

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1535

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**François SERVARY**

le 21 Avril 2023

**Évènements rythmiques majeurs chez les patients atteints d'un  
syndrome de Brugada de type I pharmaco induits et  
asymptomatiques**

Directeur de thèse : Pr Philippe Maury

**JURY**

Monsieur le Professeur Michel GALINIER

Président

Monsieur le Professeur Philippe MAURY

Assesseur

Madame le Docteur Anne ROLLIN

Assesseur

Monsieur le Docteur Hubert DELASNERIE

Suppléant



FACULTE DE SANTE

Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

Tableau des personnels HU de médecine

Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe  
 Professeur BOUTAULT Franck  
 Professeur CARON Philippe  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur GRAND Alain  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MARCHOU Bruno  
 Professeur PERRET Bertrand  
 Professeur RISCHMANN Pascal  
 Professeur RIVIERE Daniel  
 Professeur ROUGE Daniel

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIgnAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine générale**  
M. MESTHÉ Pierre  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**Professeurs Associés**

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
Mme BOURGEOIS Odile  
M. BOYER Pierre  
M. CHICOULAA Bruno  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
M. PIPONNIER David  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André

**Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène**

Mme MALAUAUD Sandra

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine Maieutique et Paramédicaux**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BIREBENT Jordan  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme FREYENS Anne  
Mme LATROUS Leila  
Mme PUECH Marielle

## *Serment d'Hippocrate*

*«Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.»*

# REMERCIEMENTS

Remerciements du Jury :

Monsieur le Président du Jury, Madame et Messieurs les membres du jury, je suis honoré que vous ayez accepté mon invitation à ce jour si particulier.

Au **Pr Maury**, vous qui avez bâti la rythmologie toulousaine telle qu'on la connaît aujourd'hui, merci de me faire l'honneur de m'avoir pris sous votre aile pour rédiger ce travail... Même si votre spontanéité, utile pour l'avancée de nos travaux, rend parfois la tâche ardue.

A ce jour, aucun de nos deux patients n'a gagné la course.

Au **Pr Galinier**, merci de ce que vous faites pour la Cardiologie toulousaine. Vous savez être à l'écoute pour le bien être de vos internes, toujours prêt à trouver des solutions pour arranger le plus grand nombre. Votre énergie et bonne humeur sont communicatives.

Au **Dr Rollin**, je serai toujours épaté par ta polyvalence en tant que clinicienne et électrophysiologiste hors pair ; bien que sollicitée en permanence, tu arrives toujours à te rendre disponible au sein de l'unité. Tu es un pilier nécessaire au bon fonctionnement de ce dernier service de salle effectué en tant qu'interne au CHU de Toulouse.

Au **Dr Delasnerie**, je suis fier d'être le premier thésard que tu encadres. Déjà en tant que vieil interne tu étais toujours disponible et plein de bons conseils, et je suis heureux que cela persiste une fois passé de l'autre côté de la barrière. Tu fais un excellent médecin, passionné, prêt à passer le temps qu'il faut auprès de tes patients pour les accompagner.

Même si je bougonne quand tu viens me rajouter du travail je ne remets jamais en cause tes remarques, qui sont toujours pertinentes.

## A ma famille

Tout d'abord, merci à **mes parents**, Pierre et Fabienne, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui (ehéh). Vous êtes un soutien sans faille, toujours de bon conseil ; quoi que je fasse, je suis heureux et rassuré de toujours vous savoir derrière moi.

A ma **grand-mère**, aka survivor, le rock de la famille, qui me déconseille jour après jour d'aller surfer des grosses vagues... Je le ferai toujours, mais après une bonne nuit de sommeil promis.

A mon frère **Antoine**, mon meilleur pote de toujours, et sa chérie **Leslie**, je suis heureux de vous compter dans ma famille. Avec vous c'est tous les jours la fête !

A **Romane**, ma bien aimée qui me supporte maintenant depuis plus de 3 ans et qui a réussi à faire de cet internat laborieux une des plus belles périodes de ma vie. Il me tarde de découvrir la suite avec toi, notamment avec cette belle aventure qui s'annonce.

A sa maman **Zaza**, qui essaie encore et toujours de me faire manger de la salade, c'est peine perdue ! A **Thierry** et à **Sandra**, la tatie marrante, une bouteille de champagne vous attend au frigo.

Merci à **Boris** mon footballeur préféré et **Mathilde** dont les destins se sont croisés (tmtc), **Clara** et **Baptiste** et à leurs grands-parents géniaux.

A mon parrain **Jean François**, toujours de bonne compagnie, avec son goût du risque qui attire de nombreuses péripéties et sa femme **Marie Pierre** qui a le courage de s'en occuper. A ma cousine **Maylis** et **Ben** son mari, pour qui la famille va s'agrandir d'un nouveau rideur sous peu.

A mon cousin **Pierre**, l'Australien au cœur tendre et sa femme **Anna** pensez à revenir nous voir.

A ma marraine **Françoise** et son mari **Alain** toujours prêts à tendre la main.

Aux cousins **Matthieu** incontournable compagnon de soirée, **Arnaud** « le coach » qui a façonné une partie de ma personnalité et à votre jolie famille que vous composez désormais avec **Cholé** et **Kiara**. A **Margaux**, son mari **Benjamin** et leur fils **Gaby** qui sera sûrement le plus heureux et pailleté des bambins.

A mon oncle **Philippe** et sa femme **Madzy** dont ma mémoire regorge de bons souvenirs en leur compagnie notamment sur les belles plages brésiliennes.

Au couz **Fabrice**, définition de la réussite que ce soit sur le plan sportif, professionnel puis familial depuis qu'il a rencontré sa femme **Catherine**.

Merci à **Quitterie** qui a toujours été présente pour nous dès notre plus jeune âge, et son conjoint **Fred** qui nous l'a dérobé pour notre plus grand bonheur.

A mes oncles **Marc** et **Roger** dont le « mariage plus vieux » nous rend heureux.

A **Vincenzo**, dont je ne savais pas si je devais te classer dans la famille proche ou les potes proches, finalement c'est sûrement les deux. Merci pour ce que tu es tout simplement.

## A mes amis,

Les landais :

A **Zizou**, mon partenaire in crime, avec qui on a tant d'histoire à raconter. Pas que des bonnes bien sûr.

Aux frères **Barrieu**, les cordonniers les plus mal chaussés, promis un jour on aura un jour off qui tombe en même temps.

Au reste des Ingénieurs avec qui on ne s'ennuie jamais.

A **Mourtouf**, on se connaît depuis le collège mais on n'a pas évolué... Regarde j'ai mon nom sur un papier, mais va pas plus loin c'est truffé de fautes.

A la league des bb **Adrien** et **Félix**, cette année je vous dégomme sur fantasy surfeur.

**A tous les autres** que je n'ai pas cité ; mais d'un côté vous ne lirez sûrement jamais cette thèse.

Les pas-trop-Bordelais :

Aux 3 autres chèvres fantastiques **Victor Coco** et **Romain**, vous servez toujours à rien.

A chaque personne qui constitue notre groupe infallible depuis la P2 (**Audrey**, **Charlène**, **Chloé G** et **Chloé T**, **Elodie**, **JD**, **Hélène**, **Léna**, **Manu**, **Martin**, **Mathilde** et **Victoire**), il y a une famille que l'on a et celle que l'on choisit. Je suis dég qu'on ne se retrouve pas cet été, mais on sera là pour la prochaine !

Aux Bourdouzains, **Antoine** et **Céline** (le sang de la veine), qui avez occupé une place particulière dans ma vie entre ces 2 villes, et nos compairs **Julie** et **Thomas P** que nous avons eu la chance de trouver sur notre route.

Les copains de la Cardiologie :

Tout d'abord place aux anciens,

A **Damien E**, l'homme aux 1000 histoires, qui nous captive à longueur de journée. Je devais commencer par toi qui m'a fait choisir cette ville, sans regret. J'espère que nos chemins se recroiseront.

A **Guillaume D**, et toutes tes belles expressions ; tu nous as tellement appris. Ta pédagogie et ton envie de transmettre sont primordiales, surtout ne change pas. Merci pour les réponses à mes questions, et ta compréhension pour faciliter ce travail de thèse. Ya quand même une ambiance.

A **Antoine D**, et nos nombreuses et agréables discussions au décours d'un couloir.

A **Robin B**, probablement l'esprit le plus vif de sa génération, que vous saurez trouver dans la boîte la plus flinguée du coin, merci pour tous tes conseils et les cours d'écho.

A nos deux coronarographistes fous **Hugo** et **Grég**, j'espère que vous êtes meilleurs en salle de cathé que sur le terrain de foot. A **Kim**, qui a réussi à enfin inverser la tendance sur mes gardes, je te dois tout.

A **J Brunel** qui sait faire redescendre la pression en toute circonstance.

A **Pauline F** merci pour ma première relecture de thèse, et la réassurance que ça m'a procuré à ce moment où j'en avais besoin.

A **Guillaume R** et ta sérénité à toute épreuve, un maestro dans tous les domaines, arrête de t'attaquer à mes petits oisillons.

A **Arthur G, Henri Laëtitia, Clarisse** et **Laurence** première génération de DJ du CHU, et surtout à **Maxime B** que je continuerai à importuner avec mes questions sur les pacemakers.

A la promo du dessus **Thibault, Nathan** (dont on aura passé 4 ans à se louper), **Ronan, Paul V, Hélène** et **Anthony R**, ça a été un plaisir de travailler avec vous. A **Kévin**, dont nos premières soirées avec **T Chollet** resteront dans les mémoires.

A mes frères de 61/62 puis d'USIC, là depuis le premier jour : **Mika** -Peter Pan- pour m'accompagner dans chaque moment de folie, **Paul** et ces deux facettes, d'apparence si sérieux on ne s'imagine pas que tu sais casser des cageots comme personne, et bien sûr **Anthony**, Thalia peut s'estimer heureuse de t'avoir comme père.

A mes co internes de la promo dont nos routes ne se sont pas assez croisées **JB, Max, Laurine**, et **Marine**.

A **Mickael Cohen**, mi-homme mi-dispersion, j'essaierai de prendre sur moi pour le semestre à venir. A **Matthieu**, dont la vie semble être un long fleuve tranquille, que rien ne peut ébranler ; je suis heureux d'avoir passé ce semestre avec toi.

Aux jeunes, « la relève », et tout d'abord à **Miloud** notre Chuck Norris de la cardio. A ma future co interne Tahitienne **Flavie**, le plus beau est à venir. A **Gabriel, Marie, Déborah, Lison, Quentin** et **Emma**, vous êtes pleins de qualité, il me tarde presque de revenir vous retrouver sur les gardes.

A **Nicolas, Guillaume** avec qui on partagera encore sûrement des moments de réunion de cardiologie toulousaine à 3 au Black Lion, à **Joaquim** et ses jambes légendaires de cycliste avec le record du mont Rangueil, et **Antoine** le rugbyman qui en met/prend plein les yeux.

A tous les jeunes que je n'ai pas encore pu proprement rencontrer, mais ça ne saurait tarder.

Et surtout un grand merci **aux équipes paramédicales, IDE et aides-soignantes** qui nous ont accompagné et guidé pendant toutes ces années.

Pour finir, merci aux copains que j'ai pu rencontrer sur mes **semestres en périphérie**, puis en **réanimation** qui m'ont apporté une expérience importante sur le plan personnel.

**Ryad** arrête de faire semblant de te blesser pour éviter les séances d'escalade, **Kévin** et **Mathilde** on poursuivra nos footings ensemble en lendemain de soirée quand je reviendrai.

---

## **Évènements rythmiques majeurs chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada de type I pharmaco induits et asymptomatiques**

---

**Introduction :** Les patients atteints d'un syndrome de Brugada de type I pharmaco Induits représentent une sous population à bas risque rythmique d'après les données issues de séries générales, dont la prise en charge n'est pas bien codifiée.

**Objectif :** Décrire les cas de syndrome de Brugada asymptomatiques et sans type 1 spontané ayant été victimes d'accidents rythmiques majeurs, et rechercher les éléments pourvoyeurs de mortalité dans cette population classée à faible risque.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, décrivant une série de cas à partir de 3 bases de données dont sont extraits 23 patients, issus de 11 CHU Français. Les données cliniques, électrocardiographiques basales et lors du test de provocation ont été relues, et les examens complémentaires ont été récupérés.

**Résultats :** Il s'agit majoritairement d'hommes (83%) jeunes (âge moyen de 39.7 ans) peu comorbides, sans cardiopathie structurale. Ceux-ci présentent fréquemment des antécédents familiaux de mort subite du sujet jeune. Il survient alors un évènement rythmique sans prodrome au cours d'un évènement intercurrent (fièvre, médicaments, infarctus, etc.) favorisé par l'arythmogénicité procurée par le syndrome de Brugada.

87% d'entre eux présentent des anomalies électrocardiographiques connues pour engendrer un risque rythmique (anomalie de l'onde J, QRS crochetés, repolarisation précoce, ESV lors du test de provocation) ou un diagnostic douteux, et 65% d'entre eux présentent au moins un facteur favorisant parmi : hypokaliémie anomalie structurale, SVP/PTV positif, coronaropathie significative ou génétique positive.

