

Le syndrome de Brugada

Le " syndrome de Brugada " est une pathologie associant anomalies électrocardiographiques et troubles du rythme ventriculaires graves responsables de syncopes ou d'arrêts cardiaques. L'individualisation récente de ce syndrome et sa gravité potentielle en font un sujet de préoccupation majeure dans le monde cardiologique. Nous présenterons ici les principales acquisitions actuelles, ainsi que les avancées à attendre dans un futur proche.

Définition :

Trois types de critères sont nécessaires au diagnostic.

a) Critères cliniques :

Syncopes et Morts subites.

b) Critères ECG :

- D'une part, troubles du rythmes ventriculaires : FV et TV polymorphes.
- D'autre part ECG de base particulier associant :

* Bloc de branche droit avec élévation du point J

* Sus-décalage du segment ST supérieur à 0.1mV en V1-V2-V3. Cet aspect est variable dans le temps et peut même être transitoire

* Depuis la description initiale, un deuxième aspect ECG, différent de l'aspect typique a été décrit. Il s'agit d'un sus-décalage concave du segment ST en dérivations antérieures, dit " aspect en selle " ou aspect " atypique ".

c) Absence de cardiopathie.

Le mérite d'avoir fait le lien entre anomalies ECG et symptômes revient aux frères Brugada dont la première publication sur ce sujet date de 1991. Il est toutefois à noter qu'on rapproche actuellement ce syndrome de celui des morts subites du Sud-Est asiatique qui avait déjà été décrit de longue date.

Epidémiologie :

L'âge de découverte est variable, de 2 à 77 ans. La largeur de cette fourchette s'explique par le fait que dans les séries publiées, certains diagnostics ont été faits de façon systématiques dans le cadre de dépistage dans les familles de patients atteints. Des formes familiales ont en effet été décrites.

L'âge moyen de survenue du premier événement clinique est de 40 ans.

On note une nette prédominance masculine : 13 femmes pour 150 hommes dans la série de Alings et al. qui reprend tous les cas mondiaux publiés jusqu'en 1999.

L'évolution spontanée est grave puisque dans la série des frères Brugada, on constate 30% d'arythmies ventriculaires graves à 2 ans non seulement chez les patients symptomatiques mais aussi chez les asymptomatiques.

La prévalence du syndrome dans la population générale est mal connue. Dans un travail récent d'Hermida et al., portant sur 1000 sujets " sains ", 1 d'entre eux avait un aspect typique et 6% présentaient un aspect jugé compatible avec le diagnostic. Viskin et al, quant à eux, n'ont retrouvé aucun aspect typique sur près de 600 sujets " sains ", 1% des sujets ayant un aspect compatible avec le diagnostic. On peut donc considérer que la prévalence de l'aspect typique est inférieure à 0.5% et qu'un aspect compatible est retrouvé dans 1 à 6% des cas dans la population générale.

Ces données conduisent à deux réflexions :

- la prévalence réelle de l'affection est probablement faible mais non négligeable du fait de sa gravité, ce qui doit conduire à une certaine vigilance y compris chez des patients asymptomatiques.
- la fréquence des aspects compatibles avec le diagnostic ne doit pas conduire à porter le diagnostic par excès.

Mécanismes électrophysiologiques :

Il est maintenant clairement établi que le syndrome est dû à une anomalie des canaux sodiques. Celle-ci consiste en une diminution du nombre de canaux fonctionnels dans la membrane des myocytes. Par conséquent, le flux entrant sodique est diminué durant la phase de dépolarisation rapide du potentiel d'action. Ceci conduit à une sur-activation relative du canal I_{to} , qui est le siège d'un courant repolarisant potassique. Or, ce canal est plus représenté dans les myocytes épocardiques que dans les myocytes endocardiques. On constate donc chez les patients atteints, une hétérogénéité de repolarisation, le potentiel d'action étant raccourci au niveau de l'épicaire et non de l'endocarde. Cette hétérogénéité explique à la fois l'aspect ECG et les troubles du rythme.

Le raccourcissement du potentiel d'action épicaire peut être limité par la stimulation du canal I_{Ca} qui prolonge la phase de plateau. Cette stimulation peut être liée au système nerveux orthosympathique ou à des sympathicomimétiques. Un effet bénéfique de la stimulation du système sympathique a en effet été décrit. A l'inverse, toute diminution de I_{Ca} aggrave les anomalies du potentiel d'action. Cette diminution peut être liée au système parasympathique ou à des agents pharmacologiques, comme les Béta-bloquants. La stimulation parasympathique et l'usage des bêta-bloquants sont en effet associés à une aggravation du syndrome.

Facteurs génétiques :

Les anomalies du canal sodique sont elles-mêmes liées à des mutations du gène codant pour celui-ci. Ce gène, nommé SCN5A est également impliqué dans le genèse du type 3 de syndrome du QT long congénital (LQT3). Toutefois les sites des mutations sont différents. A ce jour, 3 mutations différentes ont été décrites dans le syndrome de Brugada. La pénétrance de ces mutations est variable.

