

Syndrome de Brugada

Auteurs : Isabelle Denjoy^{1*}, Fabrice Extramiana¹, Jean-Marc Lupoglazoff², Antoine Leenhardt¹

*Correspondance : *Isabelle Denjoy, Service de cardiologie, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10. isabelle.denjoy@lrb.aphp.fr

1 Service de cardiologie, Hôpital Lariboisière, Paris (75)

2 Service de cardiologie néonatale, Hôpital Robert Debré, Paris (75)

Editeur scientifique : Professeur Denis Duboc

Date de création : Mai 2007

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Données épidémiologiques du syndrome de Brugada](#)

[Aspects cliniques et électrocardiographiques](#)

[Étiologie](#)

[Tests génétiques](#)

[Conseil génétique](#)

[Traitement](#)

[Pronostic et évaluation du risque](#)

[Perspectives de recherche](#)

[Références](#)

Résumé

Le syndrome de Brugada est caractérisé cliniquement par la survenue de syncopes ou de mort subite en rapport avec des tachyarythmies ventriculaires chez des patients ayant un coeur structurellement normal avec un aspect de bloc de branche droit et un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3) à l'électrocardiogramme. La prévalence estimée est 1 sur 1 000 dans les pays asiatiques et elle est vraisemblablement plus faible ailleurs, l'Asie constituant probablement un berceau du syndrome. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. Des mutations ont été identifiées dans un gène qui code pour la sous-unité alpha du canal sodique (SCN5A) dans 25 % des cas seulement. Ces anomalies génétiques sont responsables d'une réduction de la densité du courant sodique et expliquent l'aggravation des anomalies électrocardiographiques engendrées par les antiarythmiques bloqueurs des canaux sodiques. Le pronostic est grave chez les patients symptomatiques et repose sur la prévention de la mort subite par l'implantation d'un défibrillateur automatique. La décision thérapeutique est beaucoup plus délicate chez les sujets asymptomatiques, sans antécédents familiaux.

Introduction

Le syndrome de Brugada, décrit en 1992 par Josep et Pedro Brugada, se caractérise par la survenue de syncopes ou de mort subite en rapport avec des tachycardies ventriculaires polymorphes chez des patients ayant un coeur structurellement normal et un aspect de bloc de branche droit avec susdécalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3) à l'ECG [1] (*figure 1*). Ce syndrome a suscité de nombreux travaux, d'autant qu'il se rapprochait du SUDS (*Sudden Unexplained Death Syndrome*) en Asie, connu depuis des décennies : *bangungut* aux Philippines, *pokkuri* au Japon, *laitai* en Thaïlande ("mort pendant le sommeil"), cause la plus fréquente de mort naturelle chez les hommes jeunes en Thaïlande [2]. Considérant les données cliniques et physiopathologiques récemment publiées, il apparaît

important de faire le point sur ce syndrome, sa compréhension et la conduite à tenir en pratique clinique notamment chez les sujets asymptomatiques.

Données épidémiologiques du syndrome de Brugada

L'âge de découverte est très variable, entre 2 et 84 ans [3, 4]. Cette fourchette très large s'explique par la grande variabilité des modalités du diagnostic qui peut être établi chez des patients symptomatiques ou au cours d'un dépistage systématique d'une forme familiale. La première observation rapportée était une forme familiale. Le cas index était un garçon de 3 ans dont la soeur de 2 ans était décédée subitement après plusieurs syncopes [1]. L'âge moyen de survenue du premier événement clinique est de 40 ans, avec une nette prédominance masculine [4]. Au moins 20 % des morts subites survenant chez des patients sans cardiopathie seraient imputables au syndrome de Brugada. La prévalence au sein de la population est difficile à estimer. En France, dans un travail d'Hermida *et al.* portant sur 1 000 sujets sains, un seul patient avait un aspect électrocardiographique typique et 6 % avaient un aspect jugé