On différencie 4 groupes de patients à partir de cette population : diagnostics par excès (N=6), maladie structurale causant l'évènement (N=8), patients atteints d'un syndrome de Brugada dont l'arythmie survient au cours d'une situation connue à risque (N=4). Enfin, ceux présentant spontanément un évènement rythmique en absence de contexte favorisant (N=5).

**Conclusion :** Une fois les faux diagnostics de Brugada, les pathologies organiques et les circonstances favorisantes exclues, le taux d'évènement rythmique est exceptionnel et alors voisin de celle de la population générale (0.033% par an).

---

### **Major Arrhythmic Events in asymptomatic patients with Drug-Induced Brugada Syndrome.**

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Canalopathie, Syndrome de Brugada, Pharmaco-Induits, Asymptomatique, évènement rythmique majeur, mort subite, contexte.

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

## Table des matières

<b>I. LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>II. INTRODUCTION : .....</b>	<b>14</b>
• <b>PHYSIOPATHOLOGIE : .....</b>	<b>17</b>
• <b>PRONOSTIC : .....</b>	<b>18</b>
• <b>RECOMMANDATIONS ACTUELLES – 2022 : .....</b>	<b>21</b>
• <b>SYNDROME DE BRUGADA INDUIT ASYMPTOMATIQUE : .....</b>	<b>22</b>
<b>III. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>24</b>
• <b>SCHEMA DE L'ETUDE : .....</b>	<b>24</b>
• <b>TEST PHARMACOLOGIQUE.....</b>	<b>25</b>
• <b>RECUEIL DE DONNEES : .....</b>	<b>25</b>
<b>IV. RESULTATS : .....</b>	<b>27</b>
• <b>DESCRIPTIF CLINIQUE PAR CAS.....</b>	<b>28</b>
• <b>DESCRIPTIF CLINIQUE .....</b>	<b>42</b>
• <b>FACTEURS EVENTUELLEMENT FAVORISANTS .....</b>	<b>43</b>
• <b>CARACTERISTIQUES ECG.....</b>	<b>44</b>
• <b>SUIVI .....</b>	<b>47</b>
<b>V. DISCUSSION :.....</b>	<b>49</b>
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>54</b>

# **Évènements rythmiques majeurs chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada de type I pharmaco induits et asymptomatiques**

## **I. Liste des abréviations**

ACR : Arrêt Cardio Respiratoire  
BrS : Syndrome de Brugada  
CEI : Choc Électrique Interne  
DAI : Défibrillateur automatique implantable  
ECG : Électrocardiogramme  
EPS : Exploration électrophysiologique  
ESV : Extra Systole Ventriculaire  
FV : Fibrillation ventriculaire  
HTA : Hypertension artérielle  
MAE : Major Arrhythmic Events  
MS : Mort Subite  
mV : milli Volts  
PA : Potentiel d'action  
PTV : Potentiels Tardifs Ventriculaires  
QT : Segment QT  
SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil  
ST : Segment ST  
SVP : Stimulation Ventriculaire Programmée  
TV : Tachycardie Ventriculaire

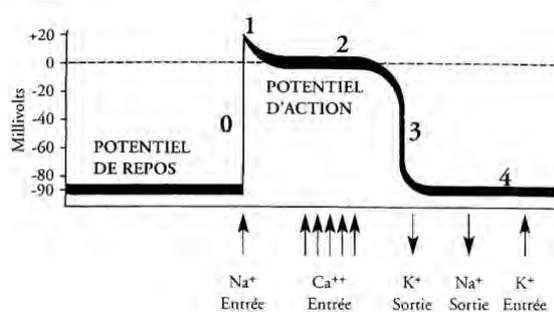
## II. Introduction :

### • Principes de Base :

Le fonctionnement cardiaque normal correspond à une contraction des cellules myocardiques en réponse à une stimulation électrique, médiée par le potentiel d'action (PA).

Lorsqu'elle est excitée, la cellule myocardique développe un PA en 4 étapes (Figure 1) :

- ⇒ Phase 0 de dépolarisation membranaire : passage rapide du  $\text{Na}^+$  à l'intérieur par des canaux voltage dépendant.
- ⇒ Phase 1 : semblant de repolarisation quand les canaux sodiques se ferment et que la diffusion de  $\text{Na}^+$  s'arrête. On voit un plateau qui maintient la dépolarisation, de par la pénétration lente de  $\text{Ca}^{2+}$  à l'intérieur de la cellule par des canaux calciques.
- ⇒ Phase 3 : Repolarisation de la cellule par une sortie rapide de  $\text{K}^+$  vers le milieu extra cellulaire
- ⇒ Phase 4 : Rétablissement des quantités initiales par des pompes  $\text{Na}/\text{K}$



**Figure 1.** Potentiel d'Action normal

Les canalopathies sont l'ensemble des maladies en rapport avec un dysfonctionnement des canaux ioniques membranaires.

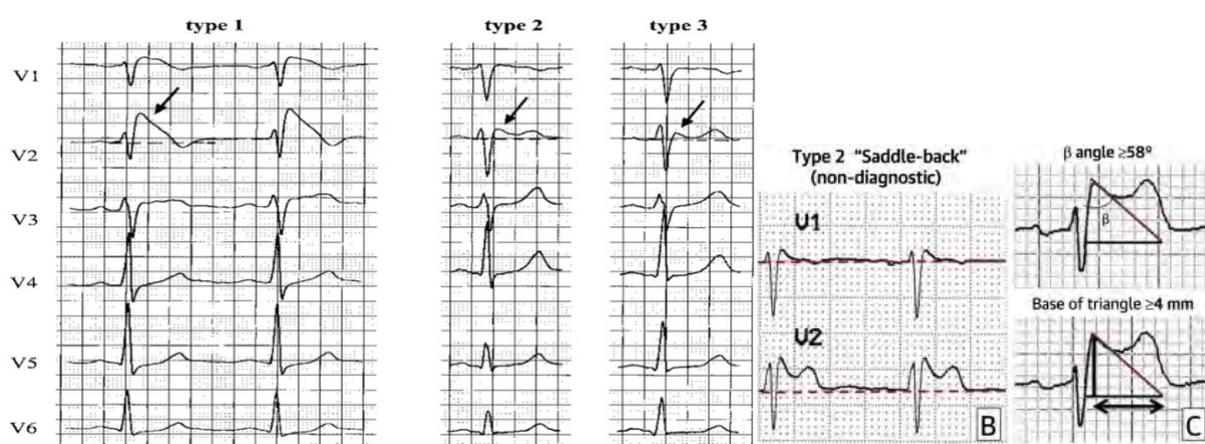
## • Définition :

Le syndrome de Brugada (BrS) est une canalopathie génétique et transmissible, définie par des anomalies électrocardiographiques caractéristiques et un risque de survenue d'arythmies ventriculaires malignes, en absence de lésion structurelle myocardique.

Sa prévalence est estimée à 5 personnes sur 10 000 (1).

Il est décrit pour la première fois en 1992 (2) , à propos de 8 sujets ayant présentés une mort subite sur coeur sain avec espace QT normal, et présentant un bloc de branche droit et une repolarisation anormale avec sus décalage du segment ST persistant d'au moins 0.1 mV dans les dérivation V1 à V2-V3.

Ce syndrome est actuellement diagnostiqué sur des critères électrocardiographiques retrouvant un sus décalage en dôme (convexe vers le haut ou triangulaire) du segment ST  $> 0.2$  mV (= sus-décalage de type 1) dans au moins une dérivation V1 ou V2 positionnée dans le 2ème, 3ème ou 4ème espace intercostal (Cf. Figure 2) associé à une onde T négative dans les mêmes dérivation, spontanément ou après test pharmacologique par administration de traitement inhibiteur des canaux sodique (3).



**Figure 2.** Illustration des différents types de syndrome de Brugada

Le sus-décalage de type 2 « en selle », est caractérisé par un QRS se terminant par une onde r'  $\geq 2$ mm par rapport à la ligne isoélectrique, suivi d'un sus décalage du segment ST convexe  $\geq 0.05$  mV et une onde T plate ou positive en V2, variable en V1 (4). Pour le différencier d'autres motif Brugada like, d'autre critères ont été proposés dont les plus robustes sont un angle Beta  $\geq 58^\circ$ , ou une base de triangle  $\geq 4$ mm ; il peut faire évoquer la présence d'un syndrome de Brugada, mais celui-ci

ne peut être affirmé qu'en cas d'apparition d'un type 1, spontanément ou après test pharmacologique.

Le sus-décalage de type 3 maintenant regroupé avec le type 2 depuis la conférence de consensus de 2005, avec un aspect du segment ST convexe ou en selle, sus-décalé de moins de 0,1 mV et une Onde T positive en V2. Il n'est pas suffisant pour diagnostiquer un syndrome de Brugada, mais celui-ci ne peut être affirmé également en cas d'apparition d'un type 1, spontanément ou après test pharmacologique (4).

Il est nécessaire de différencier le syndrome de Brugada des aspects de Brugada :

- En effet, il existe des anomalies similaires (rassemblées sous le nom de phéncopies Brugada par l'équipe de Riera et Baranchuk (5,6) qu'il convient d'éliminer avant de retenir le diagnostic.

La majorité de ces phéncopies sont liées à des anomalies transitoires, telle que métaboliques (dyskaliémies), à des situations d'ischémie myocardique ou d'embolies pulmonaires (7), suivi des myopéricardites et des compression de la chambre de chasse ventriculaire droite (ex : pneumothorax, pectus excavatum), mais avec tests médicamenteux négatifs après correction de l'anomalie.

Le diagnostic de Syndrome de Brugada ne doit donc être retenu qu'après élimination d'une cardiopathie structurale et d'une phéncopie :

- Devant la présence d'un aspect de type I spontanée.
- Devant l'association d'un aspect de type I induit seulement en cas d'antécédents personnels (ACR, syncope, respiration agonique nocturne) ou familiaux (Syndrome de Brugada, mort subite < 45 ans et circonstances évocatrices) évocateurs du diagnostic.

Un « aspect de Brugada » se cantonne donc aux patients présentant un type I spontané en lien avec une phéncopie, ou un type I Pharmaco Induit en absence de contexte clinique ou familial.

En effet, la caractéristique électrocardiographique peut fluctuer dans le temps (8), que ce soit par sa morphologie ou le degré d'élévation du segment ST (9–11), si bien que la notion de « Brugada inapparent ou pharmaco-induit » est probablement relative. Le taux de patients avec sus décalage de type 1 fluctuant est estimé entre 20 et 34% (12,13).

Cependant, la présence du caractère spontané ou induit du Syndrome de Brugada implique des répercussions diagnostiques mais également pronostiques.

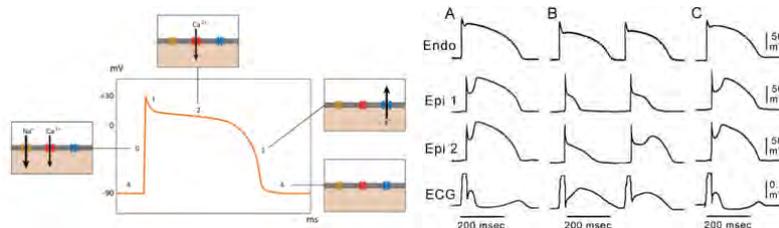
## • Physiopathologie :

La séquence physiopathologique du syndrome de Brugada reste imparfaitement comprise.

Deux principaux mécanismes sont évoqués à ce jour pour expliquer ce phénomène :

- Un gradient de voltage transmural, lié à une hétérogénéité de durée du potentiel d'action entre l'épicarde et l'endocarde du ventricule droit (raccourcissement du PA épicaudique par perte du dôme).

Cette hypothèse est appuyée par des études animales (14,15) où l'ouverture des canaux potassiques sélectivement à l'étage épicaudique engendrait une perte du dôme sur l'électrogramme épicaudique, et une apparition d'un sus décalage du segment ST sur l'ECG de surface précipitant la survenue de TV/FV qui étaient efficacement prévenues après adjonction de bloqueurs I(to) par dérivés de quinines (Figure 3).



**Figure 3.** PA normal puis modification par ouverture d'un canal potassique [12].

- La deuxième hypothèse serait un ralentissement de la conduction du signal dans la chambre de chasse du ventricule droit, responsable d'une élévation du segment ST dans les dérives droites du fait d'un gradient de voltage temporaire entre les diverses portions du ventricule droit lié aux différences de temps d'activation (15). D'autres hypothèses ont été évoquées, comme la migration des cellules neurales ou un artefact lié à l'enregistrement capacitif de l'ECG.

