

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Brugada

Texte du PNDS

**Centre de référence pour la prise en charge des maladies
rythmiques héréditaires de l'Ouest, CHU de Nantes**

Septembre 2021



Sommaire

Synthèse destinée au médecin traitant	4
I) Le diagnostic et l'évaluation initiale.....	4
II) Prise en charge thérapeutique.....	4
III) La prise en charge psychologique.....	5
IV) Signes d'alerte et PEC des événements évolutifs de la maladie	5
Texte du PNDS.....	6
I) Introduction.....	6
II) Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)	6
1) Objectifs	6
2) Méthode de travail	6
III) Diagnostic et évaluation initiale	7
1) Objectifs	7
2) Professionnels impliqués	7
3) Diagnostic.....	7
4) Diagnostic différentiel.....	10
5) Diagnostic génétique	10
6) Annonce du diagnostic et conseil génétique.....	10
IV) Prise en charge thérapeutique	11
1) Objectif.....	11
2) Professionnels impliqués	11
3) Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres.....	11
4) Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	12
5) Grossesse et accouchement	12
6) DPN (Diagnostic Pré Natal) et DPI (Diagnostic pré implantatoire)	13
V) Suivi.....	13
1) Objectifs	13
2) Professionnels impliqués	13
3) Suivi clinique	13
4) Suivi paraclinique	13
5) Hospitalisation	14
VI) Environnement scolaire.....	14

Liste des abréviations

ALD Affection de Longue Durée

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

BrS : syndrome de Brugada

DPI Diagnostic Préimplantatoire

DPN Diagnostic Prénatal

ECG : ECG

HAS Haute Autorité de Santé

NGS Next-Generation Sequencing

PAI Projet d'Accueil Individualisé

PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins

Synthèse destinée au médecin traitant

I) Le diagnostic et l'évaluation initiale

Le diagnostic du syndrome de Brugada (BrS) repose sur l'ECG. C'est un aspect de sus-décalage du segment ST convexe et de plus de 2 mm dans les dérivations précordiales droites (en particulier en V1 et en V2) qui permet de faire le diagnostic. Cet aspect est retrouvé chez des patients qui ont par ailleurs une fonction cardiaque normale et qui peuvent être asymptomatiques tout en ayant un risque accru de syncope et de mort subite. Cet aspect électrocardiographique est rare dans la population générale. Il est retrouvé le plus souvent chez des hommes autour de la quarantaine. Il est très rare chez les enfants avant l'adolescence.

Le plus souvent, le diagnostic est fait chez un sujet asymptomatique, parfois à la suite d'une syncope et plus rarement après un arrêt cardiaque mais cette pathologie représente environ 1/3 des arrêts cardiaque sur cœur sain.

Cet aspect électrocardiographique dénote un risque potentiel de survenue de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite qui justifie une évaluation complète.

Bien souvent, l'aspect initial n'est pas complet et ne permet pas de faire le diagnostic. Il est fondamental de bien distinguer un aspect évocateur de BrS qui n'induit pas de risque particulier de survenue de troubles du rythme et un aspect complet qui lui sera à risque.

Comme l'aspect électrocardiographique est variable dans le temps, en cas de doute sur le diagnostic et pour le dépistage familial, on propose la réalisation d'un test à l'Ajmaline (de préférence) ou au Flécaïnide permettant de démasquer l'aspect de BrS chez un patient qui n'aurait pas l'aspect spontané.

Le BrS est une pathologie d'origine génétique avec une transmission qui se fait sur le mode autosomique dominant. Il est donc important de proposer un dépistage familial chez tous les apparentés du premier degré d'un sujet atteint. Ce dépistage doit être fait idéalement par un test à l'ajmaline à défaut par un simple ECG. La génétique du BrS est complexe associant des mutations dans le gène *SCN5A* (qui est le gène qui code pour le canal sodique cardiaque) mais également la présence de variants fréquents. La relation entre la présence d'une mutation et le syndrome est complexe. Pour cette raison, le dépistage des apparentés ne peut pas se limiter à l'analyse génétique mais il doit obligatoirement comporter un dépistage clinique incluant l'ECG.

II) Prise en charge thérapeutique

Actuellement, il n'y a pas de traitement médicamenteux ayant fait la démonstration de son efficacité préventive dans cette pathologie. Par conséquent, la prise en charge thérapeutique sera dictée par l'évaluation du risque rythmique. Cette évaluation reste complexe et basée sur la présence de symptômes et de l'aspect spontané des anomalies sur l'ECG. Les patients ayant présenté des syncopes ou un arrêt cardiaque récupéré et qui ont un aspect spontané ont le risque le plus élevé.

A l'inverse, les patients qui n'ont pas d'aspect spontané et qui sont asymptomatiques ont un risque faible de développement de troubles du rythme. De nombreux paramètres électrocardiographiques ont été proposés. La place de l'exploration électrophysiologique pour déterminer le risque rythmique reste discutée.

Pour tous les patients, on recommande une prise en charge agressive de la fièvre car il a été démontré que le risque d'événements rythmiques est augmenté en cas d'épisode fébrile. On recommande également d'éviter les médicaments pouvant majorer l'aspect de BrS et une liste de ces traitements doit être remise aux patients (www.brugadadrugs.org). Il est également recommandé d'éviter les alcoolisations aiguës massives ou les drogues (cannabis, cocaïne) qui augmentent le risque de troubles du rythme ainsi que les activités sportives lorsqu'il fait chaud. Il n'y a pas de contre-indication à la pratique du sport par contre mais il est important de recommander au patient de ralentir progressivement ses activités physiques en cas d'activité physique intense afin d'éviter l'à-coups vagal post effort pouvant majorer l'aspect de BrS et potentiellement le risque de troubles du rythme. Chez les patients ayant le risque rythmique le plus élevé, on peut proposer l'implantation d'un défibrillateur implantable qui permet de traiter par choc électrique une fibrillation ventriculaire. Plus récemment, l'ablation par radio fréquence de l'épicarde de l'infundibulum du ventricule droit a été proposé. Ce geste invasif est actuellement réservé aux patients déjà implantés d'un défibrillateur et qui font régulièrement des troubles du rythme ventriculaire. Chez ces patients un traitement par hydroquinidine peut également se discuter.

