilde AA, Escande D, Mannens MM, Le Marec H. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet*. 1999;**23**:20–21.
98. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995;**80**:805–811.
99. McNair WP, Ku L, Taylor MRG, Fain PR, Dao D, Wolfel E, Mestroni L, Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation*. 2004;**110**:2163–2167.
100. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*. 2005;**293**:447–454.
101. Makita N, Sasaki K, Groenewegen WA, Yokota T, Yokoshiki H, Murakami T, Tsutsui H. Congenital atrial standstill associated with coinheritance of a novel SCN5A mutation and connexin 40 polymorphisms. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2005;**2**:1128–1134.
102. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud J-B, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Borggrefe M, Schimpf R, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Kääh S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet*. 2013;**45**:1044–1049.

103. Wood AJ, Grace AA, Camm AJ. Quinidine. *N Engl J Med*. 1998;**338**:35–45.
104. Lewis T. The value of quinidine in cases of auricular fibrillation and methods of studying the clinical reaction. *Am J Med Sci*. 1922;**781**–794.
105. Levine SA, Stevens WB. The therapeutic value of quinidine in coronary thrombosis complicated by ventricular tachycardia. *Am Heart J*. 1928;**3**:253–259.
106. ARMBRUST CA, LEVINE SA. Paroxysmal ventricular tachycardia: a study of one hundred and seven cases. *Circulation*. 1950;**1**:28–40.
107. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;**82**:1106–1116.
108. Brodsky MA, Chun JG, Podrid PJ, Douban S, Allen BJ, Cygan R. Regional attitudes of generalists, specialists, and subspecialists about management of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1996;**156**:2553–2562.
109. Vitolo E, Tronci M, Larovere MT, Rumolo R, Morabito A. Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 1981;**36**:431–444.
110. Lau CP, Leung WH, Wong CK. A randomized double-blind crossover study comparing the efficacy and tolerability of flecainide and quinidine in the control of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1992;**124**:645–650.
111. Falk RH. Proarrhythmia in patients treated for atrial fibrillation or flutter. *Ann Intern Med*. 1992;**117**:141–150.
112. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984;**24**:129–147.
113. Imaizumi Y, Giles WR. Quinidine-induced inhibition of transient outward current in cardiac muscle. *Am J Physiol*. 1987;**253**:H704–H708.
114. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;**272**:184–196.
115. Nakajima T, Kurachi Y, Ito H, Takikawa R, Sugimoto T. Anti-cholinergic effects of quinidine, disopyramide, and procainamide in isolated atrial myocytes: mediation by different molecular mechanisms. *Circ Res*. 1989;**64**:297–303.
116. Belhassen B, Shapira I, Shoshani D, Paredes A, Miller H, LANiADo Shl. Idiopathic ventricular fibrillation: inducibility and beneficial effects of class I antiarrhythmic agents. *Circulation*. 1987;**75**:809–816.
117. Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M. Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;**10**:1301–1312.
118. Belhassen B. Efficacy of Quinidine in High-Risk Patients With Brugada Syndrome. *Circulation*. 2004;**110**:1731–1737.
119. Hermida J-S, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey J-L, Cauchemez B, Leenhardt A. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;**43**:1853–1860.

