



HAL
open science

Prédire l'évolution d'une myocardite aiguë : établissement d'un score pronostic, une étude rétrospective et monocentrique

Camille Mailhes

► To cite this version:

Camille Mailhes. Prédire l'évolution d'une myocardite aiguë : établissement d'un score pronostic, une étude rétrospective et monocentrique. *Cardiologie et système cardiovasculaire*. 2023. dumas-04796789

HAL Id: dumas-04796789

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04796789v1>

Submitted on 21 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

2022-2023

N° 2023ANTI0939

PREDIRE L'EVOLUTION D'UNE MYOCARDITE AIGUË :
ETABLISSEMENT D'UN SCORE PRONOSTIC,
UNE ETUDE RETROSPECTIVE ET MONOCENTRIQUE.

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles et
de la Guyane

Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté ainsi que de la Faculté Claude BERNARD Lyon 1

Le 14 Avril 2023

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

MAILHES Camille

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Jocelyn INAMO
Monsieur le Professeur Eric BONNEFOY
Monsieur le Professeur Brahim HARBAOUI
Madame le Docteur Flora KOCHLY
Monsieur le Docteur Thomas BOCHATON

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Directeur

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

2022-2023

N° 2023ANTI0939

PREDIRE L'EVOLUTION D'UNE MYOCARDITE AIGUË :
ETABLISSEMENT D'UN SCORE PRONOSTIC,
UNE ETUDE RETROSPECTIVE ET MONOCENTRIQUE.

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles et
de la Guyane

Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté ainsi que de la Faculté Claude BERNARD Lyon 1

Le 14 Avril 2023

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

MAILHES Camille

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Jocelyn INAMO
Monsieur le Professeur Eric BONNEFOY
Monsieur le Professeur Brahim HARBAOUI
Madame le Docteur Flora KOCHLY
Monsieur le Docteur Thomas BOCHATON

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Directeur

Le Président de l'Université des Antilles : Michel GEOFFROY

Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Antoine ADENIS	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 95
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 12 80
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 61

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 96 89 10 10
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
CHERET Antoine	Thérapeutique-Médecine de la douleur CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Michel DE BANDT	Rhumatologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Bertrand De TOFFOL	Neurologie CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 55
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 93 46 16

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Loïc EPELBOIN	Maladies infectieuses CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 67
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Hatem KALLEL	Médecine intensive-réanimation CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 13
Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Olivier PARANT	Gynécologie-Obstétrique CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Stéphanie PUGET	Neurochirurgie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Chantal RAHERISON-SEMJEN	Pneumologie, Addictologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Dabor RESIERE	Thérapeutique-médecine de la douleur CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de Martinique Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de Martinique Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 14 66
Magaly ZAPPA	Radiologie et imagerie médicale CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

<u>Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers</u>	
Stéphane AMADEO	Psychiatrie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL	Épidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10

Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers

Papa Ngalgou GUEYE	Médecine d'Urgence CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Hossein MEHDAOUI	Médecine intensive-réanimation CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Stéphane PLawecki	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Patrick PORTECOP	Médecine d'urgence CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Marc PUJO	Médecine d'Urgence CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Cindy BERAL	Ophtalmologie CHU de Guadeloupe Tél. : 0590 89 10 10
Romain BLAIZOT	Dermatologie-Vénérologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 00

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Amélie ROLLE	Anesthésie Réanimation CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10
Emmanuelle SYLVESTRE	Biostatistique, Informatique médicale et Technologie CHU de Martinique Tel : 05 96 55 20 00
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 13 03

Maître de Conférences	
Yoann GARNIER	Biologie Moléculaire et Cellulaire INSERM

<u>Maître de Conférences des Universités Associé - Praticiens Hospitaliers</u>	
Maïder FIRPION-COPPRY	Hygiène hospitalière CHU de Guadeloupe Tel : 05 90 89 10 10

Professeur des Universités de Médecine Générale	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Guadeloupe / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

Professeur Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale

Philippe CARRERE

Médecine générale

Cabinet libéral

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé

Médecine générale

Cabinet libéral

Franck MASSE

Médecine générale

Cabinet libéral

Professeur émérite

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Jocelyn INAMO.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je garde un excellent souvenir des deux semestres passés dans votre équipe, et je vous remercie de m'avoir fait confiance tout au long de mon internat. C'est en Martinique et à vos côtés que j'ai appris les fondamentaux de la cardiologie ainsi que le travail d'interne. Dans quelques semaines je serai de retour dans votre service, plus mature et prête à apprendre encore.

A Monsieur le Professeur Éric BONNEFOY.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. C'est au cours de mon semestre dans votre service que ma passion pour les soins intensifs s'est confirmée, et j'ai tellement appris à vos côtés. Votre bienveillance, tant envers votre équipe que vos patients, votre disponibilité, votre gentillesse et votre expertise sont autant de qualités que j'admire et auxquelles j'aspire en tant que médecin.

A Monsieur le Professeur Brahim HARBAOUI.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Nous n'avons malheureusement que peu eu l'occasion de travailler ensemble, mais votre rigueur et votre détermination sont une source d'inspiration.

A Monsieur le Docteur Thomas BOCHATON.

J'ai eu la chance de travailler à tes côtés durant mon stage à l'USIC, qui restera certainement le meilleur semestre de mon internat. Tu sais allier rigueur et bonne humeur, et chaque moment avec toi est une occasion d'apprendre. Je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce travail sur ce sujet qui me passionne. J'espère te rendre fier aujourd'hui.

A Madame le Docteur Flora KOCHLY.

Quel plaisir de t'avoir rencontrée et de t'avoir eu comme chef. J'admire la femme et le médecin que tu es. Merci pour ce semestre au 51, où tu m'as prouvé que peu importe le nombre d'entrées, peu importe la gravité des patients, on pouvait toujours s'en sortir, et ce avec le sourire. Merci également de m'avoir fait découvrir (et apprécier) les vins de Bourgogne.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE :	14
PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	16
I. DEFINITION	17
II. EPIDEMIOLOGIE :	17
1) INCIDENCE :	17
2) PRONOSTIC :	17
III. PHYSIOPATHOLOGIE :	18
1) PHASE ACTIVE VIRALE :	19
2) ACTIVATION IMMUNITAIRE :	19
3) MYOCARDIOPATHIE :	21
IV. CLASSIFICATION :	21
1) CLASSIFICATION CLINICOPATHOLOGIQUE :	22
2) CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :	27
3) FORMES PARTICULIERES :	30
V. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE :	34
VI. ETIOLOGIES :	37
VII. TRAITEMENTS :	38
1) TRAITEMENTS CONVENTIONNELS.....	38
2) PLACE DES TRAITEMENTS SPECIFIQUES DANS LA MYOCARDITE VIRALE LYMPHOCYTAIRE :	41
3) PLACE DES TRAITEMENTS SPECIFIQUES DANS LES MYOCARDITES NON LYMPHOCYTAIRES :	43
VIII. REFERENCES:	45
DEUXIEME PARTIE : ARTICLE	53
I. ABSTRACT :	54
II. ABBREVIATIONS:	55
III. INTRODUCTION:	56
IV. MATERIALS AND METHODS:	57
V. RESULTS:	59
VI. DISCUSSION:	62
VII. CONCLUSION:	64
VIII. REFERENCES :	72
CONCLUSION GENERALE	74

INTRODUCTION GENERALE :

La myocardite aiguë est une pathologie inflammatoire du myocarde, touchant principalement des patients jeunes et peu comorbides. Ses étiologies sont variables, mais la cause la plus fréquemment retrouvée est une infection virale, survenue dans les deux semaines précédant la symptomatologie. Elle peut également survenir après une infection bactérienne, faire suite à une prise de toxiques ou de médicaments (antibiotiques, anticonvulsivants, cocaïne...) ou être en rapport avec une pathologie auto-immune ou systémique (lupus, sarcoïdose).

