UNIVERSITE DE NANTES

MENTION TRES HONORABLE
avec félicitations du jury
et proposition au prix de thèses

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N° SP 22103

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pathologie Cardio-vasculaire

Par

Sabine PATTIER

Née le 02 août 1973

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2003

ANALYSE GENETIQUE CLINIQUE ET MOLECULAIRE DU SYNDROME DE BRUGADA

A partir de 73 propositus

Président : Monsieur le Professeur J.F. GODIN

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur H. LE MAREC

BU Santé
Nantes

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION 14

II. LE SYNDROME DE BRUGADA 17

1. Critères électrocardiographiques diagnostiques 18

2. Données épidémiologiques et cliniques 22

3. Diagnostic différentiel 24

4. Mécanismes physiopathologiques 26

4.1. Courants ioniques et potentiel d'action 26

4.2. Théorie d'Antzelevitch et al. 27

4.3. Mécanismes d'action des agents bloqueurs sodiques 31

4.4. Rôle du système nerveux autonome 32

4.5. Autres hypothèses physiopathologiques 33

5. Génétique 35

BU Santé
Nantes

III. MATERIEL ET METHODES 45

1. Population étudiée 46
2. Diagnostic positif de syndrome de Brugada 47
3. Recueil des données 48
   - 3.1. Cliniques 48
   - 3.2. Electrocardiographiques 49
   - 3.3. Electrophysiologiques 49
   - 3.4. Thérapeutiques 49
4. Etude génétique 50
   - 4.1. Les différentes étapes 50
     - 4.1.1. Prélèvements 50
     - 4.1.2. Extraction de l'acide déxoribonucléique (ADN) 50
     - 4.1.3. Clonage acellulaire de l'ADN 50
     - 4.1.4. Détection des mutations dans le gène *SCN5A* 51
   - 4.2. La DHPLC 51
     - 4.2.1. La chromatographie 51
     - 4.2.2. Forme spécifique de chromatographie : la DHPLC 52
       - a) Définition et généralités 52
       - b) Principes 52
       - c) Application 54
   - 4.3. Le séquençage 54
     - 4.3.1. Principes 54
     - 4.3.2. Méthode 55
5. Etude statistique 56

BU Santé
Nantes

IV. RESULTATS 57

1. Caractéristiques démographiques et cliniques 58

1.1. Caractéristiques démographiques 58

1.2. Caractéristiques cliniques 58

1.2.1. Les propositus 58

1.2.2. Les apparentés 60

1.2.3. Les patients symptomatiques à l'inclusion 60

1.3. Antécédents familiaux 62

2. Caractéristiques électrocardiographiques 62

2.1. Electrocardiogramme de base 62

2.2. Troubles du rythme supraventriculaire et dysfonction sinusale 63

2.3. Test pharmacologique 63

2.3.1. Patients avec ECG de base positif 63

2.3.2. Patients avec ECG de base négatif 64

2.3.3. Comparaison des réponses selon l'aspect de l'ECG de base 65

3. Caractéristiques électrophysiologiques 65

3.1. Exploration électrophysiologique de base 65

3.2. Stimulation ventriculaire programmée 65

4. Prise en charge thérapeutique 67

5. Suivi 68

6. Comparaison des patients symptomatiques et asymptomatiques 70

7. Analyse génétique 72

7.1. Caractéristiques génétiques 72

7.2. Corrélation phénotype clinique – génotype 74

7.3. Corrélation phénotype électrocardiographique – génotype 74

7.3.1. Electrocardiogramme de base 74

7.3.2. Test pharmacologique 76

7.4. Corrélation phénotype électrophysiologique – génotype 76

8. Analyse clinique et génétique de 4 familles de syndrome de Brugada lié à *SCN5A* 78

8.1. Famille 1 78

8.1.1. Le propositus 78

8.1.2. Les apparentés 78

8.2. Famille 2 79

8.2.1. Le propositus 79

8.2.2. Les apparentés 80

8.3. Famille 3 81

8.3.1. Le propositus 81

8.3.2. Les apparentés 82

8.4. Famille 4 82

8.4.1. Le propositus 82

8.4.2. Les apparentés 83

8.5. Analyse combinée de ces 4 familles 83

bU Santé
Nantes

V. DISCUSSION 92

1. Généralités et limites liées à la population de l'étude 93
2. Analyse démographique 94
   - 2.1. Prédominance masculine de la maladie 94
   - 2.2. Age de la population 94
3. Caractéristiques cliniques 96
   - 3.1. Circonstances de survenue des manifestations 96
   - 3.2. Facteurs associés 97
     - 3.2.1. L'hypokaliémie 97
     - 3.2.2. L'alcool 98
     - 3.2.3. Le cannabis 99
     - 3.2.4. L'hyperthermie 99
4. Modalités diagnostiques 101
   - 4.1. Diagnostic positif d'ECG type Brugada 101
   - 4.2. Test pharmacologique 103
5. Marqueurs de risque d'événement dans le syndrome de Brugada 105
   - 5.1. Intérêt de rechercher des marqueurs de risque 105
   - 5.2. Série présentée 106
   - 5.3. Revue de la littérature 107
     - 5.3.1. Sexe masculin 107
     - 5.3.2. Antécédent de syncope ou arrêt cardiaque 107
     - 5.3.3. Antécédent de mort subite familiale 108
     - 5.3.4. Electrocardiogramme positif à l'état basal 108

SU Santé
Nantes

5.3.5. Exploration électrophysiologique 109
a) Fonction sino-auriculaire 109
b) Conduction auriculo-ventriculaire 109
c) Stimulation ventriculaire programmée 110
5.3.6. L'électrocardiogramme haute amplification 114
5.4. Facteurs prédictifs et attitude thérapeutique 115
5.4.1. Présence de symptômes 115
5.4.2. Absence de symptômes 116
6. Résultats et intérêt de l'analyse génétique 118
6.1. Résultats 118
6.2. Analyse phénotype–génotype 120
6.2.1. Critères non distinctifs 120
6.2.2. Critères distinctifs 120
a) Analyse de la conduction à l'ECG de base et par voie endocavitaire 120
b) Tests pharmacologiques 121
c) Stimulation ventriculaire programmée 122
d) Pronostic 123
6.3. Syndrome de Brugada et gène *SCN5A* 123
6.3.1. Pénétrance de la maladie 123
6.3.2. Syndrome de Brugada – troubles conductifs et *SCN5A* 124
6.3.3. Syndrome de Brugada – syndrome du QT long et *SCN5A* 125
6.3.4. Rôle discuté du gène *SCN5A* dans le syndrome de Brugada 127

BU Santé
Nantes

VI. CONCLUSION 129

VII. ANNEXES 132

1. Annexe 1 133
2. Annexe 2 136
3. Annexe 3 137

VIII.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 138

BU Santé
Nantes

I. INTRODUCTION

Environ 5 à 10 % des morts subites d'origine cardiaque ne sont pas liées à une atteinte cardiaque structurale [1] et sont le plus souvent en rapport avec une fibrillation ventriculaire primitive. Le syndrome de Brugada représente une des causes de fibrillation ventriculaire idiopathique. Cette entité a été décrite en 1992 par Pedro et Josep Brugada, à partir d'une étude rétrospective sur 8 patients dont 3 enfants, hospitalisés pour bilan de syncope ou d'arrêt cardio-respiratoire [2]. L'analyse des électrocardiogrammes de ces 8 individus a permis d'identifier des caractéristiques communes : un aspect de bloc de branche droite associé à un sus-décalage du segment ST dans les dérivations V1, V2 et V3, avec un intervalle QT corrigé normal. Ces anomalies électrocardiographiques existaient en dehors de toute pathologie coronaire, myocardique (inflammation, dysplasie arythmogène du ventricule droit), péricardique ou d'anomalies métaboliques.
Cette entité se rapproche des morts subites inexpliquées nocturnes (SUNDS), du sujet jeune, de sexe masculin originaire du sud-est asiatique [3] et de certaines morts subites de l'enfant [4].

Les anomalies électriques caractéristiques du syndrome de Brugada avaient déjà été décrites. Dès 1953, Osher et Wolff [5] rapportaient le cas d'un homme de 39 ans, hospitalisé pour le bilan d'une gêne rétrosternale, dont la description électrocardiographique et l'évolution sont compatibles avec un syndrome de Brugada. En 1989, Martini et al. [6] ont publié 6 cas de morts subites récupérées en rapport avec une fibrillation ventriculaire idiopathique, l'un des patients avait un électrocardiogramme (ECG) évocateur d'un syndrome de Brugada. Depuis 1992, ce syndrome a été à l'origine de plusieurs publications mais de nombreuses incertitudes demeurent sur l'histoire naturelle de cette pathologie et son pronostic, les mécanismes électrophysiologiques et cellulaires ainsi que sur la génétique et le rôle exact du gène *SCN5A*, seul gène actuellement impliqué dans cette pathologie mais chez moins de 30 % des patients [7].

Différents centres, dont Nantes avec la collaboration d'autres services de cardiologie, ont créé un registre qui comporte les données phénotypiques et génétiques de patients atteints de syndrome de Brugada. La finalité de ce type de registre est de colliger suffisamment de paramètres sur ces patients pour mieux appréhender

l'histoire naturelle de cette maladie et donc améliorer la prise en charge thérapeutique qui est encore très discutée.

Les objectifs principaux de ce travail étaient :

- L'analyse des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, électrocardiographiques, électrophysiologiques et génétiques d'un groupe de patients issus du registre des sujets atteints d'un syndrome de Brugada.

- La détermination des facteurs prédictifs d'événements chez ces patients.

- La recherche d'une corrélation phénotype-génotype selon la présence ou non d'une mutation dans le gène *SCN5A*.

Dans un second temps, nous avons étudié la variabilité d'expression phénotypique des mutations dans le gène *SCN5A* au sein de 4 familles. Ces familles avaient été identifiées à partir d'un propositus atteint de syndrome de Brugada lié à *SCN5A*.

II. LE SYNDROME DE BRUGADA

1. Critères électrocardiographiques diagnostiques

Le syndrome de Brugada est une entité clinico-électrocardiographique. Les critères électrocardiographiques retenus pour le diagnostic positif, en particulier les modifications du segment ST et l'élévation du point J, étaient différents d'un auteur à l'autre jusqu'à l'élaboration d'un rapport de consensus publié en 2002 [8].

Ainsi 3 types distincts de repolarisation sont décrits dans ce rapport (figure 1) :

- Type 1 : élévation du point J ≥ 2 mm avec un aspect convexe et descendant du segment ST et onde T inversée (« coved »).
- Type 2 : élévation du point J ≥ 2 mm avec un aspect en selle du segment ST, sus-décalage du segment ST ≥ 1 mm et onde T positive ou biphasique (« saddle back »).
- Type 3 : élévation du point J ≥ 2 mm avec un aspect en selle du segment ST, sus-décalage du segment ST < 1 mm et onde T positive.

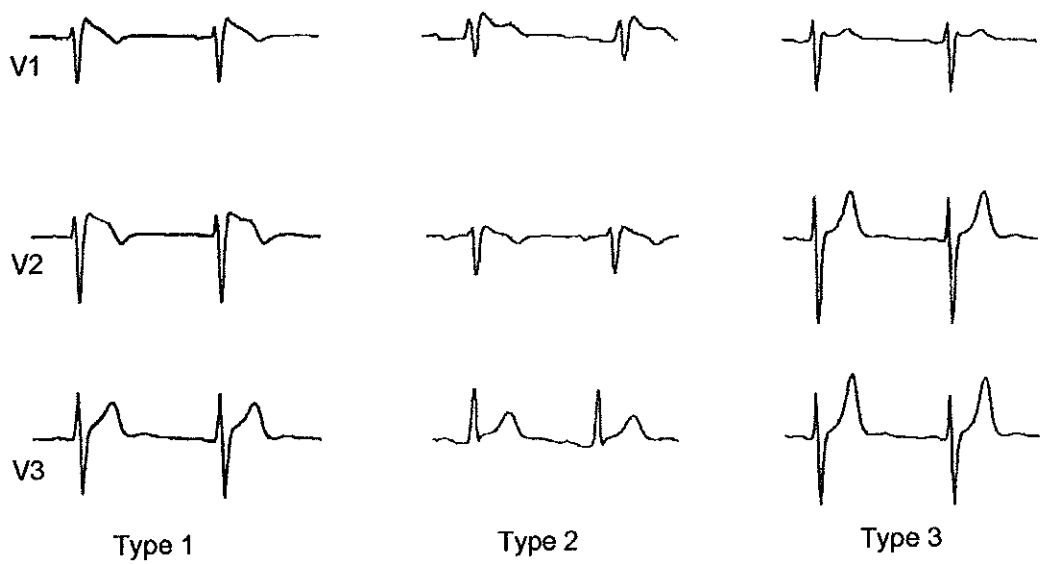


Figure 1 : Différents aspects de repolarisation compatibles avec un ECG de syndrome de Brugada.

Seule une repolarisation de type 1, présente sur au moins deux dérivations précordiales droites (V1, V2, V3), est considérée comme caractéristique d'un électrocardiogramme d'aspect Brugada. Le terme de syndrome de Brugada ne peut être associé à ce type d'ECG qu'en présence d'au moins un des critères suivants : fibrillation ventriculaire documentée, tachycardie ventriculaire polymorphe spontanément résolutive, histoire familiale de mort subite (âge < 45 ans), apparenté ayant un ECG avec une repolarisation de type 1, induction d'un trouble du rythme ventriculaire lors de la stimulation ventriculaire programmée, antécédent de syncope ou de respiration stertoreuse nocturne.

Ces modifications de la repolarisation s'accompagnent d'un aspect de bloc de branche droite. Cependant les anomalies typiques du bloc de branche droite, avec la présence d'une onde S dans les dérivations opposées, ne sont pas systématiques. L'intervalle QT, généralement normal (QTc < 440 ms), peut être allongé [2, 9, 10].

Ces modifications de la repolarisation siègent le plus souvent dans les dérivations précordiales V1, V2, V3. Elles peuvent n'être présentes que dans les dérivations précordiales hautes, un espace intercostal au-dessus de V1 et V2 [11, 12] ou inférieures en D2, D3, AVF [13, 14], dérivations cependant non retenues dans le rapport de consensus (figures 2 et 3). Devant une suspicion de syndrome de Brugada ainsi que dans les enquêtes familiales, l'enregistrement des dérivations précordiales hautes doit être systématique. L'étude de ces dérivations augmente la puissance diagnostique de l'ECG [12]. Des techniques électrocardiographiques de type cartographie de surface, avec enregistrement simultané de 120 dérivations, pourraient aussi améliorer la sensibilité diagnostique et permettre une analyse quantitative plus rigoureuse par la mesure automatisée de la durée de l'intervalle QRS et du sus-décalage du segment ST [15,16].

L'aspect électrocardiographique typique est parfois absent : l'ECG de base peut être fluctuant dans le temps, voire normal en permanence. Les modifications de la repolarisation peuvent apparaître ou se majorer avant ou après un épisode rythmique [17] (figure 4). Ces modifications peuvent aussi être induites par certains agents pharmacologiques ayant une action de bloqueurs des canaux sodiques dont : les antiarythmiques de classe I, les antidépresseurs tricycliques type amitriptyline

[18, 19] ou les neuroleptiques phénothiaziniques [20] (figures 2, 3 et 4). Le mécanisme d'action de ces molécules sera détaillé avec les mécanismes électrophysiologiques du syndrome de Brugada. Lorsque l'ECG de base est normal, les antiarythmiques de classe I sont utilisés pour effectuer des tests diagnostiques.

D'autres anomalies peuvent être mises en évidence sur l'ECG :

- Une fibrillation auriculaire dont l'incidence varie d'un auteur à l'autre : 10 % des cas pour Anzelevitch et al. [21], plus de 30 % des cas pour Itoh et al. [22] ou Morita et al. [23]

- Une tachycardie supraventriculaire par réentrée intra-nodale ou en rapport avec une voie accessoire, type syndrome de Wolff-Parkinson-White [24].

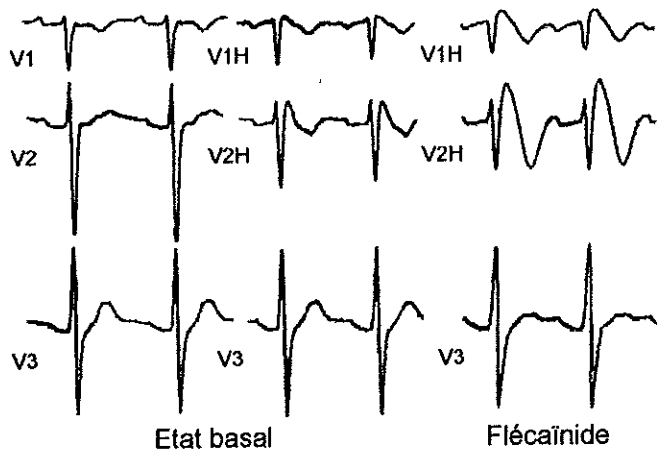


Figure 2 : Modifications caractéristiques du syndrome de Brugada dans les dérivations précordiales hautes (V1H et V2H), majorées sous flécaïnide.

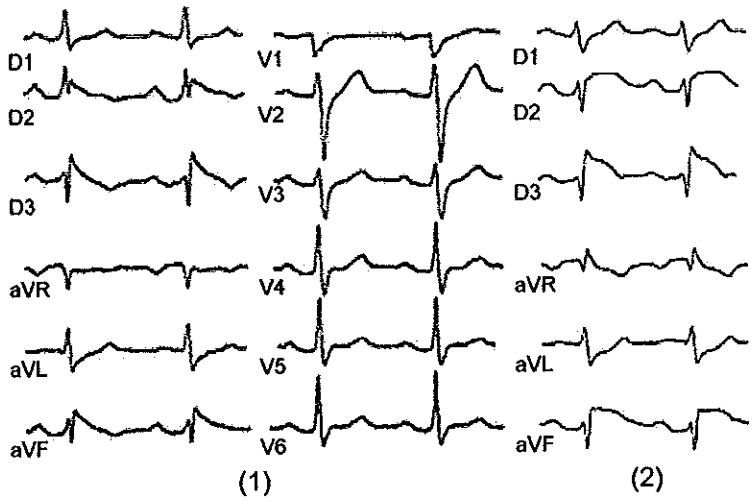


Figure 3 : Tracé de Brugada inférieur : état basal (1) et sous flécaïnide (2).

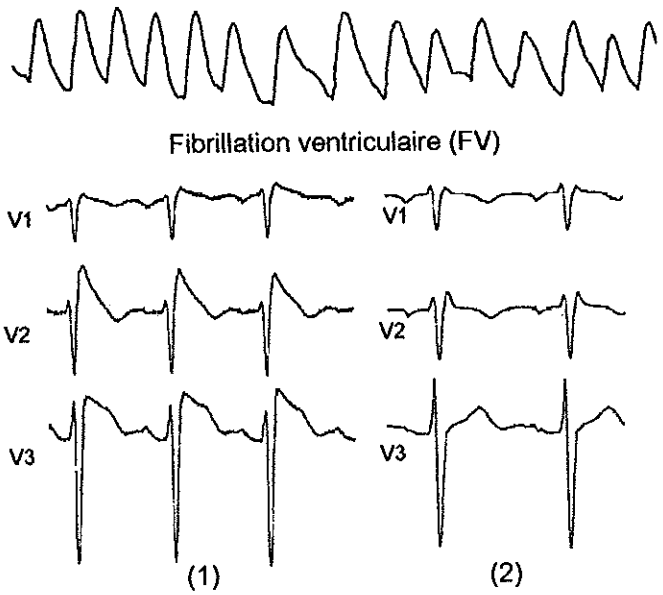


Figure 4 : ECG post-fibrillation ventriculaire caractéristique d'un ECG type Brugada (1), normalisation secondaire de la repolarisation (2).

2. Données épidémiologiques et cliniques

La variabilité des aspects électrocardiographiques et l'absence de consensus concernant les critères diagnostiques jusqu'en 2002 expliquent, en partie, les différences de prévalence du syndrome de Brugada d'une étude à l'autre. Dans une population préjugée saine, la prévalence est proche de 0,05 à 0,15 % [25, 26, 27, 28]. Ce syndrome serait responsable de 40 à 60 % des fibrillations ventriculaires idiopathiques pour les uns mais seulement de 3 à 24 % pour les autres [29, 30].

Les principales données épidémiologiques sont issues de registres élaborés par différentes équipes mondiales [28, 31, 32, 33, 34] (tableau 1). L'atteinte prédomine chez les sujets de sexe masculin (75 à 95 % des cas selon les études), de race blanche ou asiatique, et se révèle dans la 3ème ou 4ème décennie.
Une histoire familiale de mort subite, fibrillation ventriculaire documentée ou syncope est retrouvée dans 20 à 35 % des cas.
Selon les auteurs, 25 à 64 % des patients atteints sont symptomatiques. Les événements rythmiques, tachycardie ventriculaire polymorphe ou fibrillation ventriculaire, sont parfois résolutifs spontanément [35]. Ils sont plus fréquents au repos et pendant le sommeil [36]. Ils se traduisent par des troubles de conscience qui vont des malaises lipothymiques à la syncope voire à la mort subite. Au début de la connaissance du syndrome, le diagnostic a été effectué chez des sujets symptomatiques. Maintenant il est de plus en plus souvent fait chez des sujets asymptomatiques en raison des enquêtes familiales qui doivent être systématiques.

Bien que les données épidémiologiques soient incomplètes, la conduite à tenir sur le plan thérapeutique commence à être codifiée. Ce sont les études de grandes cohortes de patients de Brugada et al. [33] et de Priori et al. [34] qui ont permis d'identifier les facteurs prédictifs de survenue de troubles du rythme et donc de risque de syncope ou mort subite. En l'absence de traitement médical efficace, l'implantation d'un défibrillateur implantable est indiquée chez les sujets symptomatiques et ceux asymptomatiques dont l'ECG de base est anormal et la stimulation ventriculaire programmée positive.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de syndrome de Brugada d'après les données de la littérature.

	Nombre de patients	Sexe masculin	Patients symptomatiques	Histoire familiale de mort subite	Age de survenue des symptômes (ans)
Alings et al.[31]	163	150	104 dont 76 FV	36/163 MS ou syncopes	39,8 ± 10,6
Matsuo et al.[28]	32	27	8 dont 7 MS	NI	47,3 ± 10*
Atarashi et al.[32]	105	99	38 dont 20 FV	5/105 propositus	Syncope : 47 ± 13 ACR : 41 ± 10
Brugada et al.[33]	334	255	144 dont 71 ACR	49/144 propositus symtomatiques	Syncope : 47 ± 14 ACR : 41 ± 16
Priori et al.[34]	200	152	48 dont 22 ACR	26/120 propositus	33 ± 13

ACR = Arrêt cardio-respiratoire, FV = Fibrillation ventriculaire, MS = Mort subite, NI = non indiquée,

* = Age de diagnostic dans le sous groupe sans décès par mort subite

3. Diagnostic différentiel

Le syndrome de Brugada est par définition une pathologie rythmique sur cœur sain. Différentes atteintes cardiaques peuvent s'accompagner de modifications électrocardiographiques compatibles avec ce syndrome et doivent être écartées au préalable :

- Atteintes myocardiques : dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) [37], myocardite, ischémie myocardique par thrombose coronaire et/ou vasospasme, compression extrinsèque de type tumorale [38]. La frontière entre DAVD et syndrome de Brugada est parfois discutée. Le diagnostic de DAVD est essentiellement anatomo-pathologique. Des critères pour différencier ces 2 entités ont été proposés dans le rapport de consensus de la Société Européenne de Cardiologie [8].

- Atteinte péricardique [39].

Les examens complémentaires : échocardiographie, épreuve d'effort, coronarographie avec éventuellement test au Méthergin®, angiographie ventriculaire droite, imagerie cardiaque par résonance magnétique, biopsie myocardique sont à discuter au cas par cas, en fonction du terrain (âge, facteurs de risque cardio-vasculaire, antécédents de mort subite, syndrome infectieux récent), pour éviter toute erreur diagnostique. Un bilan ionique à la recherche d'une hyperkaliémie [40] ou d'une hypercalcémie [41] doit aussi être effectué car ces troubles métaboliques peuvent s'accompagner de modifications électrocardiographiques mimant celles d'un ECG d'aspect Brugada.

Le syndrome de Brugada peut se discuter dans d'autres situations :

- Rouleau et al. [19] ont rapporté plusieurs cas d'intoxications médicamenteuses (phénothiazine, fluoxétine, amytriptyline) ayant induit des modifications électrocardiographiques analogues au syndrome de Brugada. L'administration d'un antiarythmique de classe I (test de provocation) est restée sans effet chez ces individus. Il en est de même pour les intoxications à la cocaïne [42]. Mais, s'agit-il de syndromes de « Brugada-like » ou de réels syndromes de Brugada ?

- L'aspect de repolarisation précoce noté chez certains athlètes peut aussi être confondu avec un tracé ECG de type Brugada, mais le sus-décalage du segment ST est généralement moins marqué [44].

4. Mécanismes physiopathologiques

4.1. Courants ioniques et potentiel d'action

Les mécanismes électrophysiologiques sont imparfaitement connus et ceux décrits actuellement restent hypothétiques. L'aspect du segment ST à l'ECG de surface dépend principalement des phases 1 et 2, partiellement 0 du potentiel d'action. La phase I, de repolarisation rapide, met en jeu un courant entrant de type calcique et sodique, auquel s'oppose un courant transitoire sortant (Ito ou transient-outward), de type potassique et chlorure calcium-dépendant (figure 5).

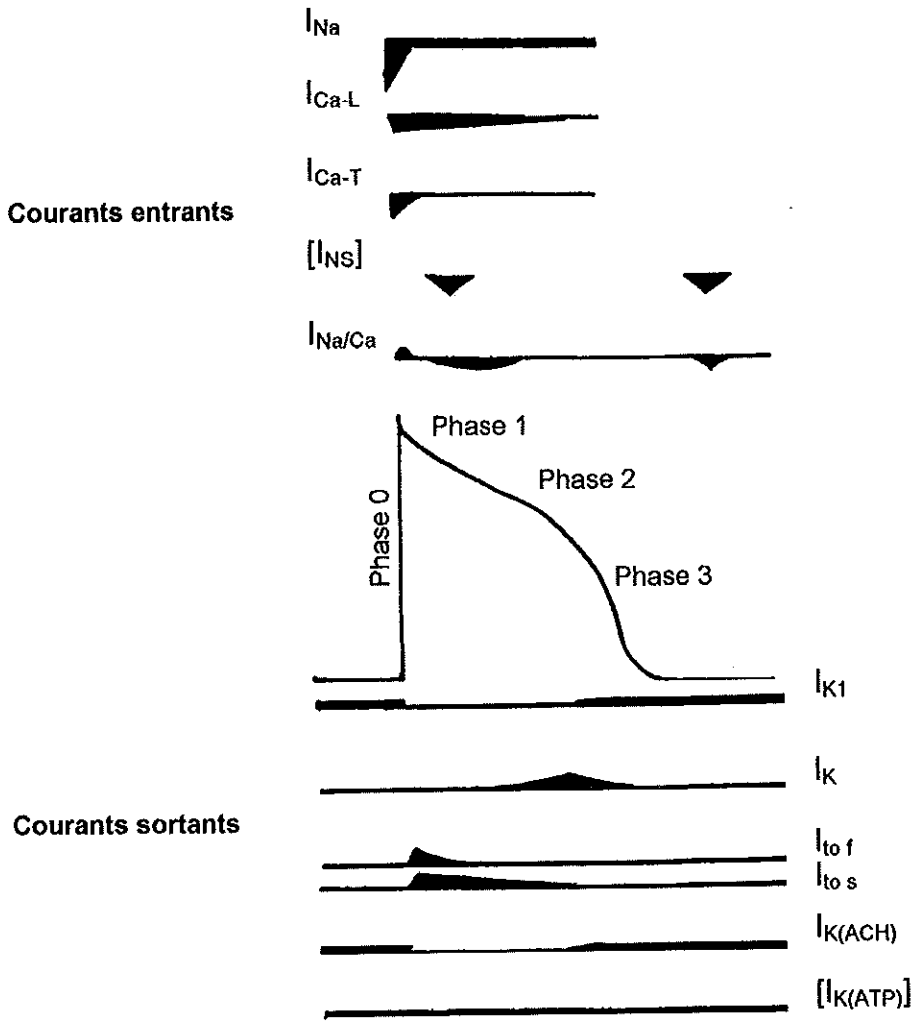


Figure 5 : Courants et canaux impliqués dans la genèse du potentiel d'action ventriculaire (d'après [44]).
[ ] : courant actif dans des conditions pathologiques.

4.2. Théorie d'Antzelevitch et al.

Dans les cellules de la paroi ventriculaire la densité du courant Ito est plus importante dans l'épicarde que dans l'endocarde, surtout dans l'épicarde du ventricule droit [45, 46]. Ainsi la phase 1 du potentiel d'action épicardique est caractérisée par une prépondérance du courant sortant (Ito) par rapport au courant entrant (principalement calcique). Ce déséquilibre de la balance entre les courants entrant et sortant se traduit sur le potentiel d'action épicardique par une encoche (« spike »). La phase 1 du potentiel d'action épicardique est suivie d'un dôme, d'où la dénomination « spike-and-dome ». L'hétérogénéité spatiale de repolarisation crée un gradient transmural à l'origine du point J sur l'ECG de surface.

Dans des conditions physiologiques : le point J est quasiment inexistant sur l'ECG de surface en raison de la prépondérance du potentiel d'action ventriculaire gauche (densité moindre de courant Ito) par rapport au droit.
Dans des conditions pathologiques : l'encoche du potentiel d'action épicardique peut être plus marquée, on note alors une élévation du point J et du segment ST à l'ECG de surface. Chez l'homme cette accentuation du point J a été décrite dans l'hypothermie [47] (onde d'Osborn), et l'hypercalcémie [48]. Ces 2 situations pourraient conduire à un déséquilibre de la balance entre les courants entrant et sortant lors de la phase I de repolarisation, au profit du courant sortant. L'hypothermie induirait une activation plus lente des canaux calciques par rapport aux canaux potassiques, alors que l'hypercalcémie favoriserait l'inactivation plus rapide du courant calcique.

L'équipe d'Antzelevitch [49] a pu démontrer expérimentalement chez le chien que :

- Le blocage, à l'état d'ouverture, des canaux potassiques impliqués dans le courant Ito par du pinacidil induisait un déséquilibre de la balance entre les courants, au profit du courant sortant, avec une accentuation de l'encoche mais une perte du dôme du potentiel d'action épicardique et une surélévation du point J et du segment ST.

- L'inhibition de ces mêmes canaux potassiques permettait une atténuation de l'encoche et une restauration du dôme du potentiel d'action épicardique. Cette inhibition peut être directe par des agents type la 4-aminopyridine.

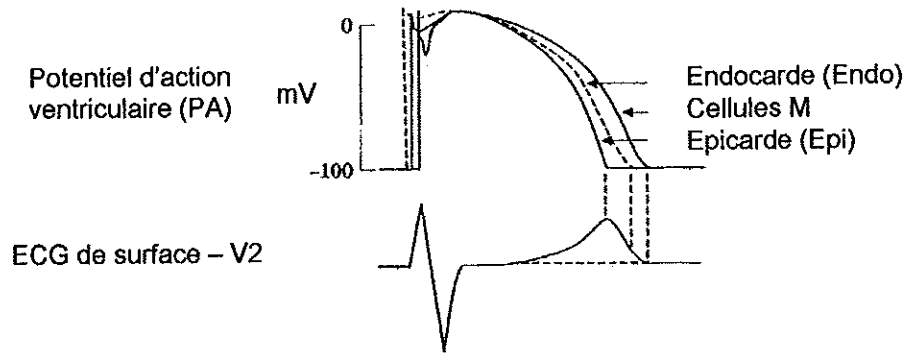
- Le système nerveux autonome influençait aussi la repolarisation précoce. Ainsi l'acétylcholine, probablement par blocage du courant calcique et stimulation du courant potassique $I_{k\text{-}ATP}$, facilitait l'accentuation de l'encoche et l'atténuation du dôme du potentiel d'action. Au contraire, l'atropine mais aussi l'isoprénaline (augmentation du courant calcique) permettaient une restauration du dôme et une normalisation du segment ST à l'ECG de surface.

