
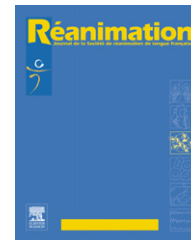




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Mort subite d'origine cardiaque chez l'adulte jeune à coronaires saines : quel bilan étiologique ?

## *Workup after sudden cardiac death in young adults without coronary artery disease*

F. Extramiana\*, A. Messali, G. Moubarak, I. Denjoy, A. Leenhardt

Service de cardiologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Inserm U942, Centre de référence maladies cardiaques héréditaires, université Paris-Diderot, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Reçu le 2 novembre 2009 ; accepté le 10 janvier 2010  
Disponible sur Internet le 29 janvier 2010

### MOTS CLÉS

Mort subite ;  
Bilan étiologique

### KEYWORDS

Sudden arrhythmic  
death;  
Aetiology

**Résumé** La prise en charge des patients ayant présenté une mort subite ressuscitée nécessite d'en déterminer la cause. Ce bilan étiologique de la mort subite a pour objectif de proposer l'implantation d'un défibrillateur implantable aux patients qui en ont besoin et d'optimiser la prise en charge ultérieure des patients, et dans le cas de maladies héréditaires des membres de leurs familles. Ce bilan ne peut être réalisé correctement que s'il commence dès la phase initiale de la prise en charge. Nous discutons des causes de mort subite rythmique en identifiant les causes réversibles et celles nécessitant une prise en charge spécifique pour proposer ensuite une démarche diagnostique étiologique.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Identification of the cause of a resuscitated sudden arrhythmic death is warranted for an appropriate therapeutic strategy. The main aims are (1) to determine whether Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) implantation is necessary or not, (2) to adjust future treatment to the specificity of each cause for the patient as well as for his relatives in case of inherited arrhythmic syndrome. Some critical data can be retrieved only at the very early phase after the sudden death. We will present and discuss the different causes of sudden arrhythmic death with emphasis on reversible causes and on causes with specific treatments. We will also propose a workup for the search for aetiology after resuscitated sudden arrhythmic death.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La mort subite est définie comme une mort de toutes causes cardiaques survenue dans l'heure suivant le début

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : [fabrice.extramiana@lrb.aphp.fr](mailto:fabrice.extramiana@lrb.aphp.fr)  
(F. Extramiana).

**Tableau 1** Causes des morts subites rythmiques.

Atteinte coronaire	Cardiomyopathie ischémique Phase aiguë de l'infarctus du myocarde Spasme coronarien
Cardiomyopathies non ischémiques	Cardiomyopathie dilatée Cardiomyopathie hypertrophique Valvulaires/restrictives/congénitales Dysplasie arythmogène du ventricule droit Myocardite/Takotsubo
Syndromes arythmiques héréditaires	Syndrome du QT long congénital TV polymorphes catécholergiques Syndrome de Brugada Syndrome de repolarisation précoce Syndrome du QT court
Autres	QT long « acquis »/effets pro-arythmiques Torsades de pointes à couplage court WPW/TV sur cœur sain <i>Commotio cordis</i> /électrocution Troubles conductifs des myopathies Intoxications médicamenteuses / drogues Myopathie à la chloroquine Troubles ioniques/métaboliques majeurs Dysfonction pacemaker/choc DAI inapproprié
Bilan complet négatif	FV idiopathiques

TV : tachycardie ventriculaire ; WPW : Wolff-Parkinson-White ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; FV : fibrillation ventriculaire.

des symptômes. La mort subite peut être secondaire à une tachycardie ventriculaire/fibrillation ventriculaire (TV/FV), une asystolie ou à des causes non rythmiques [1] mais ces dernières étant plus rares, la mort subite d'origine cardiaque est souvent confondue avec la mort subite d'origine rythmique dont nous traiterons ici.

Par son incidence (300 000 cas par an aux États-Unis) [2], la mort subite constitue un véritable problème de santé publique dont la solution passera essentiellement par la prévention des maladies cardiovasculaires. Malgré les progrès du système de prise en charge en extrême urgence et des avancées des techniques de réanimation, seule une faible proportion (autour de quelques pourcents) des patients présentant une mort subite sortiront vivant de l'hôpital [3]. On parle alors de mort subite ressuscitée. La prise en charge de ces patients à long terme nécessite de déterminer la cause de cette mort subite qui guidera la décision d'implanter ou pas un défibrillateur automatique et permettra de proposer une prise en charge individuelle, et familiale lorsque cela est nécessaire.