Son pronostic est le plus souvent bon, avec une évolution le plus souvent simple et rapide vers une résolution complète de la symptomatologie, sans séquelle. Cependant dans certains cas, la myocardite aiguë progresse rapidement vers une forme sévère, avec survenue d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ventriculaire pouvant conduire à la nécessité d'assistance circulatoire voir au décès. Ces formes sont appelées myocardites fulminantes et sont rares, mais leur pronostic à court et long terme est mauvais.

Le diagnostic historique de la myocardite aiguë est un diagnostic histologique qui requiert une biopsie myocardique objectivant des infiltrats de cellules inflammatoires associées ou non à des plages de nécrose, selon les critères de Dallas. Pourtant en pratique, la confirmation d'une myocardite aiguë peut s'avérer plus difficile pour le clinicien. En effet, les présentations cliniques sont variées, allant de la douleur thoracique évocatrice d'un infarctus du myocarde, à la syncope ou à l'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, il peut exister dans certains centres des difficultés d'accessibilité à la biopsie myocardique, technique qui n'est par ailleurs pas dépourvue de complication dans une pathologie au pronostic le plus souvent bon. Dans ce contexte, le diagnostic de myocardite aiguë est souvent évoqué à partir d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. C'est dans ce cadre que l'utilisation de l'IRM myocardique s'est largement développée avec l'apparition des critères de Lake Louise, faisant de cet examen le gold standard du diagnostic non invasif des myocardites aiguës.

Lorsqu'une forme fulminante de la maladie est suspectée, le malade doit rapidement être rapproché d'un centre médico-chirurgical ayant la capacité d'initier une assistance circulatoire par ECMO ; compte tenu du risque d'aggravation très rapide et du pronostic péjoratif en cas de défaillances viscérales installées ou d'arrêt cardiaque avant mise en place du dispositif. En ce sens ces dernières années, de nombreux travaux se sont concentrés sur la recherche d'éléments pronostics pouvant prédire l'évolution des myocardites et plusieurs facteurs ont été proposés.

Ce travail de thèse s'articule autour de deux parties. La première partie en guise d'introduction est une revue bibliographique générale sur les myocardites aiguës. La deuxième partie est un article

original visant à construire un score pronostic des myocardites aiguës, à partir d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée entre Décembre 2007 et Décembre 2021 à l'USIC de Louis Pradel (Hospices Civils de Lyon), regroupant des patients de plus de 18ans avec un diagnostic de myocardite aiguë.

PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Revue générale de la prise en charge des myocardites aiguës

I. DEFINITION

La myocardite aigue est définie en 1996 par l'Organisation Mondiale de la Santé et la Fédération Internationale de Cardiologie comme étant une inflammation du myocarde, établie à l'époque à partir de critères histologiques, immunologiques et immunohistochimiques. (1)

En effet, le diagnostic historique de myocardite se base sur les critères histologiques de Dallas, avec un infiltrat de cellules inflammatoires associé à des lésions de nécrose myocytaire (myocardite aigue) ou non (myocardite borderline). (2)

Aujourd'hui, les avancées scientifiques notamment en matière d'imagerie et l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique ont permis d'établir le diagnostic de myocardite à partir de données non invasives : il s'agit des critères de Lake-Louise. (3)

II. EPIDEMIOLOGIE :

1) Incidence :

Les données épidémiologiques sont difficiles à recueillir car le diagnostic de myocardite peut être difficile à poser. En effet, la présentation clinique très variable des myocardites, les difficultés d'accès à l'IRM et la réalisation peu fréquente de biopsie myocardique (3% des cas, (4)), méthode considérée comme gold-standard pour le diagnostic, sont autant de facteurs entrainant une probable sous-évaluation de l'incidence des myocardites.

Cependant, elle est estimée à 10-22/100 000 personnes/année environ (5,6) et serait en augmentation sur les dernières années (4).

Par ailleurs, si elle peut atteindre des patients de tout âge, la myocardite est plutôt une maladie du sujet jeune, avec une médiane d'âge aux alentours de 42 ans (5), ainsi qu'une majorité d'hommes dans la plupart des études. (7-9)

2) Pronostic :

Il dépend de plusieurs paramètres :

- **La présentation clinique initiale.**

Pendant des années, la myocardite fulminante a été décrite comme ayant un bon pronostic au long cours, malgré une présentation initiale sévère (10).

En 2018, l'équipe d'*Ammirati et al* introduit 3 critères de mauvais pronostic à l'entrée : l'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche, les signes d'insuffisance cardiaque ou l'instabilité hémodynamique, et l'existence de troubles du rythme ou de conduction (11). Leur présence apparaît comme un facteur de risque de mauvais pronostic à court comme à long terme (11,12), avec évolution vers la nécessité d'une transplantation cardiaque ou le décès dans 10% des cas à 30 jours mais également dans 15% des cas à 5ans, remettant en cause les croyances historiques concernant le bon pronostic à long terme des myocardites compliquées. L'instabilité hémodynamique semble être le facteur de risque de mauvais pronostic le plus important à l'admission.

A l'inverse, la présentation initiale sous forme de douleur thoracique ou « IDM-like » semble associée à un pronostic favorable au long cours, avec un risque de mortalité ou de transplantation décrit <1% à 5ans dans certaines études (8,13).

- **Le type histologique de la myocardite :**

Il est défini par l'analyse anatomopathologique de la biopsie myocardique et un type semble particulièrement associé à un mauvais pronostic : la myocardite à cellules géantes. En effet, une étude récente rapporte que la mortalité cardiovasculaire ou la nécessité de transplantation était de 62,5% à 60 jours de suivi, et de 81,3% à 3ans contre 21% à 60 jours pour la myocardite fulminante lymphocytaire (14).

- **L'étiologie :**

Si l'étiologie la plus fréquente semble être l'infection virale, les myocardites qui en découlent sont le plus souvent de bon pronostic. A l'inverse, une étude récente suggérait que les myocardites auto-immunes, en lien avec un traitement par immunothérapies étaient associées à une évolution défavorable avec une mortalité de 39,7% (15). Ceci peut s'expliquer par le fait que ces patients sont souvent plus âgés et présentent plus de comorbidités.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

La myocardite résulte d'une interaction entre un agent externe (virus, bactérie, toxique...) et un hôte, et plus particulièrement son système immunitaire. La plupart des connaissances actuelles sur la

pathogénèse moléculaire des myocardites virales provient d'études sur modèles murins ou systèmes cellulaires isolés plutôt que sur tissu humain (16,17).

Ces modèles décrivent 3 phases conduisant à des lésions myocardiques, la troisième phase n'étant pas constante (*Figure 1*).

1) Phase active virale :

La première correspond à la phase active virale, au cours de laquelle le virus entre dans la cellule. Elle est courte, précoce et de ce fait souvent non vue par le clinicien. La myocardite est le plus souvent initiée par l'entrée d'un virus pathogène (Coxsackie, Entérovirus) dans l'organisme puis dans les cardiomyocytes ou par la réactivation d'un pathogène dormant (Parvovirus B19). En effet, le virus prolifère dans les tissus pour se propager jusqu'au myocarde, dans lequel il pénètre la cellule via des récepteurs spécifiques (différents pour chaque virus) expliquant l'affinité de certains virus pour le muscle cardiaque. Il faut noter que la virulence virale est variable, et est fonction de ces récepteurs ou co-récepteurs, du génome viral et de facteurs propres à l'hôte (association entre déficit en sélénium et virulence du Coxsackie (9)). Une fois dans le cardiomyocyte, deux mécanismes conduisent à des lésions myocardiques.

