

Mort subite et arythmies ventriculaires graves à l'ère de la COVID-19

Sudden cardiac death and severe ventricular arrhythmias in the COVID-19 era

Emna Allouche

Service de cardiologie-Hôpital Charles Nicolle de Tunis

Résumé

Depuis que le premier cas a été signalé fin 2019, l'humanité fait face à une pandémie due à un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2.

Ce virus induit des lésions myocardiques lui conférant un effet arythmogène. Ce risque est d'autant plus important que le patient présente un risque accru d'arythmies cardiaques qu'il soit secondaire à des pathologies acquises ou à des comorbidités, soit à la suite de syndromes héréditaires.

Il est particulièrement important et délicat d'évaluer le risque de mort subite par arythmie ventriculaire grave et de gérer la prise en charge des patients atteints de COVID-19 et ayant un risque accru de développer des arythmies notamment ceux ayant le syndrome du QT long ou le syndrome de Brugada ou le syndrome du QT court ou la tachycardie ventriculaire catécholergique.

Mots-clés

Covid-19; Mort subite; trouble du rythme cardiaque

Summary

Since the first case was reported in late 2019, mankind is facing a pandemic due to a new coronavirus, SARS-CoV-2.

This virus induces myocardial injury leading to an arrhythmogenic effect. This risk is as high as the patient has an increased risk of cardiac arrhythmias whether it is secondary to acquired conditions or comorbidities, or as a result of hereditary syndromes.

It is particularly important and difficult to assess the risk of sudden death and to manage patients with COVID-19 and who are at increased risk of developing arrhythmias, especially those with long QT syndrome, Brugada syndrome, short QT syndrome or catecholaminergic ventricular tachycardia.

Keywords

Covid-19; Sudden cardiac death; cardiac arrhythmia

Correspondance

Emna ALLOUCHE

Service de cardiologie-Hôpital Charles Nicolle de Tunis

Mail : dr.allouche.emna@gmail.com

INTRODUCTION

L'humanité fait face actuellement à une pandémie due à un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2. Ce syndrome a été nommé la COVID-19 pour Corona Virus Disease 2019. A la date du 03 juin 2020, on a rapporté plus de 6.28 millions d'infections confirmées dans le monde et près de 380000 décès ; le taux de mortalité de cette affection varie d'un continent à l'autre entre 3 et 9%.⁽¹⁾

Les complications respiratoires de cette affection sont au premier plan mais les complications cardiovasculaires notamment rythmiques ne sont pas rares.

MORT SUBITE EN PÉRIODE DE PANDÉMIE

La pandémie COVID-19 a été à l'origine d'une mortalité hospitalière élevée. Aux effets directs de la maladie se sont ajoutés d'autres facteurs, à savoir les modifications du mode de vie avec le confinement et la réorganisation du système de soins afin de libérer les unités de soins intensifs pour la prise en charges des patients COVID-19 critiques. Le nombre des consultations aux hôpitaux s'est réduit par crainte de contracter l'infection, au risque de décompensation des pathologies chroniques. Autant de facteurs qui peuvent avoir influé négativement sur la morbi-mortalité générale en plus de celle directement liée à la COVID-19. En dehors du risque d'insuffisance respiratoire suraiguë, il n'est pas certain qu'il existe une relation entre la COVID-19 et la mort subite.

Les arrêts cardiaques hors hôpital (ACHH) constituent un indicateur potentiel de ces phénomènes.

Certaines études se sont intéressées à ce phénomène.

