

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Cardiologie et maladies vasculaires

par

Marine ARNAUD

Présentée et soutenue publiquement le 09/10/2020

NOMBRE DE DERIVATIONS DIAGNOSTIQUES DANS LE SYNDROME DE
BRUGADA

Président : Monsieur le Professeur Vincent PROBST

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste GOURRAUD

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Cardiologie et maladies vasculaires

par

Marine ARNAUD

Présentée et soutenue publiquement le 09/10/2020

NOMBRE DE DERIVATIONS DIAGNOSTIQUES DANS LE SYNDROME DE
BRUGADA

Président : Monsieur le Professeur Vincent PROBST

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste GOURRAUD

Remerciements :

« *I can no other answer make, but, thanks, and thanks* » William Shakespeare

A Monsieur le Professeur Vincent Probst,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir transmis la passion de la cardiologie et de la rythmologie, et ce dès les cours d'ECG en 2^{ème} année de médecine ! Merci pour votre disponibilité et pour votre bienveillance. Merci pour le partage de votre vision de la cardiologie et de la recherche, pour le dynamisme que vous imprimez avec un cap mis sur l'innovation et la création. Merci pour la qualité de notre formation médicale à Nantes. Veuillez trouver dans ce travail ma plus profonde estime.

A Monsieur le Professeur Jean-Baptiste Gourraud,

Qui me fait l'honneur de diriger mon travail de thèse. Merci d'avoir contribué à ma formation médicale et de m'avoir ouvert les portes de la salle technique. La rencontre avec le monde de l'électrophysiologie représente pour moi un tournant décisif. Merci de m'avoir aidée à en déchiffrer les codes (même quand il y a des frites à l'internat) !

A Madame le Professeur Patricia Lemarchand,

Qui me fait l'honneur de juger mon travail. Merci pour l'ouverture vers le monde de la recherche et de la biologie systémique, qui permet de regarder la cardiologie sous une autre perspective. Cette approche aiguise la curiosité et incite à construire une vision différente des maladies rythmiques. Merci pour cette découverte et pour ce partage. Merci de me permettre de créer des projets transversaux entre la cardiologie et la biologie. Merci pour le partage de ton expérience et pour ton écoute.

A Monsieur le Docteur Guillaume Lamirault,

Qui me fait l'honneur de juger mon travail. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Merci pour le partage de ton expérience en tant que médecin chercheur, et pour ta vision de ces disciplines. Merci pour ton aide précieuse au cours de mon master 2. Je suis heureuse de cette immersion dans le monde de la biologie systémique et de la perspective d'échanger sur ce sujet avec toi.

A Madame le Docteur Sophie Peltier,

Qui me fait l'honneur de juger mon travail. Merci pour votre générosité et pour votre bienveillance. Votre désir de transmettre les connaissances, votre calme, votre droiture, l'attitude à la fois respectueuse et chaleureuse que vous adoptez avec les patients ont été pour moi un apprentissage d'une grande richesse. Vous représentez à mes yeux un exemple à suivre. J'espère réussir à devenir un médecin comme vous !

A Monsieur le Professeur Le Marec, pionnier en recherche translationnelle à Nantes. Merci pour votre disponibilité et votre écoute au cours de mon master 2. Je suis ravie d'avoir eu

l'occasion d'échanger avec vous au sujet de patients qui vous ont marqué, de votre expérience de médecin chercheur et de l'histoire de la création de L'Institut du Thorax.

A Monsieur le Professeur Trochu, que je remercie chaleureusement d'avoir participé à mon goût pour la cardiologie lors des cours des premières années de médecine et de l'externat. Merci pour la qualité de notre formation à Nantes.

A Monsieur le Docteur Gilles Lande, merci pour la qualité de ton enseignement sur l'électrocardiogramme et l'électrophysiologie. Merci pour ton humour qui permet de travailler dans une ambiance conviviale.

A Madame le Docteur Aude Solnon, merci pour ton enseignement. Merci d'être un exemple de rigueur et de précision, qui s'occupe de ses patients avec humanité et empathie.

A Madame le Docteur Pauline Etienne et Monsieur le Docteur Antoine Andorin, merci d'avoir eu la patience de m'accompagner sur mes premiers pas de bébé rythmologue qui découvre les méandres d'un sillon delto-pectoral.

Aux médecins cardiologues du CHU de Rennes :

A Monsieur le Professeur Christophe Leclercq, merci de m'avoir accueillie dans votre service pendant les cinq mois de mon inter-CHU. J'ai beaucoup appris à vos côtés et vous en serai éternellement reconnaissante. Quelle chance d'apprendre la stimulation bi-ventriculaire sur les terres de sa création.

A Monsieur le Professeur Philippe Mabo, merci pour ces matinées de pur bonheur intellectuel lors des explorations électrophysiologiques de faisceaux accessoires et de réentrées intra-nodales. Ces signaux sont magiques. Merci de m'avoir appris à parler leur langage.

A Monsieur le Docteur Raphael Martins, merci pour ta pédagogie et ta générosité, pour ton énergie contagieuse et pour ta rigueur. Merci pour ton oreille attentive (qui ne se méprend sur aucun bâillement) et de m'avoir autant appris.

