

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de PEDIATRIE

par

Florence MYCINSKI

Présentée et soutenue publiquement le 12 JUIN 2023

**DEVENIR DES BLOCS ATRIOVENTRICULAIRES ISOLES NON IMMUNS
DIAGNOSTIQUES *IN UTERO* OU DANS L'ENFANCE : UNE ETUDE
MULTICENTRIQUE.**

Président :
Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Alban BARUTEAU

Membres du jury :
Monsieur le Professeur Vincent PROBST
Monsieur le Docteur Bruno LEFORT

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de PEDIATRIE

par

Florence MYCINSKI

Présentée et soutenue publiquement le 12 JUIN 2023

DEVENIR DES BLOCS ATRIOVENTRICULAIRES ISOLES NON IMMUNS DIAGNOSTIQUES *IN UTERO* OU DANS L'ENFANCE : UNE ETUDE MULTICENTRIQUE

Président :
Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Alban BARUTEAU

Membres du jury :
Monsieur le Professeur Vincent PROBST
Monsieur le Docteur Bruno LEFORT

REMERCIEMENTS

L'achèvement de cette thèse et de ces années d'études procurent une certaine satisfaction, néanmoins, ce travail m'a permis de comprendre certaines difficultés de la recherche et n'aurait pas pu être possible sans certaines personnes.

A Monsieur le **Professeur Alban Baruteau**, mon directeur de thèse sans qui ce travail n'aurait pu aboutir. Merci de m'avoir confié ce sujet qui m'aura demandé du temps, de la patience et un certain nombre de déplacements. Merci pour ton encadrement dans le cadre de la cardiologie pédiatrie et de m'avoir aidé très tôt dans mon internat dans la construction de ma future vie professionnelle. Merci de m'avoir donnée l'opportunité d'aller en stage 6 mois à Necker ce qui est fut une expérience fatigante mais très riche. Merci pour ta détermination à toute épreuve qui est exemple.

A Monsieur le **Professeur Cyril Flamant**, merci d'avoir accepté d'être le Président de jury. Merci pour votre accueil, votre gentillesse, votre patience et votre bienveillance. Merci pour l'exemple que vous nous donnez tant sur vos capacités de travail, de votre disponibilité, de votre bienveillance mais aussi de l'intérêt que vous avez pour les internes. Pour finir, merci des conseils que vous m'avez donné tout au long de mon internat, pour me permettre un épanouissement professionnel mais aussi personnel. Un très grand merci de ce que vous faites pour nous, vous rendez notre internat très serein et chaleureux.

A Monsieur le **Professeur Vincent Probst** qui a accepté d'être membre du jury et qui m'a aidé à rédiger et corriger le consensus sur le BAV pour la filière CARDIOGEN ainsi que dans le cadre de mon Master 2.

A Monsieur le **Docteur Bruno Lefort** qui a accepté d'être membre du jury de cette thèse.

A **Béatrice Guyomarch** pour son aide très précieuse, sa gentillesse et sa patience dans le cadre des analyses statistiques.

Je remercie également les différents praticiens m'ayant permis de faire ce recueil donné dans les centres hospitaliers et les cabinets libéraux. Je remercie aussi les familles ayant participé à l'étude sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé

A mes parents et mes frères, à qui je dois beaucoup, merci pour vos encouragements sans faille durant toutes ces années qui m'ont permis d'en arriver là. Ce paragraphe ne suffira pas pour exprimer tous ce que je vous dois.

Un grand merci à Cyprien/Pipou, pour tout le temps que tu as passé à corriger mes fautes de français et ton aide précieuse pendant ma PACES. Merci de ton soutien pendant toutes ces années et particulièrement en première et sixième année où tu prenais le temps de me téléphoner pour savoir comment j'allais alors que tu détestes cela. Tu m'avais dit que tu ferais la passerelle pour médecine pour qu'on soit dans la même promo mais ça y est, on ne pourra plus être dans la même promo, je t'ai enfin dépassé !!

Merci à Quentin (je t'aurais ton surnom) qui a toujours essayé de me divertir avant les examens pour lesquels je pouvais me rendre malade, merci pour tes nombreux encouragements avant chaque examen, merci pour ton aide et ta capacité à relativiser dans les échecs. Merci aux deux d'avoir toujours cru en moi malgré mon accent Ch'ti en rentrant d'Hénin Beaumont, ouf j'ai a priori perdu mon accent !

Un très grand merci à mes parents, qui m'ont donc permis de vivre dans un premier temps ma passion pour la gym en me conduisant chaque semaine à 6h30 du matin à Hénin Beaumont pour aller à l'internat pour pratiquer la gym en sport étude. Ce fut des années fantastiques qui m'ont permis de vivre ma passion, apprendre le travail, la persévérance et l'exigence. Ensuite, pendant les études secondaires vous avez toujours fait attention à moi en s'assurant que tout se passer pour le mieux, en m'encourageant tout au long de ces années et d'essayer de me faire relativiser quand tout ne fonctionnait pas comme je le souhaitais.

A toi, Papa, de m'avoir aidé pour l'anatomie, merci pour les repas du mercredi qui me permettaient de me changer les idées, pour les promenades à vélo qui m'ont permises de me vider l'esprit.

A toi, maman, merci de m'avoir conduit chaque lundi matin à l'internat pour vivre ma passion en prenant du temps sur ton travail, merci de prendre soins de moi et de m'avoir soutenu dans ce long périple

Merci à vous pour l'éducation que vous nous avez donné et de nous avoir donné cette soif d'apprendre et de découvrir.

A mes neveux et nièces, Alix, Almah et Amos pour votre insouciance et votre joie de vivre (ainsi que vos bêtises) qui me rappellent pourquoi j'ai choisi la pédiatrie.

Merci à Marion et Léa, j'ai de la chance d'avoir de chouettes belles-sœurs qui aiment rigoler et discuter.

A Mano qui prend m'envoie des messages, des lettres régulièrement et qui essaie de m'instruire depuis toute petite avec ses lectures !!

Au reste de ma famille qui prend toujours de mes nouvelles.

A ma tante Jo et mes grands-parents qui auraient probablement été heureux et fières de voir ce travail accompli.

A Matthieu, mon fiancé, merci pour ton soutien, ta venue à Nantes après ces 6 années dans le Nord, merci pour tous les sacrifices que tu as fait pour ces études longues. Merci pour ta patience (car il en faut) pour me supporter, merci pour ta tendresse et ton réconfort. Merci d'avancer à mes côtés, le meilleur reste à venir ...

A mes amies de Lille de médecine qui ont été et sont toujours présentes pour les moments forts depuis la deuxième années (10 ans déjà...). Merci à Pop, Razmo, Anne-Chou, Juw, Mimouche et Bertouille. Merci à vous pour toutes ces vacances, ces soirées et les événements de « vieux » que l'on peut partager désormais.

Un merci tout particulier à Razmo pour ton soutien pendant l'externat et toutes les rigolades de notre collocation. Un merci tout particulier pour tes spécialités culinaires qui me manquent chaque jour !

A Pop en particulier pour toutes ces années mais aussi ces 6 mois à Paris sans qui le semestre aurait été plus long.

A Julia pour ta sympathie exemplaire, ta discrétion et tes conseils en dermatologie ou j'ai quelques lacunes ...

A Aude, avoir toujours présente depuis le baby gym malgré la distance et tes occupations professionnelles et personnelles, tu es un exemple de vie.

A Soso, cette si belle personne rencontrée au Lycée lors de mon retour dans le Boulonnais après ces 3 années. Merci de m'avoir accueilli, désormais, merci pour tes conseils si pertinents et réfléchis et ta disponibilité quand je galère en informatique ... Merci à toi d'avoir toujours cru en moi-même, même si la médecine n'est pas ta passion, merci de tous les messages que tu as pu m'envoyer pendant toutes ces années. Merci d'avoir toujours essayé de m'aider (en faisant la déco, nos faire-parts ou mon CV). Merci pour tous les fous rires à tes côtés et pour ta disponibilité à toutes épreuves malgré l'arrivée de Lou.

Aux amis de « la ride » tant d'hiver que d'été qui se reconnaîtront, merci pour les grandes marrades à vos côtés et les bons BBQ de l'été et votre compréhension sur mes indisponibilités. Merci pour les cascades et tous les bons souvenirs qui vont avec.

A la promo 2018 de pédiatrie de Nantes pour votre bonne humeur et les repas qu'on a pu faire, pour apprendre à se connaître. A Orlane si humble mais si compétente, pour toutes nos sorties sportives et nos discussions de prise en charge autour d'un café et à refaire le monde. A Keke pour toutes ces soirées et ces gardes où on a bien rigolé, merci pour ton soutien et tes conseils avisés en pédiatrie générale où je ne suis pas une flèche.

Aux internes de pédiatrie de Nantes que j'ai pu rencontrer mais aussi aux internes devenus chefs depuis.

Aux internes rencontrés lors de mes différents stages en pédiatrie mais aussi en cardiologie adulte, ce qui m'a permis d'apprécier mon internant nantais.

A l'équipe d'internes de Necker qui a pris le temps de m'aider avec tous ces nouveaux logiciels et m'a aidé à affronter la vie parisienne qui n'était pas facile pour une provinciale.

A mes amis nantais, Marion, Robin, Aurélie et Tristan pour les soirées jeux de sociétés et les soirées bouffes mais aussi nos virés à la plage.

Aux amis Enedis de Matthieu qui me permettent de m'évader de la médecine et de bien rigoler au cours des soirées et des week end.

A tous les chefs que j'ai rencontrés lors de mes différents stages, merci pour le temps que vous m'avez consacré pour me former, me conseiller, m'écouter et vos conseils avisés lors de mon internat. Un merci tout particulier à Alban, Cyril, aux PH de néonatalogie, aux PH de cardiologie pédiatrique qui m'ont permis de me construire et d'envisager une vie professionnelle dans le domaine de la cardiologie pédiatrique et de la néonatalogie.

A Marine, Maha et Said qui m'ont initié à la cardiologie-pédiatrique et qui m'ont donné envie de faire cela. Merci pour ces longues heures de discussion pour essayer de m'expliquer la physiologie que je ne comprenais pas. Merci à Marine pour sa compagnie lors de mon master 2 et les pauses café, merci pour ta patience à essayer de relire mes diapos ou à répondre à mes questions.

Aux équipes infirmières, auxiliaires, kinés, secrétaires avec qui j'ai eu la chance de travailler.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	8
INTRODUCTION.....	9
A. BLOC ATRIOVENTRICULAIRE	9
1. Définition et diagnostic.....	9
2. Définition du BAV congénital et de l'enfance.....	11
B. OBJECTIFS.....	12
ARTICLE EN COURS DE PUBLICATION	13
FIGURES AND TABLES	24
CONCLUSION ET DISCUSSION.....	37
A. CONCLUSION	37
B. FORCES ET LIMITES	38
C. PERSPECTIVES	39
1. Clinique.....	39
2. Génétique.....	39
BIBLIOGRAPHIE	41
ANNEXES	43
A. Annexe 1 : Consensus d'expert filière CARDIOGEN	43

INTRODUCTION

A. BLOC ATRIOVENTRICULAIRE

1. Définition et diagnostic

Le bloc atrioventriculaire (BAV) est une altération de la propagation du potentiel d'action sur la voie nodo-hissienne, qui expose à un risque de mort subite. Le système de conduction cardiaque (SCC) humain peut être l'objet d'atteintes ayant pour effet d'altérer la genèse du potentiel d'action, sa propagation ou ces deux processus à la fois (1). Ces troubles résultent le plus souvent de pathologies acquises telles qu'un infarctus du myocarde, une dégénérescence fibroscléreuse liée à l'âge, des complications secondaires à une intervention chirurgicale ou une intoxication médicamenteuse. Rares sont les troubles de conduction d'origine indéterminée découverts pendant l'enfance. Néanmoins, il paraît intéressant de s'interroger sur le pronostic de ce type de BAV ainsi que son rôle et son éventuelle hérédité.

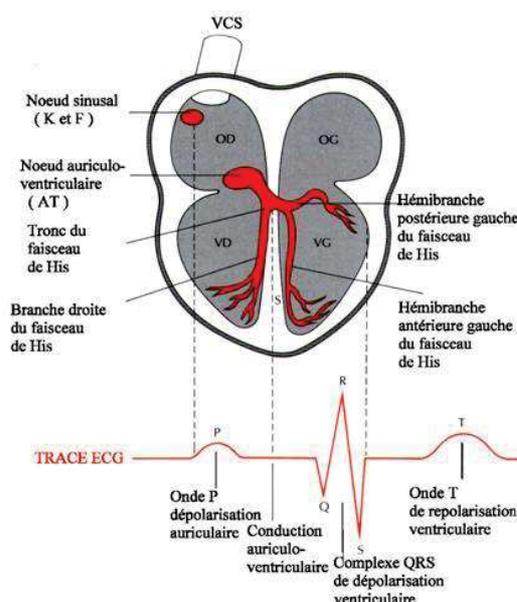


Figure 1 : Tissu de conduction cardiaque

L'activité électrique naît du nœud sinusal puis se propage au nœud atrioventriculaire. L'influx est ensuite transmis au faisceau de His. Modifié d'après http://www.cardiologie-clairval.com/activites/cardiologie_interventionnelle/eep-exploration-electrophysiologique/

Le BAV est diagnostiqué par l'électrocardiogramme (ECG), il se caractérise par des anomalies de l'espace « PR » sur cet enregistrement en post-natal. L'onde P correspond à la dépolérisation atriale et le segment QRS correspond à la dépolérisation ventriculaire (Figure 1). Néanmoins, il est possible de dépister des BAV dès la période *in utero* par des méthodes doppler, permettant de

diagnostiquer des BAV fœtaux suprahissiens quand le PR est supérieur à 150 millisecondes (valeur qui varie selon le terme de la grossesse)

Quant au BAV complet, il entraîne généralement une bradycardie fœtale avec une fréquence atriale supérieure à la fréquence ventriculaire.

Le BAV est d'autant plus grave qu'il est infranodal, c'est-à-dire bas situé sur le système de conduction puisque le rythme d'échappement sera d'autant plus lent que le foyer secondaire sera bas situé. On peut donc opposer les BAV de bas grade qui engagent très rarement le pronostic vital car le trouble de conduction est supra nodal, aux BAV de haut grade qui peuvent engager le pronostic car le rythme d'échappement est bas. Les BAV de bas grade comprennent les BAV 1 et BAV 2 Mobitz 1. Le BAV de type 1 correspond à un allongement fixe de l'espace PR supérieur à 200 ms chez l'adulte mais celui-ci varie en fonction de l'âge chez l'enfant (2,3). Le BAV 2 Mobitz 1 correspond à un allongement progressif de l'espace PR jusqu'à ce qu'il y ait une onde P bloquée (Figure 2). Parmi les BAV de haut grade, le plus grave est le BAV 3 correspondant à une dissociation complète de l'activité atriale et ventriculaire.