Une étude italienne⁽²⁾, à travers les données du

Lombardia Cardiac Arrest Registry (LombardiaCARE), s'est intéressée aux ACHH survenus en Lombardie durant les 40 premiers jours de l'épidémie en Italie (entre le 21 février et le 31 mars 2020) en les comparant à ceux survenus durant la même période de 2019.⁽²⁾

Au cours de la période d'étude en 2020, un total de 9806 cas COVID-19 ont été signalés dans cette région et 362 cas d'ACHH ont été identifiés, contre 229 cas d'ACHH durant la même période en 2019 (soit une augmentation de 58%). Le sexe et l'âge des patients étaient similaires sur les périodes 2020 et 2019, mais en 2020, l'incidence des ACHH par cause médicale était de 6,5% plus élevés, l'incidence des ACHH à domicile était de 7,3 % plus élevée et l'incidence des arrêts cardiaques sans témoin était de 11,3 % plus élevés. Le temps médian d'arrivée du service médical d'urgence (SMU) était de 3 minutes de plus en 2020 qu'en 2019, et la proportion de patients ayant reçu une réanimation cardio-pulmonaire de la part des passants était inférieure de 15,6%. Parmi les patients chez qui une réanimation a été tentée par le SMU, l'incidence des décès en dehors de l'hôpital était de 14,9% plus élevée en 2020 qu'en 2019.

L'incidence cumulée des ACHH en 2020 était fortement associée à l'incidence cumulée des cas COVID-19 (coefficient de corrélation de rang Spearman, 0,87; intervalle de confiance à 95%, 0,83 à 0,91; $p < 0,001$), et l'augmentation du nombre de cas d'arrêt cardiaque hors hôpital par rapport au nombre de 2019 (133 cas supplémentaires) a suivi le cours de l'épidémie COVID-19 (Figure 1). Au total, 103 patients qui avaient eu un ACHH étaient diagnostiqués ou suspects COVID-19 (87 et 16 patients, respectivement); ces patients représentent 77,4% de l'augmentation du nombre d'ACHH observés dans cette région en 2020.

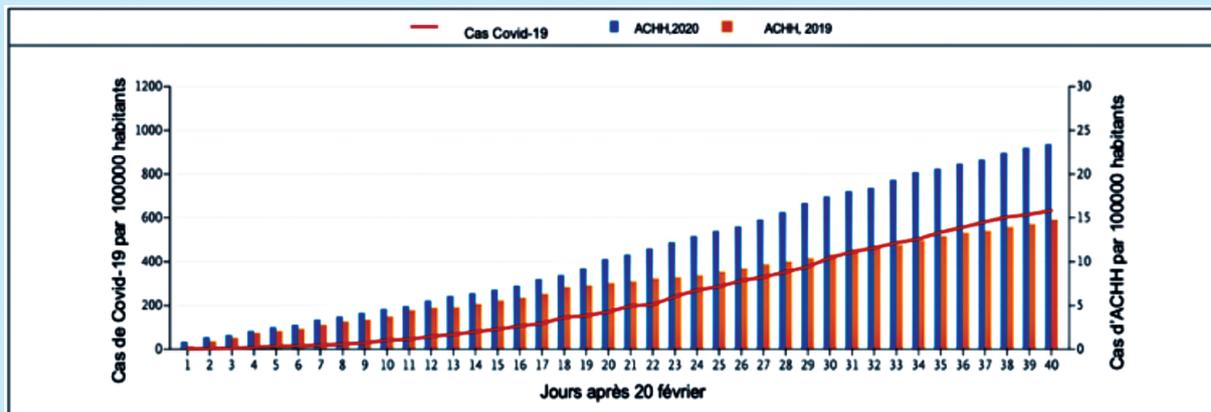


Figure 1 : Incidence cumulative des cas COVID-19 et des ACHH en Lombardie en 2020 et 2019 après le 21 février (2)

Une deuxième étude d'observation, réalisée dans Paris et sa banlieue, s'est aussi penchée sur cette problématique(3). En effet, en pleine pandémie, entre le 16 mars et 26 avril 2020, soit pendant six semaines consécutives, il y a eu 521 ACHH survenus chez des adultes. Cependant au cours des semaines 12 à 17 des années 2012-2019, en dehors de toute pandémie il y a eu 3 052 ACCH. La comparaison entre ces périodes concernant la fréquence hebdomadaire maximale des ACCH montre que celle-ci a doublé, passant transitoirement de 13,42 décès par million d'habitants (intervalle de confiance à 95 % ; IC 95% 12,77-14,07) à 26,64 (IC 95 % 25,72-27,53) ($p < 0,0001$) avant de revenir aux valeurs de base au cours des dernières semaines de la vague épidémique. Sur le plan démographique, les caractéristiques des patients sont restées comparables entre les périodes de pandémie et de référence : et ceci pour l'âge moyen (soit $69,7 \pm 17$ vs $68,5 \pm 18$ ans), mais aussi pour la prédominance masculine (soit 334 [64,4%] vs 1826 [59,9%]). (Figure 2)