A Monsieur le Docteur Dominique Pavin, merci pour votre accueil en salle d'électrophysiologie où j'ai réussi à me sentir progressivement en confiance. Merci de m'avoir permis de prendre rapidement la main pour que la connaissance rentre dans le geste.

A Madame le Docteur Nathalie Behar, merci pour la qualité de ton enseignement, la précision de tes connaissances et pour toutes les techniques précieuses que tu m'as transmises. Merci de m'avoir fait prendre encore plus conscience de l'importance du choix des mots au bloc opératoire. Merci pour tous les livres que tu m'as prêtés !

A Madame le Docteur Pichard et Monsieur le Docteur Vincent Galand, merci pour votre disponibilité et votre patience au cours de ce long voyage qu'est l'apprentissage de la rythmologie. J'ai toujours pu compter sur vous et j'espère que la réciprocité est vraie aussi. Ce fut un plaisir d'apprendre et de travailler à vos côtés. Merci à Camille pour la prise de

conscience sur le retard dans mon travail de thèse (que serais-je devenue sans ta sonnette d'alarme ?).

A Monsieur le Docteur Polin, merci d'avoir été le premier à me faire ablater dans l'oreillette gauche. Quel bonheur !

Aux médecins cardiologues dont j'ai croisé le chemin : Docteur Laurianne Le Gloan, Docteur Jean-Pierre Gueffet, Docteur Jean-Charles Ross, Docteur Thibault Manigold, Docteur Vincent Letocart, Docteur Caroline Cueff, Professeur Thierry Le Tourneau, Docteur Nicolas Piriou, Docteur Julien Plessis, Docteur Justine Enée, Docteur François Huchet, Docteur Magalie Michel, Docteur Sabine Pattier, Docteur Julie Roy, Docteur Nicolas Malliet, Docteur Philippe Jaafar.

A l'équipe de recherche II de L'Institut du Thorax : Docteur Flavien Charpentier, Docteur Nathalie Gaborit, Docteur Stéphan De Waard, Bastien, Robin, Virginie et Aurore.

Aux médecins réanimateurs de l'hôpital de Saint Nazaire, qui m'ont ouvert la porte vers de nouveaux horizons (vers lesquels j'ai failli embarquer).

Merci à tous mes cointernes de cardiologie et d'autres spécialités : Caroline, Anne-Laure, Soraya, Clément, Léa, Nicolas, David, Jack, Fabien, Marie, Bertrand, Damien, Pierre-Guillaume, Alexandre, Cyril, Hamed.

Merci aux équipes paramédicales du sud, de l'est, des soins intensifs, de médecine nucléaire et de réanimation : votre bonne humeur et votre esprit d'équipe ont fait que chaque jour de stage était un plaisir et que je venais au travail le sourire aux lèvres.

Merci au Docteur Jean-François Heautôt, sans lequel les portes de la médecine ne se seraient peut-être jamais ouvertes.

A mes amis de longue date qui m'accompagnent depuis toujours. Je vous aime. **Samantha** mon coup de foudre amical, « your presence makes this world a better place ». Tu es ma confidente, et mon âme sœur. Merci d'avoir croisé mon chemin. A son cher et tendre **Camille** qui est devenu un ami précieux. A **Isabelle**, que j'aime tant ; j'ai de la chance de pouvoir partager autant avec toi. A **Valérie**, merci d'être une si belle personne ; je m'enrichis en ta présence et découvre sans cesse de nouvelles choses, alors merci pour cette ouverture et de m'offrir la richesse de tes points de vue. A **Tifenn** et **Briac**, je suis heureuse de vous connaître. Votre humour, finesse et attention sont un miel dans l'existence. A **Marion** et **Olivier**, merci d'être là, toujours au rendez-vous pour passer de bons moments d'amitié et de partage. A **Chloé**, la terminale remonte à quelques années désormais, bien que le souvenir d'il y a 12 ans semble aussi vif que l'instant présent. Nos chorégraphies rythmées par Manu Chao suivies de nos débats philosophiques platoniciens sont ma madeleine. Je ne suis pas à la recherche du temps perdu, et pourtant j'aimerais revivre cette insouciance légèreté. Lorsqu'on se retrouve notre entrain et nos automatismes de l'époque resurgissent illico...un esprit moins rationnel en viendrait à se questionner sur l'existence de l'espace-temps. A **Agnès**, avec qui j'ai traversé la première année de médecine : merci pour l'évasion que tu m'offrais lors de

l'élaboration de nos projets de voyage, merci pour ta gentillesse. A **Sylvie** et **Alexe**, les copines sud-af' que j'aime fort et avec lesquelles on partage tant de souvenirs. Comme la vie est drôle : on se retrouve en Bretagne ! A **Justine** et **Thomas**, mes amis de toujours : on a grandi ensemble, on a changé, la vie a étendu ses ramifications pour forger d'autant plus nos caractères, mais notre amitié n'a jamais failli.

A ma famille que j'aime :

Mes parents, Carla et Christophe, merci pour votre amour et pour votre éducation. Les valeurs que vous avez su me transmettre dès mon plus jeune âge ont fait leur chemin et désormais je les fais miennes, en toute liberté. La totale liberté de choix et d'action est d'ailleurs votre crédo, et je suis reconnaissante que vous me l'ayez transmis. Merci pour votre soutien. Papa, merci pour la découverte de la montagne dès que j'ai su marcher, le massif du Mont Blanc est devenu mon paradis terrestre ; grâce à toi je suis une femme des cimes. Maman, merci pour ton intelligence et pour avoir pris le temps de me transmettre l'amour des mots et de la littérature, cela m'aide au quotidien.

