



Thèse

2019

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Une étiologie rare de cardiomyopathie pédiatrique réversible illustrée par
une présentation de cas et revue de littérature

Hirschel, Jessica

How to cite

HIRSCHEL, Jessica. Une étiologie rare de cardiomyopathie pédiatrique réversible illustrée par une présentation de cas et revue de littérature. Doctoral Thesis, 2019. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:120772

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:120772>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:120772](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:120772)

Section de médecine Clinique
Département médecine de l'enfant et de l'adolescent
Service : Cardiologie pédiatrique

Thèse préparée sous la direction du Professeur Maurice Beghetti

**Une étiologie rare de cardiomyopathie pédiatrique réversible illustrée par
une présentation de cas et revue de littérature**

Thèse
Présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Jessica HIRSCHHEL
de
Tramelan (BE)

Thèse n° 10932

Genève 2019

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Jessica HIRSCHÉL

originaire de Tramelan (BE), Suisse

Intitulée :

**Une étiologie rare de cardiomyopathie pédiatrique réversible
illustrée par une présentation de cas et revue de littérature**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 mars 2019

Thèse n° **10932**



Henri Bounameaux
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des matières

Résumé	7
Introduction	8
Rapport de cas	16
Méthode	21
Résultats	21
Discussion	21
Conclusion	28
Remerciements	29
Bibliographie	30

Résumé

Les cardiomyopathies sont peu fréquentes en pédiatrie et le pronostic est plutôt sombre avec un taux de décès ou transplantation à 1 et 5 ans de respectivement 31% et 46%. Les cardiomyopathies dilatées représentent la première cause de transplantation cardiaque chez l'enfant. Les étiologies sont multiples et les avancées génétiques expliquent de plus en plus de cardiomyopathies auparavant inexplicables. Malgré cela, deux tiers des cardiomyopathies sont toujours classifiées comme idiopathiques. L'étiologie sous-jacente détermine largement le pronostic et la survie. Malheureusement, les causes curables ou réversibles restent exceptionnelles.

Depuis plusieurs années, une entité étiologique des cardiomyopathies rythmogènes est étudiée et mieux comprise. Alors que les cardiomyopathies sur tachyarythmies sont bien documentées, la présence d'une désynchronisation ventriculaire induite par une voie accessoire atrio-ventriculaire peut également conduire à une cardiomyopathie et insuffisance cardiaque, même en absence de tachyarythmies. Identifier cette étiologie a des conséquences d'envergure car elle est potentiellement curable et la cardiomyopathie réversible.

En rappelant les causes et classifications des cardiomyopathies pédiatriques, ce travail présente une patiente avec une telle cardiomyopathie et fournit une revue détaillée des cas similaires décrits dans la littérature.

Introduction

En pédiatrie, les cardiomyopathies sont rares mais représentent une cause importante d'insuffisance cardiaque et l'étiologie principale des demandes de transplantation chez les enfants (1). Chez l'adulte, la cardiomyopathie s'accompagne souvent d'autres comorbidités cardiovasculaires telles que diabète, hypertension, athérosclérose ainsi que des pathologies rénales ou pulmonaires chroniques. Il n'est d'ailleurs pas toujours facile de déterminer, en présence d'une cardiomyopathie adulte, si l'insuffisance cardiaque résulte de la cardiomyopathie, d'une comorbidité ou d'une combinaison des deux. L'enfant lui n'a souvent pas de comorbidités mais sa maladie est fréquemment associée à des pathologies génétiques, métaboliques et malformatives complexes. Durant le dernier siècle, beaucoup d'experts se sont exprimés sur le sujet proposant des définitions et classifications différentes et parfois quelques peu contradictoires traduisant ainsi les lacunes de nos connaissances sur le sujet. Cependant, les avancées médicales, notamment génétiques de la dernière décennie permettent une meilleure compréhension. Malgré cela, deux tiers des cardiomyopathies pédiatriques restent à ce jour idiopathiques (1) tandis que l'identification d'étiologie peut avoir des conséquences capitales sur le pronostic. Ce travail propose une revue des cardiomyopathies pédiatriques et plus précisément d'un sous-groupe de plus en plus reconnu : la cardiomyopathie suite à une pré-excitation ventriculaire en absence de tachyarythmie.

Définir une cardiomyopathie n'a pas toujours été facile. Entre la fin du 19^{ème} et début du 20^{ème} siècle, les résultats d'autopsies parlent de plus en plus d'insuffisance cardiaque d'origine indéterminée. Le terme de maladie du muscle cardiaque idiopathique est utilisé pour la première fois par l'allemand Kehl en 1891 (2). En 1957, le terme de cardiomyopathie, plus précisément cardiomyopathie non-coronarienne est utilisé par Brigden, un cardiologue anglais (3). La première classification est proposée par Goodwin et Oakley en 1972 et différencie cardiomyopathie dilatée (CMD), hypertrophique (CMH) et restrictive (CMR) (4). En 1980, l'organisation mondiale de la santé (OMS) ensemble avec la International Society and Federation of Cardiology (ISFC) définissent la cardiomyopathie comme pathologie du myocarde *d'étiologie inconnue* et gardent la classification proposée par Goodwin et Oakley (5). Cette version est révisée en 1996. La définition devient : *pathologie du myocarde associé à une dysfonction myocardique* et deux catégories sont ajoutées à la classification : la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, dont le nom a récemment été adapté à cardiomyopathie arythmogène au vu des preuves d'atteinte du ventricule gauche (6) et les cardiomyopathies non classifiées(5). Les caractéristiques de chaque catégorie sont résumées dans la Figure 1.

Depuis, les nouvelles connaissances acquises pendant les dix dernières années ont nécessité une importante adaptation des définitions. L'American Heart Association (AHA) suggère en 2006 : *Cardiomyopathies are a heterogeneous group of diseases of the myocardium associated with*

mechanical and/or electrical dysfunction that usually (but not invariably) exhibit inappropriate ventricular hypertrophy or dilatation and are due to a variety of causes that frequently are genetic. Cardiomyopathies either are confined to the heart or are part of generalized systemic disorders, often leading to cardiovascular death or progressive heart failure–related disability.(7) Cette définition exclue les altérations du myocarde secondaires à une autre cause cardiovasculaire telle que les valvulopathies, les cardiopathies congénitales ou ischémiques. Elle comprend cependant les canalopathies telles que le syndrome du QT long ou de Brugada même si ceux-ci ne résultent pas en une modification structurelle ou histologique.

Par la suite, la AHA et la Société Européenne de Cardiologie (SEC) proposent respectivement en 2006 et 2008 une sous-classification séparant les cardiomyopathies familiales/génétiques des non-familiales/non-génétiques(7)(8). La classification américaine sépare les cardiomyopathies primaires des secondaires. Ainsi dans une cardiomyopathie primaire, le cœur est le seul organe touché alors que dans une cardiomyopathie secondaire l'atteinte myocardique fait partie d'une maladie systémique impliquant d'autres organes. Dans la classification européenne les cardiomyopathies sont d'abord différenciées selon leurs phénotypes morphologiques puis subdivisées en familiales/non familiales dépendant de l'étiologie (Figure2).

Cardiomyopathie dilatée (CMD) : La plus prévalente des cardiomyopathies. Elle est caractérisée par des ventricules dilatés associés à une diminution de la fonction ventriculaire gauche.

Cardiomyopathie hypertrophique (CMH) : Présente un épaissement des parois ainsi qu'une fonction systolique normale ou augmentée. Parfois elle peut être associée à une dysfonction diastolique due à un défaut de relaxation.

Cardiomyopathie restrictive (CMR) : Présente des cavités cardiaques ainsi que des parois de taille normale et une fonction systolique normale ou augmentée. Elle se caractérise cependant d'une dysfonction diastolique sévère provoquant une pression de remplissage élevée et une dilatation auriculaire. La péricardite constrictive représente son principal diagnostic différentiel. Cliniquement ses deux pathologies sont difficiles à différencier.

Cardiomyopathie arythmogène : Anomalies de molécules d'adhésion intercellulaire provoquant un remplacement fibro-adipositaire du myocarde causant une dysfonction globale du ventricule droit. Récemment, une atteinte du ventricule gauche a également été prouvée.

Non classifiées:

Non compaction du ventricule gauche : se caractérise par des trabécules ventriculaires gauches proéminents et des sillons inter-trabéculaires profonds. Peut apparaître de manière isolée ou accompagner une cardiopathie congénitale ou une maladie neuromusculaire.

Takotsubo dysfonction du ventricule gauche transitoire et régionale impliquant l'apex ou la partie moyenne du ventricule. Imite un angor mais sans signes de coronaropathies à la coronarographie.