120. Bouzeman A, Traulle S, Messali A, Extramiana F, Denjoy I, Narayanan K, Marijon E, Hermida J-S, Leenhardt A. Long-term follow-up of asymptomatic Brugada patients with inducible ventricular fibrillation under hydroquinidine. *Europace*. 2014;**16**:572–577.
121. Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;**24**:1420–1422.
122. Watanabe H, Chinushi M, Osaki A, Okamura K, Izumi D, Komura S, Hosaka Y, Tanabe Y, Furushima H, Washizuka T, Aizawa Y. Elimination of late potentials by quinidine in a patient with Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2006;**39**:63–66.
123. Probst V, Evain S, Gournay V, Marie A, Schott J-J, Boisseau P, Le Marec H. Monomorphic Ventricular Tachycardia Due to Brugada Syndrome Successfully Treated by Hydroquinidine Therapy in a 3-Year-Old Child. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;**17**:97–100.
124. Jongman JK, Jepkes-Bruin N, Misier AR, Beukema WP, Delnoy P, Luttikhuis HO, Dambrink JHE, Hoorntje JCA, Elvan A. Electrical storms in Brugada syndrome successfully treated with isoproterenol infusion and quinidine orally. *Neth Heart J*. 2007;**15**:151–154.
125. Furniss G. Isoprenaline and quinidine to calm Brugada VF storm. *Case Rep*. 2012;**2012**:bcr0420114156–bcr0420114156.
126. Mehrotra S, Juneja R, Naik N, Pavri BB. Successful Use of Quinine in the Treatment of Electrical Storm in a Child with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;**22**:594–597.
127. Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Successful acute and long-term management of electrical storm in Brugada syndrome using orciprenaline and quinidine/quinidine. *Clin Res Cardiol*. 2010;**99**:467–470.
128. Michel D, Wegener JW, Nawrath H. Effects of quinine and quinidine on the transient outward and on the L-type Ca(2+) current in rat ventricular cardiomyocytes. *Pharmacology*. 2002;**65**:187–192.
129. SERECOR : Résumé des Caractéristiques du Produit. *ANSM*. 2013;
130. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J*. 1986;**111**:1088–1093.
131. Márquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, De Sisti A, Gómez-Flores J, Nava S, Hidden-Lucet F, Iturralde P, Cárdenas M, Tonet J. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: A case series and literature review. *Heart Rhythm*. 2012;**9**:1995–2000.
132. Viskin S, Antzelevitch C, Marquez MF, Belhassen B. Quinidine: a valuable medication joins the list of ‘endangered species’. *Europace*. 2007;**9**:1105–1106.
133. Viskin S, Wilde AAM, Krahn AD, Zipes DP. Inaccessibility to quinidine therapy is about to get worse. *J Am Coll Cardiol*. 2013;**62**:355.
134. Viskin S, Wilde AAM, Guevara-Valdivia ME, Daoulah A, Krahn AD, Zipes DP, Halkin A, Shivkumar K, Boyle NG, Adler A, Belhassen B, Schapachnik E, Asrar F, Rosso R. Quinidine, A Life-Saving Medication for Brugada Syndrome, Is Inaccessible in Many Countries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;**61**:2383–2387.
135. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S. Idiopathic Ventricular Fibrillation Induced With Vagal Activity in Patients Without Obvious Heart Disease. *Circulation*. 1997;**95**:2277–2285.
136. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, Inoue H. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;**15**:667–673.

137. Maury P. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace*. 2004;**6**:130–133.
138. Watanabe A. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2006;**27**:1579–1583.
139. Szél T, Koncz I, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the effects of milrinone and cilostazol to suppress arrhythmogenesis associated with Brugada syndrome. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2013;**10**:1720–1727.
140. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;**13**:698–701.
141. Abud A, Bagattin D, Goyeneche R, Becker C. Failure of cilostazol in the prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;**17**:210–212.
142. Nademanee K. Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2003;**107**:2221–2226.
143. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S, for the PEOPLE Study Group. Risk Factors Related to Infections of Implanted Pacemakers and Cardioverter-Defibrillators: Results of a Large Prospective Study. *Circulation*. 2007;**116**:1349–1355.
144. Stix G, Bella PD, Carbucicchio C, Schmidinger H. Spatial and temporal heterogeneity of depolarization and repolarization may complicate implantable cardioverter defibrillator therapy in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;**11**:516–521.
145. Bordachar P. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2004;**25**:879–884.
146. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, Schuger C, Steinberg JS, Higgins SL, Wilber DJ, Klein H, Andrews ML, Hall WJ, Moss AJ. Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT IIFrequency, Mechanisms, Predictors, and Survival Impact. *J Am Coll Cardiol*. 2008;**51**:1357–1365.
147. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia G-B, Richter S, De Potter T, Geelen P, Wellens F, Dingena Spreeuwenberg M, Brugada P. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2007;**28**:334–344.
148. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NAM, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W, MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;**367**:2275–2283.
149. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: The advance iii randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;**309**:1903–1911.
150. Saeed M, Hanna I, Robotis D, Styperek R, Polosajian L, Khan A, Alonso J, Nabutovsky Y, Neason C. Programming Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients with Primary Prevention Indication to Prolong Time to First Shock: Results from the PROVIDE Study: ICD Programming for Shock Reduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;**25**:52–59.
151. Sacher F, Probst V, Bessouet M, Wright M, Maluski A, Abbey S, Bordachar P, Deplagne A, Ploux S, Lande G, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Le Marec H, Clementy J. Remote implantable cardioverter defibrillator monitoring in a Brugada syndrome population. *Europace*. 2008;**11**:489–494.