Mes grands-parents, Paul, je suis triste que tu sois parti si vite ; l'adulte que je suis devenue aurait aimé te connaître. **Françoise**, merci pour ta gentillesse et ton écoute. Tu es une force de la nature, qui continue de faire ses 1000 abdominaux par semaine lors de tes séances de gymnastique. **Carla**, merci pour ton amour et ta présence tout au long de mon enfance ; merci d'avoir contribué à faire de l'anglais et de la culture anglo-saxonne une partie fondamentale de mon identité. **Henri**, tu es parti bien trop vite et je t'en veux un peu, cela ne se fait pas. N'aurais-tu pas pu attendre 5 ou 10 ans avant de t'envoler dans l'autre dimension ? Heureusement, ton esprit continue de vivre en moi et m'inspire au quotidien. Tu étais Henri le philosophe, Henri l'accordéoniste, Henri le professeur, Henri le chef cuisinier, Henri le conteur. Zoé la mouette n'est jamais bien loin en Bretagne. Tu savais rire de tout ; l'humour était un jeu, un passe-temps et une arme pour affronter la vie. Je t'adore.

Résumé

Contexte. Les recommandations diagnostiques du syndrome de Brugada, basées sur une seule dérivation ECG, pourraient mener à diagnostiquer ce syndrome en excès et à surestimer son risque rythmique.

Objectif. Notre objectif est d'évaluer la valeur pronostique d'un diagnostic à une seule dérivation chez les individus présentant un aspect ECG spontané de syndrome de Brugada.

Méthodes. Tous les patients consécutifs atteints de syndrome de Brugada ont été inclus dans un registre prospectif multicentrique. Seuls les patients avec un aspect ECG spontané ont été inclus. Les données cliniques et ECG ont été revues deux fois indépendamment du statut clinique ou génétique.

Résultats. Parmi 1613 patients, 505 (31 %) ont été inclus (79 % d'hommes ; âge moyen 46 ± 15 ans). L'aspect ECG de Brugada était retrouvé dans une dérivation pour 250 patients (groupe 1), deux dérivations pour 227 patients (groupe 2) et trois dérivations pour 28 patients (groupe 3). Hormis une augmentation de QRS fragmentés, de repolarisations précoces et un allongement de l'intervalle pic-terminaison de l'onde T dans le groupe 3, les groupes étaient comparables. Au cours d'un suivi moyen de $6,4 \pm 4,7$ années, 46 (9 %) arythmies ventriculaires, morts subites ou chocs de défibrillateur sont survenus sans différence d'incidence entre les groupes.

Conclusions. Le pronostic des patients atteints d'un syndrome de Brugada spontané n'est pas modifié par le nombre de dérivations ECG utilisées pour en faire le diagnostic.

Mots-clés

Syndrome de Brugada ; diagnostic ; électrocardiogramme ; dérivations.

Summary

Background. The recently recommended single lead-based criterion for the diagnosis of Brugada syndrome may lead to overdiagnosis of this disorder and overestimation of the risk of sudden cardiac death.

Aim. To investigate the value of a single-lead diagnosis in patients with Brugada syndrome and a spontaneous type 1 electrocardiogram.

Methods. Consecutive patients with Brugada syndrome were included in a multicenter prospective registry; only those with a spontaneous type 1 electrocardiogram were enrolled. Clinical and electrocardiogram data were reviewed by two physicians blinded to the patients' clinical and genetic status.

Results. Among 1613 patients, 505 (31%) were enrolled (79% male; mean age 46 ± 15 years). A spontaneous type 1 electrocardiogram pattern was found in one lead in 250 patients (group 1), in two leads in 227 patients (group 2) and in three leads in 28 patients (group 3). Groups were similar except for individuals in group 3, who presented more frequently a fragmented QRS complex, an early repolarization pattern and a prolonged T peak—T end interval. After a mean follow-up of 6.4 ± 4.7 years, ventricular arrhythmia, sudden cardiac death or implantable cardiac defibrillator shock occurred in 46 (9%) patients, without differences between groups.

Conclusion. The prognosis of Brugada syndrome with a spontaneous type 1 electrocardiogram pattern does not appear to be affected by the number of leads required for the diagnosis.

Keywords

Brugada syndrome; diagnosis; electrocardiogram; leads.

Table of contents

Introduction	8
Methods	9
Study population	9
Electrocardiogram analysis	9
Electrophysiological study	9
Mutational analysis of <i>SCN5A</i>	10
Statistical analysis	10
Results	11
Electrocardiogram variables	11
Electrophysiological study	11
Genetic analysis	11
Follow-up	12
Discussion	13
Role of a spontaneous electrocardiogram pattern	13
Impact of a three-lead electrocardiogram pattern	13
Study limitations	14
Conclusions	15
References	16
Tables	18
Figures	21