La proportion d'ACHH survenus au domicile a été plus élevée pendant la pandémie, soit 460 [90,2 %] vs 2 336 [76,8 %] ; $p < 0,0001$). Par contre le taux des réanimations cardiorespiratoires et celui des possibilités de cardioversion ont été significativement plus faibles

pendant la pandémie (soit respectivement 239 [47,8 %] vs 1165 [63,9 %] ; $p < 0,0001$ et 49 [9,2%] vs 472 [19,1 %] ; $p < 0,0001$). Par ailleurs, le délai avant intervention a été plus long (médiane 10,4 min [écart interquartile EIQ 8,4-13,8] vs 9,4 min [7,9-12,6] ; $p < 0,0001$).

En outre le taux des patients victimes d'un ACCH arrivés vivants en milieu hospitalier en période de pandémie a diminué parallèlement, passant de 22,8 % à 12,8 % ($p < 0,0001$). (Figure 3)

Il est important de signaler que les cas COVID-19 confirmés ou suspectés ne représentent qu'un tiers de l'augmentation de la fréquence des ACHH survenus au plus fort de la pandémie.

Ces deux études n'ont pas détaillé les étiologies exactes des ACHH chez les patients et notamment ceux diagnostiqués ou suspects COVID-19.(2,3)

Parmi les étiologies rapportées on cite l'embolie pulmonaire massive(4) et les troubles de rythme ventriculaires (5).

Dans une série allemande (6) de 12 autopsies de cadavres COVID-19 positifs, il y a eu deux cas de « mort subite cardiaque ». Pour ces deux cas l'autopsie avait conclu que la cause du décès était une embolie pulmonaire massive associée à une pneumonie chez le premier et une pneumonie chez le deuxième cas.