152. Rodríguez-Mañero M, Asmundis C de, Sacher F, Arbelo E, Probst V, Castro-Hevia J, Maury P, Rollin A, Lambiase P, García-Bolao I, Chierchia G-B, Fukushima Kusano K, Gourraud J-B, Schilling R, Kamakura T, Martínez-Sande JL, Haïssaguerre M, González-Juanatey JR, Brugada J, Brugada P. T-Wave Oversensing in Patients With Brugada Syndrome: True Bipolar Versus Integrated Bipolar Implantable Cardioverter Defibrillator Leads: Multicenter Retrospective Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;**8**:792–798.
153. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation.* 2007;**115**:2474–2480.
154. Aizawa Y, Negishi M, Kashimura S, Nakajima K, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Kohsaka S, Takatsuki S, Fukuda K. Predictive factors of lead failure in patients implanted with cardiac devices. *Int J Cardiol.* 2015;**199**:277–281.
155. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, Kutalek SP, Friedman PL, Bubien RS, Page RL, others. Quality of Life in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial Impact of Therapy and Influence of Adverse Symptoms and Defibrillator Shocks. *Circulation.* 2002;**105**:589–594.
156. Probst V, Plassard-Kerdoncuf D, Mansourati J, Mabo P, Sacher F, Fruchet C, Babuty D, Lande G, Guyomarc’h B, Le Marec H. The psychological impact of implantable cardioverter defibrillator implantation on Brugada syndrome patients. *Europace.* 2011;**13**:1034–1039.
157. Carroll DL, Hamilton GA. Quality of life in implanted cardioverter defibrillator recipients: the impact of a device shock. *Heart Lung J Crit Care.* 2005;**34**:169–178.
158. Hermida J-S, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey J-L, Cauchemez B, Leenhardt A. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;**43**:1853–1860.
159. Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, Hiraoka M. Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome: low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;**47**:359–364.
160. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DAMJ, Boersma LVA, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and Efficacy of the Totally Subcutaneous Implantable Defibrillator: 2-Year Results From a Pooled Analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;**65**:1605–1615.
161. Olde Nordkamp LRA, Brouwer TF, Barr C, Theuns DAMJ, Boersma LVA, Johansen JB, Neuzil P, Wilde AAM, Carter N, Husby M, Lambiase PD, Knops RE. Inappropriate shocks in the subcutaneous ICD: Incidence, predictors and management. *Int J Cardiol.* 2015;**195**:126–133.

8. Annexes

8.1. Annexe 1 : Contre-indications et précautions d'emploi à l'utilisation d'hydroquinidine, d'après les RCP de l'ASNM (129)

Le chlorhydrate d'hydroquinidine ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'hydroquinidine ou à la quinidine,
- Bloc auriculo-ventriculaire non appareillé, bloc de branche complet ou autres troubles marqués de la conduction intraventriculaire,
- Troubles de l'automatisme sinusal (maladie de l'oreillette) non appareillés,
- Troubles du rythme de l'intoxication digitalique,
- Torsades de pointe, QT long et en association avec les médicaments donnant des torsades de pointes tels que :
 - les anti-arythmiques de classe Ia : disopyramide, ...,
 - les anti-arythmiques de classe III : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, ...,
 - le sultopride (neuroleptique),
 - d'autres médicaments comme : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, spiramycine IV, vincamine IV, ... ,
- Insuffisance cardiaque et en association aux β -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque tels que le carvedilol, bisoprolol et métoprolol.