Introduction

Brugada syndrome is a rare inherited disorder, predisposing to sudden cardiac death (SCD) by ventricular fibrillation (VF), despite a structurally normal heart [1]; it has been consistently reported as a Mendelian disease, with an autosomal dominant mode of inheritance and incomplete penetrance [2—4]. To date, 23 genes have been associated with the Brugada syndrome, and *SCN5A* gathers the majority of the mutations [3,5]. However, the genotype/phenotype studies conducted in families with *SCN5A* mutations illustrate the complex mode of inheritance of Brugada syndrome [6]. This genetic complexity has recently been confirmed by the identification of common polymorphisms strongly associated with the Brugada syndrome [7]. As a consequence, diagnosis of Brugada syndrome is only based on a specific, but labile, aspect on the electrocardiogram, known as a type 1 electrocardiogram pattern, which consists of a coved ST-segment elevation in the right precordial leads > 0.2 mV, ending with a negative T wave [1]. This aspect can be revealed or enhanced by a sodium channel-blocking agent [8]. While previous guidelines required the presence of a type 1 electrocardiogram pattern in at least two right precordial leads, the last consensus conference additionally proposed to accept the diagnosis of Brugada syndrome in patients with only one lead showing the typical aspect [1]. This criterion was modified as a result of one small single tertiary centre study, and given the potential consequences of Brugada syndrome diagnosis, it seems important to validate this new diagnostic criterion in an independent cohort of patients [9].

The aim of the present study was to evaluate the validity of Brugada syndrome diagnostic criteria in a large cohort of patients with Brugada syndrome and a spontaneous type 1 electrocardiogram pattern.

Methods

Study population

Consecutive patients were recruited between 1993 and 2016 through the Nantes Reference Centre and its net-work (15 French tertiary centres). Patients were enrolled in the study in the presence of Brugada type 1 electrocardiogram pattern at baseline, as defined in the latest guidelines [1]. All clinical data previously defined as predictors of arrhythmia were considered, and the analysis was done retrospectively on the electrocardiogram collected previously. Clinical follow-up was collected prospectively either from the referring cardiologists or directly from the patients. Only syncope likely to be caused by arrhythmia were considered in the study, including nocturnal agonal respiration and unexplained nocturnal enuresis. The endpoint of the study was defined as the occurrence of ventricular arrhythmia (VA), implantable cardiac defibrillator (ICD) shock or SCD. The study was conducted according to European guidelines for clinical and genetic research. Informed written consent was obtained from each patient who agreed to participate in the clinical and genetic study.

Electrocardiogram analysis

All electrocardiograms were analysed by two physicians who were blinded to clinical presentation and genetic results. In case of disagreement, a third physician was consulted. Brugada syndrome was defined as a coved ST-segment elevation > 0.2 mV in a right precordial lead (V1, V2, V3) [1]. Only the third and fourth intercostal spaces were considered for this study. Heart rate, P-wave duration, PR interval, QRS duration, T peak—T end interval (TPE) and QT interval were measured using Image J software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; <http://rsb.info.nih.gov/ij>), as described previously [10]. The maximum value of TPE in the precordial lead, a fragmented QRS complex, early repolarization pattern, ST-segment elevation in peripheral leads and aVr sign were considered, as described previously [2,10]. Diagnosis of sinus node dysfunction was based on the presence of documented symptomatic bradycardia (either sinus bradycardia, sinus arrest or junctional escape), diagnosed on electrocardiogram or Holter electrocardiogram, as described previously [10].

Electrophysiological study

An electrophysiological study was performed according to the clinical recommendations of the referring cardiologists, with at least two extrastimuli, a minimum coupling interval of 200 ms and at least one right ventricular site. The electrophysiological study was considered positive in case of occurrence of VF or sustained ventricular tachycardia.

Mutational analysis of *SCN5A*

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using standard protocols. All 28 exons of *SCN5A* were amplified by polymerase chain reaction with intronic primers. Polymerase chain reaction products were screened for an *SCN5A* mutation using denaturing high-performance liquid chromatography deoxyribonucleic acid (dHPLC-DNA) sequencing. We verified that these DNA variants were disease-causing mutations, rather than polymorphisms, by generally accepted criteria [11]; this included their presence in highly conserved regions of *SCN5A* and their absence from 200 control individuals.

Statistical analysis

Continuous data are presented as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range) based on the distribution. Categorical variables are presented as count (percentage). One-way analysis of variance (ANOVA) tests were performed to test for statistical differences in continuous variables between groups. The X^2 test or Fisher's exact test (based on expected frequency) were used to compare categorical variables between groups. The Kaplan-Meier method estimator was used to assess the time to a first cardiac event. Cox proportional-hazards regression analysis (with hazard ratios and 95% confidence intervals) was used to evaluate the risk of cardiac events. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Among 1613 patients with Brugada syndrome, 505 (31%) presented at least one electrocardiogram with a spontaneous type 1 electrocardiogram pattern, including 398 (79%) men and 107 (21%) women. Mean age at diagnosis was 46 ± 15 years. At diagnosis, 117 (23%) patients were symptomatic, including 32 (6%) aborted SCDs. An ICD was implanted in 191 (38%) patients. Global characteristics of the population are described in Table 1. A spontaneous type 1 electrocardiogram pattern was observed in one lead in 250 (50%) patients, in two leads in 227 (45%) patients and in three leads in 28 (5%) patients, defining groups 1, 2 and 3 respectively (Fig. 1). No significant clinical differences were observed between these three groups (Table 1).