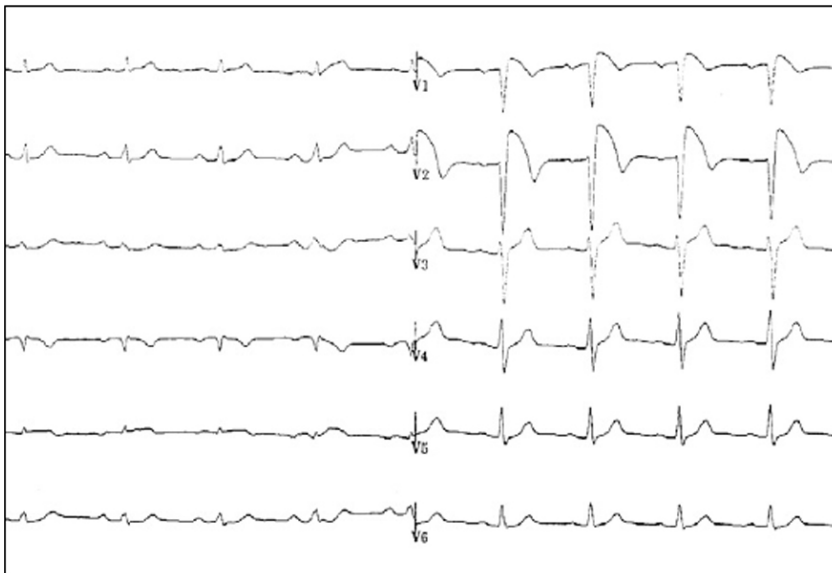


FIGURE 1

Syndrôme de Brugada, aspect ECG de type 1

Electrocardiogramme en 12 dériviatiions de base enregistré chez un homme de 40 ans ayant Présenté une mort subite récupérée pendant le sommeil. Le sus-décalage "en dôme" du point Jde + 5 mm est particulièrement visiblsle en V2.

compatible avec le diagnostic [5]. Une étude réalisée dans la ville de Moriguchi au Japon retrouvait un aspect électrocardiographique compatible avec un syndrome de Brugada dans 98 cas sur 13 929 sujets, soit une prévalence de 0,7 %. Un aspect typique de Brugada de type 1 était trouvé chez 0,1 % des sujets dont 81% étaient des hommes [6]. La prévalence estimée semble être de 1/1 000 dans les pays asiatiques, et probablement plus faible ailleurs

Aspects cliniques et électrocardiographiques

Le syndrome de Brugada "complet" associe des épisodes de TV (tachycardies ventriculaires) polymorphes ou une FV (fibrillation ventriculaire) (*figure 2*) chez des patients ayant un aspect de bloc de branche droit et un sus-décalage du segment ST de V1 à V3 de type 1 [4]. Si les TV ne sont pas soutenues, le patient présentera des lipothymies ou des syncopes. Un arrêt cardiocirculatoire ou une mort subite peuvent survenir en cas de FV.

Signes cliniques

Les aspects cliniques sont très variables, pouvant prendre l'apparence de malaises "d'allure vagale" chez des sujets apparemment en pleine santé, d'autant que les symptômes surviennent le plus souvent au repos, voire la nuit. Les signes cliniques peuvent être trompeurs, comportant une respiration stertoreuse, une agitation, une perte d'urine ou une perte de mémoire récente (peut-être en rapport avec un certain degré d'anoxie cérébrale). Ces symptômes surviennent en dehors de toute cardiopathie, dont l'absence doit être affirmée par un bilan d'autant plus exhaustif que la présentation clinique est sévère. Au minimum, il comporte un examen clinique, un ECG (électrocardiogramme) et une échocardiographie. Dans certains cas une coronarographie, une imagerie par résonance magnétique cardiaque, une scintigraphie de phase pourront être réalisées, permettant de confirmer l'absence de cardiopathie structurale [7]. Toute anomalie hydroélectrolytique sera également éliminée. Certains patients sont asymptomatiques et le diagnostic est fait lors de la réalisation d'un électrocardiogramme systématique, ou lors du dépistage familial d'un patient atteint d'un syndrome de Brugada typique.

Anomalies électrocardiographiques : la clé du diagnostic

Les anomalies électrocardiographiques associent un aspect de bloc de branche droit et un sus-décalage de ST dans les dérivations précordiales droites [1, 4] (*figure 1*). Ces anomalies peuvent être variables dans le temps chez un même patient, l'ECG pouvant être à certains moments strictement normal. Les variations dépendent des interactions avec le système nerveux autonome et de l'administration de certains antiarythmiques [8]. L'effort physique, les bêta-stimulants, les alphalytiques tendent à minorer les manifestations électriques tandis que le repos, les bêtabloquants, les alphasimétriques, la stimulation vagale, les antiarythmiques de classe I (notamment l'ajmaline et le flécaïnide), certaines thérapeutiques psychotropes, la cocaïne tendent à les majorer [8]. L'hyperthermie favorise également la majoration des anomalies électrocardiographiques, notamment chez l'enfant [9].

Aspect de bloc de branche droit

Il ne s'agit pas d'un vrai bloc de branche droit, mais plutôt d'une ascension du point J. Plusieurs critères de bloc de branche droit peuvent manquer, notamment l'absence d'une onde R' à la fin du QRS, de l'onde S négative dans les dérivations latérales.