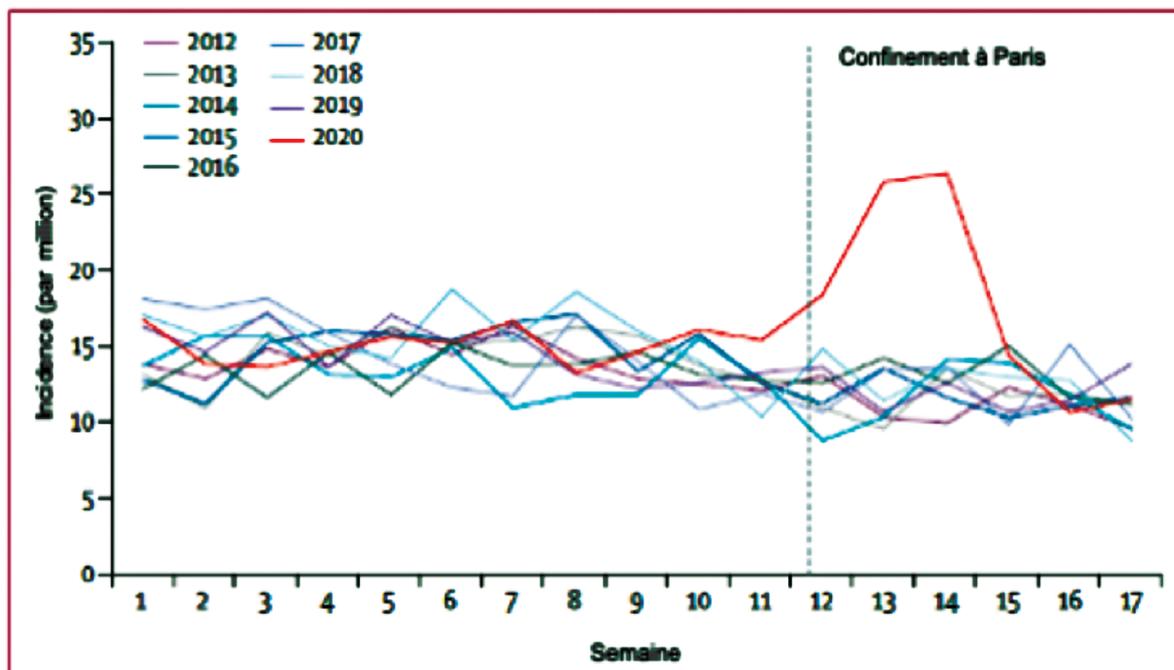


Figure 2 : Incidence hebdomadaire des ACHH pendant les 17 premières semaines entre 2012 et 2020 (3)

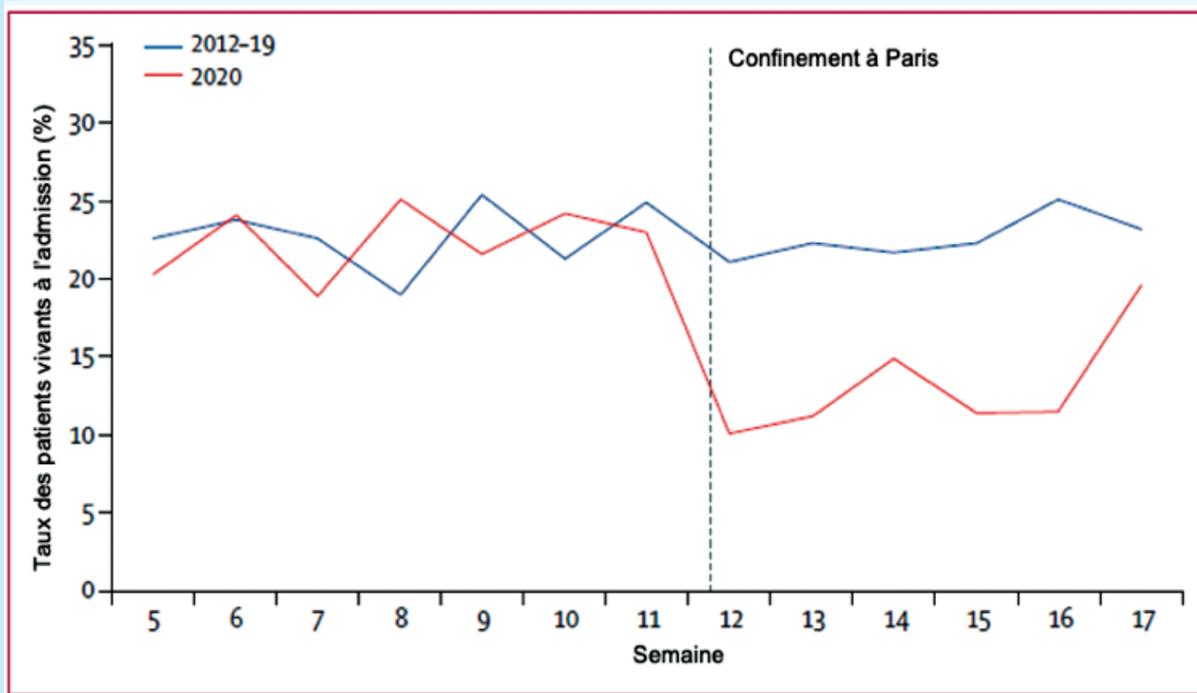


Figure 3 : taux des patients vivants à l'admission après un ACHH entre les semaines 5 et 17 de 2020 comparé à la même période pendant les années précédentes (3)

Le SARS-CoV-2 a-t-il un effet arythmogène ?