Le courant Ito est plus marqué chez l'homme que la femme : la densité des canaux est plus importante et la vitesse d'inactivation plus lente chez l'homme, en particulier dans le ventricule droit [50]. Cette prépondérance du courant Ito chez le sujet de sexe masculin serait une des raisons de la prédominance masculine du syndrome.

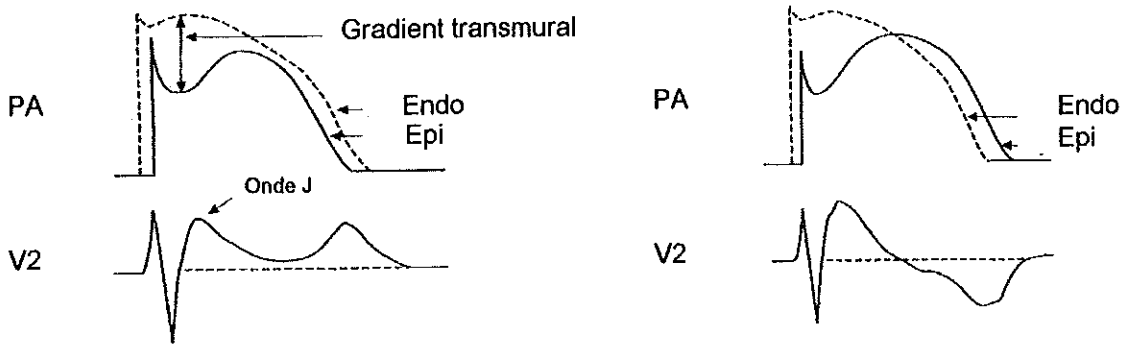
Les modifications de la repolarisation dans le syndrome de Brugada concernent le segment ST mais aussi l'onde T :

- Si la repolarisation des cellules épicardiques précèdent celle des cellules M et endocardiques alors l'onde T reste positive et le segment ST a un aspect en selle.

- Si l'encoche à la phase I du potentiel d'action épicardique est très marquée le potentiel d'action épicardique se prolonge. Il existe alors une inversion du gradient de voltage transmembranaire et du vecteur de repolarisation, le segment ST est en dôme avec une onde T négative [51] (figure 6).



Aspect normal



Aspect en selle

Aspect convexe

Figure 6 : Potentiel d'action ventriculaire droit et aspect correspondant à l'ECG de surface (d'après [51]).

La perte complète du dôme épicardique, dans certaines zones épicardiques ventriculaires droites, s'accompagne d'une dispersion de repolarisation et des périodes réfractaires. Cette hétérogénéité électrophysiologique du myocarde constitue un substrat arythmogène à la base des réentrées en phase 2 [51, 52] (figure 7). La zone épicardique avec un potentiel d'action sans dôme est activée par le dôme du potentiel de la région voisine qui se propage de façon électrotonique. Il en résulte une extrasystole qui va dépolariser la zone à potentiel d'action avec dôme. Cette théorie a pu être démontrée expérimentalement sur des préparations de myocarde ventriculaire droit de chien perfusées et exposées à du pinacidil [49].

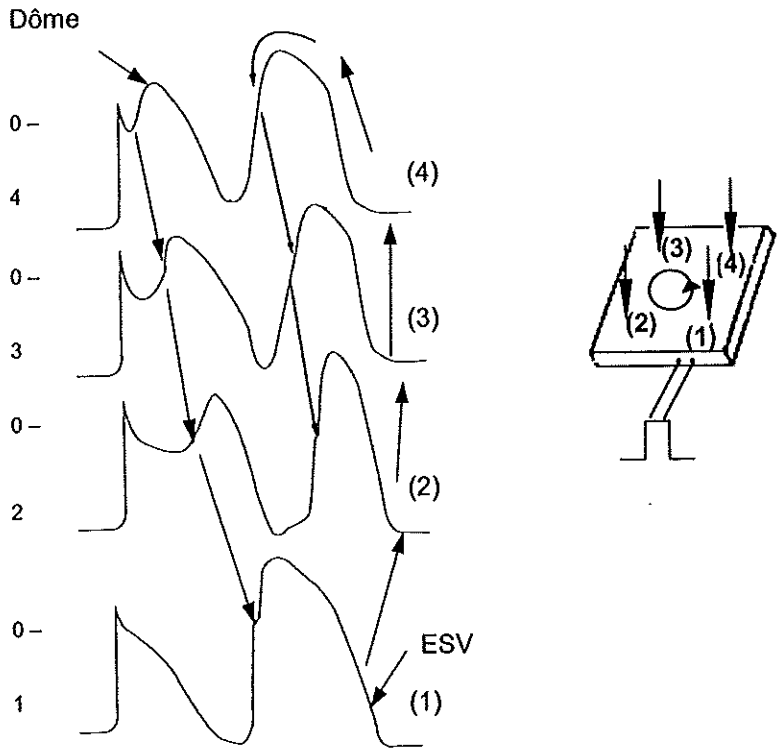


Figure 7 : Mécanismes des réentrées en phase 2 (d'après [52]) : les potentiels d'action 4 et 3 sont caractérisés par un dôme qui se propage en 2 et 1, initiant une extrasystole en 1. Cette extrasystole est conduite vers le site 4 avec constitution d'un circuit de réentrée.

Dans le syndrome de Brugada, le déséquilibre de la balance entre les courants au profit du courant sortant, peut être secondaire à 2 mécanismes :

- une diminution des courants entrants par réduction du nombre de canaux fonctionnels,
- une augmentation des courants sortants par défaut d'inactivation des canaux.

Le syndrome de Brugada est donc probablement une canalopathie. Et ces données électrophysiologiques permettent de mieux comprendre le rôle des agents bloqueurs sodiques utilisés lors des tests diagnostiques.

4.3. Mécanismes d'action des agents bloqueurs sodiques

Les bloqueurs du canal sodique induisent une perte du dôme du potentiel d'action des cellules épicardiques chez le chien [49]. Sous l'action de ces agents pharmacologiques, la phase 1 du potentiel d'action débute et se termine à un voltage plus négatif, la disponibilité des canaux calciques est alors moindre. Il en résulte un déséquilibre de la balance entre les courants en faveur du courant sortant, avec facilitation de la perte du dôme du potentiel d'action épicardique.

Les principaux bloqueurs sodiques utilisés sont les antiarythmiques de classe I dont l'action est cependant hétérogène. La cinétique d'installation du bloc de conduction et de retrait des antiarythmiques de classe I est différente selon le sous-groupe :

- les antiarythmiques de classe IB, dont la cinétique de retrait est rapide, n'ont aucun effet sur la repolarisation ;
- les antiarythmiques de classe IA et IC ont une cinétique de retrait respectivement intermédiaire et lente permettant un blocage prolongé des canaux.

Dans ces 2 sous-groupes IA et IC on distingue des différences entre les molécules liées aux propriétés associées :

- anticholinergiques : la quinidine et à un moindre degré la procaïnamide ;
- bloqueurs des courants Ito : la disopyramide et la quinidine.

Les effets sur la phase 1 du potentiel d'action, en rapport avec ces 2 propriétés associées, s'opposent aux effets liés au blocage du courant sodique. Il en résulte une encoche moins marquée lors de la phase 1 et une atténuation moindre du dôme du potentiel d'action épicardique.
L'ajmaline et la flécaïnide ont un effet dépresseur sodique quasi exclusif et sont donc plus appropriées pour les tests de sensibilisation.

Plusieurs études ont montré ces différences d'action chez les patients atteints de syndrome de Brugada mais aussi chez des sujets contrôles [53, 54, 55]. Si des modifications de la repolarisation sont notées dans les groupes contrôles, celles-ci sont moindres que chez les patients atteints de syndrome de Brugada [12, 56]. L'existence préalable, chez le sujet atteint, d'un déséquilibre de la balance entre les courants entrant et sortant est probablement une des raisons de cette différence de réponse. Ainsi les tests de sensibilisation conservent leur intérêt.

4.4. Rôle du système nerveux autonome

Il a été démontré de façon expérimentale chez l'animal mais aussi chez l'homme. Ainsi Miyazaki et al. [53] ont mis en évidence qu'une injection intracoronaire d'acétylcholine, chez des patients atteints de syndrome de Brugada, induisait une élévation du segment ST alors qu'une stimulation bêta-adrénergique par isoprénaline ou un blocage des récepteurs alpha permettait une diminution du sus-décalage du segment ST. Le rôle du système nerveux autonome serait cependant modeste, et le déséquilibre entre le système sympathique et parasympathique ne semble pas l'élément fondamental de cette pathologie. Les résultats des dernières études sur l'implication de ce système sont cependant contradictoires. La tomoscintigraphie myocardique monophotonique au méthyl-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) marqué à l'iode 123 explore l'intégrité de l'innervation sympathique pré-synaptique. Le MIBG

est en compétition avec la noradrénaline endogène, dont il est un analogue, pour sa captation dans l'extrémité pré-synaptique du nerf. La diminution de fixation du MIBG I^{123} traduit une dysfonction présynaptique cardiaque. Contrairement à Miyazaki et al. [53], l'équipe de Wichter et al. [57] a mis en évidence un défaut de fixation du marqueur au niveau des parois ventriculaires inférieure et septale gauche chez 47 % des patients atteints de syndrome de Brugada. L'augmentation de l'activité sympathique, en rapport avec un phénomène de désensibilisation, semble improbable puisque la stimulation bêta-adrénergique a un effet positif sur la repolarisation dans le syndrome de Brugada. Par conséquent le défaut de fixation serait lié à une réduction du nombre ou de la fonction des neurones sympathiques efférents expliquant la diminution de la captation du MIBG et donc de la noradrénaline. Ces anomalies peuvent faire suite à une dénervation ou à une modulation de l'activité neuronale influencée par l'activité des canaux sodiques et le tonus vagal. Il s'agit d'une petite population (17 patients) ; des études sur un échantillon plus large, avec des techniques type PET scan (tomographie par émission de positons), pourraient préciser le rôle exact du système nerveux autonome, en particulier dans les troubles du rythme.

4.5. Autres hypothèses physiopathologiques

Pour expliquer les modifications électrocardiographiques typiques du syndrome de Brugada, certains auteurs [58] ont proposé un autre mécanisme physiopathologique. Celui-ci n'impliquerait ni la théorie du gradient de voltage transmural, ni la notion de déséquilibre de la balance entre les systèmes sympathique et parasympathique. Il existerait un retard de conduction dans la paroi libre de la chambre de chasse du ventricule droit. En utilisant une électrode endocavitaire introduite dans l'artère du conus, un électrogramme épicardique de la paroi libre de la chambre de chasse du ventricule droit a pu être enregistré. Un potentiel postérieur à la terminaison du QRS a pu ainsi être isolé dans cette région correspondant à la détection de potentiels tardifs à l'ECG de surface. Sous l'action de bloqueurs sodiques, ces potentiels décalés sont prolongés comme les potentiels enregistrés à l'ECG haute amplification. Il existerait donc une anomalie myocardique épicardique dans la chambre de chasse du ventricule droit à l'origine de ces potentiels tardifs. Cette

théorie impliquant un retard de conduction a été discutée par Antzelevitch dans un éditorial [59]. S'il existait un retard de conduction dans le syndrome de Brugada alors l'accélération du rythme cardiaque devrait majorer les troubles de conduction et donc de repolarisation. Par contre, si l'on considère la première théorie, l'accélération du rythme cardiaque s'accompagnerait d'une normalisation de la repolarisation : la récupération des canaux potassiques impliqués dans la genèse du courant Ito étant incomplète à fréquence rapide. Le déséquilibre de la balance entre les courants entrant et sortant serait alors moins marqué. Parallèlement à la théorie concernant les anomalies de conduction, une équipe japonaise [60] a cherché à identifier des anomalies morphologiques non détectables avec les techniques usuelles et qui expliqueraient les troubles de repolarisation. Ils ont réalisé chez des patients atteints de syndrome de Brugada une imagerie de type scanners ultrarapides (electron beam computed tomography, Imatron®). Dans cette étude, 81 % des patients avaient des anomalies morphologiques du ventricule droit. Mais aucun parallèle n'a pu être établi avec des anomalies tissulaires lors des biopsies endomyocardiques.

5. Génétique

L'analyse des formes familiales du syndrome de Brugada a montré qu'il s'agissait d'une maladie à transmission autosomique dominante. Par contre, la pénétrance reste difficile à déterminer, d'autant qu'un seul gène a pu être identifié. Dans une étude rétrospective, Priori et al. [34] rapportaient une pénétrance de 71,7 % en cas de mutation dans le gène *SCN5A*, le phénotype était basé sur un ECG standard (sans enregistrement des dérivations hautes) avec test à la flécaïnide.

En 1998, l'équipe de JA. Towbin a identifié chez 3 familles de syndrome de Brugada les premières mutations dans le gène *SCN5A* [61]. Ce gène code pour la sous-unité alpha du canal sodique [62] et est situé sur le chromosome 3 (3p21). Puisque le syndrome de Brugada est supposé lié à un déséquilibre de la balance entre les courants entrant et sortant pendant la phase 1 du potentiel d'action, le canal sodique pouvait être impliqué dans le processus physiopathologique. Le gène *SCN5A* constituait donc un excellent gène candidat. C'est par cette approche gène candidat que les premières mutations ont été découvertes.

Ces mutations représentaient les 3 classes de mutations restreintes possibles :

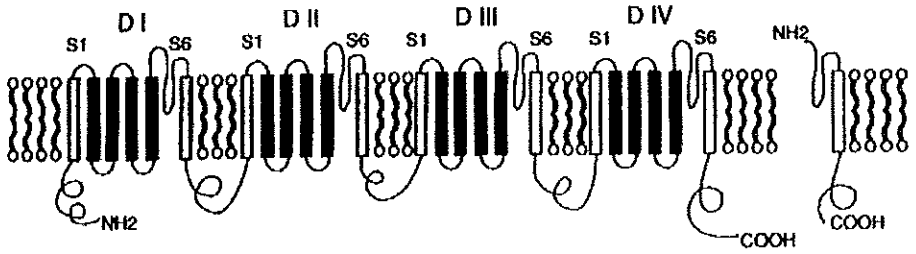
- mutation faux-sens (substitution C-T) avec substitution conservatrice d'une thréonine par une méthionine sur le codon 1620,
- délétion d'un nucléotide (A) du codon 1397 produisant un codon stop (mutation non-sens) et donc une protéine tronquée,
- insertion de 2 nucléotides dans la zone du site donneur d'épissage de l'intron 7. Les séquences codantes des gènes ou exons sont séparées par des séquences non codantes ou introns. Le transcrit primaire de ces gènes comporte l'ensemble de ces séquences. La maturation de ce transcrit aboutit à l'élimination des séquences introniques et à la jonction des séquences exoniques. Les 2 nucléotides en début et en fin d'intron ont un rôle important de signalisation pour l'épissage. La région intronique proximale comportant le dinucléotide GT constitue le site donneur d'épissage, toute mutation dans ce dinucléotide conduit à la perte de ce site et à un épissage différent, donc à une protéine différente plus ou moins fonctionnelle.

Depuis 1998 de nombreuses autres mutations ont pu être identifiées, certaines ont fait l'objet de publications, elles sont répertoriées dans le tableau 2 [9, 34, 63, 64, 65, 66, 67]. Dans ce tableau sont reportés : les mutations en nucléotides, acides aminés, leur type et la localisation sur la sous-unité alpha du canal sodique. Ces données peuvent être consultées sur le site WEB « http : //pc4.fsm.it :81/Cardmoc/ ».

Tableau 2 : Mutations identifiées dans le gène *SCN5A* chez des patients atteints d'un syndrome de Brugada. FS = faux-sens, n.d. = non disponible, DCL = décalage du cadre de lecture.

Nucléotide	Acide aminé	Type	Localisation	Référence
G80A	R27H	FS	N-term	Priori et al 2002 [34]
n.d	G35S	FS	N-term	Levy-Nissenmaum 2001 [63]
n.d	R104Q	FS	N-term	Levy-Nissenmaum 2001 [63]
n.d.	E161K	FS	DI	Smits et al. 2002 [64]
C677T	A226V	FS	DI/S4	Priori et al. 2002 [34]
A688G	I230V	FS	DI/S4	Priori et al. 2002 [34]
Ins AAint 7	IVS7DS+4	Epissage	DI/S5-S6	Chen et al. 1998 [61]
G845A	R282H	FS	DI/S5-S6	Priori et al 2002 [34]
G880A	V294M	FS	DI/S5-S6	Priori et al. 2002 [34]
951X	n.d.	Stop	DI/S5-S6	Smits et al. 2002 [64]
G995A	G319S	FS	DI/S5-S6	Priori et al. 2000 [65]
n.d.	R367C	FS	DI/S5-S6	Smits et al. 2002 [64]
n.d.	M369K	FS	DI/S5-S6	Smits et al. 2002 [64]
1177-1179del	393delF	Délétion	DI/S6	Priori et al. 2002 [34]
1479del	K493	Délétion	DI-DII	Smits et al. 2002 [64]
n.d.	R535X	Stop	DI-DII	Smits et al. 2002 [64]
T1700A	L567Q	FS	DI-DII	Priori et al. 2000 [65]
A2042C	H681P	FS	DI-DII	Priori et al. 2002 [34]
C2204A	A735E	FS	DI/S1	Priori et al. 2000 [65]
IVS14-1G>C		Epissage	DII/S2	Priori et al. 2000 [65]
n.d.	G752R	FS		Smits et al. 2002 [64]
T2552C	F851L	FS	DIII/S5	Priori et al. 2002 [34]
n.d.	867X	Stop	DIII/S5	Smits et al. 2002 [64]
2613delC	S871fs+9X	DCL	DIII/S5-S6	Priori et al. 2002 [34]
T2674A	F891I	FS	DII/S5-S6	Priori et al. 2000 [65]
T2686A	C896S	FS	DIII/S5-S6	Priori et al. 2002 [34]
C2729T	S910L	FS	DIII/S5-S6	Priori et al. 2002 [34]
C2893T	R965C	FS	DII-DIII	Priori et al. 2000 [65]
G3157A	E1053K	FS	DII-DIII	Priori et al. 2000 [65]
G3340A	D1114N	FS	DII-DIII	Priori et al. 2000 [65]
C3352T	Q1118X	Stop	DII-DIII	Priori et al. 2002 [34]
n.d.	E1225K	FS	DIII/S1	Smits et al 2002 [64]
-	R1232W	FS	DIII/S1-S2	Chen et al. 1998 [61]
G3708T	K1236N	FS	DIII/S1-S2	Priori et al. 2002 [34]
G3718C	E1240Q	FS	DIII/S2	Priori et al. 2002 [34]
delG3819	n.d.	DCL		Smits et al. 2002 [64]
T3887C	F1293SFS		DIII/S3-S4	Priori et al. 2002 [34]
n.d.	G1319V	FS		Smits et al. 2002 [64]
n.d.	S1382I	FS		Smits et al. 2002 [64]
del A4190	V1398X	Stop	DIII/S5-S6	Chen et al. 1998 [61]
n.d.	V1405L	FS	DIII/S5-S6	Smits et al. 2002 [64]
A4372T	G1408R	FS	DIII/S5-S6	Kyndt et al. 2001 [66]
A1294G	R1432G	FS	DIIIS5-S6	Deschennes et al. 2000 [67]
4402-4406del	G1467fs+13X	DCL	DIII/S6	Priori et al. 2002 [34]
4498-4500del	K1500del	Délétion	DIII-DIV	Priori et al. 2002 [34]
n.d.	G1502S	FS	DIII-DIV	Smits et al. 2002 [64]
C5434T	R1512W	FS	DIII-DIV	Deschennes et al. 2000 [67]
n.d	T1620M	FS	DIV/S3-S4	Chen et al. 1998 [61]
IVS21+1G>A	-	Epissage		Smits et al. 2002 [64]
G5218A	G1740R	FS	DIV/S5-S6	Priori et al. 2002[34]
n.d.	G1743E	FS	DIV/S6	Smits et al. 2002 [64]
G5350A	E1784K	FS	C-term	Priori et al. 2002 [34]
Ins TGA 5537	1795 insD	Insertion	C-term	Bezzina et al. 1999 [9]
C5383C	Y1795H	FS	C-term	Priori et al. 2000 [65]
n.d.	A1924T	FS	C-term	Smits et al. 2002 [64]
G5851T	V1951L	FS	C-term	Priori et al 2002[34]

Les mutations peuvent siéger à différents niveaux du gène *SCN5A* codant pour la sous-unité alpha du canal sodique avec une traduction électrophysiologique dépendant du site correspondant sur la protéine. La sous-unité alpha du canal sodique est constituée de 4 domaines (D) et chaque domaine est divisé en 6 segments (S) (figure 8).



Sous-unité alpha **Sous-unité bêta**

Figure 8 : Stucture du canal sodique – Sous-unité alpha et bêta. D'après [68].

Cette segmentation de la sous-unité alpha est fondamentale, en particulier pour la compréhension du fonctionnement du canal sodique [68, 69]. Le canal sodique présente différentes conformations liées à son état d'activation. Lors de la dépolarisation il passe d'un état de repos (fermé) à un état activé (ouvert), cet état est suivi d'une inactivation puis d'un retour à un état de repos.

Le segment S4 de chaque domaine donne au canal sodique sa sensibilité au potentiel, il est responsable de l'activation et de l'ouverture du pore. Ce dernier est délimité par les boucles intramembranaires P situées entre les 5ème et 6ème segments des 4 domaines.

L'inactivation du canal se fait selon deux mécanismes au moins :

- L'inactivation rapide : elle fait intervenir la portion cytoplasmique de la boucle reliant les domaines III et IV qui interagit avec les éléments constitutifs du vestibule, le lien entre les segments S4-S5 des domaines III et IV et la terminaison du segment 6 du domaine IV.

- L'inactivation lente : son fonctionnement est moins bien connu. Elle impliquerait un changement de conformation de la boucle P (boucle S5-S6). Dans cette dernière forme d'inactivation, on distingue une forme à cinétique intermédiaire impliquée pour des dépolarisations de durée moyenne, qui est facilitée en cas de mutations dans la portion C-terminale.

Cette description, bien que simplifiée, du fonctionnement du canal sodique explique le retentissement variable des mutations dans le gène *SCN5A* selon leur siège [70]. Cette variabilité d'expression est aussi liée à la nature des mutations. Certaines, dont les non-sens, conduisent à une absence de courant sodique plus ou moins associée à un défaut de migration de la protéine à la membrane. D'autres conduisent à une modification de l'inactivation qui est prolongée en raison d'un début plus précoce ou d'une récupération retardée, il en résulte une diminution du courant sodique. Paradoxalement, les mutations faux-sens entraînent une récupération post-inactivation plus rapide. Mais sous certaines conditions : influence du type cellulaire (oocytes de xénope versus cellules mammifères) [71], co-expression avec la sous-unité β1 [72], hyperthermie [73], ces mutations induisent une réduction du courant sodique par allongement de l'inactivation.

Les mutations dans le gène *SCN5A* sont recherchées plus ou moins systématiquement selon les équipes par séquençage direct ou après pré-sélection par DHPLC (Denaturating high performance liquid chromatography) ou SSCP (Single-stranded conformation polymorphism). Quelles que soient les équipes, seulement 20 à 30 % des syndromes de Brugada sont liés à des mutations dans ce gène, d'autres gènes sont donc impliqués dans cette pathologie.

L'analyse gène candidat incite à rechercher des mutations dans d'autres gènes codant pour des éléments constitutifs de canaux impliqués dans la genèse de courants lors de la phase 1 du potentiel d'action [74].

Les principaux gènes candidats sont :

- Les gènes codant pour les sous-unités bêta (β1 et β2) du canal sodique Nav 1.5. Leur rôle reste imprécis au niveau cardiaque, cependant in vitro la co-expression du mutant T1620M avec la sous-unité β1 s'accompagne d'une accélération de la récupération post-inactivation [72].

- Les gènes codant pour les sous-unités alpha des canaux potassiques responsables du courant Ito. Ce courant est formé de 2 composantes. La composante lente (Itos) est dépendante du canal potassique Kv 1.4, tandis que la composante rapide est générée par les canaux potassiques Kv 4.2 et Kv 4.3. Cependant, Kv 4.2 n'a pas été isolé dans le cœur humain à l'heure actuelle.

- Les gènes codant pour les sous-unités régulatrices des canaux potassiques responsables du courant Ito :

  → les sous unités β cytoplasmiques : Kvβ 1.2 accélèrent l'inactivation du courant généré par Kv 1.4 ;

  → les sous-unités β à un domaine transmembranaire dont MiRP1 (MinK related peptide) qui régulerait Kv 4.2 ;

  → les sous-unités KChIP (Kv Channel-Interacting Protein) et KChAP (Kv Channel-Associated Protein) semblent elles aussi d'excellentes protéines candidates. Des études expérimentales ont montré l'existence d'interactions des KChIP avec les canaux Kv 4.2 et Kv 4.3 : les KChIP modulent la densité des canaux à la membrane, ralentissent l'inactivation des canaux et facilitent leur réactivation. De plus des souris déficientes pour KChIP2 présentent une susceptibilité aux tachycardies ventriculaires en rapport avec une perte du gradient transmural de courant Ito [75]. Les KChAP interagissent avec les facteurs de transcriptions et augmentent le nombre de canaux fonctionnels (Kv 4.3). L'interaction avec les sous-unités Kvβ 1.2 s'accompagne d'effets opposés.

L'approche gène candidat indépendante de la position a montré son intérêt dans le syndrome de Brugada mais cette méthode présente plusieurs limites :

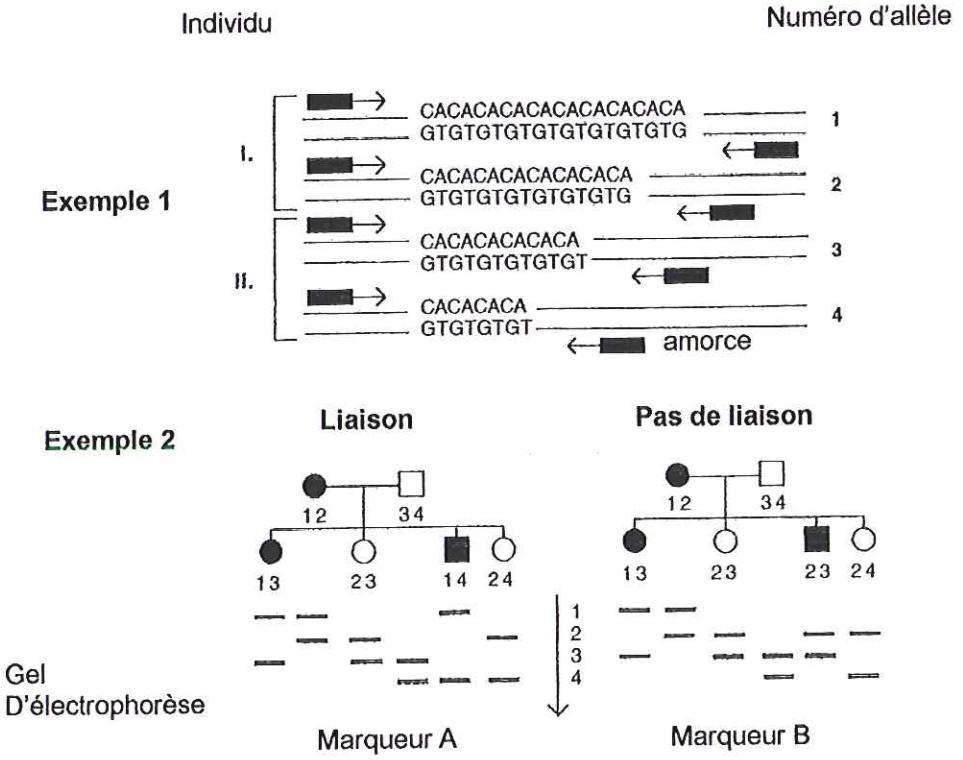
- C'est une stratégie diagnostique qui peut être laborieuse. En effet, si le séquençage de gènes tel *KCND2* (gène codant pour Kv 4.2) est rapide puisqu'il ne comporte que 6 exons, le séquençage de gènes tel *SCN5A* (28 exons) est beaucoup plus fastidieux. Pour la même raison cette méthode perd aussi de son intérêt lorsque le nombre de gènes candidats est très important.

- Elle nécessite une connaissance parfaite de la physiopathologie de la maladie étudiée. Or, dans le syndrome de Brugada les hypothèses physiopathologiques sont encore discutées.

- Même si la théorie d'une canalopathie est celle retenue, des gènes autres que ceux codant pour des sous-unités des canaux ioniques ou des sous-unités régulatrices peuvent être impliqués dans la pathologie. Il pourrait s'agir de gènes impliqués dans la différenciation cellulaire au cours du développement (différenciation des cellules M, épicardiques et endocardiques), de gènes codant pour des protéines nécessaires à l'adressage ou à l'ancrage des sous-unités des canaux à la membrane (protéines du cytosquelette).

Les chercheurs ont à leur disposition une méthode différente de celle de l'approche gène candidat pour identifier les gènes de maladies. C'est l'approche par génétique inverse, qui s'affranchit de toutes les bases physiopathologiques de la maladie. Cette méthode consiste à effectuer une analyse de liaison haplotypique, sur une famille comportant plusieurs membres atteints de syndrome de Brugada, répartis sur au moins 3 générations. Elle est basée sur le fait que si deux locus (région chromosomique) sont liés, ils peuvent coségréger. Mais une ou plusieurs recombinaisons sont possibles lors des méioses et ce d'autant plus que les locus sont distants. Un groupe d'allèles, situé sur un même petit fragment de chromosome et transmis en bloc, constitue un haplotype. De ces données est née la cartographie génétique. L'analyse de liaison utilise des séquences d'ADN réparties sur l'ensemble du génome et si possible d'hétérozygotie élevée : ce sont des marqueurs génétiques. Les marqueurs les plus utilisés sont les microsatellites dinucléotidiques (CA)n. On recherche ainsi une liaison génétique entre un locus (caractérisé par un

ou plusieurs marqueurs) et un caractère morbide (stigmates du syndrome de Brugada) par une analyse de ségrégation [76] (figure 9). Ce type d'analyse est conditionné par un phénotypage précis : toute erreur de phénotypage conduira à une analyse de liaison erronée et souvent vaine.



Exemple 1 : 2 individus I et II, un marqueur dinucléotidique type (CA)n, 2 allèles différents par individu.

Exemple 2 : Analyse du profil électrophorétique

Marqueur A : allèle 1 présent chez tous les individus atteints et eux seuls : probabilité de liaison entre l'allèle 1 et la maladie.

Marqueur B : pas d'allèle commun aux sujets atteints, pas de liaison.

Figure 9 : Analyse de liaison haplotypique d'après [77].

Après avoir isolé un locus, une approche gène candidat est alors utilisée, cette étape peut être précédée d'une restriction de la zone chromosomique. A partir de banques de données de gènes accessibles sur Internet, il est possible de rechercher dans un locus donné, des gènes codant pour des protéines potentiellement impliquées dans le processus pathologique étudié.

C'est par cette méthode d'haplotypage qu'un nouveau locus distinct, de celui de *SCN5A*, a été mis en évidence par l'équipe de Barry London [77] sur le chromosome 3, en position 3p22-25. Mais à ce jour, aucun gène n'a encore pu être identifié. A noter la présence dans cette région de deux autres locus morbides, l'un coségrégeant avec une dysplasie arythmogène du ventricule droit (3p23), l'autre avec une cardiomyopathie dilatée associée à des troubles conductifs (3p22-25).
Les différents gènes candidats et locus potentiellement liés au syndrome de Brugada ainsi que les protéines correspondantes sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Gènes et locus candidats dans le syndrome de Brugada.

