



Syncope vasovagale : test diagnostique et prise en charge



Rev Med Suisse 2014; 10: 1179-85

A. Q. Etemadi
H. Sunthorn

Drs Abdul Quddus Etemadi
et Henri Sunthorn
Service de cardiologie
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
abdul.etemadi@hcuge.ch

vasovagal syncope: diagnosis and management

Vasovagal syncope is the main cause of syncope. The mechanism behind this syncope has not been clearly identified, but the main hypothesis is a paradoxical reaction of the autonomic nervous system leading to hypotension and/or bradycardia. According to the recommendations of the European Society of Cardiology, the diagnosis can be made only on the basis of history. In patients where the diagnosis is not clear, we can offer to make a tilt test, which is, however, limited in terms of sensitivity and does not represent the gold standard. The initial management is primarily conservative. Pacing should still be revisited by future studies.

La syncope vasovagale est la cause principale des syncopes. Le mécanisme à l'origine de cette syncope n'a pas été clairement identifié, mais l'hypothèse principale est une réaction paradoxale du système nerveux autonome conduisant à une hypotension et/ou une bradycardie. Selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie, le diagnostic peut être posé uniquement sur la base de l'anamnèse. Chez les patients où le diagnostic n'est pas clair, nous pouvons proposer de réaliser un tilt test, examen néanmoins limité en termes de sensibilité et qui ne représente pas le gold standard. La prise en charge initiale reste avant tout conservatrice. La place de la stimulation cardiaque est encore à rediscuter selon les études à venir.

INTRODUCTION

La syncope vasovagale (SVV) est la cause principale des syncopes.¹ Elle représente entre 20-35% des étiologies de malaise avec perte de connaissance. Sa prévalence dans la population générale est de l'ordre de 35%. Malgré le fait que ce diagnostic ne mette pas directement en jeu le pronostic vital des patients, il a été clairement démontré que lorsque la SVV était récidivante, elle pouvait avoir un effet délétère sur leur qualité de vie.¹ A noter tout de même que dans certains cas, la SVV peut provoquer de graves lésions traumatiques pouvant compromettre le pronostic des patients. Cet article a pour but de refaire le point sur les moyens diagnostiques actuellement à disposition et d'aborder la prise en charge des patients présentant des SVV à répétition.

MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le mécanisme à l'origine de la SVV n'est pas très clair, mais l'une des hypothèses souvent mentionnées dans la littérature est le réflexe de Bezold-Jarisch (figure 1).²

Ce réflexe est composé de voies afférentes, provenant des ganglions sensoriels crâniens, relayant des informations telles qu'une hypovolémie détectée par les mécanorécepteurs du ventricule gauche, des stimuli nociceptifs ou visuels, des variations de pression artérielle décelées par les barorécepteurs du sinus carotidien, etc., qui convergent au niveau du tronc cérébral, plus précisément au niveau du noyau du tractus solitaire. Ce dernier, après avoir intégré ces informations, agit paradoxalement le système neurovégétatif, ce qui a pour effet d'une part, d'augmenter le tonus vagal au niveau cardiaque conduisant à une bradycardie et d'autre part, de diminuer le tonus sympathique, ayant pour conséquence une vasodilatation des vaisseaux périphériques. On observe alors une bradycardie ainsi qu'une chute de la tension artérielle (TA).

MÉTHODE DIAGNOSTIQUE

Dans la grande majorité des cas, le diagnostic est posé sur la base de l'examen clinique. Pour mémoire, selon les guidelines actuelles de la Société européenne