Figure 1 Résumé des caractéristiques physiopathologiques des cardiomyopathies

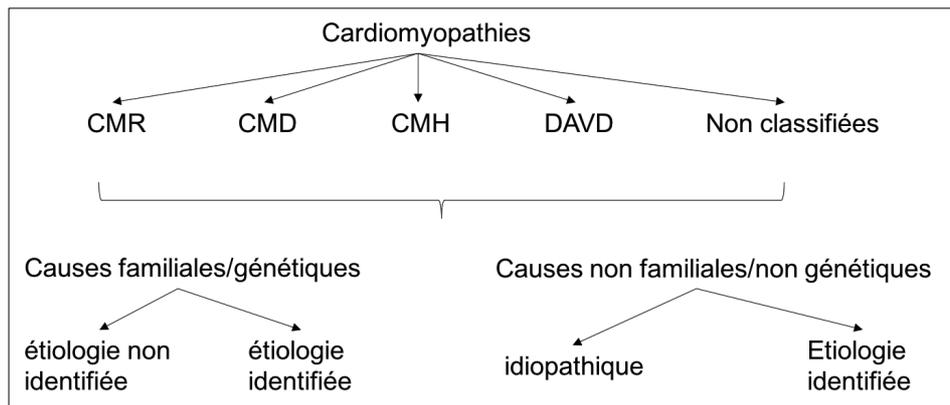


Figure 2 Classification 2008 des cardiomyopathies selon la Société européenne de Cardiologie

CMR: Cardiomyopathie restrictive, CMD: cardiomyopathie dilatée, CMH: cardiomyopathie hypertrophiée, DAVD: Dysplasie arythmogène du ventricule droit.

La prédisposition familiale aux cardiomyopathies indique une composante génétique. Dans plus de la moitié des cas de CMH et entre 20% à 35% des CMD un autre membre de la famille est également atteint(9). Des études de liaisons génétiques ont permises l'identification de loci puis des gènes responsables de la maladie. Ainsi une grande quantité de mutations responsables de myopathie impliquant presque toute la structure du myocyte ont été identifiées(9). Il semble que l'association entre des causes génétiques et notamment les CMD est plus importante que précédemment suspectée. Un exemple est la découverte du gène encodant la titin (TTN), une protéine du sarcomère. En analysant 312 patients atteints de CMD, Herman D.S *et coll* (2012) démontrent une prévalence de mutation sur le TTN de 27%.(10)

Cependant, il est bien connu, notamment pour les CMH, que l'expression clinique d'une mutation est variable d'un sujet à un autre et peut être différente selon l'âge, le sexe, l'activité physique et le type de mutation. On parle de pénétrance variable et elle peut être expliquée, du moins partiellement, par la présence de différents background génétiques et la présence de modificateurs de gènes(9). L'identification de ces derniers peut avoir une implication importante dans la prédiction de l'évolution clinique et forme le sujet de plusieurs études qui sont cependant limitées par la rareté de cas avec la même mutation dans la population.

Selon le registre de cardiomyopathie pédiatrique, 51% sont des CMD, 42% des CMH, 3% des CMR et 3% des non compactations du ventricule gauche(1). La cardiomyopathie dilatée est donc la plus fréquente avec une incidence de 0.57 nouveau cas par 100'000 enfants par an (11) comparé à 0.47 par 100'000 enfants par an pour les CMH(12).

Chez l'adulte, les premières causes de CMD sont les myocardites, les cardiotoxiques tel que l'alcool et les chimiothérapies, les cardiopathies rythmogènes et les cardiomyopathies génétiques/familiales(11). Le registre de cardiomyopathie pédiatrique a récolté entre 1990 et 1996 des données sur 1426 patients avec CMD(13) et 855 avec CMH(12) et offre de précieuses données sur l'épidémiologie de ces pathologies. La Figure 3 résume la fréquence des étiologies identifiables dans chaque catégorie. La myocardite est responsable de près de la moitié des cas de CMD dont la cause est identifiée. Le parvovirus B19 et le virus d'Ebstein-Barr sont les plus fréquemment isolées des biopsies cardiaques chez les enfants(13). Les pathologies neuromusculaires les plus fréquemment responsables de CMD sont les dystrophies musculaires de Duchenne (80%) et de Becker (10%) alors que l'ataxie de Friedreich est majoritaire dans les CMH (87.5%). Les maladies métaboliques principales sont les mitochondriopathies pour les CMD et la maladie de Pompe pour les HMD. Finalement les syndromes malformatifs sont rarement responsables des CMD mais le syndrome de Noonan est le syndrome malformatif le plus fréquent associé à la CMH.

Une cardiomyopathie familiale est définie comme une cardiomyopathie avec au moins un parent de premier degré atteint sans autres causes apparentes. La transmission est majoritairement autosomique dominante mais des formes récessives et liées à l’X sont également décrites (12,14).

	CMD	CMH
Idiopathique	66%	62.2%
Maladie métabolique	4%	8.7%
Maladie neuromusculaire	9%	7.5%
Syndromes malformatifs	1%	9%
Myocardite	16%	0%
Génétiques/familiales	5%	12.8%

Figure 3 fréquence des étiologies pour les CMD et CMH
selon le registre de cardiomyopathies pédiatriques

Quand une maladie métabolique est la cause de la cardiomyopathie, certains traitements sont très efficace. Suppléer en carnitine un enfant avec un déficit primaire par exemple guérit la CMD (15). Un autre exemple est la maladie de Pompe où même une CMH sévère peut s’améliorer si une substitution enzymatique est débutée suffisamment tôt(16). Cela souligne l’importance d’une recherche d’étiologie devant une cardiomyopathie nouvellement diagnostiquée.

En absence d’étiologies curables, les possibilités de traitement restent limitées à une prise en charge de l’insuffisance cardiaque. De plus, le manque de données spécifiques à la pédiatrie rend certains traitements controversés. Les directives sont majoritairement basées sur des données extrapolées d’essais cliniques adultes. Les essais cliniques pédiatriques sont souvent basés sur des petites populations et peuvent être contradictoires (16–18). Des médicaments tels que les bêtabloquants, diurétiques, inhibiteurs de l’enzyme de conversion d’angiotensine (ICE) et les antagonistes de récepteurs d’angiotensine II (ARA) sont largement utilisés dans la prise en charge d’insuffisance cardiaque pédiatrique basé sur leurs bienfaits prouvés chez l’adulte. Cependant, des études plus récentes ne démontrent pas la même efficacité chez les enfants. Dans le cas des ICE par exemple, un essai incluant 230 patients avec un ventricule unique ne démontre aucun bénéfice sur la fonction et remodelage ventriculaire et la sévérité de l’insuffisance cardiaque (17). De même, l’étude sur

Carvedilol publiée en 2007, a randomisée 161 enfants et adolescents avec une insuffisance cardiaque systolique symptomatique. Contrairement à ce qui était attendu sur la base de plusieurs petites études précédentes ainsi que des études chez les adultes, elle n'a pas montré de bénéfice clinique (19). Ces exemples illustrent les différences pathophysiologiques entre adultes et enfants.

Beaucoup d'espoir est né avec le développement des thérapies de resynchronisation cardiaque (TRC) qui utilisent un pacemaker bi-ventriculaire pour rétablir une dépolarisation synchrone des ventricules (20). L'efficacité des TRC est maintenant établie chez l'adulte et les directives actuelles les recommandent dans des patients spécifiques, particulièrement en cas de bloc de branche gauche (BBG) et QRS à durée supérieure à 150ms (21). Les données sont limitées chez les enfants. Les études montrent une grande variabilité dans l'efficacité ce qui peut être expliqué par l'hétérogénéité importante des patients pédiatriques en terme de taille, âge et étiologie de la pathologie menant à une insuffisance cardiaque (22). Des efforts sont déployés afin de déterminer des prédicteurs cliniques pour mieux sélectionner des patients susceptibles de répondre à cette thérapie.

Dans les situations où la thérapie médicamenteuse ne suffit pas, certaines chirurgies peuvent être utiles. Dans un effort de réduire les contraintes sur le parois ventriculaires, Redmann K *et coll* (1998) décrivent un bénéfice après une ablation partielle du ventricule gauche dans les CMD avancées (23). Une autre avancée chirurgicale réduit également le stress sur la paroi ; elle consiste en une maille entourant le cœur, limitant sa taille et rétablissant sa forme ellipsoïde (24). Plus récemment, Schranz D *et coll* (2013) démontrent une amélioration de la fonction cardiaque chez 8 sur 10 cas de CMD après un cerclage pulmonaire(25).