Facteurs influençant l'aspect ECG :

a) Facteurs faisant disparaître l'anomalie :

Stimulation orthosympathique

Dobutamine, Isoprénaline.

Effort

Quinidiniques peut-être, car ils bloquent I_{Na} mais aussi I_{to} .

b) Facteurs faisant apparaître l'anomalie :

Stimulation parasympathique

Sommeil

Béta-bloquants

Bloqueurs des canaux sodiques à faible action sur I_{to} et en particulier les antiarythmiques de classe Ic.

Il est à noter qu'une majoration des anomalies ECG dans les instants précédant la survenue de troubles du rythme a été rapportée dans la littérature, mais ce fait n'est pas constant.

Autres éléments du diagnostic :

a) Potentiels tardifs : ils sont présents dans environ 50% des cas.

b) Intervalle HV : Il est parfois augmenté mais rarement au-delà de 70 ms. Des valeurs de 100 ms ont été constatées.

c) Stimulation ventriculaire programmée :

Elle peut permettre d'induire des TV polymorphes ou des FV. Dans la série des Brugada, sur 14 patients symptomatiques, 12 étaient inductibles et sur 32 asymptomatiques, 25 patients l'étaient.

d) Test à l'ajmaline ou au flécaïnide :

Il consiste à injecter par voie intraveineuse 1 mg/kg d'ajmaline ou 2 mg/kg de flécaïnide afin de démasquer l'anomalie chez des patients ayant un ECG de base normal.

Ce test serait à la fois très sensible et très spécifique. En effet dans un travail récent des Brugada, sur 45 patients atteints (patients ayant un ECG de base normal mais la mutation sur le gène SCN5A et patients symptomatiques mais avec un aspect ECG intermittent) aucun n'avait un test négatif, et chez 61 patients indemnes, aucun n'avait un test positif.

Ce test doit être réalisé sous surveillance ECG continue et dans des conditions de sécurité adaptées car des troubles du rythmes ventriculaires graves ont été décrits lors de sa réalisation.

Trois indications peuvent être retenues :

- Dépistage dans les familles de patients symptomatiques.
- Diagnostic étiologiques chez les patients ayant présenté une FV en apparence idiopathique.
- Diagnostic de syncopes inexplicables, surtout en cas d'antécédents familiaux de mort subite.

Ce test est d'autant plus important que le pronostic des patients ayant un aspect ECG intermittent est identique à celui de ceux chez qui l'aspect est permanent.

Traitement :

A l'heure actuelle, seul le défibrillateur implantable a fait la preuve de son efficacité. En effet, dans la

série des Brugada, sur 54 patients ayant bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur, aucun n'était mort au cours du suivi malgré la survenue de 23 évènements rythmiques. A l'inverse 7 patients sur 30 mouraient dans le groupe traité de façon médicamenteuse (y compris amiodarone et bêta-bloquants) et 7 patients sur 21 mouraient dans le groupe ne recevant pas de traitement. Il n'y avait pas de différence entre ces deux groupes.

Qui traiter ? :

- a) Tous les patients symptomatiques doivent bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur implantable.
- b) Chez les asymptomatiques la conduite à tenir est plus discutée.

Deux éléments rentrent en compte dans la réflexion :

- d'une part le pronostic des patients asymptomatiques semble aussi mauvais que celui de patients symptomatiques, ce qui pousse à abaisser le seuil conduisant à la décision d'implantation.
- d'autre part la prévalence élevée d'aspects ECG compatibles avec le diagnostic dans la population générale pourrait conduire à implanter un défibrillateur à des patients n'en ayant pas besoin ce qui n'est pas souhaitable pour des raisons de morbidité et de coût.

Trois cas de figures peuvent donc être définis :

- chez les patients asymptomatiques, sans antécédents familiaux de mort subite et sans TV ou fibrillation ventriculaire inducible à la stimulation ventriculaire programmée, il n'y a pas d'indication de défibrillateur mais il faut pratiquer une surveillance clinique attentive, et la survenue de symptômes devra faire retenir l'indication d'implantation.
- chez les patients asymptomatiques, ayant des antécédents familiaux de mort subite, certains proposent l'implantation d'un défibrillateur. D'autres demandent en plus d'autres critères : HV allongé, tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire inducible.
- chez les patients asymptomatiques, sans antécédents familiaux de mort subite mais avec tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire inducible, une implantation peut être proposée mais certains proposent une surveillance.

Conclusion :

Le syndrome de Brugada est lié à des anomalies des canaux sodiques déterminées génétiquement. Le taux de mortalité de ce syndrome est élevé chez les patients symptomatiques, mais aussi chez les asymptomatiques. La prévalence de ce syndrome est probablement faible mais non négligeable compte tenu de sa gravité potentielle. Le diagnostic peut être difficile car il existe des formes électrocardiographiques frustes qui peuvent être démasquées par le test à la flécaïne ou à l'ajmaline. Le diagnostic est d'autant plus important que le seul traitement actuellement considéré comme efficace est le défibrillateur implantable. Celui-ci doit être proposé à tous les patients symptomatiques et ses indications sont encore discutées chez les patients asymptomatiques.