

# Dysfonction sinusale, syndrome de Brugada et syndrome du QT long chez un même patient

## Quand la génétique y perd son latin

Drs ALESSANDRA PIA PORRETTA<sup>a,b</sup>, ÉMELINE DAVOINE<sup>c</sup>, Pr ANDREA SUPERTI-FURGA<sup>c</sup>, Drs ZAHURUL ALAM BHUIYAN<sup>c</sup>, GIULIA DOMENICHINI<sup>a</sup>, CLAUDIA HERRERA SIKLODY<sup>a</sup>, PATRIZIO PASCALE<sup>a</sup>, CHRISTELLE HADDAD<sup>a</sup>, JÜRIG SCHLÄPFER<sup>a</sup> et Pr ÉTIENNE PRUVOT<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1148-52

Le gène *SCN5A* code pour le canal sodique cardiaque qui est responsable de la pente de dépolarisation rapide du potentiel d'action. Plusieurs cardiopathies héréditaires (CH) ont été associées à des variants pathogènes du gène *SCN5A* incluant, entre autres, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT long congénital et la dysfonction sinusale. Récemment, des syndromes de chevauchement ont été également décrits, s'exprimant, chez un même patient, par un phénotype clinique mixte comprenant une combinaison des manifestations rapportées ci-dessus. Dans ce contexte, nous devrions donc reconsidérer cliniquement les CH impliquant le gène *SCN5A* comme des expressions différentes d'un même éventail de phénotypes cliniques avec chevauchements marqués plutôt que comme des entités cliniques distinctes et isolées.

### Sinus node dysfunction, Brugada syndrome and long QT syndrome affecting the same patient: when genetics can't make head or tail of it

*The gene SCN5A encodes the cardiac sodium channel which, through the conduction of Na<sup>+</sup> current into the cell, generates the fast upstroke of the action potential of cardiomyocytes. Pathogenic variants of SCN5A have been causally associated to several hereditary cardiac diseases including, among others, Brugada syndrome, congenital long QT syndrome and sinus node dysfunction. Recently, overlap syndromes have been described that are characterized by the simultaneous expression of mixed clinical phenotypes among two or more hereditary cardiac diseases associated to the gene SCN5A (HCD-SCN5A). For this reason, it is time to rethink about HCD-SCN5A as different expressions of the same complex spectrum encompassing multiple clinical phenotypes with pronounced overlaps instead of as distinct clinical entities.*

## INTRODUCTION

Depuis 1992, année de son clonage,<sup>1</sup> le gène *SCN5A* est l'objet d'une étude minutieuse concernant son rôle physiologique et

physiopathologique en rapport avec la protéine cardiaque qu'il code. Le gène *SCN5A* code ainsi la sous-unité  $\alpha$  nécessaire à la formation du pore du canal sodique, au travers duquel passe l'afflux rapide de cations sodiques à l'intérieur du cardiomyocyte, étape cruciale dans la genèse du potentiel d'action.<sup>1-3</sup> Pour cette raison, toute altération structurelle ou fonctionnelle du canal sodique peut entraîner des répercussions considérables sur l'excitabilité et la conduction électrique cardiaque.<sup>1-3</sup> De nombreux variants pathogènes du gène *SCN5A* ont été identifiés comme pouvant être à l'origine de plusieurs cardiopathies héréditaires (CH) incluant le syndrome de Brugada (SdB), le syndrome du QT long congénital (SQTL), la dysfonction sinusale (DS), la fibrillation auriculaire familiale (FAF), le trouble familial progressif de la conduction cardiaque (TFPCC), la tachycardie multifocale automatique de Purkinje (TMAP) et la cardiomyopathie dilatée (CMD).<sup>1-3</sup> Plusieurs études récentes ont également démontré l'existence de syndromes de chevauchement (SC) liés au gène *SCN5A*, syndromes caractérisés par l'expression d'un phénotype clinique mixte comprenant une combinaison des manifestations rapportées ci-dessus.<sup>4</sup>