Si une chirurgie de correction n'est pas applicable, deux options subsistent : la transplantation cardiaque et l'assistance circulatoire (AC). En pompant le sang à travers un dispositif mécanique dans les grands vaisseaux, une AC maintient un débit cardiaque quand le cœur est défaillant. Les AC peuvent être utilisées de manière provisoire jusqu'à une transplantation (« pont à la transplantation ») ou jusqu'à la guérison. Cependant, au vu de la rareté des organes pour une transplantation, les AC sont également de plus en plus utilisés sur le long terme, parfois à vie, chez les adultes mais pas chez les enfants. Alors que beaucoup de progrès a lieu dans la population adulte, le manque de support mécanique approprié à l'enfant est toujours une contrainte importante dans la prise en charge pédiatrique. Les larges différences de tailles des patients, les variations anatomiques et la rareté des enfants affectés, rend le développement de dispositifs appropriés difficile pour les fabricants. Pour une utilisation de courte durée, la membrane d'oxygénation extra-corporelle (ECMO) et les systèmes de pompes centrifuges (BioPump) restent les plus fréquemment utilisées (26). Tous deux sont des dispositifs extra-corporels empêchant la mobilité du patient et associés à d'importants risques d'hémorragie et de thrombose ce qui limite leur utilisation et font d'eux des dispositifs transitoires. Dans les situations avec une hypoxémie sévère et une hypertension artérielle pulmonaire, l'ECMO

reste la seule option (27). Quand un support mécanique est nécessaire de manière prolongée, certains progrès ont eu lieu. De bons résultats ont été obtenus après implantation de dispositifs adultes chez des adolescents (28). Pour des enfants plus petits deux appareils ont prouvé leurs efficacités : le micromed de Debackey et le cœur de Berlin. Le premier, plus récent, est un dispositif entièrement implantable qui apporte un soutien ventriculaire gauche. Il a une performance excellente mais est limité à des enfants entre 5 et 16 ans (29). Le deuxième, utilisé depuis des décennies en Europe, est le seul dispositif qui offre une assistance circulatoire de moyen à long terme chez les plus petits enfants. Il a une configuration extra-corporelle ce qui facilite son implantation et explantation. De plus, il offre un soutien ventriculaire gauche, droite ou biventriculaire (30).

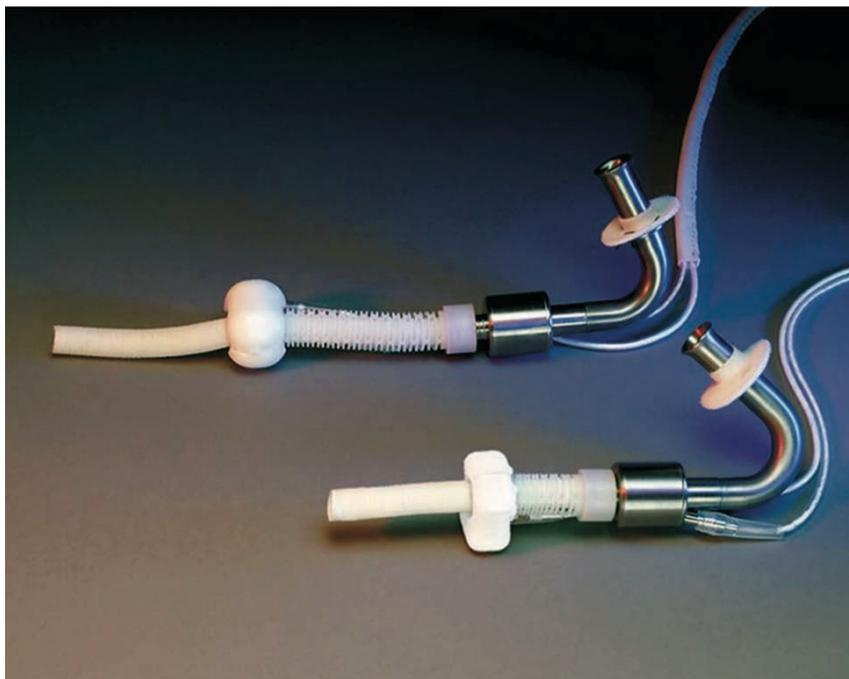


Figure 4 dernière version de l'assistance circulatoire
MicroMed DeBakey Noon(31)

Finalement, dans certains cas, la transplantation cardiaque reste la seule option. Selon le recueil de la société internationale de transplantation de cœur et poumon de 2015, plus de 500 transplantations cardiaques pédiatriques sont effectuées par année mondialement (32). La cardiomyopathie représente l'étiologie principale de demande de transplantation chez les enfants de plus de 1 an. L'indication à la transplantation dépend de la sévérité de l'insuffisance cardiaque et de l'étiologie sous-jacente. Les directives publiées en 2004, proposent un système de classification de l'insuffisance cardiaque basé sur son évolution afin de guider l'indication à une transplantation(33). Elle est divisée en 4 catégories classifiant les insuffisances cardiaques de « à risque » à « terminales » (Figure 6). Basé sur ce système de classification, une transplantation est indiquée pour une insuffisance cardiaque de stade

D et certains stades C selon l'étiologie sous-jacente et la limitation des activités physique, ainsi que la cassure de croissance (34). Le facteur limitant la transplantation reste évidemment la rareté des donneurs d'organes comme illustré dans la Figure 5.

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Donneurs	70	53	59	57	53	63	62	65	63	67	53
Ajout sur liste d'attente	186	156	190	180	137	142	180	191	133	171	118

Figure 5 Nombre de donneurs et ajouts sur la liste d'attente de transplantation cardiaque des <1an
selon la société internationale pour la transplantation du cœur et du poumon (ISHLT) (34)

stages	Interpretation
A	At risk for developing Heart Failure
B	Abnormal cardiac structure and/or function No symptoms of heart failure
C	Abnormal cardiac structure and/or function Past or present symptoms of heart failure
D	Abnormal cardiac structure and/or function Continuous infusion of intravenous ionotropes or prostaglandin E1 to maintain patency of a ductus arteriosus Mechanical ventilatory and/or mechanical circulatory support

Figure 6 classification d'insuffisance cardiaque en pédiatrie.
Adapté de Rosenthal et al (33)

Le pronostic des cardiomyopathies est variable et dépend de beaucoup de facteurs tels que l'étiologie sous-jacente, l'âge au diagnostic et le type de cardiomyopathie. Les taux de survie sans greffe pour une CMD sont rapportés entre 75% et 60% 5 ans après le diagnostic(35–37). Contrairement à l'adulte, 20% des CMD pédiatriques récupèrent une fonction cardiaque normale dans les 2 ans qui suivent le diagnostic(1). Le taux de survie global des CMH est de 97% à 5ans et 94% à 10 ans(12). Le taux de mortalité est maximal avant 1 an puis à nouveau entre 8 et 17 ans. La cause de mort est majoritairement l'insuffisance cardiaque mais des cas de mort subite sont décrits(12).

	CMD	CMH	CMR	CMNC
Pronostic	<p>Survie à 5 ans : entre 60-75%</p> <p>Récupération d'une fonction cardiaque normale dans les 5ans : 20-45%</p>	<p>Survie à 5ans :97%</p> <p>Survie à 10ans : 94%</p> <p>Taux de mortalité de distribution bimodale avec une concentration dans la première année puis à nouveau après 8- 17ans.</p>	<p>Survie à 5ans : 68%</p> <p>Survie sans transplantation à 5ans : 48%</p> <p>Survie sans transplantation à 10ans : 22%</p>	<p>Bon pronostic si forme pure.</p> <p>Si phénotype mixte avec CMD taux de mortalité ou transplantation : 18 et 25%</p>

Figure 7 pronostic des différentes formes de cardiomyopathies pédiatriques.

Adapté de Lee TM et al. (1). CMD: Cardiomyopathie dilatée, CMH: Cardiomyopathie hypertrophiée, CMR: Cardiomyopathie restrictive, CMNC: cardiomyopathie de non compaction

Quand une thérapie spécifique à l'étiologie peut être proposée, les pronostics sont meilleurs avec amélioration de la qualité de vie et de la survie. La cardiomyopathie peut même être réversible dans certains cas. La patiente que nous présentons dans ce travail illustre un de ces exemples rares.

Rapport de cas

Une enfant de 6 ans, connue pour un syndrome d'apnée obstructive du sommeil et des angines à répétition mais autrement en bonne santé, a été hospitalisée pour une amygdalectomie élective. Le service de cardiologie est intervenu suite à l'identification d'un bloc de branche gauche sur le suivi électrocardiographique des anesthésistes.

L'anamnèse ne rapporte aucune dyspnée, fatigue ou palpitation. Son poids et sa taille ont toujours été stables entre le 75 et 90^{ème} percentile. Son oncle paternel est décédé subitement à 34 ans sans cause connue. Cliniquement, la patiente rapporte une dyspnée à l'effort mais est autrement asymptomatique.