Le chlorhydrate d'hydroquinidine est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- Grossesse, allaitement,
- Myasthénie,
- En association avec:
 - L'halofantrine,
 - La pentamidine,
 - La moxifloxacine,
 - Certains neuroleptiques tels que : thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol, ... ,
- Intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou déficit en sucrase-isomaltase.

8.2. Annexe 2 : Effets indésirables secondaires à l'utilisation d'hydroquinidine, d'après les RCP de l'ASNM (129)

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours de l'utilisation de l'hydroquinidine :

- Cinchonisme (essentiellement en cas de surdosage) associant vertiges, diplopie, photophobie, bourdonnements d'oreille, hypoacousie. Ces signes peuvent survenir isolément et sur un mode mineur aux posologies usuelles.
- Troubles digestifs (les plus fréquents) : diarrhées, nausées, vomissements,
- Troubles hématologiques : purpura thrombopénique, anémie hémolytique,
- Troubles du rythme ventriculaire tels que : extrasystolie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes. Ils sont liés au pouvoir arythmogène potentiel que possèdent tous les anti-arythmiques, et tout particulièrement ceux de la classe I.
- Arrêt cardio-circulatoire: syncope grave, notamment en cas d'hypersensibilité.
- Troubles de conduction: bloc auriculo-ventriculaire, plus souvent bloc intra-ventriculaire.
- Photosensibilisation,
- Atteinte hépatique d'origine immuno-allergique (rare), le plus souvent accompagnée de fièvre.

Les symptômes de surdosage s'observent pour des doses massives, égales ou supérieures à 4 g d'hydroquinidine base. Ces symptômes sont les suivants: troubles digestifs, neurosensoriels (visuels, auditifs), respiratoires (apnée), agitation, hypotension. Les signes électrocardiographiques vont d'un aspect de bloc de branche ou de bloc bi-fasciculaire, de QRS élargi à des troubles rythmiques ventriculaires majeurs (tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire).

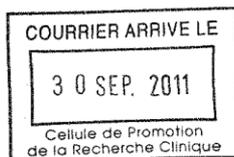
La conduite d'urgence nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé, un lavage gastrique, éventuellement un entraînement électro-systolique et la correction d'éventuels troubles hydro-électrolytiques.

8.3. Annexe 3 : Avis du Comité de Protection des Personnes du CHU d'Angers

COMITE de PROTECTION des PERSONNES

CPP OUEST II - ANGERS

Secrétariat :
CHU Angers
49933 Angers Cedex 9
Tél : 02 41 35 52 15
Fax : 02 41 35 54 00



Site : <http://www.ccprb-angers.fr.st>
E.mail : cpp.ouest2@univ-angers.fr

Madame Omnès
Direction des Affaires Médicales
et de la Recherche
CHU de Nantes
5 allée de l'Île Gloriette
44093 Nantes Cedex 1

Projet d'étude n°2008/11

Angers, le 27 septembre 2011

Madame,

Vous trouverez ci-joint l'extrait du procès-verbal ainsi que l'avis favorable du CPP Ouest II concernant l'amendement n°3 du projet d'étude intitulé :

Evaluation de l'intérêt d'un traitement par hydroquinidine pour la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et implantés d'un défibrillateur.

Vous en souhaitant bonne réception, je vous prie de croire, Madame, en l'expression de mes sentiments dévoués.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'J' followed by a surname that is partially obscured by a horizontal line.

Pr Jacques Dubin
Président du CPP Ouest II

Copie envoyée à l'autorité compétente pour information.