Electrocardiogram variables

In the whole population, a fragmented QRS complex was observed in 12 (2%) patients. We additionally identified an early repolarization pattern in 41 (9%) patients, and a prolonged TPE (> 100 ms) in 304 (60%) patients. Among the three groups, these three variables presented with statistical differences. Group 3 presented more frequently a fragmented QRS complex (3 [11%] vs. 6 [2%] and 3 [1%] in groups 1 and 2, respectively; $P = 0.03$), an early repolarization pattern (7 [21%] vs. 19 [8%] and 15 [6%] in groups 1 and 2, respectively; $P = 0.02$) and a prolonged TPE interval (22 [79%] vs. 136 [54%] and 146 [64%] in groups 1 and 2, respectively; $P = 0.01$). No significant differences were observed in all other depolarization and repolarization variables. The electrocardiogram characteristics are summarized in Table 2.

Electrophysiological study

An electrophysiological study was performed in 223 (44%) patients, without differences between the three groups: 102 (41%), 107 (47%) and 14 (50%) patients in groups 1, 2 and 3, respectively. Ventricular tachyarrhythmia was induced in 91 (18%) patients, without differences between the three groups: 40 (16%), 46 (20%) and 5 (18%) patients in groups 1, 2 and 3, respectively ($P = 0.84$).

Genetic analysis

Genetic screening for *SCN5A* mutation was positive in 147 patients (29%), without differences between the three groups: 72 (29%), 67 (30%) and 8 (29%) patients in groups 1, 2 and 3, respectively ($P = 0.99$).

Follow-up

Mean follow-up was 6.4 ± 4.7 years, without differences between the three groups: 6.2 ± 4.7 , 6.5 ± 4.7 and 7.2 ± 4.9 years in groups 1, 2 and 3 respectively ($P = 0.47$). During follow-up, an event occurred in 46 (9%) patients: SCD or VA in 20 (4%) patients; and ICD shock in 26 (5%) patients. None of the VAs was identified with Holter monitoring. Event occurrence was similar in the three groups: 22 (9%) in group 1; 22 (10%) in group 2; and 2 (7%) in group 3 (Table 3). Kaplan-Meier cardiac event-free survival was similar in the three groups ($P = 0.87$; Fig. 2).

Discussion

Our study demonstrates a similar prognosis in Brugada syndrome diagnosed with one, two or three leads. These results reinforce the diagnostic electrocardiogram criteria in current use [1]. In a study by Richter et al. [9], only 65 patients presented with a spontaneous electrocardiogram pattern. All other patients were diagnosed using sodium channel blocker challenge (either flecainide, ajmaline or procainamide). Compared with symptomatic patients with a spontaneous electrocardiogram pattern, asymptomatic patients with a drug-induced electrocardiogram pattern present with a very low risk of arrhythmia [2]. Indeed, in the study by Richter et al. [9], only 15 events occurred in the whole population during follow-up. Given the small number of arrhythmic events and the subgroup analysis, the authors could not draw definite conclusions about the prognosis of such patients.

Role of a spontaneous electrocardiogram pattern

In Brugada syndrome, the identification of a spontaneous aspect of Brugada syndrome on electrocardiogram has been consistently associated with VA occurrence, ranging from 0.81%/year in asymptomatic patients to 2.3%/year in symptomatic patients [12—14]. Additionally, we have previously demonstrated that a spontaneous electrocardiogram pattern in an asymptomatic patient may lead to a cumulative risk of VF reaching 12% at 10 years [15]. Although some alternatives, such as catheter ablation, have emerged, the only proven efficient therapy to prevent this risk is ICD implantation [1,16,17]. Given the extreme consequences without ICD implantation and potential inconvenience after implantation, identification of patients with the highest risk of SCD is the main challenge in Brugada syndrome [12,15,18]. The definition of the Brugada electrocardiogram pattern is crucial to this risk stratification and the care of patient. In previous studies, the Brugada syndrome electrocardiogram pattern was defined using at least two right precordial leads, in accordance with the previous guidelines [19]. We have demonstrated for the first time that the risk is similar using one or two leads, in a large cohort of patients (250 vs.227 patients, respectively, with 22 events in both groups). These results allow validation of the new guidelines for the diagnosis of Brugada syndrome.

Impact of a three-lead electrocardiogram pattern

In group 3 (diagnosis using three right precordial leads) the clinical presentation appeared slightly different, including an increase in some electrocardiogram variables

associated with prognosis. In this group of patients we observed more frequently a prolonged TPE interval, an early repolarization pattern and a fragmented QRS complex [20—22]. Those variables, affecting both depolarization and repolarization, may describe a more advanced phenotype. However, the prognosis seems similar in the three groups of patients, even if the limited sample size ($n = 28$) may limit conclusions being drawn about the prognosis of this group.

Study limitations

Although our study has the largest population of patients with Brugada syndrome ever described, the subgroup analysis, particularly in group 3, may limit the statistical significance of our results. Moreover, as the use of the second intercostal space is quite recent in Brugada syndrome, it was not investigated in the present study, to avoid introducing putative bias into the analysis. The diagnosis was therefore performed in either the third or fourth inter-costal space. Lastly, the type 1 electrocardiogram pattern is highly variable over time. This dynamic aspect is not taken into account during the recording of a single 12-lead electrocardiogram. Although the electrocardiogram has been selected as the more consistent with Brugada syndrome, some patients may be misclassified. In particular, a longer follow-up period may increase the likelihood of recording a spontaneous pattern in more than one electrocardiogram lead.