Du point de vue génétique, ce syndrome semble être lié à certaines mutations, notamment une perte de fonction du canal sodique puisque le gène SCN5A impliqué dans près de 20 à 30% des cas (16,17) code pour un canal sodique voltage dépendant

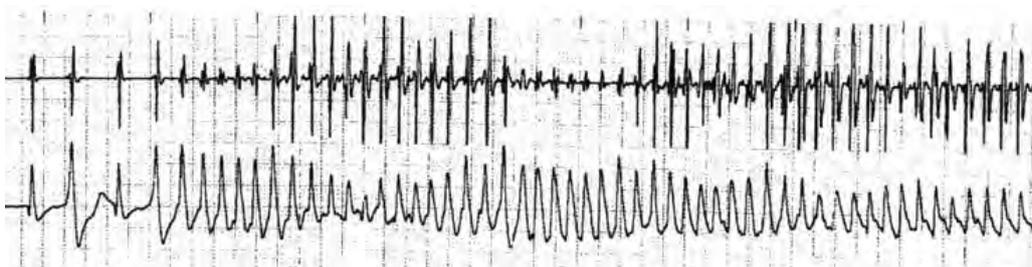
à tropisme cardiaque, impliqué dans la génération et la propagation du potentiel d'action. Elles peuvent également atteindre des gènes codant pour des canaux calciques et potassiques (18), avec plus de 500 variants pathogènes identifiés à ce jour (19). Cependant la ségrégation (relation directe avec la mutation retrouvée) est loin d'être parfaite et l'origine est probablement polygénique avec de nombreux gènes modulateurs.

- **Pronostic :**

Le pronostic du syndrome de Brugada est lié à la survenue de troubles du rythme ventriculaire malins - TV polymorphes ou FV (Figure 4)- de survenue préférentiellement nocturne (20,21).

Selon une méta analyse portant sur 18 études et 4099 patients (22), la survenue d'un évènement rythmique majeur est estimée respectivement à 2.4% par an et 0.65% par an en fonction qu'il s'agisse d'un syndrome de Brugada spontané ou provoqué par un test pharmacologique.

La fièvre est un facteur pouvant révéler (23) un syndrome de Brugada, et faciliter la survenue de troubles du rythme ventriculaires (24). Cette particularité est expliquée par un dysfonctionnement des canaux sodiques, qui sont dépendants de la température pour certaines mutations (25), engendrant dans des conditions d'hyperthermie une inactivation précoce du flux sodique sortant au niveau de l'épicarde du ventricule droit avant l'ouverture du canal calcique voltage dépendant, responsable d'un défaut de repolarisation.



**Figure 4.** Fibrillation Ventriculaire

De nombreuses études se sont attachées à rechercher les facteurs pronostics des patients présentant un BrS :

- \* L'identification d'un type I spontané est associée de manière consistante à un risque plus élevé de mort subite (17,26,27) par rapport aux BrS pharmaco-induits.
- \* Il en est de même pour la présence de symptômes (17,28), avec une mortalité estimée à 5% par an chez les patients ayant présenté une syncope d'origine rythmique (29) et de 10% par an dans les 4 ans suivant un arrêt cardiaque récupéré (27).
- \* Ont également été décrits la valeur pronostic selon la présence de QRS fragmentés (27) ou d'une période réfractaire effective inférieure à 200 ms (27).
- \* Par ailleurs, malgré la transmission autosomique de la maladie, le syndrome de Brugada touche préférentiellement l'homme ; cependant, le sexe ne semble pas engendrer à lui seul de sur-risque de mortalité (30).
- \* La présence de mutation SCN5A ou d'antécédents familiaux de mort subite n'a pour l'instant pas été démontrée comme un facteur de risque dans de larges séries (31), mais pourrait toutefois s'intégrer dans un score de stratification associé à d'autres atteintes.

	Points
<b>I. ECG* (12-lead/ambulatory)</b>	
A. Spontaneous type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3.5
B. Fever-induced type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3
C. Type 2 or 3 Brugada ECG pattern that converts with provocative drug challenge	2
<b>II. Clinical history†</b>	
A. Unexplained cardiac arrest or documented VF/polymorphic VT	3
B. Nocturnal agonal respirations	2
C. Suspected arrhythmic syncope	2
D. Syncope of unclear mechanism/unclear etiology	1
E. Atrial flutter/fibrillation in patients <30 yrs without alternative etiology	0.5
<b>III. Family history</b>	
A. First- or second-degree relative with definite BrS	2
B. Suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada aggravating drugs) in a first- or second-degree relative	1
C. Unexplained SCD <45 yrs in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
<b>IV. Genetic test result</b>	
A. Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5

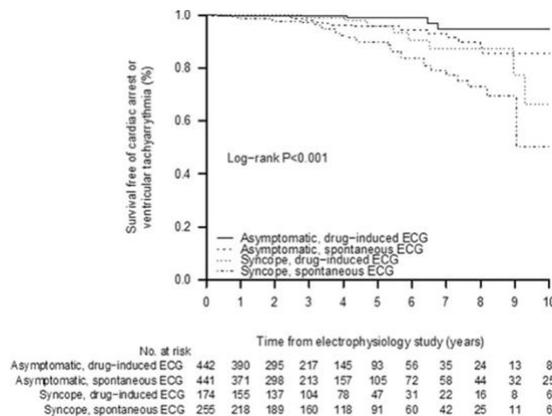
\*One item from this category must apply. †Only award points once for highest score within this category. Score (requires at least 1 electrocardiographic (ECG) finding): >3.5 points: probable and/or definite Brugada syndrome (BrS); 2 to 3 points: possible BrS; <2 points: nondiagnostic. Reproduced with permission from Antzelevitch et al (6).  
SCD = sudden cardiac death; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.

Ainsi, le Shanghai Score System (Tableau 1) (32) semble être un outil intéressant, à la fois à visée diagnostique (non diagnostic si <2, possible si entre 2 et 3, probable si >=3.5), mais est également performant pour stratifier cliniquement le risque de mort subite à partir de données électrocardiographique, cliniques, familiales et génétiques.

L'augmentation du risque de mortalité serait proportionnelle au score, sans événement rythmique chez les patients en dessous d'un score de 3.5 (32).

**Tableau 1.** Shanghai Score System

La place de l'exploration électrophysiologique (EPS) demeure très controversée dans la littérature (33–36). Une méta analyse récente (37) portée sur 1312 patients a montré que l'induction de FV par un protocole incluant 3 extrasystoles est associée à une augmentation significative du risque d'évènement cardiaque (HR 2,65 ; 1,44–4,92 p < 0,001). Ils concluent que les caractéristiques cliniques stratifient correctement les patients à bas et haut risque (Figure 5) mais que l'EPS est un outil intéressant pour classer les patients à risque intermédiaire (37). Cependant, la négativité de l'exploration ne semble pas exclure la survenue d'un évènement.



**Figure 5.** Courbe de survie en fonction des caractéristiques cliniques (37)

La méta analyse de Letsas et al. (38) s'intéressant au pronostic de 3536 patients asymptomatiques avec un syndrome de Brugada spontané ou induit, a également permis de démontrer l'intérêt de l'EPS, avec un risque relatif de 3.5 de survenue d'évènement rythmique en cas d'EPS positive.

## • Recommandations actuelles – 2022 :

Le seul traitement ayant fait preuve d'efficacité sur la mortalité repose sur l'implantation d'un DAI.

Les indications retenues par les dernières recommandations européennes (39) sont les suivantes :

- **Classe I :** Chez les patients avec un diagnostic de Syndrome de Brugada ayant présenté un arrêt cardiaque récupéré ou une TV soutenue documentée.
- **Classe IIa :** Un DAI doit être envisagé en cas de type I spontané et d'antécédent de syncope (Figure 6).

Risk stratification, prevention of SCD and treatment of VA		
ICD implantation is recommended in patients with BrS who: (a) Are survivors of an aborted CA and/or (b) Have documented spontaneous sustained VT. <sup>980,990-992</sup>	I	C
ICD implantation should be considered in patients with type 1 Brugada pattern and an arrhythmic syncope. <sup>990,992,996</sup>	IIa	C
Implantation of a loop recorder should be considered in BrS patients with an unexplained syncope. <sup>997,999</sup>	IIa	C
Quinidine should be considered in patients with BrS who qualify for an ICD but have a contraindication, decline, or have recurrent ICD shocks. <sup>922,1006,1007</sup>	IIa	C
Isoproterenol infusion should be considered in BrS patients suffering electrical storm. <sup>1008</sup>	IIa	C
Catheter ablation of triggering PVCs and/or RVOT epicardial substrate should be considered in BrS patients with recurrent appropriate ICD shocks refractory to drug therapy. <sup>1010-1015</sup>	IIa	C
PES may be considered in asymptomatic patients with a spontaneous type I BrS ECG. <sup>155</sup>	IIb	B
ICD implantation may be considered in selected asymptomatic BrS patients with inducible VF during PES using up to 2 extra stimuli. <sup>155</sup>	IIb	C
Catheter ablation in asymptomatic BrS patients is not recommended.	III	C

Il existe dans ces mêmes recommandations une indication de traitement par Quinidine -qui réduirait l'inductibilité à la SVP - chez les patients avec indication de défibrillateur qui présentent une contre-indication au DAI, ou un refus d'implantation, ou des CEI appropriés récurrents par leurs défibrillateurs.

Figure 6. Recommandations actuelles (39)

L'ablation par cathéter doit se discuter en cas d'arythmie réfractaire au traitement médical.

- **Syndrome de Brugada induit asymptomatique :**

Il semble que la présence d'un BrS pharmacologiquement induit chez un patient asymptomatique soit la forme la plus favorable de la maladie, mais n'élimine pas la survenue d'un MAE bien que le risque soit faible dans cette population d'après les séries récentes (Tableau 2) (17,22,40,41).

En effet, le risque de mort subite présenté par cette population est environ 5 fois supérieur à celui retenu dans la population générale française, puisque estimée entre 0.05 et 0.1% personne-année (42), et avec une incidence entre 40 et 64 ans comprise entre 0.03% chez la femme et 0.05% chez l'homme (43).

Mortalité des patients asymptomatiques avec Syndrome de Brugada Pharmacologique Induits						
Etudes	FINGER (17) 2010	Sieira (41) 2017	Rattanawong (22) 2020	IBRYD (40) 2021	PRELUDE (27) 2012	Letsas (38) 2015
Population de l'étude	386	244	4099	121	308	3536
Median follow up (months)	35.5	53	54	118	34	48
Mortalité (patients-année)	0.35%	0.4%	0.21%	0.34%	0%	0.27%

**Tableau 2 :** Mortalité des patients BrS induits asymptomatiques dans les grandes séries récentes.

A ce jour, peu d'études se sont intéressées à cette population de patients asymptomatiques, dont la conduite à tenir n'est pas bien codifiée comme le soulève Sieira dans son étude de 2017 (41).

**But de l'étude :**

Notre étude a pour but de décrire les rares patients avec Brugada asymptomatiques et sans type 1 spontané qui ont été victimes d'accidents rythmiques graves, et de rechercher les éléments pourvoyeurs de mortalité dans cette population classée à faible risque.

### III. Matériel et Méthodes

- **Schéma de l'étude :**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective à partir d'une série de 23 cas de patients porteurs d'un syndrome de Brugada type I pharmaco induit ayant présenté un évènement rythmique majeur : révélateur du syndrome ou survenu au cours du suivi. Dans le second cas, seuls les patients asymptomatiques au moment du diagnostic ont été inclus.

La sélection des patients a été réalisée à partir de 3 bases de données :

- Le registre des patients atteints de Syndrome de Brugada pour les CHU de Bordeaux et Toulouse,
- La base de données Bamacoœur pilotée par le CHU de Nantes, regroupant des patients de 9 CHU français (Clermont-Ferrand, Dijon, Montpellier, Nantes, Poitier, Rennes, Rouen, Strasbourg et Tours).

Les **critères d'inclusion** étaient :

- Diagnostic de syndrome de Brugada lors d'un test pharmacologique
- Patient ayant présenté une mort subite ou un arrêt cardiaque récupéré avec origine rythmique certaine.
- Absence de symptôme d'origine rythmique jusqu'à l'inclusion ou accident rythmique initial.

Les **critères d'exclusion** étaient :

- La présence d'un sus-décalage de type 1 spontané avant ou au moment du diagnostic
- Une étiologie non rythmique de la mort subite.
- La connaissance au préalable d'anomalie cardiaque structurelle pouvant expliquer l'évènement rythmique.

Le caractère asymptomatique était affirmé si le patient n'avait pas présenté de symptôme évocateur jusqu'à l'âge du diagnostic et/ou du premier évènement (syncope d'origine rythmique démontrée, palpitations, respiration agonique nocturne).

Le calcul du Shangaï Score System <sup>[29]</sup> était réalisé à partir des critères connus à l'admission.

Le MAE inaugural n'était pas comptabilisé. La génétique elle, était retenue si positive conformément à l'étude princeps.

## • Test pharmacologique

Le test était fait après interruption des différents traitements pouvant affecter le diagnostic.

Celui-ci était réalisé avec un enregistrement électrocardiographique et mise en place des électrodes précordiales au-dessus de la position habituelle, soit dans le second ou le troisième espace intercostal.

Les patients bénéficiaient alors d'une injection d'Ajmaline à 1 mg/kg pendant 5 minutes, ou d'une injection de Flécaïne à 2 mg/kg sur 10 minutes.