III) La prise en charge psychologique

Le plus souvent, le diagnostic de BrS est réalisé chez des sujets asymptomatiques au cours d'un ECG. Il s'agit le plus souvent de sujets en bonne santé ne se considérant pas comme des sujets à risque. L'intrusion du syndrome dans leurs vies peut donc avoir des conséquences psychologiques importantes d'autant plus qu'il y a un risque de transmission à leur descendance. La prise en charge psychologique devra donc intégralement faire partie de la prise en charge du patient. Le patient et sa famille doivent pouvoir bénéficier d'un accès facilité à un soutien psychologique.

IV) Signes d'alerte et PEC des événements évolutifs de la maladie

Les signes qui doivent alerter le patient sont la survenue de syncope, en sachant que chez les patients atteints d'un BrS les syncopes vagues sont fréquentes et que les troubles du rythme ventriculaire surviennent volontiers en période vagale. Environ la moitié des syncopes surviennent pendant la nuit et il faudra savoir rechercher des syncopes atypiques se caractérisant par un réveil brutal nocturne, des mouvements anormaux ou une énurésie nocturne occasionnelle.

Dans cette pathologie, la fonction ventriculaire gauche ne se dégrade pas au cours du temps et il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque. Le risque rythmique a tendance à diminuer au cours de la vie et il est maintenant bien démontré que le risque est clairement plus faible après l'âge de 60 ans.

Chez les sujets asymptomatiques, on propose habituellement un suivi cardiologique annuel.

Texte du PNDS

I) Introduction

Le syndrome de Brugada (BrS) a été identifié en 1992 à partir d'un fichier de patients ayant fait une mort subite récupérée.

La prévalence du BrS chez les adultes est plus élevée dans les pays asiatiques comme le Japon (0,15 %-0,27 %) et les Philippines (0,18 %) mais également parmi les Japonais américains vivant en Amérique du Nord (0,15%) que dans les pays occidentaux, y compris l'Europe (0%-0,017%) et l'Amérique du Nord (0,005%-0,1%)^{1,2}. En France, la prévalence est de 2 à 5/10.000 adultes avec une très nette prédominance masculine (8/10). La fréquence est nettement plus faible chez l'enfant, l'aspect étant rarement retrouvé avant l'adolescence. La fréquence semble également diminuer après l'âge de 65 ans en particulier chez les hommes. Le syndrome se manifeste généralement à l'âge adulte, avec un âge moyen de mort subite de 41+/- 15 ans³.

II) Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

1) Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins souhaitable d'un patient atteint d'un BrS. Intégrant le patient comme acteur de son parcours de soin, il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin référent désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de BrS. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

2) Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint du centre de référence national labellisé, avec la participation de représentants de l'ensemble des centres de compétences. L'association AMRYC a également participé à la réalisation du document. Ce PNDS s'appuie sur les recommandations émises par la Société Européenne de Cardiologie, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

III) Diagnostic et évaluation initiale

1) Objectifs

Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir le diagnostic en réalisant un bilan complet dès qu'il existe une suspicion diagnostique suffisante.

Annoncer le diagnostic et ses conséquences pour le patient et son entourage.

Proposer au patient une prise en charge médicale et psychologique adaptée et l'accompagner ainsi que son entourage.

2) Professionnels impliqués

Le diagnostic du BrS étant porté sur l'ECG, ce sont le plus souvent les cardiologues qui sont impliqués dans le diagnostic mais il peut également arriver que l'ECG montrant l'aspect soit réalisé par un médecin généraliste ou un anesthésiste par exemple.

3) Diagnostic

Les circonstances de découverte du BrS sont très variables pouvant être à la suite d'un arrêt cardiaque récupéré ou d'une syncope mais le plus souvent lors d'un ECG réalisé pour un bilan médical systématique (pré-opératoire, sécurité sociale,...) ou lors d'un dépistage familial.

Selon la conférence de consensus de 2013 sur les arythmies cardiaques héréditaires et les recommandations de 2015 pour la prise en charge des patients avec des arythmies ventriculaires et la prévention de la mort subite,¹ l'aspect de syndrome de BrS est diagnostiqué chez les patients présentant un sus-décalage du segment ST ou du point J convexe vers le haut et englobant l'onde T de plus de 0,2mV (soit 2 mm avec l'amplification ECG habituelle 10mm/mV) définit comme l'aspect de type 1 dans ≥ 1 dérivation parmi les dérivations précordiales droites V1, V2, positionnée dans le 4^{ème} 3^{ème} et 2^{ème} espace intercostal. L'onde T est habituellement négative dans ces mêmes dérivations. Cet aspect peut être présent spontanément ou après un test de provocation avec administration intraveineuse de médicaments antiarythmiques de classe I (Ajmaline ou Flécaïnide). L'ajmaline a cependant une meilleure sensibilité et spécificité que le Flécaïnide et doit être privilégiée.⁴

La réalisation de ces tests comporte un risque faible de survenue de troubles du rythme cardiaque à type de tachycardie ventriculaire ou de fibrillation ventriculaire, de survenue de bloc auriculo-ventriculaire complet voir dissociation électro-mécanique s'il n'est pas réalisé rigoureusement. Pour cette raison, les tests ne doivent pas être réalisés chez les patients qui ont des troubles de la conduction sévères ou qui ont un aspect spontané de BrS. Le test doit

être réalisé dans un environnement permettant une réanimation immédiate en cas de nécessité. Il est le plus souvent réalisé en hospitalisation de jour. Une surveillance de quelques heures après le test doit être réalisée afin de vérifier le retour à l'état de base de l'ECG. Pendant le test, l'ECG doit être surveillé en permanence par un opérateur entraîné. Il est proposé d'enregistrer de façon simultanée l'aspect électrocardiographique au quatrième et au troisième espace intercostal le plus souvent en positionnant les électrodes V5 et V6 au niveau du troisième espace intercostal. En cas de doute sur la présence de l'aspect de BrS, il est conseillé d'enregistrer également un ECG au deuxième espace intercostal. Les critères de positivité du test sont les mêmes que les critères pour le diagnostic de BrS. L'injection d'ajmaline ou de Flécaïnide doit être réalisée à l'aide d'une seringue électrique sur 10 min en IVD. Il a été proposé que l'injection de ajmaline soit réalisée sur cinq minutes mais il nous semble préférable afin de diminuer le risque de faux positifs de faire cette injection sur 10 minutes. La dose est de 1 mg/kg pour l'Ajmaline et de 2 mg/kg pour le Flécaïnide. L'injection doit être immédiatement stoppée en cas d'apparition de l'aspect de BrS, de survenue de troubles du rythme ventriculaire ou d'élargissement significatif de la durée des QRS (une augmentation de 30 % de la durée des QRS a été proposée mais dans notre expérience ce seuil est trop bas et conduit à arrêter prématurément un nombre de tests trop important).⁵ Il semble préférable de stopper l'injection en cas d'élargissement rapide de la durée des QRS. Dans ce cas, il est nécessaire d'injecter une solution de bicarbonate molaire. S'agissant de bloqueurs des canaux sodiques, l'antidote est une forte dose de sodium (bicarbonate ou lactate de sodium molaire). En cas de troubles du rythme ventriculaire, une accélération de la fréquence cardiaque par l'utilisation d'Isuprel est souhaitable. Le test est fréquemment faussement négatif avant l'âge de 15 ans et ne doit en général pas être pratiqué avant cet âge sauf indication particulière.

Indication a la réalisation d'un test utilisant les bloqueurs sodiques

A. Indications indiscutables :

- a. Syncope avec aspect douteux de BrS
- b. Mort subite familiale avec aspect douteux de BrS
- c. Bilan après une mort subite récupérée en l'absence de cause claire (FV idiopathique)

B. Indications à discuter :

- a. Aspect ECG évocateur de BrS sans symptôme ni histoire familiale de mort subite. Dans ce cas, on proposera le test en particulier lorsque l'aspect ECG est majoré au 3ème ou 2ème EIC.
- b. Bilan familial de BrS. Dans ce cas le but du test sera de rassurer les patients ayant un test négatif et de stopper le suivi et le dépistage des descendants. En effet, compte tenu du caractère fluctuant de l'aspect de BrS, un ECG normal ne permet en aucun cas d'éliminer le diagnostic.
- c. Bilan familial après mort subite inexpliquée

Les patients asymptomatiques devront être informés que même si le test est positif, il n'y aura pas de prise en charge thérapeutique spécifique mais simplement les recommandations habituelles de prévention dans cette pathologie.

Récemment, afin de distinguer un aspect ECG de Brugada et un syndrome de Brugada, des critères supplémentaires ont été ajoutés et un score a été proposé.² Ce score est basé sur l'aspect électrocardiographique, l'histoire clinique et familial et les résultats de l'analyse génétique.

Ce score a essentiellement pour vocation de limiter le diagnostic de BrS chez les patients qui ont uniquement l'aspect électrocardiographique afin de limiter l'utilisation de techniques invasives chez des patients qui aurait un faible risque. Il est cependant important de rappeler que ce score n'a pas pour l'instant pu être validé sur des cohortes indépendantes de patients.

Score de Shanghai proposé pour faire le diagnostic de BrS.

I. ECG (12 pistes/ambulatoire)

A. Aspect ECG spontané de Brugada de type 1 sur les dérivations V1 ou V2 au 4^{ème} EIC ou sur les dérivations hautes (3.5)

B. Aspect d'ECG de Brugada de type 1 induit par la fièvre au 4^{ème} EIC ou sur les dérivations hautes (3)

C. Aspect ECG de Brugada de type 2 ou 3 qui se convertit en type 1 lors d'un test aux bloqueurs du canal sodique (2)

*N'attribuer qu'une seule fois les points pour le score le plus haut dans cette catégorie.

II. Historique clinique

A. Arrêt cardiaque inexplicé ou FV documentée/VT polymorphe (3)

B. Respirations agoniques nocturnes (2)

C. Syncope arythmique suspectée (2)

D. Syncope de mécanisme peu clair ou d'étiologie peu claire (1)

E. Flutter/fibrillation atriale chez les patients de moins de 30 ans sans étiologie alternative (0.5)

* N'attribuer qu'une seule fois les points pour le score le plus haut dans cette catégorie.

III. Histoire de la famille

A. Parent au premier ou au deuxième degré avec un diagnostic de syndrome de BrS (2)

B. Mort subite suspecte (fièvre, nocturne, drogues aggravant le syndrome de BrS) chez un parent au premier ou au second degré (1)

C. Mort subite inexplicée, chez un parent de moins de 45 ans au premier ou deuxième degré avec autopsie négative (0.5)

* N'attribuer qu'une seule fois les points pour le score le plus haut dans cette catégorie.

IV. Résultat du test génétique

A. Mutation pathogène probable dans le gène de susceptibilité au BrS (0,5)

Score (nécessite d'au moins un résultat d'ECG)

≥3.5 points : BrS probable/défini

2 à 3 points : Possibilité de BrS

2 points : Non-diagnostic

Indépendamment de ce score, il est donc important, en cas de doute diagnostique de référer l'ECG à un centre de compétence ou de référence, afin de valider le diagnostic avant d'en faire l'annonce au patient.

4) Diagnostic différentiel

Ce diagnostic ne peut être porté qu'après s'être assuré de l'absence d'autres causes pouvant expliquer le sus-décalage du segment ST (ischémie, péricardite, myopathie, déformation thoracique, masse cardiaque ou compression cardiaque).² Tous les patients doivent au minimum bénéficier d'une échographie cardiaque.

Cependant, les diagnostics différentiels principaux sont la présence d'un aspect de bloc de branche droit faisant croire à un aspect de BrS sans qu'il n'y ait de véritable sus-décalage du segment ST. Les aspects ECG anciennement appelés de type 2 ou 3 de BrS peuvent également prêter à confusion alors qu'ils ne sont en fait que des aspects évocateurs du syndrome. En absence de type 1, lors du suivi ou lors d'un test de sensibilisation, le pronostic des patients est normal sans augmentation du risque rythmique et il ne faut pas parler de BrS.

Un aspect de BrS peut également être présent en cas d'imprégnation par les médicaments bloqueurs du canal sodique (anti-arythmique de classe I en particulier). Il convient dans ce cas d'arrêter le traitement et de contrôler l'aspect électrocardiographique à distance.

En absence d'un aspect spontané de BrS, un test utilisant les bloqueurs sodiques peut être réalisé à distance pour déterminer si l'aspect de BrS apparaît dans ces conditions ce qui permettra de déterminer si l'aspect électrocardiographique était uniquement lié à un surdosage de médicaments ou si il y a véritablement un BrS.

5) Diagnostic génétique

La maladie est habituellement génétique avec une transmission qui semble autosomique dominante même si les bases génétiques restent complexes et certainement plurifactorielles.

Le principal gène muté est le gène *SCN5A* codant pour la sous-unité alpha du canal sodique.¹ Des mutations dans ce gène sont retrouvées chez environ 25 % des patients. De nombreux autres gènes ont été rapportés dans cette pathologie mais leur rôle est mineur voir non certain.⁶ Enfin, plus récemment, il a été démontré le rôle important de variants génétiques fréquents dans la survenue de cette pathologie démontrant clairement que la génétique du BrS est complexe ce qui doit amener à beaucoup de prudence dans le conseil génétique. En effet, la pénétrance du BrS chez les apparentés porteurs de la mutation dans le gène *SCN5A* identifié chez le cas index n'est que de moins de 50 %.

Par ailleurs, il a été également identifié relativement fréquemment des sujets membres d'une famille dans laquelle une mutation sur le gène *SCN5A* été identifié, non porteur de la mutation mais qui pourtant développent le BrS.

Ces notions doivent absolument être prise en compte lors du conseil génétique.

6) Annonce du diagnostic et conseil génétique

Le diagnostic du BrS est clinique, basé sur l'aspect électrocardiographique. Les informations génétiques ne peuvent que venir compléter le diagnostic mais ne peuvent en aucun cas permettre de porter le diagnostic. En d'autres termes, un apparenté porteur de la mutation familiale ne doit pas être considéré, si son ECG est normal, comme atteint du syndrome. De même, un apparenté non porteur de la mutation familiale peut être atteint du BrS.

IV) Prise en charge thérapeutique

1) Objectif

Proposer une prise en charge pour prévenir les complications et traiter les symptômes existants.

Soutenir, accompagner et offrir une éducation thérapeutique et une prise en charge médicosociale au patient et à son entourage.

2) Professionnels impliqués

En lien avec le médecin coordinateur des centres spécialisés, le cardiologue traitant et le médecin traitant assurent le suivi.

Pour la prise en charge psychologique à visée de soutien, non systématisée, dès le départ et tout au long du cheminement, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien.

Le Centre National de Ressources Psychologiques (CNRP) mis en place par la filière CARDIOGEN est joignable 01 42 16 13 62 ou par mail psy.cardiogen.psl@aphp.fr

Il peut apporter son aide dans la prise en charge des patients (soutien ponctuel et/ou orientation). Si un soutien psychologique plus important est nécessaire, le CNRP a mis en place un annuaire national de psychologues formés aux maladies rythmiques héréditaires.

3) Prise en charge thérapeutique, pharmacologique et autres

A ce jour, il n'y a pas de traitement médical ayant fait la preuve de son efficacité.^{3,7} En cas d'orage rythmique, l'isuprel, pour obtenir une fréquence cardiaque > 100 bpm, est utile. Chez certains patients qui font des événements rythmiques fréquents, l'hydroquinidine permet de diminuer la fréquence des événements chez un patient déjà implanté d'un DAI.⁸ En prévention primaire, son intérêt n'est pas démontré. La fréquence des effets indésirables et son efficacité imparfaite en limite cependant son utilisation.⁹ Les équipes israéliennes l'utilisent dans ces indications mais la seule étude randomisée réalisée jusqu'à présent n'a pas démontré de bénéfice faute d'une puissance statistique suffisante (faible nombre de patients inclus et d'événements).^{10,11} Certaines études avaient montré une diminution de la positivité des explorations électrophysiologiques après la mise en place d'un traitement par hydroquinidine mais cela n'a pas eu de traduction clinique en termes de diminution des événements.

À noter cependant que ce traitement peut avoir une place particulière dans la prise en charge des enfants ou chez les sujets refusant le défibrillateur.¹² Un dosage sanguin de l'hydroquinidine est nécessaire pour adapter la posologie qui doit être réitérée annuellement. En cas de fibrillations ventriculaires itératives, l'ablation du substrat épicaudique en regard de l'infundibulum pulmonaire semble avoir de bons résultats.¹³⁻¹⁵ Compte tenu de la faible expérience avec cette technique chez les patients atteints d'un BrS, l'ablation ne peut actuellement s'envisager que chez des patients préalablement implantés d'un défibrillateur et l'efficacité n'est pas démontrée en prévention primaire. On peut cependant penser que

les indications pourraient s'étendre dans un futur relativement proche.

Les indications d'implantation de défibrillateur seront évaluées en fonction du risque du patient et des risques liés à l'implantation (rupture de sonde, infection, chocs inappropriés).

¹⁶⁻¹⁹ Les indications indiscutables d'implantation sont les patients ayant présentés un arrêt cardiaque et les patients avec syncopes considérées comme d'origine rythmique. Dans ce cas, la discussion portera surtout sur le choix du type de défibrillateur. Les défibrillateurs sous cutané permettent de limiter le risque de rupture de sonde (qui est important dans cette population jeune et active) ainsi que les risques d'infection endovasculaire en revanche, ils ne permettent pas actuellement de stimuler le cœur et le risque de choc inapproprié bien qu'ayant nettement diminué reste supérieur aux défibrillateurs transveineux.^{20,21} La place du défibrillateur chez les patients ayant un type 1 spontané mais asymptomatique est discutée car le risque rythmique est de 1% par an avec un effet cumulatif amenant ce risque à 10% à 10 ans.

La décision d'implantation ou de non implantation devra donc systématiquement être discutée avec le patient après une information complète sur le bénéfice à attendre mais également les complications possibles médicales et extra médicales (assurance, profession...).

Enfin, chez les patients qui présentent des syncopes atypiques considérées comme probablement d'origine vagale, il y a certainement une place pour une surveillance en utilisant les Holter enregistreurs ECG longue durée implantables qui permettront d'obtenir une surveillance efficace au prix d'un très faible risque.

4) Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Tous les patients devront être informés de la nécessité de mesures suivantes :

- Traiter la fièvre activement, en utilisant les traitements habituels (paracétamol, bain tiède...). La vaccination contre la grippe est recommandée pour limiter les risques de fièvre.^{22,23}

- Reconsulter rapidement en cas de symptômes à type de syncope ou de symptômes suspects (réveil brutal nocturne, énurésie nocturne occasionnelle, palpitation)

- La liste des médicaments contre indiqués doit être remise. Cette liste est régulièrement mise à jour sur le site brugadadrugs.org.²⁴

- Les alcoolisations aiguës massives et les drogues sont à éviter.

- Il n'y a habituellement pas de contre-indication à la pratique du sport. Il faut par contre demander au patient de ralentir l'activité progressivement pour éviter le coup de frein vagal post effort. Le sport doit être évité en cas de forte chaleur et une bonne hydratation est recommandée.^{25,26}

5) Grossesse et accouchement

Le BrS étant une pathologie essentiellement masculine le problème des grossesses et de l'accouchement se pose relativement rarement. Il a été peu étudié jusqu'à présent mais il n'y a pas de signal montrant un risque particulier au cours des grossesses et de l'accouchement.²⁷

Les précautions habituelles sur l'utilisation des médicaments contre indiqués en particulier en cas d'anesthésie générale si une césarienne doit être réalisée sont systématiquement rappelées.

Compte tenu du risque de transmission qui sera de 50%, on recommande la réalisation d'un ECG au bébé dans les suites de la naissance même si le risque lié à la présence du syndrome à cet âge est très faible.

Il n'y a pas de surveillance particulière nécessaire pour la maman en post-partum ni concernant l'allaitement.

6) DPN (Diagnostic Pré Natal) et DPI (Diagnostic pré implantatoire)

Compte tenu du bon pronostic habituel du BrS et de la complexité du modèle génétique, il n'y a pas d'indication sauf cas très particulier à un DPN ou à un DPI.

La question peut se poser de façon très rare dans des familles ayant un taux de mort subite particulièrement élevé avec une très bonne ségrégation entre la mutation (en général SCN5A) et le BrS.

Il n'y a pas d'expérience avec les autres mutations identifiées.

V) Suivi

1) Objectifs

- Améliorer le pronostic et la qualité de vie,
- Apprécier l'évolution et rechercher l'apparition de symptômes qui modifieraient le risque rythmique. De nombreux paramètres cliniques et para cliniques ont été proposés ces dernières années^{12,28-37}. Cependant, leur reproductibilité reste faible et très variable selon les populations, souvent limitées, des différentes études.
- Répondre aux interrogations du patient et de son entourage, accompagner, soutenir,
- Gérer les éventuelles complications du défibrillateur
- Permettre au patient de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, social et professionnel,
- Accompagner le patient et sa famille pour les actes de la vie sociale et en particulier les relations avec les assurances
- Conseiller et accompagner les parents dans le parcours scolaire

2) Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes que ceux indiqués dans la section 4.2 concernant la prise en charge thérapeutique. Médecins scolaires pour les enfants, médecins du travail pour les adultes.

3) Suivi clinique

Les patients doivent bénéficier d'une surveillance cardiologique une fois par an avec ECG au 4ème, 3ème et 2ème EIC pour rechercher un aspect spontané de BrS et rechercher la présence de symptômes. Cette consultation doit être également l'occasion d'informer le patient de l'évolution des connaissances et de rappeler les conseils sur les mesures générales.

4) Suivi paraclinique

Les Holter ou épreuve d'effort systématiques n'ont pas d'intérêt sauf cas particulier dans cette pathologie car les événements rythmiques sont rares y compris chez les patients

symptomatiques. Ces examens peuvent avoir une utilité pour rechercher une cause alternative en cas de survenue de symptômes.

Chez les patients implantés dans le défibrillateur, un suivi en télé cardiologie doit être promu car cela permet de diminuer les risques de complications et en particulier de choc inapproprié.

5) Hospitalisation

Hospitalisation pour le remplacement du défibrillateur chez les patients qui ont été implantés.

Des hospitalisations peuvent être également nécessaires en cas de complications du DAI (rupture de sondes, infection). Les patients seront également hospitalisés en cas d'orage rythmique ou de troubles du rythme récidivant pouvant justifier une ablation. Parfois, une hospitalisation peut être nécessaire pour obtenir une surveillance rythmique prolongée chez les patients ayant des symptômes difficiles à classer et suspects de troubles du rythme graves.

VI) Environnement scolaire

Le BrS est rare chez les enfants mais il convient d'informer les parents de la nécessité de traiter activement la fièvre. Un projet d'accueil individualisé (PAI) peut être mis en place avec la médecine scolaire qui comportera essentiellement comme consigne de traiter la fièvre et d'appeler immédiatement le SAMU en cas de syncope. Ces mesures ne doivent cependant pas empêcher une insertion parfaitement normale de l'enfant au milieu scolaire. Il n'y a pas de contre-indication à la pratique du sport à l'école sauf éventuellement pour les enfants ayant dû être implantés d'un défibrillateur chez lesquels les sports de contacts sont contre-indiqués.

Annexe 1 - Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Vincent PROBST, Centre de référence pour la prise en charge d'une maladie rythmique héréditaire de l'Ouest, l'institut thorax, CHU de Nantes, Nantes cedex 01

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteur

Pr Vincent PROBST, cardiologie, Nantes

Correcteurs

Antoine Leenhardt, Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires de Paris, APHP hôpital Bichat, Paris

Philippe Chevalier, Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires du sud Est, CHU de Lyon, Lyon

Philippe Maury, Centre de compétence des maladies rythmiques héréditaires de Toulouse, CHU de Toulouse, Toulouse

Frédéric Sacher, Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires, institut Lyric, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Philippe Mabo, Centre de compétence des maladies rythmiques héréditaires, CHU de Rennes, Rennes

Nicolas Sadoul, Centre de compétences des maladies rythmiques héréditaires, CHU de Nancy, Nancy

Jean-Sylvain Hermida, Centre de compétences des maladies rythmiques héréditaires, CHU d'Amiens, Amiens

Angélique Rouyer, médecin généraliste, Geneston

Mme Marie-Lise Babonneau, Psychologue filière Cardiogen, Paris

Mme Claire-Cécile Michon, Psychologue filière Cardiogen, Paris

AMRYC, Association Française des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2 - Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients

Centres de référence

Ile de France

Paris (site coordinateur)

- Pr Charron
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'hôpital
75013 Paris
01 42 16 30 01

Paris (site constitutif)

- Pr Leenhardt
GH Bichat - Claude Bernard
CHU Paris Nord Val de Seine
46 rue Henri Huchard
75018 Paris
01 40 25 77 92
- Pr Bonnet
Hôpital Necker enfants malades
149 rue de Sèvres
75015 Paris
01 44 49 43 67
- Pr Hagège
Hôpital européen Georges Pompidou
20 rue Leblanc
75015 Paris
01 56 09 37 13
- Dr Lupoglazoff
APHP Robert Debré
Service cardiologie
48 boulevard Sérurier
75019 PARIS
01 40 03 21 89

Pays de la Loire

Nantes (Site coordinateur)

- Pr Probst
CHU de Nantes - hôpital Nord Laënnec
Bd Jacques-Monod

44093 Nantes Cedex 1
02 40 16 57 14

Nouvelle Aquitaine

Bordeaux (Site constitutif)

- Pr Sacher
CHU de Bordeaux - hôpital Haut-Lévêque
Avenue de Magellan
33604 Pessac
05 57 65 63 56

Rhône-Alpes Auvergne

Lyon

- Pr Chevalier
Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier EST
59, Boulevard Pinel
69677 Bron - Lyon
04 72 35 76 89

Centres de compétence

Bourgogne Franche Comté

Dijon

- Pr Laurent
CHU Bocage
2 Bd Mal de-Lattre-de-Tassigny
21033 Dijon
03 80 29 33 13

Bretagne

Brest

- Pr Mansourati
CHU de Brest - hôpital de la Cavale Blanche
Département de cardiologie
29609 Brest Cedex
02 98 34 73 73

Rennes

- Pr Mabo
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 Rue Henri Le Guilloux
35000 Rennes
02 99 28 71 74

Centre Val de Loire

Tours

- Pr Babuty
CHU Trousseau
Avenue de la république
37044 Tours Cedex
02 47 47 46 50

Grand Est

Nancy

- Pr Sadoul
CHU de Nancy - Hôpital de Brabois
Allée au Morvan
54500 Vandoeuvre des Nancy
03 83 15 49 29

Reims

- Dr Lesaffre
CHU de Reims
45 rue Cognacq-Jay
51092 Reims Cedex
03 26 78 90 03

Strasbourg

- Pr Jesel-Morel
CHRU de Strasbourg-Nouvel Hôpital Civil
1 place de l'Hôpital
67091 Strasbourg
03 69 55 05 80

Hauts de France

Amiens

- Pr Hermida
CHU d'Amiens - hôpital Sud
Avenue René Laennec
80054 Amiens Cedex 01
03 22 08 72 30

Lille

- Pr Klug
CHU de Lille - hôpital cardiologique
Boulevard du Pr Jules Leclercq
59037 Lille Cedex

03 20 44 50 38

Normandie

Caen

- Dr Gérard
CHU de Caen - Hôpital Clemenceau
Avenue Clemenceau
14033 Caen Cedex 9
02 31 27 25 69

Rouen

- Pr Anselme
CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicole
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex
02 32 88 81 11

Nouvelle Aquitaine

La Rochelle

- Dr Al Arnaout
CH de La Rochelle - service cardiologie
Rue du docteur Schweitzer
17019 La Rochelle Cedex 1
05 46 45 66 41

Pau

- Dr De Guillebon
CH de Pau
4 boulevard Hauterive, BP1156
64046 Pau Université Cedex
05 59 92 48 83

Poitiers

- Dr Garcia
CHU de Poitiers
2 rue de la Milétrie, CS 90577
86000 Poitiers
05 49 44 37 29

Occitanie

Montpellier

- Pr Pasquié
CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud-de-Villeneuve
371 avenue Giraud

34295 Montpellier Cedex 5
04 67 33 61 87

Nîmes

- Pr Messner
CHU de Nîmes Caremeau
Place du Professeur Robert Debré
30900 Nimes
04 66 68 31 15

Toulouse

- Pr Maury
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil
1 avenue du professeur Jean-Poulhès
TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9
05 61 32 33 16

Pays de la Loire

Angers

- Dr Dupuis
CHU d'Angers
4 rue Larrey
49 933 Angers
02 41 35 45 47

Provence-Alpes-Côte d'azur

Marseille

- Pr Deharo
Assistance publique - hôpitaux de Marseille - Hôpital de la Timone - adultes
264 rue Saint-Pierre
13385 Marseille 5 Cedex 05
04 91 38 60 93

Nice

- Dr Théodore
Hôpital Pasteur
BP 1069
06002 Nice Cedex
04 92 03 77 33

Rhône-Alpes-Auvergne

Clermont-Ferrand

- Pr Eschalièr

CHU de Clermont Ferrand-Hôpital Gabriel Montpied
Rue Montalembert, BP 69
63003 Clermont-Ferrand cedex 1
04 73 75 14 12

Grenoble

- Dr Defaye
CHU de Grenoble-Alpes
CS 217
38043 Grenoble Cedex 9
04 76 76 54 37

Saint-Etienne

- Pr Da Costa
CHU de St-Etienne - Hôpital Nord
Service cardiologie
rue Albert Raymond
42055 Saint Etienne Cedex 2
04 77 82 86 79

DOM-TOM

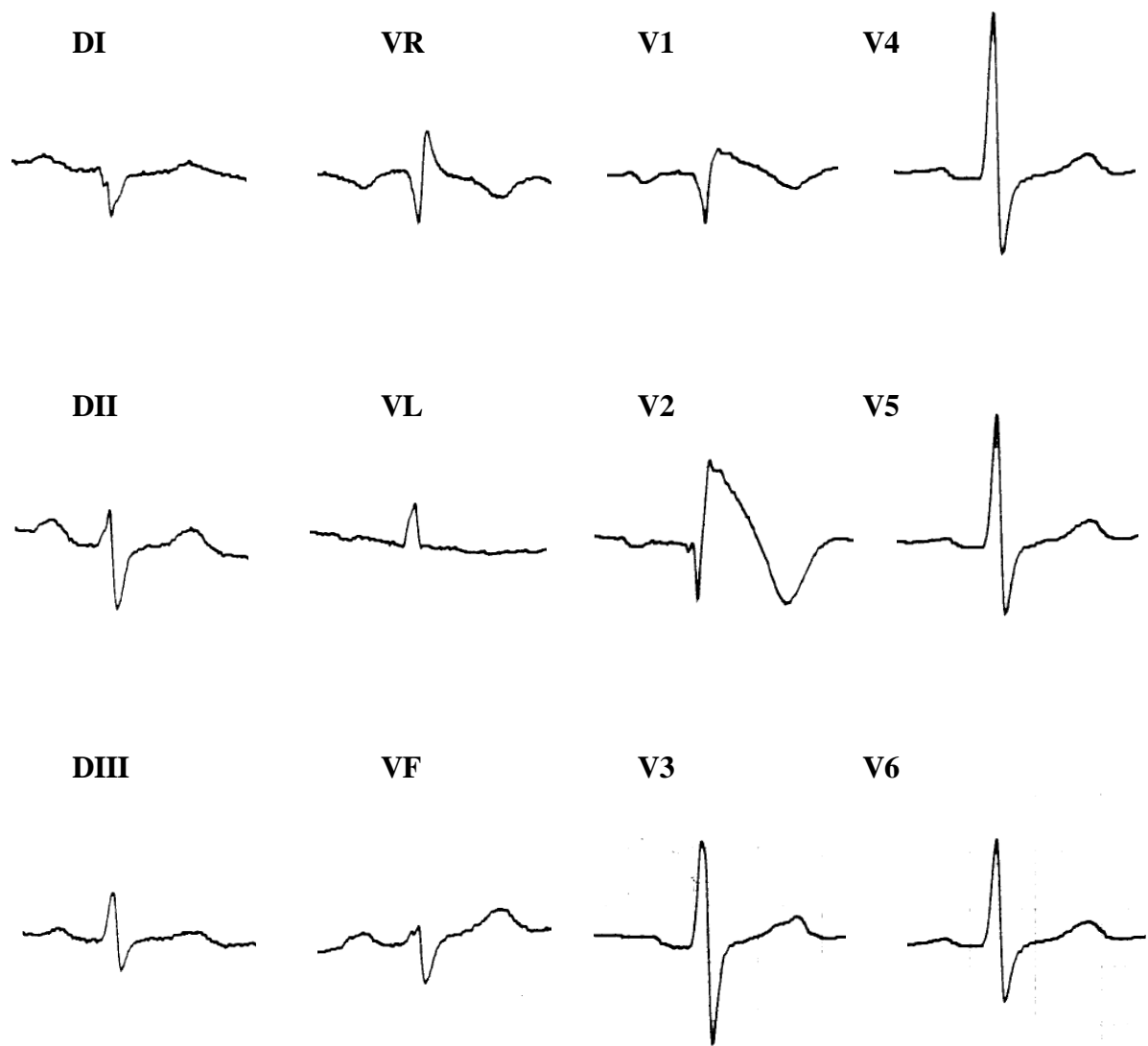
Guadeloupe-Pointe à Pitre

- Dr Larifla
CHU Pointe à Pitre
Route de Chauvel - BP 465
97159 Pointe à Pitre
05 90 89 14 20

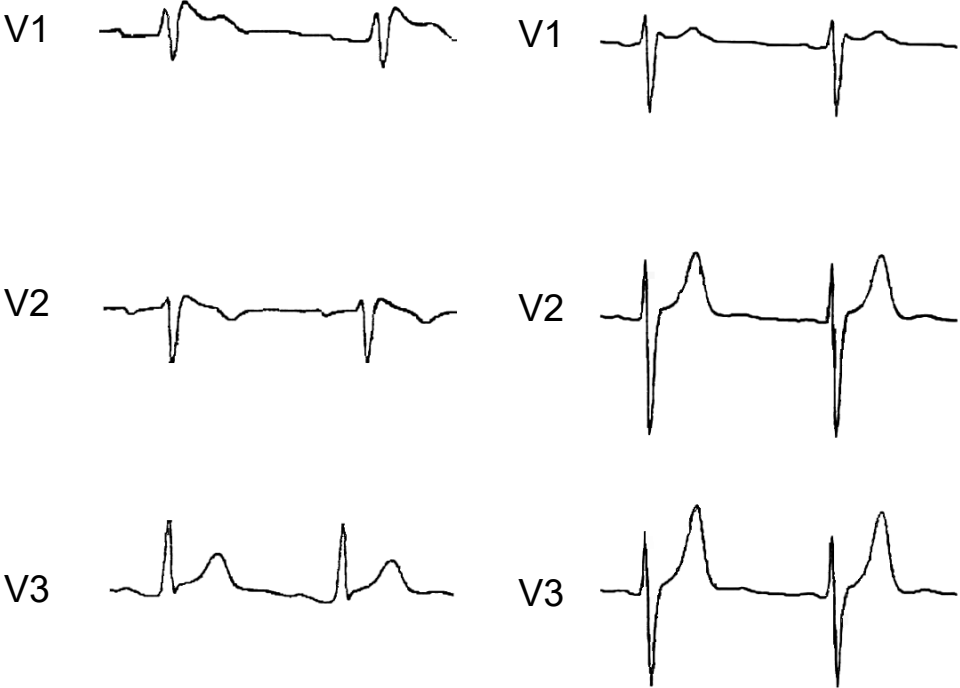
Réunion-Saint-Pierre de la Réunion

- Dr Geoffroy
CHR de la Réunion - groupe hospitalier Sud Réunion
BP 350
97448 Saint-Pierre de la Réunion
02 62 35 91 53

Annexe 3 – Aspect ECG typique du BrS



Annexe 4 – Aspect ECG évocateur du syndrome mais ne permettant pas de porter le diagnostic



Annexe 5 - Liens et outils utiles

Site Internet pour les médicaments contre-indiqués dans le BrS : www.brugadadrugs.org

Références bibliographiques

1. Authors/Task Force Members, Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, *et al.* 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 Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2015;
2. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* Oxford University Press; 2017;**19**:665–94.
3. Gourraud J-B, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;**110**:188–95.
4. Therasse D, Sacher F, Babuty D, Mabo P, Mansourati J, Kyndt F, *et al.* Value of the sodium-channel blocker challenge in Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2017;**245**:178–80.
5. Therasse D, Sacher F, Petit B, Babuty D, Mabo P, Martins R, *et al.* Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity. *Heart Rhythm* 2017;**14**:1442–8.
6. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud J-B, Lindenbaum P, Bonnaud S, Portero V, *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.
7. Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological Therapy in Brugada Syndrome. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2018;**7**:135–42.
8. Vitali Serdoz L, Rittger H, Furlanello F, Bastian D. Quinidine-A legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacol Res* 2019;**144**:257–63.
9. Andorin A, Gourraud J-B, Mansourati J, Fouchard S, Marec H le, Maury P, *et al.* The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm* 2017;**14**:1147–54.
10. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, Glick A, Viskin S. Management of Brugada Syndrome: Thirty-Three-Year Experience Using Electrophysiologically Guided Therapy With Class 1A Antiarrhythmic Drugs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:1393–402.
11. Leshem E, Rahkovich M, Mazo A, Suleiman M, Blich M, Laish-Farkash A, *et al.* Arrhythmic Events in Brugada Syndrome: A Nationwide Israeli Survey of the Clinical Characteristics, Treatment; and Long-Term Follow-up (ISRABRU-VF). *Isr Med Assoc J IMAJ* 2018;**20**:269–76.
12. Andorin A, Behr ER, Denjoy I, Crotti L, Dagradi F, Jesel L, *et al.* Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1274–82.
13. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, *et al.* Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:1373–81.
14. Pappone C, Ciconte G, Manguso F, Vicedomini G, Mecarocci V, Conti M, *et al.* Assessing the Malignant Ventricular Arrhythmic Substrate in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1631–46.

15. Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, Nogami A, Cheniti G, Duchateau J, *et al.* Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization Syndrome. *Circulation* 2019;**140**:1477–90.
16. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, *et al.* Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:785–91.
17. Gonzalez Corcia MC, Sieira J, Pappaert G, Asmundis C de, Chierchia GB, La Meir M, *et al.* Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:148–57.
18. Milman A, Andorin A, Gourraud J-B, Postema PG, Sacher F, Mabo P, *et al.* Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: Data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome. *Heart Rhythm* 2018;
19. Dereci A, Yap S-C, Schinkel AFL. Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:141–8.
20. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy P-PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, *et al.* Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med* 2020;**383**:526–36.
21. Kuschyk J, Müller-Leisse J, Duncker D, Tülümen E, Fastenrath F, Fastner C, *et al.* Comparison of transvenous vs subcutaneous defibrillator therapy in patients with cardiac arrhythmia syndromes and genetic cardiomyopathies. *Int J Cardiol* 2020;
22. Mizusawa Y, Morita H, Adler A, Havakuk O, Thollet A, Maury P, *et al.* Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1515–20.
23. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, Andorin A, Champagne J, Postema PG, *et al.* Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm* 2018;**15**:1394–401.
24. Espinosa Á, Ripollés-Melchor J, Brugada R, Campuzano Ó, Sarquella-Brugada G, Abad-Motos A, *et al.* Brugada Syndrome: anesthetic considerations and management algorithm. *Minerva Anestesiol* 2019;**85**:173–88.
25. Mascia G, Arbelo E, Hernandez-Ojeda J, Solimene F, Brugada R, Brugada J. Brugada Syndrome and Exercise Practice: Current Knowledge, Shortcomings and Open Questions. *Int J Sports Med* 2017;**38**:e2.
26. Romero D, Behar N, Petit B, Probst V, Sacher F, Mabo P, *et al.* Dynamic changes in ventricular depolarization during exercise in patients with Brugada syndrome. *PLoS One* 2020;**15**:e0229078.
27. Rodríguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, Leysen E, Sieira JA, Namdar M, *et al.* The clinical significance of pregnancy in Brugada syndrome. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed* 2014;**67**:176–80.
28. Sieira J, Conte G, Ciconte G, Asmundis C de, Chierchia G-B, Baltogiannis G, *et al.* Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:777–84.
29. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, *et al.* Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation* 2016;**133**:622–30.
30. Calò L, Giustetto C, Martino A, Sciarra L, Cerrato N, Marziali M, *et al.* A New Electrocardiographic Marker of Sudden Death in Brugada Syndrome: The S-Wave in Lead I. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1427–40.

31. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, *et al.* The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2017;**14**:1131–7.
32. Rattanawong P, Riangwiwat T, Prasitlumkum N, Limpruttidham N, Kanjanahattakij N, Chongsathidkiet P, *et al.* Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc* 2018;**23**:e12507.
33. Georgopoulos S, Letsas KP, Liu T, Kalafateli M, Korantzopoulos P, Bürkle G, *et al.* A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2018;**20**:134–9.
34. Delise P, Probst V, Allocca G, Sitta N, Sciarra L, Brugada J, *et al.* Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2018;**20**:f77–85.
35. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1046–59.
36. Michowitz Y, Milman A, Andorin A, Sarquella-Brugada G, Gonzalez Corcia MC, Gourraud J-B, *et al.* Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1756–65.
37. Arnaud M, Berthome P, Tixier R, Briand J, Geoffroy O, Le Guillou X, *et al.* Number of electrocardiogram leads in the diagnosis of spontaneous Brugada syndrome. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;**113**:152–8.