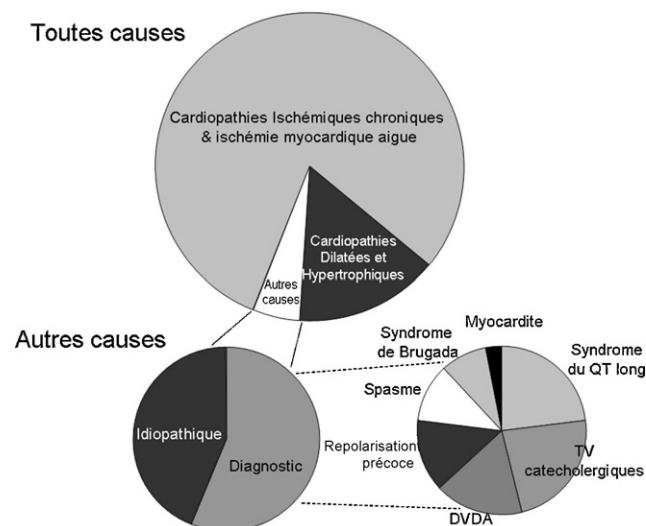
Nous proposons de discuter, dans un premier temps, les causes de mort subite rythmique pour proposer ensuite une démarche diagnostique étiologique.

## Étiologie de la mort subite cardiaque

### Les causes de mort subite d'origine rythmique

L'atteinte coronaire représente autour de 80% des cas de mort subites d'origine rythmique, soit par FV au cours d'une ischémie aiguë, soit dans l'évolution de la cardiomyopathie

consécutives à une atteinte coronaire chronique avec ou sans séquelle d'infarctus [4]. Quinze pour cent des morts subites (c'est-à-dire 75% des cas qui ne sont pas en relation avec une atteinte coronaire) surviennent sur une cardiomyopathie dilatée non ischémique ou sur une cardiomyopathie hypertrophique. Enfin, l'ensemble des autres causes est retrouvé chez environ 5% des patients [4]. Ces autres causes sont listées dans le Tableau 1 et leurs proportions rapportées dans une étude récente [5] sont indiquées dans la Fig. 1.



**Figure 1** Répartition des causes de mort subite rythmique. Partie haute : d'après référence [4] ; Partie basse : d'après référence [5].



**Figure 2** Partie supérieure : fibrillation auriculaire sur voie accessoire atrioventriculaire (faisceau de Kent) très perméable en antérograde. Partie inférieure : disparition de la préexcitation au cours de l'ablation endocavitaire par radiofréquence.

### Défibrillateur automatique implantable ou pas défibrillateur automatique implantable : éliminer une cause aiguë réversible ou une cause curable

De nombreuses études randomisées bien conduites ont clairement démontré que le défibrillateur automatique implantable (DAI) permettait de diminuer la mortalité rythmique et globale lorsqu'il était implanté en prévention secondaire chez des patients resuscités d'une mort subite (voir référence [6] pour revue). Cependant, les recommandations stipulent précisément que le DAI est indiqué chez les patients resuscités d'une mort subite par FV après recherche de la cause de l'événement pour éliminer toutes causes réversibles (indication de classe I, niveau de preuve A) [7]. Cette notion est même renforcée par l'indication de classe III (c'est-à-dire la contre-indication) du DAI lorsque la FV ou la TV responsable de la mort subite est curable [7].

La cause aiguë réversible la plus fréquemment rencontrée est bien entendu la phase aiguë de l'infarctus. Cette notion connue depuis longtemps, grâce aux résultats de séries d'autopsies, a été remise à l'ordre du jour par le travail de Spaulding et al. qui, en pratiquant des coronarographies juste après la resuscitation, ont trouvé près de 50% d'occlusion coronaire aiguë [8]. En dehors de l'infarctus du myocarde, le spasme coronaire peut être une cause de FV pouvant bénéficier d'un traitement spécifique (traitement antispastique avec ou sans stent coronaire).

Certaines cardiopathies responsables de FV peuvent être réversibles. C'est le cas des myocardites aiguës [5], du syndrome de Takotsubo [9], d'atteintes myocardiques aiguës toxiques... Le risque de mort subite disparaît alors avec la guérison de ces cardiopathies réversibles, sauf si elles laissent des cicatrices qui pourraient alors constituer un substrat arythmogène.