Dans cet article, après avoir rappelé le rôle physiologique du gène *SCN5A*, nous allons parcourir brièvement les CH associées, pour préciser la conception actuelle des SC associés au gène *SCN5A*. À la lumière des nouvelles évidences scientifiques, nous devrions en effet reconsidérer les CH associées au gène *SCN5A* (CH-*SCN5A*) comme appartenant à un éventail de phénotypes cliniques très variables avec un chevauchement marqué plutôt que comme des entités cliniques distinctes. En d'autres termes, comme les différentes manifestations cliniques d'une même mutation à l'instar des faces d'un même dé: voilà pourquoi la génétique semble y perdre son latin!

## LE CANAL SODIQUE CARDIAQUE

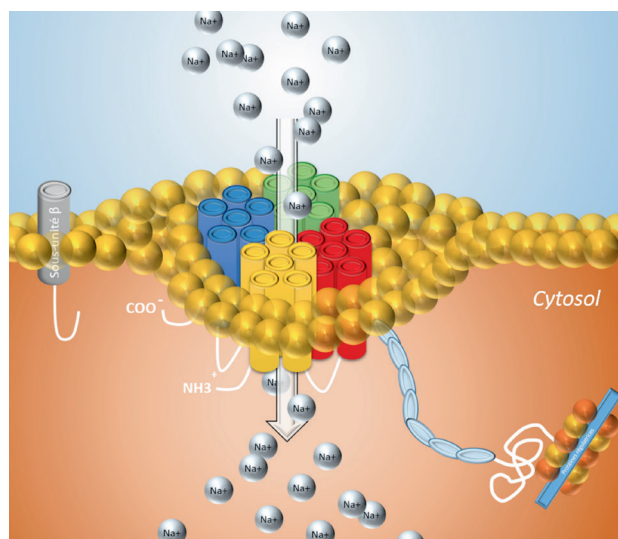
L'isoforme cardiaque du canal sodique<sup>5,6</sup> fait partie de la famille des canaux sodiques dépendants du potentiel de membrane, que l'on retrouve également exprimés dans les muscles squelettiques et le système nerveux central et périphérique.<sup>1,7</sup> Le canal sodique cardiaque résulte de l'interaction entre la sous-unité  $\alpha$  nécessaire à la formation du pore et plusieurs protéines régulatrices auxiliaires.<sup>1,2,6</sup> La sous-unité  $\alpha$  représente toutefois l'unité centrale, dont l'isoforme le plus fréquemment

<sup>a</sup>Service de cardiologie, Département cœur-vasseaux, CHUV, 1011 Lausanne,

<sup>b</sup>Université de Pavie, 27100 Pavie, Italie, <sup>c</sup>Service de médecine génétique, Département médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, 1011 Lausanne  
alessandra.pia.porretta@chuv.ch | emeline.davoine@chuv.ch  
andrea.superti-furga@chuv.ch | z.a.bhuiyan@chuv.ch  
giulia.domenichini@chuv.ch | claudia.herrera-siklody@chuv.ch  
patrizio.pascale@chuv.ch | christelle.haddad@chuv.ch  
jurg.schlaepfer@chuv.ch | etienne.pruvot@chuv.ch

**FIG 1** Représentation du canal sodique cardiaque

Ce canal résulte de l'interaction entre la sous-unité  $\alpha$  nécessaire à la formation du pore et de plusieurs protéines régulatrices auxiliaires. La sous-unité  $\alpha$  comprend quatre domaines homologues (DI-DIV), chacun formé par six segments transmembranaires (S1-S6) mutuellement assemblés afin de former le pore conducteur de  $\text{Na}^+$  de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule.  $\text{Na}^+$ : sodium.



