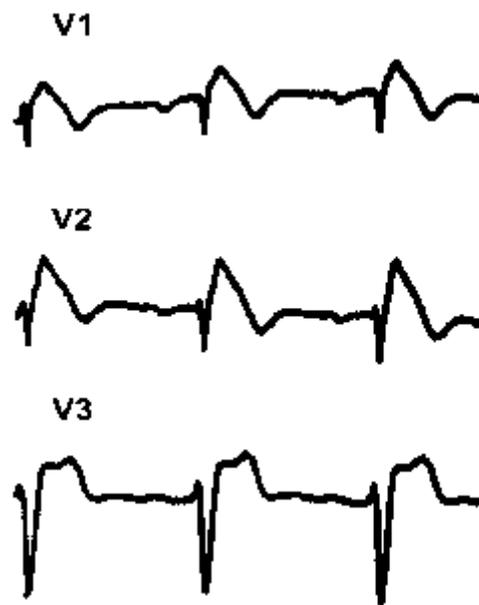
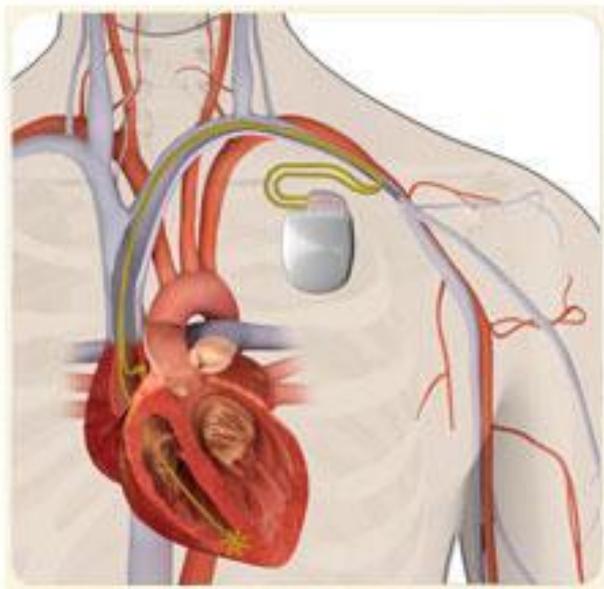


# Patients avec syndrome de Brugada et défibrillateur implanté : suivi clinique



Tuteur : Dr Jürg SCHLÄPFER - Médecin-adjoint, PD et MER, Service de Cardiologie, CHUV

Expert : Dr Olivier HUGLI - Médecin-adjoint, PD et MER, Service des Urgences, CHUV

## **Abstract :**

### Introduction :

Le syndrome de Brugada (SB) se définit par une élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1-V3) associée à une incidence élevée de mort subite par arythmies chez des patients sans cardiopathie structurale. La prévention de la mort subite repose sur la pose d'un défibrillateur automatique implantable (DAI).

### Matériel et méthode :

Cette étude est une analyse rétrospective de tous les patients avec SB implantés d'un DAI au CHUV entre 1998 et 2010. Le profil des patients, les complications, ainsi que les thérapies appropriées et inappropriées délivrées par le défibrillateur ont été évaluées. Une thérapie appropriée est définie par l'action appropriée du DAI (choc ou stimulation anti-tachycardie = ATP) en réponse à une TV ou une FV correctement détectée. La thérapie inappropriée est définie comme une thérapie délivrée par l'appareil en l'absence d'une arythmie ventriculaire.

### Résultats :

Durant la période étudiée (01.01.1998 - 31.12.2010) nous avons collecté au total 23 patients soit 19 hommes (83%) et 4 femmes (17%) âgés de 12 à 60 ans ( $41 \pm 13$  ans). Le rapport hommes/femmes est de 4.75. Le suivi quant à lui porte sur 21 patients: un patient, après échec de primo-implantation au CHUV, a été implanté d'un défibrillateur dans un autre canton et un second patient a été perdu de vue entre l'implantation et le premier contrôle prévu. Le suivi moyen des 21 patients restants est de  $84 \pm 32$  mois (37-149 mois, médiane : 78 mois). Il y a eu au total 45 thérapies délivrées : 12 appropriées (8 chocs; 4 ATP) et 33 inappropriées. 18% des patients ont eu  $\geq 1$  thérapie appropriée alors que 43% ont eu  $\geq 1$  choc inapproprié. 14 des 23 patients (61%) ont eu  $\geq 1$  complication (9 avec chocs inappropriés, 7 avec complications opératoires après primo-implantations ou ré-interventions, 6 avec dysfonction de sonde ventriculaire et 1 avec explantation).

### Conclusion :

Le profil de ce petit collectif de patients avec SB implantés d'un DAI au CHUV est comparable à celui décrit dans la littérature. Durant un suivi moyen de 7 ans après la primo-implantation, l'incidence d'arythmies ventriculaires malignes est faible, avec un taux annuel de 2.6%. Le taux de complication est quant à lui élevé (8.7%/an). Près des trois-quarts des thérapies délivrées par le DAI sont inappropriées et les patients avec thérapies inappropriées sont 2.4x plus fréquents que les patients avec thérapies appropriées.

Mots-clés : "Brugada, syndrome, arythmie, mort subite, défibrillateur"

# Table des matières

1. Introduction et état des connaissances :.....	3
2. Matériel et méthode :.....	7
3. Résultats : .....	8
4. Discussion : .....	18
5. Conclusion :.....	21
6. Bibliographie :.....	23

## 1. Introduction et état des connaissances :

En 1992, Pedro et Joseph Brugada publiaient une série de 8 patients avec mort subite et ECG particulier : un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites avec un aspect de bloc de branche droite (1). De plus, leur cœur était anatomiquement sain. Cette nouvelle entité prendra par la suite le nom de syndrome de Brugada (SB). Dès lors, les publications traitant de ce syndrome se sont multipliées et ont permis de mieux définir ses aspects cliniques, génétiques, cellulaires, ioniques et moléculaires. Dans ce contexte, 2 conférences de consensus ont été publiées : d'abord en 2002 (2) puis en 2005 (3). Celles-ci ont défini le SB comme étant « **une élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites associée à une incidence élevée de mort subite par arythmies chez des patients sans cardiopathie structurale** ».

Diagnostic selon la conférence de consensus de 2005 (3) :

1. **Sus-décalage du segment ST de type 1, spontané ou après utilisation d'un agent bloqueur des canaux sodiques, dans plus d'une dérivation précordiale droite (V1-V2-V3).**

Accompagné d'au moins 1 des critères suivant :

2. **Antécédent familial de mort subite avant 45 ans, antécédent d'ECG de type 1 dans la famille, antécédent de syncope, de respiration nocturne agonique, de fibrillation ventriculaire (FV) documentée, de tachycardie ventriculaire (TV) polymorphe, de stimulation ventriculaire programmée permettant d'induire un type 1.**

En réalité, 3 types de sus-décalage du segment ST dans les précordiales droites ont été décrits, mais **seul le type 1 est diagnostique** (figure 1). Les types 2 et 3 ne sont pas diagnostiques mais mettent en évidence une population suspecte, chez laquelle il faut réaliser un test au bloqueur des canaux sodiques pour tenter de démasquer un type 1.



Figure 1 : aspect ECG de type 1, 2 et 3 dans les dérivations précordiales droites

## DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC  
TRANSFORMATION  
EN TYPE 1 APRES  
TEST  
PHARMACOLOGIQUE

- **Le type 1** est caractérisé par un sus-décalage du segment ST, en forme de dôme, de plus de 2mm, suivi d'une onde T négative dans >1 dérivation précordiale droite (V1-V2-V3), de manière spontanée ou induite par un agent sodium bloqueur.
- **Le type 2** se caractérise par un sus-décalage du segment ST en selle, avec une surélévation du point J de plus de 2mm et un sus-décalage de ST de plus de 1mm, suivi par une onde T biphasique ou positive.
- **Le type 3** se caractérise par un sus-décalage du ST <1mm, qui peut avoir un aspect en dôme ou en selle.