La FV peut très rarement être la conséquence d'une TV rapide d'étiologie curable sur cœur sain (TV infundibulaires droites ou gauches, TV fasciculaires) [7]. Le traitement radical par ablation endocavitaire peut guérir ces troubles du rythme et ainsi, lorsqu'il n'y a pas d'atteinte structurale du myocarde, rendre aux patients un pronostic de sujet sain. Les FV induites par une fibrillation auriculaire, conduisant de façon très rapide dans le ventricule en raison de la présence d'une voie accessoire très perméable en antérograde (Fig. 2), sont plus fréquentes. Là encore, l'ablation endocavitaire de la voie accessoire permet de traiter définitivement la cause de FV et ainsi, d'éviter l'implantation d'un DAI.

Les troubles ioniques majeurs peuvent être une cause curable de troubles de la conduction ou du rythme ventriculaire graves. Cependant, le diagnostic au décours de la réanimation initiale n'en est pas toujours aisé. Le phéochromocytome reste une cause exceptionnelle de mort subite rythmique. Le diagnostic n'est pas facile mais le plus difficile est surtout de l'évoquer. Des effets pro-arythmiques des

médicaments, même à dose thérapeutique, par exemple, dans le cadre du QT long acquis (voir référence [10] pour liste exhaustive), les intoxications médicamenteuses ou la consommation de drogues illicites arythmogènes (amphétamines, cocaïne, « colles »...), doivent être recherchés le plus précocement possible au cours de la prise en charge et en pratique en milieu de réanimation avant la prise en charge par les rythmologues.

De manière plus anecdotique, il faut citer le *commotio cordis*, c'est-à-dire une FV induite par un choc traumatique sur le sternum en période vulnérable [11] ou les électrocutions. Enfin, chez les patients porteurs de pacemaker, un défaut de stimulation chez les patients dépendants ou une induction de FV par stimulation ventriculaire en période vulnérable en cas de défaut d'écoute [12] peuvent être la cause de mort subite. Chez les patients porteur d'un DAI, un choc inapproprié en cas de sur-détection par rupture d'isolant de la sonde de défibrillation peut également induire une FV qui pourra être fatale si elle survient sur le dernier choc délivré par l'appareil [13]. L'interrogation par télé-métrie des pacemakers et DAI est donc indispensable après une mort subite chez les patients qui en sont porteurs.

### Causes de mort subite cardiaque avec traitement et prises en charge spécifiques individuelle et familiale

Certaines causes de mort subite cardiaque nécessitent d'être correctement identifiées, soit parce qu'elles ont des éléments de prise en charge spécifiques, soit parce que ce sont des pathologies héréditaires qui doivent être recherchées chez les membres de la famille du patient.

Certaines cardiomyopathies pouvant être responsables de mort subite peuvent être héréditaires. La prise en charge des cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques familiales passe par l'implantation d'un DAI après une mort subite ressuscitée. Mais, si la mort subite est l'élément qui fait découvrir la pathologie, il faudra alors la rechercher chez les membres de la famille. La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) présente des particularités par sa difficulté diagnostique à sa phase initiale, par la survenue des arythmies ventriculaires à l'effort qui est contre-indiqué dans cette pathologie et l'effet protecteur des bêtabloquants. La DVDA est maintenant identifiée comme une pathologie héréditaire des desmosomes, qui doit donc être recherchée chez les membres de la famille [14,15].

Comme leur nom l'indique, les maladies rythmiques héréditaires sont transmises et les descendants peuvent être porteurs de la mutation. Les parents seront également porteurs s'il ne s'agit pas d'une mutation de novo. Le plus fréquent de ces syndromes est le syndrome du QT long congénital. On en décrit actuellement 12 types en fonction du type de canal ionique atteint. Les types 1 et 2 touchent des canaux potassiques et représentent la majorité des cas. Dans tous les cas, il est fondamental de rechercher la prescription concomitante d'un médicament allongeant la repolarisation qui a pu précipiter l'événement rythmique [10]. Le type 1 est très sensible aux bêtabloquants [16] et leur arrêt peut suffire à précipiter la mort subite. Après une FV, si l'implantation d'un DAI est la règle dans le type 3, en

revanche, dans le type 1, il est possible de discuter le traitement bêtabloquant si la mort subite est survenue avant sa prescription.