L'agent pathogène peut causer des lésions tissulaires directes, par modification du matériel protéique de la cellule et atteinte du cytosquelette, à l'image de la protéase 2A synthétisée par le virus Coxsackie, qui clive les connexions intercellulaire et cellule-matrice extracellulaire (17,18). Mais les lésions peuvent également être immunomédiées, en rapport avec l'activation du système immunitaire de l'hôte, de manière adaptée ou non.

2) Activation immunitaire :

La deuxième phase correspond à l'activation immunitaire. En effet, l'équilibre de la réponse immunitaire est un déterminant majeur dans la genèse des myocardites. Elle doit être suffisante pour éliminer les cardiomyocytes infectés ; tout en étant raisonnée pour éviter des lésions tissulaires excessives. Cette activation immunitaire s'organise en 2 étapes :

· **Réaction immunitaire innée :**

Elle correspond à la première barrière de défense vis-à-vis des agents pathogènes. Elle est assurée en grande partie par les cellules phagocytaires (monocytes, polynucléaires, macrophages) et les lymphocytes *Natural Killer* qui ne possèdent pas de récepteurs spécifiques de l'antigène.

Cette réponse immunitaire se fait également par l'intermédiaire des Toll-Like récepteurs (TLR), qui se retrouvent sur l'ensemble des cellules du corps humain, avec une majorité de TLR 3 et TLR 4 au niveau du système cardiovasculaire (19). Ils peuvent être à la surface de celles-ci ou être intracellulaires. Ces Toll-Like récepteurs ont la particularité de reconnaître des composants des parois virales ou bactériennes pour s'y lier (20,21), initiant par la suite la maturation des cellules présentatrices d'antigène ainsi que l'activation des cellules de l'immunité innée, ce qui conduit à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Ces Toll-Like récepteurs ont la particularité de ne nécessiter que des ligands assez généraux pour être activés, ce qui peut conduire à des erreurs d'activation et donc à de l'auto-immunité.

· **Réaction immunitaire acquise :**

Une fois la réaction immunitaire innée initiée, les cellules présentatrices d'antigène viennent activer les cellules lymphocytaires. Différents acteurs interviennent dans cette étape. Tout d'abord les lymphocytes B, qui une fois activés deviennent des plasmocytes, capables de produire des anticorps spécifiques de l'antigène. Puis les lymphocytes T, eux-mêmes séparés en lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, qui détruisent les cellules infectées, et en lymphocytes T CD4+ qui stimulent les lymphocytes B pour produire plus d'anticorps et de cellules mémoires. Cette réponse entraîne une inflammation myocardique subaiguë, nécessaire mais pouvant s'avérer délétère.

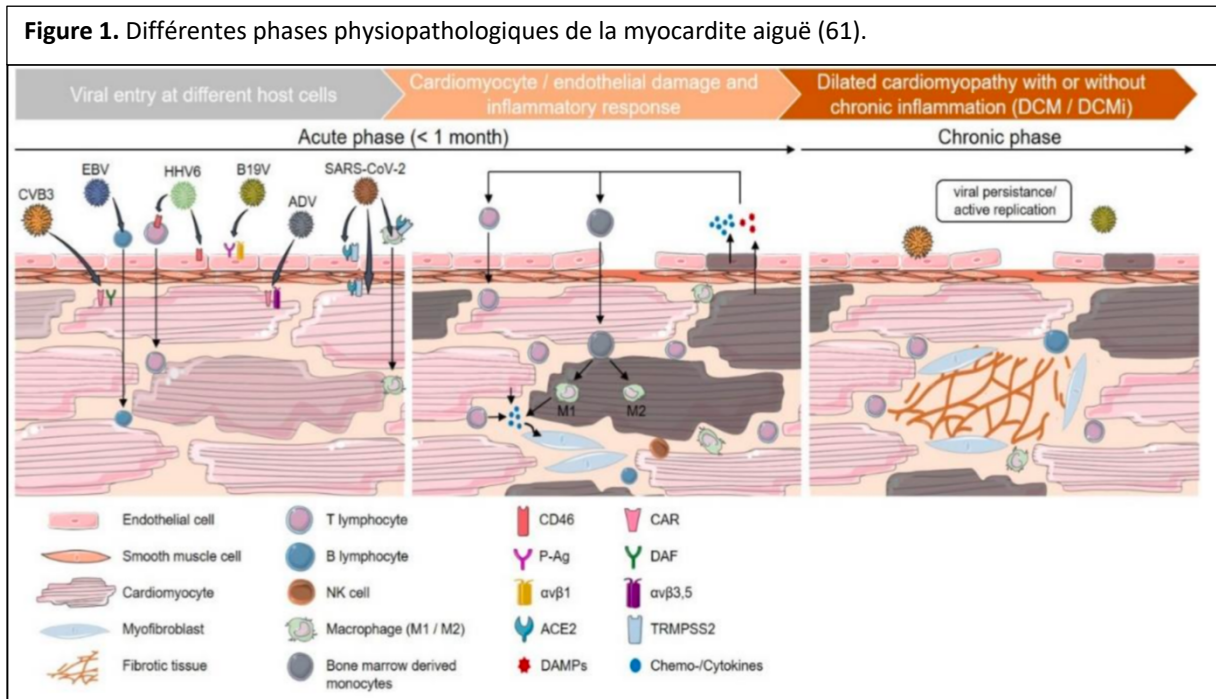
Par ailleurs, des dysfonctionnements peuvent survenir et entraîner une auto-immunité avec des lésions tissulaires exagérées, et un auto-entretien de l'inflammation dans le temps. En effet, les cellules de l'immunité innée reconnaissent des séquences peptidiques spécifiques comme un motif moléculaire du non soi, puis les lymphocytes T vont attaquer la source de l'antigène, qui est normalement une protéine de l'enveloppe virale. Dans certains cas, il arrive que les lymphocytes T soient dirigés contre du matériel du cardiomyocyte dont la séquence moléculaire est proche de celle de l'antigène. L'exemple le plus décrit est celui du virus Coxsackie et des streptocoques du groupe M qui partagent des épitopes avec la myosine, entraînant des réactions croisées avec synthèse d'anticorps dirigés contre les cardiomyocytes, et possibilité de persistance d'une inflammation chronique, même après clairance virale complète, conduisant à une nécrose, une fibrose et au remodelage myocardique. On parle alors de mimétisme moléculaire (7,22).

La réponse immunitaire conduit donc le plus souvent à une clairance virale avec dommages tissulaires limités, mais peut également mener à une persistance virale avec inflammation chronique ou auto-immunité. Les facteurs orientant vers l'une ou l'autre des voies ne sont à ce jour pas connus.

3) Myocardopathie :

Cette phase n'est pas systématiquement présente. Il est probable qu'à un certain moment, outre la persistance virale, plusieurs mécanismes fusionnent en un processus auto-immun pathogène commun induisant une inflammation chronique et un remodelage tissulaire, aboutissant au phénotype clinique de la cardiomyopathie dilatée. En effet, en cas de réaction inflammatoire persistante, les cytokines pro-inflammatoires activent les métalloprotéases matricielles qui viennent détruire les structures collagéniques et l'élastine de la matrice extra-cellulaire. En parallèle, les anticorps spécifiques des lymphocytes B peuvent continuer d'attaquer la myosine, et entraîner des lésions cellulaires à bas bruit, responsables d'un remodelage cardiaque conduisant à une dilatation, à une altération de la fonction diastolique par synthèse de fibrose, voire à une dysfonction systolique.

Figure 1. Différentes phases physiopathologiques de la myocardite aiguë (61).



IV. CLASSIFICATION :

La classification des myocardites paraît complexe car elle peut être décrite selon sa présentation clinique, son histologie ou ses étiologies, qui seront développées dans une partie dédiée.