Comme le SRAS-CoV, le SARS-CoV-2 infecte les humains en se liant au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) à la surface de la cellule. (7) Les trois principaux symptômes de la COVID-19 sont la fièvre (88,7%), la toux (67,8%) et la dyspnée (18,7%).(8) Bien que la plupart des présentations cliniques de la COVID-19 concernent le système respiratoire, la maladie peut également avoir un impact sur le système cardiovasculaire. Car outre dans le système respiratoire, l'ACE2 est exprimé dans le cœur et le système cardiovasculaire humain.(7)

Les arythmies, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque, sont les trois complications cardiaques majeures associées aux infections virales, en raison de la myocardite, des effets pro-inflammatoires et d'une stimulation sympathique accrue. Le SARS-CoV-2 peut induire une lésion/ souffrance myocardique (myocardial injury). (Figure 4). En effet 17% des patients avaient un taux élevé de troponines et 23% avaient une insuffisance cardiaque.(9)

Les arythmies sont une manifestation cardiaque fréquente décrite chez les patients infectés par COVID-19. Les symptômes peuvent aller de simples palpitations

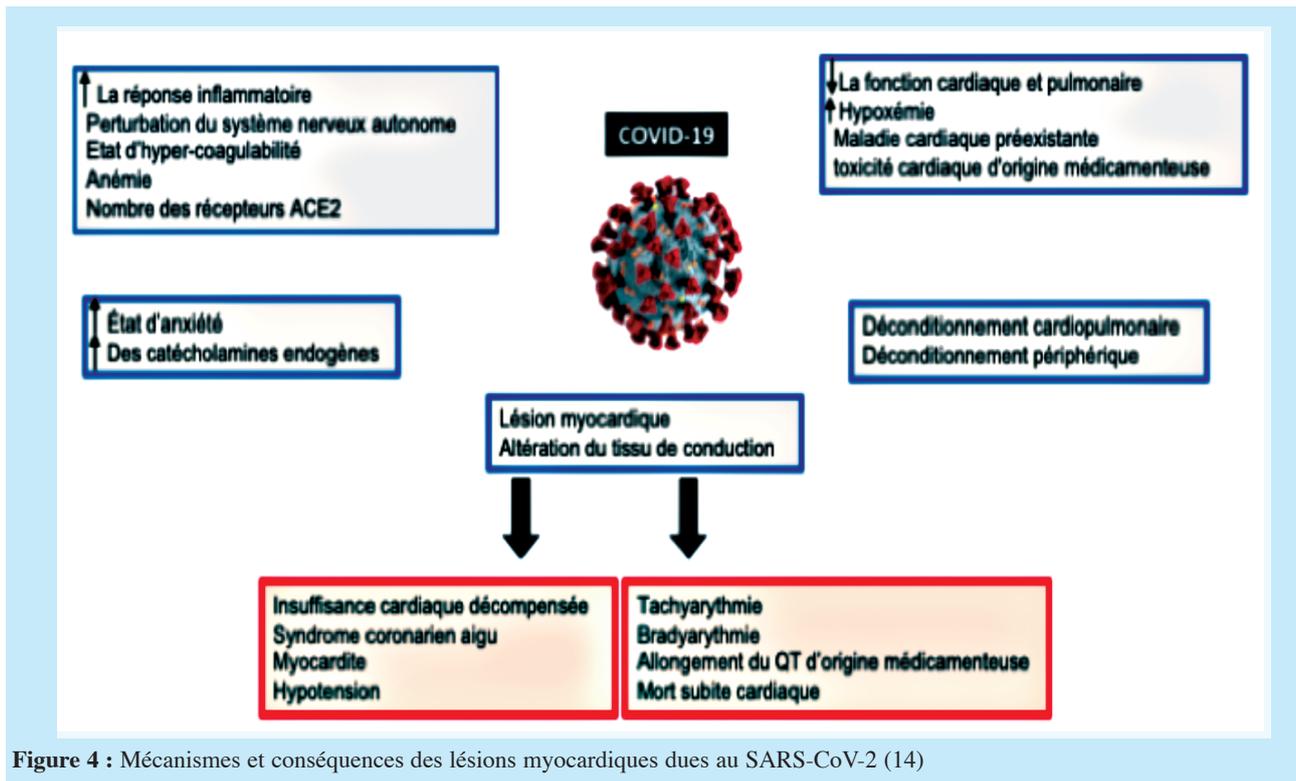
à des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles. On a observé à Wuhan que 16,7% des patients hospitalisés, atteints de COVID-19, et 44,4% des patients hospitalisés en unité de soins intensifs ont présenté des arythmies.(10)