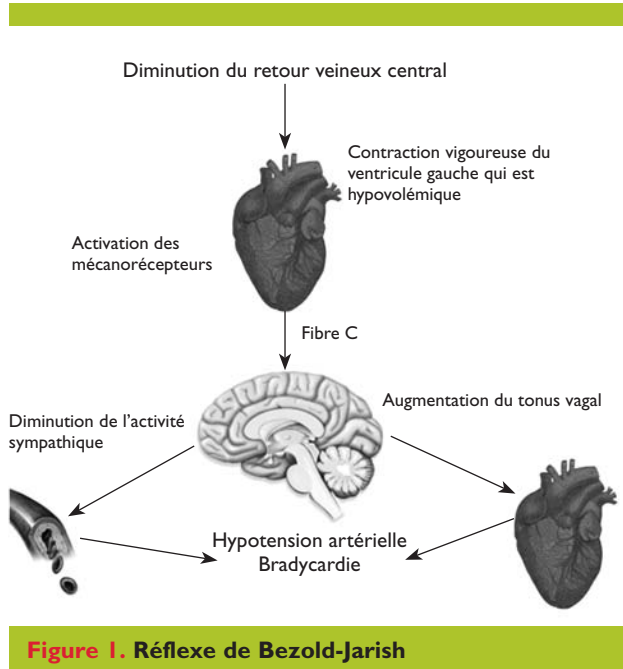


Figure 1. Réflexe de Bezold-Jarish

de cardiologie (ESC), le diagnostic de SVV peut se faire uniquement à partir de l'anamnèse (avec trigger classique tel que la vue de sang, des émotions, etc., **tableau 1**) et en fonction des prodromes (sudation, pâleur, nausée, etc., **ta-**

Tableau 1. Situations pouvant conduire à une syncope vasovagale

<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs • Emotion • Déshydratation • Station debout prolongée • Postprandial, repas copieux • Posteffort 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement vasodilatateur et/ou diurétique • Après long trajet en voiture • Chaleur extrême, confinement dans des locaux surchauffés
--	--

Tableau 2. Signes vagues accompagnant la syncope vasovagale

<ul style="list-style-type: none"> • Nausée • Vomissement • Bâillement • Sensation vertigineuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Vision floue, voile noir • Sudation • Sensation de chaleur • Bouche sèche
---	--

bleau 2) présentés par le patient (classe IC).³ Notons tout de même que 10% des SVV se produisent à l'emporte-pièce, sans aucun prodrome. Par ailleurs, deux autres examens peuvent être proposés dans les cas où la clinique seule ne nous permet pas de trancher en faveur de ce diagnostic: le tilt test et, dans une moindre mesure, le holter implanta-