1) Classification clinicopathologique :

La myocardite aiguë est une pathologie pouvant se présenter sous des formes diverses et variées allant de la forme pauci-symptomatique avec simple asthénie à la mort subite récupérée ou à la myocardite fulminante, rendant son diagnostic parfois complexe. Il est important de comprendre qu'il n'existe pas de présentation pathognomonique de la myocardite aiguë.

En cas de myocardite virale, un syndrome viral peut précéder l'apparition des symptômes avec fièvre ou fébricule, frissons, myalgies, asthénie, symptômes de la sphère ORL (rhinorrhée, odynophagie) ou digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements).

· **Myocardite aiguë type « IDM like »:**

Les myocardites aiguës représentent 33% des MINOCA (*Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Arteries*) (23).

La **clinique** est celle d'un infarctus du myocarde avec douleur thoracique pouvant être typique, en barre rétrosternale, constrictive avec irradiation dans le bras ou les mâchoires ; ou plus inhabituelle à type de gêne thoracique, de brûlure ou de pointe. Sa durée est cependant souvent plus longue, de l'ordre de quelques jours, et les patients concernés sont d'ordinaire plus jeunes et moins comorbides.

Les données de l'**électrocardiogramme** sont variables et non spécifiques. Le sus-décalage du segment ST est l'anomalie ECG la plus fréquente dans les myocardites aiguës (24,25), avec une prévalence allant de 24% à 73% selon les études. Il est le plus souvent non systématisé à un territoire myocardique, sans miroir, rendant l'origine coronarienne peu probable. Un sous-décalage du segment ST ou des ondes T négatives non systématisées sont également possibles, elles sont en général un signe ECG plutôt tardif (26). Enfin, une étude a récemment montré qu'une fragmentation du QRS dans un territoire myocardique était souvent associée à un réhaussement tardif dans ce même territoire à l'IRM (27). L'ECG est parfois simplement normal.

Les marqueurs **biologiques** sont essentiels au diagnostic. La **troponine** signe l'atteinte myocardique. Elle s'élève en moyenne aux alentours de 5000ng/L. Une élévation plus importante est souvent synonyme de myocardite sévère, et le taux de troponine semble corrélé au pronostic de la myocardite (28). Elle permet également d'estimer le stade de la maladie. Ainsi, une troponine qui continue d'augmenter signifie que l'agression myocardique est toujours en cours et donc que nous sommes dans une phase précoce de l'évolution de la maladie. Il en est de même pour les marqueurs inflammatoires tels que les **leucocytes** et la **CRP**. Si leur augmentation est non spécifique de la myocardite, elle est contemporaine de la phase initiale inflammatoire. La persistance de

l'augmentation de la troponine et des marqueurs inflammatoires dans le temps devra également alerter le clinicien sur la possibilité de l'évolution vers une myocardite chronique.

L'**échocardiographie trans-thoracique (ETT)** est essentielle à la prise en charge puisqu'elle permet premièrement d'éliminer les diagnostics différentiels en cas de signes d'insuffisance cardiaque associés (valvulopathie, cardiopathie congénitale...). Deuxièmement, elle apporte une information importante : une estimation de la fraction d'éjection du ventricule gauche, facteur pronostic capital des myocardites aiguës (11). Elle peut retrouver des troubles de la cinétique, souvent non segmentaires, mais donne également des données importantes pour la prise en charge comme le débit cardiaque ou les pressions de remplissage VG.

La **biopsie myocardique** reste dans la littérature le gold-standard du diagnostic de myocardite. En effet, la myocardite est définie comme une maladie inflammatoire du myocarde, diagnostiquée à partir de critères histologiques, immunologiques et immunohistochimiques. Ces critères histologiques sont représentés par les critères de Dallas, développés en 1986, qui définissent l'atteinte tissulaire comme un « infiltrat inflammatoire et une nécrose des myocytes associée ou des dommages non caractéristiques d'un événement ischémique ». Cependant, en 2006, *K. Baughman* préconise une évolution des critères du diagnostic histologique de la myocardite. En effet, il existe sur les myocardites focales une possibilité importante d'erreur d'échantillonnage, qui est contrebalancée par le prélèvement lors des biopsies d'au moins 3 échantillons myocardiques, de 1-2mm chacun. De plus, il rappelle la grande variabilité inter-observateur lors de l'interprétation des biopsies myocardiques (29). C'est dans ce contexte qu'il avance la nécessité d'un diagnostic plurimodal de la myocardite aiguë, qui appréhenderait les critères cliniques, histologiques mais incluraient l'utilisation de nouvelles techniques. S'ajoute alors aux critères de Dallas, une part immunohistochimique au diagnostic avec la nécessité d'un infiltrat de 14 leucocytes/mm² (lymphocytes T CD3+ et/ou macrophages CD68+). En pratique, la biopsie myocardique n'est pas réalisée systématiquement même si elle est la référence. En effet, la myocardite étant une maladie de résolution spontanée dans la majorité des cas, l'exposition aux possibles complications de la technique chez les cas simples ne semble pas justifiée. C'est dans ce contexte qu'en 2007, l'*American Heart Association*, l'*American College of Cardiology*, et l'*European Society of Cardiology* ont développé des recommandations pour la réalisation de la biopsie myocardique en pratique clinique (30).

Elle doit donc être pratiquée :

- en cas d'insuffisance cardiaque inexplicquée, d'apparition récente, d'une durée de moins de 2 semaines, associée à un ventricule gauche de taille normale ou dilaté, et à une **instabilité hémodynamique**. (IB)

- en cas d'insuffisance cardiaque inexpiquée d'apparition récente, d'une durée de 2 semaines à 3 mois, associée à une dilatation du ventricule gauche et à des **troubles du rythme ou de conduction de haut degré** (BAVcomplet ou BAV2M2) ; ou en cas **d'absence de réponse aux soins habituels** dans un délai de 1 à 2 semaines. (IB) (Figure 2)

On comprend donc que dans le cas de la myocardite aiguë type « IDM-like », qui évolue dans la grande majorité des cas de manière favorable (22), la pierre angulaire du diagnostic sera l'imagerie. La biopsie ne sera réalisée qu'en cas de persistance des symptômes ou de non-résolution des anomalies biologiques malgré un traitement optimal bien conduit. S'il s'agit d'une procédure invasive elle n'est, lorsqu'elle est réalisée en centre expert, responsable que d'un taux faible de complications, de l'ordre de 0,8% à 3% selon les sources, principalement représentées par les saignements au point de ponction ou l'épanchement péricardique.

Figure 2. Recommandations ESC pour la réalisation d'une biopsie myocardique dans le diagnostic de myocardite aiguë (29).