Conclusions

The prognosis of Brugada syndrome with a spontaneous type 1 electrocardiogram pattern does not appear to be affected by the number of diagnostic leads. However, patients with a type 1 electrocardiogram pattern in three leads have an increased prevalence of electrocardiogram depolarization or repolarization abnormalities. In view of our results, the new definition of Brugada syndrome appears to be acceptable, as the prognosis of patients with only one diagnostic lead is similar to that of those with two or three leads. Finally, we failed to correlate the number of diagnostic leads with the severity of the disease, and this variable could not be used to evaluate the arrhythmic risk of the patients.

Sources of funding

This research received a grant from the Fédération Française de Cardiologie (PREVENT project).

References

- [1] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10:1932-63.
- [2] Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110:188-95.
- [3] Gourraud JB, Barc J, Thollet A, et al. The Brugada syndrome: a rare arrhythmia disorder with complex inheritance. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3:9.
- [4] Therasse D, Sacher F, Petit B, et al. Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: safety and predictors of positivity. *Heart Rhythm* 2017; 14:1442-8.
- [5] Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud JB, et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; 24:2757-63.
- [6] Probst V, Wilde AA, Barc J, et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2:552-7.
- [7] Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013; 45:1044-9.
- [8] Therasse D, Sacher F, Babuty D, et al. Value of the sodium-channel blocker challenge in Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2017; 245:178-80.
- [9] Richter S, Sarkozy A, Paparella G, et al. Number of electro-cardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *Eur Heart J* 2010; 31:1357-64.
- [10] Berthome P, Tixier R, Briand J, et al. Clinical presentation and follow-up of women affected by Brugada syndrome. *HeartRhythm* 2019; 16:260-7.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17:405-24.
- [12] Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32:169-76.

- [13] Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:37-45.
- [14] Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation* 2010; 121:635-43.
- [15] Sacher F, Probst V, Maury P, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation* 2013; 128:1739-47.
- [16] Andorin A, Gourraud JB, Mansourati J, et al. The QUIDAM study: hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm* 2017; 14:1147-54.
- [17] Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; 123:1270-9.
- [18] Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38:1756-63.
- [19] Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111:659-70.
- [20] Letsas KP, Sacher F, Probst V, et al. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5:1685-9.
- [21] Maury P, Sacher F, Gourraud JB, et al. Increased T peak-T end interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2015; 12:2469-76.
- [22] Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008 ;118:1697-704.

Table 1. Clinical characteristics of patients with Brugada syndrome, according to the number of positive leads at diagnosis.

	Group 1 (n = 250)	Group 2 (n = 227)	Group 3 (n = 28)	Overall population (n = 505)	P
Male sex	194 (78)	183 (81)	21 (75)	398 (79)	0.64
Age (years)	46 ± 15	46 ± 13	51 ± 18	46 ± 15	0.26
Index patient	218 (87)	208 (92)	22 (79)	448 (89)	0.06
Familial Brugada syndrome	45 (18)	37 (16)	5 (18)	87 (17)	0.79
Familial SCD	63 (25)	52 (23)	7 (25)	122 (24)	0.86
Coronary artery disease	8 (3)	7 (3)	2 (7)	17 (3)	0.40
Valvulopathy	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0.55
EPS positive	40 (16)	46 (20)	5 (18)	91 (18)	0.84
EPS not performed	148 (59)	120 (53)	14 (50)	282 (56)	
SCN5A mutation	72 (29)	67 (30)	8 (29)	147 (29)	0.99
Symptoms					
Syncope	41 (16)	39 (17)	5 (18)	85 (17)	0.82
SCD	19 (8)	10 (4)	3 (11)	32 (6)	0.87
SVT	7 (3)	4 (2)	3 (11)	14 (3)	0.05
Management					
ICD	87 (35)	91 (40)	13 (46)	191 (38)	0.3
Beta-blocker	16 (6)	12 (5)	4 (14)	32 (6)	0.18
Hydroquinidine	17 (7)	8 (3)	1 (3)	26 (5)	0.27
Amiodarone	3 (1)	2 (1)	1 (4)	6 (1)	0.45
Follow-up (years)	6.2 ± 4.7	6.5 ± 4.7	7.2 ± 4.9	6.4 ± 4.7	0.47
Data are expressed as number (%) or mean ± standard deviation. EPS: electrophysiological study; ICD: implantable cardiac defibrillator; SCD: sudden cardiac death; SVT: supraventricular tachycardia.					

Table 2. Electrocardiographic variables, according to the number of positive leads at diagnosis.

Variable	Group 1 (n = 250)	Group 2 (n = 227)	Group 3 (n = 28)	Overall population (n = 505)	P
Peripheral type 1	24 (10)	23 (10)	4 (14)	51 (10)	0.67
Type 1 atrioventricular block	68 (27)	55 (24)	8 (29)	131 (26)	0.69
QRS > 120 ms in D2	49 (20)	49 (22)	10 (36)	108 (21)	0.15
TPE > 100 ms	136 (54)	146 (64)	22 (79)	304 (60)	0.01
QTc > 460 ms	14 (6)	17 (7)	5 (18)	36 (7)	0.06
Early repolarization pattern	19 (8)	15 (7)	7 (21)	41 (8)	0.02
Fragmented QRS complex	6 (2)	3 (1)	3 (11)	12 (2)	0.03
aVr sign	51 (20)	50 (22)	4 (14)	105 (21)	0.68
Sinus node dysfunction	6 (2)	2 (1)	0 (0)	8 (2)	0.47
Data are expressed as number (%). QTc: corrected QT interval; TPE: T _{peak} –T _{end} interval.					