Les TV polymorphes catécholergiques doivent être reconnues en raison de la grande efficacité des bêtabloquants [17,18]. En cas de mort subite récupérée sans traitement, l'implantation du DAI n'est pas toujours obligatoire. En revanche, il est important de souligner que même lorsqu'on implante un DAI chez ces patients, le traitement bêtabloquant doit impérativement être poursuivi.

La prise en charge des patients ayant présenté une mort subite et atteints des syndromes de Brugada, du QT court, de torsades de pointes à couplage court ou du syndrome de repolarisation précoce décrit récemment par Haissaguerre et al. passe actuellement par l'implantation d'un DAI [19–22]. Les syndromes de Brugada, du QT court et de repolarisation précoce doivent bien être identifiés car ils peuvent être associés à des orages rythmiques qui peuvent être prévenus par la quinidine [23–25], et pour le Brugada et la repolarisation précoce contrôlés en aigu par l'isuprel. De plus, il est également possible de diminuer les récurrences de FV et donc, de chocs par le DAI en ablatant par voie endocavitaires les extrasystoles ventriculaires initiateurs de FV dans les syndromes de Brugada, certains QT long et dans les torsades à couplage court [26,27].

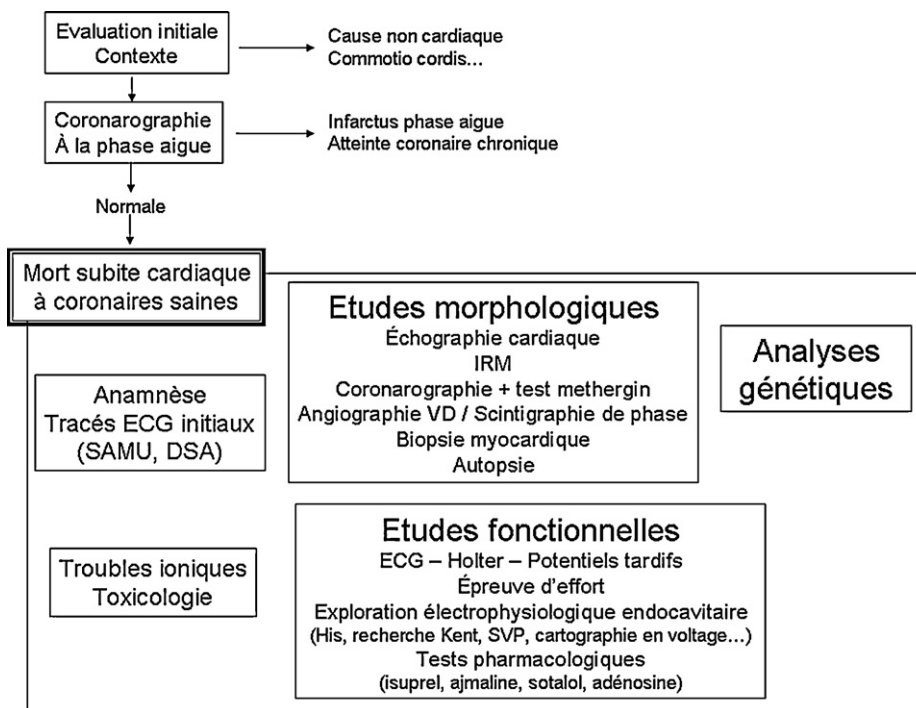
L'ensemble de ces syndromes arythmiques héréditaires, s'ils sont parfois diagnostiqués de façon évidente sur un ECG standard, sont assez souvent difficiles à diagnostiquer et nécessitent des analyses ECG fonctionnelles plus complexes et/ou des tests pharmacologiques adaptés. Le diagnostic génétique peut constituer une aide importante chez les patients faisant partie de familles dont les mutations sont déjà identifiées. En l'absence de mutation connue dans la famille, la recherche en est, cependant, le plus souvent longue et ce, d'autant plus que le syndrome clinique n'est pas identifié. Ce diagnostic génétique est, en revanche, très utile pour les membres de la famille des cas index.

Il est souhaitable d'adresser les membres de la famille dans l'un des trois centres de références ou dans les centres de compétences prenant en charge les maladies cardiaques héréditaires.