exprimée dans le cœur est celle codée par le gène *SCN5A* ( $\text{Nav1.5}$ ), localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p21). Elle comprend quatre domaines homologues (DI-DIV), chacun constitué par six segments transmembranaires (S1-S6) mutuellement assemblés afin de former le pore conducteur d'ions (figure 1).<sup>1,6</sup> La dépolarisation de la membrane plasmique entraîne l'ouverture du canal sodique, qui véhicule un flux rapide de sodium ( $\text{Na}^+$ ) vers l'intérieur de la cellule.<sup>1</sup> Ce courant sodique entrant, responsable de la dépolarisation rapide du potentiel d'action (phase 0), se réduit ensuite progressivement en raison de la transition du canal sodique vers un état d'inactivation. Une dernière étape aboutit à la récupération de la phase d'inactivation.<sup>1</sup>

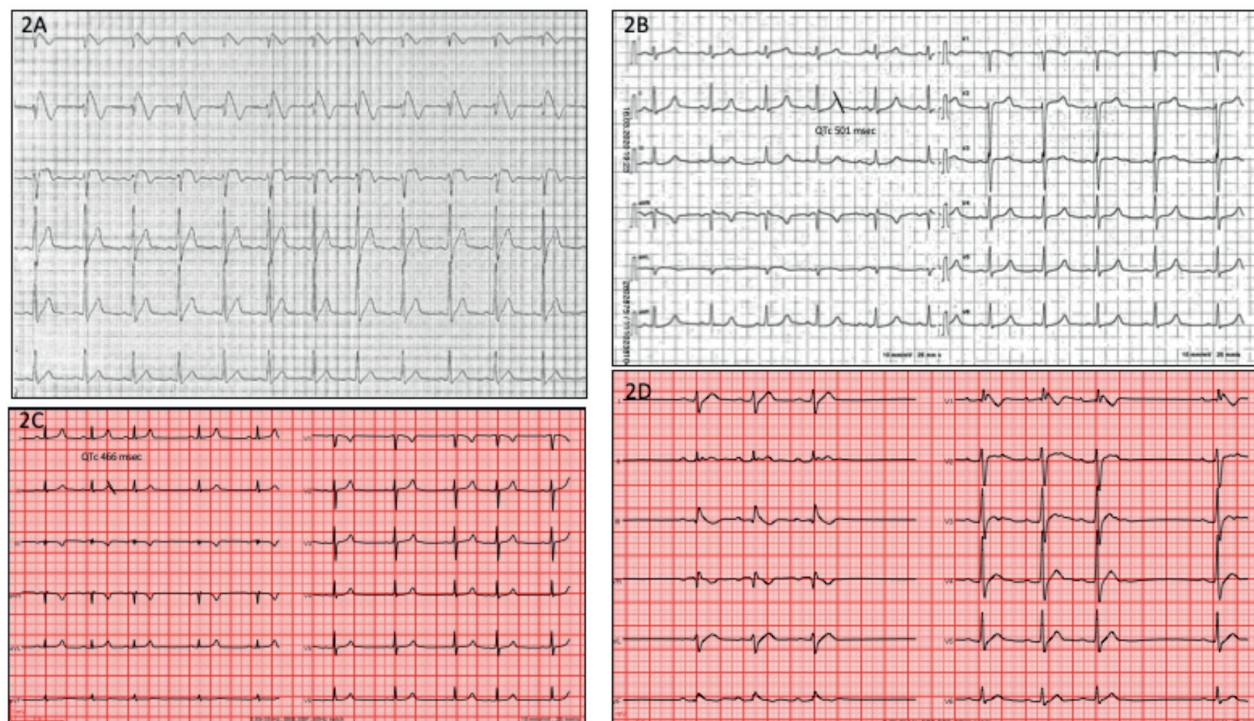
## CARDIOPATHIES HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉES AU GÈNE *SCN5A*

### Syndrome de Brugada (SdB)

Rapporté pour la première fois en 1992,<sup>8</sup> le SdB est caractérisé à l'ECG par un sus-décalage du segment ST («coved-type», en dôme)  $\geq 2$  mm, dans  $\geq 1$  dérivation précordiales droites (V1-V2) localisées dans les 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> espaces intercostaux. Ce pattern électrocardiographique (type I) peut être d'apparition spontanée, ou faire suite à un test de provocation par administration intraveineuse d'un antiarythmique de la classe I (ajmaline) (figure 2A).<sup>9,10</sup> La prévalence du SdB est estimée entre 5 et 20 cas par 10 000 habitants<sup>10-12</sup> et le tableau