Les patients aux antécédents cardiovasculaires avaient des taux de troponines plus élevés que les patients sans antécédents cardiovasculaires. Et les patients avec lésion/ souffrance myocardique présentaient plus fréquemment des complications notamment des arythmies malignes (tachycardies et fibrillations ventriculaires).(11)

On a aussi décrit des cas de myocardites fulminantes et de chocs cardiogéniques compliqués de troubles de rythmes supraventriculaires et ventriculaires. (12)(13)(14)

Les arythmies peuvent être secondaires à une lésion myocardique directe ou survenir à la suite d'une anomalie métabolique, d'une hypoxie, de modifications neuro-hormonales ou d'un stress inflammatoire dans le cadre d'une virémie aiguë.(14)

Cependant, la survenue d'une arythmie maligne associée à une élévation des marqueurs cardiaques devrait évoquer le diagnostic de myocardite aiguë sous-jacente. (15)



Par conséquent, un effet arythmogène peut être attribué au SARS-CoV-2 pouvant potentiellement modifier le cours de la maladie. Cet effet est d'autant plus important que les patients sont d'emblée à risque accru d'arythmies ventriculaires graves. Ce risque est lié soit à des pathologies acquises ou à des comorbidités, soit à des syndromes héréditaires.(16)

Dans ce cadre, Beri et al.(17) ont rapporté un cas de mort subite cardiaque chez un patient diagnostiqué COVID-19 en post mortem. En effet c'était un patient âgé de 72 ans hypertendu, qui s'est présenté aux urgences avec une détresse respiratoire et douleur thoracique. L'ECG initial a objectivé une tachycardie ventriculaire à 134bpm. Rapidement, le patient a présenté un arrêt cardio-circulatoire non récupéré.

Le diagnostic de COVID-19 a été confirmé en post mortem et il n'y a pas eu d'autopsie.

A cet effet arythmogène propre à l'infection par le SARS-CoV-2s'ajoute un effet arythmogène iatrogène propre aux différentes molécules proposées pour le traitement de la COVID-19 à savoir les antiviraux (Lopinavir/ritonavir), l'azithromycine et la chloroquine / l'hydroxychloroquine. Augmentant ainsi le risque de survenues d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite.

Risque de mort subite par arythmies ventriculaires graves et le traitement par la chloroquine/ l'hydroxychloroquine à l'ère de COVID-19:

En l'absence de traitement spécifique pour les patients atteints de la COVID-19. L'utilisation hors AMM de certains médicaments est actuellement à l'essai dont la chloroquine et/ou l'hydroxychloroquine. Cette molécule est connue pour bloquer le Kv11.1 (HERG) et peut induire un allongement de l'intervalle QT.

L'expression clinique de la toxicité rythmique (syncope et torsade de pointes) est liée à l'utilisation chronique (en raison de la longue demi-vie de l'agent de 40 jours), l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT (par exemple, l'azithromycine), des troubles métaboliques, une insuffisance rénale associée ou en cas de surdosage aigu. À ce jour, cette molécule a été bien tolérée par la plupart des patients comme médicament antipaludéen et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé sans surveillance électrocardiographique (ECG).

Étant donné que le traitement par hydroxychloroquine proposé pour la COVID-19 est relativement court (5 à 10 jours selon les protocoles), le risque de toxicité rythmique est probablement faible. Cependant, des

précautions doivent être prises en compte et un suivi régulier doit être instauré pour certains patients : les patients présentant un syndrome du QT long congénital connu, les patients sous médicaments allongeant l'intervalle QT et ceux ayant des troubles électrolytiques (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie).(15)

Channelopathies et Risque de mort subite à l'ère de la COVID-19:

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, la prise en charge des patients atteints de channelopathies héréditaires tels que le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT court et la tachycardie ventriculaire catécholergique s'avère particulièrement délicate. Selon l'anomalie génétique impliquée, ces patients peuvent être sensibles aux effets pro-arythmiques des manifestations liées au COVID-19 tels que la fièvre, le stress, les troubles électrolytiques et l'utilisation de médicaments antiviraux.