Tilt test ou test d'inclinaison

Le tilt test, qui a été pour la première fois validé par les

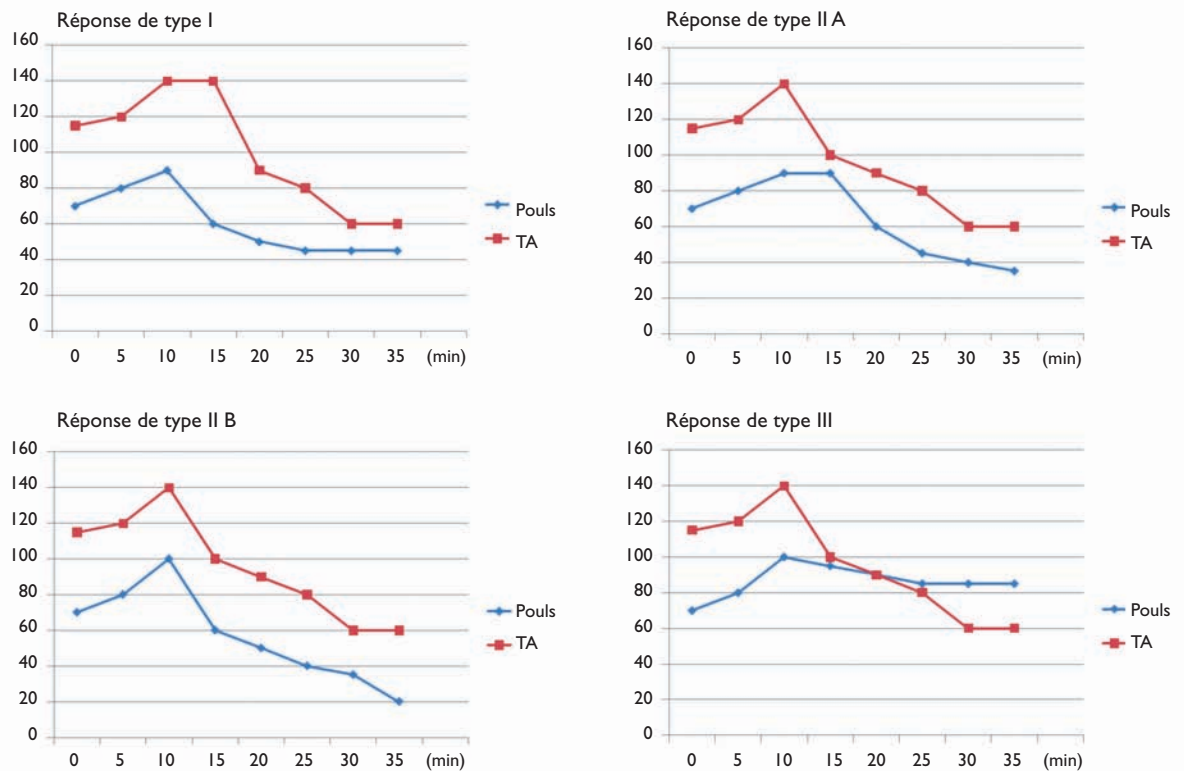


Figure 2. Classification des syncopes vasovagales selon l'étude VASIS
 En rouge, le tracé de la tension artérielle (TA) et en bleu la fréquence cardiaque. Réponse de type I: mixte; types II A et B: cardio-inhibitrice; type III: vaso-dépressive.



études cliniques réalisées par l'équipe de Kenny et coll. en 1986, fait parti du bilan de la SVV.⁴ Il a pour but de reproduire le réflexe de Bezold-Jarisch. En diminuant le retour veineux central, on observe une réaction sympathique conduisant à une contraction vigoureuse du ventricule gauche, alors que celui-ci présente justement une déplétion volumique. Les mécanorecepteurs cardiaques envoient cette information via les fibres C au niveau du tronc cérébral. La réponse observée par activation du système neurovégétatif est celle mentionnée ci-dessus, c'est-à-dire une chute de la TA associée à une bradycardie. Cet examen ne représente pas, malgré tout, le gold standard dans le diagnostic de la SVV, car sa sensibilité n'est que de 32 à 50%, avec une spécificité de 80-90%, pourcentage qui a tendance à baisser après stimulation pharmacologique.^{5,6} Par ailleurs, il existe une grande variabilité de réponses au tilt test selon la population étudiée.⁷ A noter que les patients jeunes ont plutôt tendance à présenter des SVV associées à des bradycardies alors que les patients âgés présentent essentiellement des SVV avec chute de la TA.⁸

Suite à la publication des travaux de l'équipe de Brignole et coll., en 2000, trois différents types de réponse au test d'inclinaison ont été classifiés pour la SVV (classification de VASIS, figure 2).⁹

Réponse de type I ou mixte, cardioplégique et cardio-inhibitrice

Le patient présente initialement une réponse physiologique avec une augmentation appropriée de la fréquence cardiaque (FC) et de la TA. Après, en moyenne, 25 minutes

d'inclinaison, on objective une diminution de la FC, suivie d'une chute de la TA. Il est important de noter que la FC reste supérieure à 40 bpm durant tout l'examen.

Réponse de type II ou cardio-inhibitrice

Elle se manifeste soit par une bradycardie significative de < 40 bpm, soit par une pause de ≥ 3 sec. Lorsque la tension chute avant la bradycardie, on parle d'une réponse de type IIA. Par contre, lorsque la chute de la tension est contemporaine à la bradycardie, on suggère plutôt une réponse de type IIB (figure 3).