**FIG 2** *SCN5A* et phénotypes cliniques

A. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et exprimant un SdB. B. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et exprimant un SQT de type 3. C. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et présentant un SC s'exprimant par un SQT de type 3 et un SdB. D. ECG d'un patient porteur d'un variant pathogène sur *SCN5A* et présentant un SC s'exprimant par un SdB, une dysfonction sinusale et des troubles de la conduction. SC: syndrome de chevauchement; SdB: syndrome de Brugada; SQT: syndrome du QT long.



clinique se manifeste le plus fréquemment vers l'âge de 30 à 40 ans<sup>13</sup> avec une prédisposition significative pour le sexe masculin.<sup>10,12</sup> La présentation clinique varie en raison du développement possible – entre les individus porteurs d'un même variant pathogène – de phénotypes différents, tant en termes de typologie que de sévérité. C'est pourquoi le tableau clinique va de l'absence de tout symptôme au développement de syncopes, voire jusqu'à la mort subite secondaire à la survenue d'arythmies ventriculaires malignes. Le mode de transmission est autosomique dominant, bien qu'une variation pathogène ne soit actuellement objectivée que dans 20-30 % des cas<sup>14</sup> dans le gène *SCN5A*, qui demeure le seul gène significativement associé au SdB.<sup>15</sup> Jusqu'à présent, plus de 200 mutations associées au SdB ont été décrites dans ce gène, qui se traduisent par une perte de fonction du canal sodique et une réduction du courant sodique dépolarisant.<sup>2,10,14</sup>

### Syndrome du QT long congénital (SQTL) de type 3

Le SQTL est une cardiopathie électrique dont le diagnostic électrocardiographique repose sur la détection d'un intervalle QT corrigé (QTc)  $\geq 480$  msec sur plusieurs ECG.<sup>16</sup> La mesure du QTc peut toutefois être difficile. Tout en rappelant la nécessité d'une correction pour la fréquence cardiaque (formule de Bazett), la mesure du QT est traditionnellement standardisée et se mesure par la méthode de la tangente dans les dérivations DII et/ou V<sub>5</sub> (figure 3).<sup>17</sup> Par ailleurs, comme l'intervalle QT peut être normal chez les patients atteints de SQTL, son diagnostic est rendu difficile et nécessite l'évaluation soigneuse de plusieurs variables électrocardiographiques, cliniques et anamnestiques (figure 2B).<sup>18</sup> Dans ce contexte, l'outil diagnostique par excellence est le score de Schwartz qui permet de poser le diagnostic de SQTL si sa valeur est supérieure à 3.<sup>16,19</sup> Sa prévalence est estimée à 1: 2000-2500 individus<sup>18,19</sup> et, vu son expressivité variable, le tableau clinique peut être silencieux ou caractérisé par le développement de tachyarythmies ventriculaires polymorphes (torsades de pointes) pouvant mener à une syncope et à la mort subite.<sup>2</sup>

Jusqu'à ce jour, 17 gènes ont été associés au SQTL, parmi lesquels le gène *SCN5A*, dans lequel une variation délétère est identifiée dans 5 à 10 % des cas (SQTL de type 3).<sup>1</sup> À noter que le SQTL de type 3 se distingue des autres formes de SQTL. Les patients atteints du type 3 ont, entre autres, une

fréquence cardiaque plus lente au repos.<sup>1</sup> Par ailleurs, l'intervalle QT est davantage prolongé durant les fréquences cardiaques lentes, mais il s'adapte bien à l'augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui explique la survenue des événements cardiaques en phases bradycardes plutôt que tachycardes, donc typiquement au repos pour la plus grande majorité des cas.<sup>1,20,21</sup> À signaler que les mutations du gène *SCN5A* associées au SQTL entraînent un gain de fonction du canal sodique, c'est-à-dire une entrée prolongée de Na<sup>+</sup> dans les cardiomyocytes, responsable d'une prolongation de la phase de repolarisation bien exprimée par la prolongation de l'intervalle QT à l'ECG.<sup>1,4</sup>