Le test était considéré positif en cas d'apparition d'un sus-décalage du segment ST convexe vers le haut de plus de 2 mm.

La perfusion était arrêtée en cas d'apparition de positivité, d'extra systoles ventriculaires ou toute arythmie débutante, ou d'élargissement du QRS > 30% par rapport à sa valeur initiale.

## • Recueil de données :

Les données démographiques, les facteurs de risques cardiovasculaires, les antécédents médico-chirurgicaux, les antécédents familiaux de morts subites, de BrS ou de cardiomyopathies, le motif diagnostic, le traitement habituel, les résultats des explorations électro physiologiques, des examens d'imagerie, de la coronarographie et les récives étaient récupérés à partir des comptes rendus d'hospitalisation et des consultations de suivis. Les résultats génétiques étaient récupérés par courrier. Les circonstances de l'accident inaugural ou survenu au cours du suivi étaient détaillées au maximum dans la mesure du possible et du raisonnable.

Pour chaque patient, au moins un ECG standard 12 dériviations au repos et au cours du test pharmacologique étaient relus par un même observateur.

Sur l'ECG de repos étaient analysés :

- L'intervalle PR et QT corrigé, la fréquence cardiaque,
- L'axe et la durée des QRS,
- La présence de QRS fractionnés,
- Un sus-décalage de type 2 ou 3,
- Un aspect de repolarisation précoce (44) : un notch (encoche, alors entièrement au-dessus de la ligne isoélectrique) ou un slur (liaison) sur la pente descendante avec une élévation du point J  $\geq 0.1$  mV dans au moins 2 dérivation contigües, dans un QRS  $\leq 120$  ms.
- La présence d'une onde J anormale  $\geq 0.1$  mV sans critère pour une repolarisation précoce,
- La présence d'ondes T négatives sans sus-décalage.

Le nombre total d'ECG et le nombre d'ECG avec dérivation haute avant et après diagnostic étaient notés.

Sur l'ECG diagnostic étaient analysés :

- La présence de trouble conducteur (élargissement du PR, ou des QRS  $>$  à 30%),
- Le nombre de dérivation avec un sus-décalage du segment ST de type 1 ainsi que la hauteur maximale du sus-décalage et lesquelles
- La durée Tpe (T peak/Tend) : la différence, en millisecondes, entre l'intervalle QT et l'intervalle QTpeak (du début du QRS au pic de l'onde T). La valeur Tpe reportée était la plus longue obtenue dans les dérivation antérieures (45).
- La durée et la profondeur de la partie négative de l'onde T, dans les dérivation du sus-décalage.
- L'aspect droit ou convexe vers le haut du segment ST,
- La présence d'un type 2 ou 3 sur une autre dérivation,
- La présence de miroir
- La présence d'extrasystole ventriculaire sur le tracé et leur couplage : celui-ci est considéré comme court s'il interrompt l'onde T du précédent complexe (39).

## IV. Résultats :

	Contexte	Facteur pronostic	Cardiopathie sous jacente	Facteur favorisant
Patient 1	Sommeil	0	0	0
Patient 2	Concert	PTV positive, Anomalie ECG x2	Hypokinésie antérieure	0
Patient 3	Sommeil (Soirée la vielle)	SCN5A+, doute diagnostic : QT long	0	Laroxyl
Patient 4	Effort (course à pied)	PTV +, Anomalie ECG x1	IDM	0
Patient 5	Sommeil	Anomalie ECG x2	0	0
Patient 6	Repos diurne	SVP +, SCN5A+ Anomalie ECG x2	IDM, akinésie inférieure	0
Patient 7	Nocturne post mictionnel	SVP+, PTV+, Anomalie ECG x2	Coronaropathie significative	0
Patient 8	Assis/post effort	SVP +, Diagnostic douteux : pas d'INa	0	Flécaïne
Patient 9	Sommeil	SVP+, PTV+ Anomalie ECG x1	0	Fièvre
Patient 10	Sommeil/post effort	V1V2 haut 2 mm sous Tercian	0	Tercian
Patient 11	Post prandial	Anomalie ECG x2	0	Flécaïne, Hypokaliémie
Patient 12	Sommeil	Anomalie ECG x2	0	0
Patient 13	Effort faible (marche), diurne	0	Coronaropathie significative	
Patient 14	Post prandial	Anomalie ECG x2	0	Fièvre, Hypokaliémie
Patient 15	Repas	Diagnostic douteux : Ajma limite	0	Hypokaliémie
Patient 16	Effort faible (échauffement)/ diurne	Anomalie ECG x2	Double mutation SCN5A/Steinert	0
Patient 17	Repos (se rend à un match)	Anomalie ECG x1	Double mutation SCN5A et CACNAC1	0
Patient 18	Effort (course automobile) /diurne	Diagnostic douteux : Ajmaline limite	Hypokinésie globale	0
Patient 19	Repas	Anomalie ECG x1	0	0
Patient 20	Effort faible (baignade)/Diurne	SCN5A+, Diagnostic douteux : V1V2 haut 1.5 mm	0	0
Patient 21	Sommeil	Anomalie ECG x1	0	Fièvre
Patient 22	Anesthésie générale	Anomalie ECG x1	0	Drogues anesthésiques
Patient 23	Travail nocturne	SCN5A+	0	0

**Tableau 3.** Résumé de l'histoire clinique par patient

Parmi les 43 patients sélectionnés à partir des bases de données, **23 patients ont pu être finalement inclus** :

- **10 patients présentaient au moins un critère d'exclusion** : 7 antécédents de syncopes supposées rythmiques, 1 arrêt cardio respiratoire d'origine non rythmique, 1 phénotype Brugada spontané sur l'électrocardiogramme d'entrée et 1 diagnostic de syndrome de Brugada non retenu au terme du bilan.
- Les tests aux inhibiteurs sodiques n'ont pas pu être récupérés pour 3 patients.
- 7 patients ne disposaient pas de données cliniques suffisantes pour notre analyse.

Il y a donc dans l'ensemble bases de données, 33 patients avec syndrome de Brugada réellement asymptomatique ayant présenté un évènement (contre 23 retenus pour notre étude).

Sur les 3 registres, on note par ailleurs 2294 patients avec un syndrome de Brugada asymptomatique dévoilé par les tests médicamenteux n'ayant présenté aucun évènement au cours du suivi : 345 dans la base de données de Toulouse (contre 6 ayant présenté un évènement, 6 retenus), 163 dans la base de données de Bordeaux (contre 5 ayant présenté un évènement, 3 retenus) et 1786 (contre 22 ayant présenté avec un évènement, 14 retenus) dans la base de données Bamacoœur.

La médiane de suivi des patients est de 6 ans et 7 mois dans notre étude.

L'incidence des évènements rythmiques majeurs est donc estimée à 0.22% par an.

L'incidence de la mort subite dans cette population serait donc moins de 2 fois supérieure à la population générale de même âge (46).

## • **Descriptif clinique par cas.**

### ***Patient 1 :***

Homme de 41 ans, ayant présenté une mort subite nocturne.

Il est vu pour la première fois dans un contexte de palpitations avec épisode de respirations bruyantes nocturnes non retenues comme liées à une origine rythmique.

Son principal antécédent est représenté par un asthme léger ; il n'y a pas de contexte familial, pas de facteur de risque cardiovasculaire.

Son Shangaï Score System est à 4,0.

Il n'a pas de traitement au long cours.

L'ECG standard est sans particularité, et le test de provocation est diagnostique.

Le bilan structurel (échocardiographie avant évènement) est normal, la coronarographie n'est pas réalisée.

La SVP avant la mort subite est négative, les PTV n'ont pas été réalisées.

Dans ce contexte, il est implanté d'un holter de longue durée pour documenter les épisodes de tachycardies.

Il n'y a pas de dosage de kaliémie.

Le dépistage génétique ne retrouve pas de mutation.

### ***Patient 2 :***

Homme de 21 ans hospitalisé pour un ACR récupéré nocturne, survenu alors qu'il écoute un concert au cours d'une période de stress liée à une organisation d'évènement. Il n'y a pas de consommation de toxiques, pas de fièvre, pas de prodrome.

Il ne présente aucun antécédent personnel (en dehors de malaises vagues) ni familiaux, pas de facteurs de risque cardiovasculaire.

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Il n'a pas de traitement au long cours.

A son arrivée en hospitalisation, la kaliémie est à 4,0, la recherche de toxiques est négative.

L'ECG standard retrouve une élévation du point J en V1 sans repolarisation précoce et un crochetage isolé en DIII ; le test de provocation est diagnostic.

Le bilan structurel (échocardiographie) retrouve une hypokinésie antérieure, la coronarographie est négative.

La SVP n'est pas réalisée, les PTVs positifs sur 3 critères.

Il récidive à 2 reprises par une FV au cours du suivi : 1 au cours d'un épisode fébrile le soir de la Saint Patrick la même année (2010), l'autre pendant une fête de la musique 6 ans plus tard.

Le dépistage génétique ne retrouve pas de mutation.

### ***Patient 3 :***

Homme de 32 ans, adressé pour ACR récupéré pendant une période de sommeil (diurne) suivant une soirée ; il n'y a pas de fièvre, pas de prodrome.

Il présente un antécédent de crise d'épilepsie, pas d'antécédents familiaux, pas de facteurs de risque cardiovasculaire.

Son Shangaï Score System est à 2,5.

A noter dans son ordonnance habituelle la présence de l'Amytriptyline (antidépresseur tricyclique), faisant partie de la liste des traitements contre indiqués.

La kaliémie n'est pas précisée sur le compte rendu.

L'ECG standard retrouve un aspect de repolarisation précoce, un crochetage isolé en aVL et un QT long corrigé à 480 ms, et le test de provocation est diagnostique.

Le bilan structurel (échocardiographie et IRM) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisés.

Il présente par la suite une récurrence sous forme de FV pendant le sommeil la même année (2022).

Le dépistage génétique retrouve une mutation sur le gène SCN5A.

#### ***Patient 4 :***

Homme de 53 ans, hospitalisé pour un arrêt cardio respiratoire, secondaire à un infarctus du myocarde survenu au cours d'un effort de course à pied matinale ; il n'y a pas de fièvre, pas de prodrome.

Il n'y a pas d'antécédent particulier, ses facteurs de risque cardiovasculaires se limitent à un tabagisme actif et l'antécédent familial de mort subite du sujet jeune, nocturne chez son père et son grand père, mis sur le compte d'une "rupture d'anévrisme", sans enquête étiologique.

Il est diagnostiqué quelques mois après suite à un dépistage familial d'un syndrome de Brugada de type I spontané chez son frère.

Son Shangaï Score System est à 3,0.

La kaliémie est normale à 4.2 mmol/L à l'entrée en hospitalisation ; à noter que le pic de troponine atteint seulement 73 ng/L (pour une normale < 14).

L'ECG standard retrouve un aspect de repolarisation précoce, et le test de provocation est diagnostique.

Le bilan structurel (échographie et IRM myocardique) revient négatif, la coronarographie retrouve une sténose serrée de l'IVA et une sténose à 40% du TCG qui sont revascularisées.

La SVP n'est pas réalisée ; PTVs sont positives sur les 3 critères.

Le dépistage génétique retrouve une mutation de signification indéterminée sur le gène KCNE3.

Il n'a pas présenté de récurrence par la suite (suivi environ 5 ans).

**Patient 5 :**

Homme de 53 ans, hospitalisé pour un arrêt cardiorespiratoire de survenue nocturne, sans fièvre ni prodrome.

Il n'y a pas d'antécédent personnel ou familiaux particuliers, mais des facteurs de risque cardiovasculaires, représentés par une dyslipidémie, un diabète et un tabagisme sévère.

Son Shanghai Score System est à 2,0 sous réserve d'une génétique en cours.

La kaliémie n'est pas précisée sur le compte rendu.

L'ECG standard retrouve à la fois une élévation du point J et un aspect de repolarisation précoce ; le test de provocation est diagnostique.

Le bilan structurel (échographie) est normal, la coronarographie n'est pas réalisée.

La SVP et les PTVs n'ont pas été réalisés.

Il n'a pas présenté de récurrence par la suite (suivi < 1 an).

La génétique est en cours.

**Patient 6 :**

Homme de 54 ans adressé pour orage rythmique secondaire à un infarctus du myocarde diurne. Il n'y a pas de fièvre, pas de prodromes.

Il est connu pour un syndrome de Brugada asymptomatique, diagnostiqué au cours d'un dépistage familial et appareillé d'un défibrillateur automatique implantable.

Il présente par ailleurs un SAOS, et les antécédents familiaux sont représentés par des antécédents de morts subites chez les 2 frères présentant un syndrome de Brugada ; ses sœurs ne sont pas atteintes.

Son Shanghai Score System est à 4,5.

Il présente comme facteurs de risque cardiovasculaire un surpoids, une HTA et un tabagisme actif.

La kaliémie est normale à 3.9 mmol/L à l'entrée.

L'ECG standard un aspect de repolarisation précoce et un crochetage isolé en aVF ; le test de provocation est diagnostique mais non relu car réalisé au bloc opératoire.