Secrétariat CPP Ouest II - Maison de la Recherche Clinique - CHU Angers 49933 Angers cedex 9
Tél : 02 41 35 52 15 Fax : 02 41 35 54 00 e-mail : cpp.ouest2@univ-angers.fr

COMITE de PROTECTION des PERSONNES

CPP OUEST II - ANGERS

Angers, le 27 septembre 2011

Le Comité a été saisi d'une demande d'amendement n°3 pour le projet de recherche intitulé :

Evaluation de l'intérêt d'un traitement par hydroquinidine pour la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et implantés d'un défibrillateur.

n° identification de l'A.C : **2008-000994-39**

n° identification CPP : **2008/11**

Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Nantes - 5 allée de l'Ile Gloriette -
44093 Nantes Cedex 01

Investigateur principal : Pr Le Marec - Institut du Thorax - Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires - Hôpital G et R Laennec - Bd Monod - 44805 Saint-Herblain

**La délibération a été conduite le mardi 20 septembre 2011
sur les documents suivants :**

- le courrier de demande de modification substantielle, daté du 12 septembre 2011 et signé,
- le formulaire de demande de modification substantielle, daté du 12 septembre 2011 et signé,
- le formulaire de demande d'autorisation mis à jour daté du 12 septembre 2011 et signé,
- le protocole (version française n°7 en date du 9 septembre 2011),
- la lettre d'information au patient, version n°6 du 9 septembre 2011,
- le formulaire de consentement, version n°2 du 9 septembre 2011,
- l'annexe 13, version n°3 du 9 septembre 2011,
- l'annexe 14, version n°1 du 9 septembre 2011,
- l'annexe 15, version n°1 du 9 septembre 2011.

Ont participé les membres suivants :

- **Recherche biomédicale** : Mesdames Bouhours-Nouet (S) et Poirier (S), Messieurs Delva (S), Diquet (T), Guy (T) et Pézard (T).
- **Médecin généraliste** : Monsieur Jousset (S).
- **Pharmacien** : Madame Devys (S).
- **Infirmière** : Madame Courthillier (S).
- **Ethique** : Madame Margron (S), Monsieur Dubin (T)
- **Psychologue** : Madame Dézauzier (T).
- **Juriste** : Madame V. Pineau (T), Monsieur Rangé (T).
- **Association agréée de malades** : Mesdames Bannier (T) et Cartron-Launay (S).

Le comité a émis un AVIS FAVORABLE à la mise en oeuvre de cet amendement n°3.

Pr Jacques Dubin
Président du CPP Ouest II

Secrétariat CPP Ouest II - Maison de la Recherche Clinique - CHU Angers 49933 Angers cedex 9

Tél : 02 41 35 52 15

Fax : 02 41 35 54 00

e-mail : cpp.ouest2@univ-angers.fr

COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES

CPP OUEST II - ANGERS

EXTRAIT DU PROCES VERBAL DE LA SÉANCE DU 20 SEPTEMBRE 2011

Présents :

- Titulaires : Mesdames Bannier, Dézauzier et V. Pineau
Messieurs Diquet, Dubin, Guy, Pézard et Rangé
- Suppléants : Mesdames Bouhours-Nouet, Cartron-Launay,
Courthillie, Devys, Margron et Poirier,
Messieurs Delva et Jousset

Absents excusés :

- Titulaires : Mesdames Alleman et Malgras
Messieurs Martin et Moal
- Suppléants : Madame E. Pineau
Monsieur Charrier

IV Examen d'amendements :

Dossier 2008/11 : Amendement n°3 de l'étude

Evaluation de l'intérêt d'un traitement par hydroquinidine pour la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Brugada à risque rythmique élevé et implantés d'un défibrillateur.

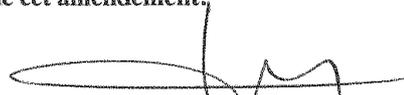
Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Nantes - 5 allée de l'Île Gloriette - 44093 Nantes Cedex 01

Investigateur principal : Pr Le Marec - Institut du Thorax - Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires - Hôpital G et R Laennec - Bd Monod - 44805 Saint-Herblain

Afin de pouvoir inclure le maximum de patients Brugada de type 1 dans cet essai dont le recrutement va se terminer le 31 octobre 2011, cet amendement consiste à permettre aux patients ne présentant pas ou n'ayant pas présenté une hydroquinidémie comprise entre 3 et 6 $\mu\text{mol/l}$ avec 3 gélules/jour (hydroquinidémie restée inférieure à 3 $\mu\text{mol/l}$) de tester la posologie à 4 gélules/jour afin que si cette posologie leur permet d'arriver à une hydroquinidémie comprise entre 3 et 6 $\mu\text{mol/l}$ comme le demande le protocole, ils puissent être randomisés dans l'étude.