Gène	Alias	Locus humain	Rôle et remarques
Sous-unité alpha des canaux sodiques			
SCN5A	Nav 1.5	3p21	Courant entrant sodique rapide
2ème locus de Brugada			
inconnu		3p22-25	
Sous-unité bêta des canaux sodiques			
SCN1B		19q13.1	Rôle sur l'inactivation de *SCN5A* ?
SCN2B		11q23	
Canaux chlore-calcium sensibles			
CLCA1		1p31-p22	
CLCA2		1p31-p22	Cœur ? Impliqués dans Ito2 mais fonction exacte ?
CLCA3		1p31-p22	Identification moléculaire en cours.
CLCA4		1p31-p22	
Sous-unité alpha des canaux potassiques impliqués dans Ito			
KCNA4	Kv 1.4	11p14	
KCND2	Kv 4.2	7q31-q32	Cœur humain ?
KCND3	Kv 4.3	1q13.2	
Sous-unités auxiliaires des canaux potassiques impliqués dans Ito			
Sous-unités bêta cytoplasmiques			
KCNAB1	Kvß 1.2	3q26.1	Accélération de l'inactivation de Kv 1.4
Sous-unités régulatrices à 1 domaine transmembranaire			
KCNE2	MiRP1	21q22	Régulation de Kv 4.2
KchIP ou Kv Channel-Interacting Protein			
KCNIP2	KChIP2	10q25	Modulation de la densité des canaux Kv 4.2 / 4.3
KCNIP3	KChIP3	?	Modulation de leur cinétique d'inactivation
KchAP ou Kv Channel-Associated Protein			
?	KChAP	?	Interaction avec Kv 4.3 et sous-unité Kvß 1.2 Amplifie le courant potassique (Ito)

III. MATERIEL ET METHODES

1. Population étudiée

Une base de données phénotypiques et génétiques incluant des patients atteints de syndrome de Brugada a été élaborée au CHU de Nantes, dans le cadre d'un protocole de recherche sur « La variabilité phénotypique génétique et fonctionnelle du syndrome de Brugada. ». Ce protocole a été accepté par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale des Pays de la Loire n°2. Tout patient atteint de syndrome de Brugada, le propositus (1er cas identifié s'il s'agit d'une forme isolée ou familiale) ou un apparenté, qui a eu une recherche de mutation dans le gène *SCN5A*, est systématiquement inscrit dans un registre informatique. L'étude a porté sur 122 patients de ce registre inclus entre septembre 1995 et janvier 2003. Ces patients étaient suivis dans différents services de cardiologie :

- les centres composant le Réseau Ouest : CHU d'Angers, de Brest, Bordeaux, Nantes, Rennes et Tours ainsi que le centre hospitalier de la Rochelle ;
- les autres : CHU de Strasbourg, Rouen, Marseille, Montpellier, CH Sud-Réunion (Saint Denis de la Réunion).

Quatre familles de syndrome de Brugada lié à une mutation dans le gène *SCN5A*, issues de ce registre, ont été étudiées de façon plus approfondie. L'analyse, dans ces 4 familles, des caractéristiques cliniques et électrocardiographiques des individus porteurs d'une mutation dans *SCN5A* et des individus non porteurs, mais dont le phénotype était compatible avec un syndrome de Brugada, a constitué la deuxième partie de l'étude. Les données répertoriées, électrocardiographiques voire électrophysiologiques lorsqu'elles étaient disponibles, étaient les mêmes que celles utilisées pour la première partie de l'étude.

2. Diagnostic positif de syndrome de Brugada

Un électrocardiogramme standard 12 dérivations, complété pour certains patients par un enregistrement dans les dérivations hautes c'est-à-dire 3 premiers espaces intercostaux droit et gauche, était réalisé. Si cet électrocardiogramme était douteux ou négatif (cas d'un apparenté), un test pharmacologique de provocation complétait le bilan. Selon les centres, les tests pharmacologiques étaient effectués avec un antiarythmique de classe IA type ajmaline (1 mg/Kg), ou IC type flécaïnide (2 mg/Kg), injecté par voie intraveineuse lente.

Un électrocardiogramme était considéré comme positif si les modifications suivantes étaient retrouvées à l'état basal ou après test pharmacologique :

- aspect de bloc de branche droite ;
- sus-décalage du segment ST $\geq$ 2 mm.

Par définition, le syndrome de Brugada exclut toute atteinte structurale cardiaque. Des explorations complémentaires non invasives (échocardiographie, imagerie par résonance magnétique nucléaire, épreuve d'effort, scintigraphie myocardique au thallium) et invasives (coronarographie, angiographie ventriculaire droite, biopsie myocardique) étaient réalisées pour écarter une anomalie structurale. Ces explorations n'étaient pas répertoriées car elles différaient d'un centre à l'autre. La nature des examens dépendait par ailleurs des antécédents et du tableau clinique initial du patient.

3. Recueil des données

3.1. Cliniques

Les paramètres cliniques recueillis étaient :

- Les circonstances du diagnostic :

  - arrêt cardiaque ou syncope ;
  - symptomatologie cardiovasculaire autre ;
  - ECG systématique ;
  - enquête familiale.

S'il s'agissait d'un arrêt cardiaque ou d'une syncope, l'âge du patient et le contexte étaient précisés. La symptomatologie cardiovasculaire autre regroupait : les palpitations, les malaises lipothymiques, les douleurs thoraciques, la dyspnée. Les enquêtes familiales étaient de 2 types : il s'agissait d'enquêtes familiales secondaires à une mort subite inexpliquée ou secondaires à la découverte d'un syndrome de Brugada chez un membre de la famille. Ces dernières étaient effectuées après l'inclusion d'un propositus. Ce propositus nous aidait à élaborer l'arbre généalogique de sa famille, et permettait la prise de contact avec les autres membres de la famille.

- Les antécédents familiaux de mort subite :

Le sexe et l'âge des personnes décédées étaient consignés .

- Les symptômes au cours du suivi :

Il pouvait s'agir d'un premier épisode ou de la récidive d'une syncope ou d'un arrêt cardiaque après l'inclusion. Pour les patients porteurs d'un défibrillateur, l'analyse de la mémoire permettait de rechercher des événements rythmiques, de les caractériser et de déterminer le nombre de chocs électriques internes appropriés reçus par le patient. Ces données ont été obtenues par l'intermédiaire du patient et/ou de son médecin généraliste et/ou de son cardiologue traitant.

3.2. Electrocardiographiques

L'analyse de l'ECG comportait à l'état basal ± après test de provocation :

- Les mesures des intervalles RR, PR, QRS, QT en millisecondes (ms) et le calcul de l'intervalle QT corrigé (QTc) par la formule de Bazett :
  $QTc_{(ms)} = QT_{(ms)} / \sqrt{RR_{(ms)}}$.
- L'analyse du sus-décalage du segment ST :

Elle était effectuée de façon qualitative (normal, convexe, en selle) et quantitative (en mm). Le siège du sus-décalage maximum du segment ST était précisé.

Si un test de provocation était réalisé les variations des intervalles RR, PR, QRS, QTc et les variations de la hauteur du sus-décalage étaient calculées.

3.3. Electrophysiologiques

Une stimulation ventriculaire programmée, précédée ou non d'une étude électrophysiologique de base, pouvait compléter le bilan.

Lorsqu'ils étaient disponibles les résultats suivants ont été consignés :

- mesures des intervalles AH, HV ;
- résultats de la stimulation ventriculaire programmée ;
- si la stimulation était positive : nature du trouble du rythme induit et protocole utilisé :
  - site de la stimulation
  - cycle de base (S1S1)
  - nombre d'extrastimuli
  - mesure des intervalles S1S2, S2S3, S3S4

3.4. Thérapeutiques

L'implantation ou non d'un défibrillateur est le seul traitement consigné. Nous n'avons pas répertorié les traitements médicamenteux éventuellement instaurés.

4. Etude génétique

4.1. Les différentes étapes

4.1.1. Prélèvements

Toute personne qui accepte de participer à une étude génétique bénéficie d'une information sur sa maladie ainsi que sur les modalités de l'étude. Les prélèvements ne sont recueillis qu'après obtention de la signature d'un consentement écrit et éclairé du patient en accord avec les directives du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (annexe 1).
Trois tubes EDTA de 5 mL ont été prélevés pour chaque individu inclu dans l'étude.

4.1.2. Extraction de l'acide déxoribonucléique (ADN)

Les techniques de biologie moléculaire utilisées sont basées sur une analyse d'ADN, obtenu par extraction à partir des leucocytes. Du sang total (6 mL) est prélevé sur tube EDTA. L'extraction est réalisée, à l'aide du Kit Nucleon BACC2 (Amersham LIFE SCIENCE) selon le protocole suivant : isolement des leucocytes par centrifugation, lyse cellulaire par détergent, déprotéinisation de l'ADN puis extraction par chloroforme et résine et enfin précipitation avec de l'éthanol absolu froid. L'ADN est remis en solution avec du tampon TE à 20/1 (Tris 20 mM, EDTA 1 mM) soit une solution d'ADN à 100 ng/µL.

4.1.3. Clonage acellulaire de l'ADN

Les différentes techniques de biologie moléculaire sont précédées d'une réaction d'amplification ou PCR (Polymerase Chain Reaction). C'est une étape essentielle qui permet d'obtenir, dans les solutions d'ADN total, une quantité suffisante du fragment d'ADN à étudier. La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire d'un ADN utilisé comme matrice. Elle est sélective d'un segment d'ADN donné (l'exon à étudier) grâce à l'utilisation d'amorces, courtes séquences oligonucléotidiques complémentaires des 2 extrémités du brin à amplifier (amorces sens et anti-sens). L'association de ces amorces est suivie d'une élongation par la polymérase, aboutissant à la synthèse d'un ADN double brin qui

sert de matrice pour une nouvelle réaction d'amplification qui est donc exponentielle. La nature des amorces et le programme de PCR sont fonction du gène et du fragment de gène à étudier. Pour *SCN5A,* les différentes données sont issues de la publication de Wang et al. [62]

4.1.4. Détection des mutations dans le gène *SCN5A*

La détection de mutations peut être réalisée d'emblée par séquençage. Cette technique est cependant fastidieuse, d'autant plus qu'il s'agit de gènes de grande taille type *SCN5A* (28 exons, ARN messager = 8414 paires de bases). Dans ces conditions, cette étape est actuellement précédée d'une technique de dépistage, la DHPLC ou Denaturating High performance Liquid Chromatography, chromatographie liquide à haute pression avec dénaturation. Ces examens étaient effectués au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Nantes (Professeur MOISAN).

4.2. La DHPLC

4.2.1. La chromatographie

La chromatographie est une technique qui permet de séparer les constituants d'un mélange en fonction de leur vitesse de migration. Elle comporte une phase stationnaire et une phase mobile. Les constituants de l'échantillon à analyser (ADN dans notre cas) sont entraînés à travers la phase stationnaire par le flux de la phase mobile (liquide dans notre cas). Pour la chromatographie à haute performance la phase liquide (éluant) est injectée sous haute pression. L'efficacité de séparation des constituants, donc la meilleure définition des pics de chaque constituant, est obtenue en modifiant la composition du solvant au cours de l'élution. Le signal enregistré par un détecteur, placé à la sortie de la colonne de migration, correspond à un pic sur le chromatogramme. Les positions des pics sur l'axe du temps et leur morphologie permettent de différencier voire d'identifier les constituants.

4.2.2. Forme spécifique de chromatographie : la DHPLC

a) Définition et généralités

Il s'agit d'une chromatographie avec dénaturation simultanée de l'ADN à une température donnée. C'est une technique de dépistage dont la sensibilité, bien que n'atteignant pas 100 %, est supérieure à celle de l'analyse de conformation des ADN simples brins (SSCP, Single Strand Conformation Polymorphism).

b) Principes

La dénaturation de l'ADN est obtenue par chauffage de la solution d'ADN à une température qui rompt les liaisons hydrogènes maintenant les deux brins complémentaires.
L'énergie nécessaire pour séparer deux brins complémentaires dépend de plusieurs facteurs :

- La longueur du brin.
- La composition en base : les appariements GC ou guanine – cytosine (3 liaisons hydrogène) sont plus stables que les appariements AT ou adénine – thymine (2 liaisons hydrogène). Plus le pourcentage de GC dans un fragment d'ADN double brin est important, plus la température de dissociation est élevée.
- L'environnement chimique : une diminution de la concentration en sels du milieu fait décroître la force ionique ; par ailleurs, certains agents dénaturants (urée, formamide) diminuent l'énergie nécessaire à la séparation des brins.

La température de dissociation ou Tm est définie par la température correspondant à la moitié de la transition de la forme double brin à la forme simple brin.

Après dénaturation d'un produit d'amplification d'ADN, un réappariement est obtenu en abaissant graduellement la température. L'hybridation de 2 allèles sauvages ou de 2 allèles mutés constitue un homoduplex alors que l'hybridation d'un allèle

sauvage avec un allèle muté constitue un hétéroduplex. La température de dissociation de l'hétéroduplex est inférieure à celle d'un homoduplex.

La migration chromatographique d'un fragment d'ADN double brin dépend de la quantité de brins dissociés, le profil migratoire d'un homoduplex et d'un hétéroduplex pour une température donnée est donc différent (figure 10).

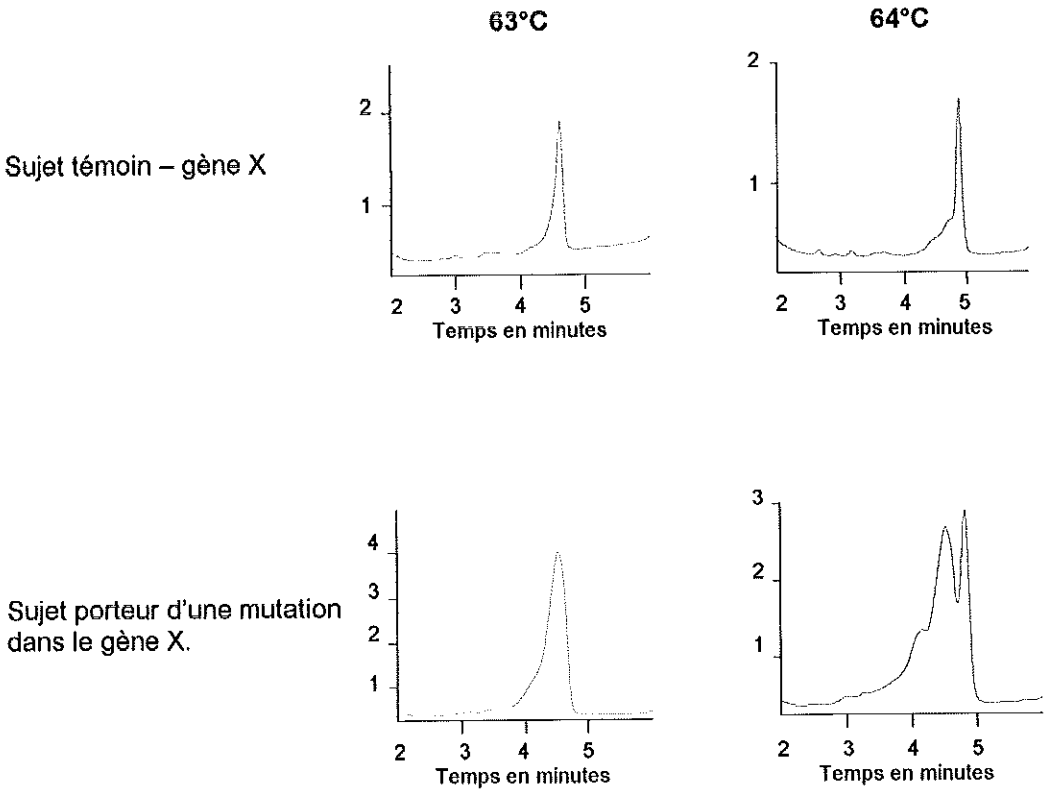


Figure 10 : Profils migratoires en DHPLC d'un des exons d'un gène X pour un sujet témoin et un sujet porteur d'une mutation dans ce même exon. Deux températures (63°C et 64°C) ont été utilisées. A 64°C la distinction entre profil migratoire normal (témoin) et anormal (muté, donc présence d'un hétéroduplex) est plus évidente qu'à 63°C. Cet exemple montre l'intérêt de réaliser des chromatographies avec à minima deux températures différentes afin d'augmenter la sensibilité de la technique.

c) Application

La température de dissociation ou Tm, le pourcentage de bases GC sont calculés par un programme informatique utilisant le logiciel WAVE MAKER 3.4.4 software (Transgenomic, Omaha, NE). Ce programme permet aussi de distinguer au sein du fragment d'ADN des domaines à contenu équivalent de GC. A partir de ces données, il va déterminer les températures les plus optimales pour la chromatographie, de même que le meilleur gradient d'acéto-nitrile (solvant). La chromatographie est effectuée sur un chromatographe de type Wave system (Transgenomic, Omaha, NE). Pour chaque exon, la chromatographie est réalisée à des températures différentes afin d'optimiser la sensibilité de l'analyse. Pour chaque température, 80 à 100 % des homoduplex sont à l'état double brin et l'hétéroduplex à l'état simple brin. En utilisant plusieurs températures pour la migration, on peut considérer que 100 % d'homoduplex sont à l'état double brin alors que l'hétéroduplex ne peut être qu'à l'état simple brin.
Si un profil migratoire différent du profil normal est mis en évidence, un séquençage direct est alors réalisé.
La chromatographie est précédée d'une PCR standard. Le produit de cette PCR est dénaturé à 95°C, la formation des homoduplex et hétéroduplex est obtenue en abaissant graduellement la température à 25°C sur 30 minutes.

4.3. Le séquençage

4.3.1. Principes

Il permet de déterminer la séquence nucléotidique d'un gène et ainsi de rechercher une mutation au sein de ce gène, à l'origine d'un processus morbide. Les polymorphismes sont exclus après comparaison avec 100 sujets témoins.
Après une première réaction d'amplification exponentielle d'ADN par PCR (Polymerase Chain Reaction) en présence des amorces sens et anti-sens, une réaction d'amplification linéaire d'un seul brin est réalisée. Cette seconde phase nécessite une seule amorce (sens ou anti-sens), un mélange des quatre désoxynucléotides (dNTP : dATP, dCTP, dGTP, dTTP) et des quatre didésoxynucléotides (ddNTP) marqués par des fluorophores différents et en concentration nettement inférieure. La réaction d'amplification s'interrompt dès

l'incorporation d'un ddNTP. On obtient ainsi de multiples fragments débutant par l'amorce utilisée et se terminant sur un ddNTP. Il y a autant de tailles différentes de fragments que de bases constituant la portion d'ADN étudiée. Pour un gène donné, chaque exon est séquencé individuellement. S'il s'agit d'un exon de grande taille celui-ci est fragmenté.

4.3.2. Méthode

- Première réaction d'amplification

Elle est identique à celle décrite pour la chromatographie.

- Réaction de séquençage

Elle est effectuée après purification du produit de PCR sur résine. Un seul brin étant amplifié par réaction, il faut réaliser une réaction par type d'amorce (sens et anti-sens).

- Séparation des fragments d'ADN

Les produits de la réaction de séquençage sont dénaturés 3 minutes à 95°C et déposés sur un gel de Long Ranger. L'électrophorèse est effectuée sur séquenceur automatique ABI PRISM™ 377 (Perkin Elmer), à 51°C, 3 KV, 200 W, puissance laser 40 mW, pendant 3 H 30.

Au fur et à mesure de la migration, un laser excite les fluorophores, une caméra digitale enregistre l'intensité de la fluorescence émise par chaque fluorophore. A chaque base correspond un fluorophore et donc une couleur : Adénine/R6G vert (longueur d'onde d'absorption l_A = 525nm, longueur d'onde d'émission l_B = 550nm), cytosine/R110 bleu (l_A = 500nm, l_B = 525nm), guanine/TAMRA jaune (l_A = 560nm, l_B = 582nm), thymine/ROX rouge (l_A = 587nm, l_B = 607nm). Les séquences sont secondairement analysées avec le logiciel Sequence Navigator® ABI PRISM. Les séquences sens et anti-sens sont analysées conjointement pour augmenter la sensibilité de l'analyse et s'affranchir de bruits parasites, elles sont comparées à une séquence référence.

5. Etude statistique

Toutes les données collectées ont été saisies sur un tableur Excel®. Les analyses statistiques ont été réalisées sur Sigma Stat version 2.03, « SPSS Inc, Chicago IL ».
Les valeurs continues sont exprimées en moyenne ± un écart type, lorsque la distribution n'est pas gaussienne (normale) les médianes sont indiquées. Les comparaisons de variables qualitatives et des données quantitatives continues ont été réalisées respectivement par le test du Chi-carré (± correction de Yates) ou exact de Fisher selon l'effectif et le test t de Student ou de Mann-Whitney selon le caractère normal ou non de la distribution.
Le seuil de significativité retenu est une valeur de p inférieure à 0,05.

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques démographiques et cliniques

1.1. Caractéristiques démographiques (tableau 4)

Cent vingt-deux patients atteints de syndrome de Brugada ont donc été étudiés. L'âge moyen de la population était de 42 ± 15 ans, médiane à 41 ans. Il y avait une prépondérance masculine avec 77 hommes pour 45 femmes, soit 63,1 % d'hommes.

Ces 122 patients étaient issus de 73 familles différentes, soient 73 propositus différents (premier cas familial identifié).
Ils se répartissaient de la façon suivante :

- soixante-douze patients étaient des propositus,
- cinquante patients étaient des apparentés de propositus : 47 apparentés identifiés à partir de 19 propositus de l'étude, 3 apparentés identifiés à partir d'un propositus non inclus dans l'étude. Dans ces formes familiales, il y avait ainsi 2 à 8 membres atteints par famille (propositus inclus).

Dans le sous-groupe des propositus la prépondérance masculine était plus importante que dans le sous-groupe des apparentés (80,6 % d'individus de sexe masculin versus 38 %, $p < 0,001$) et l'âge de diagnostic était plus élevé (âge moyen 45 ± 13 ans versus 38 ± 18 ans, $p = 0,024$).

1.2. Caractéristiques cliniques

1.2.1. Les propositus

Les circonstances de découverte du syndrome de Brugada étaient de 4 ordres (figure 11) :

- symptômes typiques : arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire enregistrée (n = 4) ou syncope (n = 14) ;
- manifestations cardiovasculaires autres : lipothymies (n = 7), douleurs thoraciques (n = 9), palpitations (n = 6), dyspnée (n = 1) ;
- enquête familiale de mort subite inexpliquée (n = 3) ;
- découverte fortuite sur un ECG systématique (n = 28).

Vingt-cinq pour cent des propositus avaient pour motif d'inclusion des symptômes typiques.

Les 4 arrêts cardiaques étaient tous survenus au repos : pendant le sommeil (n = 2), le matin au lever (n = 1) et après une émotion (n = 1). Ils concernaient dans 3 cas sur 4 des hommes. L'âge moyen était de 47 ± 11 ans.

Les circonstances de survenue des 14 pertes de connaissance étaient les suivantes : 2 à l'effort, 2 nocturnes, 10 diurnes au repos. Elles concernaient des hommes principalement (13/14). L'âge moyen des patients était de 37 ± 16 ans.

Un facteur potentiellement favorisant, associé à l'arrêt cardiaque ou à la syncope, a été mis en évidence chez 5 de ces 18 patients : consommation excessive de boissons alcoolisées (n = 2), consommation combinée d'alcool et de cannabis (n = 1), hypokaliémie mesurée à 2,9 mmol/L à la prise en charge (n = 2).

Parmi les patients identifiés suite à une syncope : deux ont présenté à la surveillance oscilloscopique continue un trouble du rythme ventriculaire de type tachycardie ventriculaire polymorphe spontanément résolutive ; un autre avait présenté 3 ans auparavant, à l'âge de 35 ans, une mort subite récupérée attribuée à un infarctus antéro-septal à coronaires saines.

Trois des 23 patients inclus pour un autre motif cardiovasculaire avaient déjà présenté des syncopes très suspectes.

Au total, 21 des 72 propositus inclus dans le registre (29,2 %) étaient symptomatiques, seuls les arrêts cardiaques ou les syncopes étant considérés comme des symptômes typiques.

Parmi ces propositus, 3 ont été inclus lors d'une enquête familiale de mort subite inexpliquée chez des sujets jeunes. Il s'agissait de la mort subite en post-prandial d'un frère jumeau de 43 ans pour l'un, de la mort subite d'un père à 33 ans (nocturne) et d'un cousin paternel à 35 ans (en récupération après un effort) pour le second, de la mort subite d'un frère à 23 ans (attente d'un examen de musique) et d'un père à 53 ans pour le dernier.

Un des patients identifiés lors d'un bilan de douleurs thoraciques avait une pyélonéphrite avec une hyperthermie à 40°C au moment du diagnostic.

Deux des patients identifiés après un électrocardiogramme systématique étaient traités par un antiarythmique de classe I (propafénone) pour un trouble du rythme supraventriculaire. L'ECG s'était normalisé à l'arrêt du traitement. Un autre a été identifié après une intoxication volontaire à la propafénone ; son ECG était normal secondairement mais les modifications typiques du syndrome de Brugada étaient reproductibles lors du test à la flécaïnide.

1.2.2. Les apparentés

Parmi les 50 individus atteints de syndrome de Brugada et identifiés suite à une enquête familiale, 5 étaient symptomatiques et avaient déjà présenté un épisode de syncope.

1.2.3. Les patients symptomatiques à l'inclusion

Au moment de l'inclusion 26 individus étaient symptomatiques (21 propositus et 5 apparentés) et 96 étaient asymptomatiques. Cinq des 26 individus symptomatiques avaient pour motif d'inclusion ou pour antécédent un épisode d'arrêt cardio-respiratoire. Age d'inclusion et sexe ratio ne différaient pas significativement entre les patients symptomatiques et asymptomatiques à l'inclusion : âge moyen des individus symptomatiques à l'inclusion 43 ± 16 versus 42 ± 15 ans, sexe ratio dans la population symptomatique à l'inclusion 20 hommes pour 6 femmes versus 57 hommes pour 39 femmes.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée (totale, propositus et apparentés). ACR = arrêt cardio-respiratoire. Valeur p : comparaison entre propositus et apparentés.

	Population totale	Propositus	Apparentés	
Age (ans)	42 ± 15	45 ± 13	38 ± 18	
médiane	41	43	38	p = 0,024
Sexe H/F *(hommes %)*	77/45 *(63,1 %)*	58/14 *(80,6 %)*	19/31 *(38 %)*	p < 0,001
Mode diagnostique				
Syncope ou ACR	18	18		
Autres symptômes	23	23		
Lipothymies		7		
Palpitations		6		
Douleurs thoraciques		9		
Dyspnée		1		
Fortuit		28		
Enquête familiale	53	3	50	
Symptômes à l'inclusion	26 *(21,3 %)*	21 *(29,2 %)*	5 *(10 %)*	

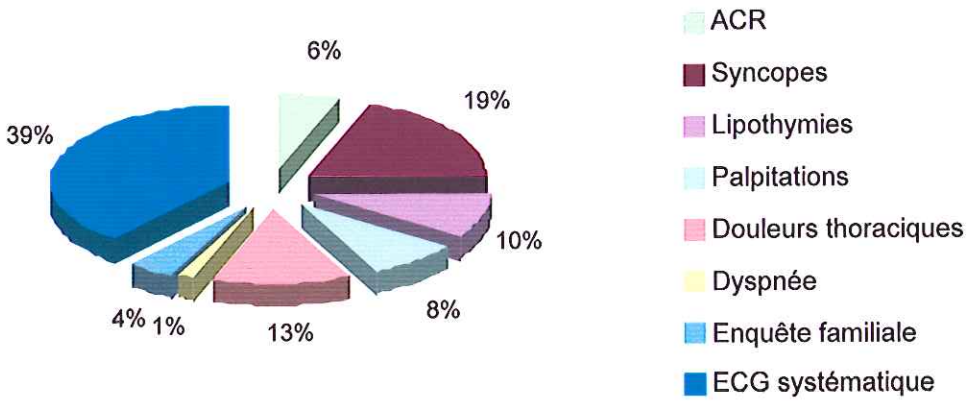


Figure 11 : Circonstances de diagnostic du syndrome de Brugada chez les propositus.

1.3. Antécédents familiaux

Un antécédent de mort subite familiale suspecte du fait de l'âge (< 55 ans), des circonstances de survenue (pendant la sieste, nocturne) ou du caractère multiple a été retrouvé pour 20 des propositus. Quatre d'entre eux avaient 2 cas de mort subite dans leur famille. Ces morts subites concernaient des hommes dans 83 % des cas et l'âge moyen des individus était 40 ± 11 ans, après exclusion d'une mort subite néonatale. Ce cas particulier concernait un nourrisson de sexe masculin, âgé de 5 semaines, décédé dans un contexte fébrile, né d'un père atteint d'un syndrome de Brugada ; l'analyse génétique post-mortem a permis d'identifier la mutation dont était porteur le père dans le gène *SCN5A*.

Dans cette étude, 20 formes familiales ont été répertoriées (au moins 2 cas d'une même famille inscrits dans le registre). Cependant, une forme familiale a pu être mise en évidence pour 6 autres propositus, mais aucun apparenté atteint n'était inscrit dans le registre.

2. Caractéristiques électrocardiographiques et tests pharmacologiques

2.1. Electrocardiogramme de base

L'électrocardiogramme était spontanément pathologique et typique de syndrome de Brugada (sus-décalage du segment ≥ 2 mm) chez 53 patients (43,4 % des patients inclus). Le sus-décalage maximal moyen du segment ST était de 3 ± 1,4 mm (médiane = 2, minimum = 2, maximum = 7). L'aspect du segment ST était convexe chez 30 patients (56,6 %) et concave ou en selle chez les 23 autres. La localisation du sus-décalage maximal était variable : dérivations précordiales V1, V2 ou V3 (n = 50), dérivations précordiales hautes (n = 1), dérivations inférieures (n = 2).

Quarante-neuf des 53 patients (92,4 %) avec un ECG de base caractéristique étaient des propositus ; 15 d'entre eux (28,3 %) étaient symptomatiques à l'inclusion.

2.2. Troubles du rythme supraventriculaire et dysfonction sinusale

Neuf des 122 patients (7,4 %) avaient un antécédent de trouble du rythme supraventriculaire authentifié (flutter ou fibrillation auriculaire) associé à une dysfonction sinusale chez 2 patients(figure 12). Deux patients avaient une dysfonction sinusale isolée.

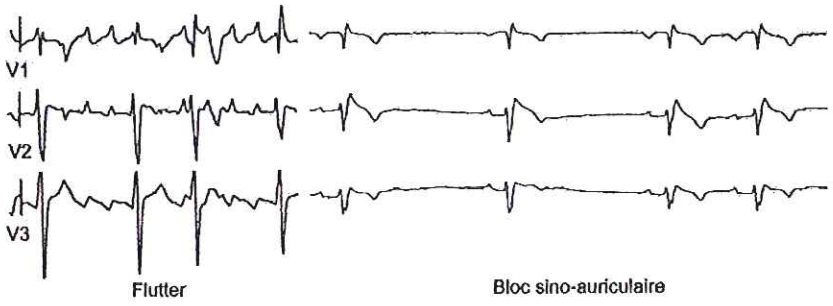


Figure 12 : Patient atteint d'un syndrome de Brugada associé à un flutter auriculaire ou à un bloc sino-auriculaire selon le moment de l'enregistrement.

2.3. Test pharmacologique

Un test à la flécaïnide ou à l'ajmaline a été réalisé chez 99 patients, 30 d'entre eux avaient un ECG positif d'emblée à l'état de base.

2.3.1. Patients avec ECG de base positif (n = 30)

Lors du test pharmacologique, le sus-décalage du segment ST s'est majoré chez 27 des 30 patients (90 %). La majoration du sus-décalage était de 1,8 ± 1,5 mm. L'augmentation des intervalles PR et QRS étaient respectivement de 30,1 ± 20,1 ms (médiane 24,5 ms) et 20,9 ± 20 ms (médiane 20 ms). Le sus-décalage était d'aspect convexe chez 21 patients et en selle chez les 9 autres. Il était maximal dans les dérivations précordiales V1 et V2, précordiales hautes et inférieures respectivement chez 27, 1 et 2 patients.

Un des patients a présenté à 2 minutes de la 2ème injection d'ajmaline une tachycardie ventriculaire monomorphe à type de retard droit axe gauche résolutive spontanément (figure 13).