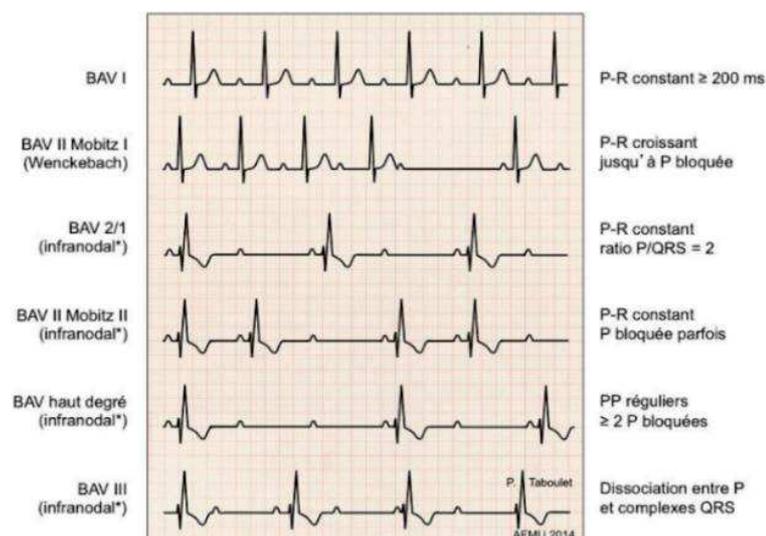


Figure 2 : Différents types de BAV

Représentation des différents types de BAV. En haut, le BAV I avec un espace PR > 200 ms. Puis le BAV2M1 qui correspond à un allongement progressif de l'espace PR jusqu'à une onde P bloquée. Les BAV de haut grade sont ensuite représentés avec le BAV2M2 et BAV 3. Modifié de <https://www.semanticscholar.org/paper/>

Les troubles de conduction touchent principalement la personne âgée et sont le plus souvent, progressifs ; néanmoins, ils peuvent aussi toucher les enfants, dans ce cas on parle de BAV congénital et de l'enfance.

2. Définition du BAV congénital et de l'enfance

Le BAV congénital est par définition découvert soit *in utero* soit avant un mois de vie. S'il est découvert entre 1 mois de vie et l'âge de 18 ans, il est défini comme le BAV de l'enfance (4,5,6). Le BAV congénital a une prévalence de 1/15 000 à 20 000 naissances (2,7).

De nombreux facteurs sont impliqués dans les BAV congénitaux, ces facteurs peuvent être maternels comme fœtaux. La physiopathologie du BAV, en particulier lorsqu'il survient *in utero* ou au cours de l'enfance, est hétérogène et complexe. On distingue les BAV secondaires ou acquis des BAV primaires ou isolés non immuns.

Les caractéristiques des BAV d'étiologie secondaire, en particulier des BAV immunologiques, des BAV malformatifs, des BAV infectieux et des BAV métaboliques ont été largement étudiées par de nombreuses équipes et des mises à jour récentes spécifiques sont disponibles dans la littérature médicale (10,11). La cause prédominante est la cause immunologique qui représente 80 à 90% de ce type de BAV. C'est la conséquence du transfert des anticorps anti-SSA et anti-SSB au fœtus provoquant une calcification du nœud atrioventriculaire et donc des troubles de conduction. C'est un BAV de très mauvais pronostic avec des complications à type de cardiomyopathie dilatée et de fibrose endomyocardique, ce qui engendre un nombre de décès conséquent (30%) (2).

En revanche, compte-tenu de sa très faible prévalence, l'histoire naturelle et l'origine du BAV « idiopathique » de l'enfant sont quant à elles mal connues. Les patients ayant un BAV isolé non immun présenteraient un profil évolutif distinct de celui des BAV immunologiques (8).

Le BAV congénital ou de l'enfance isolé non immun définit une pathologie dont l'origine est inconnue, avec absence d'anticorps maternels, d'anomalie structurelle apparente ou d'autres causes manifestes de BAV notamment génétiques dans le cadre d'un syndrome. La prévalence de ce type de BAV est de 1/200 000. Peu d'auteurs se sont intéressés à ce type de BAV en dehors d'une cohorte nationale française dirigée par A. Baruteau *et al* (9). On sait maintenant que certaines formes sont héréditaires et à ce jour des variations pathogènes ont été décrites dans quelques gènes impliqués dans le développement des voies de conduction ou dans la propagation de l'influx électrique au sein du système cardionecteur.

Cependant, si l'existence de troubles de conduction héréditaires chez l'enfant est connue de longue date, le devenir à long terme de ces enfants présentant un BAV isolé non immun est peu étudié principalement du fait de la faible prévalence de ce phénotype dans la population pédiatrique.

B. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude est d'étudier les complications cliniques, échographiques et rythmiques à court, moyen et long terme mais aussi la mortalité au cours du suivi des enfants présentant un BAV isolé non immun.

Dans ce cadre, nous avons complété la cohorte existante datant de 2012. Cette nouvelle cohorte inclut des patients ayant un BAV isolé non immun découvert *in utero* et jusqu'à l'âge de 18 ans et nés entre 1980 et 2022 sur le territoire français.

ARTICLE EN COURS DE PUBLICATION

Late outcome of congenital and childhood non-immune, isolated atrioventricular block: a French nationwide retrospective cohort study

Florence Mycinski, MSc^{1,2}, Victor Waldmann, MD, PhD^{3,4}, Alice Maltret, MD⁵, Marie Wilkin, MSc⁶, Guy Vaksman, MD⁷, Jean-Benoit Thambo, MD, PhD^{8,9}, Claire Galoin Bertail, MD¹⁰, Gilles Bosser, MD, PhD¹¹, Céline Grunenwald Gronier, MD², Grégoire De La Villeon, MD¹², Bruno Lefort, MD, PhD¹³ Sylvie Falcon-Eicher, MD¹⁴, Mathias Lachaud, MD¹⁵, François Godart, MD, PhD¹⁷, Raphael Martins, MD, PhD¹⁸, Claire Dauphin, MD¹⁹, Hervé Joly, MD²⁰, Isabelle Durand, MD²¹, Clément Karsenty, MD²³, Guillaume Deverrière, MD²³, Pierre Mauran, MD, PhD²⁴, Bérandère Urbina-Hiel, MD²⁵, Cécile Pascal, MD²⁶, Adeline Basquin, MD²⁷, Laure Ponthier, MD²⁸, Karim Jamal-Bey, MD²⁹, Béatrice Guyomarch, MSc^{3,29}, Caroline Ovaert, MD, PhD⁷, Jean-Jacques Schott, PhD², Damien Bonnet, MD, PhD^{3,4}, Vincent Probst, MD, PhD^{2,30,31}, Alban-Elouen Baruteau, MD, PhD^{1-2, 32, 33}

Authors' affiliations:

¹Nantes University, CHU Nantes, Department of Pediatric Cardiology and Pediatric Cardiac Surgery, FHU PreciCare, Nantes, France;

²Nantes University, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, Nantes, France;

³Paris University, APHP, M3C Necker, Department of Congenital and Pediatric Cardiology, Paris, France;

⁴Paris University, European George Pompidou Hospital, Department of Cardiology, Paris, France;

⁵Paris University, Marie Lannelongue Hospital, Pediatric and Congenital Cardiology, Paris, France;

⁶Marseille University, CHU Marseille, Pediatric and Congenital Cardiology, Marseille, France;

⁷Private Hospital La Louvière, Pediatric Cardiology, Lille, France;

⁸Bordeaux University, CHU Bordeaux, Department of Pediatric and Adult Congenital Cardiology, Pessac, France;

⁹Bordeaux University, CHU Bordeaux, INSERM, Centre de Recherche Cardio-Thoracique, U1045, Pessac, France ;

¹⁰Lyon University, CHU Lyon, Department of Pediatric Cardiology, Lyon, France;

¹¹Nancy University, CHU Nancy, Department of Pediatric Cardiology, Vandoeuvre-lès-Nancy, France;

¹²Montpellier University, CHU Montpellier, Department of Paediatric Cardiology, M3C, Montpellier, France;

¹³Tours University, CHU Tours, INSERM UMR 1069, Department of Pediatric Cardiology, Tours, France;

¹⁴Dijon University, CHU Dijon, Department of Pediatric Cardiology, France;

¹⁵Grenoble University, CHU Grenoble, Department of Pediatric Cardiology, France;

¹⁶Lille University, CHU Lille, Department of Pediatric Cardiology, France;

¹⁷Rennes University, CHU Rennes, UMR 1099, CHU Rennes, France;

¹⁸Clermont Ferrand University, CHU Clermont Ferrand, Department of Pediatric Cardiology, Clermont Ferrand, France;

¹⁹Department of Paediatric Cardiology, Ecully, France;

²⁰Rouen University, CHU Rouen, Department of Paediatrics, Rouen, France;

²¹Toulouse University, CHU de Toulouse, Pediatric Cardiology Unit, Children Hospital, Toulouse, France;

²²Brest University, CHU Brest, Department of Pediatric Cardiology, Brest, France;

²³Reims University, CHU de Reims, Department of Paediatric and Congenital Cardiology, M3C, Reims, France;

²⁴Amiens University, CHU Amiens, Department of Pediatric Cardiology, M3C, Amiens, France;

²⁵Private Hospital Confluent, Department of Pediatric Cardiology, Nantes, France;

²⁶Rennes University, CHU Rennes, Department of Pediatric Cardiology, Rennes, France;

²⁷Limoges University, CHU Limoges, Pediatric Intensive Care Department, Limoges, France;

²⁸La Reunion University, CHU La Réunion, Division of Pediatrics, La Reunion, France;

²⁹CHU Nantes, Plateforme de Methodologie et Biostatistique, F-44000 Nantes, France ;

³⁰Nantes University, CHU Nantes, Department of Cardiology, Nantes, F-44000 Nantes, France;

³¹European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart-ERN GUARD Heart;

³²Nantes University, CHU Nantes, INSERM, CIC FEA 1413, F-44000 Nantes, France;

³³Nantes University, INRAE, UMR 1280, PhAN, F-44000 Nantes, France.

Address for correspondence:

Professeur Alban-Elouen BARUTEAU

Département médico-chirurgical de cardiologie pédiatrique et congénitale

Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

7 quai Moncoussu

44093 Nantes cedex 01

France

Tel: +33 240 087 742

Fax: +33 240 087 873

Email: albanelouen.baruteau@chu-nantes.fr

Background and aim: Congenital and childhood idiopathic atrioventricular block (AVB) are diagnosed *in utero* or up to 18 years old. Their natural history has been poorly studied but a first study including 141 children from 1980 to 2009 has shown a good prognosis with very few complications.

Our aim was to complete this cohort and study the prognosis of these children with congenital or childhood idiopathic AVB.

Methods: We retrospectively studied children with idiopathic AVB born between 1980 and 2022 with a diagnosis from *in utero* to the age of 18 years in 29 French medical centers and studied the clinical, rhythmic and echogenic complications during follow-up.

Results: We included 385 children with idiopathic AVB: 34 were congenital, 351 had a childhood AVB. Children with structural heart disease, infective or immunologic (maternal antibodies) induced AVB were excluded. Atrioventricular block was asymptomatic in 311 (81%) and complete in 263 (68.3%) patients at diagnosis. There was a progression to complete AVB in 70% of patients with incomplete AVB. The median age at pacemaker implantation was 5 years [2.0;10.0] for the whole series; it was 1.2 month [1.2;12] in case of congenital AVB and 6 years [3;11] in case of childhood AVB. Indication for pacemaker implantation was prophylactic in 203 children (71%). During this follow-up, it was noted that cardiac stimulation methods have evolved with many more dual-chamber and epicardial pacemakers being implanted than in 1980. 3 patients have a regression of their conduction disorder and normalization of cardiac conduction. During the median follow up of 10 [5;17] years, no patient died, developed endomyocardic fibrosis or developed dilated cardiomyopathy.

Conclusion: In this large French national retrospective study, long-term outcome of congenital or childhood AVB was excellent and confirms the very good prognosis of this type of AVB on a larger cohort, with a longer follow-up. Indeed, no patient died, developed endomyocardic fibrosis or dilated cardiomyopathy with or without pacemaker implantation. However, the majority of children required pacemaker implantation during their follow-up, albeit often as a prophylactic measure.

Keywords: non immune, isolated, atrioventricular block, pediatric electrocardiology.

INTRODUCTION

Non-immune, isolated atrioventricular block (AVB) diagnosed *in utero* or early childhood is a very scarce electrocardiographic finding, associated with a risk of sudden death in the absence of cardiac pacing (1,2). Isolated AVBs occur in structurally normal hearts with an estimated prevalence of 1 per 15.000-20.000 live births; 90-99% of those diagnosed before 6 months of age are due to the transplacental passage of maternal anti-Ro/SSA or anti-La/SSB antibodies and subsequent inflammation and fibrosis of the atrioventricular node leading to irreversible complete heart block (3–5). Very rarely, AVB of unknown etiology may be diagnosed during childhood, in the absence of maternal antibodies, congenital heart disease, myocarditis, neuromuscular disorder or any other overt cause. Long-term outcomes in young patients with AVB of unknown etiology is unclear, since contradictory results have been reported from large series (6,7). We herein aimed at clarifying late outcomes associated with this rare form of AVB in the young.

MATERIALS/METHODS

Study design. A multicenter, nationwide, retrospective cohort study was conducted in 29 French tertiary hospitals from January 1980 to December 2022. Institutional review board was obtained and all patients or legal guardians granted their informed consent to be included in the database. Patients were identified using the diagnosis database of the French hospitals' national coding system. All patients <18 years of age diagnosed with an isolated (i.e. structurally normal heart), non-immune AVB of any type and of unknown etiology, were eligible for the study. Patients with positive maternal anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB antibodies, congenital heart disease, postoperative heart block, myocarditis, neuromuscular disorder, metabolic disease or pharmacotherapy that the mother or child were following that may have contributed to the conduction abnormalities were excluded. Since (a) 9% of mothers who are sero-negative at the time of fetal diagnosis later become sero-positive (8), and (b) once they are detected, the antibodies remain permanently in the maternal serum (9,10), the mothers of all patients included in this study systematically underwent at the time of inclusion, a screening for antibodies to soluble nuclear antigens 48 kDa SSB/La, 52 kDa SSA/Ro, and 60 kDa SSA/Ro, using previously described high-sensitivity, quantitative radioligand assays (11). Patients without a baseline electrocardiogram (ECG) and/or with an unknown maternal serology were excluded from the analysis.

Definitions. AVB was classified as congenital if it was diagnosed *in utero*, at birth or during the first month of life, vs. childhood AVB if diagnosed between the first month and 18 years old.(6) Atrioventricular and intraventricular conduction abnormalities were classified according to age using the definitions or international practice guidelines.(2,12–14) Considered cut-off values are

summarized in Supplementary data #1. According to current guidelines, dilated cardiomyopathy (DCM) was defined as left ventricular dilatation with a left ventricular end-diastolic diameter greater than two standard deviations (Z-scores greater than +2), and left ventricular systolic dysfunction with a shortening fraction <25% on two-dimensional transthoracic echocardiogram. (15)

Clinical investigations and follow-up. In all patients, demographic data, personal and family history, mode of presentation, ECGs, echocardiography, treatment and major cardiac events (MCEs) throughout follow-up were ascertained. In case of device implantation, pacemaker type and mode of pacing were noted as well as device-related complications. All children underwent at least one ambulatory follow-up visit per year with a pediatric cardiologist for surveillance of their clinical status, ECG and echocardiography. Standard 12-lead electrocardiograms (ECG) were recorded in all patients at both times of diagnosis and pacemaker implantation, or at last follow-up in non-paced patients. All ECGs were analyzed by two blinded investigators as previously described.(6) Some patients have their date of diagnosis and last follow-up in the same year, that's why they couldn't be counted in the survival curves but included in the raw data.

Statistical analysis. Categorical variables were presented as counts and percentages and continuous data as mean (\pm standard deviation) or median [25th;75th]. Chi-square and Fisher exact tests were performed to compare groups. The Kaplan-Meier method estimator was used to assess the time before progression in complete AVB (time between diagnosis and last follow-up) and the time before pacemaker implantation. Cox proportional hazards regressions were used to analyze predictive factors, among baseline characteristics, on pacemaker implantation. A two-sided P-value <0,05 was considered statistically significant. Data were analyzed with the SAS packages (SAS Institute Inc version 9.4, Cary, NC, USA).

RESULTS

A total of 385 unrelated children [192 boys, (49.9%)] were eligible for the study.

Baseline clinical characteristics

Age at diagnosis. The median age at the time of diagnosis was 3.0 [1.0;6.0] years ranging from *in utero* up to 18 years. Congenital AVB was diagnosed in 34 (8.8%), and childhood AVB in 351 (91.2%) patients. Congenital AVB was diagnosed *in utero* in 22 patients (5.7%), at a mean gestational age of 32.5 [28.0;37.0] weeks, whilst 12 (3.1%) were diagnosed at birth or during the first month of life. Childhood AVB was diagnosed during the first year of life in 42 children (10.9%), between 1 and 5 years of age in 192 (49.9%), between 5 and 10 years of age in 66 (17.1%)

and after 10 years of age in 51 (13.2%). The diagnosis was made before 5 years of age in 268 cases (69.6%) (Figure 1).

Clinical presentation at diagnosis. Most of the patients (80.8%) were asymptomatic at diagnosis, the AVB being identified after the detection of bradycardia in 191 (61.4%), heart murmur in 87 (28.0%) or both in 33 (10.6%). AVB was diagnosed in 74 (19.2%) symptomatic children, who presented with syncope in 39 (10.1%), heart failure in 17 (4.4%) or fatigue in 30 (7.8%); in 1 child, the AVB was revealed by aborted cardiac arrest.

Family history and parental ECG screening

A family history of unexplained syncope, sudden death, known cardiac conduction disorders and/or pacemaker implantation before 50 years of age, was found in 2 (0.5%), 6 (1.6%) and 10 (2.6%), respectively. One consanguineous marriage between the parents of an affected children was noticed. All parents were asymptomatic and in sinus rhythm except for one 56-year-old father with undetected complete AVB. Of the 204 parents who underwent an ECG screening, cardiac conduction abnormalities were found in 78 (38.2%), including long PR interval (14.2%), complete AVB (0.5%), complete or incomplete right bundle branch block (30.9%) and complete or incomplete left bundle branch block (2.5%); 19 parents (9.3%) had prolonged corrected QT interval.

Cardiac conduction disturbances

Conduction disturbances at the time of diagnosis. Complete AVB was diagnosed in 263 (68.3%) patients, including 21 (8.0%) with congenital AVB and 242 (92.0%) with childhood AVB. (Table 1) Incomplete AVB was diagnosed in 122 (31.7%), including 13 patients with congenital (10.7%) and 109 patients with childhood AVB (89.3%), ranging from first-degree AVB (33 patients, 27.0%), to type I second degree AVB (35 patients, 28.7%), to type II second degree AVB (54 patients, 44.3 %). In the 26 (6.8%) patients whose QRS complex were wide, the intraventricular conduction morphology was complete LBBB in 9, left posterior fascicular block in 6, complete RBBB in 9, complete LBBB in 1 and a combination of RBBB and left anterior fascicular block in 3.

Progression of conduction disturbances. Median follow-up time was 10 [5;17] years. Of the 255 patients who presented with a complete AVB at the time of diagnosis, 35 (13.7%) were paroxysmal, complete AVB and 24 (69%) of those progressed to permanent complete AVB within a median of 11 years [5;16.5]. Incomplete (first- or second-degree AVB) progressed to permanent, complete AVB within a median of 12 [7;17] years in 82 of 117 patients (70.0%). (Figure 2)

Regression of conduction disturbances. Of the 255 complete AVB patients at diagnosis, 7 regressed, either to a 2/1 AVB in 4 patients or even to AV conduction normalization in 3 patients (see ECG in Figure 3). These 3 patients whose AV conduction normalized, presented with symptomatic, complete permanent AVB at 3 days of life, 3 years and 6 years of age, respectively, conduction impairment spontaneously regressed over time up to either type I AVB (in 1 patient, after 25 years of follow-up) or normal atrioventricular conduction (in 2 patients, after 13 and 17 years of follow-up, respectively). All 3 patients were permanently paced with no lost to follow-up; pacemaker removal has been performed in 1 and is currently being considered in the 2 others (Table 2). 4 other patients have regression of an AVB but to a lesser extent (see ECG in Figure 4). The first was diagnosed with BAV 2/1 at the age of 6 months with evidence of TBX5 mutation which is in 2022 in junctional rhythm with a frequency of 55/min after 12 years of follow up. The second was diagnosed at 12 years old with a 2/1 AVB and after 14 years follow-up, the AVB seems to regress to first degree. The third is a child diagnosed at 3 months of age with a complete paroxysmal AVB which led to PM implantation at the age of 2 years following a syncope. After 8 years, the AVB seems to be regressive, this one is of the first degree. The last one was diagnosed at the age of 6 years with AVB 3/1 and with indication of pacemaker at the age of 6 years for syncope, after a follow-up of 6 years, this child presented only first degree AVB.

Pacemaker implantation

Age at pacemaker implantation. During the follow-up, 286 (74.3%) had received a permanent pacemaker, implanted during the first year of life in (13.3% [9.8%:16.6%]) and before 10 years of age in (55.6% [50.1%;60.5%]) children. The median age at pacemaker implantation was 5 years [2.0;10.0] for the whole series; it was 1.2 month [1.2;12] in case of congenital AVB and 6 years [3;11] in case of childhood AVB. The median time interval between diagnosis of congenital AVB and onset of permanent cardiac pacing was 1 month [1;12], and 12 [1;36] months between diagnosis of childhood AVB and device implantation. (log rank 0.55) (Figure 5).

99 children did not have a pacemaker implanted during follow-up. The median follows up in this population was 6.0 [3.0;11.0] years. 56 (56.6%) were boys. Only 11 children had a congenital AVB. The median age at diagnosis was 3.0[1.0;6.0]. 90 (90.9%) of these patients were asymptomatic at diagnosis and 9 (9.1%) had simple asthenia or cardiac origin was not considered. At diagnosis, there were only 42 (42.4%) complete permanent or paroxysmal AVB. At last follow-up, 58 (58.6%) children had a complete AVB. (Supplementary data #2)

Conduction disorders at the time of cardiac pacing. At the time of pacemaker implantation, 259 (90.6%) had complete AVB with narrow QRS complex, including 19 (7.3%) congenital and 240 (92.7%) childhood AVB.

Indications for permanent pacing. Of the 286 permanently paced children, 203 (71.0%) were paced based on prophylactic indications, including a mean daytime heart rate <50 bpm in children >1 year of age (109 patients, 38.1%), ventricular pauses longer than 3 RR intervals (53 patients, 18.5%), a heart rate <50 bpm in infants (26 patients, 9.2%), a prolonged corrected QT interval (4 patients, 1.4%), and an escape rhythm with wide QRS complex (5 patients, 1.7%). Pacemaker was implanted for symptomatic bradycardia in 83 children (29%). Bradycardia-related symptoms included asthenia in 55 (19.2%), exercise-induced dyspnea in 23 (8.0%), syncope in 40 (14.0%), chest pain in 5 (1.7%) and heart failure in 12 (4.2%).

Type and mode of cardiac pacing. Among 57 infants who were permanently paced before 1 year of age, epicardial leads were implanted in 47 (82.9%), 9 were implanted with endocardial leads, with a single chamber device in 20 and a dual chamber device in 37. Among 190 children between the ages of 1 and 10 years, 121 (63.7%) received epicardial and 67 (35.3%) received endocardial leads. Single chamber pacemakers were implanted in 78 (41.0%), dual chamber devices in 111 (58.4%) and triple chamber in 1. Among 39 children >10 years of age, 19 (51.3%) received epicardial leads and 36 (97.2%) received a dual chamber device.

Changes in the type of pacemaker implantation over time. We divided the study in three period of time. Before 1994, between 1995 and 2009 and after 2010. During the first period 70.9% children <5 years of age were paced with a single chamber device and no children >5 years received epicardial leads, whereas during the second period, 53.5% of children <5 years of age were paced with a single chamber device and 21.6% of children >5 years received epicardial leads and during the third period, 26.7% children <5 years of age were paced with a single chamber device and 81.0% of children >5 years received epicardial leads (Figure 6-7 and Supplementary data #3)

Reinterventions. Of the 286 permanently paced children, 146 (51.0%) required at least one reintervention on their pacing system [1 reintervention: 110 patients (38.5%); 2 reinterventions: 27 patients (9.4%); >2 reinterventions: 9 patients (3.1%)] over a median follow-up of 8.0 [7;11] years. Reinterventions were due to end-of-life battery associated box change (107 patients, 72.8%), lead change (9 patients, 6.1%), box and leads change (31 patients, 21.1%). In 3 patients the pacing system had to be replaced because of device-related endocarditis. These infectious complications appeared at the age of 16, 11 and 21 years old, either after 4 years, 6 years and 21 years of cardiac pacing, respectively.

Clinical outcomes. The follow-up was > 10 years in 183 patients (47.4%) and >15 years in 102 (26.5 %) patients. After a median follow-up time of the entire study population of 10 [5;17] years, no patient had died or developed DCM, and 271/286 (94.8%) had remained free from pacemaker-related complications at last visit. Of the 146 (51.0%) children who experienced pacemaker-related complications, 15 (5.2%) had major ones, with cardiac tamponade in 1, lead rupture/dysfunction in 8, and pacemaker lead endocarditis in 3 after 4 years, 6 years and 11 years of cardiac pacing, respectively.

DISCUSSION

This study reports the clinical evaluation and follow-up of the largest pediatric population of non-immune isolated AVB individuals reported to date. Our major finding was a highly favorable long-term outcomes of these patients presenting with a rare form of pediatric idiopathic AVB, providing guidelines-based pacemaker implantation.

While clinical outcomes of fetal and/or immune-mediated AVB have been extensively studied, maternal autoantibodies being detected in over 95% of fetuses or newborns presenting with AVB and in some isolated AVB diagnosed in childhood or even in the adult age, non-immune isolated AVB of unknown origin diagnosed in the young is much rarer and its clinical course remains poorly described (16). The prevalence of dilated cardiomyopathy in congenital AVB ranges from 5 to 30% (17–19), and the estimated overall mortality without pacing is estimated to be around 8–16% in infants and half as much in children and adults (20,21). Cardiac dilatation and impaired ventricular function can develop as long-term sequelae in those who forego pacing and those who are permanently paced. It has been proposed that late onset dilated cardiomyopathy in congenital AVB patients may be a sequela of *in utero* autoimmune myocarditis or due to its postnatal reactivation (22). We previously shown that immune and non-immune AVB patients have different clinical outcomes, non-immune ones being diagnosed and paced later in life and having a better prognosis than the immune ones, because of a high neonatal mortality rate and a high risk of dilated cardiomyopathy in immune isolated AVB patients that was not observed in immune ones. We later reported a favorable long-term prognosis of non-immune isolated AVB, regardless of the patient's age at the time of diagnosis, on a multicenter series of 141 patients (6). Our results extend this observation to a larger series with an extended follow-up, as no death and no dilated cardiomyopathy was observed in 385 patients. Our results contrast with a recent Danish retrospective, case-control observational study, which suggested that young patients paced for AVB of unknown etiology had a 3.8-fold higher rate of death, hospitalization for heart failure, ventricular tachyarrhythmias or aborted sudden death, compared with an age- and sex-matched

control population (7). We believe these data raise questions about what exactly is meant by “unknown etiology” and may emphasize the lack of thorough case investigations in their cohort (23). The poor outcome observed in their patients may be due to an underlying disease, which remains unknown because it has been insufficiently investigated. Especially the authors did not systematically check the immune status of the patients’ mothers, although it has been reported that 10% of mothers who are seronegative for anti-Ro/SSA and anti-La/SSB at the time of fetal diagnosis later become sero-positive (8). Autoantibody-mediated AVB may thus have been underestimated in their cohort, which is a striking point as immune-mediated AVB patients are exposed to dilated cardiomyopathy and death, as compared to “true” idiopathic AVB diagnosed in the young (6).

The absence of antibody in non-immune isolated AVB suggested a different pathologic mechanism than autoimmunity. In a previous study we showed that nearly 70% of those with incomplete AVB at the time of diagnosis progressed to a complete one, suggesting a postnatal degenerative process of the specialized conduction tissue (*Baruteau* EHJ 2012). Given that a limited number of genes have been found to be responsible for hereditary progressive cardiac conduction defect in adults (24–27) and that several common variants modulate heart rate, PR interval, and QRS complex durations (28–30), we hypothesized that idiopathic AVB in the young may be a heritable disease. ECG screening in parents of children with idiopathic AVB as compared to matched healthy control subjects revealed a high prevalence of conduction abnormalities as well as a high estimated heritability for isolated conduction disturbances, which supported the hypothesis of an inheritable trait in congenital and childhood non-immune isolated AVB (31). Genetic investigations in that cohort later confirmed culprit mutations in SCN5A (31,32), TRPM4 (33) and in the Connexin 40 (34) and Connexin 45 genes (35).

Study limitations. The retrospective data collection over 42 years at multiple centers may have underestimated the incidence of adverse events during follow-up. Since the review of medical records was not exhaustive at all participating centers, the prevalence of idiopathic AVB may have been underestimated.

CONCLUSION

In this large pediatric cohort of non-immune isolated AVB of unknown cause, the long-term outcome was favorable with no death, no dilated cardiomyopathy and few pacemaker-related complications. Nearly 70% of patients with incomplete AVB progressed to a complete one, suggesting a postnatal degenerative process of the cardiac conduction system. Further

investigations are needed to determine (a) the very long-term evolution in adulthood, as we observed spontaneous AVB regression in a few patients, and (b) the etiology and pathophysiology of this rare type of conduction disorder.

Funding:

A.-E.B. is supported by the French Government as part of the “Investments of the future” program managed by the National Research Agency (grant reference ANR-16-IDEX-0007).

F.M is supported by “Societe française de cardiologie” with a Master 2 scholarship in 2021-2022.

Conflict of interest: none declared

References:

1. Anderson RH, Gianni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin Anat N Y N*. janv 2009;22(1):99-113.
2. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev*. 2014;22(6):263-7.
3. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2015;11(5):301.
4. Wainwright B, Bhan R, Trad C, Cohen R, Saxena A, Buyon J, et al. Autoimmune-mediated congenital heart block. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. avr 2020;64:41-51.
5. Pruetz JD, Miller JC, Loeb GE, Silka MJ, Bar-Cohen Y, Chmait RH. Prenatal diagnosis and management of congenital complete heart block. *Birth Defects Res*. 1 mai 2019;111(8):380-8.
6. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, Mabo P, Villain E, Thambo JB, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J*. 1 mars 2012;33(5):622-9.
7. Dideriksen JR, Christiansen MK, Johansen JB, Nielsen JC, Bundgaard H, Jensen HK. Long-term outcomes in young patients with atrioventricular block of unknown aetiology. *Eur Heart J*. 1 juin 2021;42(21):2060-8.
8. Lopes LM, Tavares GMP, Damiano AP, Lopes MAB, Aiello VD, Schultz R, et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation*. 16 sept 2008;118(12):1268-75.
9. Tseng CE, Di Donato F, Buyon JP. Stability of immunoblot profile of anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies over time in mothers whose children have neonatal lupus. *Lupus*. juin 1996;5(3):212-5.
10. Derksen RH, Meilof JF. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibody levels in relation to systemic lupus erythematosus disease activity and congenital heart block. A longitudinal study comprising two consecutive pregnancies in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 1992;35(8):953-9.
11. Yamamoto AM, Amoura Z, Johannet C, Jeronimo AL, Campos H, Koutouzov S, et al. Quantitative radioligand assays using de novo-synthesized recombinant autoantigens in connective tissue diseases: new tools to approach the pathogenic significance of anti-RNP antibodies in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. mars 2000;43(3):689-98.
12. Schwartz PJ, Garson A, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C, et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. sept 2002;23(17):1329-44.
13. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 17 mars 2009;53(11):976-81.
14. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J*. avr 2001;22(8):702-11.
15. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2 juill 2019;140(1):e9-68.
16. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, Behaghel A, Le Pennec S, Perdreau E, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr*. sept 2016;175(9):1235-48.
17. Moak JP, Barron KS, Hougren TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol*. janv 2001;37(1):238-42.
18. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation*. 21 déc 2004;110(25):3766-72.

19. Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol.* 15 mars 2001;37(4):1129-34.
20. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol.* 2 janv 2002;39(1):130-7.
21. Michaëlsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation.* 1 août 1995;92(3):442-9.
22. Villain E, Coastedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol.* 17 oct 2006;48(8):1682-7.
23. Martins RP, Baruteau AE, Daubert JC. Poor prognosis in young patients with atrioventricular block of unknown aetiology: who is to blame? The physician or the pacemaker? *Eur Heart J.* 1 juin 2021;42(21):2069-71.
24. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet.* sept 1999;23(1):20-1.
25. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, et al. Sodium channel $\beta 1$ subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest.* juin 2008;118(6):2260-8.
26. Kruse M, Schulze-Bahr E, Corfield V, Beckmann A, Stallmeyer B, Kurtbay G, et al. Impaired endocytosis of the ion channel TRPM4 is associated with human progressive familial heart block type I. *J Clin Invest.* sept 2009;119(9):2737-44.
27. Baruteau AE, Probst V, Abriel H. Inherited progressive cardiac conduction disorders. *Curr Opin Cardiol.* janv 2015;30(1):33-9.
28. Holm H, Gudbjartsson DF, Arnar DO, Thorleifsson G, Thorgeirsson G, Stefansdottir H, et al. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration. *Nat Genet.* févr 2010;42(2):117-22.
29. Pfeufer A, van Noord C, Marcianti KD, Arking DE, Larson MG, Smith AV, et al. Genome-wide association study of PR interval. *Nat Genet.* févr 2010;42(2):153-9.
30. Sotoodehnia N, Isaacs A, de Bakker PIW, Dörr M, Newton-Cheh C, Nolte IM, et al. Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction. *Nat Genet.* déc 2010;42(12):1068-76.
31. Baruteau AE, Behaghel A, Fouchard S, Mabo P, Schott JJ, Dina C, et al. Parental electrocardiographic screening identifies a high degree of inheritance for congenital and childhood nonimmune isolated atrioventricular block. *Circulation.* 18 sept 2012;126(12):1469-77.
32. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, Vink AS, Lachaud M, Joong A, et al. SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. *Eur Heart J.* 14 2018;39(31):2879-87.
33. Syam N, Chatel S, Ozhathil LC, Sottas V, Rougier JS, Baruteau A, et al. Variants of Transient Receptor Potential Melastatin Member 4 in Childhood Atrioventricular Block. *J Am Heart Assoc.* 20 mai 2016;5(5):e001625.
34. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, et al. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* févr 2012;5(1):163-72.
35. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, et al. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. *J Am Coll Cardiol.* 18 juill 2017;70(3):358-70.

FIGURES AND TABLES

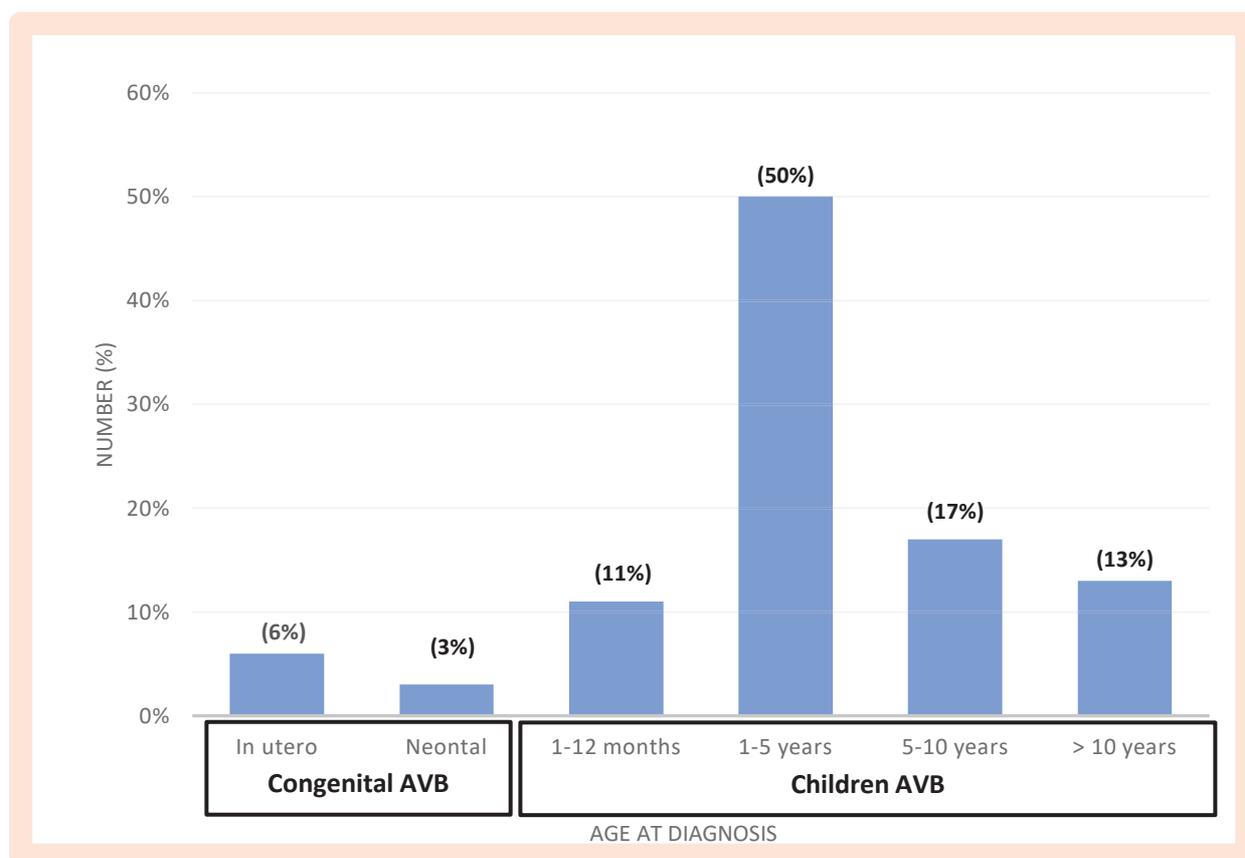


Figure 1: Age at the time of AVB diagnosis. In 34 patients, AVB was congenital. In 268 (69.6%), AVB diagnosis was made before 5 years of age

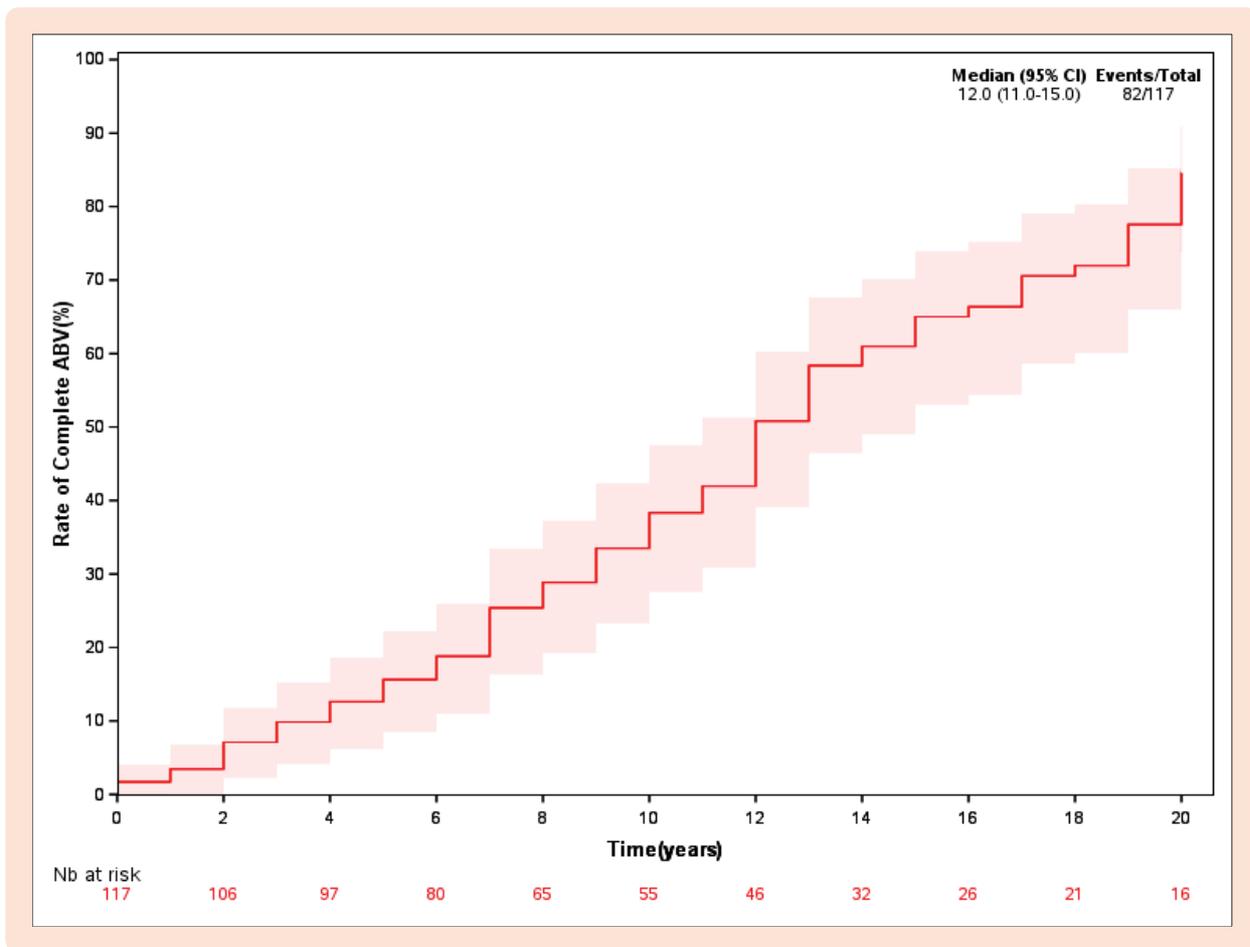
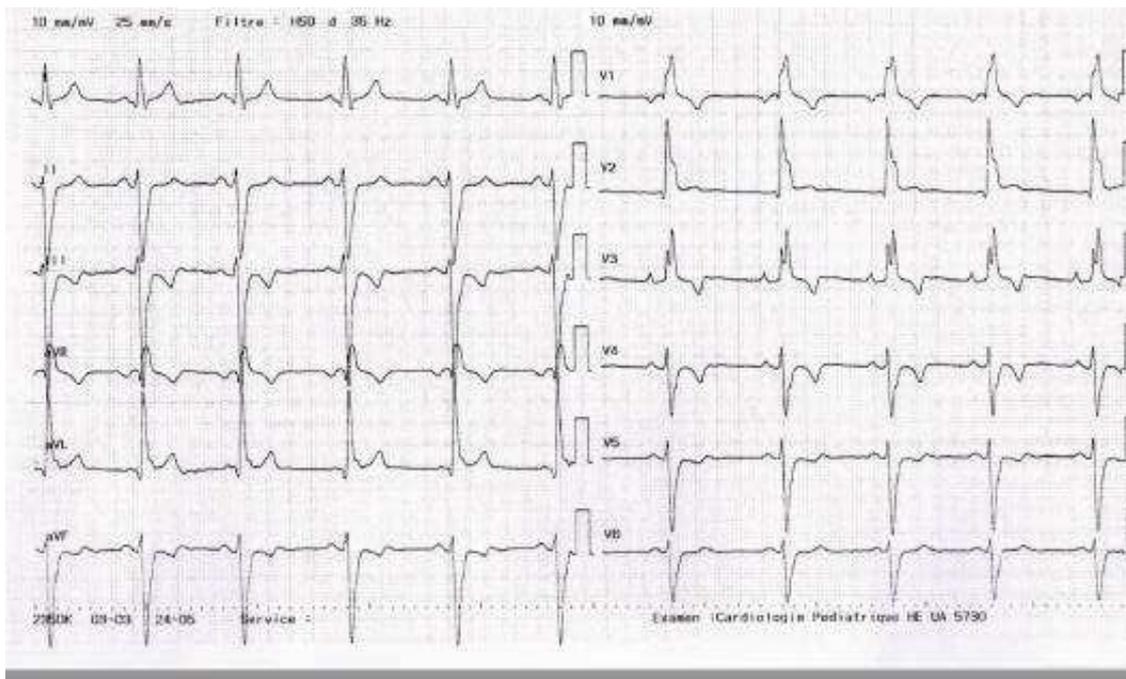


Figure 2: Risk of progression of incomplete to complete AVB. At 12 years, half of the children progressed of incomplete to complete AVB.

ECG n°1



ECG n°2

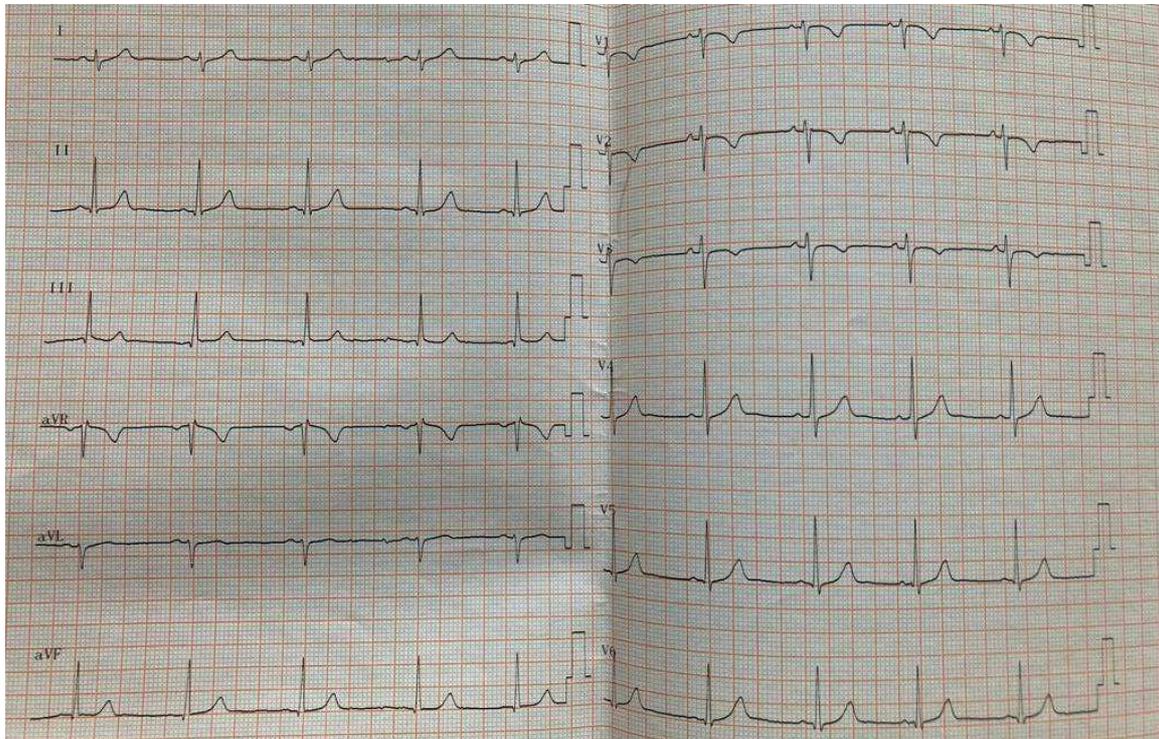
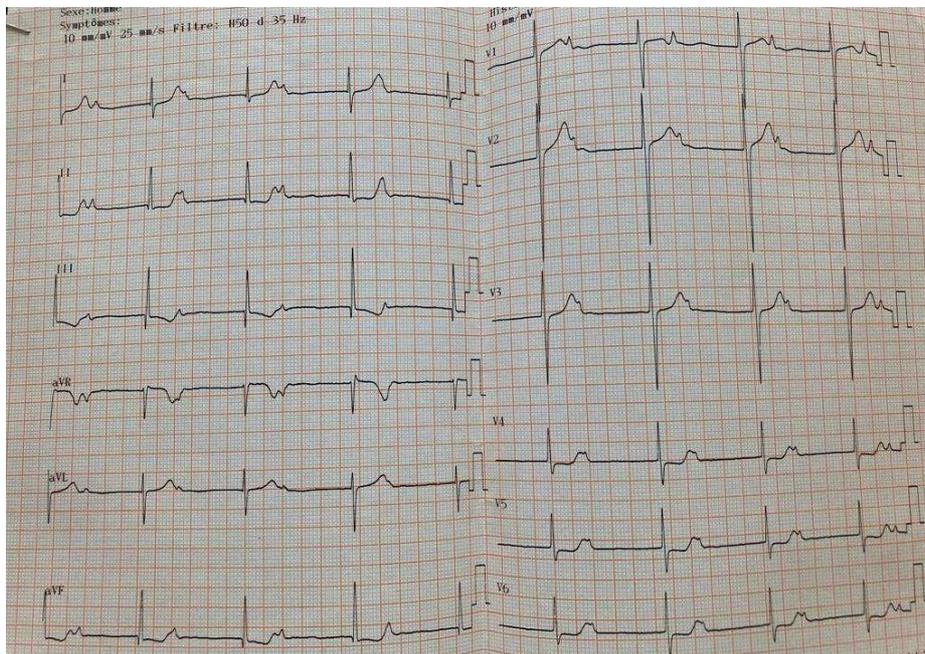
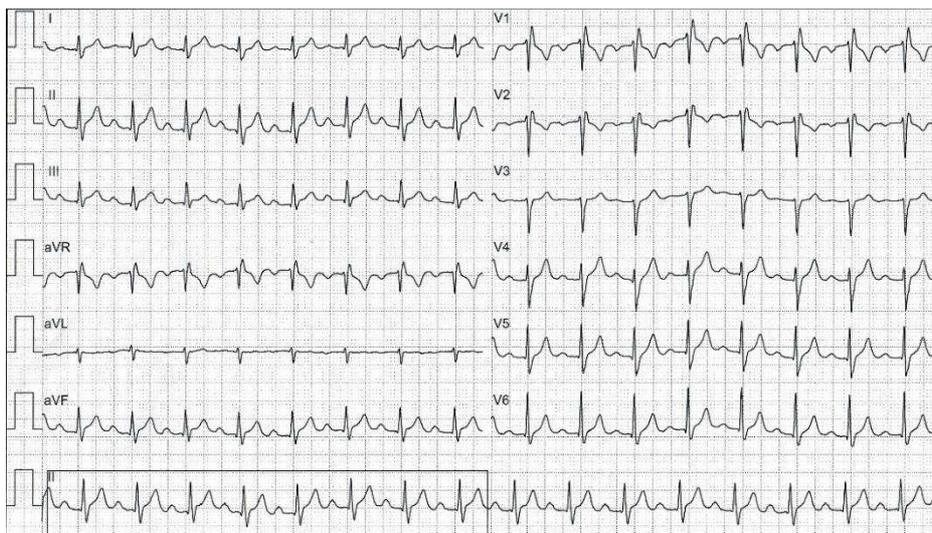


Figure 3: ECGs corresponding to children with complete or near complete regression of conduction disorders

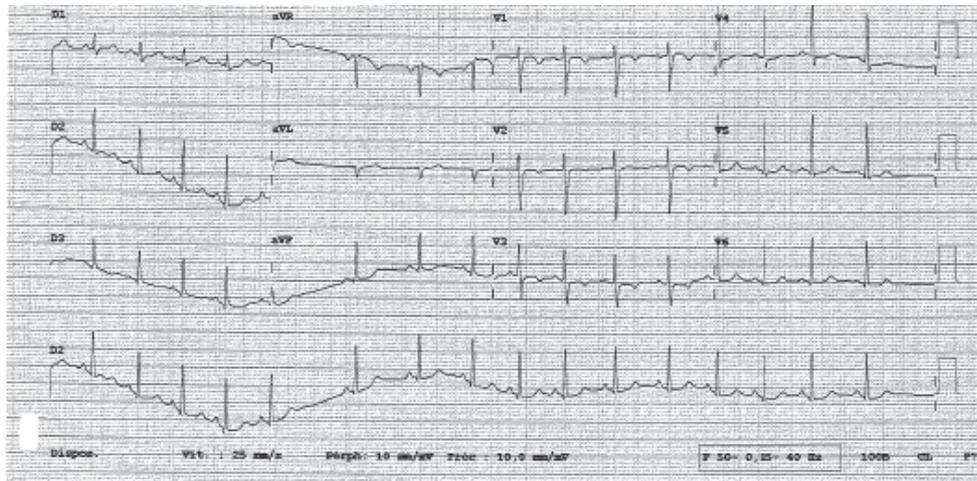
ECG n°3



ECG n°4



ECG n°5



ECG n°6



Figure 4: ECGs corresponding to children with partial regression of conduction disorders

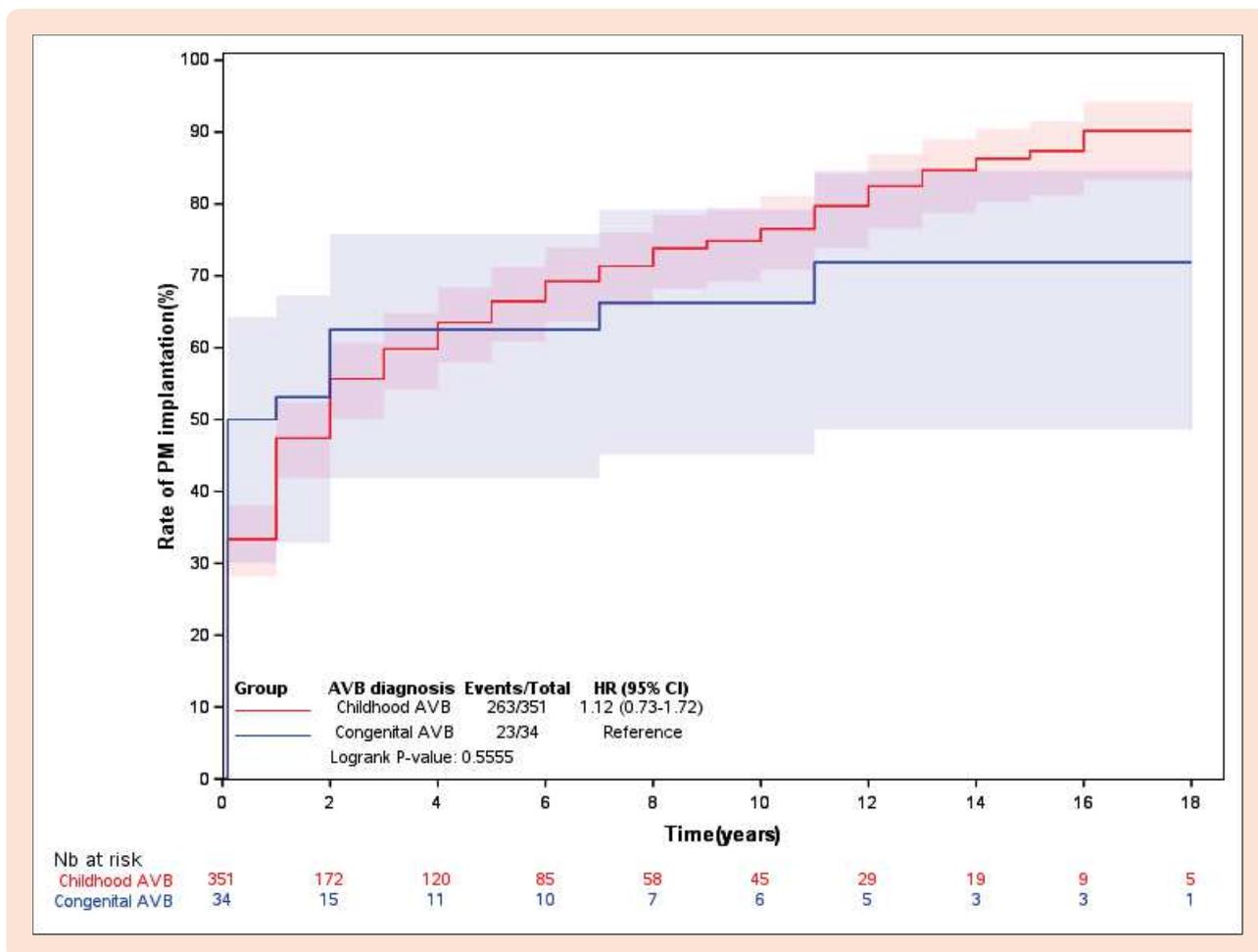


Figure 5: Rate of pacemaker implantation during long term follow up. Time interval between diagnosis of AVB and onset of permanent cardiac. During the follow up, 50% received pacemaker at 8 years and 74% at the end of follow up.



Figure 6: Type of pacemaker implantation according to age of implantation and period studied, endocavitary leads or epicardial leads

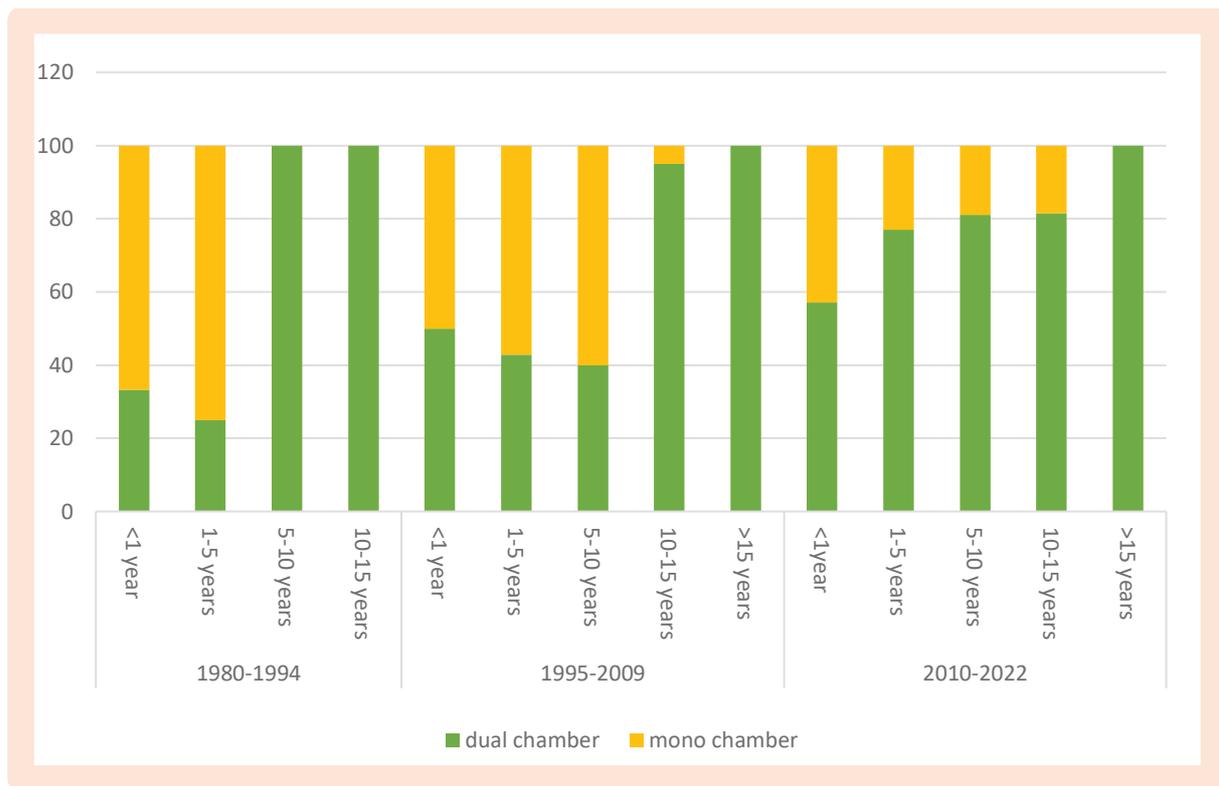


Figure 7: Type of first pacemaker implantation by age and time period studied, dual or mono chamber

Table 1: Characteristics of based population at diagnosis between incomplete and complete atrioventricular block.

		Incomplete (N=122)	Complete (N= 263)	P-value
Sex	<i>Women</i>	57	136	0.53
	<i>Men</i>	65	127	
Age at diagnosis	<i>Min-Max</i>	[0.0;17.0]	[0.0;18.0]	0.0109
	<i>Moy+/- sd</i>	3.5+/-3.9	4.8+/-4.5	
	<i>Median [Q1; Q3]</i>	2.0[1.0;6.0]	3.0[0.0;11.0]	
Congenital	<i>N=34</i>	13	21	0.10
Childhood	<i>N=351</i>	109	242	
ECG at diagnosis	<i>FC Median [Q1;Q3]</i>	70[51.0;96.0]	50[45;60]	<0.0001
	<i>QRS Median [Q1;Q3]</i>	70[60.0;80.0]	69[60.0;80.0]	0.53
	<i>QTc Median [Q1;Q3]</i>	409[391;426]	411[400;433]	0.35

Table 2: Phenotypic description of the 3 patients with regression of the conduction disorder to normal conduction or first degree AVB during follow up.

	Age at diagnosis (years)	ECG at diagnosis (ms)			Age last follow up (years)	ECG last follow up (ms)		
		PR	QRS	QTc		PR	QRS	QTc
N1	3	Complete AV block	NA	NA	17	180	60	400
N2	6	Complete AV block	80	379	27	180	75	400
N3	0	Complete AV block	NA	NA	16	140	150	440

Supplementary data

Supplementary #1: Considered cut off values for definition of cardiac conduction abnormalities according to age

	< 4 years	Between 4-16 years	> 16 years
1st degree AV block (PR,ms)	≥ 160	≥ 180	≥ 200
Incomplete RBBB (QRS,ms) □	80 ≤ QRS ≤ 90	90 ≤ QRS ≤ 100	110 ≤ QRS ≤ 120
Complete RBBB (QRS,ms) □	≥ 90	≥ 100	≥ 120
Incomplete LBBB (QRS,ms) #	80 ≤ QRS ≤ 90	90 ≤ QRS ≤ 100	110 ≤ QRS ≤ 120
Complete LBBB (QRS,ms) ##	≥ 90	≥ 100	≥ 120
Left anterior fascicular block (QRS,ms)	< 120 *	< 120 *	< 120 *
Left posterior fascicular block (QRS,ms)	< 120 **	< 120 **	< 120 **
Right axis deviation (QRS axis,°)	+180° and beyond	+140° and beyond	+90° and beyond
Left axis deviation (QRS axis,°)	-30° and beyond	-30° and beyond	-30° and beyond

BBB: bundle branch block

□ and *rsr'*, *rsR'* or *rSR'* in leads V1 or V2

and absent q wave in leads I, V5 and V6; and R peak time > 60 ms in leads V5 and V6 but normal in leads V1, V2 and V3.

and broad notched or slurred R wave in leads I, aVL, V5 and V6, eventually associated with a RS pattern in V5 and V6; and absent q wave in leads I, V5 and V6; and R peak time > 60 ms in leads V5 and V6 but normal in leads V1, V2 and V3.

*and frontal plane axis between -45° and -9°; and qR pattern in leads aVL; and R peak time > 45ms in aVL

**and frontal plane axis between 100° and 180°; and rS pattern in leads I and aVL; and qR pattern in leads III and aVF

Adapted from [Priori et al, 2015, Surawicz et al, 2009, Schwartz et al 2002, Rijnbeek et al, 2001]

Supplementary #2: Characteristics of the 99 patients who were not implanted during follow-up

Characteristics		N= 99
Sex	<i>Women</i>	43
	<i>Men</i>	56
Age at diagnosis	<i>Min-Max</i>	[0.0;18]
	<i>Moy+/- sd</i>	4.1+/-4.2
	<i>Median [Q1; Q3]</i>	3.0[1.0;6.0]
Congenital		11 (11.1%)
Childhood		88 (88.9%)
Time of follow-up	<i>Min-Max</i>	[0.0;35.0]
	<i>Moy+/- sd</i>	7.5+/-6.4
	<i>Median [Q1; Q3]</i>	6.0[3.0;11.0]
Type of AVB at diagnosis	<i>Complete</i>	42 (42.4%)
	<i>Incomplete</i>	57 (57.6%)
Type of AVB at last follow up	<i>Complete</i>	58 (58.6%)
	<i>Incomplete</i>	40 (40.4%)
	<i>Normal conduction</i>	1 (1.0%)

Supplementary #3: The different types of pacemakers implanted according to age and period of implantation

	years													
	1980-1994				1995-2009					2010-2022				
	<1 year	1-5 years	5-10 years	10-15 years	<1 year	1-5 years	5-10 years	10-15 years	>15 years	<1 year	1-5 years	5-10 years	10-15 years	>15 years
Dual chamber (%)	33.33	25	100	100	50	42.86	40	95	100	57.14	77.05	81.08	81.48	100
Mono chamber (%)	66.67	75	0	0	50	57.14	60	5	0	42.86	22.95	18.92	18.52	0

	years													
	1980-1994				1995-2009					2010-2022				
	<1 year	1-5 years	5-10 years	10-15 years	<1 year	1-5 years	5-10 years	10-15 years	>15 years	<1 year	1-5 years	5-10 years	10-15 years	>15 years
Endocavitary leads (%)	0	50	100	100	0	43.64	71.43	100	80	0	1.64	8.11	10.71	77.78
Epicardial leads (%)	100	50	0	0	100	56.36	28.57	0	20	100	98.36	91.89	89.29	22.22

CONCLUSION ET DISCUSSION

A. CONCLUSION

Cette étude multicentrique rétrospective confirme que le bloc atrioventriculaire congénital et de l'enfance isolé non immun est de très bon pronostic contrairement aux BAV secondaires liés au lupus maternel ou liés aux malformations cardiaques pour lesquels la morbi-mortalité est importante (12,13). En effet, les BAV isolés avec une séropositivité maternelle sont de mauvais pronostic avec une tendance à développer une CMD ou une fibrose endomyocardique. Ces deux éléments sont eux-mêmes des facteurs de risque de décès. 17% des enfants ayant un BAV isolé en lien avec sérologie lupique maternelle positive décèdent, 5 à 30 % présentent une CMD et 20% une fibrose endomyocardique. (14-16)

A travers ce projet, nous avons pu confirmer les résultats retrouvés lors de la première étude de 2012 de *Baruteau et al* (9), c'est-à-dire que le BAV isolé non immun est de bon pronostic avec très peu de complications. Cette étude nous a permis d'augmenter le nombre de patients inclus en passant de 141 patients à 385 patients. Aucun patient n'a présenté de CMD, de fibrose endomyocardique ou n'est décédé comme c'était déjà le cas en 2012.

Certains résultats avaient été remis en question par une équipe danoise en 2021 sur les morbidités liées à la pathologie, néanmoins l'étude danoise prenait en compte tous les types de BAV congénitaux et de l'enfance toutes étiologies confondues. Il est donc probable qu'un grand nombre des BAV isolés dans cette étude soient de causes immunologiques ce qui change radicalement l'interprétation des résultats puisque les morbidités qui en découlent sont nettement différentes (17,18). C'est probablement l'explication de ces résultats très discordants entre ces deux études.

De plus, ces résultats mettent aussi en évidence une progression du BAV incomplet vers un BAV complet dans une majorité des cas ce qui avait déjà été mis en évidence en 2012. 70 % des patients présentant un BAV incomplet ont évolué vers un BAV complet au cours du suivi. Cette progression du trouble conducteur soutient l'idée d'une évolution dégénérative postnatale de la conduction intracardiaque, tout comme l'évolution observée dans le BAV immun (19). Cela souligne la nécessité absolue d'avoir un suivi complet et régulier pour ces patients, afin d'éviter les complications et d'implanter des stimulateurs cardiaques à temps. (20)

74 % des patients ont eu une implantation de pacemaker au cours du suivi. Entre 1980-1994, la majorité des enfants âgés de plus de 1 an étaient stimulés par voie endocavitaire, or désormais, sur la dernière période étudiée entre 2010 et 2022, les enfants âgés de moins de 15 ans

sont majoritairement stimulés en épiscardiques. Ces pratiques ne correspondent pas aux recommandations, qui motivent l'implantation de PM par voie endocavitaire dès 30 kg (21-23). De même, la stimulation double chambre semble la règle désormais pour éviter au maximum la cardiopathie rythmique. Ces dernières années, les indications et les modes de stimulations ont considérablement évolué, ce qui a probablement permis de diminuer la fréquence des cardiopathies rythmiques lié à la stimulation. Les modes de stimulation sont désormais plus physiologiques avec des pacemakers double chambre et des réglages plus approfondis associé à un suivi plus régulier des patients implantés. (24-27)

Le type d'implantation du pacemaker est très discuté en raison de la croissance de l'enfant. Il semble peu raisonnable d'implanter des pacemakers par voie endocavitaire dès le plus jeune âge du fait de la croissance de l'enfant et donc du risque d'un défaut de stimulation. Il semble aussi nécessaire de préserver les axes veineux pour des implantations futures car ce sont des patients qui généralement auront besoin d'une stimulation durant toute leur vie. Les progrès en stimulation cardiaque sont très importants, et il semble raisonnable de penser que dans les années à venir, un certain nombre de patients auront des pacemakers sans sonde comme c'est déjà le cas actuellement pour certaines indications. En effet, le problème actuel est qu'il s'agit de pacemakers qui restent dans les cavités cardiaques et qu'il n'est pas possible d'en implanter un grand nombre. (28) Cependant, certaines équipes commencent à réussir à retirer ces pacemakers sans sonde en fin de vie et à implanter un nouveau.

B. FORCES ET LIMITES

L'une des forces de cette étude est le nombre de centres et de patients inclus sur une période de plus de 40 ans. En effet, cette étude représente la plus grande cohorte sur le sujet, en cours de publication.

Cependant, la collecte de données était malheureusement non exhaustive en raison de dossiers médicaux incomplets, en particulier pour les patients qui ont atteint l'âge adulte et qui ont maintenant un suivi cardiaque dans des cabinets de cardiologie libéraux. De plus, certains ECG n'ont pas pu être inclus, soit en raison de dossiers non disponibles, soit en raison de tracés illisibles. Ainsi, la prévalence des troubles de la conduction est probablement sous-estimée. De plus, il est probable que certains BAV soient diagnostiqués au stade de bloc de haut degré. Or, des troubles de conduction devaient exister auparavant mais n'ont pas pu être mis en évidence du fait de l'absence de symptomatologie.

C. PERSPECTIVES

1. Clinique

Cette étude nous a permis d'aboutir à un travail de rédaction d'un consensus d'experts pour la filière CARDIOGEN maladies rares sur les critères cliniques, le bilan étiologique et le suivi des patients présentant un BAV non structurel d'étiologies diverses. Ce consensus permet de différencier la prise en charge selon le type de BAV (immuns, non immuns...), tant sur le bilan étiologique initial que sur le suivi nécessaire. Il s'adresse aux pédiatres, aux cardio-pédiatres et aux cardiologues lors d'un diagnostic d'un BAV *in utero* ou pendant l'enfance. La publication devrait avoir lieu en 2023, ce consensus a été corédigé avec le Professeur Probst, le Professeur Baruteau et le Dr Kyndt. (Annexe 1).

De plus, il serait intéressant d'un point de vue clinique de réaliser un suivi longitudinal à plus long terme pour analyser le vieillissement des troubles de conduction chez ces patients, ce qui fournirait des données intéressantes. Cela permettrait d'évaluer si les différences de gravité des résultats entre les BAV immuns et isolés non immuns continuent de différer entre ces deux pathologies, ou si les patients affectés par des BAV isolés non immuns bénéficient d'un répit temporaire.

De plus, un suivi sur plusieurs générations nous permettrait de nous orienter sur des hypothèses génétiques ultérieures selon la transmission intergénérationnelle.

Pour finir, une étude des apparentés à un degré plus éloigné que le premier degré pourrait de la même façon nous permettre d'identifier des familles d'intérêt concernant ces troubles de conduction et espérer avoir des hypothèses étiologiques.

2. Génétique

Sur le plan des mécanismes moléculaires, pour mieux comprendre la physiopathologie du BAV isolé non immun, qui semble différer du BAV immun, des études complémentaires semblent nécessaires pour explorer les mécanismes moléculaires sous-jacents.

Au cours de mon master 2, la biocollection créée en 2009 a été agréementée. Des analyses génétiques par méthode trios avec différentes hypothèses génétiques ont été formulées, certaines semblent pouvoir expliquer en partie cette pathologie d'un point de vue moléculaire et les différences qui peuvent exister avec le BAV immun.

En 2017, il a été mis en évidence une mutation faux sens sur le gène GJC1 codant pour la connexine 45 engendrant une perte de fonction de cette Gap Junction. Cette mutation est à l'origine de certains types de BAV isolés non immuns. (29)

Dans ce contexte, durant mon master 2, nous avons enrichi la biocollection existante à l'Institut du Thorax en passant de 31 trios collectés en 2009 à 48 trios en 2022. Nous avons ensuite séquencé et réactualisé les données des trios séquencés en exomes de 2009 et avons séquencé 2 trios en génomes entiers. Certaines données peuvent sembler intéressantes mais nécessite d'approfondir vers d'autres hypothèses.

Cette biocollection est actuellement au CRB de Nantes, il sera nécessaire de poursuivre les études génétiques, de formuler d'autres hypothèses génétiques et de majorer la puissance de cette étude pour permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et ainsi pouvoir donner une explication aux familles et à la descendance.

Lors de cette même année, un certain nombre d'ECG ont été réalisés chez les apparentés pour essayer d'explorer cette pathologie. 204 ECG ont été effectués chez les parents des propositus et 78 parents présentent un trouble de conduction soit à l'étage auriculo-ventriculaire soit à l'étage ventriculaire. Ces troubles de conduction sont mineurs mais peuvent faire évoquer une cause génétique à pénétrance variable ce qui nécessite de poursuivre les investigations dans ce domaine.

Dans les années à venir, il sera nécessaire de réactualiser la base de données pour sélectionner les trios les plus intéressants selon l'évolutivité du trouble de conduction chez l'enfant mais aussi chez les parents et si d'autres manifestations cliniques cardiaques apparaissent au cours du temps. Une étude chez les apparentés plus éloignés pourrait être intéressante dans le cadre des hypothèses à pénétrance variable ou d'hétérozygotie composite car actuellement le recueil des antécédents familiaux a été uniquement effectué sur les antécédents au premier degré.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin Anat N Y N*. janv 2009;22(1):99-113.
2. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2015;11(5):301.
3. Schwartz PJ, Garson A, Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C, et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. sept 2002;23(17):1329-44
4. Breur JMPJ, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GHA, van den Berg P, Meijboom EJ. Isolated congenital atrioventricular block diagnosed in utero: natural history and outcome. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. juill 2008;21(7):469-76.
5. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, Behaghel A, Le Pennec S, Perdreau E, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr*. sept 2016;175(9):1235-48.
6. Brucato A, Jonzon A, Friedman D, Allan LD, Vignati G, Gasparini M, et al. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus*. 2003;12(6):427-35.
7. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol*. 2 janv 2002;39(1):130-7.
8. Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, Fedorov VV, Efimov IR. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 1 juin 2010;33(6):754-62.
9. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, Mabo P, Villain E, Thambo JB, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J*. 1 mars 2012;33(5):622-9.
10. Bordachar P, Zachary W, Ploux S, Labrousse L, Haissaguerre M, Thambo JB. Pathophysiology, clinical course, and management of congenital complete atrioventricular block. *Heart Rhythm*. mai 2013;10(5):760-6
11. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev*. 2014;22(6):263-7.
12. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. *Lupus*. févr 2016;25(2):116-28.
13. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 1 nov 2011;124(18):1927-35.
14. Deshpande S, Shenthar J, Khanra D, Isath A, Banavalikar B, Reddy S, et al. Outcomes in congenital and childhood complete atrioventricular block: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. mars 2022;33(3):493-501.
15. Beaufort-Krol GCM, Schasfoort-van Leeuwen MJM, Stienstra Y, Bink-Boelkens MTE. Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. nov 2007;30(11):1339-43.
16. Hansahiranwadee W. Diagnosis and Management of Fetal Autoimmune Atrioventricular Block. *Int J Womens Health*. 2020;12:633-9.
17. Dideriksen JR, Christiansen MK, Johansen JB, Nielsen JC, Bundgaard H, Jensen HK. Long-term outcomes in young patients with atrioventricular block of unknown aetiology. *Eur Heart J*. 1 juin 2021;42(21):2060-8.
18. Martins RP, Baruteau AE, Daubert JC. Poor prognosis in young patients with atrioventricular block of unknown aetiology: who is to blame? The physician or the pacemaker? *Eur Heart J*. 1 juin 2021;42(21):2069-71.
19. Villain E, Coatedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol*. 17 oct 2006;48(8):1682-7.
20. Tsujii N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Kagisaki K, Yamamoto T, Matsuoka M, et al. High Incidence of Dilated Cardiomyopathy After Right Ventricular Inlet Pacing in Patients With Congenital Complete Atrioventricular Block. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 25 avr 2016;80(5):1251-8.
21. Writing Committee Members, Shah MJ, Silka MJ, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm*. 2021;18(11):1888-1924. doi:10.1016/j.hrthm.2021.07.038.
22. Silveti MS, Drago F, Di Carlo D, Placidi S, Brancaccio G, Carotti A. Cardiac pacing in paediatric patients with congenital heart defects: transvenous or epicardial? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. sept 2013;15(9):1280-6.
23. Stojanov PL, Savic DV, Zivkovic MB, Calovic ZR. Permanent endovenous pediatric pacing: absence of lead failure--20 years follow-up study. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. sept 2008;31(9):1100-7.
24. Villain E. Indications for pacing in patients with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. févr 2008;31 Suppl 1:S17-20.
25. Silka MJ, Shah MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients: Executive Summary. *Heart Rhythm*. nov 2021;18(11):1925-50.
26. Eliasson H, Sonesson SE, Salomonsson S, Skog A, Wahren-Herlenius M, Gadler F, et al. Outcome in young patients with isolated complete atrioventricular block and permanent pacemaker treatment: A nationwide study of 127 patients. *Heart Rhythm*. nov 2015;12(11):2278-84.

27. Sagar S, Shen WK, Asirvatham SJ, Cha YM, Espinosa RE, Friedman PA, et al. Effect of long-term right ventricular pacing in young adults with structurally normal heart. *Circulation*. 20 avr 2010;121(15):1698-705.
28. Boveda S, Lenarczyk R, Haugaa KH, et al. Use of leadless pacemakers in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey [published correction appears in *Europace*. 2018 Mar 1;20(3):554]. *Europace*. 2018;20(3):555-559. doi:10.1093/europace/eux381
29. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, et al. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. *J Am Coll Cardiol*. 18 juill 2017;70(3):358-70.

ANNEXES

A. Annexe 1 : Consensus d'expert filière CARDIOGEN



Bloc atrioventriculaire congénital et de l'enfance sans cardiopathie structurale

1. Introduction

Le bloc atrioventriculaire (BAV) se caractérise par un trouble de conduction sur la voie nodohissienne engendrant une altération de la conduction électrique cardiaque. Le BAV peut être supra hisien correspondant à des BAV avec des QRS habituellement fins, il peut être intra hisien ou infra hisien correspondant aux formes les plus à risque car entraînant un rythme d'échappement plus bas situé avec des fréquences d'échappement ventriculaire plus lentes et donc plus mal tolérées.

Le BAV complet entraîne un risque de **syncope et de mort subite**.

L'altération de la conduction peut porter uniquement sur la conduction auriculoventriculaire avec un allongement de l'intervalle PR (BAV du premier degré), la présence d'ondes P ne conduisant pas aux ventricules de façon intermittente (BAV du 2e degré) et enfin le BAV complet où les ondes P ne sont plus conduites au ventricule.

Les troubles de la conduction auriculoventriculaire sont fréquemment accompagnés de troubles de la conduction intraventriculaire avec des bloc de branche droit ou gauche et des hémiblocs. En cas de bloc trifasciculaire, la conduction entre les oreillettes et les ventricules peut être interrompu entraînant un bloc auriculoventriculaire complet.

Le diagnostic de BAV est fait sur un électrocardiogramme de surface 12 dérivations en post natal ou grâce à échographie fœtale in utero. Il peut être permanent et dans ce cas généralement le diagnostic est facile ou paroxystique pouvant nécessiter la réalisation d'un holter ECG pour le diagnostiquer.

Le BAV congénital et de l'enfance est défini par une apparition du BAV **avant l'âge de 18 ans** mais celui-ci peut aussi apparaître *in utero*. La prévalence du BAV toutes causes confondues est de **1/ 15 000 naissances**.

Les BAV congénitaux sont séparés en deux groupes : le BAV congénital qui apparaît entre le début de la grossesse (*in utero*) jusque l'âge de 1 mois puis le BAV de l'enfance de 1 mois jusque l'âge de 18 ans (1,2).

Il existe plusieurs types de BAV, la cause la plus fréquente est **immunologique**, associé à une séropositivité des anticorps chez la mère (présence d'anticorps anti SSA et/ou anti SSB) et représente 95% des BAV chez les fœtus et 90% chez l'enfant. Plus de la moitié des BAV immunologiques sont diagnostiqués entre 20-24 SA.

Plus rarement, il existe des causes infectieuses mais aussi neuro-musculaires et syndromique. Enfin lorsque le bilan étiologique est resté négatif, on considère les causes génétiques ou isolés non immuns. La prévalence du BAV **isolé non immun est de 1/200 000 naissances**. Les mécanismes moléculaires sous-jacents sont encore imparfaitement connus. Le bilan génétique est indiqué dans ce cas mais n'est positif que dans environ 10% des cas avec des variations pathogènes portant sur les gènes : *DES, EMD, GJC1, LMNA, NKX2.5, SCN5A, SCN1B, TBX5, TPRM4 et TNNI3K*(3).

2. Critères diagnostiques

Le BAV est diagnostiqué chez l'enfant grâce un électrocardiogramme de surface 12 dérivations et se caractérise par une anomalie de conduction à l'étage atrio-ventriculaire et intra-ventriculaire. Les critères diagnostiques varient selon l'âge de l'enfant (Cf tableau).

	Enfants < 4 ans	Enfants âgés de 4 à 16 ans	Adolescent > 16 ans
<i>PR anormal (ms)</i>	≥ 160	≥ 180	≥ 200
<i>QRS allongé (ms)</i>	≥ 90	≥100	≥120

3. Bilan du patient

Le bilan initial vise à confirmer le BAV, à analyser le retentissement clinique et échographique et à faire le bilan étiologique.

La prise en charge sera guidée par ces éléments.

3.1 Bilan initial

Bilan initial d'évaluation de la pathologie

- **Interrogatoire** sur les antécédents familiaux de trouble de conduction cardiaque, un contexte infectieux récent, la consommation de toxique, la recherche de **pathologie auto-immune chez la mère. De plus il est indispensable de rechercher les antécédents de malaise et de syncope.**
- **Examen clinique** de l'enfant à la recherche de pathologie neuromusculaire ou de pathologie infectieuse ou d'anomalie morphologique ainsi que sa tolérance face à ce trouble de conduction.
- **ECG 12 dérivations** : mesure du PR si possible ou analyse de l'ECG si dissociation atrio-ventriculaire, mesure des QRS pour estimer l'impact sur la conduction ventriculaire et la mesure du QT corrigé avec généralement la formule de Bazett.
- **Echographie transthoracique (ETT)** bidimensionnelle : recherche de pathologie structurelle et recherche de l'impact des troubles de conduction (dilatation ventriculaire, fibrose)
ou Echographie fœtale si découverte *in utero*
- **Holter ECG de 24h** : mesure de l'intervalle PR et analyse d'éventuel passage en BAV de haut grade et arythmie ventriculaire, fréquence cardiaque moyenne. Analyse de l'évolution des troubles de conduction selon le nyctémère et/ou lors de l'effort.

3.2 Bilan étiologique

L'interrogatoire est un élément clef dans l'établissement du bilan étiologique. Il concerne le propositus mais aussi sa famille recherchant une possible notion d'anomalies génétiques, de voyage particulièrement en Amérique du Sud dans le cadre de la maladie de Chagas, ou de cardiopathies structurelles ou rythmiques.

Bilan complémentaire à **visée étiologique** du BAV

- **Echographie transthoracique** (ETT) bidimensionnelle
- Sérologie **lupique maternelle** (recherche anticorps anti SSA et anti SSB)
- Sérologie de **Lyme**, Chagas en fonction du contexte
- Recherche d'une **myocardite** : recherche entérovirus, adénovirus, rubéole, Coxsackie, Herpès, VIH, Parvovirus, Cytomégalovirus et Epstein Barr virus
- **Avis génétique** clinique si dysmorphie ou autre anomalie retrouvée à l'examen clinique pour rechercher une cause syndromique
- Recherche d'une **cause infectieuse ou neuromusculaire** à l'interrogatoire et à l'examen clinique
- **+/- IRM cardiaque**
- Bilan génétique à la recherche de gènes impliqués dans les troubles de conduction cardiaques si le bilan étiologique est négatif.

Un BAV peut parfois être retrouvé dans des **formes sévères du syndrome du QT long**. Le mécanisme électrophysiologique est une prolongation importante de la repolarisation conduisant à ce que les ventricules restent en période réfractaire au moment de la dépolarisation. Par conséquent, en cas d'identification d'un BAV, il est important de **mesurer attentivement le QT et la morphologie de l'onde T**. Même s'il est fréquemment nécessaire d'implanter un pacemaker dans ces situations, un traitement par bêtabloquant permettant de diminuer la fréquence cardiaque permet parfois de récupérer une conduction normale.

3.3 Bilan complémentaire d'investigation des symptômes

- **Epreuve d'effort** si BAV de bas grade pour confirmer ou infirmer l'accélération de la fréquence cardiaque lors d'un effort physique. Cet examen est habituellement possible lorsque l'enfant mesure plus de 120 cm ou 6 ans.
- **Holter ECG à la recherche de BAV de haut grade, de pauses prolongées ou de troubles du rythme ventriculaire justifiant l'implantation.**
- **Etude électrophysiologique** pour évaluer le délai de conduction atrio-ventriculaire lors de stimulation si la clinique et les examens paracliniques de bases sont insuffisants pour conclure.
Cet examen est rarement réalisé chez les enfants et son interprétation n'est pas simple.

4. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe **pas de traitement** médical dans le cadre du BAV congénital ou de l'enfance en dehors de l'implantation du pacemaker.

Le traitement par corticoïde et les immunoglobulines n'ont pas démontré d'effet bénéfique sur la mortalité fœtale ou néonatale ou sur le taux d'implantation de pacemaker. Néanmoins, une méta analyse a montré une régression possible mais rare des troubles de conduction de haut grade avec cependant un risque d'effets indésirables liés aux corticoïdes chez le fœtus (oligoamnios, le retard de croissance, des troubles du neurodéveloppement) et maternelles. Les corticoïdes ne sont donc pas recommandés (4).

En cas de troubles de la conduction sévères, le traitement sera basé sur l'implantation d'un pacemaker. Le choix entre implantation épicaudique et endocaudique, sera défini en fonction de l'âge, du poids et la fin de la croissance de l'enfant et des habitudes du centre. Il est nécessaire que l'enfant consulte un rythmologue spécialisé pour ce type de prise en charge.

Les recommandations européennes en 2021 préconisent avec un niveau I, l'implantation d'un pacemaker chez les enfants ayant un BAV de haut grade ou un BAV complet en cas de **symptômes, de syncope**, d'altération de la fonction ventriculaire gauche en rapport avec la bradycardie, de pauses ventriculaires >3 fois la durée du cycle ventriculaire, d'échappement ventriculaire avec des QRS larges, de QT allongé, d'extrasystoles ventriculaires ou de fréquence cardiaque moyenne < 50/min.

L'implantation est recommandée mais avec un niveau IIb, en cas de BAV de haut degré même en l'absence des facteurs de risque cités ci-dessus(5,6).

5. Modalités de surveillance des patients

Suivi des patients

- **Suivi rythmique chez les patients non implantés :**
 - Un suivi ECG et Holter tous les 3 à 6 mois quel que soit l'âge
 - ETT tous les 6-12 mois quel que soit l'âge
 - Epreuve d'effort > 6 ans ou 120 cm tous les ans
 - Réévaluation immédiate en cas de symptomatologie clinique
- **Suivi des patients implantés :**
 - Contrôle du pacemaker tous les 6 mois à un an
 - Contrôle échographique **1 fois par an si BAV lupique ou étiologie génétique spécifique**
 - Contrôle échographique **1 fois tous les 3 à 5 ans si BAV idiopathique** car risque faible de détérioration de la fonction VG

6. Conseil génétique

6.1 Indication de l'analyse génétique

L'analyse génétique est indiquée pour **tous les enfants** présentant un BAV congénital ou de l'enfance **non lupique**.

6.2 Analyse moléculaire

Il n'y a pas de panel spécifiquement développé pour le BAV congénital et le panel de gènes utilisé est généralement celui réalisé chez l'adulte (<https://www.filiere-cardiogen.fr/professionnel/prises-en-charge?>).

En cas de syndrome du **QT long** avéré sur l'ECG ou en cas de doute sur un syndrome du QT long responsable du BAV, l'analyse génétique doit être faite **en urgence** sur les gènes impliqués dans le syndrome du QT long en raison de son **impact thérapeutique**.

En cas de suspicion de maladie métabolique spécifique ou de pathologie syndromique (maladie neuromusculaire, syndrome polymalformatif), le panel peut être élargi sur l'avis d'un généticien clinicien.

Il doit être effectué au sein d'une **équipe pluridisciplinaire** (centre de référence ou centre de compétence des pathologies rythmiques). Il doit comporter une information sur la probabilité

génétique de la pathologie lorsque la cause lupique, structurelle, neuro-musculaire et infectieuse a été éliminée.(3)

La présence d'un **BAV avec CIA ostium secundum** dans la famille orientera vers un variant pathogène sur le gène **NKX2.5**.

La présence d'un BAV associé à des anomalies des membres supérieurs, CIA ostium secundum, orientera vers syndrome de Holt Oram (variant pathogène sur le gène **TBX5**).

La présence d'un BAV associé une dysmorphie faciale, de la dentition et des os de l'avant-bras nécessite de rechercher un variant pathogène sur le gène **GJC1**.

7. Dépistage familial

7.1 Mère présentant une séropositivité aux autoanticorps

Dans le cadre du BAV lié à une séropositivité aux autoanticorps : Il est nécessaire d'introduire un traitement par **PLAQUENIL à la dose de 400 mg/jour avant 10 semaines d'aménorrhées** si la mère est atteinte d'un lupus systémique ou dans le cadre d'un antécédent de BAV immunologique chez l'un des aînés.

Le risque de récurrence est de 12 à 19% pour le deuxième enfant et 50% pour le troisième justifiant un suivi fœtal par un cardiopédiatre et la réalisation d'un ECG et d'une ETT avant la sortie de maternité(7).

7.2 Dépistage familial en absence d'identification d'un variant pathogène chez le cas index

Même en cas l'absence d'identification d'un variant pathogène chez le cas index, une pathologie génétique et familiale est possible car les connaissances génétiques dans ce domaine restent incomplètes. Il sera donc nécessaire de proposer un **dépistage clinique comprenant un ECG chez les apparentés du premier degré** (les 2 parents et la fratrie) car la fréquence des troubles de conduction chez les parents est autour 50 %. Cela justifie la réalisation d'un **ECG à la maternité** chez les nouveaux nés issus d'une fratrie ayant des troubles de la conduction.

Il n'y a pas actuellement de données dans la littérature sur le risque d'apparition de BAV secondairement. Il est probablement **souhaitable de réaliser un nouvel ECG à 6 mois en particulier en cas d'histoire familial marquée (plusieurs cas de BAV dans la famille) et en cas de symptômes.**

En cas de phénotype particulier et/ou une ETT anormale chez le cas index, le bilan familial devra être adapté.

7.3 Dépistage familial en cas d'identification d'un variant pathogène chez le cas index

La **pénétrance** du BAV chez les sujets porteurs du variant pathogène **n'est pas complète** et un ECG normal ne permet pas de garantir que le sujet n'est pas porteur du variant pathogène. Il est donc recommandé de **réaliser l'analyse génétique ciblée** sur le variant pathogène identifié chez tous les apparentés du premier degré dès la naissance.

8. Les spécificités de la femme : grossesse et accouchement

Contraception orale : autorisée

Grossesse : pas de contre-indication à mener une grossesse, accouchement voie basse et péridurale autorisés après consultation d'information anesthésique.

8.1 Découverte d'une fréquence cardiaque fœtale basse sans antécédent familial

Devant la découverte d'une **fréquence cardiaque basse** chez un fœtus ou de signes **d'insuffisance cardiaque ou signe de lupus chez la mère**, il est nécessaire d'orienter la mère chez un cardiopédiatre pour réaliser une **échographie fœtale** à la recherche de pathologie structurelle, évaluer le retentissement hémodynamique et confirmer ou non le BAV complet (il est difficile d'évaluer les BAV supra hissien et hissien). De plus, il est nécessaire de faire une **sérologie lupique maternelle** et d'éliminer une cause secondaire à la bradycardie comme une cause médicamenteuse, une hypothyroïdie ou une souffrance fœtale.

Pour finir, il est impératif d'éliminer un QT long de Novo ou familial non diagnostique et donc de proposer un ECG aux parents.

8.2 Femme ayant des anticorps lupiques positifs (anti SSA et/ou anti SSB)

La surveillance de ces femmes est controversée. Néanmoins, en France, nous réalisons un **monitoring fœtal tous les 15 jours à partir de 26 semaines d'aménorrhée** selon les recommandations de l'AHA 2012 même si le bénéfice de cette surveillance n'a pas été démontré (8) puisqu'aucun traitement n'existe.

De plus, il est nécessaire de réaliser une **échographie fœtale** autour de 16 semaines d'aménorrhée (obstétricien +/- cardiopédiatre) et jusque 26 semaines.

8.3 Femme ayant eu un premier enfant atteint d'un BAV

- **Pour les BAV lupiques**, traitement de la mère par plaquenil et nécessité de faire des monitorings réguliers tous les 15 jours entre 16 et 26 semaines d'aménorrhées et de réaliser une **échographie** fœtale par un cardiopédiatre **à partir de 16 semaines d'aménorrhée** et de reproduire celle-ci tous les 7 jours si antécédent de BAV lupique et tous les 15 jours si lupus maternel connu chez la mère sans antécédent de BAV.
- Si la fréquence cardiaque fœtale est basse, **autour de 50 battements/min**, l'enfant devra **naitre en maternité de niveau 3** pour la possible implantation de pacemaker en post natal immédiat.
- Pour les **autres types de BAV**, il n'est pas nécessaire d'avoir un suivi particulier si la fréquence cardiaque fœtale est normale.

8.4 Femme ayant un BAV congénital avec souhait de grossesse.

- Nécessité de **contrôle de pacemaker avant le début de grossesse** par un rythmologue pour s'assurer de la longévité de celui-ci lorsque la femme est implanté.
- Accouchement voie basse autorisé, pas de contre-indication à la péridurale après consultation anesthésique.
- Femmes **suivies pour une BAV** congénital ou de l'enfance **non appareillé désirant une grossesse** : pas d'indication systématique à l'implantation mais nécessité d'une discussion avec la patiente sur les difficultés potentielles d'implantation pendant une grossesse justifiant d'une réévaluation de la balance bénéfice/risque de l'implantation avant le début de la grossesse.
- Si le BAV **est identifié pendant une grossesse** ou si la grossesse survient chez une femme suivie pour un BAV congénital ou de l'enfance **non appareillé**, le rapport bénéfice/risque de l'implantation pendant la grossesse devra être évalué au cas par cas. Quelques cas d'implantation sans utilisation de rayon X ont été décrits.

9. Hygiène de vie et restrictions liées à la pathologie

Conseils de vie

- Si implantation de pacemaker, **contre-indication relative aux sports de combats et à risque de traumatisme thoracique.**
- BAV congénital ou de l'enfance **non appareillé : pas de contre-indication systématique** à la pratique du sport mais la tolérance à l'effort devra être évalué au cours d'une épreuve d'effort et d'holter ECG réalisé pendant l'activité sportive.
- Pratique du sport en loisir recommandé en cas de BAV appareillé
- Béta-bloquant contre indiqué en cas de BAV non appareillé

10. Coordonnées utiles

- Le site internet de la Filière Cardiogen www.filiere-cardiogen.fr : il comporte diverses informations ou documents dont les coordonnées des centres experts en France.
- Le Centre de Ressources Psychologiques : vous pouvez contacter une psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation au 01 42 16 13 62 ou par mail à « psychologues@filiere-cardiogen.fr ».

11. Les principales références

1. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, Behaghel A, Le Pennec S, Perdreau E, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr.* sept 2016;175(9):1235-48.
2. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, Mabo P, Villain E, Thambo JB, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *European Heart Journal.* 1 mars 2012;33(5):622-9.
3. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace.* 4 avr 2022;24(8):1307-67.
4. Michael A, Radwan AA, Ali AK, Abd-Elkariem AY, Shazly SA, Middle-East Obstetrics and Gynecology Graduate Education (MOGGE) Foundation Research Group. Use of antenatal fluorinated corticosteroids in management of congenital heart block: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* oct 2019;4:100072.
5. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiac-Pacing-and-Cardiac-Resynchronization-Therapy>, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiac-Pacing-and-Cardiac-Resynchronization-Therapy>
6. Silka MJ, Shah MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, et al. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients: Executive Summary. *Heart Rhythm.* nov 2021;18(11):1925-50.
7. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nature reviews Rheumatology.* mai 2015;11(5):301.
8. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 27 mai 2014;129(21):2183-242.

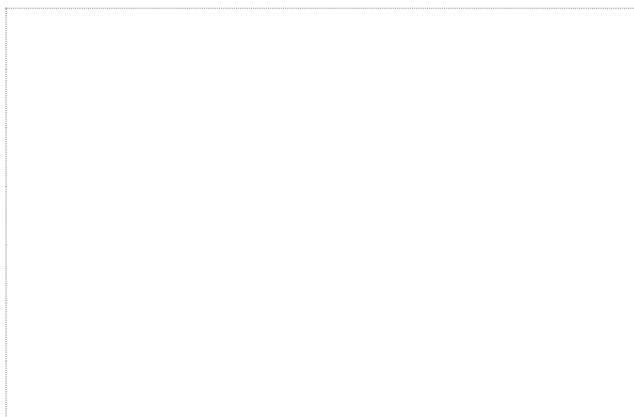
Rédacteurs & relecteurs

Rédacteurs : Florence Mycinski (Nantes), Professeur Vincent Probst (Nantes), Professeur Alban Baruteau (Nantes), Dr Florence Kyndt (Nantes)

Relecteurs : Dr Claire Galoin-Bertail (Lyon), Dr Daniela Laux (Paris Necker), Dr Bénédicte Romefort (Nantes), Dr Fressart Veronique (Paris), Dr Gilles Millat (Lyon)

Vu, le Président du Jury,

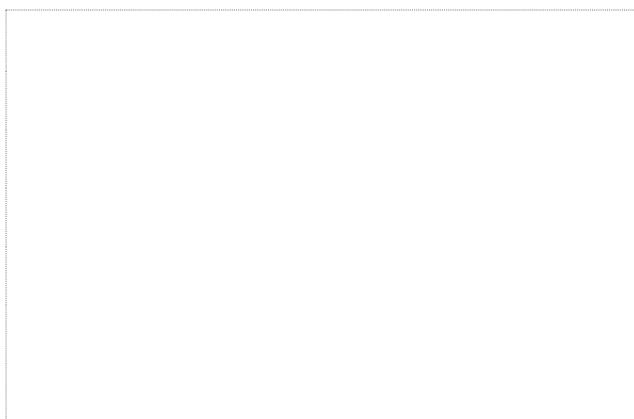
(tampon et signature)



Professeur Cyril FLAMANT

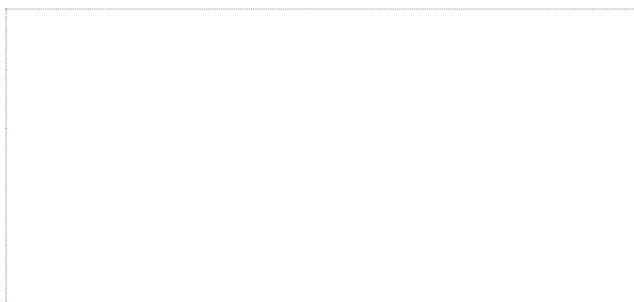
Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Professeur Alban BARUTEAU

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

DEVENIR DES BLOCS ATRIOVENTRICULAIRES ISOLÉS NON IMMUNS DIAGNOSTIQUES *IN UTERO* OU DANS L'ENFANCE : UNE ÉTUDE RETROSPECTIVE

Le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) isolé non immun congénital et de l'enfance est diagnostiqué de *in utero* jusqu'à l'âge de 18 ans. L'objectif de l'étude était d'étudier le pronostic à long terme des enfants ayant ce type de BAV. Nous avons étudié rétrospectivement les enfants ayant un BAV isolé non immun nés entre 1980 et 2022 avec un diagnostic avant 18 ans en France et avons étudié les complications. Nous avons inclus 385 enfants atteints de BAV isolé non immun. Le BAV était asymptomatique chez 311/385 (81%) et complet chez 263 (68.3%) patients au moment du diagnostic. Il y a eu une progression des BAV incomplets vers un BAV complet chez 70% des patients. L'implantation de pacemaker a été nécessaire chez 286 enfants (74%). Au cours du suivi, aucun patient n'est décédé ou n'a développé de fibrose endomyocardique ou n'a développé de cardiomyopathie dilatée. A travers cette cohorte, nous pouvons confirmer l'excellent pronostic de ce type de BAV à travers la plus grande cohorte existante sur le sujet.

MOTS-CLES

Bloc atrio-ventriculaire

Electrocardiogramme pédiatrique

Isolé non immun