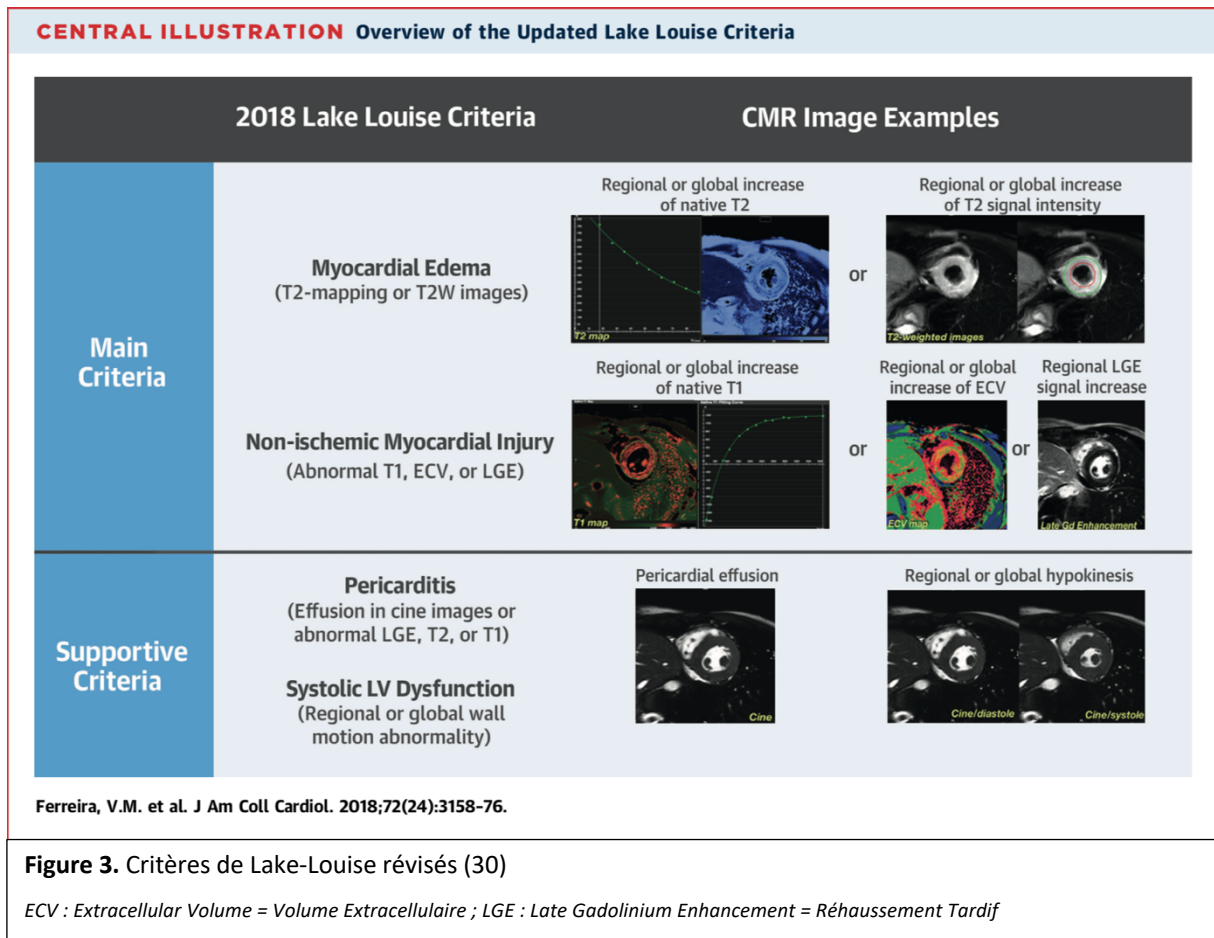
Scenario number	Clinical scenario	Class of recommendation (I, IIa, IIb, III)	Level of evidence (A, B, C)
1	New-onset heart failure of < 2 weeks' duration associated with a normal-sized or dilated left ventricle and hemodynamic compromise	I	B
2	New-onset heart failure of 2 weeks' to 3 months' duration associated with a dilated left ventricle and new ventricular arrhythmias, second- or third-degree heart block, or failure to respond to usual care within 1 to 2 weeks	I	B

L'**imagerie** fait appel en premier lieu à l'**IRM myocardique**. C'est en 2009 qu'ont été développés les critères de Lake Louise, révisés en 2018 devant l'amélioration des techniques de cartographie et l'augmentation de la précision diagnostique (31). Les experts préconisent aujourd'hui pour le diagnostic de myocardite aiguë au moins 2 critères parmi les 3 suivants :

- un hyper-signal sur une séquence d'imagerie pondérée en T2, représentant l'œdème myocardique.
- la présence d'un rehaussement précoce après injection de produit de contraste, représentant l'hyperémie locale.
- la présence d'un rehaussement tardif sous-épicaire de topographie non ischémique ou une augmentation du volume extracellulaire en séquence d'imagerie pondérée en T1, représentant les zones de nécrose myocardique (Figure 3).

Ces critères de Lake Louise révisés ont permis une amélioration de la performance diagnostique de l'IRM myocardique avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 84% (32). Par ailleurs, il faut noter qu'en plus de son intérêt diagnostique, l'IRM myocardique permet d'apporter des informations concernant le pronostic. En effet, l'IRM reste le gold-standard pour l'évaluation de la FEVG et des volumes du ventricule gauche, qui sont des paramètres associés au pronostic des myocardites (11,33).

Malheureusement, en pratique clinique, l'IRM n'est pas toujours disponible rapidement et c'est dans ce cadre que l'équipe de S. Si-Mohamed a développé l'utilisation du **coroscanner** pour le diagnostic de myocardite aigue via l'augmentation du volume extracellulaire avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 78% (34). En plus de sa disponibilité, le coroscanner a également l'avantage de pouvoir exclure la coronaropathie. Il n'a cependant pas encore sa place dans les recommandations.



· **Syncope en rapport avec des troubles du rythme et de la conduction :**

La myocardite peut également être révélée sur un mode rythmique.

La présentation **clinique** retrouve des palpitations, une syncope voire une mort subite récupérée.

L'**électrocardiogramme** peut révéler :

- Des **arythmies** à type d'extrasystoles ventriculaires, des tachycardies supra-ventriculaires voire des tachycardies ventriculaires. Elles sont associées à des présentations cliniques généralement plus sévères. Il faut distinguer les ESV ou tachycardie ventriculaires monomorphes, souvent en rapport avec une cicatrice de fibrose sur une myocardite ancienne ; et les ESV polymorphes ou fibrillation

ventriculaire qui surviennent plutôt à la phase aiguë et inflammatoire des myocardites. Elles ne préjugent pas de la survenue ultérieure de troubles du rythme une fois la myocardite aiguë résolue.

- on peut aussi observer des **troubles de la conduction**, les plus fréquents étant des blocs de branche. Ils concernent en majorité les myocardites en rapport avec une maladie de Lyme, une sarcoïdose ou une maladie de Chagas. La survenue d'un BAV complet, entité rare, signe le plus souvent un mauvais pronostic.

Les données **biologiques** et **échocardiographiques** sont non spécifiques et peuvent retrouver les mêmes anomalies que décrites précédemment.

La **biopsie** est indiquée et urgente dans cette situation. En effet, dans le contexte d'arythmie incessante, l'IRM n'est souvent pas réalisable devant l'instabilité hémodynamique qui en découle. Par ailleurs, en plus de la confirmation du diagnostic de myocardite, elle permettra de donner une orientation étiologique pour éventuellement utiliser des traitements spécifiques (*corticothérapie et sarcoïdose, traitement antibiotique et maladie de Lyme*).

· **Myocardite fulminante :**

Les définitions de la myocardite fulminante ont évolué au cours du temps, passant d'une définition clinique et histologique n'incluant que les myocardites lymphocytaires (35) à une définition plus large et indépendante du type histologique. En 2017, *Ammirati et al* (36) décrivait la myocardite fulminante comme :

- une pathologie aiguë, avec des symptômes récents (<2-4semaines)
- associée à une instabilité hémodynamique en rapport avec un choc cardiogénique ou une arythmie (mort subite incluse)
- avec nécessité d'assistance hémodynamique, par traitements inotropes ou assistances mécaniques
- et de multiples foyers de myocardite active à la biopsie, indépendamment du type de cellules inflammatoires.

Ainsi, les patients se présentent le plus souvent avec des signes d'insuffisance cardiaque aiguë tels qu'une dyspnée, une orthopnée, des œdèmes des membres inférieurs qui évoluent rapidement vers un état de choc cardiogénique avec instabilité hémodynamique pouvant être associés à des arythmies de haut grade.

L'**électrocardiogramme** est toujours peu spécifique mais un micro-voltage en rapport avec l'œdème important est parfois décrit.