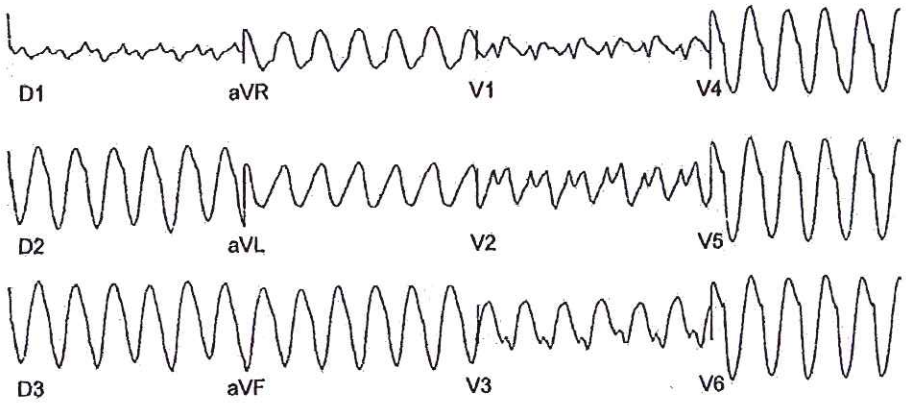


Figure 13 : Tachycardie ventriculaire sous ajmaline.

2.3.2. Patients avec ECG de base négatif (n = 69)

Un patient a présenté, dans les suites immédiates du test, des salves de tachycardie ventriculaire non soutenue. Un autre a présenté, dès la 2ème minute d'injection d'ajmaline, une fibrillation ventriculaire réduite par 2 chocs électriques. Cette fibrillation ventriculaire a été précédée d'un élargissement des QRS et d'un sus-décalage du segment ST mais non quantifiés du fait de la survenue rapide du trouble rythmique. Ce patient a été exclu des analyses quantitatives suivantes, qui sont basées sur seulement 68 patients.

Dans ce sous-groupe le sus-décalage maximal du segment ST était de 3,4 ± 1,6 mm (médiane = 3, minimum = 2, maximum = 12). Le sus-décalage était d'aspect convexe chez 49 patients (72 %) et concave chez les 19 autres. Il était localisé dans les dérivations précordiales V1, V2 ou V3 chez 47 patients (69,1 %) ou dans les dérivations précordiales hautes chez 21 patients (30,9 %). L'augmentation du sus-décalage était de 3 ± 1,7 mm, celle des intervalles PR et QRS respectivement de 35,9 ± 24,5 ms (médiane = 36 ms) et 25 ± 14,5 ms (médiane = 22 ms).

2.3.3. Comparaison des réponses selon l'aspect de l'ECG de base

Lors du test de provocation l'allongement de l'intervalle QRS et l'augmentation du sus-décalage du segment ST étaient plus importants si l'ECG était négatif à l'état basal que s'il était positif : respectivement 22 ms versus 20 ms avec $p = 0,046$ et 3 mm versus 1,5 mm avec $p < 0,001$. Il n'y avait pas de différence significative d'allongement de l'intervalle PR entre les patients avec ECG de base négatif et ceux avec ECG de base positif.

3. Caractéristiques électrophysiologiques

Une exploration électrophysiologique de base et/ou une stimulation ventriculaire programmée ont été pratiquées chez une majorité des patients :

- 77 patients ont eu les 2 examens ;
- 1 patient a eu seulement une exploration électrophysiolgique de base car cet examen avait était réalisé initialement pour des troubles de conduction ;
- 13 autres ont eu une stimulation ventriculaire programmée uniquement.

3.1. Exploration électrophysiologique de base

Soixante-dix-huit patients ont eu une exploration électrophysiolgique de base. La mesure de l'intervalle AH était disponible pour 71 d'entre eux avec un intervalle moyen à 102,5 ± 28,2 ms (médiane = 99 ms). L'intervalle moyen HV de l'ensemble des patients était de 53,3 ± 12,3 ms (médiane = 53 ms).

3.2. Stimulation ventriculaire programmée

Quatre-vingt-dix patients ont eu une stimulation ventriculaire programmée.
A l'état basal, un trouble du rythme soutenu a été induit chez 22 patients. Il s'agissait d'une fibrillation ventriculaire (n = 15), d'un flutter ventriculaire (n = 1) ou d'une tachycardie ventriculaire (n = 6).

Pour 16 de ces stimulations positives le protocole complet était répertorié :

- l'intervalle moyen S1S1 du cycle de base était de 512,5 ± 95,7 ms ;
- le nombre d'extrastimuli délivrés était de 1 pour 2 patients, de 2 pour 9 patients et de 3 pour 5 patients ;
- l'intervalle de couplage du dernier extrastimulus était supérieur à 200 ms dans 73,3 % des cas ;
- le site de stimulation était l'apex du ventricule droit dans 50 % des cas et l'infundibulum pulmonaire dans 50 % des cas.

Trois patients avaient une stimulation ventriculaire négative à l'état basal mais positive après test pharmacologique. La stimulation ventriculaire après administration d'isoprénaline, à l'apex, avec un cycle imposé à 150/minute et deux extrastimuli (S2S3 = 300 ms), a déclenché chez l'un des patients une tachycardie ventriculaire monomorphe. Chez les 2 autres patients un trouble du rythme ventriculaire soutenu (fibrillation ventriculaire et tachycardie ventriculaire monomorphe) avec nécessité de cardioversion électrique a été induit par la stimulation après administration de flécaïnide.
Un patient a eu deux stimulations ventriculaires programmées à 7 mois d'intervalle. La première à l'inclusion était négative (celle répertoriée), la seconde était positive (cycle de 500 ms et 2 extrastimuli à 240 et 210 ms) avec déclenchement d'une fibrillation ventriculaire.

4. Prise en charge thérapeutique

Dans cette étude nous n'avons pas consigné les traitements médicamenteux prescrits suite au diagnostic. Seule l'implantation ou non d'un défibrillateur a été prise en compte.
L'indication d'implantation a été retenue pour 37 patients (30,3 %) dont 35 patients au moment du diagnostic et 2 patients au cours du suivi en raison de la survenue d'une syncope. Ces 2 patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic et avaient une stimulation ventriculaire programmée négative à l'état de base. L'un d'eux a eu une 2ème stimulation positive mais sous flécaïnide.

Les circonstances diagnostiques et les caractéristiques électrophysiologiques des 35 patients qui ont eu un défibrillateur à la phase initiale étaient :

- Une fibrillation ventriculaire avec arrêt cardio-respiratoire (n = 2), un seul des patients a eu une stimulation ventriculaire qui était positive.
- Une fibrillation ventriculaire lors du test pharmacologique (n = 1).
- Une syncope avec stimulation ventriculaire programmée positive (n = 8).
- Une syncope avec stimulation ventriculaire négative (n = 6).
- Asymptomatique et stimulation ventriculaire positive (n = 13).
- Asymptomatique et stimulation ventriculaire négative (n = 5).

Pour les 5 derniers patients, asymptomatiques avec stimulation ventriculaire négative, la décision thérapeutique a été influencée par les antécédents familiaux :

- Morts subites familiales ≥ 2 (n = 2).
- Mort subite d'un frère jumeau (n = 1).
- Mort subite d'un oncle maternel et déclenchement d'une tachycardie ventriculaire polymorphe lors d'une stimulation ventriculaire chez la mère d'un autre patient ; par contre il n'y avait aucun argument pour un syndrome de Brugada chez la mère de ce patient.
- Mort subite d'un frère et nécessité de l'implantation d'un stimulateur cardiaque pour dysfonction sinusale (n = 1).

5. Suivi

Le suivi moyen de la population étudiée était de 25 ± 15 mois, médiane à 23 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes propositus versus apparentés (25 ± 18 versus 24 ± 9 mois), ni entre les sous-groupes symptomatiques à l'inclusion versus asymptomatiques (32 ± 23 versus 23 ± 10 mois).

Pendant cette période de suivi 3 patients symptomatiques ont présenté un ou plusieurs épisodes de troubles du rythme ventriculaire :

- Le premier a eu un épisode de fibrillation ventriculaire 6 mois après l'inclusion, détecté par le défibrillateur mais de réduction spontanée, durée de suivi 28 mois.
- Le second a eu 42 épisodes de tachycardie ou fibrillation ventriculaire le plus souvent spontanément résolutifs (figure 14), 5 seulement ont nécessité un choc électrique ; ces chocs ont été délivrés entre 14 heures et 16 heures pendant la sieste (n = 2) ou entre 18 et 20 heures (n = 3), durée de suivi 55 mois.
- Le troisième a reçu 20 chocs électriques appropriés (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire), la totalité entre 18 heures et 6 heures du matin, durée de suivi 53 mois. Ce patient a été hospitalisé pour un orage rythmique secondaire à l'introduction de Dépamide® (12 chocs électriques en 11 jours dont 9 sur 4 heures), traitement secondairement interrompu.

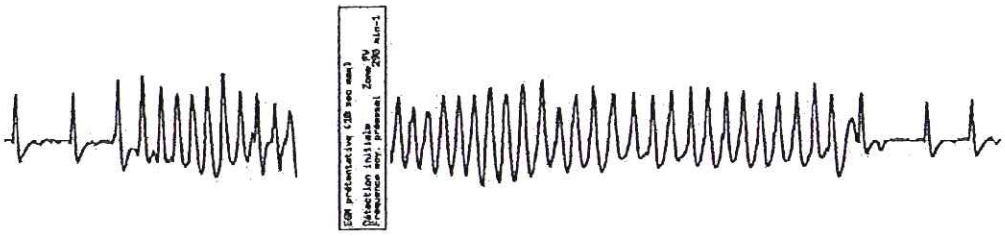


Figure 14 : Analyse de la mémoire du défibrillateur de l'un des patients de l'étude : tachycardie polymorphe spontanément résolutive.

Un autre patient symptomatique a eu des crises comitiales nocturnes, initialement attribuées à des troubles du rythme ventriculaire, mais l'analyse de la mémoire du défibrillateur n'a pas permis de détecter de trouble rythmique inaugural. Ce patient a probablement une pathologie mixte cardiaque et neurologique (épilepsie), mais le bilan neurologique est resté négatif.

Les 5 patients avec un antécédent d'arrêt cardio-respiratoire n'ont pas été symptomatiques au cours du suivi (médiane de suivi à 54 mois) :

- Trois sont porteurs d'un défibrillateur dont l'interrogation a confirmé l'absence d'événement.
- Deux ont des séquelles graves de leur mort subite récupérée et sont dans des structures médicalisées où aucune syncope n'a été décrite.

Un patient asymptomatique avec stimulation ventriculaire programmée positive qui était porteur d'un défibrillateur a reçu 2 chocs électriques sur fibrillation ventriculaire 2 mois après l'inclusion, durée de suivi 27 mois.
Deux patients asymptomatiques à l'inclusion, dont la stimulation ventriculaire programmée à l'état basal était négative, ont présenté une syncope suspecte au cours du suivi à 4 mois et 15 mois. Ils ont secondairement bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur dont l'interrogation de la mémoire n'a pas montré d'événement.

6. Comparaison des patients symptomatiques et asymptomatiques

Au dernier suivi 29 patients étaient symptomatiques et 93 étaient asymptomatiques.
Il y avait une tendance à une prépondérance masculine chez les patients symptomatiques (p = 0,064).
Il n'y avait pas de différence significative entre ces 2 groupes pour les paramètres suivants :

- âge du diagnostic,
- antécédent de mort subite,
- positivité de l'ECG à l'état basal,
- mesures des intervalles RR, PR, QRS, QTc sur l'ECG de base,
- modifications électrocardiographiques au test pharmacologique,
- mesures des intervalles AH et HV à l'exploration électrophysiologique de base,
- positivité de la stimulation ventriculaire programmée.

Ces résultats sont reportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques des patients symptomatiques et asymptomatiques au dernier suivi. Δ = variation

	Symptomatiques	Asymptomatiques	
Nombre	29	93	
Sexe H/F *(Hommes %)*	23/6 *(79,3 %)*	39/54 *(41,9 %)*	p = 0,064
Age du diagnostic (ans)	42 ± 16	42 ± 15	ns
ATCD de mort subite	7 (24,1 %)	37 (39,8 %)	ns
ECG de base positif	17 (58,6 %)	36 (38,7 %)	ns
ECG de base			
Intervalle RR			
moyenne ms	853 ± 145,2	878,4 ± 163,5	ns
Intervalle PR			
moyenne ms	176,9 ± 33	172 ± 37	ns
Intervalle QRS			
médiane ms	100	100	ns
Intervalle QTc			
moyenne ms	404,5 ± 34,3	402,8 ± 24,9	ns
Test pharmacologique (n = 98)	n = 21	n = 77	ns
Δ + intervalle PR			
médiane ms	32	31	ns
Δ + intervalle QRS			
médiane ms	20	20	ns
Δ + intervalle QTc			
moyenne ms	37,9 ± 23,1	37,5 ± 25,3	ns
Δ + sus-décalage du ST			
médiane mm	2	2	ns
Mesures endocavitaires			
Intervalle AH (n = 71)	n = 23	n = 48	
médiane ms	99	99,5	ns
Intervalle HV (n = 78)	n = 24	n = 54	
médiane ms	50,5	54	ns
SVP (n = 90)	n = 26	n = 64	
Positivité à l'état basal	10 (38,5 %)	12 (18,8 %)	ns

7. Analyse génétique

7.1. Caractéristiques génétiques

Quatre-vingt-onze patients ont bénéficié d'une analyse génétique par DHPLC et/ou séquençage. Les 31 autres patients atteints de syndrome de Brugada étaient apparentés à un sujet atteint de syndrome de Brugada pour lequel le gène *SCN5A* avait été exclu, ils ont donc été considérés comme non porteurs d'une mutation dans *SCN5A* par extrapolation.

Une mutation dans *SCN5A* a été identifiée chez 36 individus (29,5 %) issus de 20 familles différentes. Il y avait 27,4 % des propositus (20 des 73 propositus y compris celui non inclus dans le registre) qui étaient porteurs d'une mutation. Les apparentés du propositus non inclus dans le registre avaient une mutation dans le gène *SCN5A*, cette mutation a été secondairement mise en évidence chez le propositus par un autre laboratoire de génétique moléculaire. Dix-huit mutations différentes ont été répertoriées : 12 mutations faux-sens, 2 mutations non-sens par substitution, 2 délétions, 2 mutations dans le site d'épissage. Les mutations en nucléotides, acides aminés, leur type et la localisation sur la sous-unité alpha du canal sodique sont reportés dans le tableau 6. Deux des mutations (G1408R et C673T) ont été identifiées chez 2 familles différentes, avec potentiellement un lien de parenté pour les 2 familles ayant la mutation G1408R.

Tableau 6 : Mutations identifiées à Nantes dans le gène *SCN5A* chez les propositus de l'étude.
FS = faux-sens, NS = non-sens, del = délétion, DCL = décalage du cadre de lecture

Nucléotide	Acide aminé	Type	Localisation
C673T	R225W	FS	DI/S4
G1078A	D356N	FS	DI/S5-S6
T1106A	M369K	FS	DI/S5-S6
C1603T	R535X	NS	DI/S6-DII/S1
G2254A	G752R	FS	DII/S2
G2314A	D772N	FS	DII/S2-S3
G3622T	E120X	NS	DIII/S1
G3656A	S1219N	FS	DIII/S1
3816delG		Epissage ou NS	DIII/S1
T3682C	Y1228H	FS	DIII/S1-S2
IVS21+1G>A		Epissage	DIII/S4-S5
IVS22+2T>C		Epissage	DIII/S4
T4079G	F1360C	FS	DIII/S5-S6
G4222A	G1408R	FS	DIII/S5-S6
G4295T	S1382I	FS	DIII/S5-S6
G3823A	D1275N	FS	DIII/S3
C5015A	S1672Y	FS	DIV/S5
5356-5357delCT		DCL	C-terminal

7.2. Corrélation phénotype clinique - génotype (tableau 7)

Age, sexe, existence d'antécédent familial de mort subite, présence de symptômes (symptômes à l'inclusion et au cours du suivi) ne différaient pas selon le statut porteur ou non d'une mutation dans le gène *SCN5A*.

7.3. Corrélation phénotype électrocardiographique - génotype

7.3.1. Electrocardiogramme de base (tableau 7)

Le nombre de patients avec un électrocardiogramme de base positif n'était pas significativement différent selon le statut. Par contre, les intervalles PR et QRS sur l'électrocardiogramme de base étaient significativement plus longs chez les patients porteurs d'une mutation dans *SCN5A* ($p < 0,001$). Les intervalles QTc et la hauteur du sus-décalage du segment ST ne différaient pas entre ces 2 sous-groupes.
Le nombre de troubles du rythme supraventriculaire était similaire dans les 2 sous-groupes : 3 dans le sous-groupe porteur d'une mutation (8,3 %) contre 6 dans le sous-groupe non porteur (7 %).

Tableau 7 : Comparaison des individus porteurs ou non d'une mutation dans le gène *SCN5A* : caractéristiques démographiques, cliniques et électrocardiographiques. **(1)** = il s'agit des individus symptomatiques à l'inclusion et au cours du suivi.

	SCN5A +	***SCN5A -***	
Nombre	36	86	
Sexe H/F *(% d'hommes)*	19/17 *(52,8 %)*	58/28 *(67,4 %)*	ns
Age moyen (ans)	38 ± 17	43 ± 15	ns
Symptomatiques (1)	7 (19,4 %)	22 (25,6 %)	ns
ATCD de mort subite	15 (41,7 %)	29 (33,7 %)	ns
ECG de base positif	18 (50 %)	35 (40,7 %)	ns
ECG de base			
Intervalle PR			
moyenne ms	202,7 ± 39,5	160,8 ± 26,3	p < 0,001
Intervalle QRS			
médiane ms	108	100	p < 0,001
Intervalle QTc			
médiane ms	407,3	404,6	ns
Sus-décalage du ST			
médiane mm	1,5	1	ns

7.3.2. Test pharmacologique (tableau 8)

Le nombre de tests pharmacologiques effectués n'était pas différent selon le statut. Chez les patients porteurs d'une mutation dans *SCN5A*, les intervalles PR et QRS étaient significativement différents et plus allongés avant et après le test de provocation ($p < 0,001$), par contre la hauteur du sus-décalage et la mesure de l'intervalle QTc n'étaient pas différentes.

Sous l'action d'un des antiarythmiques l'élévation du segment ST, l'allongement des intervalles PR, QRS et QTc n'étaient pas différents selon statut. Cependant il y avait une tendance à un allongement du QRS plus important en présence d'une mutation (médiane 24 ms versus 20 ms, $p = 0,069$).

7.4. Corrélation phénotype électrophysiologique - génotype (tableau 8)

Le nombre d'explorations électrophysiologiques de base effectuées n'était pas différent selon le statut. Les intervalles AH et HV étaient plus longs dans le groupe des patients porteurs d'une mutation (respectivement $123,1 \pm 32,6$ ms et $60,6 \pm 12,5$ ms versus $94,3 \pm 21,8$ ms et $50,4 \pm 11,4$ ms, avec $p = 0,002$ et $p < 0,001$).

La stimulation ventriculaire programmée n'a pas induit de réponse différente selon le statut.

Tableau 8 : Comparaison des individus porteurs ou non d'une mutation dans le gène *SCN5A* : test pharmacologique et exploration endocavitaire.

	SCN5A +	SCN5A -	
Test pharmacologique	n = 27	n = 71	ns
Avant test			
Intervalle PR			
moyenne ms	199,4 ± 38	158,6 ± 30,4	p < 0,001
Intervalle QRS			
moyenne	109,7 ± 16,5	98 ± 13,2	p < 0,001
Intervalle QTc			
médiane ms	413,4	406,1	ns
Sus-décalage du ST			
médiane mm	1	1	ns
Après test			
Intervalle PR			
médiane ms	234	200	p < 0,001
Intervalle QRS			
médiane ms	140	120	p < 0,001
Intervalle QTc			
moyenne ms	452,5 ± 38,8	446,9 ± 26	ns
Sus-décalage du ST			
médiane mm	4	3	ns
Variations			
Intervalle PR			
médiane ms	34	32	ns
Intervalle QRS			
médiane	24	20	ns (p = 0,069)
Intervalle QTc			
moyenne ms	33,2 ± 23,8	39,3 ± 25	ns
Sus-décalage du ST			
médiane mm	2	2	ns
Mesures endocavitaires			
Intervalle AH (n = 71)	n = 20	n = 51	
médiane ms	120,5	91	p = 0,002
Intervalle HV (n = 78)	22	56	
moyenne ms	60,6 ± 12,5	50,4 ± 11,1	p < 0,001
SVP (n = 90)	n = 29	n = 61	
Positivité à l'état basal	4 (13,8 %)	18 (29,5 %)	ns

8. Analyse clinique et génétique de 4 familles de syndrome de Brugada lié à *SCN5A*

A partir des propositus du registre, dont le syndrome de Brugada était lié à *SCN5A*, des familles ont pu être recrutées, 4 ont été sélectionnées. L'arbre généalogique de ces familles et les caractéristiques des individus phénotypiquement atteints et/ou génotypiquement porteurs de la même mutation que le propositus sont colligées sur les figures 15, 16, 17 et 18 ainsi que dans les tableaux 9a et 9b. Afin de faciliter la compréhension de cette analyse, seuls les individus atteints et/ou porteurs d'une mutation dans *SCN5A* figurent sur les arbres.

8.1. Famille 1 (figure 15)

8.1.1. Le propositus (II-3)

Il était de sexe féminin, âgé de 58 ans, il avait été identifié suite à une syncope avec fibrillation ventriculaire enregistrée. Six mois auparavant, il avait présenté des malaises non syncopaux et était porteur d'un stimulateur cardiaque pour des troubles de conduction de type bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré (BAV 1) et bloc de branche droite (BBD). Son exploration électrophysiologique de base avait mis en évidence un allongement des intervalles AH et HV (AH = 180 ms, HV = 70 ms), il n'y avait pas eu de stimulation ventriculaire programmée. Un défibrillateur a été implanté après la fibrillation, aucun trouble du rythme ventriculaire n'a été détecté depuis l'implantation (suivi de 7,5 ans).
La mutation G4295T a été mise en évidence dans le gène *SCN5A*, elle correspond à la substitution d'une sérine en position 1382 par une isoleucine (S1382I) (figure 19a).

8.1.2. Les apparentés

Dans la famille de ce propositus, 4 autres individus sont phénotypiquement atteints (II-2, III-3, III-4, III-5). Seul l'individu III-3 a eu une exploration électrophysiologique de base qui était normale. Aucun n'a eu de défibrillateur. L'individu I-1 est décédé à 90

ans, aucun des autres individus n'était symptomatique au dernier suivi (suivi moyen 35,9 ± 0,7 mois).

Génétiquement, 8 individus étaient porteurs de la mutation S1382I. L'individu III-3, phénotypiquement atteint, n'avait pas cette mutation, ni aucune autre mutation dans le gène *SCN5A*.

Quatre des 8 individus atteints génétiquement, qui n'avaient pas de syndrome de Brugada, avaient des troubles de conduction de degrés de sévérité différents : bradycardie sinusale à 42/minute (n = 1), BAV 1 (n = 2), hémibloc antérieur gauche (HBAG) (n = 1).

L'individu IV-1 avait une conduction normale et son ECG n'était pas évocateur d'un ECG de type Brugada ; son jeune âge ne permettait pas la réalisation d'un test pharmacologique.

La pénétrance du syndrome de Brugada est de 44,4 % dans cette famille (4 individus atteints phénotypiquement pour 9 porteurs d'une mutation dans le gène *SCN5A*). Un des individus atteint du syndrome n'était pas porteur de la mutation dans *SCN5A*.

8.2. Famille 2 (figure 16)

8.2.1. Le propositus (V-3)

Il était de sexe masculin, âgé de 21 ans, asymptomatique. Le diagnostic de syndrome de Brugada a été porté suite à un ECG systématique, en raison du décès brutal de son frère à l'âge de 23 ans (V-2). Son électrocardiogramme de base était positif avec par ailleurs des troubles de conduction de type BBD et HBAG. La stimulation ventriculaire programmée était positive (déclenchement d'une tachycardie ventriculaire polymorphe). Ce patient a eu un défibrillateur, aucun trouble du rythme n'a été enregistré, suivi de 31,4 mois. La mutation R535X dans le gène *SCN5A*, remplacement de l'arginine en position 535 par un codon stop, a été mise en évidence par séquençage (figure 19a).

8.2.2. Les apparentés

Le frère du propositus mais aussi son père étaient décédés brutalement à 23 et 53 ans respectivement. L'enquête s'orientait donc vers sa famille paternelle. Mais, l'analyse génétique a permis d'identifier la mutation R535X chez la mère du propositus, qui par ailleurs avait un phénotype normal.

- Branche maternelle :

Trois individus étaient atteints d'un syndrome de Brugada (individus III-1, IV-1, V-1), tous étaient porteurs de la mutation R535X. L'individu III-1 était symptomatique et signalait des pertes de connaissances nocturnes post-mictionnelles, l'individu V-1 a présenté des syncopes de repos secondairement à l'inclusion. Tous ont eu une stimulation ventriculaire programmée négative à l'état basal, mais positive sous flécaïnide (2ème exploration du fait de syncopes au cours du suivi) pour l'individu V-1. Tous ont eu un défibrillateur, aucun trouble du rythme ventriculaire n'a été enregistré au cours du suivi (24,6 ± 6,5 mois). A noter que : l'individu III-1 avait une dysfonction sinusale et des troubles de conduction (BAV 1 et BBD), l'individu IV-1 avait un BAV1. Quatre autres individus (II-3, III-2, IV-2, IV-4) avaient la mutation R535X mais avaient un phénotype non compatible avec un syndrome de Brugada dans les limites des examens réalisés. L'âge et l'état général des individus II-3 et III-2 ne permettaient pas la réalisation de tests pharmacologiques. Deux de ces 4 individus avaient des troubles de conduction systématisés : BAV 1 + BBD + HBAG pour l'individu II-3 et BAV 1 pour l'individu IV-2. La mère du propositus (IV-4) avait un PR limite à 200 ms et un trouble de conduction intraventriculaire non spécifique.

Dans cette branche familiale, 4 individus étaient décédés à 60 ans ou moins : l'individu IV-3 d'un accident de voiture à 23 ans (perte de connaissance initiale ?) ; l'individu III-3 à 54 ans pendant sa sieste, il était porteur d'un stimulateur cardiaque ; l'individu II-6 à 60 ans la nuit, l'individu II-2 à 51 ans sans étiologie précise.

- Branche paternelle :

Aucune mutation dans le gène *SCN5A* n'a été identifiée. Par contre l'individu IV-6 a eu une stimulation ventriculaire programmée positive, sans aspect de syndrome de Brugada que ce soit à l'état basal ou sous flécaïnide. Sa fille, individu V-4, avait un test à la flécaïnide positif et une stimulation ventriculaire négative. Elle a eu un défibrillateur automatique, aucun enregistrement d'événement au dernier suivi.

Si l'on exclut la branche paternelle, la pénétrance du syndrome de Brugada dans cette famille est de 50 %.

8.3. Famille 3 (figure 17)

8.3.1. Le propositus (III-5)

Le propositus (III-5) était âgée de 40 ans et de sexe féminin, un de ses frères (III-4) était décédé subitement à 31 ans.

Il a eu un électrocardiogramme et un Holter ECG dans le cadre d'un bilan de dyspnée. Ces examens montraient :

- un bloc incomplet droit avec un hémibloc antérieur gauche et un aspect douteux du segment ST en selle ;
- une dysfonction sinusale avec des pauses sinusales de 6 secondes.

Le test à la flécaïnide était positif, à l'exploration endocavitaire il y avait un allongement des intervalles AH (150 ms) et HV (75 ms), la stimulation ventriculaire était négative. Un défibrillateur a été implanté, aucun trouble du rythme n'a été enregistré ; par contre la fonction antibradycardique est activée de façon quasi permanente (suivi de 21,1 mois).
Le séquençage du gène *SCN5A* a montré une substitution (C-T) au début du site d'épissage de l'intron 22 (IVS22+2 T→C) responsable d'un décalage du cadre de lecture (figure 19b).

8.3.2. Les apparentés

Aucun autre individu n'a un phénotype compatible avec un syndrome de Brugada, deux individus asymptomatiques, II-1 et IV-1, avaient cependant un test à l'ajmaline douteux. La mutation IVS22+2 T→C a été retrouvée chez ces 2 individus plus 6 autres. Ces 6 individus avaient un trouble de conduction systématisé de degré plus ou moins sévère : BAV 1 (n = 3), BAV 1 et HBAG (n = 1), bloc de branche gauche (BBG) (n = 1), BAV 1 et BBG (n = 1). L'individu II-2 a bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque en 2002. En effet, il a présenté une perte de connaissance diurne sans prodrome et l'exploration électrophysiologique de base a montré un allongement de l'intervalle HV à 93 ms et s'est compliquée d'un bloc auriculo-ventriculaire complet.

La pénétrance du syndrome de Brugada dans cette famille est de 11 % si on considère comme indemnes du syndrome les individus douteux. Un seul des individus porteurs de la mutation avait une conduction normale dans cette famille, soit une pénétrance de troubles de conduction de 88,9 %.

8.4. Famille 4 (figure 18)

8.4.1. Le propositus (II-3)

Il était de sexe féminin, âgé de 59 ans et le diagnostic a été porté sur un ECG réalisé pour un bilan de douleurs thoraciques. Il s'agit d'un aspect inhabituel puisque c'est un Brugada inférieur et les modifications évoquaient une nécrose en voie de constitution. La coronarographie était normale et le test à la flécaïnide majorait les troubles de repolarisation en inférieur et démasquait des modifications dans les dérivations précordiales droites. La stimulation ventriculaire était négative. Cette patiente n'a pas eu de syncope au cours du suivi mais elle a eu des troubles du rythme supraventriculaire (fibrillation auriculaire). Deux des frères de cet individu II-3 étaient décédés brutalement respectivement à 36 et 38 ans. La mutation faux-sens G2254R, soit la substitution d'une glycine par une arginine (G752R), a été identifiée chez ce propositus (figure 19b).

8.4.2. Les apparentés

Trois autres individus (III-1, III-2, III-5) phénotypiquement atteints, mais uniquement au test de provocation, ont été identifiés lors de l'enquête familiale. Ils étaient asymptomatiques. Chez l'individu III-1 une fibrillation ventriculaire a été déclenchée à 2 minutes de l'injection d'ajmaline. Les individus III-1 et III-5 sont porteurs d'un défibrillateur, aucun trouble du rythme n'a été détecté au cours du suivi (respectivement 20,6 et 18,5 mois). L'individu III-5 a, en plus du phénotype Brugada, des troubles de conduction type BAV 1 + HBPG (hémibloc postérieur gauche).
La mutation G752R a été mise en évidence chez ces 3 individus et 2 autres dont le phénotype était négatif.

Dans cette famille, la pénétrance du syndrome de Brugada est calculée à 67 %.

8.5. Analyse combinée de ces 4 familles

Trente-deux individus avaient une mutation dans le gène *SCN5A*.
Les intervalles PR et QRS moyens des individus porteurs d'une mutation dans *SCN5A* dans ces 4 familles étaient allongés avec un intervalle PR moyen à 208,3 ± 32,2 ms (médiane = 202 ms) et un intervalle QRS à 111,4 ± 35,1 ms (médiane = 107 ms). Treize des individus génétiquement atteints avaient un phénotype Brugada. Dix-neuf des individus génétiquement avaient des troubles de conduction systématisés plus ou moins sévères : BAV 1 (n= 9), BAV 1 + BBD (n = 2), BAV 1 + HBAG (n = 2), BAV 1 + HBPG (n = 1), BAV 1 + BBG (n = 1), BBD + HBAG (n = 1), HBAG (n = 1), BAV 1 + BBD + HBAG (n = 1), BBG (n = 1).

Au total, la pénétrance globale du syndrome de Brugada est de 40,6 % soit 13 individus génétiquement (mutation dans *SCN5A*) et phénotypiquement atteints. Alors que la pénétrance globale des troubles de conduction est de 59,4 %.

Tableau 9a : Données démographiques, électrocardiographiques et électrophysiologiques des individus des familles 1 et 2 atteints d'un syndrome de Brugada et / ou porteur d'une mutation dans le gène *SCN5A*. Δ = variation ; **ECG basal :** 0 = négatif pour le phénotype Brugada, 1 = positif pour le phénotype Brugada, 2 = douteux pour le phénotype Brugada ; NS = trouble de conduction non spécifique ; ~ = mesure ou examen non fait. En caractères gras les données concernant les individus avec phénotype Brugada mais sans mutation dans *SCN5A*.