Table 3. Follow-up of patients with Brugada syndrome, according to the number of positive leads at diagnosis.

Variable	Group 1 (n= 250)	Group 2 (n= 227)	Group 3 (n= 28)	Overall population (n= 505)	P
Event	22 (9)	22 (10)	2 (7)	46 (9)	0.87
SCD or VA	8 (4)	11 (5)	1 (4)	20 (4)	
ICD shock	14 (6)	11 (5)	1 (4)	26 (5)	
Data are expressed as number (%). EPS: electrophysiological study; ICD: implantable cardiac defibrillator; SCD: sudden cardiac death; VA: ventricular arrhythmia.					

Figure 1. Brugada electrocardiogram pattern, according to the number of positive leads at diagnosis. The electrocardiogram was recorded at 25 mm/s and 10 mV/mm. Only a coved ST-segment elevation > 2 mV was considered as a type 1 electrocardiogram (lead V2 in group 1; leads V1 and V2 in group 2; all three leads in group 3).

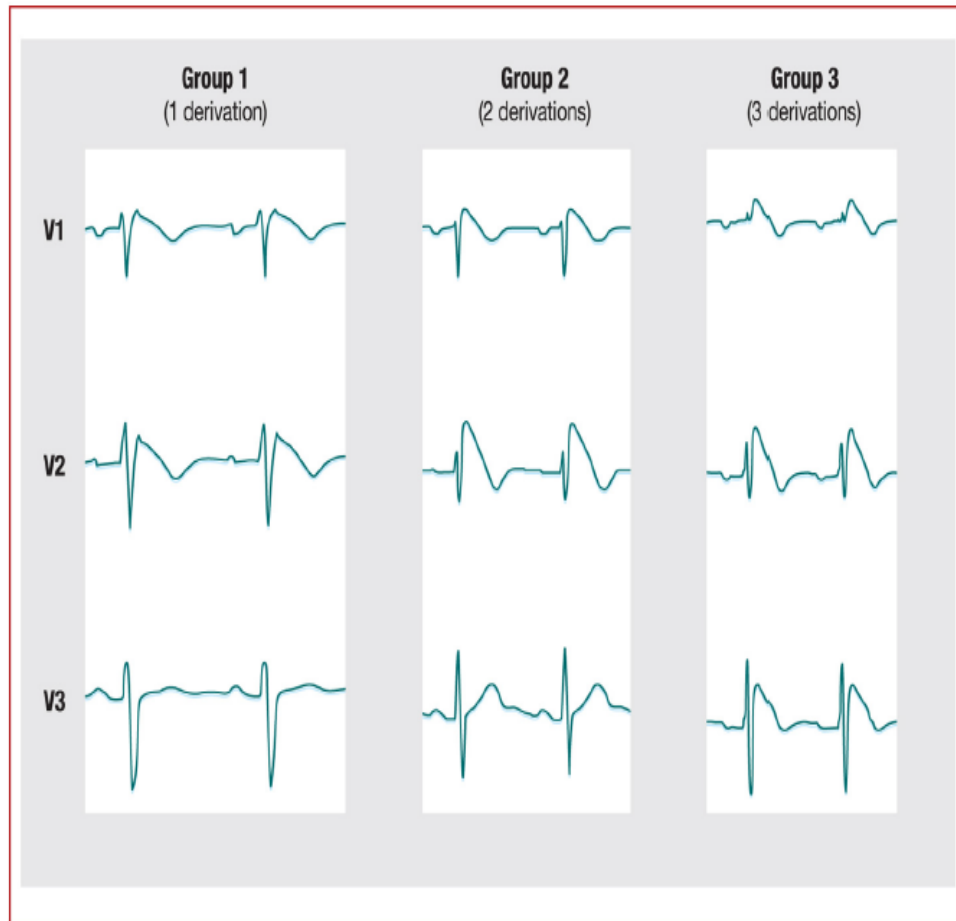
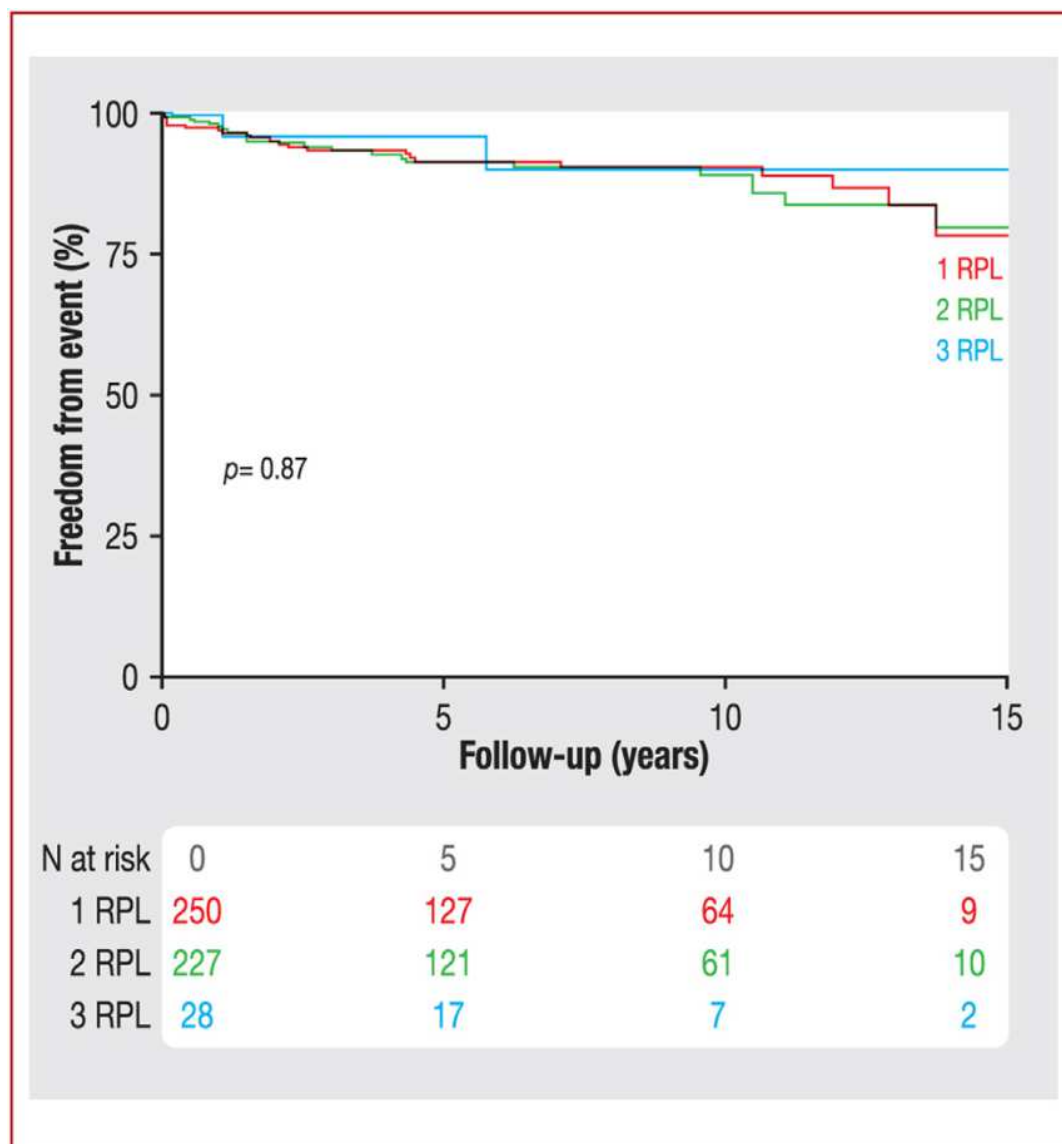