L'**ETT** est indispensable dans cette pathologie puisqu'elle révèle la dysfonction souvent bi-ventriculaire sévère avec bas débit échographique. Le diamètre télé-diastolique du VG est le plus souvent normal

ou légèrement augmenté, et on peut retrouver un aspect hypertrophié de la paroi du VG en rapport avec l'œdème interstitiel.

Le **coroscanner** peut être réalisé pour éliminer une coronaropathie, l'**IRM myocardique** est souvent non réalisable dans le contexte d'instabilité hémodynamique et la **biopsie myocardique** devient alors absolument **indispensable et recommandée**. Outre son rôle diagnostique, elle permet de déterminer le type histologique ce qui autorise l'initiation d'un traitement immunosuppresseur dans certaines indications. De plus, la détermination du type histologique a également une utilité pronostic puisque les myocardites fulminantes à cellules géantes sont plus à risque de transplantation cardiaque ou de décès (12).

- **Insuffisance cardiaque chronique**

Si l'exposition au facteur responsable de l'agression myocardique persiste (virus, toxique...) ou en cas de développement d'une auto-immunité, l'inflammation peut perdurer et être responsable d'une myocardite chronique, voire d'une cardiomyopathie dilatée.

La présentation clinique est le plus souvent celle d'une insuffisance cardiaque avec une dyspnée progressivement croissante associée à une surcharge clinique (œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire...). En 2009, *Pieroni et al (37)* démontraient qu'une myocardite était retrouvée en histologie chez 40% des cardiomyopathies dilatées d'étiologie indéterminée qui restaient symptomatiques malgré un traitement médical optimal. La biopsie met en évidence des cellules inflammatoires, avec ou sans nécrose myocardique. Les PCR virales sur le tissu myocardique peuvent être positives mais ne sont pas nécessaires au diagnostic. Le traitement est celui de l'insuffisance cardiaque, parfois associé à un traitement spécifique en fonction de l'étiologie, qui sera développé dans une partie dédiée.

2) **Classification histologique :**

- **Myocardite lymphocytaire :**

Il s'agit du type le plus commun de myocardite. Elle est définie par la présence d'un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes, associé à une nécrose cardiomyocytaire. On peut noter également l'existence de plasmocytes, de macrophages et de neutrophiles mais en quantité moindre. Les myocardites lymphocytaires se présentent le plus souvent sous des formes non sévères, décrites précédemment, mais une myocardite fulminante est possible.

Myocardite à cellules géantes :

Leur présentation clinique est plus sévère, avec une susceptibilité plus importante aux troubles du rythme ventriculaires létaux, à la mort subite récupérée, à l'insuffisance cardiaque et aux myocardites fulminantes. L'ECG, l'ETT ou la biologie sont, comme dans la myocardite lymphocytaire non spécifiques, mais l'altération de la FEVG est la règle.

S'il s'agit d'une maladie rare (incidence proche de 0,01%) elle est le plus souvent mortelle, avec un pronostic effroyable et une mortalité proche de 70% à un an de suivi (38). Son incidence est d'ailleurs probablement sous-estimée du fait de sa présentation clinique d'emblée sévère, avec risque de mort subite avant l'arrivée à l'hôpital. Le sex ratio est de 1, avec une médiane d'âge qui paraît plus élevée (42,6ans) que les myocardites lymphocytaires (39).

Décrite pour la première fois par *Saltykow* en 1905, sa définition a évolué au cours des années, et elle est aujourd'hui reconnue à la biopsie par son infiltrat inflammatoire mixte (lymphocytes, plasmocytes, macrophages, éosinophiles), mais surtout riche en cellules géantes, multinucléées, souvent situées à proximité immédiate des cardiomyocytes nécrosés. Elle doit être différenciée de l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose par l'absence de granulome.

Bien souvent idiopathique, elle peut être due à une infection (tuberculose, syphilis, pneumocystis jirovecii, parvovirus, coxsackies), à une hypersensibilité à un toxique ou à une vascularite.

La physiopathologie des myocardites à cellules géantes n'est pas encore claire. De nombreuses études tendent à prouver que des phénomènes auto-immuns sont en jeu (38–41). En effet, *Cooper et al* en 1997 démontraient déjà l'association fréquente à des pathologies auto-immunes (19% des cas). Par ailleurs, il faut noter que la myocardite à cellules géantes, tout comme la myosite à cellules géantes, sont des affections fréquentes chez les patients porteurs de thymomes, tumeurs du système immunitaire. *Oflazer et al* proposait en 2020 une attention particulière avec un recours rapide à la biopsie myocardique en cas de symptomatologie cardiaque chez ce type de patient. Enfin, la relative sensibilité au traitement immunosuppresseur semble appuyer la théorie de mécanismes auto-immuns dans cette pathologie.

Enfin, la suspicion de myocardite à cellules géantes, souvent dans un contexte d'insuffisance cardiaque congestive d'apparition récente et d'évolution rapide, associée à une arythmie ventriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré ou une instabilité hémodynamique malgré des soins cliniques optimaux, est une indication formelle à la réalisation d'une biopsie myocardique. En plus de l'apport diagnostique, elle confirme la nécessité de recours à un traitement immunosuppresseur, par association d'une corticothérapie et d'un autre traitement immunomodulateur.

La combinaison de plusieurs classes d'immunosuppresseurs semble effectivement avoir un intérêt puisque la médiane de survie en l'absence de traitement passe de 3 mois, à 3,8 mois sous corticothérapie seule, pour atteindre 11 à 12 mois en cas d'association corticothérapie + ciclosporine,

azathioprine ou immunothérapie (38,39). Par ailleurs, du fait de récives à l'arrêt des traitements, il semble nécessaire de poursuivre l'immunosuppression à vie, à dose minimale efficace.

· **Myocardite à éosinophiles :**

La myocardite à éosinophiles est une pathologie rare, dont l'incidence exacte n'est actuellement pas connue et probablement sous-estimée. En 2017, une revue systématique de tous les cas publiés de myocardites à éosinophiles prouvées histologiquement rapportait une médiane d'âge de 41ans, avec autant d'hommes que de femmes (42).

Selon la littérature, l'atteinte cardiaque en cas d'hyperéosinophilie se déroulerait en 3 phases, qui ne sont pas strictement successives ni systématiques. La première correspond à la myocardite ou nécrose aigue, phase durant laquelle le myocarde est infiltré par les polynucléaires éosinophiles et les lymphocytes. Il s'agit de la phase symptomatique, elle dure en moyenne 5 semaines. En cas d'évolution vers une atteinte chronique, une phase prothrombotique peut survenir, au cours de laquelle se développent des thrombis intra-ventriculaires, souvent proches des zones d'inflammation, avec un risque d'embolies systémiques ou pulmonaires. Sa durée moyenne est de 10mois. Enfin, l'inflammation cardiaque peut évoluer vers une forme fibrotique, touchant les deux ventricules, avec développement d'une cardiomyopathie restrictive (43).

La clinique est très variable, allant de la forme pauci-symptomatique à la myocardite fulminante. Les formes les plus fréquentes sont celles mimant une coronaropathie aigue avec douleur thoracique, modifications électriques non spécifiques et élévations des enzymes myocardiques ; ainsi que l'insuffisance cardiaque, d'évolution en général plutôt subaiguë, avec survenue relativement fréquente d'une forme fulminante. La biologie retrouve une hyperéosinophilie dans seulement 75% des cas, avec un risque de sous-diagnostic. Les marqueurs de souffrance cardiaques sont élevés. L'ECG et l'ETT retrouvent le plus souvent des anomalies non spécifiques.

Le diagnostic est, comme pour les autres types de myocardite, fait à l'aide de la biopsie myocardique. Elle met en évidence une infiltration à prédominance de polynucléaires éosinophiles, avec une atteinte pouvant être très localisée, à diffuse avec nécrose étendue. L'IRM myocardique est une nouvelle fois un examen intéressant car non invasif mais ne peut être réalisé que chez un patient stable sur le plan hémodynamique et retrouvera un réhaussement souvent diffus.