Individu	Age / Sexe	ECG de base				Conduction	ECG	Test pharmacologique				Exploration endocavitaire		
		RR ms	PR ms	QRS ms	QTc ms		basal	Δ PR	Δ QRS	Δ QTc	Positif	AH ms	HV ms	SVP de base
Famille 1														
I-1	88 / F	923	220	100	399,7	BAV 1	0	~	~	~	~	~	~	~
II-1	65 / F	917	180	116	453,2	HBAG	0	60	24	-13,7	0	~	~	~
II-2	61 / H	882	200	118	408,9	NS	2	34	10	39,1	1	~	~	~
II-3	58 / F	800	280	120	469,6	BAV 1 + BBD	1	~	~	~	~	180	70	~
III-1	43 / H	1111	214	126	379,5	BAV 1 + NS	0	42	38	90,0	0	~	~	~
III-2	31 / F	1429	178	106	351,3	Bradycardie	0	32	16	65,5	0	~	~	~
III-3	**37 / H**	**659**	**166**	**108**	**348**	**BID**	**1**	~	~	~	~	**94**	**57**	**0**
III-4	30 / F	789	190	100	396,3	BID	2	26	6	37,7	1	~	~	~
III-5	24 / F	789	232	108	394	BAV 1 + NS	0	26	24	27,9	1	~	~	~
IV-1	9 / H	741	132	80	411,2	Normale	0	~	~	~	~	~	~	~
Famille 2														
II-3	84 / F	860	240	180	474,5	BAV 1 + BBD + HBAG	2	~	~	~	~	~	~	~
III-1	70 / F	857	220	120	475,3	BAV 1 + BBD	2	40	40	-17,3	1	100	70	0
III-2	66 / F	767	200	90	456,7	Normale	0	~	~	~	~	~	~	~
IV-1	41 / F	1250	261	120	373	BAV 1 + NS	2	20	40	44,7	1	180	65	0
IV-2	43 / H	931	240	100	414,6	BAV 1 + NS	0	40	20	49,8	0	~	~	~
IV-4	48 / F	1053	200	100	364,5	NS	0	20	40	29,7	0	120	65	~
V-1	18 / H	940	180	80	371,3	Normale	0	60	40	53,5	1	90	40	0
V-3	21 / H	606	160	125	420,1	BBD + HBAG	1	~	~	~	~	~	~	TV
V-4	**31 / F**	**680**	**140**	**80**	**436,6**	**Normale**	**0**	**40**	**40**	**42,2**	**1**	**87**	**40**	**0**

Tableau 9b : Données démographiques, électrocardiographiques et électrophysiologiques des individus des familles 3 et 4 atteints d'un syndrome de Brugada et / ou porteur d'une mutation dans le gène *SCN5A*. Δ = variation ; **ECG basal et test pharmacologique :** 0 = négatif pour le phénotype Brugada, 1 = positif pour le phénotype Brugada, 2 = douteux pour le phénotype Brugada ; NS = trouble de conduction non spécifique ; ~ = mesure ou examen non fait. En caractères gras les données concernant les individus avec phénotype Brugada mais sans mutation dans *SCN5A*.

Individu	Age / Sexe	ECG de base				Conduction	ECG	Test pharmacologique				Exploration endocavitaire		
		RR ms	PR ms	QRS ms	QTc ms		basal	Δ PR	Δ QRS	Δ QTc	Positif	AH ms	HV ms	SVP de base
Famille 3														
II-1	67 / F	760	180	88	429	Normale	0	32	28	27,1	2	~	~	~
II-2	73 / F	1111	222	192	480,1	BAV 1 + BBG	0	~	~	~	~	112	93	~
III-1	50 / F	845	211	104	413,4	BAV 1 + HBAG	0	69	56	45,4	0	~	~	~
III-2	49 / F	1053	220	116	401,5	BAV 1 + NS	0	20	4	40,4	0	~	~	~
III-3	48 / F	870	192	140	426,7	BBG	0	42	20	23,7	0	~	~	~
III-5	40 / F	789	220	100	427,8	BAV 1 + BID + HBAG	0	- 10	10	59,2	1	150	75	0
IV-1	18 / F	895	202	91	401,7	BAV 1	2	18	29	67,9	2	~	~	~
IV-2	17 / H	1034	264	120	432,7	BAV 1 + NS	0	60	40	83	0	182	67	0
IV-3	15 / H	952	202	90	399,7	BAV 1	0	38	24	58,3	0	~	~	~
Famille 4														
II-3	59 / F	1017	253	101	406,5	BAV 1 + NS	1	27	19	20,9	1	~	~	0
III-1	41 / F	984	194	109	372	BID	2	tachycardie ventriculaire			1	~	~	~
III-2	36 / F	1034	198	99	368,8	BID	0	0	10	44,5	1	~	~	0
III-3	33 / F	1000	158	92	386	Normale	0	40	10	31,5	0	~	~	~
III-4	38 / F	845	195	112	391,6	NS	0	1	40	36	0	~	~	~
III-5	27 / H	1071	227	122	398,1	BAV 1 + HPG	0	40	10	47,8	1	150	55	0

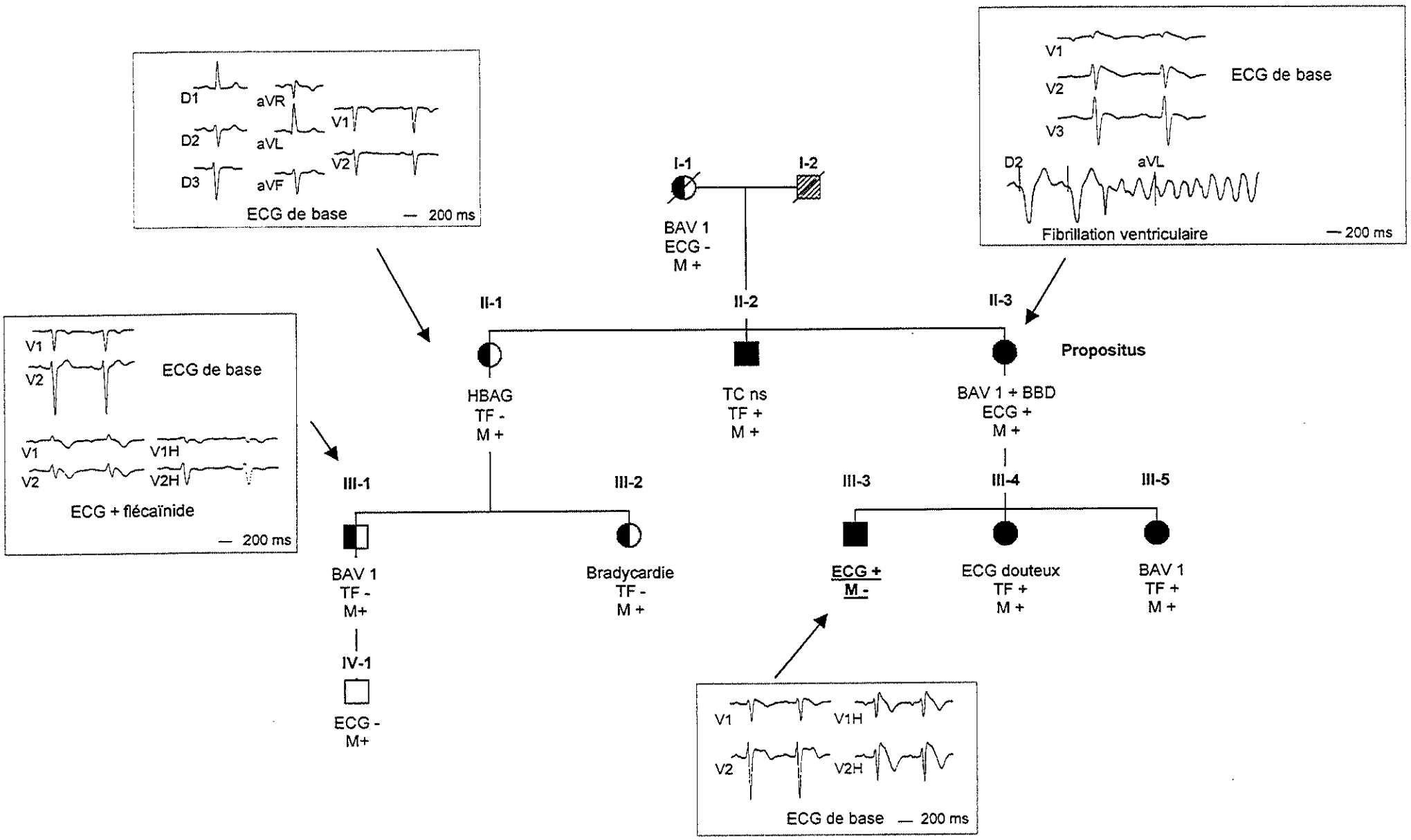


Figure 15 : Famille 1
Les symboles : carré = individu de sexe masculin, rond = individu de sexe féminin, vide = phénotype sain, plein = phénotype Brugada, moitié plein = phénotype troubles conductifs, hachuré = individu non vu, barré = individu décédé. V1H/V2H = dérivations hautes 3ers espaces intercostaux, ECG + = ECG type Brugada, TF +/- = test à la flécaïnide positif / négatif, TC ns = troubles de conduction non spécifiques, M+ = présence d'une mutation dans *SCN5A* , M- = absence d'une mutation dans *SCN5A*.

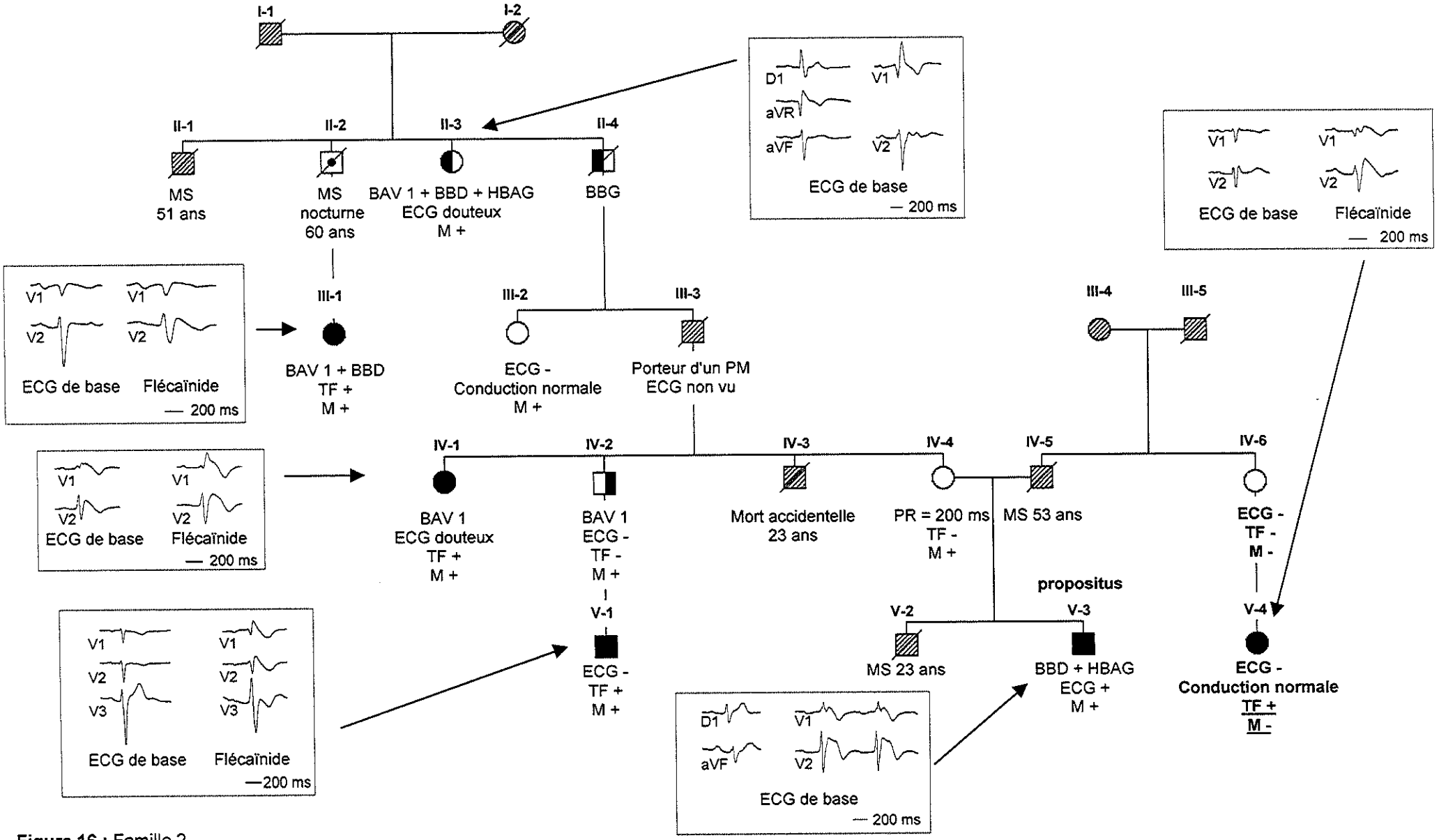


Figure 16 : Famille 2

Les symboles : carré = individu de sexe masculin, rond = individu de sexe féminin, vide = phénotype sain, plein = phénotype Brugada, moitié plein = phénotype troubles conductifs, hachuré = individu non vu, barrée = individu décédé, centré par un point = individu transmetteur obligatoire. MS = mort subite, ECG + = ECG type Brugada, TF + / TF - = test à la flécaïnide positif / négatif, M+ = présence d'une mutation dans *SCN5A*, M- = absence d'une mutation dans *SCN5A*.

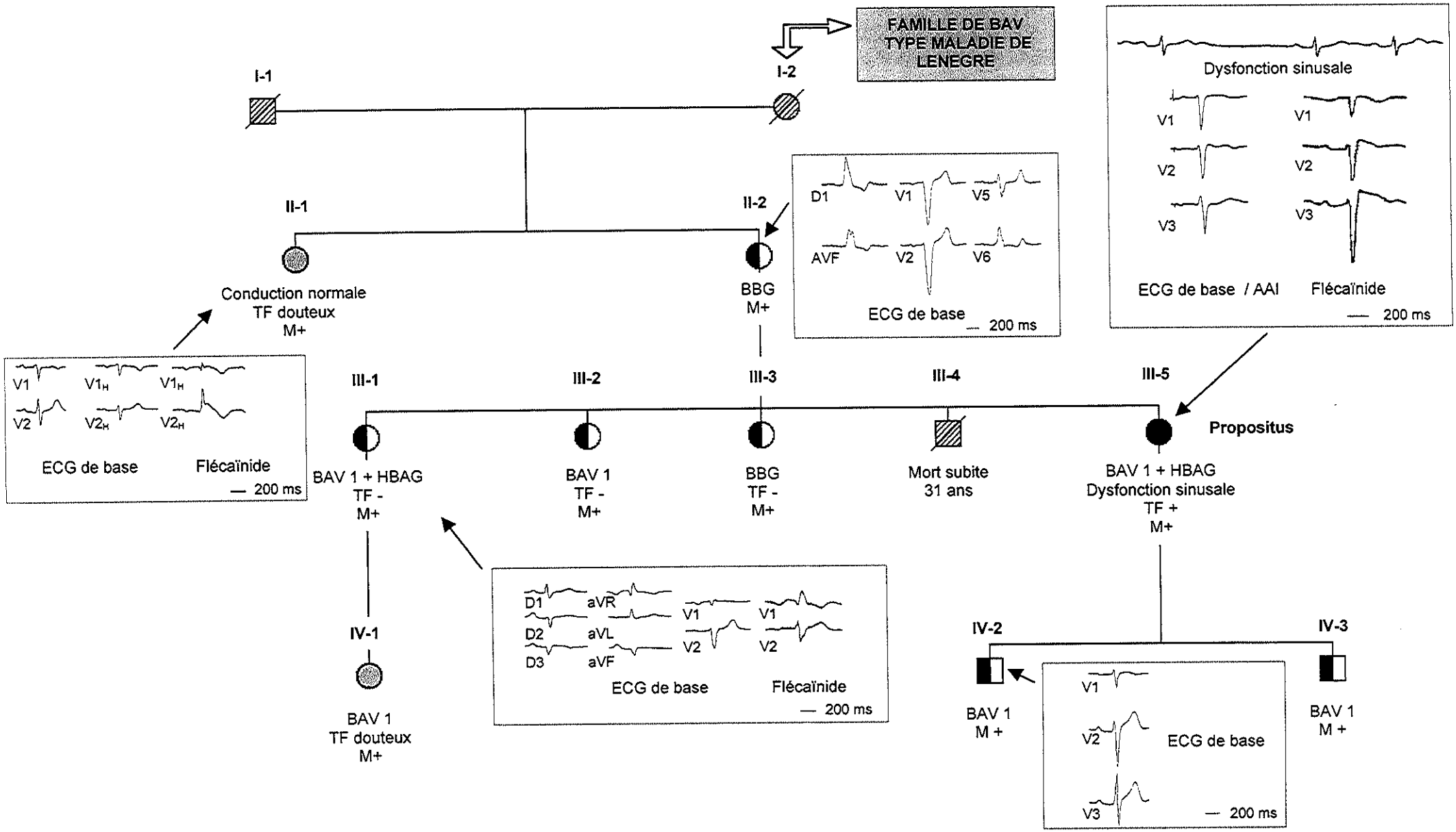


Figure 17 : Famille 3
Les symboles : carré = individu de sexe masculin, rond = individu de sexe féminin, vide = phénotype sain, plein = phénotype Brugada, moitié plein = phénotype troubles conductifs, couleur grise = phénotype douteux, hachuré = individu non vu, barré = individu décédé. $V1_H$ $V2_H$ = dérivations précordiales hautes, ECG + = ECG type Brugada, TF +/- = test à la flécaïnide ou à l'ajamaline positif / négatif, M + = présence d'une mutation *SCN5A*, M - = absence d'une mutation dans *SCN5A*.

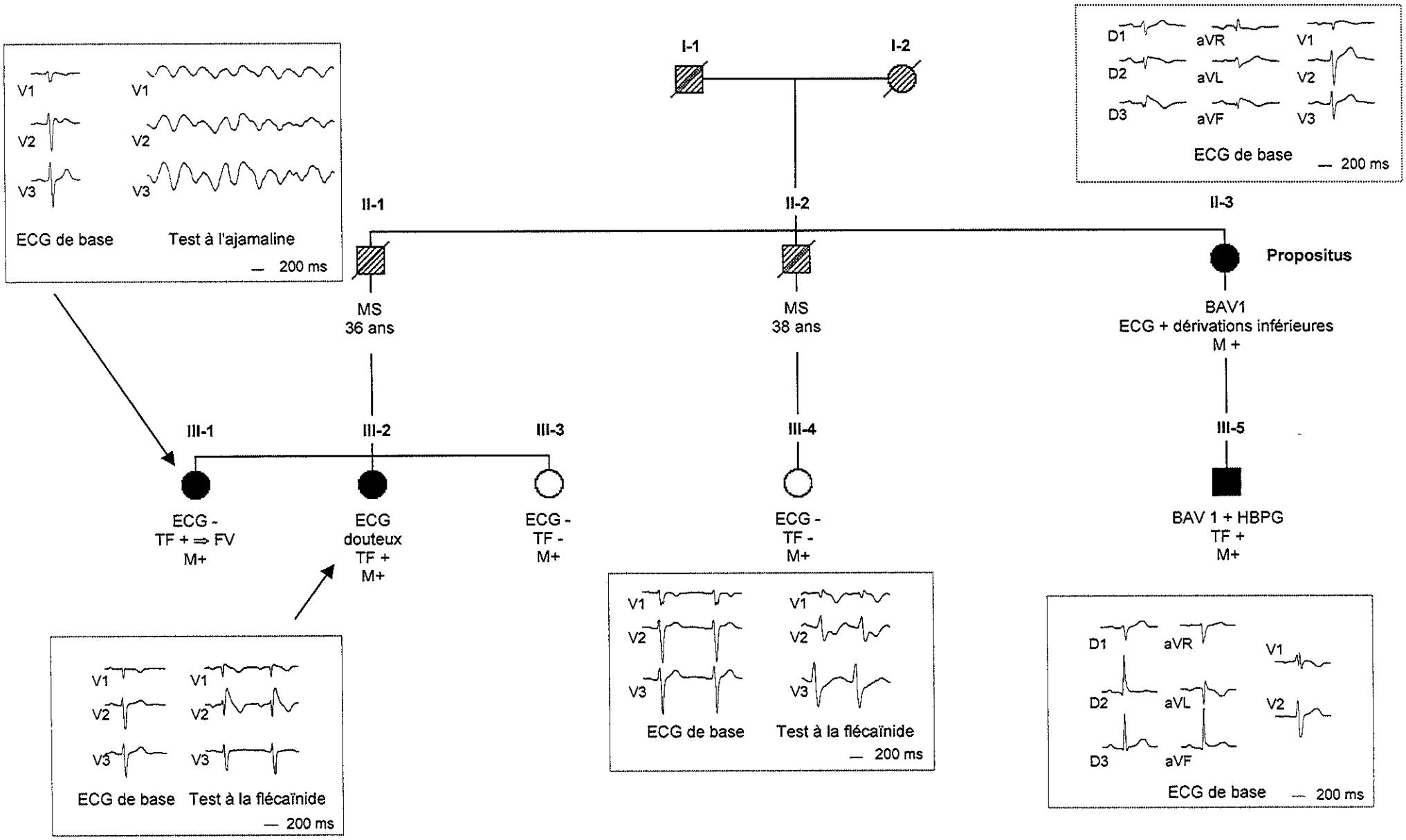
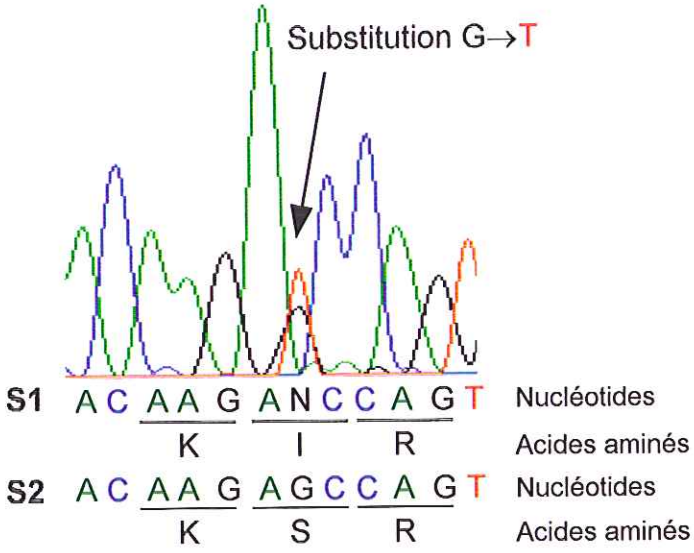
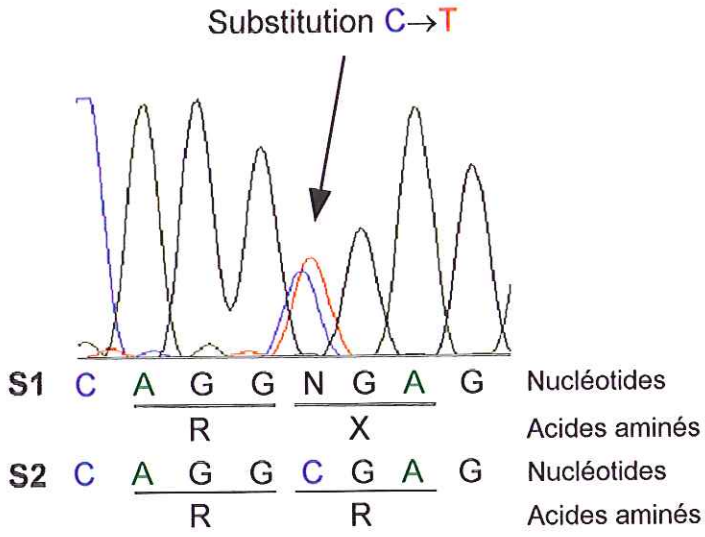


Figure 18 : Famille 4

Les symboles : carré = individu de sexe masculin, rond = individu de sexe féminin, vide = phénotype sain, plein = phénotype Brugada, moitié plein = phénotype troubles conductifs, hachuré = individu non vu, barré = individu décédé. MS = mort subite, ECG + = ECG type Brugada, TF +/- = test à la flécaïnide ou à l'ajmaline positif / négatif, M + = présence d'une mutation dans *SCN5A*, M - = absence d'une mutation dans *SCN5A*.

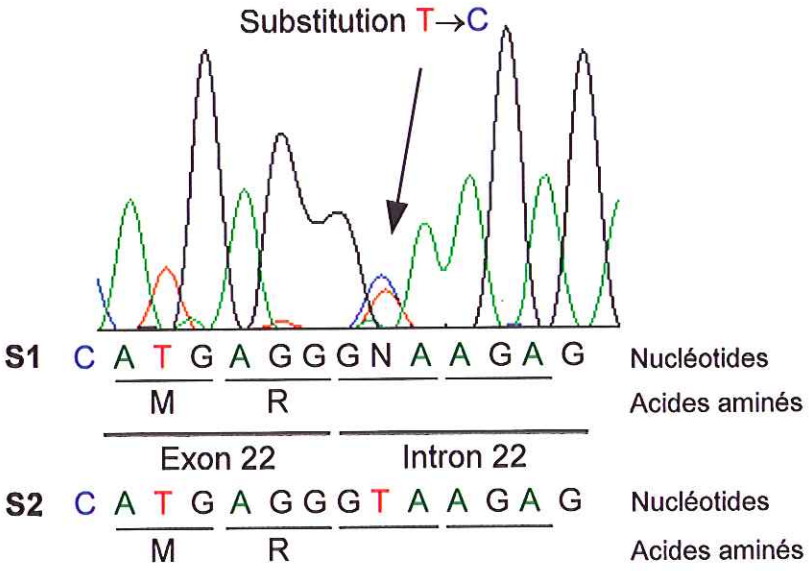


Famille 1 : Mutation faux-sens G4295T soit S1382I

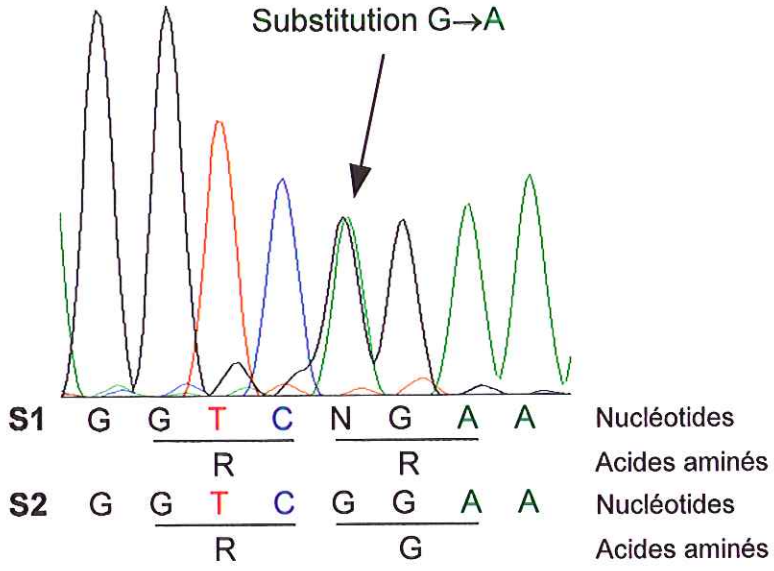


Famille 2 : Mutation non-sens C1603T soit R535X

Figure 19 a : Mutations identifiées dans le gène *SCN5A* pour les familles 1 et 2.
S1 = séquence littérale d'un individu porteur de la mutation, S2 = séquence littérale d'un individu non porteur. Profil électrophorétique reproduit uniquement pour l'individu porteur de la mutation.



Famille 3 : Mutation du site d'épissage de l'intron 22



Famille 4 : Mutation faux-sens G2254A soit G752R

Figure 19 b : Mutations identifiées dans le gène *SCN5A* pour les familles 3 et 4.
S1 = séquence littérale d'un individu porteur de la mutation, S2 = séquence littérale d'un individu non porteur. Profil électrophorétique reproduit uniquement pour l'individu porteur de la mutation.

V. DISCUSSION

1. Généralités et limites liées à la population de l'étude

La description du syndrome de Brugada date de 1992 et depuis 10 ans les questions sur ce syndrome restent multiples. Le titre d'un éditorial de Brugada et Roberts [78] paru en 2001 : « Brugada Syndrome. Why are there multiple answers to a simple question ? » souligne la complexité de cette entité. La connaissance imparfaite des mécanismes électrophysiologiques de cette maladie et l'absence à l'heure actuelle d'alternative thérapeutique au défibrillateur automatique implantable ont incité différentes équipes à constituer des registres. Les réponses apportées par de tels registres restent cependant incomplètes et conditionnées par la taille de la population. Notre étude portait sur une population de 122 patients. Il s'agit d'une petite population par rapport aux deux études de cohorte publiées en 2002 par Brugada et al. [33] et Priori et al. [34] qui comportaient respectivement 334 et 200 patients. Cette taille limitée et le faible taux d'événements rythmiques prouvés au cours du suivi (n = 4) n'ont pas permis de réaliser d'analyses statistiques élaborées, de type analyses multivariées ou comparaison de courbes de survenue d'événements (méthode de Kaplan-Meier). La description de la population de notre étude permet cependant de discuter certains aspects de ce syndrome, phénotypiques et aussi génétiques. En effet, l'association syndrome de Brugada et mutation dans le gène *SCN5A* s'accompagnent de spécificités à l'électrocardiogramme. Mais les mutations dans *SCN5A* présentent une variabilité d'expression qui complique parfois la prise en charge des patients.

2. Analyse démographique

Sur le plan démographique cette étude corrobore les résultats des 2 précédentes études de cohorte avec cependant quelques particularités.

2.1. Prédominance masculine de la maladie

Il existe une prédominance masculine puisque 63 % des patients inclus étaient des hommes, mais elle est moins marquée que dans les études déjà publiées où la proportion d'hommes est supérieure à 75 %.

Deux paramètres peuvent expliquer en partie cette différence :

- La prépondérance féminine dans le sous-groupe des apparentés (62 %) de notre série : ce sous-groupe était de petite taille et il faudrait un plus grand échantillon afin d'approfondir cet aspect. Cependant, une surmortalité masculine dans les familles étudiées pourrait être une des raisons. En effet, 24 apparentés issus de 9 familles différentes avaient un antécédent de mort subite familiale, dans 4 de ces 9 familles on dénombrait 2 morts subites par famille, soit au total 13 morts subites dont 12 masculines.

- La taille du sous-groupe d'apparentés de notre étude : elle était plus importante (41 % de la population étudiée) que dans celle de Priori et al. [34] (35 % de la population étudiée), le pourcentage d'apparentés n'était pas précisé dans l'étude de Brugada et al. [33]

2.2. Age de la population

Dans notre série l'âge moyen de la population totale (42 ± 15 ans) était similaire aux autres études. Par contre l'âge moyen de survenue des arrêts cardio-respiratoires était plus élevé (45 ± 11 ans) : il était de 33 ± 13 ans dans la série de Priori et al. et de 41 ± 16 ans dans celle de Brugada et al. Mais, le registre de Priori et al. comportait des morts subites du nourrisson puisque l'âge minimum d'événement était de 2 mois. La mort subite du nourrisson est un vaste sujet de discussion, avec

probablement une composante multifactorielle. La définition du syndrome de Brugada est clinique mais aussi électrocardiographique et dans ces conditions, bien que dans une des familles de syndrome de Brugada répertoriée dans notre étude le fils d'un des patients atteints soit décédé subitement à 5 semaines, il n'a pas été inclus dans le registre. Il s'agissait pourtant d'une famille pour laquelle une mutation dans *SCN5A* a été identifiée et le nouveau né était porteur de cette mutation (diagnostic post-mortem). Sans enregistrement électrocardiographique, ni tracé de fibrillation ventriculaire, la relation syndrome de Brugada et mort subite de ce nourrisson reste hypothétique.