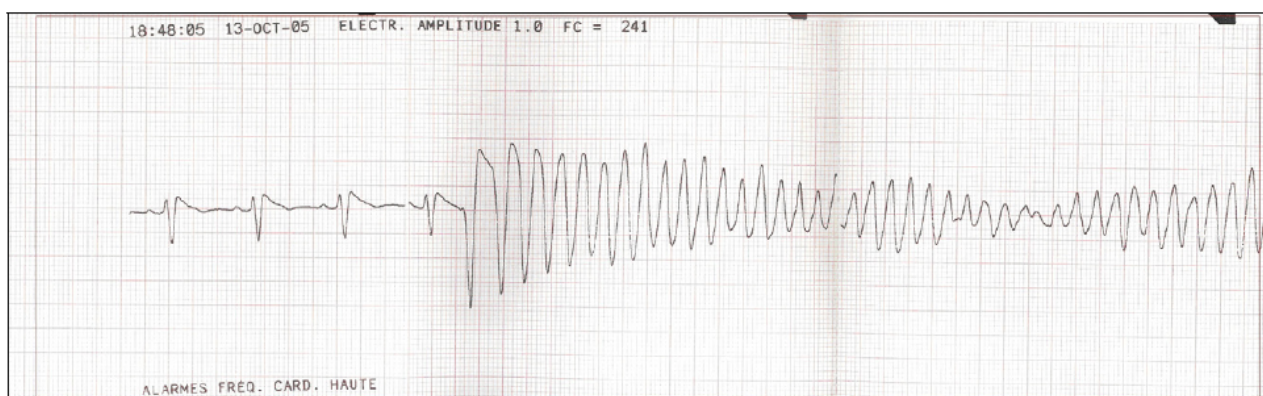


FIGURE 2

Enregistrement électrocardiographique d'une tachycardie ventriculaire polymorphe dégénérant en fibrillation ventriculaire chez un patient présentant un syndrome de Brugada

Arrêt par un choc électrique délivré par le défibrillateur automatique implanté.

Sus-décalage du segment ST

Le sus-décalage de ST est typiquement convexe vers le haut et associe des ondes T négatives dans les dérivation V1 à V3 (aspect dit "en dôme" ou "coved" en anglais). Cela étant, 3 aspects électrocardiographiques ont été décrits à l'issue d'un consensus européen [10] (figure 3).

- Le type 1 est celui décrit initialement. Il est caractérisé par un sus-décalage du segment ST (point J > 2 mm) convexe vers le haut (dit "en dôme" ou "coved"), avec descente progressive et ondes T négatives.
- Le type 2 est caractérisé par un sus-décalage du segment ST (point J > 2 mm) concave vers le haut (dit "en selle de cheval" ou "saddle-back"), restant positif (partie terminale > 1 mm), suivi d'ondes T biphasiques ou positives.
- Le type 3 est caractérisé par un sus-décalage du segment ST (point J > 2 mm) concave vers le haut (également dit "en selle de cheval"), avec une partie terminale du ST qui est < 1 mm. Il faut noter que ces anomalies ECG peuvent fluctuer dans le temps, en fonction de l'activité du système nerveux autonome ou de certains médicaments.

La spécificité des types 2 et 3 n'est pas clairement établie et leur présence conduit à proposer un test pharmacologique visant à clarifier le diagnostic. Ce test peut également permettre de diagnostiquer le syndrome chez un apparenté ayant un ECG normal. Les antiarythmiques bloqueurs des canaux sodiques, comme l'ajmaline et le flécaïnide, utilisés par voie intraveineuse, peuvent démasquer les anomalies électrocardiographiques et sont proposés à titre diagnostique dans les formes douteuses : ajmaline (1 mg/kg en injection intraveineuse lente sur 5 min), et flécaïnide (2 mg/kg en injection intraveineuse lente sur 10 min) [11]. Le test doit être réalisé sous monitoring électrocardiographique continu en salle d'électrophysiologie ou en unité de soins intensifs de cardiologie et le patient surveillé jusqu'à normalisation complète de l'ECG car des troubles du rythme ventriculaire soutenus ont pu être déclenchés dans quelques rares cas. Il est considéré comme positif lorsqu'un sus-décalage de ST > 1 mm se produit dans les dérivation précordiales droites. La valeur prédictive exacte du test pharmacologique chez les apparentés (qui ont un tracé douteux ou normal) n'est pas encore bien établie mais un travail récent réalisé dans 4 familles avec mutation identifiée trouve une sensibilité de 80 % et une spécificité de 95 % pour le test à l'ajmaline [12].