Le bilan structurel (échocardiographie) retrouve une FEVG préservée avec akinésie inférieure, un VD normal. La coronarographie retrouve une occlusion de la coronaire droite proximale.

La SVP réalisée avec la mort subite est positive (induction de fibrillation ventriculaire), les PTVs ne sont pas réalisés.

Il n'a pas présenté de récurrence par la suite (suivi > 10 ans).

La génétique retrouve une mutation hétérozygote sur le gène SCN5A.

**Patient 7 :**

Homme de 61 ans, hospitalisé pour arrêt cardio respiratoire en contexte vagal : nocturne (7h15) au décours d'un effort mictionnel, sans prodrome ni fièvre.

Il n'y a pas d'antécédent personnel ni familiaux (antécédent de mort subite du père, qui était cependant âgé de 76 ans) ; il présente comme facteur de risque cardiovasculaire un tabagisme actif.

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Il ne prend alors aucun traitement particulier.

Le bilan biologique n'est pas précisé.

L'ECG standard retrouve un aspect de repolarisation précoce, et le test de provocation est diagnostique, marqué par la survenue d'ESV à couplage court.

Le bilan structurel (échographie, IRM Myocardique) est normal, la coronarographie retrouve une sténose serrée de l'IVA proximale non coupable, revascularisée.

La SVP est réalisée après la mort subite et déclenche de nombreuses FV ; la PTV est positive sur les 3 critères.

Il n'a pas présenté de récurrence au cours du suivi (7 ans).

Le dépistage génétique revient négatif.

**Patient 8 :**

Homme de 51 ans, hospitalisé pour un arrêt cardio respiratoire vespéral sans prodrome ni fièvre. Il est à cette période de sa vie plutôt actif, et l'évènement survient après une séance d'équitation.

Il ne présente aucun antécédent personnel, mais un antécédent familial de mort subite chez une tante à l'âge de 30 ans. Il n'a aucun facteur de risque cardiovasculaire.

Son Shangaï Score System est à 2,5.

Il ne prend aucun traitement.

Le bilan biologique n'est pas précisé.

L'ECG standard est sans particularité, et le test est non-diagnostic puisque l'ECG qualifiant est réalisé sous une prise de Flécaïne per os lors du second épisode. A noter la présence d'ESV à couplage long sur le tracé sous inhibiteur sodique.

Le bilan structurel (échographie, IRM) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP déclenche une FV après 3 ESV, les PTVs ne sont pas réalisés.

Il présente 3 récurrences au cours du suivi :

- Après le premier épisode, le syndrome de Brugada n'est pas mis en évidence et il est mis sous Flécaïne pour une FA qui engendre un orage rythmique dans les mois qui suivent (2015).

- Un traitement par Sérécór est introduit ; sa diminution engendre un nouvel épisode de FV dans l'année.

- Il récidive une 3ème fois sur un contexte fébrile en 2016, pas de récurrence depuis.

Le bilan génétique retrouve une mutation sur le gène SCN5A.

#### ***Patient 9 :***

Homme de 25 ans, hospitalisé pour arrêt cardiorespiratoire nocturne (sommeil), en contexte fébrile. A noter une "crise convulsive" précédant la survenue de l'évènement. Son antécédent principal se rattache à une "spasmophilie" ; il n'y a par ailleurs pas d'antécédent familiaux ni de facteurs de risque cardiovasculaire.

Son Shanghai Score System est à 2,0.

Il prend des anti inflammatoires de manière occasionnelle, aucun traitement habituel.

Le bilan biologique n'est pas précisé.

L'ECG standard retrouve un aspect de repolarisation précoce, et le test de provocation est diagnostique.

Le bilan structurel (échocardiographie, IRM Myocardique) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP déclenche 2 Fibrillations ventriculaires, les PTVs sont positives sur les 3 critères.

Il ne présente pas de récurrence au cours du suivi (6 ans).

Le bilan génétique est négatif.

#### ***Patient 10 :***

Homme de 17 ans hospitalisé pour arrêt cardiorespiratoire nocturne après un match de foot, sans prodrome ni fièvre.

Il ne présente aucun antécédent personnel ni facteur de risque cardiovasculaire en dehors d'un contexte familial majeur : mort subite chez 2 oncles maternels à 54 et 60 ans, et chez un cousin âgé de 42 ans.

Le dépistage familial induit une positivité après test de provocation chez sa mère, il est négatif chez son frère et sa soeur.

Son Shangaï Score System est à 3.0.

Son traitement habituel comporte du Tercian (Cyamémazine), faisant parti de la liste des traitements contre indiqués dans le syndrome de Brugada.

Le bilan biologique n'est pas précisé.

L'ECG initial est douteux sur les dérivations hautes (2mm sous Tercian), et se positive franchement sous Ajmaline.

Le bilan structurel (échographie) est normal, la coronarographie n'est pas renseignée.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisés.

Il présente par la suite 2 récurrences de Fibrillation Ventriculaire nocturnes, 12 ans plus tard, toutes deux dans la même année (2019) pour lesquels il est mis sous Sérécor sans récurrence depuis.

Le dépistage génétique est négatif.

### ***Patient 11 :***

Femme de 65 ans, hospitalisée pour arrêt cardiorespiratoire diurne devant son époux, précédé de prodrome à type de malaise avec perte de connaissance. Il n'y a pas de fièvre, mais l'épisode est favorisé par la prise de Flécaïne pour une fibrillation auriculaire.

Il n'y a pas d'autres antécédents personnels ni familiaux, ses facteurs de risques cardiovasculaires sont représentés par une dyslipidémie et un surpoids.

Son Shangaï Score System est à 2.0.

Son traitement comprend de la Flécaïne, faisant parti de la liste des traitements contre indiqués dans le syndrome de Brugada.

Hypokaliémie à 3.0 mmol/L à l'entrée.

L'ECG standard retrouve une onde J marquée sans critère de repolarisation précoce, et le test de provocation est diagnostique, marqué par la survenue d'ESV à couplage long.

Le bilan structurel (échocardiographie) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisés.

La patiente décède au cours de la réanimation (mort cérébrale).

Le dépistage génétique est négatif.

***Patient 12 :***

Homme de 36 ans hospitalisé pour arrêt cardiorespiratoire nocturne (sommeil), sans prodrome. La présence de fièvre pré existante ou durant l'hospitalisation n'est pas précisée.

Il n'a aucun antécédent personnel, aucun facteur de risque cardiovasculaire en dehors d'un décès précoce chez le père à 46 ans (comorbidités alcoolique tabagique).

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Il ne prend aucun traitement habituel ou ponctuel.

La biologie d'entrée n'est pas précisée.

L'ECG standard retrouve un aspect croché dans les dérivations inférieures sans anomalie du point J ; le test de provocation est diagnostique, marqué par la survenue d'ESV à couplage long.

Le bilan structurel (échographie et IRM Myocardique) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP et les PTVs n'ont pas été réalisés.

Il n'a pas présenté de récurrence au cours du suivi (6 ans).

Le dépistage génétique est négatif.

***Patient 13 :***

Homme de 46 ans hospitalisé pour un arrêt cardio respiratoire diurne, au cours d'un effort de marche à la Gare, sans prodrome ni fièvre.

Il n'a pas d'antécédent personnel ni familial en dehors d'une mort subite chez son père à 50 ans, caractérisé comme un infarctus massif ; ses autres facteurs de risques cardiovasculaires qui se limitent à une dyslipidémie.

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Il n'a pas de traitement habituel ou ponctuel.

Kaliémie normale à 4,2 mmol/L à l'entrée.

L'ECG standard est sans particularité et le test de provocation est diagnostique.

Le bilan structurel (échocardiographie) est normal, la coronarographie retrouve des sténoses "significatives et stables, supérieures à 50%" sur l'IVA et la Circonflexe.

La SVP et les PTVs n'ont pas été réalisés.

Il récidive sous forme d'un orage rythmique le mois suivant (2016), alors qu'il est en position assise. Il est mis sous Sérécór, sans récidive au décours (6 ans de suivi).

Le dépistage génétique est négatif.

***Patient 14 :***

Homme de 47 ans hospitalisé pour arrêt cardiorespiratoire nocturne (21h) survenu au cours d'un transfert SAMU organisé dans le cadre de malaises récidivants, pour un tableau digestif fébrile (vomissements).

Il présente comme principal antécédent un AVC séquellaire, par athérome vertébro basilaire

Il n'y a pas d'antécédents familiaux, et ses facteurs de risques cardiovasculaires se limitent à une hypertension artérielle et une dyslipidémie.

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Son traitement habituel se limite à du Previscan instauré dans les suites de l'AVC.

Il présente une hypokaliémie à 3.0 mmol/L à l'entrée.

L'ECG standard retrouve une onde J de 2 mm sans critère de repolarisation précoce et un crochetage dans les dérivations inférieures ; le test de provocation est diagnostic.

Le bilan structurel n'est pas détaillé, la coronarographie retrouve une coronaropathie de traitement médical.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisés.

Il n'y a pas de récidive au cours du suivi (20 ans).

Le dépistage génétique est négatif.

***Patient 15 :***

Homme de 39 ans, hospitalisé pour arrêt cardio respiratoire vespéral pendant un dîner non alcoolisé sans prodrome ni fièvre.

Il n'y a pas d'antécédent personnel ou familial en dehors d'une mort subite à 62 ans chez le père des suites d'un infarctus ; ses autres facteurs de risques cardiovasculaires se limitent à un surpoids et un tabagisme.

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Hypokaliémie à 3,1 mmol/L à l'entrée.

L'ECG standard retrouve un aspect limite à 1.5mm, et le test de provocation est non-diagnostic puisque l'aspect ne se modifie pas.

Le bilan structurel (échographie, IRM Myocardique) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisées.

Il récidive à 2 reprises au cours du suivi :

- 2 épisodes de FV la même année en 2016,
- Sous forme d'un orage rythmique sur hypokaliémie 4 ans plus tard en 2020, justifiant la mise sous Sérécór et la réalisation d'une procédure d'ablation (pas plus de précision), sans récidive au décours.

Le dépistage génétique est négatif.

### ***Patient 16 :***

Femme de 15 ans adressée pour un arrêt cardiorespiratoire diurne à l'échauffement d'un cours de danse, sans prodrome ni fièvre.

Elle n'a pas d'antécédent personnel particuliers, mais un antécédent familial de maladie de Steinert du côté paternel (père atteint) dont elle s'avèrera atteinte, et de mort subite du sujet jeune chez sa grand mère (32 ans) et son grand oncle (29 ans) ; elle ne présente aucun autre facteur de risque cardiovasculaire.

Son Shanghai Score System est à 3,0.

Elle n'a aucun traitement habituel ou ponctuel.

Le bilan biologique d'entrée n'est pas précisé.

L'ECG standard retrouve une onde J en V1, pas de critère de repolarisation précoce, et le test de provocation est diagnostique, marqué par la survenue de troubles conductifs puis de TV à 220 bpm de réduction spontanée ayant nécessité la mise en place d'une sonde d'entraînement électro systolique.

Le bilan structurel (échographie et IRM Myocardique) est normal, la coronarographie n'est pas réalisée.

La SVP et les PTVs n'ont pas été réalisés.

Elle présente une récidive 4 ans plus tard sous forme de tachycardie ventriculaire choquée à la suite d'un arrêt du traitement Bêta bloquant.

Le dépistage génétique présente une double mutation : positive sur le gène SCN5A et une mutation causale de maladie de Steinert (non décrite).

**Patient 17 :**

Homme de 22 ans hospitalisé pour arrêt cardiorespiratoire diurne alors qu'il se rendait à un match de football, après un premier match le matin ; il n'y a pas fièvre ni prodrome. Son principal antécédent est représenté par un asthme ; il n'y a pas d'antécédents familiaux, pas de facteur de risque cardiovasculaire. Le dépistage des apparentés est positif chez son père et son frère, négatif chez la mère et la soeur.

Son Shangaï Score System est à 2,5.

Son traitement habituel se limitait à du Symbicort, et ponctuel à de la Ventoline.

Le bilan biologique à l'entrée n'est pas précisé.

L'ECG standard est sans particularité et le test de provocation est diagnostic, marquée par la survenue d'ESV à couplage long.

Le bilan structurel (échocardiographie) et la coronarographie sont sans particularité.

A noter la présence de troubles conductifs sous Ajmaline avec QRS à 160 ms.

La SVP est négative sur 2 sites (apex et infundibulum VD), les PTVs ne sont pas réalisés.

Il présente 3 récurrences : 1 épisode pendant un match de foot sous forme de TV rapide 3 ans plus tard (2007), 1 épisode non détaillé 9 ans après le premier épisode (2013), et un 3ème pendant un effort sportif 15 ans plus tard (2019).

Le dépistage génétique est positif sur les gènes SCN5A et CACNA1C.

**Patient 18 :**

Patient de 42 ans ayant présenté un arrêt cardio respiratoire diurne au cours d'une course automobile, sans prodrome ni fièvre.