Il existe différentes étiologies de myocardite à éosinophile, qui peuvent globalement être classées en 3 groupes :

- **l'étiologie réactionnelle ou d'hypersensibilité.** Elle regroupe les causes toxiques, médicamenteuses (antibiotiques, clozapine, anti-épileptiques...) avec une symptomatologie qui peut survenir dans les jours suivant le début du traitement, mais également jusqu'à 2ans après son initiation ; les causes infectieuses avec les parasitoses (*Toxocara canis*, Schistosomes,

strongyloïdoses...); les pathologies auto-immunes dont les vascularites (granulomatose éosinophilique avec polyangéites), les cancers sous forme de syndrome paranéoplasique.

Les myocardites à éosinophiles en rapport avec une hypersensibilité touchent des patients souvent plus jeunes (35ans), la symptomatologie cardiaque est souvent associée à de la fièvre et un rash cutané et l'hyperéosinophilie sanguine y est moins fréquente (65%). Elles semblent par ailleurs associées à un pronostic plus défavorable, avec une FEVG à l'entrée à 35% en moyenne, et la mortalité intra-hospitalière la plus élevée.

- **l'étiologie hématologique.** Il s'agit d'anomalies clonales myéloïdes spécifiques comprenant le récepteur- α (PDGFR α), bêta (PDGFR β) du facteur de croissance dérivé des plaquettes, ou le récepteur 1 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1). Ces mutations génétiques sont responsables de néoplasies hématologiques agressives (leucémie myéloïdes ou lymphoïdes).

- **Lymphocyte-variant Hyperéosinophilic Syndrome.** Il s'agit en fait d'une combinaison d'un processus clonale et réactionnel puisqu'il s'agit d'un clone de lymphocytes T qui sécrètent de l'interleukine 5 et des cytokines proéosinophiles entraînant une hyperéosinophilie réactionnelle.

Si ces 3 types de processus ne sont pas retrouvés, on parlera de **syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique**, qui se définit par un taux de polynucléaires éosinophiles $> 1,5 \times 10^9/L$ pendant plus de 6 mois avec atteinte d'organes cibles. La plus souvent, une étiologie est finalement retrouvée au cours du suivi.

L'étiologie de la myocardite à éosinophile est importante à déterminer, car son traitement peut être radicalement différent. Les myocardites en lien avec une parasitose devront être traitées par un anti-parasitaire. Les néoplasies hématologiques en lien avec une mutation d'un récepteur de la tyrosine-kinase (PDGFR) sont traitées par imatinib. En cas de myocardite toxique, l'arrêt du médicament est indispensable. Le diagnostic d'une myocardite due à une granulomatose éosinophile avec polyangéite conduira à l'introduction d'un traitement immunosuppresseur. Enfin, les L-HES et les syndromes d'hypersensibilité idiopathique seront traités par corticothérapie. En cas de non-efficacité ou de nécessité d'épargne cortisonique, un traitement par interféron alpha, hydroxyurée ou ciclosporine pourra être envisagé.

3) Formes particulières :

· **Sarcoïdose cardiaque :**

La sarcoïdose est une pathologie systémique, de cause inconnue, due à l'infiltration des organes atteints par des granulomes immunitaires épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécrose caséuse. Si elle est connue plutôt pour son atteinte pulmonaire, une atteinte cardiaque est possible dans 20 à

30% des cas (44), symptomatique dans seulement 5% des cas. Elle touche principalement des femmes (65-70%), avec un âge moyen de 52 ans (45). Il s'agit d'une pathologie rare mais grave dont la prévalence est difficilement évaluable du fait d'une probable sous-estimation. En 2015, une étude finlandaise estimait une prévalence de 2,2/100 000 habitants, mais soulignait surtout une explosion du nombre de cas sur les 25 dernières années, probablement en rapport avec l'amélioration des techniques diagnostiques.

Si elle est rarement symptomatique, sa présentation clinique initiale est souvent bruyante puisqu'elle peut être responsable de troubles de la conduction intra-cardiaque avec bloc de branche, BAV complet (45%) (45) ; de troubles du rythme, la mort subite récupérée (TV/FV) pouvant être l'entrée dans la maladie pour une personne totalement asymptomatique au préalable. Enfin, la sarcoïdose peut être responsable d'une altération de la FEVG plus ou moins sévère, avec insuffisance cardiaque.

La biopsie est obligatoire pour le diagnostic de sarcoïdose cardiaque, qu'elle soit myocardique ou dans d'autres organes cibles (ganglions lymphatiques, poumon, peau). L'histologie se caractérise dans le myocarde par la présence de granulomes épithélioïdes non nécrotiques associés à des cellules géantes multinucléées, des zones d'inflammation et de fibrose, et l'absence de nécrose étendue ou d'éosinophilie.

La sarcoïdose cardiaque a souvent été comparée à la myocardite à cellules géantes, certains auteurs avançant la théorie d'une même pathologie sous deux formes différentes (46). En effet, elles font toutes deux suite à des phénomènes auto-immuns, médiés par les lymphocytes T et l'association à des pathologies auto-immunes semble aussi fréquente dans ces deux affections (47). Cependant, la sarcoïdose cardiaque est plus souvent associée à un BAV et semble avoir un meilleur pronostic à court et long terme que la myocardite à cellules géantes.

Le pronostic de la sarcoïdose cardiaque a longtemps été décrit comme mauvais, même si la morbi-mortalité exacte était difficile à établir du fait de l'absence d'étude randomisée, multicentrique et avec de grands effectifs. En 2015, l'équipe de *Kandolin et al* (45) conteste ces croyances avec une survie à 10ans de 83% pour toutes sarcoïdoses cardiaques confondues, et de 91% chez les patients traités par immunosuppresseurs (corticothérapie et autres). Ceci est confirmé par l'équipe de *Nordenswan et al* en 2021 avec une survie à 5ans dans 77% des cas. La présentation sous forme d'insuffisance cardiaque et la FEVG sévèrement altérée (< 35%) semblent être des facteurs de mauvais pronostic indépendants. Le traitement consiste en une corticothérapie. En cas de résistance, de mauvaise tolérance des corticoïdes ou à visée d'épargne cortisonique, d'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés (azathioprine, méthotrexate, ciclosporine...).

Myocardite sous immunothérapie :

Les thérapies ciblées antinéoplasiques sont de nouveaux traitements anti-cancéreux en plein essor ces dernières années. En effet, après avoir considérablement amélioré le pronostic de nombreux types de cancers, le taux de patients éligibles est en constante expansion, passant de 1,5% en 2011 à 43% en 2018 (48). Il s'agit en fait d'inhibiteur de check-point d'immunité, molécule capable de réguler la réaction immunitaire, qui par leur action vont stimuler la réaction immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses.

Malheureusement ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires, et différentes études ont rapporté un taux de myocardites immuno-induites plus important qu'attendu. Leur incidence reste cependant rare, de l'ordre de 1%, avec une susceptibilité majorée en cas d'association d'immunothérapies. L'équipe de *Syed et al* (49) rapportait ainsi un taux de myocardite sous immunothérapie de 1,14% en moyenne en cas de monothérapie, avec une multiplication par trois du risque en cas d'association d'antiCTLA4 et d'antiPDL1. Elles touchent des patients plus âgés que les myocardites classiques (64-65ans en moyenne selon les études), souvent également plus comorbides (association plus fréquente au diabète, au SAOS et au surpoids (49)) dans un contexte de néoplasie active.