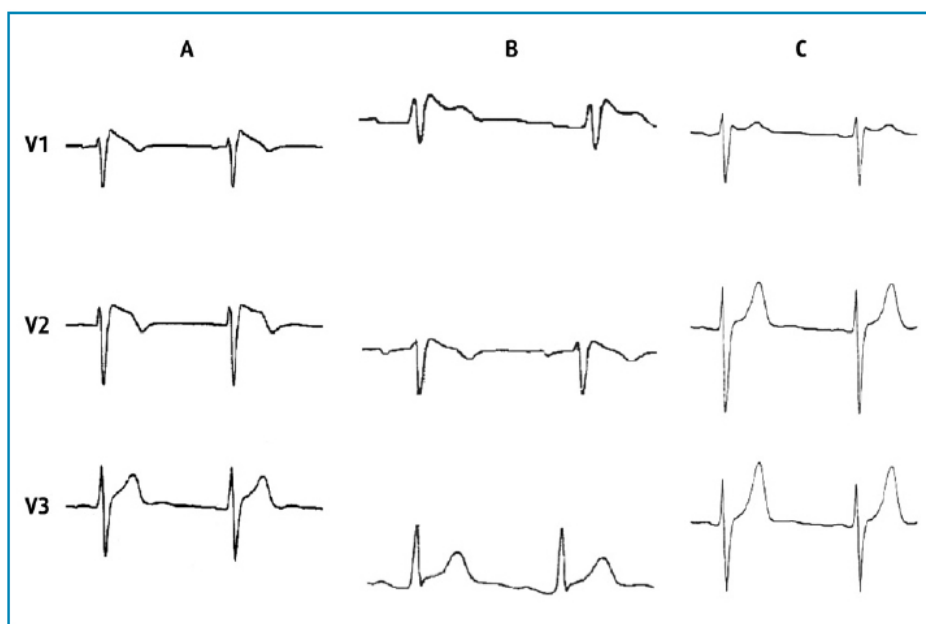


FIGURE 3

Les 3 aspects électrocardiographiques du syndrome de Brugada dans les dérivation précordiales

- A) Le type 1 est celui décrit initialement. Il est caractérisé par un sus-décalage du segment ST (point J > 2 mm) convexe vers le haut "en dôme", avec descente progressive et ondes T négatives.
- B) Le type 2 est caractérisé par un sus-décalage du segment ST (point J > 2 mm) concave vers le haut "en selle de cheval", restant positif (partie terminale > 1 mm), suivi d'ondes T biphasiques ou positives.
- C) Le type 3 est caractérisé par un sus-décalage du segment ST (point J > 2 mm) concave vers le haut "en selle de cheval", avec une partie terminale du ST qui est < 1 mm.

L'intervalle PR est parfois allongé en rapport avec des troubles de la conduction infra-hissienne (allongement de l'intervalle HV). L'intervalle QT est le plus souvent normal, mais il a été décrit des liens entre syndrome de Brugada et la forme LQT3 du syndrome du QT long congénital [13].

Étiologie

Aspects génétiques

Le syndrome de Brugada se transmet sur le mode autosomique dominant avec expressivité variable et pénétrance incomplète [14]. Le gène *SCN5A* qui code pour la sous-unité alpha du canal sodique a été identifié pour la première fois en 1998 comme responsable du syndrome de Brugada [15]. Depuis, des dizaines de mutations de *SCN5A* ont été rapportées, mais il existe une hétérogénéité génétique et ce gène n'apparaît impliqué que dans 20 à 25 % des cas index [14]. Le gène *SCN5A* se localise sur le chromosome 3p21, il comprend 28 exons qui s'étendent sur environ 80 kb. Il code pour la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque (protéine de 2016 acides aminés). Ces canaux sodiques ont un rôle physiologique majeur dans l'initiation de la dépolarisation des cardiomyocytes (courant sodique entrant, phase 0 du potentiel d'action). Ces mutations sont directement impliquées dans la maladie et leur présence signe la pathologie, mais leur absence n'exclut pas le syndrome.

Trois types de mutations dans *SCN5A* ont été identifiés. Elles sont majoritairement de type faux sens, elles modifient parfois les sites d'épissage, ou décalent le cadre de lecture avec apparition d'un codon stop prématuré [16]. Les mutations se répartissent sur toute l'étendue du gène, sans "point chaud" (*hot spot*) rapporté. Un autre locus a été décrit, dans une seule famille, sur le chromosome 3p22-25 [17].