Son principal antécédent est représenté par un adénocarcinome sigmoïdien pT4N0Mx traité par chirurgie et chimiothérapie adjuvante (LV5FU2) en rémission. Il n'y a pas d'antécédents familiaux, pas de facteur de risque cardiovasculaire.

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Il ne prend aucun traitement habituel.

Le bilan biologique à l'entrée n'est pas précisé.

L'ECG standard est sans particularité, mais le test de provocation est non-diagnostic n'atteignant pas les 2 mm.

Le bilan structurel par échocardiographie retrouve une discrète diminution de la contractilité du VG à 50%, une hypokinésie minimale VG ; la coronarographie est normale.

La SVP est négative sur deux sites (apex et infundibulum VD), les PTVs ne sont pas réalisés.

Il ne présente pas de récurrence au cours du suivi (> 15 ans).

Le dépistage génétique est négatif.

***Patient 19 :***

Homme de 31 ans hospitalisé dans un contexte d'orage rythmique vespéral, précédé de 4 épisodes syncopaux brefs, sans contexte fébrile ; découverte de FA concomitante.

Il n'a pas d'antécédent personnel, et comme seul antécédent familial une mort subite chez son grand père paternel à l'âge de 52 ans sur probable IDM, sachant que le dépistage des apparentés retrouve un BrS Induit chez la mère ; son seul autre facteur de risque cardiovasculaire se limite à un tabagisme.

Son Shangaï Score System est à 2,0.

Il ne prend aucun traitement habituel.

La biologie d'entrée n'est pas précisée.

L'ECG initial retrouve un aspect de repolarisation précoce majeur dans les dérivations inférieures, et le test de provocation est diagnostique.

Le bilan structurel (échocardiographie) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP est négative après 3 stimuli sur cycles spontanés, les PTVs ne sont pas réalisés.

Il récidive 1 an plus tard au cours d'un repas (en 2006), avec mise en place d'un traitement par Sérécór sans récurrence au décours (dernier épisode > 15 ans).

Le dépistage génétique est négatif.

***Patient 20 :***

Femme de 11 ans hospitalisée pour un arrêt cardio respiratoire diurne avec noyade dans un contexte d'effort modéré après un entraînement de handball au cours duquel elle avait présenté un malaise avec prodrome sans perte de connaissance ; il n'y a pas de contexte fébrile.

Elle n'a aucun antécédent personnel ; son grand père était connu pour un syndrome de Brugada muté sur le SCN5A ; aucun facteur de risque cardiovasculaire.

Elle ne prend aucun traitement habituel.

Son Shangaï Score System est à 4,5.

La kaliémie est qualifiée de « normale » sur le bilan biologique d'entrée.

L'ECG initial est douteux sur les dérivations hautes (sus ST type 1 de 1.5 mm), et se positive franchement sous Ajmaline.

Le bilan structurel (échocardiographie) est normal, la coronarographie n'est pas réalisée.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisés.

Elle n'a pas présenté de récurrence au cours du suivi (8 ans).

Le dépistage génétique revient positif sur le gène SCN5A.

### ***Patient 21 :***

Femme de 65 ans adressée pour arrêt cardiorespiratoire nocturne (sommeil), en contexte fébrile sans prodrome.

Elle a comme antécédent notable une AOMI (pontage et angioplastie), lithiases vésiculaires ; il n'y a pas d'antécédents familiaux et ses facteurs de risques cardiovasculaires se limitent à son âge et à une dyslipidémie.

Son Shangaï Score System est à 2.0.

Le dépistage des apparentés est positif chez son fils et une de ses filles, les autres ne sont pas testées.

Elle prend comme traitement habituel du Plavix et de l'Ezetimibe.

A noter qu'elle était traitée par Azythromycine depuis la veille pour une toux fébrile.

Le bilan biologique à l'entrée ne décrit "pas de trouble ionique menaçant".

L'ECG initial est sans particularité, et le test de provocation est diagnostique, marqué par la survenue d'ESV à couplage long dont un doublet.

Elle ne bénéficie pas de bilan structurel, et la coronarographie retrouve une plaque non significative de l'IVA avec à la ventriculographie une FEVG à 30% sur hypokinésie apicale.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisées.

La patiente décède au cours de la réanimation (mort cérébrale).

Le dépistage génétique est négatif.

### ***Patient 22 :***

Homme de 56 ans hospitalisé pour un arrêt cardiorespiratoire diurne sur tachycardie ventriculaire au cours d'une anesthésie générale pour cure de hernie ombilicale ; il n'y a pas de notion de fièvre ou de prodrome.

Il ne présente aucun antécédent personnel, une histoire de mort subite chez la soeur au cours d'une anesthésie générale pour appendicectomie et aucun facteur de risque cardiovasculaire.

Son Shangaï Score System est à 2.0.

Il ne prend aucun traitement habituel.

Le bilan biologique à l'entrée n'est pas précisé.

L'ECG initial retrouve une repolarisation précoce dans les dérivations latérales, et le test de provocation est diagnostic.

Le bilan structurel retrouve à l'échographie une discret hypertrophie concentrique et l'IRM met en évidence un minime réhaussement tardif inféro latéro basal ; la coronarographie est sans particularité.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisées.

Il présente 5 mois plus tard (en 2019) une récurrence sous forme de FV nocturne choquée ne motivant pas de modification thérapeutique ; pas de récurrence au décours.

Le dépistage génétique est négatif.

### ***Patient 23 :***

Homme de 31 ans hospitalisé dans les suites d'un arrêt cardiorespiratoire nocturne sur le lieu de travail, précédé d'une lipothymie ; il n'y a pas de fièvre.

Il n'a aucun d'antécédent personnel ou familial ; aucun facteur de risque cardiovasculaire.

Il ne prend aucun traitement habituel ou ponctuel.

Son Shangaï Score System est à 2.0.

Le dépistage des apparentés est positif chez son père et sa soeur, négatif chez sa mère et son frère.

La kaliémie à l'entrée est à 3.4 mmol/L.

L'ECG initial est sans particularité et le test de provocation est diagnostic.

Le bilan structurel (échographie et IRM Myocardique) et la coronarographie sont sans particularité.

La SVP et les PTVs ne sont pas réalisées.

Il n'y a pas de récurrence au cours du suivi (2 ans).

Le dépistage génétique est positif sur le gène SCN5A.

## • Descriptif clinique

	Population étudiée (N=23)
Âge au 1 <sup>er</sup> évènement (années)	39.7 ± 16
Homme	19 (83%)
Mort subite inaugurale	20 (87%)
Comorbidités	11 (48%)
Shanghai Score	2.5 ± 0.8
ATCD familiaux MS	10 (43%)
Prodromes	7 (30%)
Survenue nocturne	10 (43%)
Contexte fébrile	3 (13%)
Médicaments contre indiqués	3 (13%)

**Tableau 4.** Caractéristiques cliniques (pourcentage ou écart type)

L'âge moyen au premier évènement était de 39.7 ans, chez des patients présentant une nette prédominance masculine.

L'évènement révélait la pathologie pour 20 de nos patients. Seuls 3 patients asymptomatiques sans Brugada spontané ont été diagnostiqués lors d'une enquête familiale et ont fini par faire un accident dans le suivi.

Des antécédents familiaux de mort subite du sujet jeune (< 45 ans) étaient recensés pour 5 d'entre eux, et 1 patient avait des antécédents de cardiomyopathie familiale (Steinert).

La population était constituée de sujets peu comorbides, puisque 11 patients ne présentaient aucun antécédent médical notable, et 13 ne présentaient aucun facteur de risque cardiovasculaire (en dehors de l'âge ou le sexe).

L'évènement était précédé d'un prodrome à type de lipothymie, syncope ou convulsion pour 7 patients.

La répartition circadienne était documentée pour 22 patients ; la survenue était nocturne (00h-8h) pour 9 d'entre eux, et diurne (08h-00h) pour les 13 autres.

Un contexte fébrile était documenté pour 3 d'entre eux.

3 patients utilisaient de manière chronique un traitement contre indiqué dans le syndrome de Brugada (Flécaïne, dérivé de Phénothiazine et Antidépresseur tricyclique), et 1 avait eu une utilisation ponctuelle de produits contre indiqués (drogues anesthésiques).

La majorité des évènements surviennent donc sans prodromes, dans des contextes vagues le soir ou la nuit, favorisés par un évènement intercurrent, possiblement évitable ou curable (fièvre, hypokaliémie, médicaments contre indiqués).

## • Facteurs éventuellement favorisants

1 On retrouvait une hypokaliémie chez 3 patients.

2 80% des patients pour lesquels une imagerie était renseignée dans le dossier avait un examen normal.

20% présentait une anomalie à l'imagerie cardiaque (ETT, IRM) :

- 1 patient présentait une hypokinésie antérieure,
- 1 patient présentait une akinésie inférieure,
- 1 patient présentait une hypokinésie globale
- 1 patient présentait une discrète hypertrophie avec un réhaussement tardif inféro-latéro-basal sur l'IRM Myocardique.

3. Une SVP a été réalisée chez 8 patients :

- 2 avant la mort subite : 1 était négative et 1 positive avec une survenue de fibrillation ventriculaire.

- Chez les 6 patients ayant bénéficié d'une SVP après la survenue de l'évènement, 3 examens étaient négatifs, et 3 étaient positifs par la survenue de fibrillation ventriculaire.

4. 4 patients ont bénéficié de Potentiels Tardifs Ventriculaires, revenant à chaque fois positifs sur les 3 critères.

5. Une coronarographie diagnostique était réalisée à l'entrée chez 18 patients :

- 10/18 (55.5%) avaient un réseau indemne de lésion.
- 3/18 (16.7%) avaient des plaques non significatives
- 3/18 (16.7%) avaient des sténoses significatives, dont 2 ont été revascularisées.
- 1/18 (5.5%) présentait une occlusion aiguë.

6. La génétique, réalisée chez tous les patients, est positive sur le gène SCN5A dans 33% des cas. 2 patients présentaient une double mutation (CACNA1C/SCN5A et SCN5A/Steinert), et 1 patient était porteur d'une mutation de signification indéterminée sur le gène KCNE3.

Si on additionne ces potentiels facteurs favorisants :

- 6 n'en avait aucun.
- 11 avait 1 seul facteur potentiellement favorisant.
- 4 avaient 2 facteurs potentiellement favorisants.
- 1 avait 3 facteurs potentiellement favorisants.
- 1 avait 4 facteurs potentiellement favorisants.

La majorité (15/23) présentaient au moins un facteur favorisant.

## • **Caractéristiques ECG**

### **Électrocardiogramme Basal :**

Une large majorité des patients présentaient au moins 2 ECG (n= 17, 73.9%) sans type I spontané, sur les ECG que nous avons pu récupérer.

- 4 patients sur 23 (17.4%) présentaient un type II sur au moins 1 ECG à l'état basal
- 2 patients sur 13 (15.3%) avaient un aspect évocateur de type 1 sur un ECG avec dérivations hautes (un remplissant les critères diagnostics puisqu'il mesurait 2 mm (sous Tercian), l'autre non (1,5mm)).
- 10 patients sur 23 (43.3%) présentaient au moins un trouble conducteur : 34.7% un BAV1 et 17.4% des QRS  $\geq$  120 ms ; 8.6% présentaient l'association d'un BAV1 et d'un QRS élargi.

- L'intervalle QT était normal dans la majorité des cas ; nous avons cependant mis en évidence 1 QT allongé à 480 ms, et 2 QT courts à 340 et 350 ms.
- Le QRS était habituellement sans particularité, avec mise en évidence d'un crochetage chez 4 patients dans au moins une dérivation.
  - Les ondes T étaient généralement négatives sur au moins 1 dérivation une des dérivations droites V1 ou V2 (78.2%).

### **Électrocardiogramme au cours du Test de Provocation :**

Les données du test de provocation étaient disponibles pour 22 de nos patients (test réalisé au bloc opératoire et non récupérable chez le dernier).

- Le test a engendré un trouble conducteur chez 12 (54.5%) de nos patients : un allongement du PR chez 10 d'entre eux, une dysfonction sinusale chez 1 patiente, et un élargissement du QRS pour 7 d'entre eux. 6 patients (27.2%) ont présenté l'association d'un trouble conducteur supra-ventriculaire (dysfonction sinusale, BAV1) et ventriculaire (élargissement du QRS).
- 1 patiente a eu une complication à type de TV soutenue de réduction spontanée mais ayant nécessité la mise en place d'une sonde d'entraînement électrophysiologique.
- Les dérivations avec sus décalage de type 1 étaient positives chez 20 patients, uniquement aux dépens des dérivations V1 ou V2, avec en moyenne 1.2 dérivations positives ; l'ECG qualifiant était réalisé sur les dérivations hautes pour 2 patients.
- La hauteur moyenne du point J sur l'ECG qualifiant était de 3.4 mm.
- La forme convexe du segment ST était prédominante dans notre cohorte, puisqu'elle concernait 13 patients contre 8 pour la forme droite (triangulaire) ; 1 patient présentait l'association d'un segment ST convexe dans une dérivation, et droite dans l'autre.
- Par ailleurs, 3 patients présentaient un aspect de Brugada de type II dans une autre dérivation.
- La durée moyenne de la partie négative de l'onde T était de 171.4 ms, avec une amplitude moyenne à 0.22 mV.
- Le Tpe moyen de notre cohorte était de 97.3 ms.