### Quels bilans/examens complémentaires ?

Le bilan d'une mort subite cardiaque à coronaires saines débute, par définition après avoir éliminé une cause non cardiaque lors de l'évaluation initiale du patient, des circonstances et éventuellement suivie d'imagerie cérébrale et/ou thoracique et abdominale (pour éliminer accident vasculaire cérébral [AVC], dissection aortique, embolie pulmonaire...), et une atteinte coronaire aiguë par une coronarographie [8]. Les éléments du bilan étiologique sont indiqués dans la Fig. 3. L'ensemble des examens ne sera pas obligatoirement réalisé chez tous les patients. La stratégie diagnostique recherche dans un premier temps les causes les plus fréquentes, puis lorsqu'elles sont éliminées les causes plus rares, puis les exceptionnelles. Dans le même temps, une démarche pragmatique cherchera à identifier les causes aiguës qui ne relèveront pas de l'implantation d'un DAI.

Ce bilan étiologique se doit d'être particulièrement rigoureux et s'apparente à une enquête policière. Pour



**Figure 3** Bilan d'une mort subite cardiaque à coronaires saines.

DSA : défibrillateur semi-automatique ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; VD : ventricule droit ; SVP : stimulation ventriculaire programmée.

débuter, il est important de valider le diagnostic rythmique initial en réanalysant les tracés ECG du Samu ou du défibrillateur semi-automatique. Un tracé de bloc auriculoventriculaire complet, sans échappement, n'aura pas du tout la même signification qu'un tracé de FV. Comme toujours, le recueil des antécédents personnels (pathologies sous-jacentes, antécédent de syncopes, traitements habituels mais aussi récents. . .) et familiaux (notion de mort subite familiale) du patient peut simplifier grandement la démarche diagnostique ultérieure. Plus spécifiquement, les circonstances précises de l'épisode peuvent être particulièrement utiles. Par exemple, une mort subite survenant à l'effort et/ou des antécédents de syncope d'effort feront évoquer une cardiomyopathie hypertrophique (CMH), une DVDA, un syndrome du QT long congénital de type 1 ou 2, une TV catécholergique ou encore une myocardite. Une mort subite pendant la nage, des noyades dans la famille feront évoquer un syndrome du QT long de types 1 ou 7 ou des TV polymorphes catécholergiques [28].

Au cours de la prise en charge initiale, il sera très important de rechercher la présence d'éventuels toxiques, de répéter les bilans ioniques et marqueurs d'ischémie myocardique.

Le bilan recherche ensuite une atteinte cardiaque structurale. Sur le plan morphologique, l'échocardiographie doit être systématique, éventuellement répétée à distance de l'épisode. Elle permettra facilement le diagnostic des cardiopathies évoluées, qu'elles soient dilatées, hypertrophiques, restrictives, valvulaires ou congénitales, ainsi que les formes très évoluées de DVDA. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), pratiquée dans un deuxième temps, a facilité le diagnostic des myocardites et de la DVDA, même

si le diagnostic des formes frustrées de cette dernière pathologie nécessite souvent une scintigraphie de phase et/ou une angiographie ventriculaire droite. L'IRM permet également d'orienter le site de biopsie, en particulier, dans les cas difficiles de myocardite ou de cardiopathies infiltratives. Enfin, même si la coronarographie a été réalisée à la phase initiale, elle doit être répétée pour le test au méthergin à la recherche d'un spasme coronaire. Ces examens morphologiques sont bien entendu impossibles si la réanimation initiale a été infructueuse et devraient alors, dans l'idéal, être remplacés par une autopsie systématique [29].

Les études fonctionnelles prennent toute leur importance lorsque le cœur est considéré comme morphologiquement sain ou lorsque les anomalies morphologiques observées ne semblent pas pouvoir à elles seules expliquer la mort subite. L'ECG standard permet de faire le diagnostic des formes caricaturales de syndrome du QT long, de QT court, de Brugada, de repolarisation précoce et des troubles de conduction de haut degré. Cependant, les ECG doivent être répétés car les anomalies sont parfois labiles, masquées ou majorées par l'épisode ou les thérapeutiques utilisées (par exemple, l'allongement de l'intervalle QT ou la majoration d'une repolarisation précoce au cours de l'hypothermie thérapeutique). L'enregistrement Holter de longue durée permet d'affiner le diagnostic en cas d'intervalle QT « limite » trop long ou trop court. Il permet également de « capturer » d'éventuelles extrasystoles ventriculaires à couplage court ou encore des modifications du segment ST au cours d'un spasme coronarien. La recherche de potentiels tardifs par ECG moyenné à haute amplification n'est plus réalisée que pour le diagnostic de DVDA. En revanche, l'épreuve d'effort

est particulièrement informative lorsque la mort subite est survenue à l'effort ou a été précédée d'antécédents de syncope d'effort. L'épreuve d'effort retrouve un aspect quasi pathognomonique dans les TV catécholergiques [17]. Elle permet parfois de déclencher des TV monomorphes dans la DVDA. Enfin, elle permet d'affiner l'évaluation de la durée de l'intervalle QT dans les formes frustrées de QT long.