Une modification a également été faite au § 12.7 du protocole afin de permettre aux patients inclus dans cette étude de pouvoir participer à des essais cliniques interventionnels non thérapeutiques notamment ceux ayant pour but une meilleure compréhension de la pathologie Brugada.

Le comité émet un avis favorable à la mise en oeuvre de cet amendement.



Pr Jacques Dubin
Président du CPP Ouest II

Secrétariat CPP Ouest II - Maison de la Recherche Clinique - CHU Angers 49933 Angers cedex 9

Tél : 02 41 35 52 15

Fax : 02 41 35 54 00

e-mail : cpp.ouest2@univ-angers.fr

ETUDE QUIDAM
EVALUATION DE L'INTERET D'UN TRAITEMENT PAR HYDROQUINIDINE POUR LA
PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE BRUGADA A
RISQUE RYTHMIQUE ELEVE ET IMPLANTES D'UN DEFIBRILLATEUR

RESUME

Introduction : Depuis la première description du Syndrome de Brugada en 1992, la compréhension des mécanismes physiopathologiques n'a cessé de progresser. Si l'identification des patients à haut risque rythmique s'est précisée, seule l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) permet actuellement de diminuer l'incidence de la mort subite au prix de fréquentes complications. Basée sur des données expérimentales et cliniques, l'hydroquinidine semble être une alternative médicamenteuse pour la prévention des troubles du rythme ventriculaire et de la mort subite dans cette population mais son efficacité reste à démontrer.

Matériel et Méthodes : Cinquante patients ont été inclus dans cette étude multicentrique, nationale, randomisée, en double aveugle. Le traitement par hydroquinidine ou placebo était évalué durant deux phases de 18 mois chacune, en cross-over.

Résultats : Vingt-six (52%) patients ont mené à terme l'ensemble des deux phases. Trente-quatre (68%) patients ont présenté des effets indésirables, principalement digestifs, directement imputables à l'hydroquinidine dont 13 ont nécessité l'arrêt du traitement. Seul un choc approprié par un DAI, une fibrillation ventriculaire spontanément résolutive et un choc inapproprié sont survenus en l'absence de traitement par hydroquinidine. Aucun de ces événements n'a eu lieu sous hydroquinidine. A la vue du faible nombre d'évènements aucune analyse statistique n'a pu être effectuée. L'hydroquinidine, prise à court ou long terme, allongeait significativement les intervalles QT, QTc, Tpe et Tpe max sans modifier l'élévation du point J ni le rapport Tpe/QTc. Lors d'un traitement au long cours, le QTc était significativement plus allongé que lors d'un traitement à court terme, sans modification des autres paramètres électrocardiographiques.

Conclusion : Le grand nombre d'effets indésirables de l'hydroquinidine et le faible nombre d'évènements rythmiques chez les patients porteurs d'un Syndrome de Brugada apparaissent peu compatibles avec la réalisation de larges études démontrant son efficacité dans le Syndrome de Brugada. L'hydroquinidine semble entraîner un allongement et une augmentation de la dispersion de la repolarisation, avec des effets qui paraissent être similaires que ce soit lors d'un traitement à court terme en aigu ou à long terme de façon chronique. Ces résultats ne doivent pas empêcher la prescription d'hydroquinidine, notamment dans les situations d'urgences d'orages rythmiques.

MOTS-CLES

SYNDROME DE BRUGADA ; HYDROQUINIDINE ; ELECTROPHYSIOLOGIE ; STRATIFICATION RYTHMIQUE