Nous avons réalisé deux groupes de patients selon que la mort subite soit survenue après le diagnostic ou qu'elle en soit l'évènement inaugural, que nous avons comparé par un test non paramétrique Mann Whitney.

Il n'y a pas de différence significative en dehors :

- D'un Tpe plus long dans le groupe de ceux qui ont fait une MS inaugurale (94 +/-23 ms versus 60 +/- 0 ms, p=0.04)
- D'une durée d'onde T négative également plus longue (179 +/-40 ms versus 100 +/- 0 ms, p=0.02).

	Nombre	Moyenne /écart type
<b>ECG Basal</b>		
PR (ms)	23	179 ± 25.9
QRS (ms)	23	107 ± 8.6
QTc (ms)	23	407 ± 34
<b>ECG Provocation</b>		
PR (ms)	21	182 ± 25.7
QRS (ms)	22	132 ± 28.4
Hauteur ST+ (mm)	22	3.4 ± 1.7
Tpe (ms)	22	97 ± 19.6
Durée partie négative T (ms)	22	171 ± 44
Profondeur onde T (mV)	22	0.22 ± 0,15
QTc (ms)	22	425 ± 39

**Tableau 5.** Données électrocardiographiques

### **Anomalies électrocardiographiques :**

- 5 patients ont un QRS fragmenté dans au moins une dérivation.
- 8 patients présentaient un aspect de repolarisation précoce sur l'ECG basal.
- 7 patients présentent une élévation du point J sur l'ECG basal sans critère de Brugada ni de repolarisation précoce
- 1 patient présente une association d'une onde J et d'une repolarisation précoce.
- 6 patients ont un autre diagnostic probable : 1 QT long, 2 critères limites pour un type 1 spontanée, 2 ont un test à l'Ajmaline non diagnostic et 1 a été classé comme ayant un syndrome de Brugada au cours d'un traitement oral par Flécaïne, sans test pharmacologique dédié.

- 7 patients ont présenté des ESV au cours du test à l'Ajmaline : 1 seul à couplage court, 5 à couplage long dont un doublet et 1 tachycardie ventriculaire dont nous n'avons pas l'ESV inaugurale.

Finalement, 3 patients n'avaient aucune anomalie électrocardiographique, 8 patients en avaient une seule, 11 en avait 2 et 1 en avait 3.

	QRS fractionnés	Repol précoce	J Wave	Douteux (base ou Ajma)	ESV	SOMME
Patient1	Non	Non	Non	Non	Non	0
Patient2	Léger (DIII)	Non	Oui 2mm V1	Non	Non	2
Patient3	Léger (aVI)	Oui inférolatérale	Non	Oui : QT long base	Non	3
Patient4	Non	Oui inférolatérale	Non	Non	Non	1
Patient5	Non	Oui inférolatérale	Oui 1 mm V2	Non	Non	2
Patient6	Oui (aVF)	Oui inférolatérale	Non	NA	Non	2
Patient7	Non	Oui inférolatérale	Non	Non	Oui (couplage court)	2
Patient8	Non	Non	Non	Oui : Pase de test IV	Oui (couplage long)	2
Patient9	Non	Oui inférolatérale	Non	Non	Non	1
Patient10	Non	Non	Oui	Oui (positif V1V2 haut)	Non	2
Patient11	Non	Non	Oui 2mm	Non	Oui (couplage long)	2
Patient12	Oui (inférieur)	Non	Non	Non	Oui (couplage long)	2
Patient13	Non	Non	Non	Non	Non	0
Patient14	Oui (inférieur)	Non	Oui 2mm	Non	Non	2
Patient15	Non	Non	Non	Oui : diagnostic Ajma limite	Non	1
Patient16	Non	Non	Oui V1	Non	Oui : TV	2
Patient17	Non	Non	Non	Non	Oui (couplage long)	1
Patient18	Non	Non	Non	Oui : diagnostic Ajma limite	Non	1
Patient19	Non	Oui (Majeure inférieur)	Non	Non	Non	1
Patient20	Non	Non	Oui 1mm	Oui (positif V1V2 haut)	Non	2
Patient21	Non	Non	Non	Non	Oui (couplage long, dont 1 doublet)	1
Patient22	Non	Oui latérale	Non	Non	Non	1
Patient23	Non	Non	Non	Non	Non	0

**Tableau 6.** Anomalies électrocardiographiques.

## • Suivi

- 2 patients sur 23 (8.7%) avaient au moins 1 ECG en type 1 spontanée au cours du suivi.
- Parmi les 20 patients ayant survécu à leurs évènements rythmiques :
  - Tous ont été implantés d'un défibrillateur implantable, conformément aux recommandations actuelles.
  - La moitié des patients a présenté une récurrence d'arythmie ; elle survient dans le même type de contexte pour 7 patients, et dans un contexte différent pour 2 (nous n'avons pas pu récupérer le contexte pour 1) : le premier patient présente un premier épisode au cours d'un effort léger puis un 2ème en position assise. Le 2ème patient présente un épisode au repos puis 3 nouveaux épisodes : 1 lié

à une prise de Flécaïne, 1 en contexte fébrile puis 1 en lien avec la baisse du traitement par Sérécór.

- 5 patients ont été mis sous Sérécór ; 1 seul a présenté une récídive en lien avec une diminution du traitement.

## V. Discussion :

Notre étude est la première à ce jour à s'intéresser à cette population, souvent considérée comme une atteinte mineure de la maladie.

Son principal point fort est représenté par son caractère multicentrique, répertoriant un nombre important de sujets ayant présenté un évènement rythmique majeur, dans cette sous-population de patients atteints d'une maladie rare et à bas risque rythmique.

Notre étude permet de **préciser la population et les contextes à risque d'arythmie**. Il s'agit majoritairement d'hommes (83%) jeunes (avec un âge moyen de 39.7 ans) peu comorbides, sans cardiopathie structurelle et présentant des antécédents familiaux de mort subite du sujet jeune fréquents.

La majorité des évènements survient sans prodrome, dans des contextes vagues le soir ou la nuit, favorisés par un évènement intercurrent, possiblement évitable ou curable (fièvre, hypokaliémie, médicaments contre indiqués).

Il est à noter que le score de Shangaï moyen de nos patient est de 2.5, inférieur au seuil de 3.5 (32) à partir duquel apparaîtrait le risque rythmique.

L'âge de premier épisode, la prédominance masculine et l'incidence d'évènement est superposable aux différents registres décrivant le risque rythmique de cette population (27), (17), (38).

Une proportion non négligeable de nos patients présente une hypokaliémie à l'entrée. La relation entre le risque rythmique et l'hypokaliémie en l'absence d'allongement de l'intervalle QT dans le syndrome de Brugada a déjà été évoquée (47), mais peu d'études s'y sont intéressées à ce jour.

La présence de fièvre comme évènement favorisant est bien étayée dans la littérature (24,48), et particulièrement représentée dans notre population : 13% de nos patients contre 6% dans un registre regroupant une large population de patient avec syndrome de Brugada ayant présenté un évènement rythmique, avec alors une surreprésentation pédiatrique que nous n'avons pas retrouvé.

Un deuxième élément important est que nous soulevons une **arythmogénicité conférée par le syndrome du Brugada**, suggérée par la survenue de trouble du

rythme (orage rythmique et arrêt cardiaque) secondaire à des évènements intercurrents tel que des infarctus du myocarde, alors disproportionné par rapport à la souffrance myocardique objectivée.

La stratification du risque par une **SVP est encore une fois remise en question** pour cette population puisque celle-ci demeure négative pour la moitié de nos patients.

Cela reste tout de même concordant avec les méta-analyses récentes (37,38), décrivant la persistance du risque rythmique en absence d'inductibilité.

Il est à noter que les Potentiels Tardifs Ventriculaires revenaient systématiquement positifs sur les 3 critères dans notre cohorte, conformément aux études qui s'y sont intéressées jusqu'ici (49,50).

Ce résultat reste à pondérer au faible effectif (4 patients) pour lequel les résultats de l'examen étaient disponibles.

Nous avons référencé 2 cas de doubles mutations dans notre étude et ce malgré notre faible effectif :

- 1 patiente présentant une mutation causale de maladie de Steinert, connue pour favoriser la survenue de troubles conductifs et de troubles du rythme ventriculaire. Son test à l'Ajmaline s'est compliqué d'un franc élargissement des QRS puis d'une tachycardie ventriculaire ayant conduit à la mise en place d'une sonde d'entraînement électro physiologique. Elle a par la suite présenté un épisode de tachycardie ventriculaire choqué par son défibrillateur automatique implantable.

- 1 atteinte du gène CACNA1C sur lequel a été réalisée une étude fonctionnelle, retrouvant une forte diminution du courant calcique. L'histoire clinique de ce patient est marquée par 3 récurrences d'arythmies ventriculaires traité par chocs électriques internes appropriés.

Ces deux cas **nous font suggérer des formes plus graves de la maladie en cas de doubles mutations** ; il n'existe aucune littérature à ce sujet concernant le syndrome de Brugada.

La double mutation semble être un marqueur de sévérité dans d'autres cardiopathies (51), avec des études portées majoritairement sur la cardiomyopathie hypertrophique (52,53).

La caractéristique marquante de l'électrocardiogramme standard est représentée par la mise en évidence de **diagnostics douteux pour 26% de nos patients** :

- 1 patient présentait en plus de son syndrome de Brugada induit un QT long sur son électrocardiogramme de repos.
- 2 patients présentaient des critères limites pour le diagnostic sur l'ECG haut (l'un à 2mm sous Tercian, l'autre à 1.5mm spontané) dans les conditions basales, pouvant correspondre à un biais de classement initial.
- 2 patients avaient des anomalies basales sur l'électrocardiogramme sans modification significative au cours du test de provocation ne permettant pas de retenir le diagnostic de syndrome de Brugada.
- Le dernier patient avait en fait été classé comme un syndrome de Brugada sur un ECG réalisé au cours de la prise de Flécaïne en traitement de fond, non diagnostic devant l'absence de test de provocation dédié.

Il s'agit donc de patients ayant présenté une mort subite dont l'étiologie est classée par défaut à un syndrome de Brugada Induit, ne faisant pas ses preuves après tests de provocation médicamenteuse.

Enfin, parmi les patients réellement atteints d'un **syndrome de Brugada asymptomatique confirmé après double lecture, sans cardiopathie structurelle, seulement 5 patients présentent un évènement rythmique sans évènement intercurrent connu à risque d'engendrer une arythmie.**

**L'incidence d'évènement rythmique dans cette population est de 0.033% par an, soit voisin de la population générale.**

Cela témoigne de l'absence de sur risque rythmique de cette population une fois bien identifiée, si les consignes d'évitement des traitements contre indiqués et de lutte contre l'apnyxie sont bien respectées.

Le fait que certains patients présentent un syndrome de Brugada de type I spontané sur un ECG standard ou dans les dérivations hautes au cours du suivi, renvoie à la **fluctuation de l'aspect électrocardiographique en fonction du temps.**

Cela est appuyé par des études récentes s'étant intéressées au lien entre la charge en type I spontané sur le nyctémère et la survenue d'évènement rythmique dans une population de patients atteints de syndrome de Brugada. Elles précisent que 20 à 34%

des patients initialement classés comme "type I non spontanés" présentent les critères diagnostics à un moment sur l'enregistrement du Holter ECG des 24 heures (12,13).

Par ailleurs, 61% des patients présentent au moins une anomalie de l'onde J, dont 26% n'atteignent pas les critères du syndrome de Brugada ou de la repolarisation précoce au repos.

Au total, 35% de nos patients présentaient sur leur électrocardiogramme basal un aspect de repolarisation précoce, pour une prévalence comprise entre 0.6 et 6.4% dans la population générale (54). Ce résultat est concordant avec le pronostic négatif de ce pattern électrocardiographique déjà démontré dans la méta-analyse de Georgopoulos et al (55).

Par ailleurs, 1 patient présente une association d'une onde J et d'une repolarisation précoce. Celui-ci n'a pas refait d'évènement à ce jour sous réserve d'un recul de suivi datant de moins de 1 an.

87% d'entre eux présentent des anomalies électrocardiographiques connues pour engendrer un risque rythmique (anomalie de l'onde J, QRS crochetés, repolarisation précoce, ESV lors du test de provocation) ou un diagnostic douteux.

Le Tpe de notre cohorte était inférieur au seuil de pronostic péjoratif à partir de 100 ms retenue dans les études récentes de stratification du risque chez les patients présentant un syndrome de Brugada (45,56).

Ces résultats peuvent être expliqués par le biais de classement important repéré au cours de l'étude, puisque 6 patients sur 23 sont mal classés après révision des électrocardiogrammes.

Notre étude comporte de nombreux biais méthodologiques. En premier lieu, le caractère observationnel rétrospectif engendre un nombre important de données manquantes au cours de l'évènement et du suivi.