Réponse de type III ou vaso-dépressive

Elle est évoquée lorsque le patient présente une chute de la TA, avec une discrète baisse de la FC (tableau 3). Soulignons que, chez un même individu, on peut rencontrer

Tableau 3. Réponse vasovagale

Type I (mixte, vasoplégique et cardio-inhibitrice)

Chute d'abord de la tension artérielle systolique (TAS) < 80 mmHg, suivie de bradycardie (fréquence cardiaque (FC) > 40/min ou < 40/min pendant < 10 sec) et sans asystolie > 3 sec

Type II: cardio-inhibitrice

- **Type IIA**: chute d'abord de la TAS < 80 mmHg, suivie d'une bradycardie, FC < 40/min pendant > 10 sec, ou asystolie > 3 sec
- **Type IIB**: chute de la TAS < 80 mmHg en même temps ou après la chute de la FC < 40/min pendant > 10 sec, ou asystolie > 3 sec

Type III vaso-dépressive

Chute de la TAS < 80 mmHg sans ou avec peu de bradycardie (diminution de la FC < 10% de la valeur maximum au moment de la syncope)

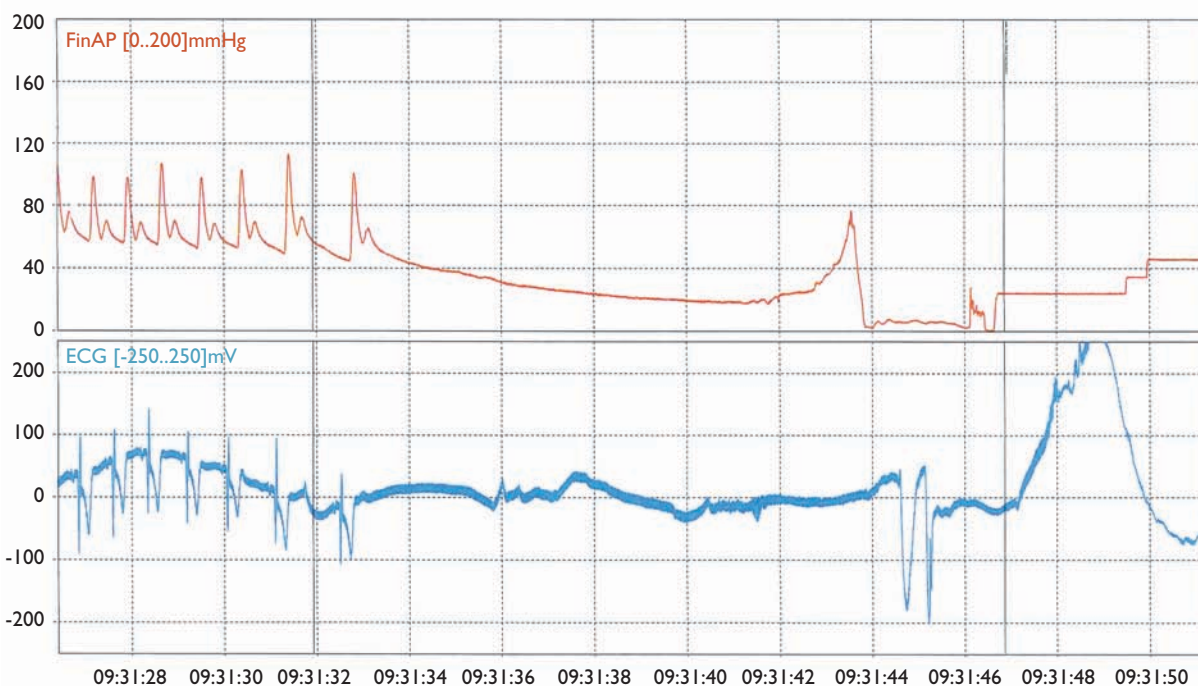


Figure 3. Réponse cardio-inhibitrice pure sur un enregistrement de Beat scop

En bleu, le tracé de la fréquence cardiaque qui est suivi d'une chute de la tension artérielle (en rouge). On observe une asystolie de plus de dix secondes avant la reprise d'une activité électrique.



les trois différents types de réponse du système neurovégétatif autonome, d'un examen à l'autre.