De plus, il est difficile de comparer l'âge des différents sous-groupes de patients, symptomatiques ou asymptomatiques au moment de l'inclusion, d'une étude à l'autre car ces sous-groupes ne sont pas strictement identiques. Priori et al. ont défini leurs sous-groupes en fonction des événements survenus entre la naissance et le dernier suivi alors que Brugada et al. ainsi que notre équipe avons distinguer les individus symptomatiques des asymptomatiques en fonction des événements survenus entre la naissance et l'inclusion.

3. Caractéristiques cliniques

3.1. Circonstances de survenue des manifestations

Les événements, syncopes ou arrêts cardio-respiratoires, avant inclusion étaient survenus le plus souvent au repos et 2 des arrêts étaient nocturnes. Les troubles du rythme nocturnes peuvent parfois passer inaperçus, d'autant que les accès de fibrillation peuvent être brefs et de résolution spontanée. L'amélioration des fonctions et de la capacité de mémoire des défibrillateurs automatiques implantables permet d'obtenir des électrogrammes endocavitaires et donc de dépister tout événement rythmique même en l'absence de choc. Ainsi, 92 % des chocs reçus par 2 des patients de notre étude, porteurs d'un défibrillateur, ont été délivrés entre 18 heures et 6 heures. Pour l'un des patients seulement 12 % d'événements ont nécessité un choc. Dans une étude portant sur 12 patients atteints d'un syndrome de Brugada et porteurs d'un défibrillateur, Matsuo et al. [36] avaient mis en évidence que 28 des 30 épisodes de troubles du rythme ventriculaire (93,3 %) enregistrés étaient survenus entre 18 heures et 6 heures du matin.

Ces résultats témoignent de l'influence du système nerveux autonome qui a été démontrée expérimentalement sur des préparations perfusées de myocarde ventriculaire droit canin [49] (Cf chapitre II – paragraphe 4.2.) et par des tests pharmacologiques (injection d'acétylcholine) chez l'homme [53]. Ils laissent aussi supposer que nous sous-estimons probablement le pourcentage d'événements rythmiques chez les patients atteints de syndrome de Brugada, non porteurs de moniteur ECG implantable. L'utilisation d'appareil type Reveal™ pourrait se discuter chez les patients asymptomatiques afin de dépister d'éventuels troubles du rythme.

3.2. Facteurs associés

Chez 5 patients symptomatiques, un facteur potentiellement favorisant était associé à la perte de connaissance : consommation excessive de boissons alcoolisées, de cannabis, hypokaliémie. De plus, un des diagnostics de syndrome de Brugada a été porté sur un ECG enregistré dans un contexte d'hyperthermie.

3.2.1. L'hypokaliémie

L'hypokaliémie peut induire un allongement de l'intervalle QTc et donc favoriser la survenue d'une tachycardie ventriculaire type torsade de pointe [79]. Cependant, son effet arythmogène est plus marqué s'il existe une cardiopathie sous-jacente [80]. L'hypokaliémie à 2,9 mmol/L, retrouvée à l'admission chez l'un des patients hospitalisé pour syncope, n'était pas associée à un allongement de l'intervalle QTc (QTc < 440 ms en post-critique). Ce patient a présenté des récidives de troubles du rythme de type fibrillation ventriculaire, par contre aucune torsade de pointe n'a été enregistrée. L'autre patient dont la kaliémie était aussi à 2,9 mmol/L, probablement d'origine iatrogène (traitement par corticothérapie pour une bronchite asthmatiforme), avait été pris en charge pour une mort subite. L'intervalle QTc était allongé sur l'électrocardiogramme post-réanimation (QTc = 471 ms), toutefois l'aspect électrocardiographique était typique d'un ECG de syndrome de Brugada. Cet ECG s'est quasiment normalisé à distance (normalisation de la repolarisation et de l'intervalle QTc) mais les modifications ont pu être reproduites après injection de flécaïnide, confirmant ainsi le diagnostic.

La responsabilité de l'hypokaliémie dans l'induction de troubles du rythme ventriculaire a été rapportée par Araki et al. [81] chez un patient atteint d'un syndrome de Brugada.

L'hypokaliémie pourrait majorer le déséquilibre de la balance entre courant entrant et courant sortant, au profit du courant sortant, lors de la phase 1 de repolarisation. Le courant Ito est dépendant de la concentration potassique extra-cellulaire (potentiel d'équilibre des canaux potassiques), une hypokaliémie induirait une majoration de ce courant sortant.

3.2.2. L'alcool

Une consommation éthylique excessive avait déjà été suspectée de favoriser des troubles du rythme chez le patient atteint de syndrome de Brugada [31]. Des arythmies auriculaires mais aussi ventriculaires secondaires à une consommation alcoolique aiguë, sans cardiopathie sous-jacente, ont été décrites par plusieurs auteurs [82, 83].

Les mécanismes d'action de l'alcool sur la repolarisation ventriculaire et l'induction d'arythmies sont discutés :

- L'alcool entraînerait un allongement de la conduction intra-auriculaire et ventriculaire (consommation chronique surtout) responsable d'une hyperexcitabilité [84]. Cette hyperexcitabilité pourrait constituer le trigger d'un trouble du rythme plus soutenu chez le patient atteint de syndrome de Brugada.
- Il pourrait faire intervenir le système neurovégétatif par activation du système sympathique [85] mais dans le cas du syndrome de Brugada cette stimulation est théoriquement bénéfique. L'association alcool et activation vagale post-prandiale pourrait aussi participer au déclenchement d'arythmies.
- Une consommation alcoolique excessive peut perturber le métabolisme glucidique et être responsable d'une hypoglycémie. Nogami et al. [86] ont montré que l'administration combinée de glucose et d'insuline était associée à une élévation du point J et du segment ST chez des patients atteints de syndrome de Brugada. Ces modifications n'étaient cependant pas directement corrélées aux variations de concentrations de glucose ni de potassium. De plus, il a été démontré que la densité du courant Ito était diminuée chez le rat diabétique [87], sous l'action de l'insuline la densité de ce courant était normalisée. Ces résultats témoignent de l'influence du métabolisme glucidique et de l'insulinosécrétion sur la repolarisation ventriculaire, peut-être via le courant Ito. Tout facteur modulateur de ce métabolisme (exemple : l'alcool) participerait à une aggravation du gradient électrique transmural ventriculaire chez les patients atteints de syndrome de Brugada et donc favoriserait la survenue de troubles du rythme.

3.2.3. Le cannabis

L'intoxication à la cocaïne pourrait mimer l'aspect électrocardiographique typique du syndrome de Brugada [42]. Par contre, il n'y a pas dans la littérature de données concernant les effets potentiels du cannabis sur ce syndrome. Au niveau cardiovasculaire cette substance a un effet vasospastique et bêta-stimulant [88, 89], ce dernier effet étant à priori bénéfique dans le cas du syndrome de Brugada. La syncope présentée par l'un des patients de notre série pourrait être liée à l'association alcool - cannabis et n'avoir aucun lien avec le syndrome dont il était atteint. Cependant, comme pour toute syncope chez un patient à risque, il est toujours difficile d'établir une relation de causalité sans preuve électrocardiographique.

3.2.4. L'hyperthermie

Le diagnostic de syndrome de Brugada a été fait dans un contexte de douleurs thoraciques et d'hyperthermie en rapport avec une pyélonéphrite chez l'un des patients asymptomatiques. Le bilan morphologique cardiaque était strictement normal et le diagnostic a été confirmé, à distance de l'épisode fébrile, par un test à la flécaïnide positif. Ce patient était porteur d'une mutation dans le gène *SCN5A* (R225W). La fièvre peut induire les modifications électrocardiographiques typiques du syndrome de Brugada [90, 91], elle peut aussi être un facteur déclenchant de troubles du rythme [92, 93]. L'hyperthermie accentuerait le déséquilibre de la balance courant entrant – courant sortant.

Expérimentalement Dumaine et al. [73] ont montré l'influence de la température sur l'inactivation de canaux sodiques en présence d'une mutation de type T1620M. Chez l'oocyte de Xénope, la mutation (hétérozygote) T1620M sur la sous-unité alpha du canal sodique s'accompagne :

- A température ambiante : d'une réactivation plus rapide du canal et donc d'une augmentation du courant sodique.
- A 32°C : d'une accélération de la cinétique de développement de l'inactivation et d'un allongement de l'état d'inactivation. Il en résulte une réduction du courant sodique.

La température modifie l'expression d'un type donné de mutation dans le gène *SCN5A*. Elle pourrrait moduler l'expression d'autres mutations dans ce même gène ou dans d'autres gènes potentiellement impliqués dans le syndrome [94]. Dans la littérature il n'est pas précisé si les patients, pour lesquels l'hyperthermie a été un facteur révélateur de la maladie, étaient porteurs d'une mutation dans *SCN5A*. Ces résultats montrent la nécessité de tester différentes conditions expérimentales lors des études d'électrophysiologie portant sur des modèles avec une mutation soit dans *SCN5A*, soit dans un autre gène potentiellement lié au syndrome de Brugada.

Quel que soit le facteur associé, nos connaissances sur la physiopathologie du syndrome de Brugada sont encore trop limitées pour établir une relation de causalité entre ce facteur et un événement. Toutefois, à titre préventif il pourrait être conseiller aux patients atteints de traiter précocement tout épisode fébrile, d'éviter toute intoxication alcoolique aiguë et de prévenir une hypokaliémie.

4. Modalités diagnostiques

4.1. Diagnostic positif d'ECG type Brugada

Dans notre étude, 53 patients avaient un électrocardiogramme de base positif selon les critères prédéfinis : aspect de bloc de branche droite associé à un sus-décalage du segment ST ≥ 2 mm. Cependant cette définition de positivité est très discutable. L'analyse de la méthodologie des études déjà publiées montre l'existence de différences concernant les paramètres permettant d'établir le diagnostic positif d'électrocardiogramme type Brugada, en particulier sur l'aspect du sus-décalage du segment ST :

- Alings et al. [31] : positivité de l'ECG si sus-décalage ≥ 1 mm dans les dérivations précordiales V1, V2, V3.
- Brugada et al. [33] : présence d'une onde r' avec une élévation du point J d'au moins 2 mm et un sus-décalage convexe du segment ST en V1,V2 ou V3.
- Priori et al. [34] : positivité de l'ECG si sus-décalage ≥ 2 mm dans les dérivations précordiales V1, V2, V3, aspect convexe ou en selle.

Ces distinctions ont des conséquences d'une part sur la prévalence estimée de la maladie et d'autre part sur la détermination des marqueurs de risque d'événement rythmique. Dans un rapport de consensus, trois types d'électrocardiogramme ont été décrits par la Société Européenne de Cardiologie en 2002 [8]. Seul le type 1 est considéré comme caractéristique d'un ECG de type Brugada. Les types 2 et 3 n'ont pas de valeur diagnostique. Par contre l'évolution d'un ECG de type 2 ou 3 vers un type 1 lors d'un test de provocation permet de conclure : ECG type Brugada. Il faut souligner que le terme de syndrome de Brugada n'est possible que lorsque cet ECG typique est associé à un des critères suivants : fibrillation ventriculaire documentée, tachycardie ventriculaire polymorphe de résolution spontanée, antécédent de mort subite familiale (âge < 45 ans), apparenté avec ECG de type 1, stimulation ventriculaire programmée positive, syncope ou respiration stertoreuse nocturne.

Cette classification paraît simple d'un premier abord, mais elle occulte de nombreux paramètres :

- Le patient atteint d'un syndrome de Brugada présente fréquemment un ECG fluctuant dans le temps [17]. Les modifications sont souvent plus typiques immédiatement après un trouble du rythme et donc parfois méconnues lorsque l'ECG est fait à distance. L'aspect de la repolarisation est aussi influencé par le système nerveux autonome, l'hospitalisation et l'effet blouse blanche pourraient minorer les modifications par activation du système sympathique.

- L'aspect convexe ou concave du segment ST peut exister sur un même tracé mais dans des dérivations différentes. Dans notre étude l'aspect convexe ou en selle du segment ST est celui qui correspond au territoire où le sus-décalage était maximal. Les dérivations précordiales V1, V2, V3 sont souvent celles où le sus-décalage est le plus marqué.

- Le sus-décalage n'est parfois significatif que dans les dérivations inférieures ou précordiales hautes [11, 13]. Or, dans le rapport de consensus seules les modifications dans les dérivations précordiales droites ont une signification. Dans notre série 2 des patients inclus avaient un ECG de type Brugada uniquement dans les dérivations inférieures à l'état basal et 21 autres patients avaient un ECG typique uniquement dans les dérivations précordiales hautes lors du test pharmacologique.

Dans notre série, le diagnostic de positivité d'un électrocardiogramme était basé sur au moins 2 avis spécialisés. Il ne s'agissait pas d'une lecture en aveugle et l'analyse était effectuée en connaissance du dossier. Il existe donc un biais, notre conclusion a pu être influencée par la notion de syndrome de Brugada familial, en particulier pour les électrocardiogrammes douteux.

4.2. Test pharmacologique

Les 2 antiarythmiques de classe I utilisés pour les tests pharmacologiques étaient l'ajmaline et la flécaïnide pour lesquels nous n'avons pas fait de distinctions. L'ajmaline, bien que de classe IA, a des propriétés électrophysiologiques proches des classes IC. Ces 2 antiarythmiques ont montré leurs effets sur la repolarisation dans les syndromes de Brugada [56]. L'intérêt de l'ajmaline est sa demi-vie courte, après injection le maximum d'activité est obtenu en 3 minutes et la durée d'activité est de 30 minutes ; la flécaïnide atteint un pic plasmatique 10 minutes après l'injection mais sa demi-vie est de 14 heures. Ainsi la durée de surveillance rythmique post-test est plus courte avec l'ajmaline. Dans les conditions actuelles de disponibilité limitée de lits avec monitorage rythmique, cet argument incite à l'utiliser préférentiellement l'ajmaline, même si son obtention est plus difficile.

Bien que très utile le test pharmacologique présente des limites :

- Ajmaline et flécaïnide peuvent induire des modifications électrocardiographiques même chez un sujet à priori sain. Ces molécules provoquent un élargissement de l'intervalle QRS et une élévation du segment ST. Cependant, des études, comparant leurs effets chez des individus atteints par rapport à des individus contrôles, montrent que ces modifications sont significativement plus marquées chez les individus atteints [12, 15, 56].

- Le test est parfois négatif et il n'entraîne pas de majoration du sus-décalage. Trois des 53 patients qui avaient un ECG positif de base de type 1 n'ont pas eu de modifications de cet ECG lors du test. Nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'examen de référence nous permettant de déterminer avec certitude la sensibilité ou la spécificité de ce test. Les chiffres proposés par les principales équipes sont contradictoires. Sensibilité et spécificité seraient de 100 % pour Brugada et al. [33] alors que la sensibilité ne serait que de 71 % pour Priori et al. [34]. Pour cette dernière équipe les chiffres de spécificité ne sont pas indiqués mais elle serait inférieure à 100 % puisque la flécaïnide a induit un sus-décalage significatif du segment ST chez des patients ayant un QT long congénital

type LQT3 [95]. Ces estimations sont basées sur des résultats génétiques qui constituent ainsi le « gold standard » diagnostique. Or, *SCN5A* est le seul gène décrit dans le syndrome de Brugada à l'heure actuelle et il est impliqué chez moins de 30 % des patients, cette analyse est donc très restrictive. Par ailleurs la variabilité d'expression phénotypique d'une même mutation dans un même gène, qui sera développée dans le chapitre sur l'analyse génétique, remet en cause ce type de raisonnement.

- L'ajmaline et la flécaïnide sont des antiarythmiques, ils ont comme tous les antiarythmiques de classe I des propriétés arythmogènes et peuvent être inducteurs de troubles du rythme ventriculaire [96]. Dans ces conditions comment interpréter les tachycardies ventriculaires survenues lors de ces tests et quelle attitude thérapeutique adoptée ? Dans notre étude, les 2 patients, chez qui un trouble du rythme a été enregistré lors du test pharmacologique, n'ont pas été pris en charge de la même façon. Ils étaient tous les 2 asymptomatiques. Celui qui a développé une fibrillation avait 40 ans et a eu un défibrillateur automatique. Le second avait 70 ans et la stimulation ventriculaire était négative, l'indication du défibrillateur n'a pas été retenue. D'autres auteurs ont rapporté des cas similaires d'arythmies ventriculaires type tachycardie ventriculaire soutenue et monomorphe secondaire à l'injection d'ajmaline [97] ou fibrillation suite à l'injection de flécaïnide [98]. Dans notre analyse et les 2 cas rapportés, la tachycardie ventriculaire a été précédée d'un élargissement du QRS et d'une majoration du sus-décalage du segment ST. Ces modifications sont aussi retrouvées à proximité d'un événement rythmique spontané chez les patients atteints de syndrome de Brugada. En accentuant l'hétérogénéité de la repolarisation les antiarythmiques utilisés favoriseraient les réentrées de phase 2.

- L'interprétation du test peut être difficile dans certains cas, exemple des individus II-1 et IV-1 de la famille 3 de notre étude dont les tests étaient considérés comme douteux. Le sus-décalage peut être à la limite de la significativité, l'aspect du segment ST est convexe de part et d'autre de la ligne de base sans sus-décalage vrai. Une lecture des ECG en double aveugle serait très utile dans ces situations.

5. Marqueurs de risque d'événement dans le syndrome de Brugada

5.1. Intérêt de rechercher des marqueurs de risque

Le syndrome de Brugada est une pathologie qui peut mettre en jeu le pronostic vital. La seule thérapeutique actuelle qui a fait la preuve de son efficacité est l'implantation d'un défibrillateur automatique. Dans notre série un défibrillateur automatique a été implanté chez 37 patients. Le défibrillateur a fait la preuve de son utilité chez 3 d'entre eux (8,1 %). Pour 2 de ces patients on dénombre 25 chocs cumulés, donc potentiellement « 25 morts subites » évitées. Le taux de prévention d'une mort subite par l'implantation du défibrillateur varie d'une étude à l'autre, de 19 à 46 % [65, 99, 32]. Le défibrillateur automatique assure une protection contre la mort subite par trouble du rythme ventriculaire et permet aussi une stimulation antibradycardique. Toutefois, le risque de complications n'est pas nul : complications liées à l'implantation de tout défibrillateur [100], complications psychologiques [101], thérapeutiques inappropriées [102]. Par ailleurs, les défibrillateurs ne préviennent pas la survenue des orages rythmiques, cas rapportés dans notre série mais aussi dans la littérature [103, 104].

Le développement de thérapeutiques médicamenteuses aurait un intérêt majeur, mais aucune molécule n'a fait l'objet d'études randomisées :

- Amiodarone et bêta bloquants seraient inefficaces et potentiellement délétères [53, 99, 105].
- La quinidine est un antiarythmique de classe I mais elle a un effet dépresseur du courant potassique et des propriétés anticholinergiques. Elle serait bénéfique pour le patient [106] et est recommandée par l'équipe de Belhassen [107, 108].
- L'isoprénaline [109] et plus récemment un inhibiteur de la phosphodiestérase, le cilostazol [110], ont montré leur intérêt lors des orages rythmiques.

Toutes ces alternatives thérapeutiques restent à approfondir, seules des études multicentriques randomisées permettront de démontrer formellement l'intérêt de telle ou telle molécule. Cependant la mise en place de ces essais nécessite au préalable l'élaboration d'un arbre décisionnel concernant les indications d'implantation de défibrillateurs. Ces indications pourraient être basées sur l'identification de marqueurs de risque de mort subite chez les patients atteints. Mais quels sont ces marqueurs ?

5.2. Série présentée

Notre série ne comptait que 6 patients symptomatiques au cours du suivi (suivi moyen de 25 ± 15 mois) et seulement 4 avaient fait un trouble du rythme ventriculaire authentifié (3,2 % de l'effectif total). Trois de ces 4 patients étaient symptomatiques à l'inclusion. Ces troubles du rythme y compris les fibrillations ventriculaires pouvaient être brefs et spontanément résolutifs comme nous l'a montré l'analyse de la mémoire du défibrillateur d'un des patients. Ce dernier ressentait parfois une sensation de malaise en per-critique mais cela n'était pas systématique. Dans ces conditions il est possible que des patients asymptomatiques non porteurs de défibrillateurs développent des troubles du rythme silencieux. Par ailleurs, 2 des patients identifiés après une mort subite récupérée, mais avec de graves séquelles neurologiques, n'étaient pas porteurs de défibrillateurs. Même dans des structures médicalisées un malaise minime peut passer inaperçu, puisque ces 2 patients n'avaient pas les moyens de les exprimer. Il est donc probable que le taux de survenue d'arythmies ventriculaires ait été minimisé. En raison du faible effectif de patients avec événement rythmique prouvé (mort subite récupérée ou fibrillation avec syncope ou fibrillation traitée par le défibrillateur), 5 à l'inclusion et 4 au cours du suivi, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses statistiques fiables sur les facteurs prédictifs d'arrêt cardiaque, ni sur les facteurs prédictifs de récidive d'arythmie ventriculaire. Cependant nous avons comparé le groupe des patients symptomatiques, à l'inclusion et/ou au dernier suivi, avec celui des patients asymptomatiques. Antécédent familial de mort subite, positivité de l'ECG à l'état basal ou de l'exploration électrophysiologique à l'état basal, durée des intervalles AH et HV, variation des intervalles PR, QRS, QTc et du sus-décalage du segment ST au test pharmacologique, aucun de ces paramètres ne permettait de différencier ces 2 groupes avec des durées de suivi sensiblement les mêmes.

Par contre, même si la différence n'était pas statistiquement significative il existait une prédominance masculine chez les symptomatiques, cette prédominance était retrouvée dans les morts subites familiales.

5.3.3. Antécédent de mort subite familiale

Dans la série A un antécédent de mort subite familiale était plus souvent retrouvé chez les patients asymptomatiques, mais ces patients avaient tous été identifiés lors d'enquêtes familiales, il y avait donc un biais. Dans cette série A comme dans la série B un antécédent familial de mort subite n'était pas un facteur prédictif d'événement rythmique.

5.3.4. Electrocardiogramme positif à l'état basal

Dans la série A, l'électrocardiogramme était plus souvent anormal à l'état basal dans le groupe symptomatique à l'inclusion ($p < 0,0001$). Cette positivité de l'ECG à l'état basal n'était un facteur prédictif d'événement rythmique que dans le groupe asymptomatique. Dans la série B la positivité d'un électrocardiogramme à l'état basal était un facteur de risque d'événement ($p < 0,001$) mais uniquement en analyse univariée, ce n'était pas un facteur indépendant en analyse multivariée.
Par contre, dans cette série l'association d'une histoire de syncope avec un ECG de base positif constituait un facteur indépendant y compris après ajustement par le sexe, l'histoire familiale de mort subite, la présence d'une mutation dans le gène *SCN5A*.
Le caractère fluctuant de l'électrocardiogramme et la normalisation transitoire de l'ECG (40% des cas [112]) est un facteur limitant de cette stratification du risque.

Dans une étude plus récente, une équipe japonaise [113] a montré que sur un ECG de surface un sus-décalage du segment ST $\geq$ 0,18 mm en V2 associé à une durée de l'onde S $\geq$ 0,008 en V1 avait une valeur prédictive positive (à posteriori) d'antécédent de fibrillation ventriculaire de 100 %, la valeur pronostique de survenue d'arrêt cardiaque n'était pas précisée. La faisabilité de cette analyse est discutable : des mesures aussi précises du sus-décalage du segment ST sur un ECG standard sont quasiment impossibles, les ECG sont fluctuant dans le temps. L'utilisation de systèmes de cartographie de surface [16] pourrait nous aider à affiner notre diagnostic en partie subjectif, la mise en place de telles techniques en particulier pour des enquêtes familiales paraît très ambitieuse.

5.3.5. L'exploration électrophysiologique

a) Fonction sino-auriculaire

L'exploration de la fonction sino-auriculaire n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints de syndrome de Brugada. Poutant, le taux de fibrillation auriculaire chez ces patients est élevé [21, 22, 23]. Le déclenchement spontané d'une arythmie auriculaire lors des explorations endocavitaires n'était pas un critère colligé dans notre étude, cependant il semblerait que les patients avec syndrome de Brugada aient une hypervulnérabilité auriculaire. Une analyse complète et systématique de cette fonction sino-auriculaire pourrait confirmer ou infirmer cette hypothèse. Elle serait d'autant plus justifiée que les troubles du rythme supraventriculaire représentent un problème thérapeutique (contre-indication aux antiarythmiques) et qu'ils sont la cause de chocs inappropriés chez les patients porteurs de défibrillateurs.

b) Conduction auriculo-ventriculaire

La mesure de l'intervalle HV n'était pas un facteur étudié dans les séries publiées en 2002. Cependant dans une précédente étude Brugada et al. [114] avaient analysé la conduction auriculo-ventriculaire. Ils s'étaient plus particulièrement intéressés à la mesure de l'intervalle HV, la conduction nodale étant très sensible à l'influence du système nerveux autonome. L'intervalle HV n'était pas différent entre les sous-groupes de patients asymptomatiques (48 ± 11 ms), et symptomatiques (54 ± 13ms si antécédent de syncope, 49 ± 11 ms si antécédent d'arrêt cardiaque). Par contre l'intervalle HV était plus long chez les patients asymptomatiques devenus symptomatiques au cours du suivi que chez les patients restés asymptomatiques. Dans le sous-groupe des patients symptomatiques il n'y avait pas de différence de durée de l'intervalle HV selon la survenue ou non de récidive d'événement.

c) Stimulation ventriculaire programmée

Dans la série A, la positivité d'une stimulation ventriculaire était un facteur prédictif de :

- récidive d'événement rythmique chez les sujets symptomatiques, quel que soit le symptôme à l'inclusion (mort subite ou syncope) ;
- survenue d'événement rythmique chez les sujets asymptomatiques.

Dans la série B, l'induction d'une arythmie ventriculaire lors de la stimulation ventriculaire n'était pas un facteur prédictif d'événement rythmique.
Le nombre de patients ayant eu une stimulation ventriculaire était plus élevé dans la série A (252 patients) que B (86 patients), et la puissance des tests statistiques est donc probablement supérieure.

Ces résultats contradictoires sur la valeur pronostique de la stimulation s'ajoutent à ceux concernant la sensibilité et la spécificité de cet examen. Il faut souligner que les termes sensibilité et spécificité d'une stimulation ventriculaire se réfèrent à un événement donné, qui peut être différent d'une étude à l'autre : il peut s'agir de la sensibilité de survenue d'événement après l'inclusion ou tout au long du suivi si l'on considère comme T_0 la date de naissance.

Les principales études concernant la stimulation ventriculaire ont montré les résultats suivants :

- Brugada et al. [114] : la valeur prédictive positive de la stimulation, c'est-à-dire le pourcentage de risque de survenue d'un arrêt cardiaque au cours du suivi (à partir de l'inclusion) était de 13 % chez les asymptomatiques mais de 73 % chez les symptomatiques, la valeur prédictive négative était excellente dans les 2 groupes (respectivement 99 % et 93,5 %). Ces résultats correspondent au sous-groupe de patients de la série A qui avaient eu une stimulation (252 patients).

- Priori et al. (série B) : la valeur prédictive concernait non plus les arrêts cardiaques post-inclusion mais l'ensemble des événements de la naissance

au dernier suivi. La valeur prédictive négative restait excellente (92 %) pour une stimulation avec 2 extrastimuli, elle diminuait à 82 % avec 3 extrastimuli. La valeur prédictive positive était médiocre quel que soit le nombre d'extrastimuli (< 15 %).

- Gasparini et al. [115] : ils ont montré que les patients atteints d'un syndrome de Brugada avaient une stimulation ventriculaire programmée plus souvent positive que des sujets contrôles. L'intérêt de cette étude repose sur deux points : la mise en évidence du manque de reproductibilité de cet examen et l'influence du protocole utilisé sur les résultats de sensibilité et spécificité. Seulement 82 % des patients inductibles lors de la première stimulation (14/17 patients) ont eu une $2^{ème}$ stimulation positive, les stimulations négatives concernaient des patients asymptomatiques et n'ont pas été contrôlées en raison de leur refus. La sensibilité de l'examen (probabilité d'induire une arythmie chez un patient symptomatique à l'inclusion) était de 100 %, la spécificité (probabilité de ne pas induire une arythmie chez un patient asymptomatique) était de 25 %. Le protocole de stimulation, identique pour tous les patients, était relativement agressif puisque dans 78 % des cas le couplage était court, inférieur à 200 ms. Cette agressivité était, pour les auteurs, justifiée par l'existence d'une période réfractaire plus courte chez les « sujets Brugada » (190 ± 14 ms) par rapport aux contrôles (232 ± 20).

- Eckardt et al. [116] : ils ont montré que la sensibilité de l'examen était liée au nombre d'extrastimuli (39 % des patients inductibles ont nécessité 3 extrastimuli), à l'intervalle minimal de couplage (66 % des événements ont été induits avec un intervalle inférieur à 200 ms), au site de stimulation (43 % étaient inductible uniquement dans l'infundibulum pulmonaire). La sensibilité maximale de la stimulation (positivité si symptômes à l'inclusion) était de 70 % avec une spécificité de 36 %. Au cours du suivi 4 patients, sur les 41 patients inductibles, ont eu un trouble du rythme soutenu, mais ils étaient symptomatiques à l'inclusion et avaient une indication à l'implantation d'un défibrillateur. Ces 4 patients étaient tous inductibles mais avec un intervalle de couplage très court, inférieur ou égal à 180 ms.

Ces résultats nous montrent la nécessité de privilégier la clinique, même si la symptomatologie est parfois douteuse, par rapport à l'électrophysiologie chez les patients symptomatiques non inductibles. Le patient de notre série qui a eu 42 épisodes de tachycardie ou fibrillation ventriculaire au cours du suivi avait une stimulation ventriculaire négative pour un intervalle de couplage entre les 2 derniers extrastimuli > 200 ms.

Au total, dans le syndrome de Brugada, il n'y a pas de corrélation évidente entre l'existence de symptômes à l'inclusion et la positivité d'une stimulation ventriculaire, la reproductibilité d'une stimulation n'est pas de 100 % et la valeur pronostique de la stimulation reste à démontrer. Des études utilisant des programmes de stimulation identiques sur des effectifs suffisamment importants et sur des périodes de suivi prolongées seront nécessaires avant de conclure définitivement. Un protocole a été proposé par la Société Européenne de Cardiologie : 2 sites de stimulation (apex du ventricule droit et infundibulum), au moins 3 cycles (600, 430, 330 ms), un intervalle de couplage minimal de 200 ms est conseillé.

De nombreuses interrogations persistent concernant le protocole optimal et la population à tester :

- Faut-il raccourcir l'intervalle de couplage comme le suggèrent certains auteurs [115, 116] ?

- Faut-il utiliser des agents pharmacologiques lors de la stimulation ? L'isoprénaline ne semble pas indiquée, même si dans notre étude un patient a eu une stimulation positive seulement après administration d'isoprénaline. Une stimulation sous antiarythmique type ajmaline ou flécaïnide peut être positive alors qu'elle était négative à l'état basal (un cas dans notre étude, 2 cas sur 2 tests dans l'étude de Priori et al. [65]). Mais quelle est la valeur de cette réponse ? De même que doit on conclure d'une stimulation positive à l'état basal et négative sous quinidine [107, 108] ?

- Même si à l'heure actuelle un patient symptomatique est systématiquement implanté, il paraît souhaitable de maintenir dans le bilan la réalisation d'une stimulation ventriculaire pour guider notre conduite future. En cas de symptômes douteux et chez les patients asymptomatiques avec histoire familiale de mort subite il est conseillé de réaliser cette stimulation [8]. Pour ces derniers patients il est difficile de guider notre attitude thérapeutique avec les résultats de la stimulation : les valeurs prédictives de cet examen sont moyennes, il existe des discordances concernant la valeur prédictive des antécédents familiaux de mort subite.