Par conséquent, chez cette population, il est recommandé d'instaurer des précautions et des mesures préventives supplémentaires comprenant une surveillance ECG, un traitement antipyrétique agressif et une distanciation sociale plus stricte pour prévenir l'infection.(16)

Le syndrome de QT long (LQTS):

En cas de LQTS(héréditaire ou acquis), l'association de plusieurs médicaments allongeant le QT est le facteur de risque le plus associé au développement d'arythmies en cas d'atteinte sévère par la COVID-19.(16)

Ainsi, il est recommandé chez les patients COVID 19 avec un LQTS de surveiller l'intervalle QT corrigé notamment en cas d'utilisation de chloroquine ou d'hydroxychloroquine et/ou d'utilisation d'antiviraux (seuls ou en association).

La kaliémie des patients avec un LQTS acquis ou sous une association de médicaments allongeant le QT doit être maintenue au-dessus de 4 mEq/L. (16)

Le syndrome de Brugada :

Les patients ayant un syndrome de Brugada, qui associe un aspect électrocardiographique de Brugada type 1, des symptômes cliniques et / ou des antécédents familiaux pertinents, ont un risque accru de syncope ou de mort subite dus à une arythmie ventriculaire.(18)

Il est démontré que la fièvre précipite l'arythmie chez les patients atteints du syndrome de Brugada. (19)

La réponse inflammatoire sévère au COVID-19 entraîne une fièvre chez la grande majorité des patients.(8) Ainsi, en cas de COVID-19, et comme ça était rapporté,

la fièvre peut induire une syncope chez un patient atteint du syndrome de Brugada(18) ou démasquer un aspect électrocardiographique de Brugada type 1.(20)

Les patients avec un syndrome de Brugada doivent éviter l'utilisation de certains médicaments.(21)

Les médicaments les plus utilisés dans le traitement de la COVID-19 ne figurent pas sur cette liste.(16)

Ainsi et en temps de pandémie, il est recommandé pour ces patients à haut risque de mort subite de s'auto-isoler pour prévenir l'infection et en cas de fièvre de commencer un traitement antipyrétique à base de paracétamol/acétaminophène. Si la fièvre persiste malgré le traitement (>38,5°), ils doivent se rendre à une unité de soins COVID où un ECG sera réalisé immédiatement et une surveillance continue du rythme cardiaque sera démarrée en association avec un traitement antipyrétique plus agressif.(16)

Le syndrome du QT court :

Le syndrome du QT court (SQTS) est un syndrome familial caractérisé par des intervalles QT courts sur l'ECG et un taux significatif d'arythmies ventriculaires.

C'est une pathologie extrêmement rare, uniquement 110 cas ont été décrits.(22)

Chez ces patients, aucun déclencheur spécifique (trigger) d'arythmie grave ou mort subite n'a été décrit.Par conséquent, sur la base des connaissances actuelles, les patients avec SQTS ne semblent pas être particulièrement à risque lorsqu'ils sont affectés par la COVID-19.(16)

La tachycardie ventriculaire catécholergique polymorphe :

La tachycardie ventriculaire catécholergique est une arythmie familiale caractérisée par des arythmies ventriculaires liées aux catécholamines survenant pendant l'exercice ou le stress. Ainsi, l'exercice physique et les émotions intenses constituent des déclencheurs spécifiques pour les arythmies graves. La tachycardie associée à la fièvre, ne semble pas suffisante pour induire des arythmies ventriculaires. La fièvre n'est pas décrite en tant que déclencheur spécifique d'arythmies. (23)