Bases physiopathologiques

Les conséquences des mutations sur le fonctionnement des canaux ioniques ont été étudiées par méthode de *patchclamp* dans des modèles cellulaires. Les mutations peuvent conduire à une incapacité du canal à s'exprimer, à migrer à la membrane, ou bien à une réduction du courant sodique, ou encore à une inactivation rapide du canal. La conséquence est une perte de fonction avec réduction de la contribution du courant sodique dans la phase initiale du potentiel d'action, entraînant une augmentation du courant potassique sortant transitoire $I_{(to)}$ pendant la phase 1 du potentiel d'action. Ce courant $I_{(to)}$ est responsable dans les conditions physiologiques d'un gradient transmural (entre épicarde et endocarde) pendant l'activation ventriculaire (plus marqué dans le ventricule droit), et donne lieu à l'élévation du point J sur l'ECG. Dans le syndrome de Brugada, il y a perte du potentiel d'action "en dôme" des cellules épicaudiques du ventricule droit avec pour conséquence un sus-décalage du segment ST plus marqué dans les dérivations précordiales droites [18]. Les mutations prédisposent à la mort subite, probablement en raison de l'hétérogénéité induite des périodes réfractaires et du développement d'arythmies par réentrée de phase 2.

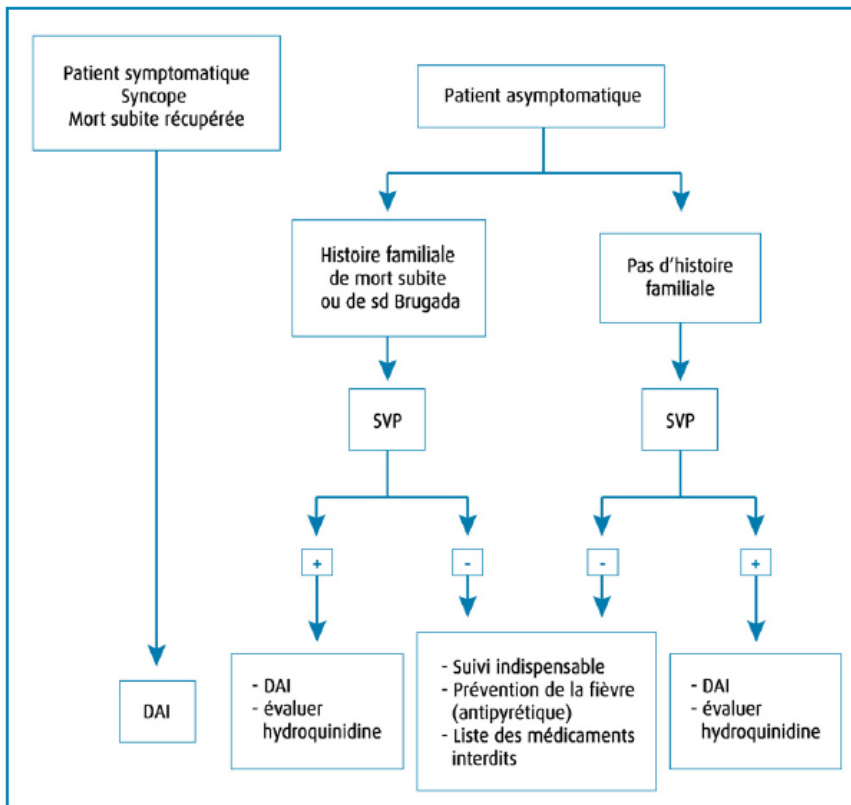


FIGURE 4
Prise en charge schématique
d'un patient ayant un ECG
"typique" de syndrome
de Brugada

DAI : défibrillateur automatique implantable ; PC : perte de connaissance ; SVP : stimulation ventriculaire programmée.

Tests génétiques

Test diagnostique

Le test génétique de *SCN5A* n'a pas d'intérêt dans une perspective de dépistage systématique dans la population générale. Il peut avoir un intérêt pour le diagnostic positif d'une personne suspecte du syndrome de Brugada qui ne réunirait pas tous les critères requis, en particulier chez un patient asymptomatique avec facteur intercurrent ou bien chez un patient symptomatique mais qui n'a pas un tracé ECG typique (basal et/ou après épreuve pharmacologique) [19]. Du fait de l'hétérogénéité allélique, l'analyse des seules mutations *SCN5A* connues n'est pas envisageable. Les laboratoires utilisent habituellement une stratégie d'analyse complète des régions codantes du gène *SCN5A*, par technique de type SSCP (*Single Strand Conformational Polymorphism*) ou DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*), avec caractérisation du variant par séquençage. Le diagnostic n'est réalisé que dans quelques rares centres spécialisés en France dans le cadre d'un protocole de recherche. L'identification d'une mutation nouvelle de type faux-sens peut conduire à la réalisation de l'expression cellulaire de cette mutation afin d'en étudier l'effet électrophysiologique sur le courant sodique.

Du fait de l'hétérogénéité génique, le test génétique de *SCN5A* n'a de valeur que s'il s'avère positif. L'absence de mutation chez le cas index ne permet pas de conclure (autre gène en cause ? sensibilité insuffisante de la technique ?, etc.).