L'exploration électrophysiologique endocavitaire permet d'objectiver un trouble de conduction auriculoventriculaire latent, de mettre en évidence une voie accessoire masquée, de déclencher des TV monomorphes soutenues infundibulaires ou fasciculaires ou encore sur un substrat de DVDA qui pourra être documenté par une cartographie tridimensionnelle en voltage du ventricule droit. Au cours de cette exploration, on pourra également réaliser des tests pharmacologiques (test à l'ajmaline pour démasquer un trouble conducteur ou un syndrome de Brugada, test à l'isuprel pour les TV catécholergiques, test avec un bloqueur de courant potassique pour démasquer une forme frustrée de QT long...).

Le bilan génétique sera toujours réalisé en cas de diagnostic ou suspicion de syndrome rythmique héréditaire [5,29,30]. Mais, le résultat n'en arrivera que tardivement, surtout si la recherche de mutation n'est pas orientée par une bonne caractérisation phénotypique. Cependant, lorsqu'une mutation causale aura été identifiée, cela facilitera grandement la prise en charge des membres de la famille du cas index. En cas de mort subite inexpliquée non récupérée du sujet jeune, il sera particulièrement intéressant de réaliser au cours de l'autopsie des prélèvements de cœur et de sang pour analyse génétique.

Ce n'est que lorsque l'ensemble du bilan décrit ci-dessus sera négatif que l'on parlera de mort subite idiopathique, une entité dont la part diminue avec la découverte de nouveaux syndromes et les progrès des outils diagnostiques.

## Conclusion

Le bilan étiologique de la mort subite est complexe: il a pour objectif de proposer l'implantation d'un défibrillateur implantable aux patients qui en ont besoin et d'optimiser la prise en charge ultérieure des patients, et dans le cas de maladies héréditaires des membres de leurs familles. Ce bilan ne peut être réalisé correctement que s'il commence dès la phase initiale de la prise en charge. La prise en charge de la mort subite nécessite une collaboration étroite entre réanimateurs, angioplasticiens, rythmologues, généticiens, psychologues, spécialistes de la réadaptation et assistants sociaux constituant un exemple parfait de filière de soins.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death: implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996;93:519–24.
- [2] Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158–63.
- [3] Lombardi G, Gallagher J, Gennis P. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City: the prehospital arrest survival evaluation study. *JAMA* 1994;271:678–83.
- [4] Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–82.
- [5] Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278–85.
- [6] Aliot E, Chauvin M, Daubert JC, Frank R, Jondeau G, Leclercq JF, et al. Indications for implantable automatic ventricular defibrillators. A report from the Heart Rhythm Group of the French Society of Cardiology. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2006;99:141–54.
- [7] Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:e350–408.
- [8] Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–33.
- [9] Watanabe H, Kodama M, Okura Y, Aizawa Y, Tanabe N, Chinushi M, et al. Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 2005;294:305–7.
- [10] <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm> (accédé le 30 octobre 2009).
- [11] Link MS, Wang PJ, Pandian NG, Bharati S, Udelson JE, Lee MY, et al. An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (*commotio cordis*). *N Engl J Med* 1998;338:1805–11.
- [12] Lyon LJ. Letter: Pacemaker-induced ventricular fibrillation. *Chest* 1976;70:320.
- [13] Messali A, Thomas O, Chauvin M, Coumel P, Leenhardt A. Death due to an implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:953–6.
- [14] Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Tereau Y, Fillette F, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and Uhl's disease. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1982;75:361–71.
- [15] Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009;2:253–61.
- [16] Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:960–5.
- [17] Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512–9.
- [18] Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:2426–34.
- [19] 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.

- [20] Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94(2):99–102.
- [21] Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994;89:206–15.
- [22] Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–23.
- [23] Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Cauchemez B, Jarry G, et al. Quinidine therapy in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1853–60.
- [24] Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C, Antzelevitch C, Cordeiro J, Dumaine R, et al. Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:54–8.
- [25] Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization: role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:612–9.
- [26] Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet* 2002;359(9307):677–8.
- [27] Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003;108:925–8.
- [28] Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation* 2004;110:2119–24.
- [29] Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;112:207–13.
- [30] Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008;29:1670–80.