Son électrocardiogramme (ECG) révèle un intervalle PR diminué avec une onde delta ; une constellation compatible avec une pré-excitation ventriculaire sur une voie atrioventriculaire accessoire droite ce qui a entraîné une morphologie de QRS semblable à un bloc de branche gauche. (Figure 8). L'échocardiographie met en évidence une cardiomyopathie dilatée sévère avec un diamètre

ventriculaire de fin de diastole de 5.0 cm (z-score 4.7), une dysfonction systolique avec une fraction d'éjection du ventricule gauche entre 20 et 30%, une fraction de raccourcissement de 13.7% ainsi qu'une dyskinésie du ventricule gauche et un mouvement septal paradoxal. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre un cœur anatomiquement normal sans obstacle à l'éjection ventriculaire ou valvulopathie. Une prise de contraste sub-endocardique évoque initialement un infarctus du myocarde. Ce diagnostic est cependant infirmé en raison de marqueurs biologiques et d'une coronarographie dans la norme. Un suivi du rythme cardiaque sur 24 heures montre une fréquence cardiaque moyenne de 81 battements par minutes avec la présence constante d'une voie accessoire atrio-ventriculaire sans aucun épisode de tachyarythmie. Une recherche extensive de causes infectieuses de cardiomyopathie s'avère négative. Un traitement médicamenteux avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine, des diurétiques de l'anse (furosémide) et du spironolactone est débuté.

Devant ce tableau, une cardiomyopathie et désynchronisation ventriculaire induite par une voie atrio-ventriculaire accessoire sont suspectées. L'analyse électrophysiologique durant le cathétérisme confirme la présence d'une voie accessoire atrio-ventriculaire droite. Un premier essai d'ablation par radiofréquence induit un rythme jonctionnel. Afin d'éviter un bloc atrio-ventriculaire complet, il est décidé de continuer avec une cryoablation. Les analyses électrophysiologiques après l'intervention montrent une ablation efficace de la voie accessoire.

24 heures après l'ablation, l'échocardiographie montre déjà une réduction de la dilatation cardiaque avec un diamètre ventriculaire gauche systolique passant de 4.3 à 3.9 cm, une amélioration de la fonction du ventricule gauche avec une augmentation de la fraction de raccourcissement de 13.7% à 20% ainsi qu'une augmentation de la fraction d'éjection à 40%. La désynchronisation ventriculaire est réduite mais persiste. Le suivi à trois semaines montre une réapparition de la pré-excitation ventriculaire sur l'ECG et est confirmée par le suivi du rythme sur 24 heures. Cela témoigne d'une réapparition de la voie accessoire. Les échocardiographies successives ainsi que les ECG montrent la persistance de la voie accessoire ainsi qu'une fonction cardiaque restant stable sans se normaliser (Figure 9,12). Dans les mois qui suivent la dilatation ventriculaire reste stable malgré une hypokinésie du tiers supérieur du septum interventriculaire et d'une désynchronisation ventriculaire persistante. Une deuxième ablation de la voie accessoire est effectuée 20 mois après la première, cette fois par radiofréquence. L'IRM cardiaque effectuée après la deuxième ablation montre une normalisation de la fonction ventriculaire. Le septum interventriculaire s'est nettement épaissi, la dyskinésie a disparu mais persiste une akinésie de la partie proximale du septum. En parallèle, nous effectuons des séances de physiothérapie pour la réadaptation physique. La patiente s'améliore cliniquement avec amélioration de sa dyspnée. Elle présente cependant une prise de poids importante avec un BMI à 24.8 ce qui limite l'évaluation de l'amélioration par le teste d'effort.

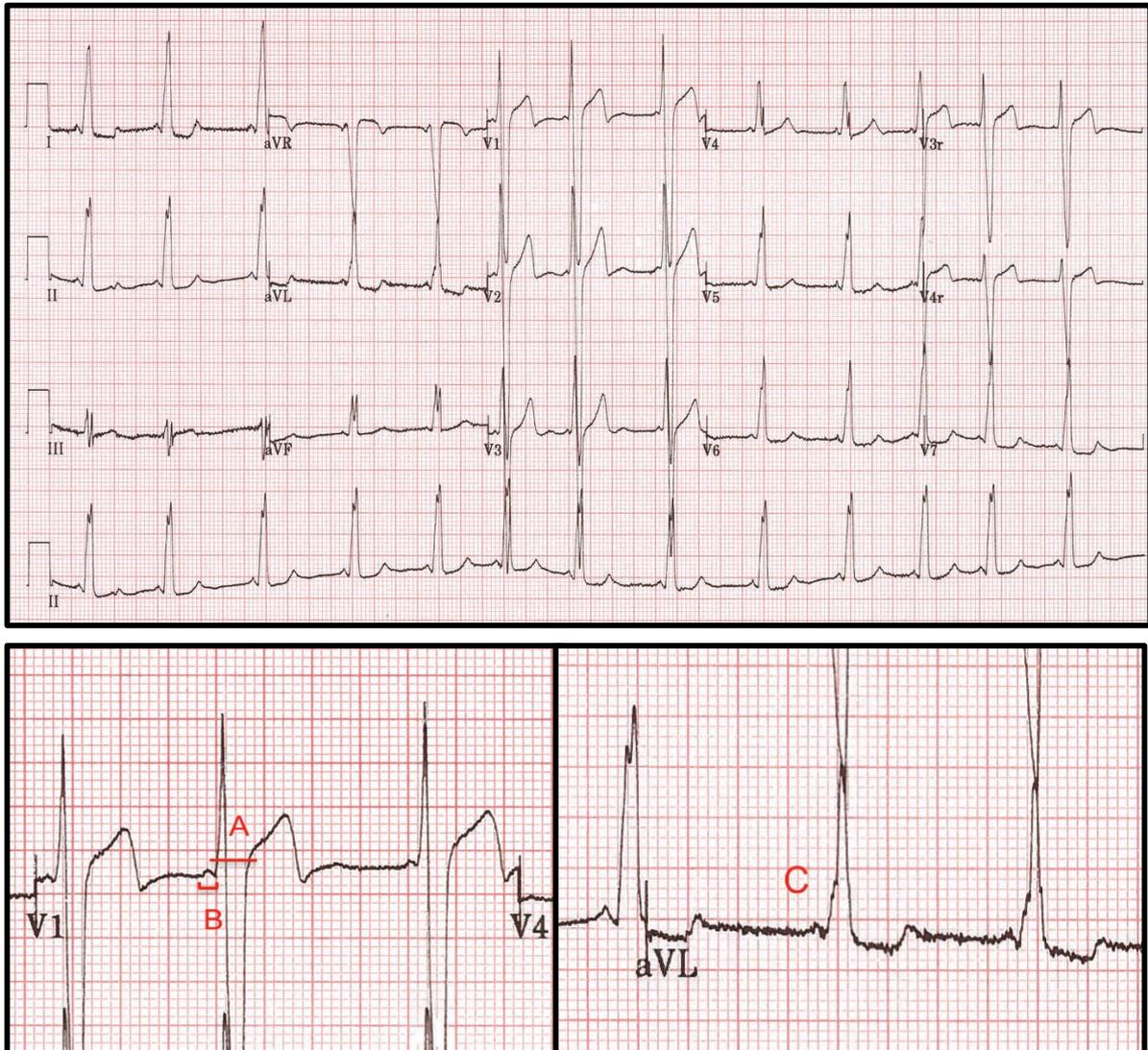


Figure 8 ECG pré-ablation

Fréquence cardiaque 75/min, Axe cardiaque 30°, A = QRS 120ms, B = PR 80ms, C = onde delta