5.3.6. L'électrocardiogramme haute amplification

Un autre paramètre a été discuté par certains auteurs comme facteur pronostique, il s'agit de la mise en évidence de potentiels tardifs. La comparaison de ces études est souvent difficile car les méthodologies utilisées sont différentes, de même que les critères de positivité retenus. Seule une étude, portant sur 33 patients, a montré l'existence d'un sur-risque d'événement (syncope ou mort subite) lorsque la recherche de potentiels tardifs était positive [117]. Dans les autres séries la présence de ces potentiels tardifs était prédictive de l'induction d'une arythmie ventriculaire lors de la stimulation ventriculaire [118, 119, 120]. Il paraît difficile d'en conclure que ces potentiels ont une valeur pronostique : ce sont des études sur un petit nombre de patients et la valeur pronostique de l'induction d'un trouble du rythme lors de la stimulation est encore très discutée. L'un des auteurs a d'ailleurs montré que même si les potentiels tardifs étaient plus fréquents chez les patients symptomatiques et inductibles, la survenue d'événements au cours du suivi n'étaient pas corrélés à ces potentiels tardifs [118].

La signification de ces potentiels tardifs positifs est aussi discutée :

- Pour Kanda et al. [118] l'association potentiels tardifs positifs et allongement de l'intervalle HV, chez les patients inductibles, signifierait que l'induction d'une arythmie ventriculaire est liée à la sévérité des anomalies de conduction et que par conséquent le syndrome de Brugada pourrait être secondaire à une anomalie de conduction au niveau de l'infundibulum pulmonaire. Cette théorie a été reprise par Nagase et al. [58], ils suggèrent qu'il existerait une anomalie structurale du myocarde épicardique de l'infundibulum pulmonaire. Cette théorie remettrait en cause celle soutenue par les principales équipes dont celle de Charles Antzelevitch [59].

- Pour Ikeda et al. [117] il n'y aurait pas de corrélation entre la présence des potentiels tardifs et la durée de l'intervalle HV.

La recherche de potentiels tardifs est une technique séduisante car non invasive. Par contre, son utilité dans le syndrome de Brugada reste encore à démontrer. Comme

pour l'exploration électrophysiologique son intérêt ne pourra être évalué que si les protocoles et les critères de positivité sont uniformes d'une équipe à l'autre.

5.4. Facteurs prédictifs et attitude thérapeutique

Ces différents résultats témoignent de la difficulté pour établir un arbre décisionnel thérapeutique selon le statut du patient. Les différentes propositions sont les suivantes.

5.4.1. Présence de symptômes

Le risque de survenue d'un nouvel événement si le patient a eu une mort subite est de 62 % pour Brugada et al. et 30 % pour Priori et al., il est respectivement de19 et 33 % pour ces mêmes équipes si le patient a eu une syncope. Dans notre série les patients paraissent moins sévères, ceux inclus suite à une mort subite récupérée n'ont eu aucune récidive d'événement, 3 de ceux qui avaient un antécédent de syncope à l'inclusion (22 patients) ont eu un événement soit 13,6 %. Cependant notre étude était basée sur la survenue d'événements postérieurs à l'inclusion, or l'un des patients inclus suite à une syncope avait comme antécédent une mort subite récupérée 3 ans auparavant. De plus la durée de suivi conditionne ces résultats puisque les récidives d'événements peuvent être très à distance du premier épisode : la durée de suivi était plus longue pour Brugada et al. et Priori et al. (respectivement 33 ± 39 mois et 34 ± 44 mois) que pour notre étude (25 ± 15 mois).
Une actualisation annuelle de nos registres est indispensable pour déterminer le taux d'événements au cours du suivi. De plus notre population était moins souvent symptomatique à l'inclusion, or la présence de symptômes et surtout de symptômes avec un ECG de base positif est associée à un sur-risque de troubles du rythme. Cette différence avec les autres séries est liée au nombre plus élevé de patients inclus suite à une enquête familiale, c'est-à-dire au nombre de sujets apparentés souvent asymptomatiques (41 % dans notre série, 35 % dans la série de Priori et al.).

A l'heure actuelle l'attitude thérapeutique retenue est la suivante :

- Antécédents de mort subite : l'indication d'implantation est retenue [8].

- Antécédents de syncope : indication formelle d'implantation pour Brugada et al. [33] quel que soit l'aspect de l'électrocardiogramme ; indication formelle pour Priori et al. [34] seulement si l'électrocardiogramme de base est positif, très discutable sinon (ECG de base normal et syncope : groupe à risque faible).

- Dans tous les cas : pour Belhassen et al. [108] une alternative médicamenteuse par quinidine est proposée au patient si la stimulation ventriculaire est négative sous traitement, sous réserve d'une observance et d'un suivi rapproché et après information du patient.

5.4.2. Absence de symptômes

Pour ce groupe l'attitude est beaucoup plus discutée.

- Asymptomatiques avec ECG de base positif : pour Priori et al comme pour Brugada et al. il s'agit d'un groupe à risque intermédiaire, 14 % des patients ont eu un arrêt cardiaque au cours du suivi, dont 6 après la 4ème année de suivi pour Brugada et al. D'où l'importance des registres et la nécessité de réactualiser nos connaissances de façon périodique. Pour ce groupe, l'attitude thérapeutique n'a pas fait l'objet de consensus. Brugada et al. proposent une stimulation ventriculaire, si elle est positive l'indication d'implantation d'un défibrillateur est retenue. Mais il n'y a pas de risque nul puisque la valeur prédictive négative de la stimulation dans ce groupe n'est pas de 100 %. Dans tous les cas : pour Belhassen et al. une alternative médicamenteuse par quinidine est proposée au patient si la stimulation ventriculaire est négative sous traitement, sous réserve d'une observance et d'un suivi rapproché et après information du patient.

- Asymptomatique et ECG de base normal : le risque est faible mais non nul pour Priori et al (5 % d'événements à 4 ans). Une exploration pourrait être réalisée en présence d'antécédents familiaux de mort subite [8] mais cette attitude est discutable puisque ce paramètre n'a pas de valeur pronostique. Il est conseillé d'être rassurant avec le patient, un suivi peut être proposé mais avec quelle fréquence ? Tout événement, même un malaise lipothymique, devrait faire l'objet de nouvelles explorations.

Quel que soit le statut du patient les traitements antiarythmiques de classe I (autres que la quinidine) et les antidépresseurs tricycliques doivent être contre-indiqués. Le rôle potentiellement pro-arythmogène de l'hyperthermie doit nous inciter à conseiller aux patients d'utiliser rapidement des antipyrétiques s'ils ont de la fièvre. L'identification d'un sujet atteint doit conduire à une enquête familiale, car elle peut permettre de dépister des sujets à risque intermédiaire voir élevé.

Un élément important n'a pas été évoqué jusqu'à présent : la génétique. Que peut-on attendre d'une analyse génétique ? Les patients porteurs de mutations dans *SCN5A* ont-ils un phénotype différent qui permettrait d'orienter le diagnostic voire la prise en charge ? Quelle attitude à avoir face aux patients qui ont une mutation mais qui ne l'expriment pas et sont donc porteurs silencieux (phénotype normal même après test de provocation) ?

6. Résultats et intérêt de l'analyse génétique

6.1. Résultats

Dans notre série de 122 patients, 29,5 % des patients inclus avaient une mutation dans le gène *SCN5A* : 27,4 % des propositus et 34 % des apparentés. La plus importante série de patients atteints de syndrome de Brugada, dans laquelle données cliniques et génétiques sont répertoriées, est celle de Priori et al. publiée en 2002 [34] : 42 % des patients inclus étaient porteurs d'une mutation dans *SCN5A* soient 21,5 % des propositus et 80 % des apparentés.
Seul le statut génétique des propositus est comparable d'une étude à l'autre. En effet, le pourcentage de patients porteurs d'une mutation dans *SCN5A* dans les sous-groupes d'apparentés est dépendant de plusieurs paramètres qui expliquent la différence entre nos 2 séries. L'équipe de Priori a considéré comme atteint du syndrome tout apparenté porteur d'une mutation dans *SCN5A* même en l'absence de signes cliniques et/ou électrocardiographiques. L'inclusion de ces individus « porteurs silencieux » (13 des apparentés de l'étude) est très discutable car :

- La définition du syndrome de Brugada est une définition électro-cardiographique et non génétique.

- Dans les enquêtes familiales, les enfants dont les parents ont un phénotype normal (pas de syndrome de Brugada), y compris après test de provocation, n'ont pas d'explorations ; sauf s'il s'agit d'enfants de parents phénotypiquement sains mais porteurs d'une mutation dans *SCN5A*.

- Dans notre série la pénétrance de la maladie dans les familles de syndrome de Brugada non lié au gène *SCN5A* n'était pas complète, un enfant dont les parents sont phénotypiquement sains peut avoir un test à la flécaïnide positif. Un des patients de notre étude a été identifié lors d'une enquête familiale de syndrome de Brugada non lié à *SCN5A*, le propositus de cette famille était un cousin paternel. Or le père ce patient (oncle du propositus) n'a pas été inclus dans l'étude puisqu'il était phénotypiquement sain même après test de provocation. A noter que ce patient a été dépisté

fortuitement car il a été vu en consultation avant son père pour des raisons pratiques, il n'aurait pas eu de consultation si son père avait été vu en première intention. L'arbre généalogique de cette famille figure en annexe 3. Comme dans les familles de syndrome de Brugada lié à une mutation dans *SCN5A*, il y a dans les familles de syndrome de Brugada non lié à ce gène des individus « porteurs silencieux » par non-pénétrance, ces individus peuvent être des transmetteurs obligatoires. Ils sont difficiles à identifier car nous ne connaissons pas le ou les autres gènes impliqués et les enquêtes familiales ne peuvent être exhaustives.

Dans ces conditions dans l'équipe de Priori le taux de patients atteints de syndrome de Brugada lié à une mutation dans *SCN5A* serait surestimé.
A contrario notre équipe sous-estimerait le pourcentage de patients atteints du syndrome et porteurs d'une mutation dans *SCN5A* en privilégiant les enquêtes familiales dans les familles où le gène *SCN5A* a été exclu. En effet l'unité de recherche clinique cardiovasculaire de Nantes travaille en collaboration avec l'unité INSERM U533 (Laboratoire de physiopathologie et pharmacologie cellulaires et moléculaires). Notre objectif actuel est d'identifier d'autres gènes impliqués dans le syndrome de Brugada par une méthode de génétique inverse, d'analyse de liaison haplotypique. Ce type d'analyse n'est possible que si l'on dispose de grandes familles avec plusieurs membres atteints et répartis sur plusieurs générations. Des enquêtes familiales approfondies sont donc indispensables.

Dans notre équipe, le pourcentage légèrement plus élevé de propositus porteurs d'une mutation dans *SCN5A* pourrait être secondaire à la technique utilisée pour dépister les mutations. En effet, la sensibilité de détection des mutations de la DHPLC (98 %) est un peu supérieure à celle de la SSCP (< 95 %).

Au total quelle que soit l'étude, 20 à 30 % des patients phénotypiquement atteints de syndrome de Brugada sont porteurs de mutation dans *SCN5A*.

6.2. Analyse phénotype–génotype

Elle se limite à la comparaison des patients phénotypiquement atteints d'un syndrome de Brugada et porteurs d'une mutation dans le gène *SCN5A* avec ceux phénotypiquement atteints d'un syndrome de Brugada mais non porteurs d'une mutation dans le gène *SCN5A*.

6.2.1. Critères non distinctifs

Dans notre série, sexe, âge, antécédent de mort subite, nombre de patients symptomatiques avant et/ou après le diagnostic, nombre de patients avec un ECG positif à l'état basal ne différaient pas selon le statut génétique. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Smits et al. [64] en 2002 sur une série de 77 patients dont 29,8 % étaient porteurs d'une mutation. Dans cette série, le nombre de patients symptomatiques à l'inclusion était plus important que dans la nôtre : 48 patients soit 62,3 % contre 26 patients soit 21,3 %. Les apparentés, généralement asymptomatiques, avaient été exclus de l'étude.

6.2.2. Critères distinctifs

a) Analyse de la conduction à l'ECG de base et par voie endocavitaire

A l'état de base, certains critères pourraient orienter le clinicien vers l'existence ou l'absence d'une mutation. En effet, nous avons mis en évidence que les intervalles PR et QRS étaient plus longs chez les patients qui avaient une mutation ($p < 0,001$), les intervalles RR et QTc n'étaient pas différents. Dans l'étude de Smits et al., seul l'intervalle PR était significativement plus long dans le groupe de patients porteurs d'une mutation. La plus petite taille de la population dans l'étude de Smits peut expliquer l'absence de différence significative pour le paramètre « durée de l'intervalle QRS » entre les individus porteurs ou non d'une mutation. D'autant qu'à l'exploration électrophysiologique (78 patients dans notre série, 46 patients dans celle de Smits et al.) l'intervalle HV était plus long chez les patients qui avaient une mutation ($p < 0,001$), quelle que soit l'étude. Le ralentissement de la conduction intraventriculaire chez les patients porteurs d'une mutation peut s'expliquer par la

mise en jeu des canaux sodiques dans la propagation du potentiel d'action. La vitesse de conduction de l'onde de dépolarisation qui permet la propagation du potentiel d'action est proportionnelle à la variation du potentiel d'action en fonction du temps $(dV/dt)_{max}$, laquelle est déterminée par l'ouverture des canaux sodiques [121].

A partir de ces résultats, Smits et al. ont établi des courbes ROC (Receiver operating characteristics) pour déterminer quelles mesures des intervalles PQ et HV étaient les plus discriminantes pour distinguer un patient génétiquement atteint (porteur d'une mutation) d'un patient non génétiquement atteint. Les valeurs seuil les plus discriminantes ainsi déterminées étaient de 210 ms pour l'intervalle PQ et 60 ms pour l'intervalle HV. Un intervalle PQ ≥ 210 ms permet de prédire que l'existence d'une mutation dans le gène *SCN5A* du patient avec une sensibilité de 48 % et une spécificité de 98 % ; un intervalle HV ≥ 60 ms permet de le prédire avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 82 %. Cependant la méthodologie utilisée pour établir ces valeurs seuil est discutable : l'échantillon était de petite taille, les groupes de patients porteurs ou non d'une mutation étaient de tailles inégales, l'aspect des courbes ROC n'était pas harmonieux. De plus, le choix de l'intervalle PQ comme paramètre prédictif de la présence ou non d'une mutation semble assez mal approprié. En effet, cet intervalle, comme l'intervalle AH, est le reflet de la conduction nodale ; il est donc sous l'influence de facteurs autres que la mutation dans le gène *SCN5A*, en particulier le système nerveux autonome. La détermination d'une valeur seuil de l'intervalle HV et plus simplement de l'intervalle QRS pourrait à l'avenir nous aider à orienter la recherche génétique en particulier si d'autres gènes impliqués dans le syndrome de Brugada sont retrouvés.

b) Tests pharmacologiques

Dans notre série, les intervalles PR et QRS pré et post-test étaient plus longs dans le groupe de patients porteurs d'une mutation ($p < 0,001$). La hauteur du sus-décalage du segment ST pré- et post-test, la variation des intervalles PR, QRS et la variation de hauteur du segment ST n'étaient pas différentes selon le statut génétique. Ces résultats ne sont pas strictement identiques à ceux de Smits et al. : seule la mesure de l'intervalle PQ était différente avant le test, après le test les intervalles PQ et QRS ainsi que l'allongement du QRS étaient plus longs dans le groupe des patients

porteurs d'une mutation. Dans notre série, les différences de mesure des intervalles PR et QRS retrouvées à l'état basal persistent après administration de flécainide ou d'ajmaline et ces molécules ont la même influence sur le profil évolutif de l'électrocardiogramme quel que soit le statut génétique.
L'hypothèse proposée par Smits et al. qui suggéraient que le blocage des canaux sodiques serait plus marqué quand les canaux fonctionnels étaient moins nombreux au préalable (allongement plus important du QRS dans le groupe de patients porteurs d'une mutation) est donc remise en cause par notre étude. D'autant que les résultats retrouvés par Smits et al. pourraient s'expliquer par un nombre plus important d'individus avec un ECG positif à l'état basal dans le groupe de patients non porteurs d'une mutation (donnée non précisée dans la publication) : nous avons montré que les patients avec un ECG de base positif avaient une augmentation moins importante de l'intervalle QRS sous l'effet d'un antiarythmique, mais aussi une élévation moins importante du segment ST. Ce dernier aspect n'a cependant pas été constaté dans l'étude de Smits.
Ces données devront être réévaluées sur de plus grands échantillons, en utilisant des analyses multivariées pour déterminer le caractère indépendant des paramètres.

Lors du test pharmacologique 2 individus ont présenté un trouble du rythme ventriculaire soutenu dans notre série. Ces 2 patients étaient porteurs d'une mutation dans le gène *SCN5A*. Dans une étude récente, Gasparini et al. [115] ont aussi constaté un nombre plus élevé d'événements rythmiques lors des tests de provocation chez les patients porteurs d'une mutation dans *SCN5A* (43 % versus 7 %). La taille des échantillons ne permettait pas de conclure à un sur-risque significatif de troubles du rythme sous flécaïnide ou ajmaline chez les patients génétiquement atteints (analyse statistique peu fiable). Ces résultats incitent cependant à être vigilants lors de la réalisation des tests pharmacologiques, en particulier chez les individus porteurs d'une mutation dans *SCN5A*.

c) Stimulation ventriculaire programmée

Les résultats de cet examen ne permettent pas de séparer les patients en fonction de leur statut génétique quelle que soit la série.

d) Pronostic

La présence ou l'absence de mutation n'est pas un facteur prédictif d'événement ni dans l'étude de Priori et al., ni dans celle de Smits et al. Nous n'avons pas pu réaliser ce type d'analyse car le nombre d'événements au cours du suivi était trop petit. Toutefois, aucun des 4 patients ayant eu un trouble du rythme ventriculaire authentifié au cours du suivi n'était porteur d'une mutation.

6.3. Syndrome de Brugada et gène *SCN5A*

6.3.1. Pénétrance de la maladie

A l'heure actuelle, la notion de pénétrance du syndrome de Brugada est uniquement basée sur l'étude des sujets porteurs d'une mutation dans le gène *SCN5A*. Cette notion repose par ailleurs sur l'affirmation que la mutation dans *SCN5A* est bien responsable du syndrome.

Dans notre étude, l'analyse de 4 familles de syndrome de Brugada lié à *SCN5A* a montré une pénétrance du syndrome chez les individus porteurs d'une mutation de 40,6 %. Ce calcul de pénétrance est soumis à de nombreux biais : les sujets douteux étaient considérés comme phénotypiquement non atteints ; certains individus en raison de leur âge, trop jeune ou au contraire trop âgé, n'ont pas eu de test de provocation, les enquêtes familiales n'étaient pas exhaustives. Autant de facteurs pouvant sous-estimer ou au contraire surestimer la pénétrance.

Priori et al. rapportaient une pénétrance de 16 % dans une étude portant sur 4 familles, les pénétrances pour chaque famille prise individuellement étaient de 50 %, 25 %, 12,5 % et 12,5 % [65]. Dans cette étude, seuls les individus qui avaient un ECG de base positif étaient considérés comme atteints. Dans la dernière série rapportée par cette même équipe [34] la pénétrance était de 71,7 % dans le sous-groupe de patients qui avaient une mutation dans *SCN5A* et qui avaient eu des explorations complètes (test de provocation inclus).

Ces résultats nous permettent de conclure que la pénétrance du syndrome de Brugada est incomplète, mais toute estimation globale de cette pénétrance reste erronée. De multiples paramètres peuvent biaiser le calcul de cette pénétrance. La

détermination de la pénétrance ne sera fiable que lorsque nous disposerons de critères diagnostiques dont la sensibilité et la spécificité seront proches de 100 %. Une meilleure compréhension de la physiopathologie pourrait nous aider dans cette démarche.

Dans nos 4 familles de syndrome de Brugada lié à une mutation dans *SCN5A*, plus de la moitié des patients atteints génétiquement (59,4 %) avaient des troubles de conduction systématisés de degrés divers, avec à minima un allongement de l'intervalle PR. Ces résultats sont concordants avec les résultats des analyses phénotype-génotype qui montraient des allongements plus marqués des intervalles PR et HV chez les patients qui avaient une mutation. Mais ils témoignent aussi de la variabilité d'expression des mutations dans le gène *SCN5A*, y compris au sein d'une même famille. Il existe en effet des relations étroites entre les 3 pathologies suivantes : syndrome de Brugada, syndrome du QT long congénital et formes familiales de troubles de conduction.

6.3.2. Syndrome de Brugada – troubles conductifs et *SCN5A*

Dans la famille 3 de notre étude, la pénétrance du syndrome de Brugada était seulement de 11,1 %, par contre 77,8 % (propositus + 6 apparentés) des individus porteurs de la mutation IVS22+2 T→C dans *SCN5A* avaient des troubles de conduction. L'individu II-3 a bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque et le propositus utilise la fonction stimulation antibradycardique de son défibrillateur. La mutation IVS22+2 T→C, identifiée dans cette famille, avait été mise en évidence par l'équipe de génétique de l'unité INSERM U533 de Nantes [122] dans une famille de bloc auriculo-ventriculaire recrutée par notre équipe de recherche clinique en 1999. Après une enquête généalogique approfondie cette famille a pu être reliée à la famille 3. De plus Kyndt et al. [123] ont rapporté au sein d'une même famille la double expression syndrome de Brugada et/ou troubles conductifs chez les patients porteurs de la mutation G1408R dans le gène *SCN5A*. Les troubles conductifs peuvent concerner tous les systèmes de conduction. En effet le propositus de la famille 3 a des troubles de conduction auriculo-ventriculaire et une dysfonction sinusale avec des pauses de plus de 6 secondes au Holter ECG ainsi que des accès de fibrillation auriculaire. L'existence d'une dysfonction sinusale associée à une

arythmie supraventriculaire (flutter auriculaire) avait été retrouvée chez un autre patient de notre registre. Il était lui aussi porteur d'une mutation dans *SCN5A* de type délétion (del G3816). Sa mère, elle aussi génétiquement atteinte, avait un syndrome de Brugada et une dysfonction sinusale.

6.3.3. Syndrome de Brugada – syndrome du QT long et *SCN5A*

D'autres auteurs ont décrit l'association syndrome de Brugada et syndrome du QT long congénital chez des patients d'une même famille porteurs d'une mutation dans *SCN5A* [9, 10]. En outre, un même patient peut présenter à des temps différents l'un ou l'autre des phénotypes. Ce type d'observation a été décrit chez l'homme mais aussi expérimentalement en particulier pour la mutation 1795insD. Veldkamp et al. [124] ainsi que Clancy et al. [10] ont pu montrer expérimentalement que l'expression de cette mutation était un phénomène fréquence dépendant : à fréquence rapide le phénotype serait de type Brugada alors qu'à fréquence lente il serait de type LQT3. Il existerait, pour la composante lente de l'inactivation des canaux sodiques, une forme intermédiaire. Celle-ci pourrait intervenir pour des durées de dépolarisation plus courtes que pour la forme lente habituelle. A fréquence rapide, la forme intermédiaire serait facilitée induisant une réduction du courant sodique. A fréquence lente, la récupération de l'inactivation serait facilitée, il y aurait une augmentation du courant sodique et donc un allongement du potentiel d'action. Par ailleurs, l'hétérogénéité de répartition des canaux responsables du courant Ito participerait aussi à ces anomalies. Le courant Ito est moins important dans les cellules M, il existerait à ce niveau des courants sodiques tardifs non contrebalancés par le courant Ito et responsables de l'allongement du potentiel d'action. A fréquence lente les canaux sodiques mutés auraient une disponibilité plus importante en rapport avec une récupération complète de l'inactivation lente. A fréquence rapide le phénomène inverse serait observé. Ces mécanismes électrophysiologiques sont très complexes et pourraient faire l'objet de nouvelles modifications. Cependant, ce profil particulier du mutant 1795insD remet en cause les théories initiales : les troubles du rythme et les morts subites sont plus fréquents au repos dans le syndrome de Brugada. Il est possible que dans ce cas particulier les morts subites au repos ne soient pas liées à une fibrillation ventriculaire mais à une torsade de pointe voire à une dysfonction sinusale. En effet, des dysfonctions sinusales sévères ont été retrouvées chez des

patients porteurs de la mutation 1795insD, ces patients avaient par ailleurs un phénotype de type Brugada et/ou LQT3 [125]. L'implantation de stimulateurs cardiaques chez certains de ces patients a permis de prévenir des morts subites non pas secondaires à une tachycardie mais à une bradycardie extrême. Cependant l'implantation de stimulateurs cardiaques dans le syndrome de Brugada serait aussi être bénéfique en prévenant les épisodes de bradycardie qui favorisent la survenue de tachycardies ventriculaires [126]. L'accélération de la fréquence cardiaque diminuerait le courant Ito, le temps de récupération des canaux impliqués dans ce courant étant allongé pour des fréquences rapides.

Ainsi pour certaines mutations dans *SCN5A* la frontière entre syndrome de Brugada, du QT long (LQT3) mais aussi dysfonction sinusale est très étroite voire absente. Les causes de mort subite chez les patients porteurs de ces mutations peuvent être radicalement opposées.

La réponse au test pharmacologique de certains individus atteints d'un syndrome du QT long (type LQT3) renforce cette théorie d'un chevauchement (« overlap ») entre les différents syndromes. Ainsi, deux équipes ont montré que lors du test pharmacologique, chez des patients atteints d'un syndrome du QT long type LQT3, l'intervalle QT était plus court et il y avait un sus-décalage du segment ST (ECG type Brugada) [95, 127].

Au total le mode d'expression des mutations dans le gène *SCN5A* pourrait être lié :

- Au type de mutation, avec des facteurs modulateurs différents : fréquence cardiaque, température.
- A la localisation préférentielle des canaux mutés : retentissement différent dans l'épicarde ou les cellules M, dans la paroi ventriculaire ou les tissus de conduction type nœud sinusal ou auriculo-ventriculaire.

6.3.4. Rôle discuté de *SCN5A* dans le syndrome de Brugada

Le lien entre syndrome de Brugada et gène *SCN5A* existe mais les exemples précédents sont la preuve que nos connaissances sont encore limitées. De plus, il est possible que le rôle du gène *SCN5A* et donc du canal sodique ne soit qu'un rôle secondaire dans le syndrome de Brugada.
En effet, dans les familles 1 et 2 de notre étude, 2 patients avaient un syndrome de Brugada mais n'avaient pas la mutation retrouvée chez le propositus. Ces 2 patients avaient en plus une conduction normale à la différence des propositus et des autres sujets atteints phénotypiquement et génétiquement.
Dans ces cas particuliers deux hypothèses sont possibles :

- Le syndrome de Brugada n'est pas lié à *SCN5A* mais à un autre gène. Les mutations dans le gène *SCN5A* pourraient moduler l'expression d'une mutation dans un autre gène codant pour un canal ionique ou une sous-unité régulatrice d'un canal mais aussi pour une protéine impliquée dans l'adressage à la membrane des sous-unités d'un canal (nécessaire à son fonctionnement) voire une protéine impliquée dans la structure des jonctions communicantes type connexines. Les troubles de conduction parfois associés au syndrome de Brugada seraient par contre la conséquence de la mutation dans *SCN5A*. La pénétrance plus élevée des troubles conductifs par rapport à celle du syndrome de Brugada, dans des familles dont les membres sont porteurs d'une mutation dans *SCN5A*, renforce cette hypothèse.

- Le syndrome de Brugada, bien que considéré comme une maladie rare, est la conséquence de mutations dans des gènes différents et ces mutations pourraient coexister au sein d'une même famille voire d'un même individu. Dans le syndrome du QT long des sujets hétérozygotes composites ont déjà été identifiés : ils sont porteurs d'une mutation dans un gène impliqué dans le QT long héritée de leur père et d'une autre mutation dans un autre gène lui aussi impliqué dans le QT long congénital mais héritée de leur mère [128]. Ainsi, l'hétérogénéité génétique du syndrome de Brugada pourrait être plus importante que nous le

supposions. L'expression de la maladie pourrait être variable selon le gène impliqué (relation phénotype-génotype) et elle pourrait être modulée par l'expression d'autres gènes. Une étude par haplotypage a été réalisée dans le laboratoire de l'unité INSERM U533 sur 3 familles différentes de syndrome de Brugada non liée à *SCN5A* mais avec un phénotype proche. L'analyse de liaison, sur ces 3 familles en parallèle, portant uniquement sur les sujets atteints avec certitude, n'a pas permis de mettre en évidence de locus lié à la maladie, commun aux sujets atteints d'une même famille mais aussi commun aux sujets atteints des 3 familles. Deux gènes au moins sont donc impliqués dans le syndrome de Brugada de ces 3 familles. Préalablement à cette étude nous avions exclu, pour ces 3 familles, le 2ème locus du syndrome de Brugada localisé sur le chromosome 3 (3p22-25). Tous ces résultats constituent la preuve de l'hétérogénéité génétique de cette maladie.

VI. CONCLUSION

Le syndrome de Brugada a fait l'objet de multiples publications en 10 ans. Cette pathologie suscite d'autant plus d'intérêt qu'elle peut mettre en jeu le pronostic vital et qu'à l'heure actuelle seul un traitement préventif, par l'implantation d'un défibrillateur automatique, existe.

Notre étude, qui portait sur 122 patients atteints de syndrome de Brugada, a confirmé la prédominance masculine de cette maladie. Des facteurs potentiellement favorisant de troubles du rythme ventriculaire ont pu être identifiés : ce sont l'hypokaliémie, l'intoxication alcoolique aiguë, l'intoxication au cannabis, l'hyperthermie. L'intérêt de ces derniers résultats réside dans la prévention : il serait souhaitable de conseiller aux patients atteints du syndrome d'éviter toute consommation excessive d'alcool ou de cannabis, de surveiller leur kaliémie et de traiter précocement toute hyperthermie.

Par contre, contrairement à certaines séries nous n'avons pas pu identifier de marqueurs démographiques, cliniques, électrocardiographiques ou électrophysiologiques prédictifs d'événement rythmique ou de mort subite. La petite taille de l'échantillon, la durée du suivi et le nombre peu élevé d'événements au cours du suivi ne permettaient pas la réalisation d'études de survie fiables sur le plan statistique. Ce faible taux d'événements pendant le suivi témoigne cependant du caractère moins péjoratif du pronostic de cette pathologie que ne le laissaient supposer les études précédentes.

Par ailleurs, cette étude a montré que le gène *SCN5A* n'était impliqué dans le syndrome de Brugada que dans moins de 30 % des cas (27,4 % des propositus). Il existe une hétérogénéité génétique dans cette pathologie. La mise en évidence d'une corrélation phénotype–génotype pourrait nous aider à orienter les enquêtes génétiques lorsque de nouveaux gènes de la maladie auront été identifiés. Les patients porteurs d'une mutation dans *SCN5A* ont en effet des intervalles PR, QRS, AH et HV plus longs que les patients non porteurs. La présence d'une mutation n'a par contre aucune incidence sur le pronostic de la maladie.

Les conséquences des mutations dans le gène *SCN5A* chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada ne sont pas clairement définies comme nous l'a montré l'analyse détaillée de 4 familles de syndrome de Brugada lié à une mutation dans *SCN5A*. Le gène *SCN5A* pourrait être impliqué dans les anomalies de conduction constatées chez certains patients mais il pourrait n'avoir qu'un rôle secondaire de gène modulateur dans le syndrome de Brugada lui-même. D'autre part la frontière

entre troubles de conduction, syndrome de Brugada et syndrome du QT long paraît quasi inexistante quand certains types de mutation dans la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque sont identifiés.

Les nombreuses questions encore non élucidées sur ce syndrome devraient être à l'origine de plusieurs autres programmes de recherche dans les années à venir. Les progrès génétiques sur ce syndrome reposent sur des analyses type analyse de liaison sur des grandes familles atteintes. Ce type d'analyse est conditionné par un phénotypage rigoureux d'où l'intérêt de registres cliniques avec recrutement multicentrique et analyse en double aveugle des ECG voire des dossiers complets des malades. D'autant que le diagnostic même de syndrome de Brugada est de plus en plus discuté. La distinction entre syndrome de Brugada et ECG de type Brugada paraît essentielle. Certains auteurs [129].soulignent que sans cette distinction, la prévalence du syndrome serait équivalente à la prévalence de l'ECG type Brugada et donc proche de celle du VIH.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Formulaires de consentement et d'information remis au patient participant à une étude génétique.

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE

ENQUETE GENETIQUE SUR UNE MALADIE CARDIAQUE FAMILIALE

« Variabilité phénotypique génétique et fonctionnelle des BAV progressifs et du syndrome de Brugada : localisation et identification de nouveaux gènes »

de Madame, Monsieur (nom, prénom).....
Adresse :.....