Test présymptomatique chez les apparentés de malades

Le test génétique peut utilement être proposé aux apparentés d'un cas index avec mutation de *SCN5A* préalablement identifiée. Cela concerne un apparenté qui peut être asymptomatique ou présenter un examen cardiologique normal (tracé ECG). L'étude des apparentés par les examens électrocardiographiques seuls ne permet d'identifier que 30 à 80 % des porteurs de mutation (ECG simple ou ECG après épreuve pharmacologique) car l'expression cardiaque de la maladie est souvent retardée, et le diagnostic est habituellement tardif (40 ans en moyenne).

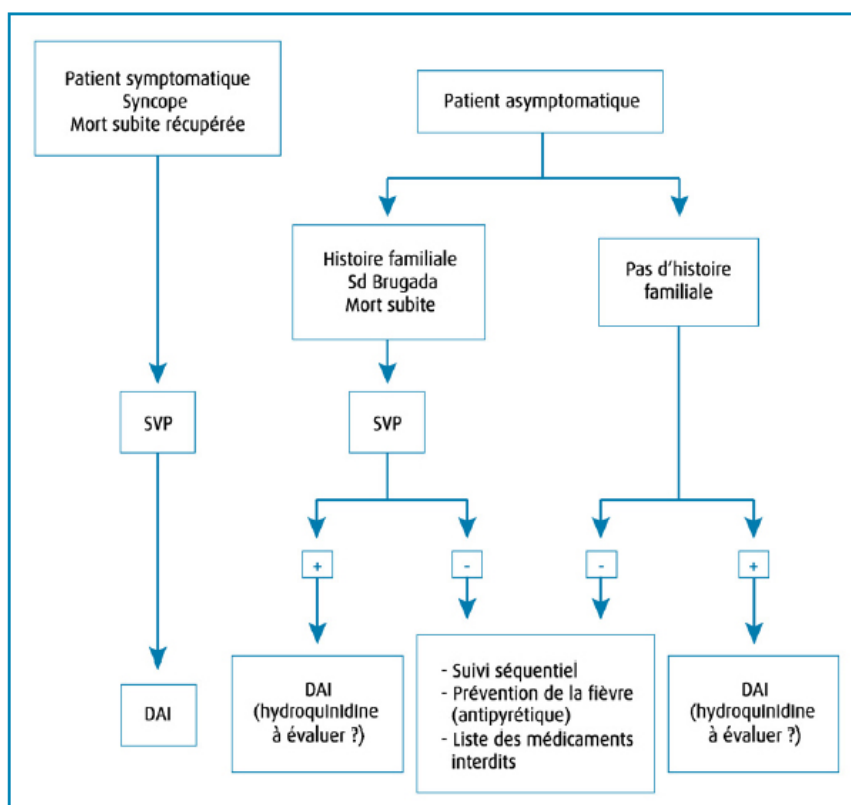


FIGURE 5
Prise en charge schématique
d'un patient ayant un ECG
"typique" de syndrome
de Brugada après test
pharmacologique

Test pronostique

En l'absence de corrélation génotype-phénotype à valeur pronostique dans cette maladie, le test ne se justifie pas s'il est réalisé à cette fin.

Test prénatal

Les demandes de certains couples peuvent amener à discuter l'éventualité d'un diagnostic prénatal. La gravité potentielle de cette maladie, alliée à la lourdeur du traitement préventif de référence (le défibrillateur) et aux difficultés techniques de son utilisation chez l'enfant pourrait plaider pour la réalisation d'un tel test si la demande des parents est réelle et persistante après une discussion approfondie auprès d'une équipe pluridisciplinaire. La survenue tardive de la maladie, la relative bonne performance des outils cardiologiques pronostiques et la possibilité d'un traitement préventif plaident au contraire contre la réalisation d'un tel test. Les décisions

doivent se prendre au cas par cas dans le respect des procédures habituelles au sein d'une équipe multidisciplinaire.

Conseil génétique

Actuellement il faut proposer une enquête familiale à tous les patients ayant un syndrome de Brugada. Cette enquête devrait comporter un ECG dans tous les cas aux parents, frères et soeurs et un prélèvement sanguin en vue d'une étude génétique après recueil de leur accord, même en l'absence de mutation identifiée dans la famille. Un test pharmacologique sera proposé aux membres de la famille si l'ECG de base est normal et en cas de mort subite familiale. Une stimulation ventriculaire programmée sera proposée si l'ECG de base est anormal. Elle est plus discutable si l'ECG n'est anormal que lors du test pharmacologique, compte tenu des résultats des études récentes.