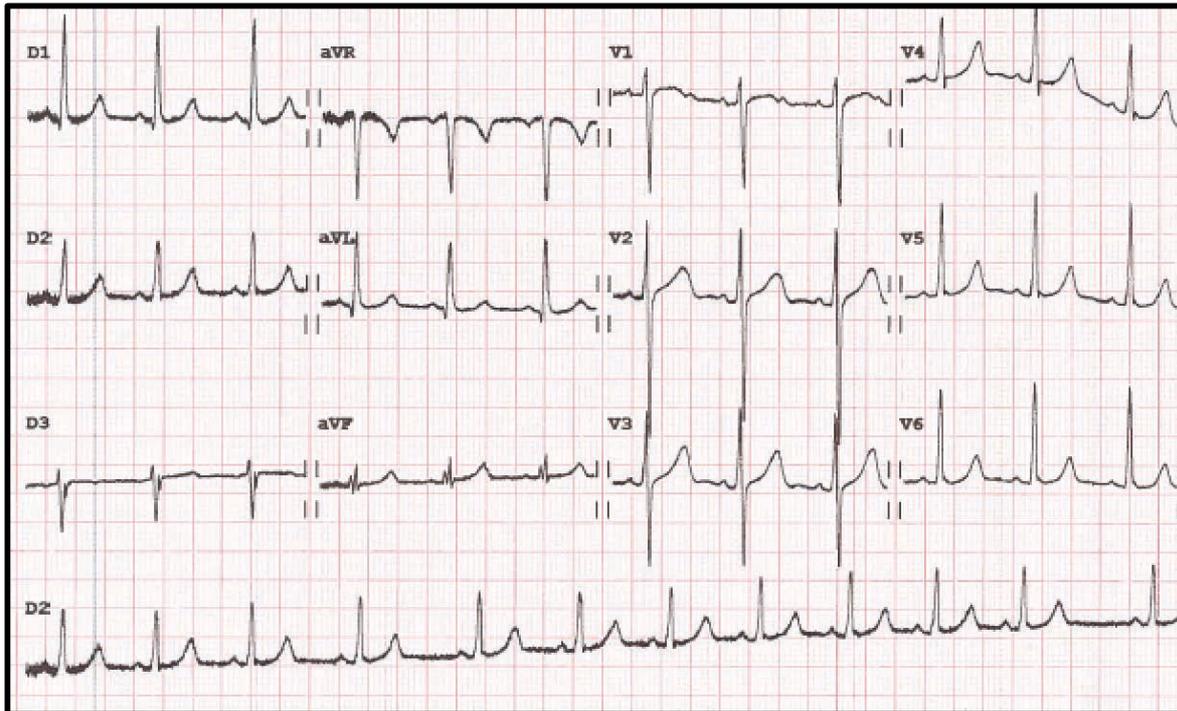


Figure 9 ECG 4 mois après la 2^{ème} ablation

Fréquence cardiaque 100/min, Axe cardiaque +30°, PR 120ms, QRS 80ms, absence d'onde Delta

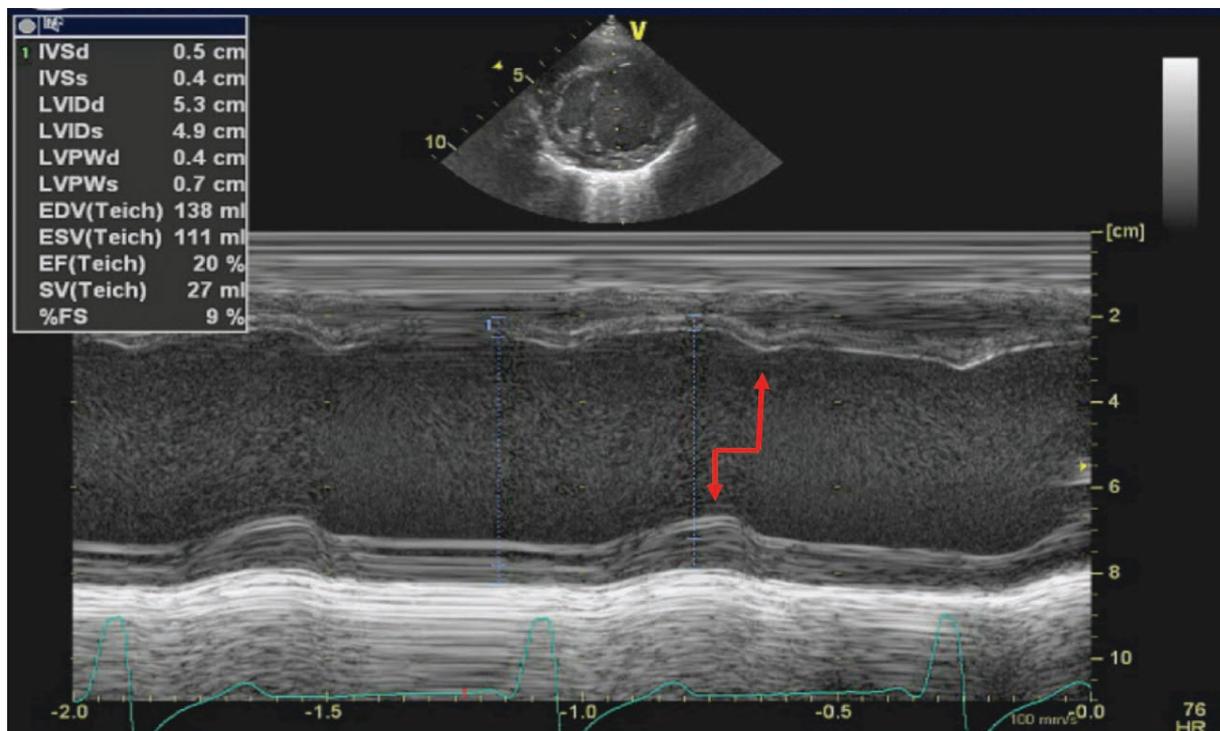


Figure 10 Désynchronisation cardiaque sur M mode de l'échocardiographie

Les flèches rouges montrent le décalage entre la contraction de la paroi latérale du ventricule et du septum

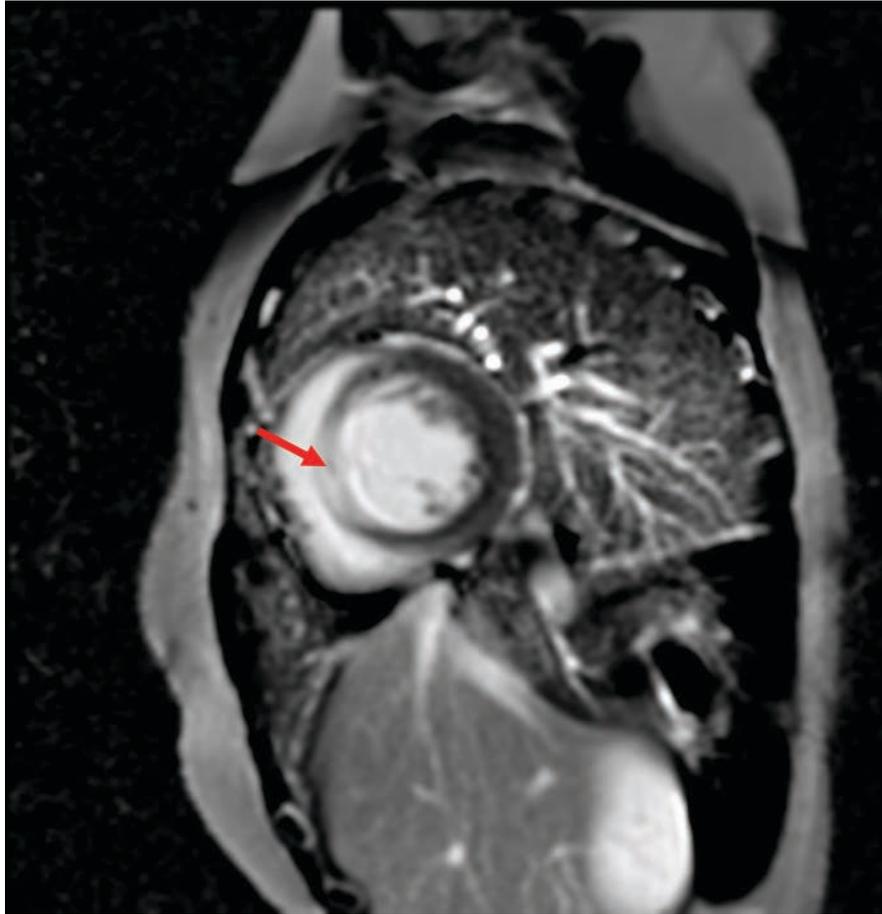


Figure 11 IRM cardiaque avec fibrose septale
 Rehaussement tardif avec prise de contraste sous endocardique (flèche)

	1 ^{ère} ablation (cryoablation)			2 ^{ème} ablation (Radiofréquence)		
Temps par rapport à l'ablation	0	+ 24h	+ 3sem	+ 13mois	+ 2sem	+ 6mois
FR %	13.7	20.4	29.6	25	29.6	28.3

Figure 12 Fractions de raccourcissement
 Evolution des fractions de raccourcissement mesurées à l'échocardiographie avant après et entre les deux ablations de voie accessoire atrio-ventriculaire

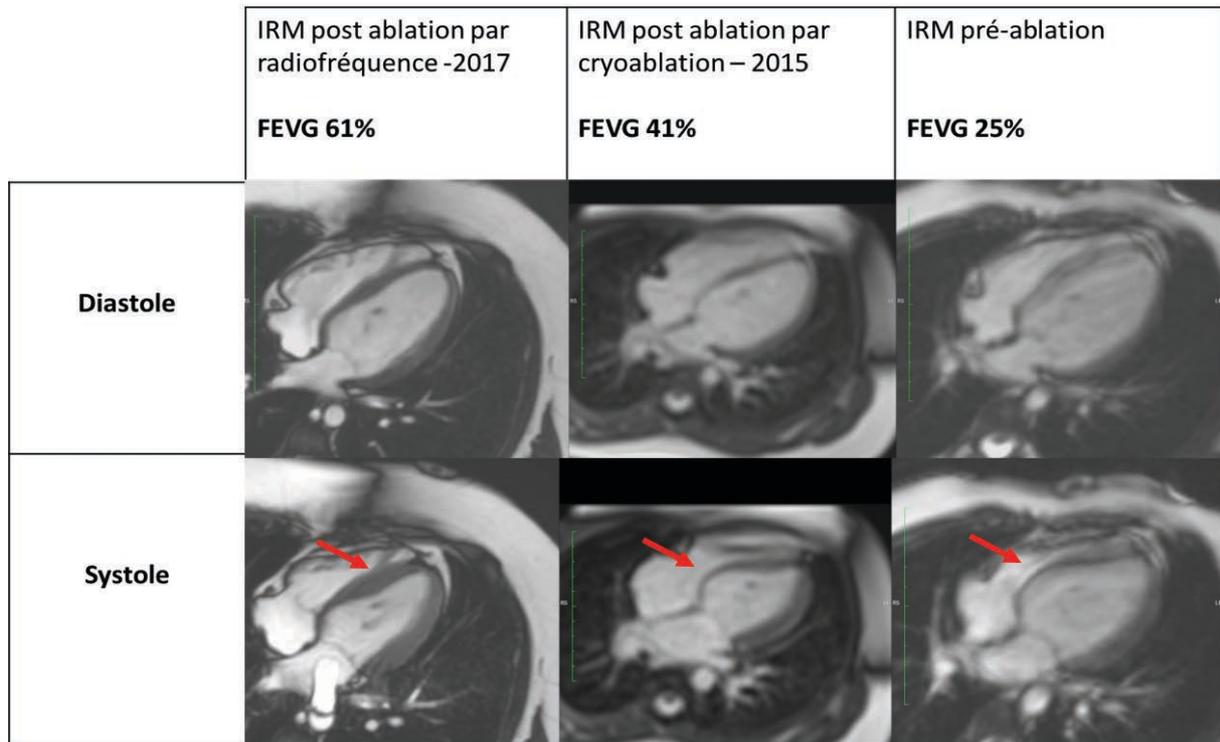


Figure 13 Evolution sur IRM cardiaque

On remarque la dyskinésie avec la protrusion du septum dans le ventricule droit lors de la systole qui disparaît sur l'IRM post ablation par radiofréquence. De plus, le septum est très hypoplasique et retrouve une épaisseur quasi normale après ablation.

Méthode

Nous effectuons une recherche sur Pubmed.gov par texte libre et par médical subject heading (MeSH) afin de sélectionner tous les cas de cardiomyopathies associés à une pré-excitation ventriculaire chez les enfants.

Résultats

Notre recherche rapporte 9 publications parues entre 2004 et 2014 représentant 27 cas âgés entre 3 mois et 17 ans de cardiomyopathie dont l'étiologie rapportée est une pré-excitation ventriculaire par voie accessoire atrio-ventriculaire.

Discussion

La présence d'une voie atrio-ventriculaire accessoire cause une pré-excitation ventriculaire qui est mise en évidence à l'ECG par un intervalle PR diminué et un QRS élargi formant l'onde Delta caractéristique. Dans la population générale, 0,01% à 0,03% sont porteurs d'une voie accessoire(38). Certains développent, par un mécanisme de ré-entrée atrio-ventriculaire, des tachyarythmies transitoires. Ce phénomène est connu sous syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Les deux

arythmies les plus fréquemment associées avec une tachycardiomyopathie sont les tachycardies supraventriculaires et les fibrillations auriculaires(38). Dans ce contexte, la présence d'une dysfonction ventriculaire est expliquée par une tachycardie soutenue ou répétée. La pathophysiologie des tachycardiomyopathies n'est pas complètement élucidée mais est probablement multifactorielle, comprenant des changements cellulaires, électrophysiologiques et métaboliques(39). Il est admis qu'une fréquence cardiaque au-delà de 100bpm persistante sur plus que 10 à 15% de la journée est un risque pour le développement d'une dysfonction ventriculaire(40). Similairement, un foyer ectopique atrial ou ventriculaire mène également à une dysfonction myocardique par une activation irrégulière et rapide; on utilise alors le terme de cardiomyopathie rythmogène. Le diagnostic reste un diagnostic d'exclusion et n'est pas toujours facile à poser. Beaucoup d'autres causes de cardiomyopathies s'accompagnent d'arythmie sans pour autant que celle-ci n'en soit la cause. Les éléments suggérant une cardiomyopathie rythmogène sont : 1) la normalisation de la fonction cardiaque après résolution de l'arythmie, 2) une évidence de fraction d'éjection normale auparavant et une dysfonction ventriculaire hors de proportion par rapport aux autres co-morbidités cardiaques présentes, 3) pas d'autres causes de cardiomyopathies retrouvées, 4) des dimensions du ventricule gauche relativement normales (diamètre en fin de diastole < 5.5cm) sans hypertrophie ventriculaire gauche et 5) le déclin rapide de la fonction cardiaque en cas de recrudescence de l'arythmie(41). Le schéma ci-dessous, résume les arythmies connues pour causer des dysfonctions myocardiques.

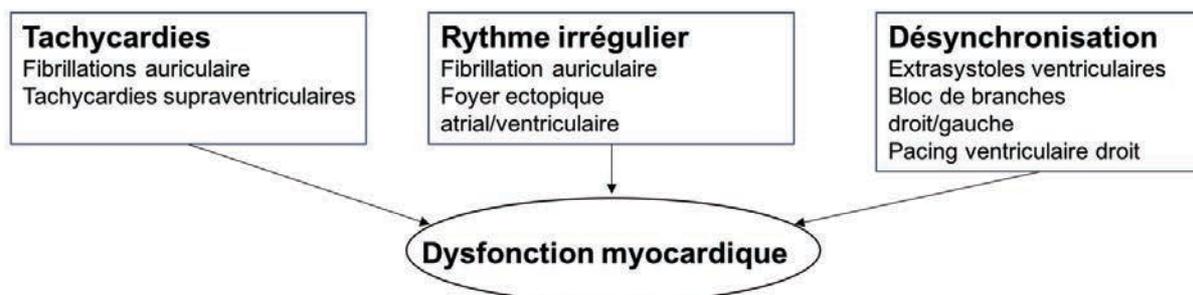


Figure 14 Causes des cardiomyopathies rythmogènes
Adapté de Martin et al. (41)

Jusque-là, la présence d'une pré-excitation ventriculaire sans épisodes de tachycardie n'était pas considérée comme un risque pour une dysfonction cardiaque. Un grand nombre des patients avec une pré-excitation ventriculaire sont asymptomatiques (entre 30 et 50%)(38,42). L'évolution clinique et le pronostic sont bons avec un taux de mort subite estimé entre 0 et 0.006 par patient-année(38). Cependant, plusieurs cohortes rapportent un risque plus élevé de fibrillation auriculaire même après

ablation de la voie accessoire (43,44) ainsi qu'un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque et cardiomyopathie même en absence de tachyarythmie(43). Surtout chez les enfants, l'association entre une pré-excitation ventriculaire et la cardiomyopathie est de plus en plus décrite et son diagnostic a une conséquence capitale sur le pronostic.

Notre patiente a développé une cardiomyopathie sans jamais avoir présenté d'épisodes d'arythmie. L'ablation de sa voie accessoire par cathétérisme induit une amélioration initiale rapide de la fonction cardiaque et une diminution de la dilatation ventriculaire. Le suivi montre une récurrence de la pré-excitation corrélée avec un déclin de la fonction cardiaque. Après une deuxième ablation efficace, la fonction et la synchronisation des ventricules se normalisent. Cela suggère fortement que la voie accessoire est responsable de la cardiomyopathie et des symptômes de dyspnées en résultant. En 2004, Emel et coll. publient une revue de 4 enfants avec une voie accessoire atrio-ventriculaire et une pré-excitation ventriculaire. Trois d'entre eux n'ont jamais présenté de tachycardie. Un a eu un épisode isolé. Tous ont développés une cardiomyopathie dilatée. Leur voie accessoire disparaît, spontanément chez une patiente, suite à une ablation par radiofréquence chez deux autres. Les trois présentent une résolution de leur cardiomyopathie alors que le traitement médical n'avait pas été efficace. Depuis, un total de 27 cas similaires ont été décrits chez les enfants, tous résumés dans le tableau 1. Chez tous les patients, la cardiomyopathie ne peut pas être expliquée par une tachyarythmie. Des 27, 19 ont subi une ablation par cathéter dont 18 montrent une amélioration de la fonction cardiaque et/ou réduction du diamètre ventriculaire. Chez 2 patients, la voie accessoire est efficacement inhibée par amiodarone et 3 présentent une disparition spontanée de leur voie accessoire. Similaire aux patients dont la voie accessoire fut ablatée, tous des trois voient leur fonction cardiaque s'améliorer. Ainsi, 23 sur les 24 cas chez lesquels la disparition de la voie accessoire est documentée, améliorent leur fonction cardiaque.

De plus, l'amélioration de la fonction cardiaque semble rapide après disparition de la pré-excitation. Dans leur revues, Udink ten Cate *et coll.* et Dai *et coll.* documentent une amélioration significative après moins de 24 heures post ablation chez respectivement 2 sur 10 et 3 sur 4 enfants et une normalisation entre 2 semaines et 2 ans après une ablation efficace (45,46).

Les mécanismes pathophysiologiques précis doivent encore être élucidés. La désynchronisation cardiaque semble responsable de changements structurels du myocarde menant à une cardiomyopathie (46,47). En effet, des 27 patients rapportés dans tableau 1, 21 montrent une désynchronisation à l'échocardiographie. Notre patiente présente un mouvement paradoxal du septum interventriculaire mis en évidence par le M mode de l'échocardiographie (Figure 3). Ce mouvement paradoxal disparaît après ablation.

La désynchronisation cardiaque est une contraction asynchrone du muscle qui résulte soit en un signal électrique anormal menant à une voie de conduction anormale ou un stress mécanique tel qu'une surcharge ventriculaire. Grace à l'IRM, l'organisation spatiale et l'architecture du muscle cardiaque

ainsi que les mouvements complexe d'une contraction du myocarde ont pu être précisément étudiés (48). Etant donné l'organisation des fibres musculaires et la précision de chaque contraction, la plus petite perturbation dans l'activation électrique ou dans le travail mécanique mènera inévitablement à une perturbation de la contraction myocardique. Ce phénomène a été analysé chez les patients qui présentent un bloc de branche gauche dans le contexte d'une insuffisance cardiaque. Dans ces cas, la branche droite intacte conduit plus rapidement menant à une activation précoce de la région antérieure droite du septum et donc à un mouvement paradoxal du septum (39). Cette contraction précoce inappropriée du septum n'est pas coordonnée avec la paroi ventriculaire opposée et cela diminue la pression ventriculaire systolique réduisant ainsi la fraction d'éjection du ventricule gauche (39). Les mêmes mécanismes sont mis en évidence par échocardiographie ou études nucléaires quand la désynchronisation est secondaire à la dépolarisation précoce causée par une voie atrio-ventriculaire accessoire (49,50).

La sévérité de la désynchronisation ventriculaire dépend de la localisation des voies accessoires. Les études montrent que les voies atrio-ventriculaires droites sont particulièrement à risque de provoquer des cardiomyopathies (51)(43,45). Skov. et al. publient en 2017 une cohorte comparant 310 patients avec pré-excitation ventriculaire et stratifient le risque de développer une fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque et mort subite. Selon cette étude, toutes les localisations des voies accessoires hormis l'antéroseptale droite présentent un risque accru de développer une fibrillation auriculaire. Cependant, la voie accessoire antéroseptale droite augmente le risque d'insuffisance cardiaque(43). Aucune voie accessoire ne présente un risque accru pour une mort subite dans cette étude.

Peu de données sont disponibles quant à la prise en charge d'une pré-excitation asymptomatique. L'ablation du faisceau accessoire offre une thérapie curative et peu invasive. Devant les évidences croissantes de co-morbidités associées à une pré-excitation ventriculaire la question se pose de traiter davantage de patients même en absence de symptômes. Pendant l'ablation par radiofréquence, un signal électrique (env 500KHz) génère assez de chaleur pour coaguler et nécroser le tissu visé. Une alternative est une cryoablation. Cette méthode consiste à générer une nécrose cellulaire par des températures très basses (-50 à -80 degrés C°) sur les zones responsables de pré-excitation. Son avantage réside dans la possibilité d'éliminer de manière réversible la voie accessoire avant de procéder à une ablation définitive. Elle a initialement été décrite comme moins efficace et suivi de récurrence des voies accessoires plus fréquentes qu'une ablation par radiofréquence. Cependant, des études récentes montrent une efficacité similaire des deux méthodes (52). Néanmoins, les taux de récurrences post ablation sont estimés entre 10 à 13% (52,53). Deux récurrences de pré-excitation sont documentées après ablation dans le tableau 1 (46).

Seul un patient des cas présentés dans le tableau 1 a subi une cryoablation. Notre patiente a initialement subi une cryoablation en raison de la proximité entre la voie accessoire et le nœud

atrioventriculaire. Après la récurrence de la pré-excitation ventriculaire, une deuxième ablation cette fois par radiofréquence est entreprise. Vingt mois après la première et 1 an après la deuxième ablation, la fonction cardiaque est normalisée, sans signe de récurrence de la voie accessoire et sans bloc atrio-ventriculaire.

Finalement, la patiente présente une restauration de l'épaisseur de son septum inattendue. La première IRM a montré un rehaussement tardif avec prise de contraste sous endocardique. Chez l'adulte cette image serait typique d'une ischémie. Cependant, la coronarographie normale et la persistance de la prise de contraste sur la deuxième IRM permettent d'exclure raisonnablement une ischémie et nous font pencher vers une fibrose myocardique. Lors de la dernière IRM, la patiente refuse la pose d'une voie veineuse et aucun produit de contraste ne peut être injecté mais l'image montre un net épaissement du septum par rapport aux comparatifs. Peu de données dans la littérature nous aident à comprendre ce phénomène. Chez l'adulte, une zone hypoperfusée du myocarde peut présenter une baisse de la contractilité ainsi qu'une hypoplasie(54). On appelle cela une hibernation myocardique qui est souvent réversible après revascularisation de la zone concernée. Un tel phénomène pourrait-il être possible chez notre patiente malgré la coronarographie normale ?

Author	Age at presentation (months)	Position of AP	Measures to eliminate preexcitation	Cardiac function with preexcitation	Cardiac function after preexcitation and time of F/U
Emmel M. 2004	12	Right sided	Spontaneous termination	LVEDD 48mm SF 24%	<u>54month</u> LVEDD 45mm SF 35%
	96	Right sided anteroseptal	RFA	LVEDD 53mm SF 25%	<u>2weeks</u> LVEDD 46mm SF 32%
	156	Right sided anteroseptal	RFA	LVEDD 57mm SF 13%	LVEDD 44mm SF 36%
	48	Right sided	No documented termination of pre excitation during follow up; no invasive intervention	LVEDD 45mm SF 13%	No documented improvement of ventricular function
Fazio G. 2008	12	Antero-septal	Catheter ablation	Not documented	No documented improvement of ventricular function
	72	Anteroseptal	No treatment	Not documented	Not documented
	120	Anterior	No treatment	Not documented	Not documented
Cadrin-Tourigny J. 2008	5	postero- septal	Amiodarone	LVEDD 45 mm SF 7%	<u>10month</u> LVEDD 31.9mm SF 34%
	3.5	Not known	Amiodarone	LVEF 10% LVEDD 39mm	<u>2years</u> LVEF 61.5% LVEDD 37.7mm
Udink ten Cate FEA 2010		superoparasternal	RFA	SF 25%	<u>2-6week</u> SF 32%
	156	septal	RFA	SF 13%	SF 36%
	48	superoparasternal	cryoablation	SF 13%	SF 34%
	24	Fascicovenricular	RFA	SF 20%	SF 36%
	60	septal	RFA	SF 18%	SF 34%
	204	superoparasternal	RFA	SF 14%	SF 31%
	168	superoparasternal	RFA	SF 11%	SF 38%
	96	superoparasternal	RFA	SF 8%	SF 40%
	12	Right sided	Spontaneous termination	SF 24%	<u>6month</u> SF 35%
Shuenn-Nan Chiu 2012	96	Right anterior and right anteroseptal	RFA	LVEDD 4.2cm LVEF 47%	<u>1year</u> LVEDD 4.1 cm LVEF 62%
Dai C-C. 2013	72	Right sided	RFA	LVEF 41%	<u>1month</u> LVEF 59%
	72	Right sided	RFA	LVEF 41.6%	LVEF 44%
	24	Right sided	RFA	LVEF 42%	LVEF 51%
	96	Right sided	RFA	LVEF 42%	LVEF 51.8%

Sung Hoon Kim 2013	3	Right anterior	RFA	LVEF 19%	LVEF 38%
Hideo Fukunaga 2013	72	Right sided	RFA	LVEF 45%	<u>6month</u> LVEF 69%
Elena N. Kwon 2014	Newborn	right posteroseptal	RFA	LVEDD 2.6 cm SF 14%	<u>2month</u> SF 32%

Tableau 1 revue de la littérature des cas de CMD suite à une pré-excitation atrio-ventriculaire

AP = accessory pathway ; RFA= radiofrequency ablation, LVEDD= Left ventricular end diastolic diameter, SF = shortening fraction, LVEF = left ventricular ejection fraction,

Conclusion

Le pronostic des cardiomyopathies pédiatriques et adultes est généralement sombre. Cependant, cette revue décrit une cause rare de cardiomyopathie avec un traitement potentiellement curatif. La désynchronisation causée par une voie accessoire atrio-ventriculaire a des conséquences importantes sur le myocarde des enfants et après ablation, l'amélioration de la fonction ventriculaire est impressionnante et rapide. Ce travail illustre l'importance d'une bonne recherche d'étiologie devant une cardiomyopathie. L'identification d'un trouble du rythme est essentielle et peut avoir des conséquences majeures pour le pronostic. Davantage de recherches seront nécessaires afin de préciser les mécanismes pathophysiologiques. La rareté de cette pathologie est évidemment un facteur limitant même si la prévalence est probablement sous-estimée.

Remerciements

Je tiens à remercier le Prof. Maurice BEGHETTI pour sa précieuse aide, ses conseils et surtout son imbattable efficacité qui ont rendus ce travail agréable à rédiger. Un grand remerciement également au Prof. Jean-Paul VALLEE qui a accepté de me rencontrer, répondre à mes questions et me fournir les images qui illustrent ce travail. Finalement, un grand merci au Prof. Dipen SHAH pour ses explications qui m'ont permises de mieux comprendre ce cas complexe.

Bibliographie

1. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):855–73.
2. Edens E. *Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße.* Springer-Verlag; 2013. 1068 p.
3. Brigden W. Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet Lond Engl.* 1957 Dec 21;273(7008):1243–9.
4. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. *Heart.* 1972 Jun 1;34(6):545–52.
5. Society BPGL and BC. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Heart.* 1980 Dec 1;44(6):672–3.
6. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):784–802.
7. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006 Nov 4;113(14):1807–16.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008 Jan 1;29(2):270–6.
9. Kimura A. Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy. *J Hum Genet.* 2016 Jan;61(1):41–50.
10. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):619–28.
11. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA.* 2006 Oct 18;296(15):1867–76.
12. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation.* 2007 Feb 13;115(6):773–81.
13. Gagliardi MG, Fierabracci A, Pilati M, Chinali M, Bassano C, Saura F, et al. The Impact of Specific Viruses on Clinical Outcome in Children Presenting with Acute Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 1;17(4):486.
14. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA.* 2006 Oct 18;296(15):1867–76.
15. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical

manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Sep 18;7:68.

16. Simpson KE, Canter CE. Can adult heart failure regimens be applied to children: what works and what does not? *Curr Opin Cardiol*. 2012 Mar 1;27(2):98–107.
17. Hsu DT, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC, et al. Enalapril in Infants With Single Ventricle Results of a Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):333–40.
18. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for Children and Adolescents With Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2007 Sep 12;298(10):1171–9.
19. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Sep 12;298(10):1171–9.
20. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1985–90.
21. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013 Aug 1;34(29):2281–329.
22. Hulst AE van der, Delgado V, Blom NA, Veire NR van de, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease patients. *Eur Heart J*. 2011 Sep 1;32(18):2236–46.
23. Redmann K, Lunkenheimer PP, Dietl KH, Cryer CW, Batista RJV, Anderson RH. Immediate Effects of Partial Left Ventriculectomy on Left Ventricular Function. *J Card Surg*. 1998 Nov 1;13(6):453–62.
24. Mann DL, Acker MA, Jessup M, Sabbah HN, Starling RC, Kubo SH. Clinical Evaluation of the CorCap Cardiac Support Device in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct 1;84(4):1226–35.
25. Schranz D, Rupp S, Müller M, Schmidt D, Bauer A, Valeske K, et al. Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 May;32(5):475–81.
26. Duncan BW. Pediatric mechanical circulatory support in the United States: past, present, and future. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2006 Oct;52(5):525–9.
27. Duncan BW. Mechanical Cardiac Support in the Young. Short-Term Support: ECMO. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2006;9(1):75–82.
28. Hill JD, Reinhartz O. Clinical Outcomes in Pediatric Patients Implanted With Thoratec® Ventricular Assist Device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2006;9(1):115–22.

29. Fraser CD, Carberry KE, Owens WR, Arrington KA, Morales DLS, Heinle JS, et al. Preliminary experience with the MicroMed DeBakey pediatric ventricular assist device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2006;109–14.
30. Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Nagdyman N, Redlin M, et al. Pneumatic pulsatile ventricular assist devices in children under 1 year of age. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2005 Aug;28(2):234–9.
31. Noon GP, Loebe M. Current Status of the MicroMed DeBakey Noon Ventricular Assist Device. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(6):652–3.
32. Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Oct;34(10):1233–43.
33. Rosenthal D, Chrisant MRK, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Dec;23(12):1313–33.
34. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MRK, Kirklin JK, et al. Indications for Heart Transplantation in Pediatric Heart Disease. *Circulation.* 2007 Feb 6;115(5):658–76.
35. Andrews RE, Fenton MJ, Dominguez T, Burch M. Heart failure from heart muscle disease in childhood: a 5–10 year follow-up study in the UK and Ireland. *ESC Heart Fail.* 2016 Jan 24;3(2):107–14.
36. Daubney PEF, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical Features and Outcomes of Childhood Dilated Cardiomyopathy: Results From a National Population-Based Study. *Circulation.* 2006 Dec 12;114(24):2671–8.
37. Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, Chin C, Canter CE, Larsen RL, et al. Early Predictors of Survival to and After Heart Transplantation in Children with Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2012 Aug 28;126(9):1079–86.
38. Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G, Argiri O, Giogiakas V, Sideris DA. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart.* 2000 Jan 1;83(1):29–34.
39. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2009 Nov;11 Suppl 5:v10-14.
40. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 1996 Jan;19(1):95–106.
41. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart Br Card Soc.* 2017;103(19):1543–52.

42. Flensted-Jensen E. Wolff-Parkinson-White syndrome. A long-term follow-up of 47 cases. *Acta Med Scand.* 1969 Aug;186(1-2):65-74.
43. Skov MW, Rasmussen PV, Ghouse J, Hansen SM, Graff C, Olesen MS, et al. Electrocardiographic Preexcitation and Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality: Results From the Copenhagen ECG Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Jun;10(6).
44. Borregaard R, Lukac P, Gerdes C, Møller D, Mortensen PT, Pedersen L, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome: the long-term mortality and risk of atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2015 Jan;17(1):117-22.
45. Udink ten Cate FEA, Kruessell MA, Wagner K, Trieschmann U, Emmel M, Brockmeier K, et al. Dilated cardiomyopathy in children with ventricular preexcitation: the location of the accessory pathway is predictive of this association. *J Electrocardiol.* 2010 Mar;43(2):146-54.
46. Dai C-C, Guo B-J, Li W-X, Xiao Y-Y, Jin M, Han L, et al. Dyssynchronous ventricular contraction in Wolff-Parkinson-White syndrome: a risk factor for the development of dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr.* 2013 Nov;172(11):1491-500.
47. Fazio G, Mongiovi' M, Sutera L, Novo G, Novo S, Pipitone S. Segmental dyskinesia in Wolff-Parkinson-White syndrome: A possible cause of dilatative cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008 Jan;123(2):e31-4.
48. Helm P, Beg MF, Miller MI, Winslow RL. Measuring and Mapping Cardiac Fiber and Lamellar Architecture Using Diffusion Tensor MR Imaging. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun 1;1047(1):296-307.
49. DeMaria AN, Vera Z, Neumann A, Mason DT. Alterations in ventricular contraction pattern in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Detection by echocardiography. *Circulation.* 1976 Jan 2;53(2):249-57.
50. Botvinick EH, Frais MA, Shosa DW, O'Connell JW, Pacheco-Alvarez JA, Scheinman M, et al. An accurate means of detecting and characterizing abnormal patterns of ventricular activation by phase image analysis. *Am J Cardiol.* 1982 Aug;50(2):289-98.
51. Tomaske M, Janousek J, Rázek V, Gebauer RA, Tomek V, Hindricks G, et al. Adverse effects of Wolff-Parkinson-White syndrome with right septal or posteroseptal accessory pathways on cardiac function. *Europace.* 2008 Feb 1;10(2):181-9.
52. Karadeniz C, Akdeniz C, Turan O, Tuzcu V. Cryoablation of Septal Accessory Pathways in Children: Midterm Results. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 Sep 1;37(9):1095-9.
53. Drago F. Paediatric catheter cryoablation: techniques, successes and failures. *Curr Opin Cardiol.* 2008 Mar;23(2):81-4.
54. Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, Sheridan D, Cheng ASH, Petersen SE, et al. Resting Myocardial Blood Flow Is Impaired in Hibernating Myocardium: A Magnetic Resonance

Study of Quantitative Perfusion Assessment. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3289–96.