Le Docteur ..... m'a proposé de participer à une enquête génétique sur une maladie cardiaque dont je suis atteint(e) ou un des membres de ma famille. Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. J'ai reçu et j'ai bien compris les informations contenues dans le formulaire d'information qui m'a été remis.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans le formulaire d'information.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'accepte de faire don d'un prélèvement sanguin à des fins de recherche et je consens au recueil, à la saisie et au traitement des données contenues dans mon dossier médical par des personnes tenues au secret professionnel. Les données qui me concernent resteront strictement **confidentielles**. Je n'en autorise la consultation qu'aux personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'organisateur, le Professeur H. Le Marec, et éventuellement à un représentant des autorités de Santé. Je pourrai à tout moment demander à être retiré de la recherche et à cette fin les données concernant mon dossier devront être détruites.

Conformément à la loi Informatique et Libertés, je peux exercer mon droit d'accès aux données qui me concernent par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

En accord avec les articles L 209-9, L209-17 R 2039 à R2046 du code de la santé publique, les personnes participant à cette étude seront inscrits sur le fichier national des personnes qui se prêtent à des études biomédicales sans bénéfice individuel direct et j'aurai la possibilité de vérifier auprès du titulaire de l'autorisation de lieu de recherches ou du ministre chargé de la santé de l'exactitude des données me concernant présentes dans le fichier et de la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R2045 du code de la santé publique.

Je respecte la période la période d'exclusion au cours de laquelle je ne pourrai pas participer à une autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct.

L'assurance responsabilité civile contractée par le CHU de Nantes est conforme au texte en vigueur (loi du 27 Juillet 1994).

Je suis informé(e) que les résultats des recherches envisagées n'ont pas de retombées immédiates qui concerneraient ma santé. Les résultats de ces recherches n'étant pas interprétables au niveau individuel, ils ne me seront pas communiqués. Je pourrai par contre demander que les résultats de l'étude me soient expliqués.

Cette étude a été validée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la recherche Biomédicale N°2 Régions des Pays de la Loire siégeant à Nantes en date du .....

Date et signature de l'investigateur ou de la personne qui le représente :

Signature

FORMULAIRE D'INFORMATION
SUR L'ENQUETE GENETIQUE D'UNE MALADIE CARDIAQUE FAMILIALE
« Variabilité phénotypique génétique et fonctionnelle des BAV progressifs et du syndrome de Brugada : localisation et identification de nouveaux gènes »
Syndrome de Brugada

Madame, Monsieur,

Le syndrome de Brugada est une entité clinique nouvelle, décrite en 1992 par P et J Brugada. Il comprend des anomalies de l'électrocardiogramme sous la forme d'un retard de la conduction intraventriculaire (surtout à droite) et d'une anomalie de la repolarisation caractérisée par un sus décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites, ainsi que des troubles du rythme ventriculaire sous la forme de tachycardies ventriculaires polymorphes ou de fibrillations ventriculaires responsables de syncopes ou de mort subite. Les anomalies de l'électrocardiogramme sont très caractéristiques, cependant elles peuvent être variables, parfois d'un jour à l'autre, ce qui a amené à proposer un test diagnostic chez les personnes suspectes d'être atteintes. Ce test consiste à injecter un médicament (Ajmaline ou Flécaine) qui révèle les anomalies de l'électrocardiogramme des patients atteints de ce syndrome.

Le problème majeur est le risque de survenue d'un accident de mort subite par fibrillation ventriculaire. Ces accidents surviennent essentiellement au repos, assez souvent la nuit. Actuellement, ce risque est encore difficile à évaluer, il n'est en effet pas certain que tous les patients porteurs de ces anomalies électrocardiographiques aient le même risque évolutif.

Ce syndrome, initialement décrit à partir de cas isolés, s'est révélé être héréditaire dans de nombreux cas.

Le premier gène en cause a été identifié par l'équipe de Jeffrey Towbin au Baylor College of Medecine à Houston (USA). Il s'agit du gène SCN5A codant pour le canal sodique cardiaque responsable de la transmission de l'influx électrique dans le cœur. Différentes mutations ont déjà été retrouvées mais au total, les résultats de notre équipe, comme ceux d'autres équipes dans le monde, montrent que SCN5A n'est pas le seul gène qui puisse être responsable de cette maladie. Globalement SCN5A serait responsable d'environ 20 à 30 % des cas de syndrome de Brugada. Les autres gènes en cause sont encore inconnus, et il est nécessaire de développer les enquêtes génétiques familiales pour identifier les autres gènes impliqués. L'identification des différents gènes est en effet importante, car on ne comprend pas encore très bien le mécanisme à l'origine des troubles du rythme graves des patients atteints du syndrome de Brugada.

Actuellement il n'existe pas de traitement dont l'efficacité certaine ait été prouvée, la prise en charge des personnes atteintes du syndrome de Brugada reste donc difficile. Le seul traitement certainement efficace est la mise en place d'un défibrillateur implantable qui a pour objectif d'envoyer un choc électrique en cas de fibrillation ventriculaire, il prévient ainsi la mort subite mais n'empêche pas la survenue des troubles du rythme. La plupart des équipes s'interrogent sur la nécessité de l'implantation d'un défibrillateur chez tous les patients porteurs de l'anomalie, il est en effet possible que cela ne soit pas nécessaire chez certains sujets. Il commence à apparaître des données, encore limitées, qui font penser que certains patients ne devront avoir qu'une simple surveillance clinique. Seule l'accumulation des données des différentes équipes travaillant sur ce syndrome permettra dans l'avenir de préciser les modalités de prise en charge adaptées à chaque patient. Ces données m'ont été clairement décrite par le médecin investigateur.

Vous avez bien voulu participer à une enquête génétique dans le cadre du syndrome de Brugada, dont vous, ou éventuellement d'autres membres de votre famille, êtes atteint(s).

Les principaux points de cette enquête sont les suivants :

- la réponse aux questions posées par un médecin afin de recueillir vos antécédents médicaux,
- un examen clinique cardiovasculaire avec auscultation et prise de la tension artérielle,
- la réalisation d'un électrocardiogramme, examen indolore qui enregistre l'activité électrique de votre cœur,
- La réalisation d'un test à la flécaïne, qui consiste à injecter progressivement un médicament (la flécaïne) et à surveiller les éventuelles modifications de votre électrocardiogramme afin de rechercher des anomalies électrocardiographiques si elles ne sont pas présentes à l'état de base,
- la réalisation d'une prise de sang d'environ 20 ml destinée à extraire de vos cellules sanguines l'acidedésoxyribonucléique (ADN) qui constitue la mémoire de notre patrimoine génétique.
- Actuellement, les données de l'électrocardiogramme et du test à la Flécaine sont les seules qui permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.
-Si le diagnostic de syndrome de Brugada est retenu, la prise en charge actuellement recommandée pour votre cas vous sera expliquée en détail par le médecin rythmologue qui vous prend s'occupe de vous.

Le but de cette enquête est de permettre l'analyse de l'ADN ainsi que des données cliniques et électrocardiographiques pour mieux comprendre et prévenir les complications de cette maladie. Toutes les données vous concernant sont, bien entendu, confidentielles et recueillies de façon anonyme.

Dans un certain nombre de cas, quand le gène en cause peut être identifié, la recherche peut déjà aider le médecin qui vous soigne à assurer une meilleure prise en charge de votre maladie et de votre famille.

Il est bien évident que si les examens révèlent que vous êtes atteints de ce syndrome, nous mettrons en place tous les moyens actuellement recommandés pour assurer une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée à votre cas.

Conformément à la loi Informatique et Libertés, je peux exercer mon droit d'accès aux données qui me concernent par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.

Cette étude a été validée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la recherche Biomédicale N°2 Régions des Pays de la Loire siégeant à Nantes en date du .....

Un exemplaire de ce document vous sera remis.

Vous remerciant de votre collaboration, nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en nos sentiments dévoués et les meilleurs.

Professeur H. LE MAREC

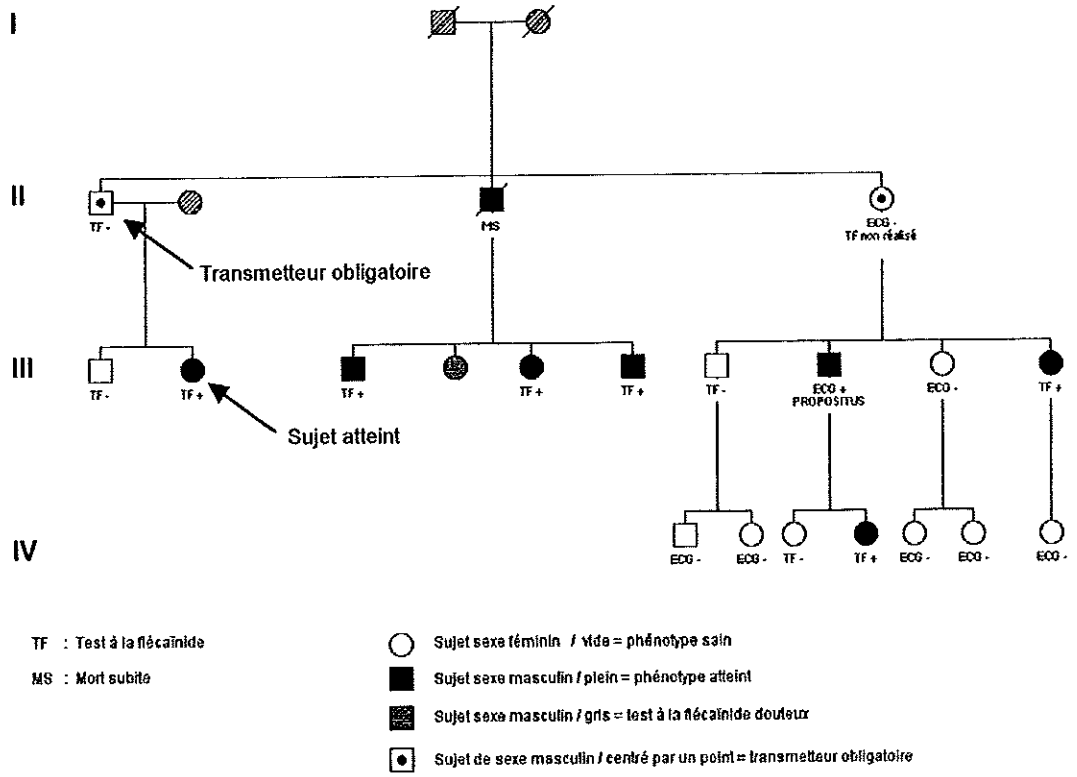
Annexe 2 : Code génétique

1ère base	2ème base				3ème base
	U	C	A	G	
U	UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu	UCU Ser UCC Ser UCA Ser UCG Ser	UAU Tyr UAC Tyr UAA Stop UAG Stop	UGU Tyr UGC Tyr UGA Stop UGG Trp	U C A G
C	CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu	CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro	CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln	CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg	U C A G
A	AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met	ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr	AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg	U C A G
G	GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val	GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala	GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu	GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly	U C A G

Code à une et trois lettres pour les acides aminés et le codon stop.

A	Ala	Alanine
C	Cys	Cystéine
D	Asp	Acide aspartique
E	Glu	Acide glutamique
F	Phe	Phénylalanine
G	Gly	Glycine
H	His	Histidine
I	Ile	Isoleucine
K	Lys	Lysine
L	Leu	Leucine
M	Met	Methionine
N	Asn	Asparagine
P	Pro	Proline
Q	Gln	Glutamine
R	Arg	Arginine
S	Ser	Sérine
T	Thr	Thréonine
V	Val	Valine
W	Trp	Tryptophane
X	Opa	Stop
Y	Tyr	Tyrosine

Annexe 3 : Famille de syndrome de Brugada non lié à *SCN5A*, dont les membres atteints phénotypiquement sont inscrits dans le registre.



TF : Test à la flécaïnide

MS : Mort subite

○ Sujet sexe féminin / vide = phénotype sain

■ Sujet sexe masculin / plein = phénotype atteint

▩ Sujet sexe masculin / gris = test à la flécaïnide douteux

⊡ Sujet de sexe masculin / centré par un point = transmetteur obligatoire

VIII.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, Mc Kenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001 ; 22(16) : 1374-450.

2 - 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(6) : 1391-6.

3 - 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(8) : 2595-600.

4 - Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. Lancet 2000 ; 355 : 808-9.

5 - Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. Am J Med Sci. 1953 ; 226 : 541-5.

6 - 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(6) : 1203-9.

7 - Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I, Perez Riera AR. Brugada syndrome : a decade of progress. Circ Res 2002 ; 91(12) : 1114-8. Review.

8 - Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Eur Heart J 2002 ; 23(21) : 1648-54.

9 - Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, van Langen IM, Tan-Sindhunata G, Bink-Boelkens MT, Van Der Hout AH, Mannens MM, Wilde AA. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. Circ Res 1999 ; 85(12) : 1206-13.

10 - Clancy CE, Rudy Y. Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes : a simulation study of mechanism. Circulation 2002 ; 105(10) : 1208-13.

11 - Takagi M, Toda I, Takeuchi K, Yoshikawa J. Utility of right precordial leads at higher intercostal space positions to diagnose Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2002 ; 25(2) : 241-2.

12 - Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. Eur Heart J 2001 ; 22(24) : 2290-6.

13 - Potet F, Mabo P, Le Coq G, Probst V, Schott JJ, Airaud F, Guihard G, Daubert JC, Escande D, Le Marec H. Novel Brugada SCN5A mutation leading to ST segment elevation in the inferior or the right precordial leads. J Cardiovasc Electrophysiol 2003 ; 14 : 200-3.

14 - Takagi M, Aihara N, Takaki H, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Kamakura S. Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior leads. J Cardiovasc Electrophysiol 2000 ; 11(8) : 844-8.

15 - Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome : clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. J Cardiovasc Electrophysiol 2000 ; 11(4) : 396-404.

16 - Bruns HJ, Eckardt L, Vahlhaus C, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Borggrefe M, Breithardt G, Wichter T. Body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome : right precordial ST segment variations and reverse changes in left precordial leads. Cardiovasc Res 2002 ; 54(1) : 58-66.

17 - Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Kamakura S. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 1998 ; 9(5) : 508-12.

18 - Barber MJ, Starmer CF, Grant AO. Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin. Evidence for two use-dependent binding sites. Circ Res 1991 ; 69(3) : 677-96.

19 - Rouleau F, Asfar P, Boulet S, Dube L, Dupuis JM, Alquier P, Victor J. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs : relationship to the Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2001 ; 12(1) : 61-5.

20 - Arita M, Surawicz B. Electrophysiologic effects of phenothiazines on canine cardiac fibers. J Pharmacol Exp Ther 1973 ; 184(3) : 619-30.

21 - Anzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. The Brugada syndrome. In : Camm AJ, editor. Clinical Approaches to tachyarrythmias. Armonk, NY : Futura, 1999.

22 - Itoh H, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Fujino N, Mabuchi H. Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiographic findings. Jpn Circ J 2001 ; 65(6) : 483-6.

23 - Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita ST, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2002 ; 40(8) : 1437-44.

24 - Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias : a novel association ? Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12(6) : 680-5.

25 - Tohyou Y, Nakazawa K, Ozawa A et al. A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population (in Japenese). Jpn J Electrocardiol 1995 ; 15 :223-6.

26 - 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(3) :771-4.

27 - 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(1) : 91-4.

28 - 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(3) : 765-70.

29 - Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998 ; 392(6673) : 293-6.

30 - Remme CA, Wever EF, Wilde AA, Derksen R, Hauer RN. Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. Eur Heart J 2001 ; 22(5) : 400-9.

31 - Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome : clinical data and suggested pathophysiological mechanism. Circulation 1999 ; 99(5) : 666-73.

32 - Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads : Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37(7) : 1916-20.

33 - 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(1) : 73-8.

34 - Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. Circulation 2002 ; 105(11) : 1342-1347.

35 - Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome : clinical, electrophysiologic and genetic aspects. J Am Coll Cardiol 1999 ; 33(1) : 5-15.

36 - Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, Taguchi A, Suyama K, Kamakura S, Shimomura K. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. Eur Heart J 1999 ; 20(6) : 465-70.

37 - Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G. Right bundle branch block, right precordial st-segment elevation, and sudden death in young people. Circulation 2001 ; 103(5) : 710-7.

38 - Tarin N, Farré J, Rubio JM. Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. Pacing Clin Electrophysiol 1999 ; 22 :1264-1266.

39 - Tomcsanyi J, Simor T, Papp L. Haemopericardium and Brugada-like ECG pattern in rheumatoïd arthritis. Heart 2002 ; 87 (3) : 234.

40 - Levine HD, Wanzer SH, Merrill JP. Dialyzable currents of injury in potassium intoxication resembling acute myocardial infarction or pericarditis. Circulation 1956 ; 13 : 29-36.

41 - Douglas PS, Carmichael KA, Palevsky PM. Extreme hypercalcemia and electrocardiographic changes. Am J Cardiol 1984 ; 54(6) : 674-5.

42 - Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutierrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrrhythmias after massive cocaine ingestion. J Electrocardiol. 2001 ; 34 (4) : 345-9.

43 - Bianco M, Bria S, Gianfelici A, Sanna N, Palmieri V, Zeppilli P. Does early repolarization in the athlete have analogies with the Brugada syndrome ? Eur Heart J 2001 ; 22(6) : 504-10.

44 - Members of the Sicilian Gambit. Antiarrythmic therapy : A pathophysiologic approach. Mt Kisco, NY. Futura 1994 : 13.

45 - Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation 1996 ; 93 : 372-79.

46 - 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(2 Pt 2) : H 548-61.

47 - Patel A, Getsos J. Osborn waves of hypothermia. N Engl J Med 1994 ; 380 (10) : 680.

48 - Sridharan MR, Horan LG. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. Am J Cardiol 1984 ; 54(6) : 672-3.

49 - Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. Circulation 1999 ; 100(15) : 1660-6.

50 - Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. Circulation 2002 ; 106(15) : 2004-11.

51 - Antzelevitch C. The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. J Cardiovasc Electrophysiol 2001 ; 12(2) : 268-72.

52 - Babuty D, Davy JM. Mécanismes cellulaires des arythmies cardiaques. Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux ; Médecine-Sciences Flammarion 2002 : 91-99.

53 - 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(5) : 1061-70.

54 - Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K,Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome : clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. J Cardiovasc Electrophysiol 2000 ; 11(4) : 396-404.

55 - Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, Kurita T, Taguchi A, Aihara N, Takaki H, Sunagawa K, Kamakura S. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2000 ; 11(12) : 1320-9.

56 - 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(5) : 510-5.

57 - Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schafers K, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Borggrefe M, Schober O, Breithardt G, Schafers M. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. Circulation 2002 ; 105(6) : 702-6.

58 - Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome : using the epicardial lead. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(12) :1992-5.

59 - Antzelevitch C. Late potentials and the Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(12) : 1996-9.

60 - Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Takamiya M. Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome : augmented localised wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography. Heart 2003 ; 89(2) : 169-74.

61 - Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 1998 ; 392(6673) : 293-6.

62 - Wang Q, Li Z, Shen J, Keating MT. Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel. Genomics 1996 ; 34(1) : 9-16.

63 - Levy-Nissenbaum E, Eldar M, Wang Q, Lahat H, Belhassen B, Ries L, Friedman E, Pras E. Genetic analysis of Brugada syndrome in Israel : two novel mutations and possible genetic heterogeneity. Genet Test 2001 ; 5(4) : 331-4.

64 - Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, Haverkamp W, Breithardt G, Escande D, Schulze-Bahr E, LeMarec H, Wilde AA. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome : electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. J Am Coll Cardiol 2002 ; 40(2) : 350-6.

65 - Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome : A prospective evaluation of 52 families. Circulation 2000 ; 102(20) : 2509-15.

66 - Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D, Le Marec H. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. Circulation 2001 ; 104(25) : 3081-6.

67 - Deschenes I, Baroudi G, Berthet M, Barde I, Chalvidan T, Denjoy I, Guicheney P, Chahine M. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. Cardiovasc Res 2000 ; 46(1) : 55-65.

68 - Balser JR. Structure and function of the cardiac sodium channels. Cardiovasc Res 1999 ; 42(2) : 327-38. Review.

69 - Tan HL, Bezzina CR, Smits JP, Verkerk AO, Wilde A. Genetic control of sodium channel function. Cardiovasc Res 2003 ; 57(4) : 961-73.

70 - Bezzina CR, Rook MB, Wilde AA. Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes. Cardiovasc Res 2001 ; 49 : 257-271.

71 - Baroudi G, Carbonneau E, Pouliot V. *SCN5A* mutation (T1620M) causing Brugada syndrome exhibits different phenotypes when expressed in Xenopus oocytes and mammalian cellls. FEBS Lett 2000 ; 467 : 12-16.

72 - Wang DW, Makita N, Kitabatake A, Balser JR, George AL Jr. Enhanced Na(+) channel intermediate inactivation in Brugada syndrome. Circ Res 2000 ; 87(8) : E37-43.

73 - Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. Circ Res 1999; 85(9) : 803-9.

74 - Charpentier F, Demolombe S. Transcriptome cardiaque des canaux ioniques. Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux ; Médecine-Sciences Flammarion 2002 : 65-82.

75 - Kuo HC, Cheng CF, Clark RB, Lin JJ, Lin JL, Hoshijima M, Nguyen-Tran VT, Gu Y, Ikeda Y, Chu PH, Ross J, Giles WR, Chien KR. A defect in the Kv channel-interacting protein 2 (KChIP2) gene leads to a complete loss of I(to) and confers susceptibility to ventricular tachycardia. Cell 2001 ; 107(6) : 801-13.

76 - Hengstenberg C, Charron P, Isnard R, Beckmann JS, Fetler L, Desnos M, Hagege A, Bouhour JB, Souriant G, Dubourg O, et al. Demonstration of a fifth locus implicated in familial hypertrophic cardiomyopathies. Arch Mal Coeur Vaiss 1994 ; 87(12) : 1655-62.

77 - Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA, Angelilli A, Villanueva F, McNamara DM, London B. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome : a novel gene locus on chromosome 3. Circulation 2002 ; 105(6) : 707-13.

78 - Brugada R., Roberts R. Brugada syndrome. Why are there multiple answers to a simple question ? Circulation. 2001 ; 104 : 3017-3019.

79 - Curry P, Fitchett D, Stubbes W, Kirkler W. Ventricular arrythmias and hypokalemia. Lancet. 1976 ; 2 : 231-233.

80 - Hannedouche T, Delgado A. Hypokalemia, hypomagnesemia and ventricular arrhythmia during diuretic treatment of arterial hypertension. Arch Mal Coeur Vaiss. 1988 ; 81(6) : 819-24.

81 - Araki T, Konno T, Itoh H, Ino H, Shimizu M. Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia. Circ J 2003 ; 67(1) : 93-5.

82 - Haissaguerre M, Fleury B, Le Metayer P, Gabinski C, Conri C, Couzigou P, Warin JF, Blanchot P. Arrhythmia in relation to acute alcoholic intoxication in the absence of obvious cardiopathy. Presse Med 1984 ; 13(28) :1723-6.

83 - Greenspon AJ, Schaal SF. The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. Ann Intern Med 1983 ; 98(2) : 135-9.

84 - Gould L, Reddy CV, Becker W, Oh KC, Kim SG. Electrophysiologic properties of alcohol in man. J Electrocardiol 1978 ; 11(3) : 219-26.

85 - Van de Borne P, Mark AL, Montano N, Mion D, Somers VK. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. Hypertension 1997 ; 29(6) : 1278-83.

86 - Nogami A, Nakao M, Kubota S, Sugiyasu A, Doi H, Yokoyama K, Yumoto K, Tamaki T, Kato K, Hosokawa N, Sagai H, Nakamura H, Nitta J, Yamauchi Y, Aonuma K,. Enhancement of J-ST elevation by the glucose and insulin test in Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2003 ; 26 (1 Pt 2) : 332-7 .

87 - Xu Z, Patel KP, Rozanski GJ. Metabolic basis of decreased transient outward K+ current in ventricular myocytes from diabetic rats. Am J Physiol 1996 ; 271 (5 Pt 2) : H 2190-6.

88 - Miller RH, Dhingra RC, Kanakis C Jr, Amat-y-Leon F, Rosen KM. The electrophysiological effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (cannabis) on cardiac conduction in man. Am Heart J 1977 ; 94(6) : 740-7.

89 - Bachs L, Morland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. Forensic Sci Int 2001 ; 124(2-3) : 200-3.

90 - Kum LC, Fung JW, Sanderson JE. Brugada syndrome unmasked by febrile illness. Pacing Clin Electrophysiol 2002 ; 25(11) : 1660-1.

91 - Saura D, Garcia-Alberola A, Carrillo P, Pascual D, Martinez-Sanchez J, Valdes M. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. Pacing Clin Electrophysiol 2002 ; 25(5) : 856-9.

92 - Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, Garcia F, Reviejo K, Marco P. Fever unmasking the Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2002 ; 25(11) : 1646-8.

93 - Gonzalez Rebollo JM, Hernandez Madrid A, Garcia A, Garcia de Castro A, Mejias A, Moro C. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome. Rev Esp Cardiol 2000 ; 53(5) : 755-7.

94 - Antzelevitch C, Brugada R. Fever and Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2002 ; 25(11) : 1537-9.

95 - Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome : the role of flecainide challenge. Circulation 2000 ; 102(9) : 945-7.

96 - Fauchier JP, Cosnay P, Babuty D, Rouesnel P, Fauchier L. Les effets arythmogènes des antiarythmiques. Les troubles du rythme cardiaque. Editions Maloine 1993 ; 251-265.

97 - Pinar Bermudez E, Garcia-Alberola A, Martinez Sanchez J, Sanchez Munoz JJ, Valdes Chavarri M. Spontaneous sustained monomorphic ventricular tachycardia after administration of ajmaline in a patient with Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2000 ; 23(3) : 407-9.

98 - Gasparini M, Priori S, Mantica M , Napolitano C, Galimberti P, Ceriotti C, Simonini S. Flecainide test in Brugada syndrome : a reproducible but ristool. Pacing Clin Electrophysiol 2003 ; 26(1) : 338-41.

99 - 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 heart disease. Circulation 1998 ; 97 : 457-60.

100 - Babuty D, Fauchier L, Charniot JC, Grimbert M, Tena-Carbi D, Poret P, Neville P, Fauchier JP, Cosnay P. Mid-term complications of automatic implantable cardiac defibrillators. Arch Mal Coeur Vaiss 2000 ; 93(11) : 1269-75.

101 - Hegel MT, Griegel LE, Black C, Goulden L, Ozahowski T. Anxiety and depresssion in patients receiving implanted cardioverter-defibrillators : a longitudinal investigation. Int J Psychiatry 1997 ; 27 : 57-69.

102 - 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(5) : 516-21.

103 - Nakamura M, Isobe M, Imamura H. Incessant ventricular fibrillation attacks in a patient with Brugada syndrome. Int J Cardiol 1998 ; 64(2) : 205-6.

104 - Chalvidan T, Deharo JC, Dieuzaide P, Defaye P, Djiane P. Near fatal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2000 ; 23(3) : 410-2.

105 - Nademanee K, Veerakul G, Mower M, Likittanasombat K, Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Sitthisook S, Chaothawee L, Lai MY, Azen SP. Defibrillator versus Beta Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT) : a randomized Clinical Trial. Circulation 2003 ; 107 : 2221-6.

106 - Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2001 ; 24(9 Pt 1) : 1420-2.

107 - 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(10) : 1301-12.

108 - Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C. The Brugada syndrome : is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option ? Pacing Clin Electrophysiol 2002 ; 25(11) : 1634-40.

109 - Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S, Kasai H, Nakamura M, Izawa A, Yokoseki O, Kitabayashi H, Takahashi W, Yazaki Y, Watanabe N, Imamura H, Kubo K. Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2001 ; 24(8 Pt 1) : 1293-4.

110 - 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(7) : 698-701.

111 - Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, Toro L, Stefani E. Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. J Biol Chem 2001 ; 276(34) : 31883-90.

112 - Naccarelli GV, Antzelevitch C, Wolbrette DL, Luck JC. The Brugada syndrome. Curr Opin Cardiol 2002 ; 17(1) : 19-23. Review.

113 - Atarashi H, Ogawa S. For The Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG Criteria for High-Risk Brugada Syndrome. Circ J 2003 ; 67(1) : 8-10.

114 - Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2001 ; 12(9) : 1004-7.

115 - Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Coltorti F, Napolitano C, Galimberti P, Bloise R, Ceriotti C. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome : how reproducible are the results ? J Cardiovasc Electrophysiol 2002 ; 13(9) : 880-7.

116 - Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P, Bruns HJ, Witte A, Milberg P, Borggrefe M, Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. Eur Heart J 2002 ; 23(17) : 1394-401.

117 - Ikeda T. Brugada syndrome : current clinical aspects and risk stratification. Ann Noninvasive Electrocardiol 2002 ; 7(3) : 251-62. Review.

118 - Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39(11) : 1799-805.

119 - Eckardt L, Bruns HJ, Kirchhof P, Rolf S, Paul M, Milberg P, Witte A, Ribbing M, Loh P, Breithardt G, Haverkamp W. Body surface area of ST-elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrythmias in Brugada syndrome (abstract). Pacing Clin Electrophysiol 2002 ; 24 (part II) : 572.

120 - Masaki R, Watanabe I, Nakai T, Kondo K, Oshikawa N, Sugimura H, Okubo K, Kojima T, Saito S, Ozawa Y, Kanmatsuse K. Role of signal-averaged electrocardiograms for predicting the inducibility of ventricular fibrillation in the syndrome consisting of right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1-V3. Jpn Heart J 2002 ; 43(4) : 367-78.

121 - Shaw RM, Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling. Circ Res 1997 ; 81(5) : 727-41.

122 - 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(1) : 20-1.

123 - Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D, Le Marec H. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. Circulation 2001 ; 104(25) : 3081-6.

124 - Veldkamp MW, Viswanathan PC, Bezzina C, Baartscheer A, Wilde AA, Balser JR. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na(+) channel. Circ Res 2000 ; 86(9) : E91-7.

125 - Van den Berg MP, Wilde AA, Viersma TJW, Brouwer J, Haaksma J, van der Hout AH, Stolte-Dijkstra I, Bezzina TCR, Van Langen IM, Beaufort-Krol GC, Cornel JH 2nd, Crijns HJ. Possible bradycardic mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2001 ; 12(6) : 630-6.

126 - Lee KL, Lau CP, Tse HF, Wan SH, Fan K. Prevention of ventricular fibrillation by pacing in a man with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2000 ; 11(8) : 935-7.

127 - Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL Jr, Roden DM, Wilde AA, Balser JR. Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes. Circulation 2001 ; 104(10) : 1200-5.

128 - Wang Z, Li H, Moss AJ, Robinson J, Zareba W, Knilans T, Bowles NE, Towbin JA. Compound heterozygous mutations in KvLQT1 cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Mol Genet Metab 2002 ; 75(4) : 308-16.

129 - Littmann L, Monroe MH. The Brugada numbers. Letter to Editor. Circulation 2003 ; 107 : e102.

NOM : PATTIER **PRENOM : Sabine**

Titre de la thèse :

Analyse génétique clinique et moléculaire du syndrome de Brugada. A partir de 73 propositus.

RESUME

Le syndrome de Brugada est une des causes de fibrillation ventriculaire primitive. Notre étude incluait 122 patients atteints de ce syndrome, identifiés à partir de 73 propositus.

La 1ère partie de l'étude a montré une prédominance masculine de la pathologie et l'existence de facteurs pouvant favoriser les événements rythmiques. Aucune corrélation entre critères cliniques, électrocardiographiques, électrophysiologiques ou génétiques et symptômes n'a pu être établie.

Génétiquement 27,4 % des propositus étaient porteurs d'une mutation dans le gène *SCN5A*, seul gène de la maladie connu. Une corrélation phénotype–génotype a été démontrée : la présence d'une mutation est associée à un allongement des intervalles de conduction.

La 2ème partie de notre étude a permis de souligner des discordances sur le rôle exact du gène *SCN5A* qui pourrait n'être qu'un gène modulateur. Il existerait une hétérogénéité génétique du syndrome de Brugada qui sera à préciser par des études de génétique inverse.

MOTS-CLES

- Syndrome de Brugada
- Mort subite
- Génétique cardiovasculaire
- Gène *SCN5A*
- Défibrillateur