Traitement

Dans l'état actuel des connaissances, seule l'implantation d'un défibrillateur automatique constitue une thérapeutique éprouvée, capable de protéger les patients de tachycardies ventriculaires mortelles [20]. Il existe une indication d'implantation de défibrillateur automatique :

- chez les patients symptomatiques (syncope ou arrêt cardiaque récupéré) ;
- chez les patients asymptomatiques présentant un ECG basal typique de Brugada et une histoire familiale de mort subite ;
- chez les patients asymptomatiques présentant un ECG basal typique de Brugada et inductibles lors de la stimulation ventriculaire programmée (SVP, voir plus loin).

Une surveillance simple est proposée aux patients asymptomatiques, ayant un ECG de base normal mais de type 1 après un test à l'ajmaline ou ayant un ECG de base typique, mais non inductible lors de la stimulation ventriculaire programmée et sans antécédents familiaux de mort subite (figures 4 et 5). Le risque vital encouru chez les apparentés avec une mutation de *SCN5A*, mais sans expression cardiaque de la maladie, est supposé faible, mais il n'est en fait pas connu en l'absence de suivi prospectif suffisant. Il est possible que ces individus puissent

développer la maladie ultérieurement, soit spontanément, soit en présence de facteur environnemental surajouté (médicaments, syndrome fébrile). Le suivi inclut la prévention de l'hyperthermie et surtout la remise d'une liste de médicaments contre-indiqués, notamment les antiarythmiques de classe Ic et les antidépresseurs tricycliques [19] (encadré 1). Les études ultérieures diront si ces patients pourront bénéficier par ailleurs d'un éventuel traitement pharmacologique préventif par quinidiniques.

Le problème des patients asymptomatiques, inductibles par SVP, sans antécédents familiaux, est le plus délicat. En effet, si un défibrillateur automatique est habituellement implanté à ces patients, d'autres thérapeutiques ont été proposées, reposant néanmoins sur des expériences limitées. En effet, certains auteurs ont proposé l'utilisation

ENCADRÉ 1

Liste de médicaments contre-indiqués en cas de syndrome de Brugada

Les antiarythmiques

- **Bloqueurs des canaux sodiques**
 - Antiarythmiques de classe Ic : flécaïnide, propafénone, cibenzoline
 - Antiarythmiques de classe Ia : disopyramide
- **Inhibiteurs calciques : vérapamil**
- **Bêtabloquants**

Les antiangineux

- **Inhibiteurs calciques : nifédipine, diltiazem**
- **Dérivés nitrés : dinitrate d'isosorbide, nitroglycérine**
- **Activateurs des canaux potassiques : nicorandil**

Les psychotropes

- **Antidépresseurs tricycliques : amytriptyline, nortriptyline, désipramine, clomipramine**
- **Antidépresseurs tétracycliques : maprotiline**
- **Phénothiazine : perphénazine, cyamémazine**
- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : fluoxétine**

Autres substances : cocaïne, alcool, dimenhydrinate

Source : Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D *et al.* Brugada Syndrome. Second Consensus conference. Circulation. 2005; 111: 659-70.

d'antiarythmiques de classe Ia, notamment la quinidine [21]. Ce traitement antiarythmique a été proposé depuis de nombreuses années dans le traitement des fibrillations ventriculaires idiopathiques par Belhassen *et al.* [20]. L'utilisation de la quinidine a été testée dans le syndrome de Brugada, mais des études à plus grande échelle doivent être réalisées afin de confirmer les résultats préliminaires encourageants [21].

Pronostic et évaluation du risque

Plusieurs publications récentes permettent de faire le point sur le sujet controversé et encore évolutif de l'évaluation pronostique vis-à-vis du risque de mort subite. Sont notamment discutées la valeur des anomalies électrocardiographiques de base et celle de l'exploration électrophysiologique dans la stratification du risque. Un algorithme décisionnel est proposé, qui est susceptible d'être remis en cause dans les mois ou années à venir en fonction des progrès réalisés dans la compréhension de ce syndrome (*figure 4*).

Une cohorte multicentrique de 334 patients étudiée de manière rétrospective a été publiée récemment par les frères Brugada [4]. Les patients avec un ECG de syndrome de Brugada de type 1 et des antécédents de mort subite récupérée ont un risque élevé de récurrence (69 % à 54 ± 54 mois). Le risque reste élevé chez les patients avec syncope et un ECG de syndrome de Brugada de type 1 (19 % à 26 ± 36 mois), et même chez les patients asymptomatiques (8 %). Néanmoins, d'autres auteurs ont rapporté des séries où le risque apparaît moins important [22, 23]. Ainsi, Eckhardt *et al.* retrouvent un risque de survenue ou de récurrence d'événement rythmique chez 17 % des patients avec antécédents de mort subite récupérée, chez 6 % des patients avec antécédents de syncope et chez 1 % des patients asymptomatiques [23].