Figure 2. Cardiac event-free survival, according to the number of positive leads at diagnosis. The red curve represents group 1, the green curve represents group 2 and the blue curve represents group 3. RPL: right precordial lead.



Liste des abréviations

Brs: Brugada syndrome

ECG: electrocardiogram

dHPLC-DNA : high-performance liquid chromatography deoxyribonucleic acid

ICD: implantable cardiac defibrillator

RPL: right precordial lead.

SCD : Sudden cardiac death

TPE: T peak – T end interval

VA: ventricular arrhythmia

VF: ventricular fibrillation

NOMBRE DE DERIVATIONS DIAGNOSTIQUES DANS LE SYNDROME DE BRUGADA

Marine Arnaud

Résumé

Contexte. Les recommandations diagnostiques du syndrome de Brugada, basées sur une seule dérivation ECG, pourraient mener à diagnostiquer ce syndrome en excès et à surestimer son risque rythmique.

Objectif. Notre objectif est d'évaluer la valeur pronostique d'un diagnostic à une seule dérivation chez les individus présentant un aspect ECG spontané de syndrome de Brugada.

Méthodes. Tous les patients consécutifs atteints de syndrome de Brugada ont été inclus dans un registre prospectif multicentrique. Seuls les patients avec un aspect ECG spontané ont été inclus. Les données cliniques et ECG ont été revues deux fois indépendamment du statut clinique ou génétique.

Résultats. Parmi 1613 patients, 505 (31 %) ont été inclus (79 % d'hommes ; âge moyen 46 ± 15 ans). L'aspect ECG de Brugada était retrouvé dans une dérivation pour 250 patients (groupe 1), deux dérivations pour 227 patients (groupe 2) et trois dérivations pour 27 patients (groupe 3). Hormis une augmentation de QRS fragmentés, de repolarisations précoces et un allongement de l'intervalle pic-terminaison de l'onde T dans le groupe 3, les groupes étaient comparables. Au cours d'un suivi moyen de $6,4 \pm 4,7$ années, 46 (9 %) arythmies ventriculaires, morts subites ou chocs de défibrillateur sont survenus sans différence d'incidence entre les groupes.

Conclusions. Le pronostic des patients atteints d'un syndrome de Brugada spontané n'est pas modifié par le nombre de dérivations ECG utilisées pour en faire le diagnostic.

Mots-clés

Syndrome de Brugada ; diagnostic ; électrocardiogramme ; dérivations.