Le sus-décalage ST a 2 particularités :

- Il peut être **variable dans le temps**. Ainsi, de nombreux patients avec ECG de type 1 présentent par moment un type 2 ou 3, voire une normalisation complète de leur ECG. Cette caractéristique rend difficile le screening de ces patients par simple ECG, ce qui nous amène à la deuxième particularité :
- Il est **démasquable par utilisation d'agents bloqueurs des canaux sodiques** (antiarythmiques de classe I) dont les plus utilisés sont l'Ajmaline et la Flécaïnide.

Les symptômes, lorsqu'ils sont présents, sont la **syncope** et la **mort subite**, secondaires à des arythmies comme la **TV polymorphe** ou la **FV**, qui peuvent être **spontanément réversibles**. Ces épisodes d'arythmies ventriculaires surviennent généralement au **repos** ou au cours de la nuit.

Le diagnostic différentiel du SB est vaste. Parmi les nombreuses causes pouvant mimer le sus-décalage ST caractéristique du syndrome citons: la myocardite, la péricardite, l'infarctus du myocarde, le bloc de branche droit atypique, l'hypothermie, les troubles électrolytiques, et les médicaments parmi lesquels les antiarythmiques de classe Ia et Ic, et certains psychotropes. Ainsi, en cas de suspicion de SB, il faut écarter ces différents diagnostics différentiels en mettant en évidence un cœur anatomiquement sain et l'absence de traitements médicamenteux possiblement responsables du trouble de la repolarisation.

### Epidémiologie :

La prévalence de la maladie est difficile à établir avec de fortes différences géographiques : le syndrome est le plus fréquent dans le sud-est asiatique et plus rare en Europe et aux USA. On estime ainsi la prévalence du SB généralement à 5/10'000 habitants.

Cette maladie est caractérisée par une **prédominance masculine**. Les hommes sont 4-8 fois plus touchés que les femmes et l'âge moyen au moment du diagnostic ou de la mort subite est de **40 ans ±22 (4)**. Le patient le plus jeune et le plus âgé avait respectivement 2 jours et 84 ans au moment du diagnostic.

L'étude FINGER (5), qui a rassemblé 1029 patients avec SB, a montré que 6% de ces patients avaient des antécédents de mort subite récupérée, 30% des antécédents de syncope inexplicée, alors que 64% étaient asymptomatiques au moment du diagnostic ; 4% de toutes les morts subites et 20 % des morts subites avec cœur structurellement normal seraient dues à ce syndrome (3).

#### Physiopathologie :

Le sus-décalage ST caractéristique du SB est actuellement expliqué par un déséquilibre entre courants entrants et sortants du potentiel d'action ; il y a une perte de fonction du canal sodique en phase 0 avec pour conséquence une prédominance du courant sortant transitoire  $I_{(to)}$  durant la phase 1 du potentiel d'action. Ce courant  $I_{(to)}$  qui induit le gradient transmural physiologique entre épi- et endocarde -plus marqué dans le ventricule droit- est responsable de l'élévation du point J sur l'ECG de surface. Dans le SB, les cellules épicrodiques du ventricule droit perdent leur potentiel d'action en « dôme » avec pour conséquence un sus-décalage ST plus marqué dans les dérivations précordiales droites. Il en découle une hétérogénéité des périodes réfractaires favorisant l'apparition d'arythmies ventriculaires malignes par réentrée de phase 2 (4). Le SB semble ainsi être dû à un trouble de la repolarisation dans un cœur anatomiquement sain !

Bien qu'il existe également des formes sporadiques, le SB est le plus souvent une **maladie génétique familiale** (2/3 des cas) (6), caractérisée par un mode de **transmission autosomique dominant à pénétrance variable** (env. 16% pour les mutations SCN5A). Le premier gène découvert fut le SCN5A sur le chromosome 3, qui a pour fonction de coder pour la sous-unité alpha du canal sodique cardiaque  $Na_v 1.5$ . Actuellement, près de 300 mutations différentes ont été décrites pour ce gène, et toutes vont provoquer une diminution du courant entrant  $I_{Na}$ . D'autres mutations, touchant d'autres gènes et impliquant les canaux calciques et potassiques, ont été mises en évidence. Elles ont toutes pour conséquence un déséquilibre entre courants entrants et sortants en faveur du courant sortant, ce qui correspond à la théorie discutée précédemment. Le SB apparaît donc être une **canalopathie**.

Quelques observations sont intéressantes à souligner. Tout d'abord, les altérations de l'ECG du SB et les arythmies associées sont **augmentées par la bradycardie et l'hypertonie vagale** et **diminuées par la stimulation adrénergique** car le système nerveux autonome peut moduler la cinétique des différents canaux ioniques. Le SB peut être **aggravé par la fièvre** : certaines mutations touchant le gène SCN5A exagèrent à température élevée les anomalies de la cinétique du canal sodique.

#### Stratification du risque et prise en charge :

La prévention de la mort subite repose encore actuellement sur une seule et unique mesure : la pose d'un **défibrillateur automatique implantable (DAI)**. Les critères d'implantation actuels (figure 2)

publiés dans le consensus de 2005 (3) sont sujets à débat. En effet, plusieurs études ont montré qu'une majorité de patients implantés d'un DAI n'avait jamais eu de chocs appropriés, et qu'au contraire le DAI pouvait être une source de morbidité importante. En 2006, Sacher et al (7) ont publié les résultats d'une étude multicentrique incluant 220 patients avec SB et DAI. Après un suivi de plus de 3 ans, l'incidence annuelle d'événements arythmique était faible (2.6%) alors que le taux total de complication était élevé (28%). Les chocs inappropriés ont concerné 20 % des patients et étaient 2,5 x plus nombreux que les chocs appropriés.

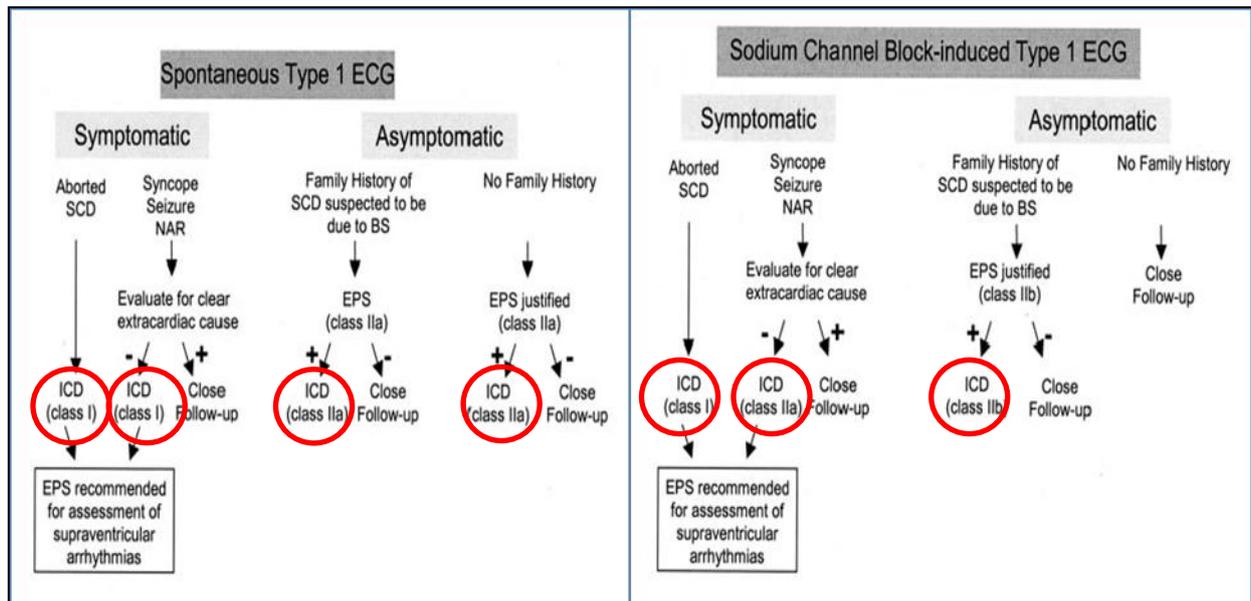


Figure 2 : algorithme décisionnel pour la prise en charge des patients avant un SB selon la conférence de consensus de 2005

Classe I : évidence claire de l'efficacité du traitement  
 Classe IIa : controversé mais en faveur de l'efficacité du traitement  
 Classe IIb : controversé, efficacité mal établie  
 EPS = Exploration électrophysiologique  
 ICD : défibrillateur automatique implantable

L'algorithme publié en 2005 n'a pas été mis à jour malgré les résultats de récentes études qui remettent actuellement en question certains éléments de la prise en charge.