Les antécédents de mort subite récupérée ou de syncope avec un ECG de syndrome de Brugada de type 1 ont un risque élevé d'événement rythmique ou de mort subite. La SVP constitue actuellement la seule méthode utilisée pour stratifier le risque de survenue de futurs événements rythmiques. Il s'agit de reproduire artificiellement l'effet des extrasystoles sur le rythme cardiaque en envoyant un courant électrique prématuré dans le myocarde. La survenue d'une tachycardie ventriculaire polymorphe ou d'une fibrillation ventriculaire à cette occasion permet d'identifier des patients susceptibles de présenter spontanément ce type de trouble du rythme malin durant le suivi. Brugada *et al.* suggèrent que le déclenchement d'une TV polymorphe ou d'une FV lors de la stimulation ventriculaire permet d'identifier les patients à risque de récurrences, y compris chez les patients asymptomatiques [4]. Néanmoins, Priori *et al.* considèrent que la sensibilité et la spécificité de la stimulation ventriculaire programmée pour identifier les patients à risque de mort subite sont médiocres, respectivement de 66 et 34 %, et ne l'intègrent pas dans l'évaluation pronostique [22]. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné la faible proportion de patients ayant eu une stimulation ventriculaire programmée et l'absence d'uniformité des protocoles employés.

Les tests génétiques n'ont pas actuellement de place dans l'évaluation pronostique, mais on peut penser que dans les années à venir cette situation changera, à l'image de ce qui s'est passé dans le syndrome du QT long congénital lorsque l'ECG n'est anormal que lors du test pharmacologique, puisque les canaux en cause et les mutations du syndrome de Brugada sont loin d'avoir été totalement décrits.

Perspectives de recherche

La faible prévalence du syndrome de Brugada ne peut être négligée du fait de sa gravité potentielle, ce qui doit conduire à une grande vigilance y compris chez des patients asymptomatiques. Des études prospectives, coopératives multicentriques de grande ampleur, avec un suivi prolongé, seront seules à même de préciser l'évolution de ces patients.

Dans l'état actuel des connaissances, seule l'implantation d'un défibrillateur automatique constitue une thérapeutique éprouvée. L'administration de quinidine aux patients asymptomatiques inductibles lors de la stimulation ventriculaire programmée nécessite des études prospectives comportant un nombre significatif de patients afin de juger de l'efficacité de cette thérapeutique.

Les mutations de *SCN5A* n'étant responsables que de 25 % des cas, la recherche d'autres gènes pouvant être en cause dans ce syndrome est en cours.

Références

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multi-center report. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1391-6.
2. Nadamane K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K *et al.* Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation.* 1997; 96: 2595-600.
3. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet.* 2000; 355: 808-9.
4. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nadanamee K, Brugada P. Longterm follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundlebranch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation.* 2002; 105: 73-8.
5. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 91-4.
6. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y *et al.* Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 771-4.
7. Atarshi H, Ogawa S, Harumi K. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elvation in right precordial leads. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 581-3.
8. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1061-70.
9. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I *et al.* Brugada syndrome: a decade of progress. *Circ Res.* 2002; 91: 1114-8.
10. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P *et al.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Circulation.* 2002; 106: 2514-8.
11. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA *et al.* Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation.* 2000; 101: 510-5.
12. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezzo-Sanchez A, Potenza D, Possevick GD *et al.* Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by *SCN5A* mutations. *Circulation.* 2004; 110: 3023-7.

13. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E. The elusive link between LOT3 and Brugada syndrome: The role of flecainide challenge. *Circulation*. 2000; 12: 945-7.
14. Naccarelli GV, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am J Med*. 2001; 110: 573-81.
15. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P *et al*. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392: 293-6.
16. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12: 268-72.
17. Weiss RM, Barmada M, Nguyen T, Seibel JS, Cavlovich D, Kornblit CA *et al*. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: A novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*. 2002; 105: 707-13.
18. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J*. 2001; 22: 356-63.
19. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D *et al*. Brugada Syndrome. Second Consensus conference. *Circulation*. 2005; 111: 659-70.
20. Belhassen B, Shapira I, Shoshani D, Paredes A, Miller H, Laniado S. Idiopathic ventricular fibrillation: inductibility and beneficial effects of class I antiarrhythmic agents. *Circulation*. 1987; 75: 809-16.
21. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P *et al*. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1853-60.
22. Priori S, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P. Natural history of Brugada syndrome. *Circulation*. 2002; 105: 1342-7.
23. Eckardt L, Kirchlof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P *et al*. 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: 1394-401.