### Fibrillation auriculaire familiale (FAF)

C'est en 1997<sup>2,22</sup> que remonte la première identification d'un locus génétique associé à une forme de FAF à transmission autosomique dominante.<sup>1,2</sup> En 2008, Ellinor et coll.<sup>1,2,23</sup> et Darbar et coll.<sup>1,2,24</sup> ont démontré l'implication dans la FAF de plusieurs variants pathogènes présents sur *SCN5A* pouvant provoquer soit un gain, soit une perte de fonction du canal sodique.<sup>2</sup> La prévalence accrue de fibrillation auriculaire (FA) chez les patients atteints de SdB, porteurs d'une mutation sur *SCN5A* et présentant des troubles de la conduction intra-auriculaire, semble suggérer que les mutations de type perte de fonction pourraient favoriser le développement d'une FAF par un ralentissement de la conduction intra-auriculaire.<sup>1,4</sup> D'autre part, les mutations de type gain de fonction entraînent vraisemblablement une excitabilité accrue des cardiomyocytes atriaux par le flux augmenté de Na<sup>+</sup> et la prolongation du potentiel d'action, ce qui peut favoriser le développement de postdépolarisations précoces et tardives.<sup>1,4</sup> Le risque accru de FA chez les patients atteints de SQTL de type 3 pourrait donc être motivé par ces mécanismes.<sup>1,2</sup>

### Dysfonction sinusale (DS)

Plusieurs mutations sur *SCN5A*, essentiellement de type perte de fonction, ont été associées au développement d'une DS.<sup>1,25</sup>

### Trouble familial progressif de la conduction cardiaque (TFPCC)

Le TFPCC se caractérise par le développement progressif de troubles de la conduction à l'origine d'une augmentation graduelle de la durée de l'onde P, de l'intervalle PR et de la durée du QRS, jusqu'au développement de blocs de branche et de blocs atrioventriculaires de haut degré.<sup>1</sup> En 1999, l'équipe de Schott identifia la première mutation sur le gène *SCN5A* associée au TFPCC qui, en raison de la perte de fonction du canal sodique et du remaniement fibreux associé, a mené à un bloc atrioventriculaire progressif.<sup>1,26</sup>

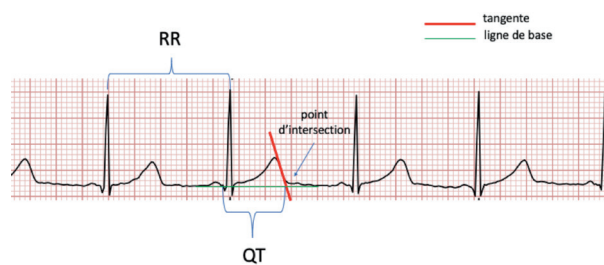
### Tachycardie multifocale automatique de Purkinje (TMAP)

La TMAP est une entité clinique nouvelle caractérisée par une extrasystolie ventriculaire fréquente provenant de foyers ectopiques localisés dans les fibres de Purkinje.<sup>1,6</sup> Une mutation sur *SCN5A* de type gain de fonction, possiblement responsable de potentiels d'action prématurés pendant la phase de repolarisation des cellules de Purkinje, a été décrite.<sup>1,27</sup>

**FIG 3** Mesure du QT à travers la méthode standardisée de la tangente<sup>17</sup>

Une tangente doit être tracée parallèlement à la pente la plus raide de l'onde T. L'intervalle QT est mesuré du début du QRS jusqu'au point d'intersection entre la ligne de base et la tangente. Le QT est ensuite corrigé pour la fréquence cardiaque à l'aide de la formule de Bazett.

Formule de Bazett:  $QTc = QT \text{ (msec)} / \sqrt{RR} \text{ (sec)}$



## Cardiomyopathie dilatée (CMD)

Depuis 2004,<sup>28</sup> plusieurs mutations du gène *SCN5A* ont été rapportées dans des familles souffrant de CMD. Toutefois, le mécanisme par lequel la dysfonction du canal sodique entraîne une altération morphologique et/ou fonctionnelle du ventricule demeure débattu.<sup>1</sup>

## Syndromes de chevauchement associés au gène *SCN5A*

Les SC associés au gène *SCN5A* représentent une nouvelle entité clinique définie par l'expression d'un phénotype clinique mixte entre deux ou plusieurs CH-*SCN5A*.<sup>4,10</sup> C'est en 1999 que Bezzina et coll.<sup>3,29</sup> ont décrit un phénotype de variabilité extrême caractérisé par l'expression de SdB, SQTl de type 3, DS et troubles de la conduction, associé à une mutation du gène *SCN5A* au sein d'une même famille. La description de plusieurs cas cliniques a enrichi la littérature actuelle jusqu'à la publication par Remme et coll.<sup>3</sup> d'une liste détaillée des mutations identifiées sur *SCN5A* associées à des SC. Dans ce contexte, les phénotypes les plus fréquents associent SdB et troubles de la conduction,<sup>3,30</sup> SdB et DS<sup>31</sup> ou SQTl de type 3<sup>32</sup> (figures 2C et 2D). Ces trouvailles ont donc bouleversé la conception classique des pathologies associées au gène *SCN5A*, considérées jusqu'alors comme entités cliniques séparées avec des manifestations spécifiques dues aux effets biophysiques du canal sodique muté.<sup>3,10</sup> Dans ce contexte, plusieurs facteurs ont été proposés comme modulateurs potentiels de l'expression phénotypique (âge, sexe, température...).<sup>3</sup> Toutefois, plus récemment, plusieurs auteurs ont remis en question le modèle d'héritage monogénique historiquement postulé comme étant à l'origine des CH-*SCN5A*.<sup>10</sup> Les phénomènes de pénétrance incomplète et d'expressivité variable pourraient être en effet le résultat d'une interaction complexe entre prédisposition génétique, facteurs environnementaux et «*modifying risk factors*»,<sup>3,10</sup> à la lumière d'un modèle d'héritabilité probablement polygénique.

## CONCLUSION

Le gène *SCN5A*, qui code le canal sodique cardiaque responsable de l'afflux rapide de Na<sup>+</sup> dans la cellule, participe à une

étape cruciale du potentiel d'action cardiaque. De nombreux variants pathogènes du gène *SCN5A* ont été associés à plusieurs cardiopathies héréditaires. Ces différents phénotypes peuvent également coexister chez un même patient dans le cadre d'un syndrome de chevauchement associé au gène *SCN5A*. Pour cette raison, nous devrions reconsidérer les cardiopathies héréditaires associées à *SCN5A* comme faisant partie d'un éventail de phénotypes cliniques, caractérisés par une variabilité extrême et un chevauchement marqué qui seraient l'expression d'une interaction complexe entre un modèle d'héritabilité possiblement polygénique, des facteurs modificateurs de risque et le substrat environnemental.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de syndrome de Brugada (SdB), de syndrome du QT long (SQTl) ou de cardiomyopathie dilatée (CMD) familiale chez un patient représente une indication formelle à une consultation de cardiogénétique spécialisée et à un bilan cardiologique chez les apparentés de premier degré
- L'objectivation d'une fibrillation auriculaire (FA) chez les patients âgés de moins de 40 ans, d'une dysfonction sinusale (DS) ou d'un bloc atrioventriculaire de haut degré chez les patients âgés de moins de 60 ans, en l'absence de cardiopathie structurelle ou d'autre *trigger* démontré (fonction thyroïdienne dans la norme, absence de pratique sportive de haute intensité ou d'éléments électrocardiographiques évocateurs d'une voie lente antérograde...), devrait entraîner la recherche d'une canalopathie d'origine génétique
- Les cardiopathies héréditaires associées au gène *SCN5A* (SdB, SQTl, DS, FA familiale, trouble familial progressif de la conduction cardiaque, tachycardie multifocale automatique de Purkinje et CMD) peuvent coexister chez un même patient dans le cadre d'un syndrome de chevauchement s'exprimant par une combinaison de leurs manifestations respectives

1 \*\*Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:569-79.

2 \*Wilde AA, Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel. *Circ Res* 2011;108:884-97.

3 \*\*Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:78-87.

4 Robyns T, Nuyens D, Van Casteren L, et al. Reduced Penetrance and Variable Expression of SCN5A Mutations and the Importance of Co-inherited Genetic Variants: Case Report and Review of the Literature. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2014;14:133-49. eCollection 2014 May.

5 Cohen SA. Immunocytochemical

localization of rH1 sodium channel in adult rat heart atria and ventricle. Presence in terminal intercalated disks. *Circulation* 1996;94:3083-6.

6 Amarouch MY. Mort subite et complexes moléculaires des canaux ioniques cardiaques. Thèse de doctorat en médecine. Sciences de la vie et de la santé. Physiologie. École doctorale Biologie-Santé Nantes-Angers, en partenariat avec Université de Nantes. Unité de formation et de recherche de médecine et des techniques médicales (autre partenaire) ; 2010.

7 Veerman CC, Wilde AA, Lodder EM. The cardiac sodium channel gene *SCN5A* and its gene product NaV1.5: Role in physiology and pathophysiology. *Gene* 2015;573:177-87. doi: 10.1016/j.gene.2015.08.062. Epub 2015 Sep 8.

8 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.

9 Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. C. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014. Review.

10 Porretta AP. *SCN5A* Overlap syndromes: une énigme non résolue. Mémoire de diplôme interuniversitaire «*Maladies cardiaques Héréditaires*». Université Claude-Bernard-Lyon-1, Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris, Université de Nantes.

11 Sieira J, Dendramis G, Brugada P.

Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:744-56.

12 Vohra J, Rajagopalan S; CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Heart Lung Circ* 2015;24:1141-8.

13 Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.

14 Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. An international compendium of mutations in the *SCN5A*-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2010;7:33-46.

15 Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud JB, et al. Testing the burden of

- rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. *Hum Mol Genet* 2015;24:2757-63. doi: 10.1093/hmg/ddv036.
- 16 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
- 17 Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, et al. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm* 2008;5:1015-8.
- 18 Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R, Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:868-77.
- 19 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7.
- 20 Wilde AAM, Remme CA. Therapeutic approaches for Long QT syndrome type 3: an update. *Europace* 2018;20:222-4.
- 21 Clancy CE, Tateyama M, Kass RS. Insights into the molecular mechanisms of bradycardia-triggered arrhythmias in long QT-3 syndrome. *J Clin Invest* 2002;110:1251-62.
- 22 Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.
- 23 Ellinor PT, Nam EG, Shea MA, et al. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:99-105. Epub 2007 Sep 19.
- 24 Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008;117:1927-35.
- 25 Veldkamp MW, Wilders R, Baartscheer A, et al. Contribution of sodium channel mutations to bradycardia and sinus node dysfunction in LQT3 families. *Circ Res* 2003;92:976-83. Epub 2003 Apr 3.
- 26 Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999;23:20-1.
- 27 Laurent G, Saal S, Amarouch MY, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(2):144-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.052.
- 28 McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004;110:2163-7. Epub 2004 Oct 4.
- 29 Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, et al. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;85:1206-13.
- 30 Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*. 2001;104:3081-6.
- 31 Hayashi H, Sumiyoshi M, Nakazato Y, et al. Brugada syndrome and sinus node dysfunction. *J Arrhythm* 2018;34:216-21.
- 32 Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-15.

\* à lire

\*\* à lire absolument