Le traitement antiviral proposé pour la COVID-19 n'entraînerait pas sur-risque ni d'arythmie graves ni de mort subite. Seuls les médicaments avec une activité sympathomimétique, utilisés en cas de nécessité d'un support hémodynamique, peuvent avoir une interaction pharmacologique délétère.(16)

Néanmoins, en raison de leur mécanisme d'action, l'épinéphrine, l'isoprotérénaline, la dobutamine et tous les agonistes des récepteurs alpha et / ou bêta 1,

devraient être évités chez ces patients en cas d'infection au SARS-CoV-2 ou non.(16)

Ces patients, en particulier ceux qui étaient symptomatiques avant le diagnostic de la COVID-19, ne doivent pas arrêter leur traitement de fond à base de bêtabloquant avec ou sans flécaïnide tant que c'est hémodynamiquement bien toléré.(16)

Prise en charge des arythmies ventriculaires graves en cas de COVID-19:

Aucune thérapeutique anti-arythmique spécifique n'a été décrite pour prévenir ou traiter les arythmies ventriculaires malignes dans le cadre de l'infection COVID-19, à l'exception de la défibrillation / cardioversion externe. Le seul médicament qui peut être envisagé, comme pour le traitement des arythmies ventriculaires graves dans d'autres circonstances, est l'amiodarone, mais pas en association avec un traitement à la chloroquine.(15)

Le pronostic et le risque de récurrences à long terme des arythmies ventriculaires graves liées à la COVID-19 est actuellement inconnu.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie est nécessaire, principalement pour évaluer la nécessité ou non d'une surveillance prolongée supplémentaire de l'électrocardiogramme (par exemple, la télémétrie cardiaque mobile) après la sortie et si un défibrillateur implantable (ICD) ou un défibrillateur portable serait nécessaire chez ces patients.(15)

CONCLUSION

Certains patients présentent un risque accru de mort subite dans le contexte d'une infection à COVID-19, nécessitant des précautions supplémentaires et une prise en charge spécialisée. Pour les patients à haut risque d'arythmies ventriculaires, une distanciation sociale stricte est la meilleure mesure préventive pour éviter l'infection. En cas d'atteinte par le SARS-COV2, la prévention des arythmies passe par traitement antipyrétique agressif chez les patients atteints du syndrome de Brugada et une surveillance électrocardiographique stricte chez les patients atteints du syndrome du QT long traités avec des médicaments antiviraux.

REFERENCES

- 20200603-covid-19-sitrep-135.pdf [Internet].
- Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 29 avr 2020;NEJMc2010418.
- Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health*. mai 2020;S2468266720301171.
- Polat V, Bostancı Gİ. Sudden death due to acute pulmonary embolism in a young woman with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 11 mai 2020;1=3.
- Beri A, Kotak K. Cardiac injury, Arrhythmia and Sudden death in a COVID-19 patient. *Hear Case Rep* [Internet].
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet].
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. août 2005;11(8):875=9.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 28 févr 2020;
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 28 mars 2020;395(10229):1054=62.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061=9.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet].
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 10 avr 2020;
- Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 10 avr 2020;
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet].
- Kuck K-H. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic. *Herz*. 24 avr 2020;
- Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. mars 2020;S154752712030285X.
- Beri A, Kotak K. Cardiac injury, Arrhythmia and Sudden death in a COVID-19 patient. *Hear Case Rep* [Internet].
- Chang D. COVID-19 Infection Unmasking Brugada Syndrome. :10.
- Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AAM, Tan HL. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada

- syndrome. *Ann Intern Med.* 5 août 2008;149(3):216-8.
20. Vidovich MI. Transient Brugada-like ECG pattern in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JACC Case Rep* [Internet].
21. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm.* sept 2009;6(9):1335-41.
22. Raschwitz LS, El-Battrawy I, Schlenrich K, Besler J, Veith M, Roterberg G, et al. Differences in Short QT Syndrome Subtypes: A Systematic Literature Review and Pooled Analysis. *Front Genet.* 2019;10:1312.
23. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. 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.* déc 2013;10(12):1932-63.