Tout d'abord, l'intérêt de l'exploration électrophysiologique (EEP) pour la stratification du risque, initialement basée sur une étude des frères Brugada de 2002 (8), est actuellement fortement remis en question. En 2011, Napolitano C. a présenté les résultats tirés d'un registre multicentrique qui a rassemblé 308 patients avec SB suivis durant 34 mois. Celui-ci a conclu que « **l'inductibilité lors de la stimulation ventriculaire programmée n'a pas de valeur prédictive du risque rythmique** »(9) . De plus, 2/3 des tachycardies induites lors de l'EEP n'étaient pas reproductibles.

L'autre sujet controversé est la prise en charge des patients asymptomatiques. Ici aussi, les études récentes semblent montrer que le rapport bénéfice-risque de l'implantation d'un DAI n'est pas favorable pour cette sous-population. L'étude FINGER (5), qui regroupe 1029 patients suivis entre 14 et 54 mois, montre que **le taux annuel d'événements cardiaques chez les patients asymptomatiques au moment du diagnostic était de 0.5%, un risque 3 à 5 fois plus élevé que celui de la population générale.** Cette même étude trouve un taux annuel d'événements cardiaques de 7,7% chez les patients avec mort subite réanimée et de 1.9 % pour les patients avec syncope.

Plusieurs études ont montré que la présence de **symptômes** et le sus-décalage de type 1 **spontané** à l'ECG ont **chacun un intérêt pronostique dans la survenue d'événements arythmiques (5,9).** Au contraire, le sexe, les antécédents familiaux de mort subite, l'inductibilité de tachyarythmies ventriculaires durant l'exploration électrophysiologique et la présence d'une mutation SCN5A n'auraient pas de valeur pronostique (5).

Actuellement l'antécédent de mort subite réanimée est le seul facteur de risque qui ne souffre d'aucune discussion quant à l'indication à l'implantation d'un DAI. Les récentes études démontrent clairement que **la stratification du risque rythmique devrait être principalement basée sur l'existence de symptômes (syncope ou mort subite) et d'un sus-décalage de type 1 spontané.** L'antécédent familial de mort subite, par contre, semble lui peu utile, du moins comme facteur pronostique isolé. L'utilité de l'EEP reste l'un des sujets les plus controversés. Bien que de récentes études concluent au faible apport pronostique de cet examen (9), les frères Brugada continuent avec force de soutenir son utilité dans la stratification du risque.

## **2. Matériel et méthode :**

Ce travail est une analyse rétrospective et observationnelle de tous les patients souffrant d'un SB et implantés d'un défibrillateur interne au CHUV jusqu'au 31.12.2010.

A partir d'une base de données regroupant tous les patients implantés d'un défibrillateur au CHUV sous le programme « Filemaker », nous avons pu rassembler au total 23 patients. Nous avons ensuite créé une nouvelle base de données spécifique comprenant les caractéristiques cliniques pertinentes des patients identifiés en utilisant 1) la base de données « Filemaker » précitée et 2) le système d'archivage centralisé des dossiers médicaux du CHUV « Archimède » avec l'accord de la Commission d'Éthique. Les statistiques utilisées restent simples (moyenne, médiane, déviation standard).

Le suivi des patients se termine, au plus tard, le jour du dernier contrôle de défibrillateur effectué **avant le 31 décembre 2010**. En règle générale, les patients porteurs de DAI sont contrôlés tous les 3 à 6 mois.

Nous avons collecté les informations concernant la période de « **pré-implantation** », c'est-à-dire dressé le profil des patients (sexe, âge au moment du diagnostic, antécédents familiaux, symptomatologie, circonstances de découverte de l'ECG Brugada, ECG de base, autres investigations, etc...). Nous avons également collecté les informations concernant l' « **implantation** » et la période « **post-implantation** » (année de primo-implantation, durée du suivi, complications opératoires, ré-interventions, nombre de thérapies appropriées ou non,...). Une thérapie appropriée est définie par l'action appropriée du DAI (choc ou stimulation anti-tachycardie = ATP) en réponse à une TV ou une FV correctement détectée. La thérapie inappropriée est définie comme une thérapie délivrée par l'appareil en l'absence d'une arythmie ventriculaire.

### 3. Résultats :

Dans la période étudiée (01.01.1998 - 31.12.2010) nous avons collecté au total **23 patients** soit 19 hommes (83%) et 4 femmes (17%) âgés de 12 à 60 ans (**41 ±13 ans**). Le rapport hommes/femmes est de **4.75**.

Le suivi quant à lui porte sur **21 patients**: un patient, après échec de primo-implantation au CHUV, a été implanté d'un défibrillateur dans un autre canton et un second patient a été perdu de vue entre l'implantation et le premier contrôle prévu. Le suivi moyen des 21 patients restants est de **84±32 mois** (37-149 mois, médiane : 78 mois) (figure 3).

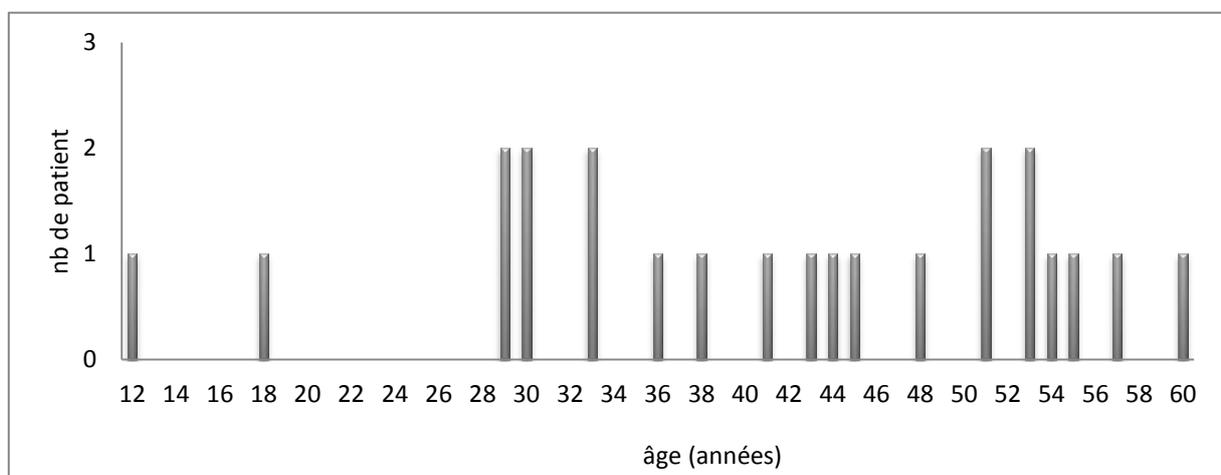


Figure 3 : répartition des âges au moment du diagnostic (23 patients)

**Neuf des 23 patients (39%) ont des antécédents familiaux positifs** : syncope inexplicquée, mort subite avant 45 ans ou ECG de type Brugada chez un membre de la famille.

**Quinze des 23 patients (65%) avaient déjà présenté des symptômes suggestifs d'arythmies**: **10 une syncope (43%)**, **3 une mort subite récupérée (13%)** et **2 des malaises sans perte de connaissance (9%)** (pour TV non-soutenue et flutter ventriculaire spontanément résolutif). (figure 4).

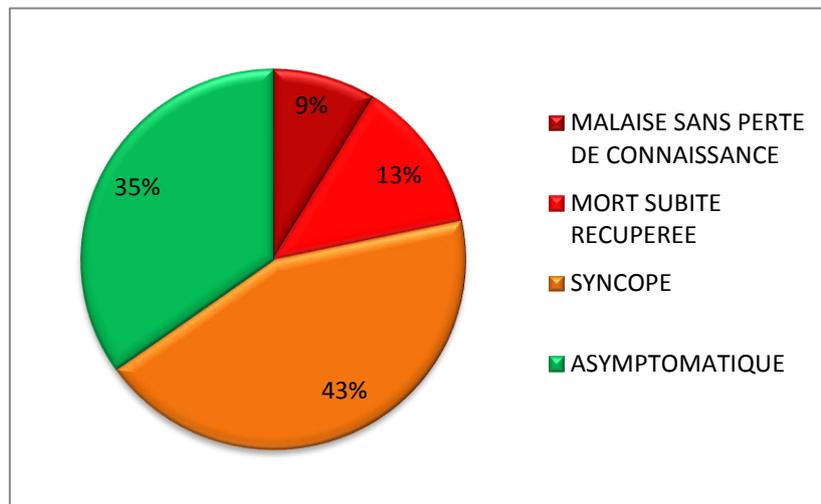


Figure 4 : répartition de la symptomatologie (23 patients)

Un ECG de type Brugada a été mis en évidence de diverses manières: pour **9 patients (39%)** après un **malaise** ou une **syncope**, pour **8 patients (35%)** la découverte est **fortuite**, pour **3 patients (13%)** lors d'un **screening familial**, et pour **3 (13%)** après une **mort subite récupérée** (figure 5).

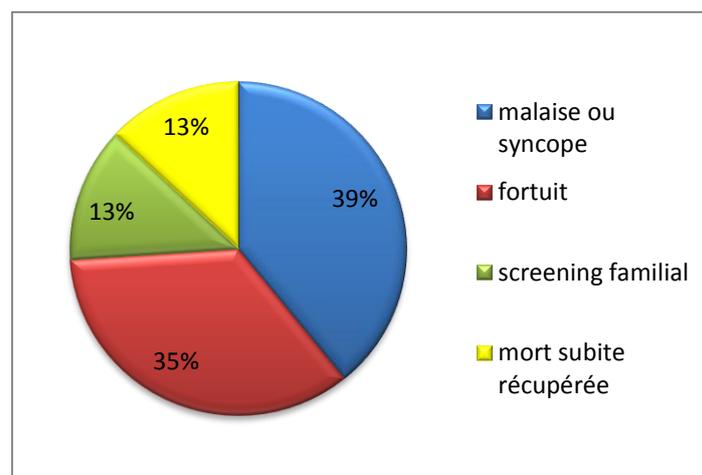


Figure 5 : répartition des circonstances de découvertes de l'ECG de type Brugada (23 patients)

Pour **14 des 23 patients (61%)** l'ECG était **spontanément** suspect de type 1 alors que pour **9 patients (39%)** l'ECG de base était de type 2 ou 3 (« masqué »).

De plus, 18 patients ont subi un test pharmacologique à l'ajmaline (15 patients) ou à la flécaïnide (3 patients) qui se sont tous révélés positifs (mise en évidence ou aggravation de l'ECG de type 1); 5 patients avec ECG spontané de type 1 n'ont pas été testés.

Enfin, la figure 6 présente les différents examens complémentaires effectués chez les patients afin d'exclure une cardiopathie sous-jacente.

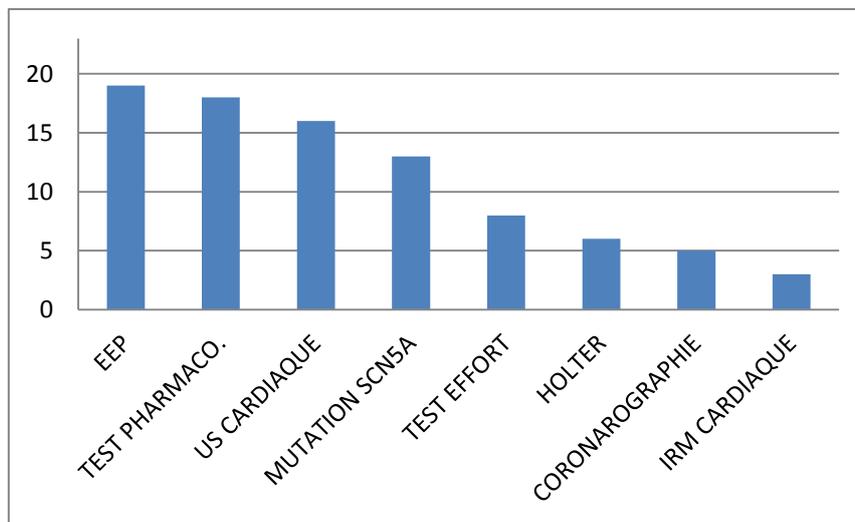


Figure 6 : investigations effectuées

Parmi les 23 patients, 4 n'ont pas eu d'EEP. Pour 2 d'entre eux, le diagnostic a été posé hors CHUV, et ces patients avaient été adressés uniquement pour la pose du DAI. Le troisième patient a refusé l'examen et la raison de l'absence d'EEP chez le quatrième patient reste indéterminée. Trois des 19 patients stimulés ont eu une EEP négative et une FV a été induite chez les 16 autres patients (84%). Enfin, dans le bilan, 13 des 23 patients (57%) ont eu une recherche de mutation SCN5A confirmée chez 5 (39%) d'entre eux.

Vingt-deux des 23 patients ont subi avec succès l'implantation d'un DAI. Les différentes primo-implantations ont été effectuées entre 1998 et 2007 avec un pic en 2004 (figure 7). L'intervention a échoué chez 1 patient, un accès veineux étant impossible à trouver; elle a eu lieu avec succès quelques semaines plus tard dans un hôpital germanophone pour le confort du patient qui ne parlait pas français. Le système implanté était monocaméral dans 21 cas et bicaméral dans 1 cas.

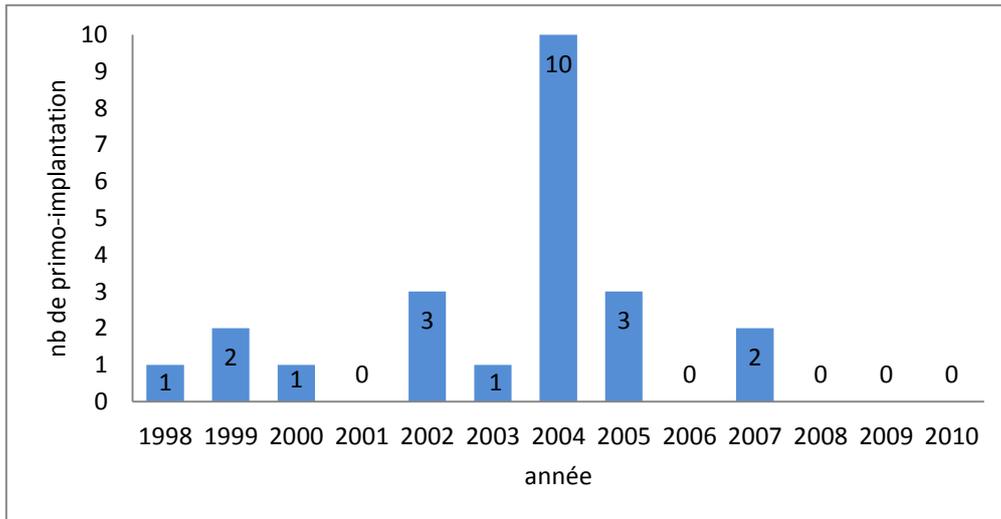


Figure 7 : répartition par année des primo-implantations (23 patients)

Les complications per-opératoires de la primo-implantation ont concerné **6 des 23 patients (26%)** : **5 pneumothorax** et **1 échec d'implantation**.

Au cours des 13 années de suivi (1998-2010), il y a eu **20 ré-interventions**, dont près de la moitié pour remplacement de batterie (48%). Les autres causes sont (figure 8) : 6 remplacements de sonde ventriculaire défectueuse (29%), 2 ajouts de sonde auriculaire (9%), 2 reprises précoces après implantation (9%) (1 échec d'implantation de sonde auriculaire et 1 menace d'extériorisation 6 jours après primo-implantation) et 1 explantation (5%).

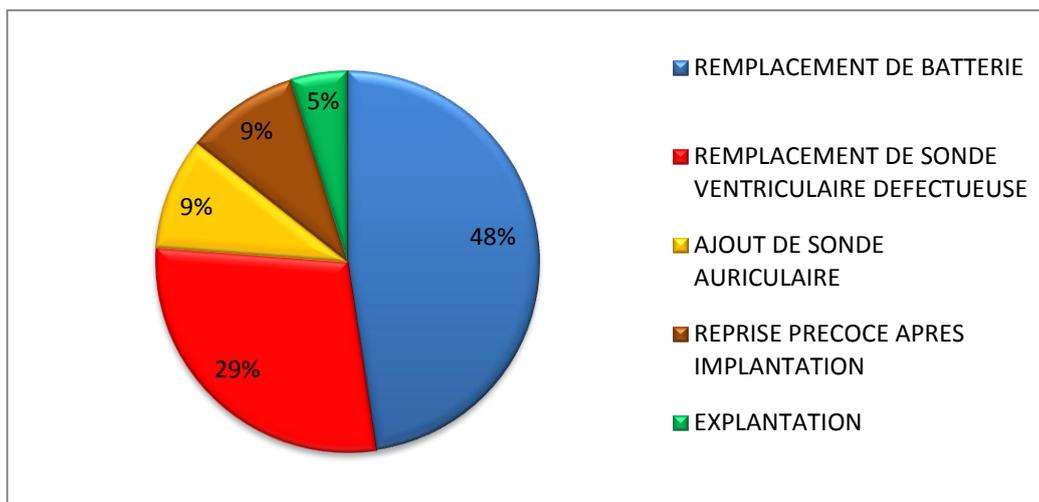


Figure 8 : répartition des différentes causes de ré-interventions (21 patients)

La figure 9 montre le délai jusqu'à la ré-intervention selon la cause incriminée.

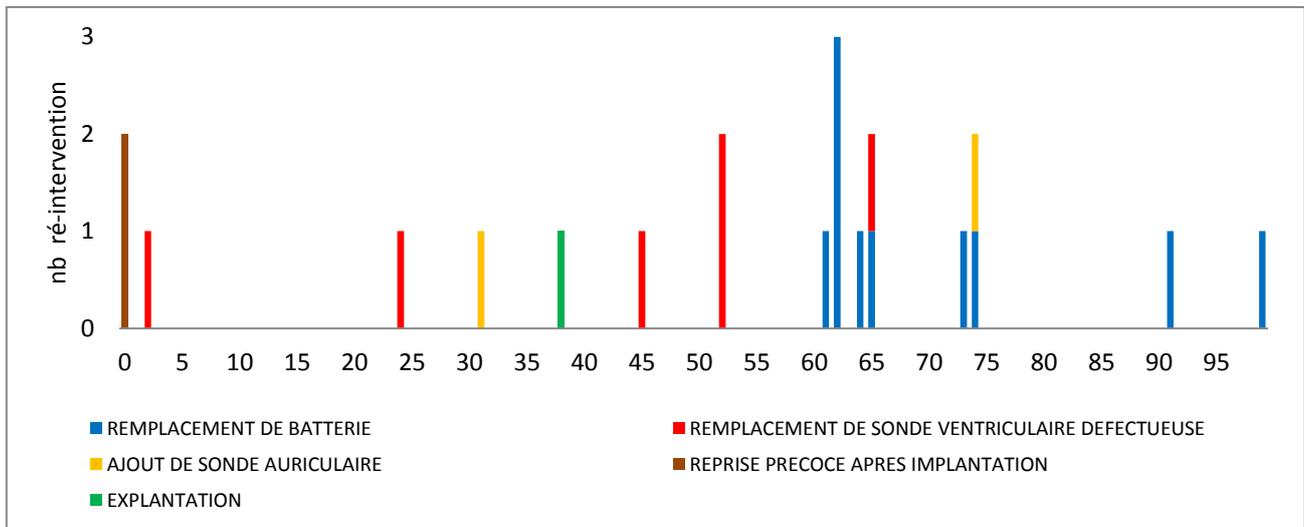


Figure 9 : répartition des délais de ré-intervention (en mois) selon la cause (21 patients)

Au total, **15 patients (71%)** ont subi  $\geq 1$  ré-intervention avec un maximum de **3 interventions** pour **5 patients**. Relevons que **6 patients (29%)** ont subi un **remplacement de sonde ventriculaire** pour dysfonction (délai moyen : **40 mois**) et qu'**un patient** a été **explanté** après un suivi de **38 mois** pour raisons psychologiques. Enfin, **3 des 15 patients (20%)** ont souffert de complications opératoires après ré-intervention: 1 pour drainage d'une collection infectée, 1 pour échec d'implantation d'une sonde auriculaire et 1 pour pneumothorax.

Au total, les **complications opératoires** (primo-implantations + ré-interventions) ont concerné **7 des 23 patients (30%)**.

**Onze des 21 patients (52%)** ont eu  $\geq 1$  thérapie délivrée par le DAI (figure 10). Parmi ces 11 patients, **2 (9%) n'ont eu que des thérapies appropriées** avec chacun 1 choc approprié et 2 ATP. Au contraire, **7 patients (34%) n'ont eu que des chocs inappropriés** et **2 (9%) à la fois des chocs appropriés et inappropriés** : l'un a eu 6 chocs inappropriés avant d'avoir, après 76 mois de suivi, un choc approprié, et le second 5 chocs appropriés puis, au 78<sup>ème</sup> mois, 10 chocs inappropriés pour un accès de flutter auriculaire. Seuls quatre patients du collectif (18%) ont donc eu  $\geq 1$  thérapie appropriée survenue après un délai moyen de **37±21 mois** post implantation du DAI, soit au total **12 thérapies (4 ATP et 8 chocs)** pour **FV: 4** ou **TV: 5**, alors que 3 causes n'ont pu être précisées avec certitude. En résumé, **18%** des patients du collectif ont eu  $\geq 1$  **thérapie appropriée** alors que **43%** ont eu  $\geq 1$  **choc inapproprié**. Les patients avec chocs inappropriés sont donc **2.4 x** plus fréquents que ceux avec thérapies appropriées.

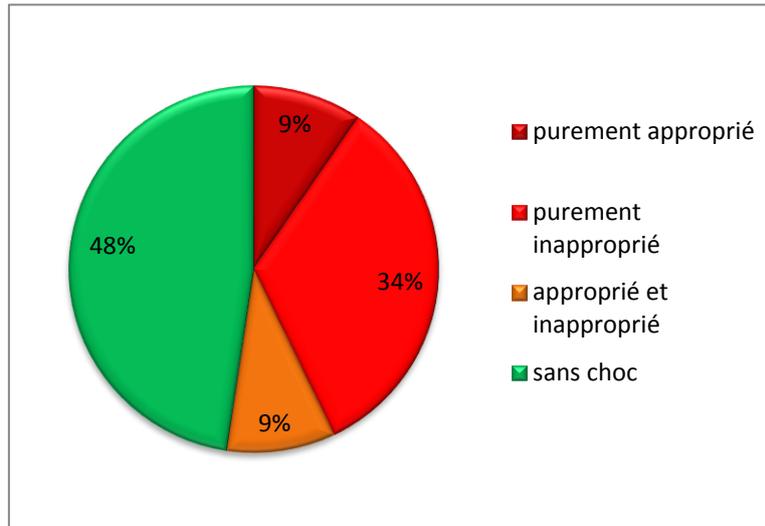


Figure 10 : répartition des chocs appropriés ou non (21 patients)

Les **ATP** ont eu lieu en **moyenne après 44 mois** (30-60 mois) et les **chocs** après **33 mois** de suivi moyen (5-76 mois). Si l'on considère l'arythmie causale, les thérapies pour **TV** sont survenues après un suivi moyen de **50 mois** (30-76 mois) et celles pour **FV** après un suivi moyen de **16 mois** (5-30 mois).

La répartition des thérapies appropriées pour les 4 patients est représentée dans la figure 11 :

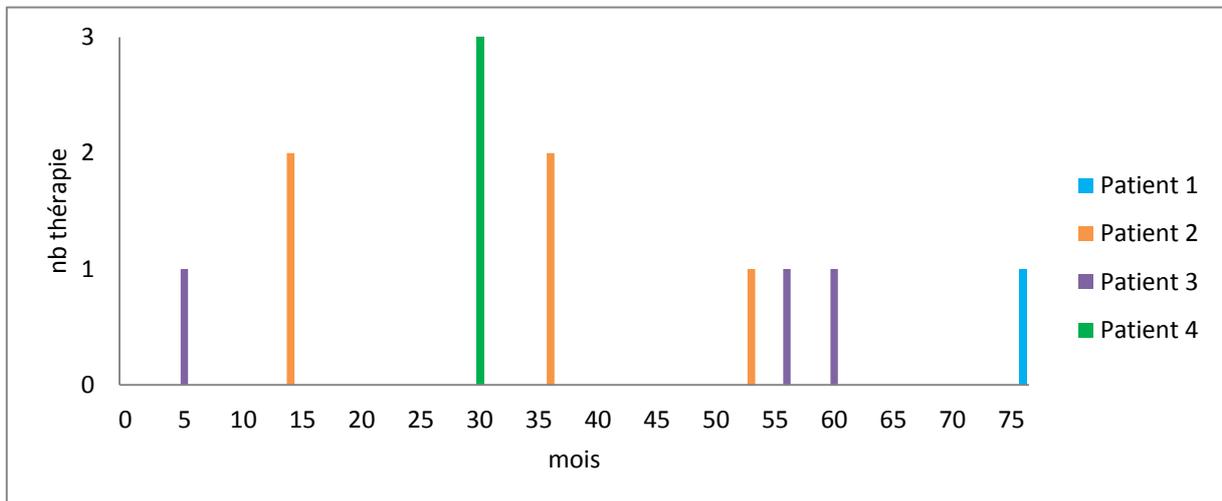


Figure 11 : répartition des thérapies appropriées pour les 4 patients

Le tableau suivant résume les caractéristiques des thérapies appropriées selon le patient, la cause et le délai depuis la primo-implantation:

Patient	ATP	Cause ATP	Délai ATP (mois)	Age à l'ATP (années)	Choc	Cause choc	Délai choc (mois)	Age au choc (années)
1	-	-	-	-	1	TV	76	33
2	-	-	-	-	5	2 FV + 3 NC	14, 14, 36, 36, 53	58, 58, 60, 60, 61
3	2	TV	56, 60	55, 56	1	FV	5	51
4	2	TV	30, 30	33, 33	1	FV	30	33

NC : non-connu  
 TV : tachycardie ventriculaire  
 FV : fibrillation ventriculaire

**Les 9 patients (43%) avec choc inapproprié** ont reçu au total **33 chocs inappropriés** (figure 12) survenus à **42±28 mois** (1-78 mois, médiane : 45 mois). La figure 13 montre la répartition des chocs inappropriés selon la cause.

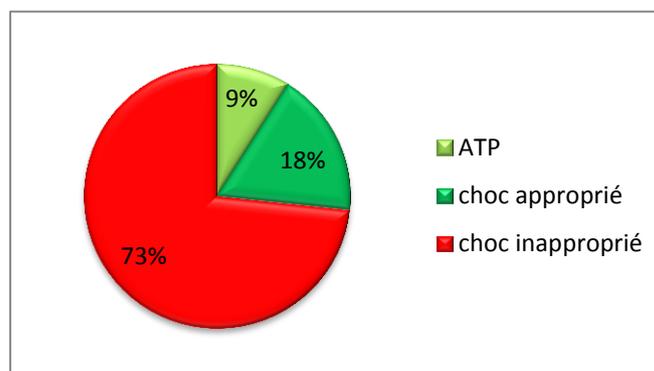


Figure 12 : répartition des thérapies appropriées et inappropriées

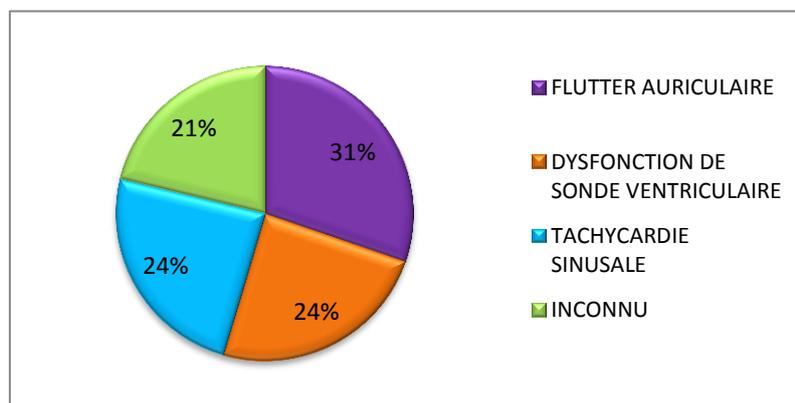


Figure 13 : Répartition des 33 chocs inappropriés selon la cause

Dix chocs inappropriés sont dus à un épisode de **flutter auriculaire** survenu chez **1 seul et même patient** après **78 mois** de suivi (figure 14). Huit chocs inappropriés sont consécutifs à une **tachycardie sinusale** ; ils ont concerné **4 patients** et sont survenus après un délai moyen de **20 mois** (1-58 mois, médiane : 19 mois). Huit chocs inappropriés sont survenus pour **dysfonction de sonde ventriculaire** ; ils ont concerné **3 patients** après un délai moyen de **35 mois** (24-51 mois, médiane : 35 mois). Enfin, les causes de 7 thérapies inappropriées effacées des mémoires du DAI n'ont pu être identifiées avec précision.

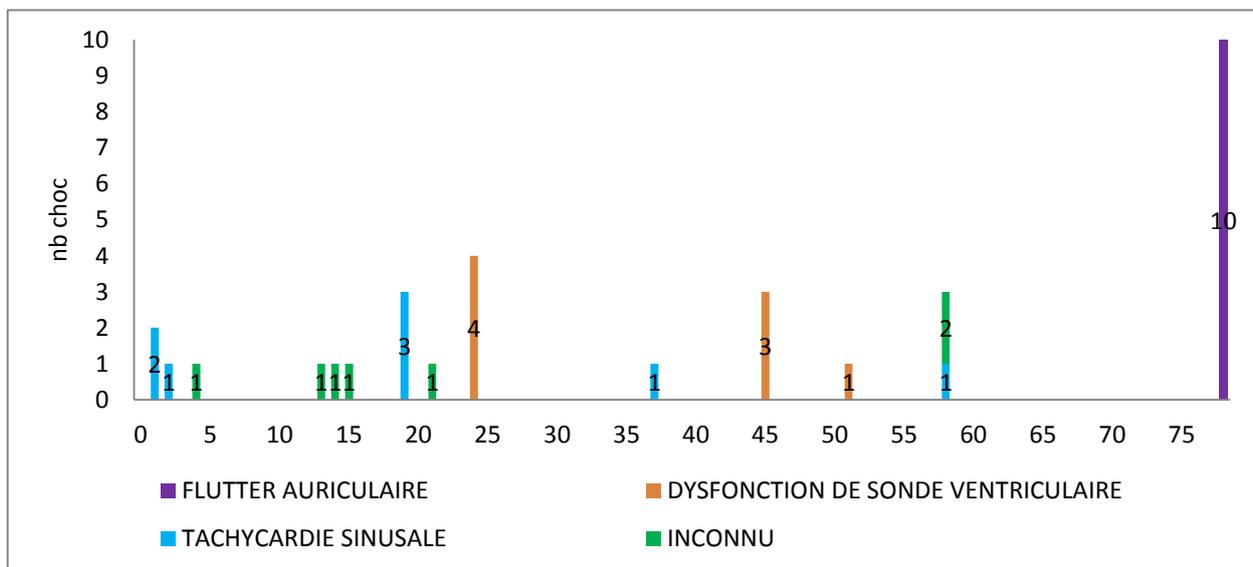


Figure 14 : délai chocs inappropriés selon la cause (en mois)

Le tableau suivant résume les caractéristiques des chocs inappropriés selon le patient, la cause et le délai depuis la primo-implantation :

Patient	Nb de choc inapproprié	Cause	Délai choc (mois)	Age au choc (années)
1	6	2 Tachycardies sinusales 4 Inconnues	4, 13, 14, 15, 37, 58	27, 27, 27, 28, 29, 31
2	10	Flutter auriculaire	78	63
3	1	Dysfonction de sonde ventriculaire	51	55
4	2	Inconnue	58	50
5	1	Tachycardie sinusale	2	29
6	3	Dysfonction de sonde ventriculaire	45	17
7	4	Dysfonction de sonde ventriculaire	24	56
8	3	2 Tachycardies sinusales 1 Inconnue	1, 21	30, 32
9	3	Tachycardie sinusale	19	20

Ce tableau résume les informations pertinentes relatives au profil et au suivi de notre collectif de patients :

Patient	Sexe	Age au diagnostic	ATCD Familiaux	Symptomatologie	Découverte	ECG de base	Primo-Implantation	Durée de suivi	Nombre d'intervention	Complication opératoire	ATP	Choc approprié	Choc inapproprié
1	M	33	-	malaise sans pc (FV)	malaise sans pc (FV)	masqué	1998	149	3	-	-	1	6
2	M	57	-	malaises sans pc (TV)	malaise sans pc (TV)	spontané	1999	142	2	-	-	5 (2 <sup>(1)</sup> )	10
3	M	51	-	mort subite récupérée	mort subite récupérée	spontané	1999	136	3	oui	-	-	1
4	M	36	-	non	fortuite	masqué	2000	125	3	oui	-	-	-
5	M	43	-	syncopes <sup>(1)</sup>	syncopes <sup>(1)</sup>	spontané <sup>(1)</sup>	2002	102	2	-	-	-	-
6	M	45	mort subite (demi-frère)	-	fortuite <sup>(1)</sup>	masqué <sup>(1)</sup>	2002	93	2	-	-	-	2
7	M	51	-	syncopes	syncopes	masqué	2002	97	2	-	2	1	-
8	M	55	-	syncopes	syncope	spontané	2003	61 <sup>(2)</sup>	2	-	-	-	-
9	M	48	-	mort subite récupérée	mort subite récupérée	masqué	2004	80	1	-	-	-	-
10	M	38	mort subite (oncle paternel)	-	fortuite	spontané	2004	80	1	-	-	-	-
11	F	29	-	syncopes	syncopes	masqué	2004	73	1	oui	-	-	1
12	M	53	2 morts subites (cousins)	syncope	fortuite <sup>(1)</sup>	spontané <sup>(1)</sup> (pas hors fièvre)	2004	78	1	-	-	-	-
13	M	30	-	mort subite récupérée <sup>(1)</sup>	mort subite récupérée <sup>(1)</sup>	spontané <sup>(1)</sup>	2004	78	3	oui	2	1	-
14	M	12	mort subite (sœur) + ECG (mère)	-	screening familial	spontané	2004	73	2	-	-	-	3

15	M	53	mort subite (mère)	syncopes	fortuite <sup>(1)</sup>	spontané <sup>(1)</sup>	2004	NC <sup>(3)</sup>	1	-	-	-	-
16	M	44	syncopes (fils)	-	fortuite	spontané	2004	72	2	-	-	-	-
17	F	41	mort subite (fille) + ECG (fils)	-	screening familial	masqué	2004	68	2	-	-	-	-
18	F	33	mort subite (oncle maternel)	syncope <sup>(1)</sup>	syncope <sup>(1)</sup>	spontané <sup>(1)</sup>	2004	NC <sup>(4)</sup>	1	oui	-	-	-
19	M	29	ECG (oncle maternel, mère)	-	screening familial	spontané	2005	38 <sup>(5)</sup>	3	oui	-	-	-
20	M	54	-	-	fortuite	spontané	2005	67	2	-	-	-	4
21	M	60	-	syncope	fortuite	spontané	2005	67	2	-	-	-	-
22	M	30	-	syncope	syncope	masqué	2007	41	1	-	-	-	3
23	F	18	-	syncope	syncopes	masqué	2007	37	1	oui	-	-	3

NC : non connue

<sup>(1)</sup> : lors d'un état fébrile

<sup>(2)</sup> : parti s'établir à l'étranger

<sup>(3)</sup> : perdu de vue entre l'implantation et le premier contrôle prévu

<sup>(4)</sup> : échec d'implantation du défibrillateur

<sup>(5)</sup> : explanté

## 4. Discussion :

Nous rapportons ici l'expérience lausannoise dans la prise en charge et le suivi de 23 patients avec SB et implantés d'un DAI. La population étudiée est semblable à celle décrite dans la littérature : notre collectif montre une forte prédominance masculine (H:F 4.75) bien connue dans le SB et l'âge au moment du diagnostic ou de la mort subite ( $41 \pm 13$  ans) est comparable aux  $40 \pm 22$  ans décrits par C. Antzelevitch (4).

La cause la plus fréquente de découverte du SB est le malaise et la syncope qui ont concerné 9 patients (39%) mais plus d'un tiers des patients ont vu leur diagnostic être posé fortuitement.

On relèvera que pour 6 patients la suspicion de SB s'est faite lors d'un état fébrile. Dans ce contexte, 5 ECG était de type 1 et un ECG de type 3 (devenu type 1 après un test à l'ajmaline). Certains de ces patient avaient un ECG de type 1 ou étaient symptomatiques (syncope, mort subite) uniquement lors d'un état fébrile. La fièvre est ainsi un facteur de risque d'arythmie ventriculaire pour certains patients avec SB ; elle doit donc être traitée rapidement et efficacement pour diminuer le risque arythmique et des chocs chez les patients implantés d'un DAI. Il a été démontré que les conséquences électrophysiologiques de certaines mutations touchant SCN5A sont dépendantes de la température, ce qui explique que le SB puisse être aggravé par la fièvre (10). Parmi les cinq patients précités, 1 seul avait une mutation SCN5A, deux n'en avaient pas et deux n'ont pas été testés. La recherche de mutation n'a pas été faite pour les premiers patients implantés en raison de l'indisponibilité du test et seuls 13 patients ont été testés pour SCN5A. D'autre part, les résultats des tests génétiques ne modifient pas la prise en charge des patients : il n'existe pas à l'heure actuelle d'études prospectives visant à stratifier le risque selon la mutation identifiée.

Trois des 19 patients stimulés ont eu une EEP négative. Selon le consensus de 2005 (3), la pose d'un DAI était indiquée sans nécessité d'EEP, même si elle était conseillée, chez deux d'entre eux : l'un a été implanté en 2002 (avant le consensus !) pour syncopes à répétition, alors que l'autre a été implanté après le consensus, en 2007. Par contre, le troisième patient, implanté en 2002, ne répond pas aux critères d'implantation du consensus (asymptomatique, ECG masqué, antécédent familial positif et EEP négative). Il a été implanté pour antécédent de mort subite dans sa famille, ce qui était alors un critère à l'implantation du DAI. Aucun de ces trois patients n'a eu de thérapie appropriée. Après la publication du consensus de 2005, la place de l'EEP est devenue très discutée dans la prise en charge diagnostique et pronostique des patients avec SB et n'a plus été utilisée de façon systématique pour définir les candidats à l'implantation d'un DAI.

L'évolution au fil des années du nombre de primo-implantation d'un DAI pour SB est particulière : entre 1998 et 2003, 0-3 primo-implantation/an, puis un pic en 2004 avec dix implantations, puis une diminution suivie de l'absence d'implantation depuis 2007. Cette évolution s'explique par plusieurs éléments : 1) l'amélioration de l'état de nos connaissances grâce aux études publiées qui a permis, au fil des années, de revoir à la baisse le risque d'arythmies ventriculaires malignes chez les patients avec SB et de stratifier le risque pour cibler la population candidate au DAI. Il faut rappeler que bien que certaines de ses recommandations soient remises en causes par les études récentes, le consensus de 2005 a modifié significativement la prise en charge des patients avec SB, ce qui explique en partie la diminution du nombre de primo-implantation dès 2005. 2) la prise de conscience de la morbidité liée au DAI a certainement influencé l'indication à l'implantation 3) enfin, depuis quelques années, l'implantation de DAI s'effectue également à Sion et à Fribourg, centres qui adressaient auparavant leurs patients au CHUV pour cette intervention.

Les critères d'implantation d'un DAI appliqués actuellement au CHUV pour les patients avec SB suivent les recommandations des récentes études : il faut un ECG de type 1 **spontané** chez des patients avec **mort subite récupérée ou symptomatiques (syncope sans autre cause)**. Parmi notre collectif historique de 23 patients implantés d'un DAI, seuls 9 remplissent les critères actuels. Il est intéressant de souligner que parmi les 4 patients qui ont eu des chocs appropriés, 2 ne répondaient pas à tous ces critères. En effet, ces 2 patients, qui ont respectivement des antécédents de malaises et de syncopes n'avaient pas un ECG de type 1 spontané. Dans ce contexte, il est important de rappeler que l'ECG dans le SB est fréquemment variable dans le temps, et que certains patients présentent un ECG de type 1 spontané qui peut devenir de type 2 ou 3, voire se normaliser. Toutefois, il est possible que certains ECG aient échappé à l'archivage du CHUV. Par conséquent, on ne peut exclure que les patients précités n'aient présenté à un moment ou l'autre un ECG de type 1 spontané. Par contre, tous les patients avec choc appropriés étaient symptomatiques avant l'implantation (2 malaises, 1 syncope et 1 mort subite récupérée).

Cette étude montre que l'implantation d'un DAI n'est pas un geste anodin, puisque les complications opératoires, incluant les primo-implantations et les ré-interventions, ont concerné près d'un tiers des patients. Les pneumothorax, dont 3 ont nécessité un drainage, en sont les causes les plus fréquentes. L'incidence du pneumothorax lors d'implantation de pacemakers ou de DAI rapportée dans la littérature se situe aux alentours de 1%. Le chiffre lausannois est donc anormalement élevé ; il faut néanmoins relever que 4 des 6 pneumothorax ont été le fait du même opérateur et sont donc très vraisemblablement secondaires à la technique de ponction sous-clavière utilisée.

Le nombre total de complications incluant complications péri-opératoires (primo-implantations et ré-interventions), dysfonctions de sonde ventriculaire, explantation et chocs inappropriés est très élevé et concerne 14 des 23 patients (61%). Le taux de complication annuel de 8.7% est comparable à celui déjà publié dans une étude multicentrique (7). Dans notre étude, 26% des 23 patients avec primo-implantation et 20% des 15 patients avec ré-intervention ont été victimes de complications péri-opératoires. De plus, 6 des 21 patients (29%) suivis ont subi un remplacement de sonde car porteurs d'une sonde faisant partie d'une série défailante. Ce fait est rare mais non exceptionnel ; cette éventualité doit être expliquée au patient avant l'intervention et peut potentiellement influencer sur la décision d'implantation ou non d'un DAI en prévention primaire. Ces événements peuvent être extrêmement anxiogènes. C'est dans ce contexte qu'un patient a exigé après 38 mois de suivi l'explantation du DAI qui n'avait encore jamais délivré de thérapie : il était porteur d'une sonde défectueuse à changer et avait subi 2 pneumothorax post-opératoires.

Les 10 changements de boîtier pour épuisement de batterie ont eu lieu entre 61 et 99 mois. La durée de vie moyenne de 72 mois se situe tout à fait dans la durée de vie théorique de 5-6 ans d'un DAI.

Deux patients ont eu, respectivement 31 et 74 mois après leur primo-implantation, une nouvelle intervention pour mise en place d'une sonde auriculaire dans le but d'aider le DAI à mieux différencier une tachycardie supraventriculaire d'une TV et diminuer l'incidence de choc inappropriés. Dans un cas, il n'y a pas eu de nouveau choc après mise en place de la sonde auriculaire et dans l'autre, malgré l'ajout de la sonde auriculaire, il y a eu 10 chocs inappropriés pour un flutter auriculaire 4 mois plus tard.

L'analyse temporelle montre que les thérapies appropriées surviennent de manière dispersée. Par contre, il apparaît que les thérapies les plus précoces sont dues à la FV survenue après un délai moyen de 15 mois, alors que la TV apparaît plus tardivement après un délai moyen 50 mois. Toutefois le très petit collectif concerné ne permet aucune conclusion.

Quatre des 21 patients suivis (18%) ont eu  $\geq 1$  thérapie appropriée sur un suivi moyen de 84 mois. Le taux annuel d'arythmies ventriculaires est donc de 2,6%, résultat identique à celui de l'étude de Sacher et al. de 2006 (7) qui avait un collectif dix fois plus grand mais un suivi deux fois plus court. Il faut tout de même préciser que Sacher et al. ne semblent pas avoir comptabilisé les ATP dans les thérapies appropriées.

La cause principale du nombre de chocs inappropriés est un épisode de flutter auriculaire, qui a provoqué chez le même patient 10 chocs successifs (30 % du total des chocs inappropriés du collectif). Les patients souffrant de SB ont un risque plus élevé des développer une fibrillation

auriculaire ; il est donc important de programmer au mieux le DAI de façon à éviter des chocs inappropriés voire d'implanter une sonde auriculaire supplémentaire pour mieux discriminer arythmies ventriculaires et arythmies supra-ventriculaires comme signalé déjà plus haut. Toutefois, en termes de proportion de patients concernés, la cause principale est la tachycardie sinusale, cause de chocs pour 4 patients. La tachycardie sinusale est également la cause la plus précoce de chocs inappropriés ; elle peut s'expliquer par une programmation du seuil de détection d'arythmie ventriculaire trop bas lors de la primo-implantation. Ainsi, la reprogrammation du DAI avec une élévation du seuil de détection avec parfois l'introduction d'un traitement beta-bloqueur a permis d'éviter des chocs inappropriés.

Il est intéressant de remarquer que 2 patients ont été choqués de manière inappropriée à plusieurs reprises à plusieurs mois d'intervalle (le premier a eu cinq récurrences et le second une récurrence), alors que les 7 autres patients ont subi les chocs inappropriés au cours d'un seul et même épisode (un ou plusieurs chocs sur une période de quelques minutes à quelques heures). Par conséquent, bien que le nombre absolu de choc inappropriés soit relativement élevé (33), le nombre d'évènements en cause est plutôt faible (15 épisodes dont 6 récurrences). Ceci s'explique par le fait que certains évènements causals (flutter auriculaire, dysfonction de sonde ventriculaire), sont à l'origine de chocs inappropriés successifs très rapprochés dans le temps au cours d'un seul et même épisode clinique. La prévention en est l'ablation du flutter ou le changement de sonde ventriculaire défaillante dans les cas précités. Rappelons que dans notre petit collectif, 8 chocs inappropriés ont été délivrés pour dysfonction de sonde ce qui est tout à fait inhabituel et biaise la comparaison avec les autres séries publiées. Le rapport entre thérapies inappropriées : 33 et appropriées : 12 est de 2.7. En proportions de patients, 18% d'entre eux ont eu  $\geq 1$  thérapie appropriée et 43% ont eu  $\geq 1$  choc inapproprié. Les patients avec chocs inappropriés sont donc 2.4 x plus fréquents que les patients avec thérapies appropriées. Ce rapport est proche de celui présenté par Sacher et al. (7), qui en 2006 avaient décrit que les patients avec chocs inappropriés étaient 2.5x plus fréquents que les patients avec chocs appropriés.

## **5. Conclusion :**

Le profil de ce petit collectif de patients avec SB implantés d'un DAI au CHUV est comparable à celui décrit dans la littérature. Durant un suivi moyen de 7 ans après la primo-implantation, l'incidence d'arythmies ventriculaires malignes est faible, avec un taux annuel de 2.6%. Le taux de complication est quant à lui élevé (8.7%/an). Près des trois-quarts des thérapies délivrées par le DAI sont inappropriées et les patients avec thérapies inappropriées sont 2.4x plus fréquents que les patients

avec thérapies appropriées. Il est donc nécessaire d'améliorer encore les critères de sélection pour mieux cibler les patients avec SB bénéficiant de l'implantation d'un DAI. Les études multicentriques en cours et les différents registres multicentriques collectant les patients avec SB devraient permettre de répondre, en partie au moins, à cette attente.

## 6. Bibliographie :

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20:1391–6.
2. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology . Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur. Heart J.* 2002;23:1648–54.
3. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm.* 2005;2:429–40.
4. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:1130–59.
5. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haïssaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA. . Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010;121:635–43.
6. Hermida JS, Dassonville E, Six I, Amant C, Coviaux F, Clerc J, Herent D, Hermida A, Rochette J, Jarry G. Prospective evaluation of the familial prevalence of the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1758–62.
7. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jaïs P, Pasquié JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haïssaguerre M, Mansourati J, Clémenty J, Le Marec H. . Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation.* 2006;114:2317–24.
8. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. . Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation.* 2002;105:73–8.
9. Napolitano C. Novel risk scheme for risk stratification and therapy selection in Brugada syndrome. Results of the PRELUDE study. Oral communication, HRS 2011 may 5th.
10. Antzelevitch C, Brugada R. Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25:1537–9.