Autres types de réponse

L'étude de Brignole a pu également mettre en évidence deux autres types de réponse au test d'inclinaison. Premièrement, le POTS (*postural tachycardia syndrome*), que l'on rencontre essentiellement chez les jeunes patients, avec une nette prédominance féminine. Le POTS se manifeste par une hypotension discrète, TAS entre 80 et 100 mmHg, mais avec des symptômes présyncopaux et par une tachycardie réflexe exagérée. La FC augmente de > 30 /min par rapport à la FC de repos. Deuxièmement, l'intolérance à l'orthostatisme (ou dysautonomie), qui se présente essentiellement chez les patients âgés avec une hypotension artérielle progressive.

Pour terminer, lorsque le patient présente un malaise sans aucune variation hémodynamique lors du tilt test, il ne faut pas oublier d'évoquer le diagnostic de pseudo-syncope psychogène.

Hotter implantable

Nous ne reviendrons pas sur les différentes indications reconnues à l'implantation des ILR, mais simplement pour rappeler que ces dispositifs peuvent être également utilisés chez les patients présentant une syncope récidivante sans étiologie documentée et chez qui l'on peut déceler, parfois, des SVV avec une réponse de type II, sous forme de bradycardie sévère ou d'asystolie. Cependant, le diagnostic de SVV ne peut être évoqué que chez les enfants et les jeunes patients, car une dysfonction sinusale primaire est ici peu probable, ce qui n'est pas le cas chez les patients âgés.

PRISE EN CHARGE

Actuellement, trois axes majeurs se distinguent dans la littérature: le traitement conservateur, le traitement médicamenteux et, finalement, la stimulation cardiaque.

Traitement conservateur

Lors de SVV à répétition, la prise en charge initiale, selon les recommandations de l'ESC, consiste à expliquer au patient les mécanismes à l'origine de ses malaises, l'identification et l'évitement des situations à risque telles que la déshydratation, la station debout prolongée, la vue de sang, le confinement dans des locaux surchauffés, etc. tout en le rassurant et en lui expliquant que son pronostic vital n'est pas remis en jeu (classe IC selon les recommandations de l'ESC).³ Il convient également de proposer aux patients un apport hydrique quotidien suffisant et, parfois, le port de bas de contention. En ce qui concerne les patients hypertendus, une réadaptation des traitements vasodilatateurs et diurétique est nécessaire.

Une deuxième phase de l'éducation du patient réside en la reconnaissance des prodromes qui précèdent la syncope et la prise de mesures adéquates en conséquence, par exemple, s'allonger lors de l'apparition des premiers signes. L'étude PCI-Trial, réalisée chez des patients avec des syncopes à répétitions (≥ 3 syncopes en deux ans), a permis

de démontrer que différentes manœuvres de contraction isométrique, telles que le croisement des jambes ou le serrage des poings (figure 4), effectuées par le patient lors de la manifestation des prodromes, permettaient de réduire significativement ($p < 0,05$) le nombre de récidives de SVV (réduction du RR de 0,36, avec un NNT à 5).¹⁰ L'hypothèse évoquée par les auteurs est une amélioration du retour veineux central lors de ces manœuvres. Les limites de cette prise en charge sont la reconnaissance par le patient des prodromes, ce qui peut, parfois, être difficile. Rappelons également que pour 10% des SVV, les patients ne présentent aucun prodrome.

De plus, différents groupes d'études ont démontré une efficacité certaine de l'entraînement orthostatique dans la prise en charge de la syncope, ayant pour objectif de «désensibiliser» le système nerveux autonome. Deux méthodes se distinguent dans la littérature. D'une part, un entraînement en milieu intrahospitalier,¹¹ avec une répétition de tilt test jusqu'à la disparition des syncopes et d'autre part, l'enseignement au patient d'un entraînement personnel consistant à se maintenir en position debout, dos contre le mur, pieds joints, au quotidien, pendant 30 minutes,¹² sous surveillance d'un membre de l'entourage. Ces deux méthodes, malgré leur efficacité, sont contraignantes pour le patient et il a été démontré que sur le long terme, l'adhérence thérapeutique était limitée. C'est pour cette raison que nous ne la proposons qu'à des patients jeunes et motivés.

Traitement médicamenteux

De multiples études ont essayé de mettre en évidence l'efficacité des traitements médicamenteux tels que les bêta-bloquants ou la fludrocortisone dans la prise en charge de la syncope, sans pour autant clairement démontrer une efficacité lors d'études randomisées en double aveugle avec un groupe contrôle.¹³ Nous ne mentionnerons ici que la midodrine (Gutron), un agoniste alpha, qui apparaît dans les guidelines de l'ESC et qui, dans quelques études, semble montrer une certaine efficacité.¹⁴ Notons tout de même que ce traitement n'a qu'une courte demi-vie et nécessite

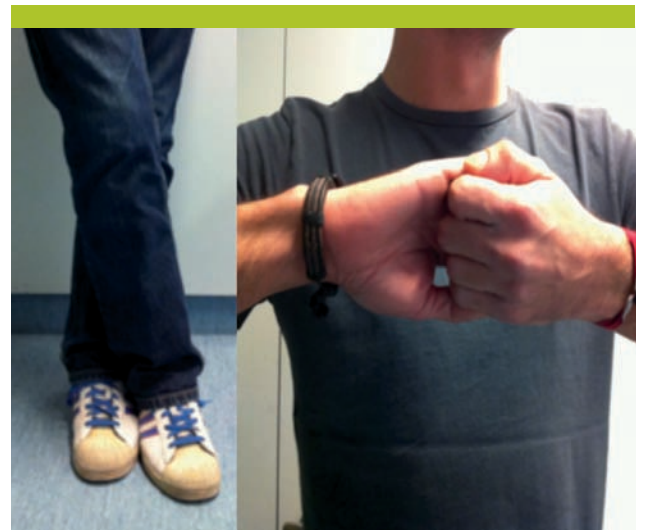


Figure 4. Manœuvres de contraction isométrique

- 
- ✓ Haut dosage
 - ✓ Très bonne résorption¹
 - ✓ Goût agréable

Performances maximales sans crampes musculaires

Simplement 1x par jour 10 mmol

Admis par
les caisses*

Magnesiocard®

BioMed®

BioMed AG CH-8600 Dübendorf
Tél +41 (0)44 802 16 16
Fax +41 (0)44 802 16 00
biomed@biomed.ch
www.biomed.ch

Breve information scientifique Magnesiocard® (préparation de magnésium). **Indications:** Carence en magnésium, troubles du rythme cardiaque, besoins accrus dans le sport de compétition et pendant la grossesse, éclampsie et pré-éclampsie, tétanie et crampes dans les mollets. **Posologie:** 10-20 mmol par jour, en 1-3 prises orales selon la forme d'administration (granulés, comprimés effervescents, comprimés). **Restrictions d'emploi:** Troubles de la fonction rénale. Éviter l'administration concomitante des tétracyclines. **Effets indésirables:** Une magnésiothérapie orale à fortes doses peut entraîner un ramollissement des selles. **Présentation:** Comprimés (2.5 mmol) 50, 100; granulés (5 mmol) citron et granulés (5 mmol) orange 20*, 50, 500; comprimés effervescents (7.5 mmol) 20*, 60; granulés (10 mmol) grapefruit et granulés (10 mmol) orange 20*, 50*; ampoules i.v. (10 ml) 10; liste B. Pour des informations détaillées, voir: www.swissmedicin.ch ou www.compendium.ch. © 2013 Biomed AG. All rights reserved. ¹ Classen, H.G. et al. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Magnesium als Sulfat, Chlorid, Aspartat und Aspartat-Hydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt. *Arzneim.-Forsch.*, 23, 267-271, 1973. *Prestation obligatoire des caisses-maladie



plusieurs prises quotidiennes, avec les limites de compliance médicamenteuse que cela peut entraîner.

Stimulation cardiaque

Les premières publications s'intéressant à la stimulation cardiaque remontent à la fin des années 90, début des années 2000, avec trois études principales: VPS-I, VASIS et SYDIT. Ces trois études avaient à peu près le même *design*: les patients devaient présenter des syncopes à répétition, un tilt test positif avec une réponse vasovagale à prédominance cardio-inhibitrice (bradycardie). Ils étaient par la suite randomisés soit dans un groupe stimulation cardiaque, soit dans un groupe n'ayant pas bénéficié de la stimulation, ou étaient traités par des bêtabloquants (étude SYDIT). Ces trois études avaient démontré un bénéfice significatif de la stimulation cardiaque avec une diminution du nombre de récurrences de syncope comparativement aux patients du groupe contrôle.

Suite à la publication de ces trois premiers papiers, plusieurs critiques ont évoqué un effet placebo de l'implantation du pacemaker comme origine à la diminution du nombre de syncopes dans le groupe stimulation. En 2003, l'étude VPS II a donc été réalisée avec les mêmes critères d'inclusion que les études précédemment citées, mais tous les patients avaient bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque avant d'être randomisés dans deux groupes: l'un avec le stimulateur actif et l'autre inhibé. Les résultats publiés étaient décevants et n'ont finalement pas mis en évidence de différence significative de récurrences de syncope entre les deux groupes. Pour expliquer ce résultat, les auteurs de l'étude avaient évoqué, entre autres, une mauvaise sélection des patients qui avaient été recrutés sur la base d'une bradycardie lors du tilt test sans qu'une pause significative ou une bradycardie sévère ait été clairement documentée.

Suite à la validation des ILR dans l'investigation des syncopes,¹⁵ deux études, ISSUE 2 mais surtout ISSUE-3, ont tenté de démontrer que les patients présentant des SVV de type cardio-inhibiteur pur pouvaient bénéficier d'une stimulation cardiaque.^{16,17} Les patients inclus dans ISSUE-3 avaient plus de 40 ans, devaient avoir présenté des syncopes récidivantes (> 3 épisodes/2 ans) avec, à l'enregistrement du ILR, soit une pause de > 3 secondes de la syncope, soit un malaise sans perte de connaissance mais associé à une pause de six secondes. Finalement, 77 patients ont bénéficié de la mise en place d'un pacemaker avant d'être randomisés en deux groupes: stimulateur actif et stimulateur inhibé. Les résultats ont montré une diminution significative du risque de récurrence de syncope à deux ans de 57% dans le groupe stimulé comparativement au groupe inhibé. Soulignons tout de même que 25% des patients qui avaient le stimulateur actif ont présenté une récurrence de syncope. Ceci est probablement dû au fait que, comme mentionné ci-dessus, chez un même patient, le système nerveux autonome peut répondre différemment d'une situation à l'autre. Remarquons également que la diminution du nombre de syncopes dans le groupe stimulé pourrait être due au fait qu'un certain nombre de patients avait en réalité une dysfonction sinusale primaire et non une réaction vasovagale.

Tableau 4. Recommandations de la prise en charge de la syncope vasovagale

(Selon les guidelines de la Société européenne de cardiologie (ESC) 2009).

Recommandations	Classes	Niveaux d'évidence
Rassurer, expliquer le diagnostic et les risques de récurrence	I	C
Manœuvres de contraction musculaire isométrique en cas de prodromes	I	B
Stimulation cardiaque chez les patients > 40 ans avec syncopes réflexes et bradycardie documentée lors d'épisodes spontanés	IIa	B
La midodrine peut être envisagée en cas de syncope vasovagale réfractaire	IIb	B
L'entraînement à l'orthostatisme peut être bénéfique mais dépend de la compliance du patient	IIb	B
La stimulation cardiaque peut être indiquée chez les patients > 40 ans avec réponse cardio-inhibitrice documentée lors du test d'inclinaison, quand d'autres mesures ont échoué	IIb	C
La stimulation cardiaque n'est pas indiquée si le réflexe cardio-inhibiteur n'a pas été documenté	III	C
Les bêtabloquants ne sont pas indiqués	III	A

CONCLUSION

La SVV est un diagnostic qui ne compromet pas directement le pronostic vital de nos patients mais peut altérer leur qualité de vie. Le système neurovégétatif autonome semble être à l'origine de ces syncopes. Actuellement, le diagnostic peut être posé sur la base d'une anamnèse bien conduite et des prodromes présentés par le patient. Le tilt test est un examen complémentaire, limité en termes de sensibilité, que nous avons à disposition pour les patients chez qui l'on suspecte une syncope d'origine vasovagale mais dont l'anamnèse est difficile. Cet examen permet d'observer trois types de réponse vasovagale: la réponse type mixte, la réponse cardio-inhibitrice et la réponse vaso-dépressive. En ce qui concerne la prise en charge, les guidelines de l'ESC sont claires (tableau 4) et la première ligne de traitement reste avant tout conservatrice, par des conseils pratiques et des gestes simples. Les traitements médicamenteux n'ont quasiment pas de place dans la prise en charge. En ce qui concerne la stimulation cardiaque, après l'étude ISSUE-3, publiée en mai 2012, il semble être encore trop tôt pour proposer l'implantation d'un pacemaker aux patients présentant une SVV récidivante avec une réponse cardio-inhibitrice pure. Il serait raisonnable d'attendre encore la publication d'études à plus grande échelle, avec un poids statistique plus important, avant d'envisager cette option. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.



Implications pratiques

- > Ne proposer des investigations complémentaires, telles que le tilt test, uniquement pour les patients présentant une syncope sans étiologie claire
- > Lorsque la syncope vasovagale est récidivante et invalidante, proposer une thérapie conservatrice avec un enseignement adapté selon l'âge du patient
- > Le traitement médicamenteux ainsi que le pacing ne font pas partie de la première ligne de prise en charge de la syncope vasovagale

Bibliographie

- 1 Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14 (Suppl. 1):9-17.
- 2 Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:90-102.
- 3 ** Task Force for the diagnosis and management of syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
- 4 * Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, et al. Head-up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-5.
- 5 Benditt DG, Remole S, Bailing S, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:263-75.
- 6 Wishwa N, Kapoor, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol: A non-specific test. *Ann Intern Med* 1992;116:358-63.
- 7 Fitzpatrick AP, Lee RJ, Epstein LM, et al. Effect of patient characteristics on the yield of prolonged baseline head-up tilt testing and the additional yield of drug provocation. *Heart* 1996;76:406-11.
- 8 Kurbaan AS, Bowker TJ, Wijesekera N, et al. Age and hemodynamic responses to tilt testing in those with syncope of unknown origin. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1004-7.
- 9 ** Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: Beyond the VASIS classification. Analysis of the presyncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000;2:66-76.
- 10 * Van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: The physical counterpressure manoeuvres trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652-7.
- 11 * Reybrouck T, Heidbüchel H, Van de Werf F, et al. Tilt training: A treatment for malignant and recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:493-8.
- 12 * Zeng H, Ge K, Zhang W, et al. The effect of orthostatic training in the prevention of vasovagal syncope and its influencing factors. *Int Heart J* 2008;49:707-12.
- 13 Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, et al. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation* 1999; 100:1242-8. Review.
- 14 Kaufman H, Saadia D, Voustantiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: A double-blind randomized cross-over study. *Ann Neurol* 2002;52:342-5.
- 15 * Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope (ISSUE trial). *Circulation* 2001;104:1261-7.
- 16 * Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope (ISSUE 2 trial). *Eur Heart J* 2006;27:1085-92.
- 17 * Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): A randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-71

* à lire

** à lire absolument