De plus, la majorité de nos patients ont présenté un évènement rythmique révélateur du syndrome de Brugada, et sont par définition à haut risque rythmique par opposition aux patients habituellement suivi en consultation.

La sélection à partir de l'évènement a également engendré un biais de classement, puisque des patients se sont retrouvés classés par excès dans notre cohorte, avec une imputabilité discutable du syndrome de Brugada.

Le manque de contexte dans un nombre important de dossier a également conduit à un biais de sélection et une perte de données.

Finalement, notre étude correspond à une série de cas, dont les données n'ont pas pu être comparé à une population de témoins indemne d'éléments rythmiques.

## VI. Conclusion

Nous nous sommes intéressés dans cette thèse aux raisons du décès d'une sous population de syndrome de Brugada considéré comme étant à très bas risque.

Notre étude différencie finalement 4 groupes de patients :

- Certains ne répondant pas aux critères de syndrome de Brugada pharmaco induit après double lecture.
- Des patients atteints de maladie structurelles ayant engendré un évènement rythmique.
- Un groupe de syndrome de Brugada avec des facteurs favorisants identifiés, ayant présenté un évènement au cours d'une situation connue à risque dans cette population.
- Pour finir, d'authentiques patients atteints de syndrome de Brugada Induits et asymptomatiques, ayant présenté un évènement rythmique sans facteur favorisant ni déclenchant, dont le risque est infime.

Cela souligne l'importance du respect des consignes pour tous les patients atteints d'un syndrome de Brugada, y compris chez les sujets présentant une forme pharmaco induite et asymptomatiques : lutte contre la fièvre avec des traitements antipyrétiques, éviter la prise de cannabis, de cocaïne, les alcoolisations massives et éviter la prise de médicaments qui pourrait accroître le sus décalage dans les dérivations précordiales (<http://www.brugadadrugs.org>).

Pour les autres cas, la coexistence d'une anomalie structurelle (notamment ischémique) est bien sûr difficilement prévisible

Et sinon, les cas restants sont soit de faux diagnostics de Brugada (dont le risque est évidemment différent), soit de réels Brugada avec un risque au final vraiment infime, voisin de la population générale.

Pr. Philippo MAURY  
Praticien Hospitalier - Professeur des Universités  
N° 1004 - 100411093  
Fédération de cardiologie  
Unité 03 - Département Rythmologie  
CHU TOULOUSE - HOPITAL RANGUEIL  
Tel: 05 61 32 34 68

le 03/04/2023  
Vu et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Pier délégué  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Médecine, Paramédical  
Professeure Odile RAUZAT

Vu le président du Jury  
Professeur Jérôme GILLES  
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil  
Unité 03 - Département Rythmologie  
Tel: 05 61 32 34 61

## **Références :**

1. Gallagher MM, Forleo GB, Behr ER, Magliano G, De Luca L, Morgia V, et al. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. *Int J Cardiol.* oct 2008;130(1):44-8.
2. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* nov 1992;20(6):1391-6.
3. Sieira J, Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 21 oct 2017;38(40):3029-34.
4. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol.* sept 2012;45(5):433-42.
5. Riera ARP, Uchida AH, Schapachnik E, Dubner S, Filho CF, Ferreira C. Propofol infusion syndrome and Brugada syndrome electrocardiographic phenocopy. *Cardiol J.* 2010;17(2):130-5.
6. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, et al. Brugada Phenocopy: New Terminology and Proposed Classification: Brugada Phenocopy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* oct 2012;17(4):299-314.
7. Anselm DD, Gottschalk BH, Baranchuk A. Brugada Phenocopies: Consideration of Morphologic Criteria and Early Findings From an International Registry. *Can J Cardiol.* déc 2014;30(12):1511-5.
8. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J.* 25 sept 2006;27(21):2544-52.
9. 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 V<sub>1</sub> to V<sub>3</sub>. *Circulation.* janv 2002;105(1):73-8.
10. Alings M, Wilde A. "Brugada" Syndrome: Clinical Data and Suggested Pathophysiological Mechanism. *Circulation.* 9 févr 1999;99(5):666-73.
11. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Giordano U, et al. Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. *Circulation.* 19 mars 2002;105(11):1342-7.
12. Cerrato N, Giustetto C, Gribaudo E, Richiardi E, Barbonaglia L, Scrocco C, et al. Prevalence of Type 1 Brugada Electrocardiographic Pattern Evaluated by Twelve-Lead Twenty-Four-Hour Holter Monitoring. *Am J Cardiol.* janv 2015;115(1):52-6.
13. Gray B, Kirby A, Kabunga P, Freedman SB, Yeates L, Kanthan A, et al. Twelve-lead ambulatory electrocardiographic monitoring in Brugada syndrome: Potential diagnostic and prognostic implications. *Heart Rhythm.* juin 2017;14(6):866-74.
14. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. *Circulation.* 12 oct 1999;100(15):1660-6.
15. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J, de Groot IKLM, Wilde AAM, Tan HL. Delay in Right Ventricular Activation Contributes to Brugada Syndrome. *Circulation.* 16 mars 2004;109(10):1272-7.
16. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* janv 2010;7(1):33-46.

17. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome: Results From the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 9 févr 2010;121(5):635-43.
18. Nielsen MW, Holst AG, Olesen SP, Olesen MS. The genetic component of Brugada syndrome. *Front Physiol* [Internet]. 2013 [cité 26 mars 2023];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2013.00179/abstract>
19. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med*. janv 2016;18(1):3-12.
20. Vatta M. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 1 févr 2002;11(3):337-45.
21. Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, et al. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. nov 2008;5(11):1523-7.
22. Rattanawong P, Kewcharoen J, Kanitsoraphan C, Vutthikraivit W, Putthapiban P, Prasitlunkum N, et al. The utility of drug challenge testing in Brugada syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. sept 2020;31(9):2474-83.
23. Shalev A, Zeller L, Galante O, Shimony A, Gilutz H, Illia R. Symptomatic Brugada unmasked by fever. *Isr Med Assoc J IMAJ*. juill 2008;10(7):548-9.
24. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AAM, Tan HL. Fever Increases the Risk for Cardiac Arrest in the Brugada Syndrome. *Ann Intern Med*. 5 août 2008;149(3):216.
25. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, et al. Ionic Mechanisms Responsible for the Electrocardiographic Phenotype of the Brugada Syndrome Are Temperature Dependent. *Circ Res*. 29 oct 1999;85(9):803-9.
26. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, 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*. 2 janv 2011;32(2):169-76.
27. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. janv 2012;59(1):37-45.
28. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, Postema PG, Sacher F, Mabo P, et al. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: Data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGada Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm*. mai 2018;15(5):716-24.
29. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, de Guillebon M, et al. Syncope in Brugada syndrome patients: Prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. août 2012;9(8):1272-9.
30. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender Differences in Clinical Manifestations of Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. nov 2008;52(19):1567-73.
31. Sarkozy A, Sorgente A, Boussy T, Casado R, Paparella G, Capulzini L, et al. The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern. *Eur Heart J*. sept 2011;32(17):2153-60.
32. Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, Morimoto Y, Nakagawa K, Watanabe A, et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. juin 2018;4(6):724-30.
33. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural History of Brugada Syndrome:: The Prognostic Value of Programmed Electrical Stimulation of the Heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. mai 2003;14(5):455-7.
34. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk Stratification of

Individuals with the Brugada Electrocardiogram: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* juin 2006;17(6):577-83.

35. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AAM, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J.* 19 juill 2007;28(17):2126-33.
36. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: An updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol.* oct 2013;168(3):3027-9.
37. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation.* 16 févr 2016;133(7):622-30.
38. Letsas KP, Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Giannopoulos G, Vlachos K, et al. Meta-Analysis on Risk Stratification of Asymptomatic Individuals With the Brugada Phenotype. *Am J Cardiol.* juill 2015;116(1):98-103.
39. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 21 oct 2022;43(40):3997-4126.
40. Russo V, Pafundi PC, Caturano A, Dendramis G, Ghidini AO, Santobuono VE, et al. Electrophysiological Study Prognostic Value and Long-Term Outcome in Drug-Induced Type 1 Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* oct 2021;7(10):1264-73.
41. Sieira J, Ciconte G, Conte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* oct 2017;14(10):1427-33.
42. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: Population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris—SDEC). *Intensive Care Med.* juin 2014;40(6):846-54.
43. Empana JP, Lerner I, Valentin E, Folke F, Böttiger B, Gislason G, et al. Incidence of Sudden Cardiac Death in the European Union. *J Am Coll Cardiol.* mai 2022;79(18):1818-27.
44. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The Early Repolarization Pattern. *J Am Coll Cardiol.* juill 2015;66(4):470-7.
45. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* mai 2006;47(9):1828-34.
46. Morentin B, Audicana C. Estudio poblacional de la muerte súbita cardiovascular extrahospitalaria: incidencia y causas de muerte en adultos de edad mediana. *Rev Esp Cardiol.* janv 2011;64(1):28-34.
47. 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.
48. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, Andorin A, Champagne J, Postema PG, et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm.* sept 2018;15(9):1394-401.
49. Huang Z, Patel C, Li W, Xie Q, Wu R, Zhang L, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: A prospective study. *Heart Rhythm.* août 2009;6(8):1156-62.
50. Ciconte G, Santinelli V, Vicedomini G, Borrelli V, Monasky MM, Micaglio E, et al. Non-invasive assessment of the arrhythmogenic substrate in Brugada syndrome using signal-averaged electrocardiogram: clinical implications from a prospective clinical trial. *EP Eur.* 24

oct 2019;euz295.

51. Kelly M, Semsarian C. Multiple Mutations in Genetic Cardiovascular Disease: A Marker of Disease Severity? *Circ Cardiovasc Genet.* avr 2009;2(2):182-90.
52. Tsoutsman T, Kelly M, Ng DCH, Tan JE, Tu E, Lam L, et al. Severe Heart Failure and Early Mortality in a Double-Mutation Mouse Model of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 8 avr 2008;117(14):1820-31.
53. Ingles J. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet.* 1 oct 2005;42(10):e59-e59.
54. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge: Endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Heart Rhythm Society (HRS), and the Latin American Society of Cardiac Pacing and Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulacifin Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]). *Europace.* 13 juill 2016;euw235.
55. Georgopoulos S, Letsas KP, Liu T, Kalafateli M, Korantzopoulos P, Bürkle G, et al. A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome. *EP Eur.* 1 janv 2018;20(1):134-9.
56. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Raczka F, Bongard V, et al. Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* déc 2015;12(12):2469-76.

---

## Évènements rythmiques majeurs chez les patients atteints d'un syndrome de Brugada de type I pharmaco induits et asymptomatiques

---

**Introduction :** Les patients atteints d'un syndrome de Brugada de type I pharmaco Induits représentent une sous population à bas risque rythmique d'après les données issues de séries générales, dont la prise en charge n'est pas bien codifiée.

**Objectif :** Décrire les cas de syndrome de Brugada asymptomatiques et sans type 1 spontané ayant été victimes d'accidents rythmiques majeurs, et rechercher les éléments pourvoyeurs de mortalité dans cette population classée à faible risque.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, décrivant une série de cas à partir de 3 bases de données dont sont extraits 23 patients, issus de 11 CHU Français. Les données cliniques, électrocardiographiques basales et lors du test de provocation ont été relues, et les examens complémentaires ont été récupérés.

**Résultats :** Il s'agit majoritairement d'hommes (83%) jeunes (âge moyen de 39.7 ans) peu comorbides, sans cardiopathie structurelle. Ceux-ci présentent fréquemment des antécédents familiaux de mort subite du sujet jeune. Il survient alors un évènement rythmique sans prodrome au cours d'un évènement intercurrent (fièvre, médicaments, infarctus, etc.) favorisé par l'arythmogénicité procurée par le syndrome de Brugada.

87% d'entre eux présentent des anomalies électrocardiographiques connues pour engendrer un risque rythmique (anomalie de l'onde J, QRS crochetés, repolarisation précoce, ESV lors du test de provocation) ou un diagnostic douteux, et 65% d'entre eux présentent au moins un facteur favorisant parmi : hypokaliémie anomalie structurelle, SVP/PTV positif, coronaropathie significative ou génétique positive.

On différencie 4 groupes de patients à partir de cette population : diagnostics par excès (N=6), maladie structurelle causant l'évènement (N=8), patients atteints d'un syndrome de Brugada dont l'arythmie survient au cours d'une situation connue à risque (N=4). Enfin, ceux présentant spontanément un évènement rythmique en absence de contexte favorisant (N=5).

**Conclusion :** Une fois les faux diagnostics de Brugada, les pathologies organiques et les circonstances favorisantes exclues, le taux d'évènement rythmique est exceptionnel et alors voisin de celle de la population générale (0.033% par an).

---

### Major Arrhythmic Events in asymptomatic patients with Drug-Induced Brugada Syndrome.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Canalopathie, Syndrome de Brugada, Pharmaco-Induits, Asymptomatique, évènement rythmique majeur, mort subite, contexte.

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse