

## Myocardite virale

Phalla Ou

Université Paris Descartes, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP

La myocardite aiguë est l'atteinte inflammatoire du myocarde qui se traduit par la présence d'un infiltrat inflammatoire de cellules lymphocytaires associé à une nécrose myocytaire [1]. Les causes de myocardite aiguë sont multiples mais la pathologie virale constitue la principale étiologie. Néanmoins, la prévalence exacte des myocardites virales est difficile à préciser (allant de 0.15 à 12%) compte tenu de l'existence de formes asymptomatiques pouvant passer inaperçues au cours d'une affection virale banale. En Europe et aux Etats-Unis, les virus du groupe Coxsackies et les adénovirus sont les plus fréquemment retrouvés. Les virus du groupe herpès, le virus d'Epstein-Barr, le parvovirus B19, le virus VIH ou le virus de l'hépatite C sont aussi classiquement responsables de myocardite aiguë [2].

La présentation clinique de la myocardite est variable et peut passer par tous les stades de gravité. La forme fulminante est exceptionnelle (5 à 10 cas par millions d'habitants et par an) avec une évolution qui peut être rapidement mortelle par défaillance cardiocirculatoire réfractaire [3]. La forme aiguë peut se compliquer de troubles du rythme et/ou de conduction, responsables de mort subite du sujet jeune. Ainsi, dans une très large série analysant sur 25 ans tous les cas de mort subite dans une cohorte de plus de 6 millions de militaires américains âgés de 18 ans 35 ans, plus de 10% des 126 individus décédés avaient une myocardite confirmée histologiquement [4]. L'évolution active chronique de la maladie est à l'origine de 5 à 10% des cardiomyopathies dilatées avec la persistance de particules virales dans les myocytes [5].

Le diagnostic de myocardite aiguë est une étape parfois difficile. Les manifestations cliniques sont habituellement peu spécifiques. Il peut s'agir d'un banal syndrome pseudogrippal avec fièvre et arthralgies, de douleurs thoraciques dans un contexte de

péricardite aiguë, d'un syndrome coronarien aigu, d'une poussée d'insuffisance cardiaque qui peut évoluer rapidement vers un état de choc cardiogénique. L'ECG de repos peut montrer des troubles systématisés de la repolarisation mimant un infarctus du myocarde, des troubles du rythme ventriculaire et/ou supraventriculaire, des troubles de conduction intraventriculaire et/ou auriculoventriculaire. Un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la CRP et VS), une élévation des enzymes cardiaques (troponine I, CPK-MB) accompagnent inconstamment ce tableau. L'échocardiographie peut être normale dans les formes mineures. Elle peut aussi révéler des troubles de la cinétiques segmentaire avec ou sans altération de la fonction systolique globale des ventricules, un épanchement péricardique. La biopsie endomyocardique est historiquement considérée comme le *gold standard*. Les critères histologiques de Dallas permettent théoriquement de conclure en présence d'un infiltrat inflammatoire associé à une nécrose cellulaire [1]. Cet examen, certes très spécifique, manque dramatiquement de sensibilité (10 à 20%), les lésions étant souvent focales [6]. De plus, la lecture des lames nécessite une expérience confirmée, sous peine d'une grande variabilité interobservateurs [1]. Enfin, il est utile de rappeler que cette procédure invasive n'est pas dénuée de risque (mortalité entre 0,25 à 0,5%).

L'IRM cardiaque s'est récemment imposée comme la technique non invasive de choix, permettant de porter le diagnostic de myocardite avec une sensibilité de 76 à 100% et une spécificité de 91 à 100% [7]. Quatre séquences complémentaires sont réalisées : a)- les séquences ciné en SSFP (*steady state free precession*) en écho de gradient sang blanc fournissent les informations quantitatives sur les volumes, fonction (cinétiques segmentaire et globale) et masses ventriculaires ; b)- la séquence sang noir en pondération T2 localise les territoires du myocarde œdémateux qui apparaissent en hypersignal (figure 1); c)- les séquences après injection de produit de contraste (chélate de Gadolinium), sang noir en pondération T1 (figure 2) et SSFP (figure 3), mettent en évidence les territoires d'hyperhémie en rapport avec l'inflammation locale, se traduisant par une prise de contraste. En cas de myocardite, l'intensité du signal du myocarde œdémateux après injection de Gadolinium est significativement plus élevé par rapport aux muscles périphériques non inflammatoires; d)-

enfin, les séquences de rehaussement tardif, 10 minutes après l'injection de gadolinium, permettent de confirmer le diagnostic d'inflammation et de nécrose myocardique. Les segments pathologiques sont en hypersignal contrastant avec l'absence de signal du myocarde sain qui apparaît noir (figure 4).

Les critères de diagnostic positif de myocardite en IRM ont été récemment validés par un groupe d'experts internationaux [7]. Il y a une myocardite quand deux des critères suivants sont réunis: hypersignal T2 ; ratio signal myocarde / muscle périphérique après injection de Gadolinium  $> 2,3$  ; hypersignal en rehaussement tardif. Il est conseillé de refaire l'IRM à 1-2 semaines si un seul des trois critères est présent. Au stade précoce de la maladie, les hypersignaux pathologiques apparaissent habituellement sous forme de zones focales et nodulaires, de siège sous-épicaire, prédominant au niveau de la paroi latérale du ventricule gauche. Après la deuxième semaine, les hypersignaux deviennent plutôt linéaires et tendent vers une extension intramyocardique, tout en respectant la couche sous-endocardique. Les hypersignaux en T2, T1 et SSFP après injection de Gadolinium traduisent l'inflammation locale avec augmentation de la perméabilité capillaire. Les hypersignaux en rehaussement tardif traduisent la rupture membranaire des myocytes. Ainsi la conjonction des hypersignaux sur les séquences complémentaires précédemment décrites correspond au diagnostic histologique de myocardite active selon les critères de Dallas [8].

La prise en charge des patients ayant une myocardite aiguë segmentaire focale comporte tout d'abord le repos et un traitement par aspirine à dose anti-inflammatoire. En cas d'insuffisance cardiaque, il faut associer au traitement symptomatique précédemment cité des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Une anticoagulation efficace et des amines inotropes positives sont utilisées en cas de dysfonction ventriculaire sévère. Les médicaments inotropes négatifs (bêtabloquants, calcium-bloqueurs) sont à manier avec prudence : évités en cas d'instabilité hémodynamique, ils sont volontiers utilisés en cas de troubles du rythme menaçants sur un ventricule gauche à fonction systolique conservée. En cas de dégradation rapide de la fonction ventriculaire, il faut transférer le

patient vers une structure médicochirurgicale ayant la capacité de mettre en place une assistance circulatoire temporaire de type ECMO (Extracorporel Membrane Oxygenation).

Les traitements spécifiques (immunosuppresseurs, immunoglobulines, antiviraux) sont très controversés. Des essais randomisés réalisés chez des patients adultes n'ont pas montré de bénéfice des immunosuppresseurs (association de corticoïdes et azathioprine ou cyclosporine versus traitement classique dans la « Myocarditis Treatment Trial » [9]), ni des immunoglobulines intraveineuses (versus placebo dans la « Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy » [10]). Les données de la littérature chez l'enfant sont toutefois un peu différentes. Bien qu'il n'y ait pas eu de grandes études randomisées, la tendance rapportée par les auteurs de cas cliniques et de petites séries plaide pour l'utilisation des traitements immunosuppresseurs et d'immunoglobulines [11]. Dans notre pratique, nous préconisons l'association de corticoïdes et d'immunoglobulines (bolus intraveineux) dans les myocardites aiguës avec dysfonction ventriculaire gauche et/ou troubles du rythme et/ou de conduction.

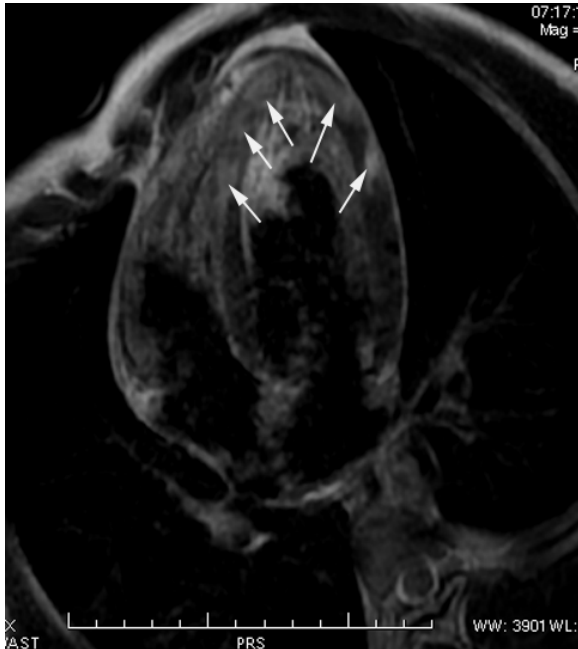
Dans la très grande majorité des cas, l'évolution se fait vers la guérison *ad integrum*. Les anomalies en IRM disparaissent habituellement en trois mois à six mois. Plus rarement, un hypersignal T2 et/ou un rehaussement tardif peut persister, sans anomalie de la cinétique segmentaire du territoire correspondant. Il faut alors éliminer un passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers la cardiomyopathie dilatée. Les anomalies observées peuvent correspondre à des séquelles avec de la fibrose ; il peut aussi s'agir d'une réaction inflammatoire active locale auto-immune et/ou d'une répllication virale [5]. Dans ces circonstances, surtout s'il y a des anomalies de la cinétique segmentaire, il est légitime de discuter une biopsie endomyocardique guidée par l'IRM, qui a un rendement satisfaisant avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 100% [1]. L'histologie pourrait aider à identifier par PCR l'agent viral responsable et de discuter un traitement antiviral ciblé [12], le recours à des agents immunosuppresseurs et/ou des immunoglobulines [13]. Les années à venir devraient permettre de mieux définir de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques agissant sur le système immunitaire selon la phase de la maladie.

## Références

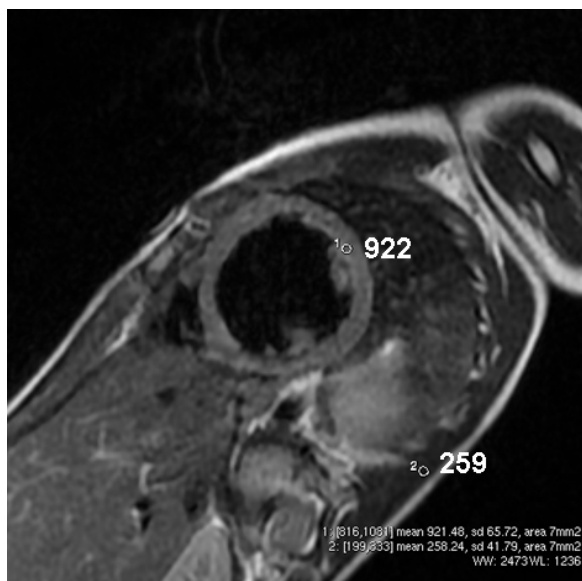
1. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006;113:876-90.
2. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:559-68.
3. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;342:690-5.
4. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med.* 2004;141:829-34.
5. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, Hare J, Bricker JT, Bowles KR, Towbin JA. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:466-72.
6. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation.* 2006;113:593-5.
7. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1475-87.
8. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004;109:1250-8.
9. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1995;333:269-75.
10. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;103:2254-9.
11. Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart.* 2006;92:1269-73.
12. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003;107:2793-8.
13. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30:1995-2002.

**Figure 1- Séquence sang noir en pondération T2**

Incidence 4 cavités : les hypersignaux (flèches) traduisent l'œdème myocardique et l'inflammation locale avec augmentation de la perméabilité capillaire.

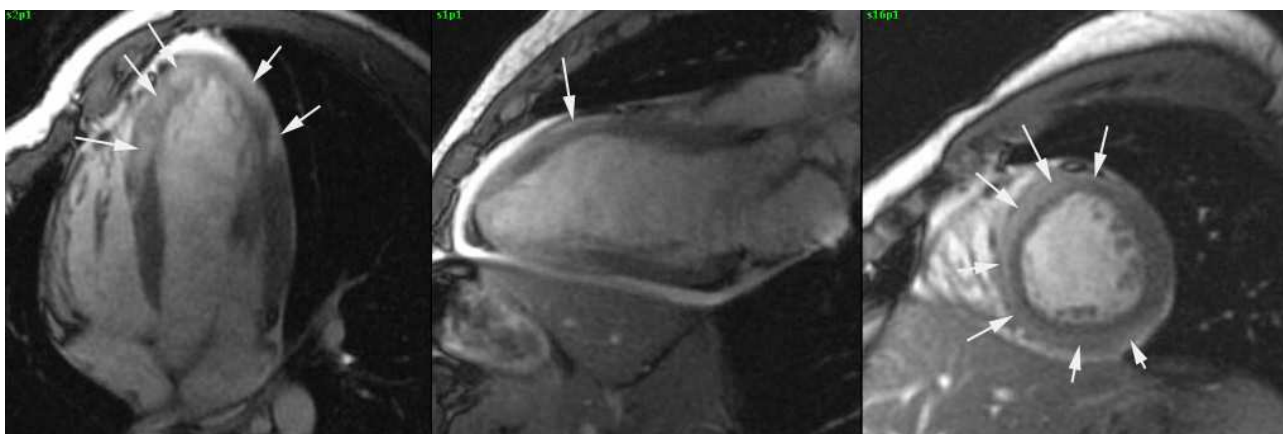
**Figure 2- Séquence sang noir en pondération T1, après injection intraveineuse de Gadolinium.**

Incidence petit axe : il y a un rehaussement extrêmement important du signal du myocarde après injection du produit de contraste par rapport aux muscles squelettiques périphériques. Cela traduit l'inflammation active et l'hyperhémie myocardique. Ici, le rapport des signaux est de  $922/259 = 3,6$  (pathologique si  $> 2,3$ ).



**Figure 3- Séquence ciné-IRM en SSFP après injection de Gadolinium**

De gauche à droite : incidences 4- et 2- cavités, petit axe. Les hypersignaux (flèches) sous-épicaudales témoignent de l'œdème myocardique. Notez le contraste avec le signal du myocarde sain qui apparaît plus foncé (couche sous-endocardique normale, particulièrement bien visible sur la coupe petit axe : image à droite).



**Figure 4- Séquence de rehaussement tardif**

Incidence 4 cavité, réalisée 10 minutes après injection de Gadolinium : la particularité de cette séquence de rehaussement tardif est d'annuler le signal du myocarde sain (qui apparaît noir) et de mettre en évidence les territoires pathologiques qui sont au contraire en hypersignal (flèches). Au stade précoce de la maladie, les hypersignaux traduisent la fuite et la stagnation du produit de contraste dans le secteur interstitiel (nécrose myocytaire et

rupture membranaire des cellules). Au stade tardif de la maladie, les hypersignaux traduisent une fibrose séquellaire.