La clinique est semblable à une myocardite virale et plutôt aspécifique, pouvant mimer une coronaropathie aigue ou un syndrome d'insuffisance cardiaque. L'ECG est souvent modifié et la troponine est fréquemment augmentée (89% et 91% des cas, respectivement). L'ETT quant à elle peut être normale ou la FEVG peut être altérée. L'histologie retrouve un infiltrat de lymphocytes T et de macrophages, plus ou moins étendu pouvant toucher le myocarde mais également les tissus de conduction.

La physiopathologie n'est pas encore totalement comprise, mais plusieurs études suggèrent un épitope commun aux cellules cancéreuses et au myocarde, entraînant une auto-immunité ciblant les cardiomyocytes (50,51).

Si elle reste relativement rare, la myocardite sous immunothérapie demeure cependant une pathologie grave. En effet, son pronostic est mauvais avec un taux de complication allant de 35 à 70% selon les études (48–50) et une mortalité jusqu'à 50% (50). Notons que contrairement aux myocardites classiques, la FEVG ne semble pas être un bon facteur prédictif de l'évolution de la maladie. En effet dans une étude récente, 40% des patients ayant présenté une complication sérieuse avaient une FEVG conservée (49), appuyant le fait que le clinicien ne doit pas être rassuré par une ETT normale dans ce contexte. Contrairement au taux de troponine, dont l'élévation semble être proportionnelle au risque d'évolution péjorative.

A ce jour, il n'existe pas de recommandation concernant le suivi des malades sous immunothérapie. La plupart des auteurs suggèrent :

- la réalisation systématique d'un ECG et d'un dosage de troponine avant tout traitement par immunothérapie.

- une consultation spécialisée avec un cardiologue pour évaluation des facteurs de risque, de la clinique, réalisation d'un ECG, d'une ETT et d'une prise de sang pour troponine et BNP/NT-proBNP en cas d'antécédents de cardiopathie ou de traitement cardiotoxique (anthracyclines).

- la réalisation d'un ECG et d'un dosage de troponine avant chaque injection d'immunothérapie.

En cas d'apparition de symptômes cardiovasculaires ou d'élévation de la troponine, le patient devra être rapidement orienté vers un cardiologue. Si la myocardite est confirmée, il devra être admis en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) pour surveillance. Une coronarographie pourra être réalisée en cas de présentation sous forme de SCA. L'immunothérapie sera suspendue et une corticothérapie devra être introduite dès la forte suspicion, avec une dose d'attaque sur 3 jours puis une dose d'entretien. En cas de défaillance hémodynamique ou de présentation sévère d'emblée, la biopsie myocardique sera réalisée, et l'adjonction d'un autre traitement immunosuppresseur pourra être discutée. Si la transplantation cardiaque et l'assistance cardiaque longue durée sont contre-indiquées dans le contexte de néoplasie active, la question de l'indication à une assistance cardiaque temporaire devra être discutée en équipe multidisciplinaire. Enfin, la reprise de l'immunothérapie après résolution de la myocardite pourra être envisagée seulement en cas de toxicité peu sévère et de l'absence d'alternative thérapeutique anticancéreuse, toujours en collaboration avec l'oncologue référent (50).

· **Myocardite et COVID-19 :**

Apparu pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan en Chine, le virus du COVID-19 a été rapidement responsable d'une pandémie mondiale, avec une mortalité estimée à environ 6 millions de personnes. Si la symptomatologie est principalement respiratoire avec la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë par inflammation du parenchyme pulmonaire, le virus du COVID-19 peut également atteindre de nombreux organes, dont le myocarde.

En effet, au cours de la pandémie, de nombreux cas de lésions myocardiques avec augmentation de troponine ont été décrits, leur étiologie pouvant être difficile à définir dans un contexte de syndrome inflammatoire important, associé ou non à une défaillance respiratoire, orientant le plus souvent vers un syndrome coronarien aigu de type 2 en rapport avec un déséquilibre de la balance entre besoins et apports en oxygène. Cependant, d'authentiques cas de myocardites aiguës à COVID-19 ont été décrits. En 2022, *Ammirati et al* (52) recueillaient tous les diagnostics certains et probables de myocardites de février 2020 à avril 2021, dans une étude multicentrique et internationale.

Dans cette cohorte, la prévalence de la myocardite à COVID était de 24/1000 patients atteints de COVID, avec une moyenne d'âge de 38 ans, et une prévalence masculine (62% d'hommes). La

myocardite pouvait survenir, qu'elle soit associée ou non à une atteinte pulmonaire. Il faut tout de même noter que l'évolution vers une myocardite fulminante était bien plus fréquente que pour une myocardite classique puisqu'elle survenait chez 38,9% des malades, allant jusqu'à 55% selon les études (53), avec nécessité d'assistance chez 18,5% des patients. Une autre étude rapportait des signes IRM de myocardique chez 3% des patients COVID chez qui une IRM était systématiquement réalisée, suggérant une probable sous-estimation de la prévalence des myocardites lorsqu'une symptomatologie était exigée pour évoquer le diagnostic. Pourtant, malgré une présentation sous forme fulminante plus fréquente, les études récentes suggèrent un pronostic plutôt favorable.

Des myocardites post-vaccination COVID ont également été recensées, survenant entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour après la 2^{ème} injection la plupart du temps, avec toujours une prédominance d'hommes jeunes (majorité de < 30ans). Cet effet secondaire reste toutefois rare, avec 12,6 cas/ million de doses chez les 12-39 ans et une balance bénéfices/risques largement en faveur de la vaccination, les myocardites post-vaccination étant dans l'immense majorité des cas de résolution simple et rapide (54,55).

V. DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE :

Le spectre clinique de la myocardite peut donc être très large, pouvant aller d'une maladie asymptomatique ou avec une symptomatologie mineure, à un tableau très bruyant avec arythmie ou choc cardiogénique. Cet éventail très large de présentations cliniques en fait un diagnostic difficile, et il y a quelques années, en l'absence d'outil de diagnostic non invasif précis, une myocardite aiguë suspectée cliniquement ne pouvait être confirmée que par la mise en évidence d'infiltrats inflammatoires à la biopsie myocardique. Or, comme le rappelait *Ammirati et al* en 2020 (14), sa sensibilité est plutôt basse du fait d'une répartition souvent parcellaire des infiltrats inflammatoires. Elle n'est par ailleurs pas dénuée de complications, et puisque la résolution est le plus souvent spontanée, la pratique systématique de la biopsie myocardique pour le diagnostic de myocardite aiguë ne semblait pas justifiée.

Dans ce contexte, et devant l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique, l'ESC a proposé en 2013 un ensemble de critères permettant de diagnostiquer une myocardite aiguë, ainsi qu'une prise en charge adaptée (56).

Ainsi, le diagnostic de myocardite aiguë peut être confirmé en cas de :

- **Tableau clinique compatible avec une myocardite :**

- douleur thoracique à type d'IDM-like ou péricarditique
- apparition récente (< 3 mois) ou aggravation d'une dyspnée d'effort ou de repos, d'une asthénie, associée ou non à des signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.
- apparition subaiguë (> 3 mois) ou aggravation d'une dyspnée d'effort ou de repos, d'une asthénie, associée ou non à des signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.
- palpitations, et/ou arythmies, et/ou syncope et/ou mort subite récupérée
- choc cardiogénique inexplicé
- Associé à **au moins un critère paraclinique** parmi :
 - anomalie ECG : troubles de conduction, troubles de repolarisation, hyperexcitabilité ventriculaire ou atriale
 - marqueur biologique de souffrance myocardique : élévation de la troponine
 - anomalies structurelles et fonctionnelles en imagerie cardiaque : ETT, corotDM, IRM myocardique
 - inflammation myocardique et/ou nécrose myocardique à l'IRM
- **Absence de coronaropathie** significative avec sténose > 50%.
- Absence de cardiopathie préexistante pouvant expliquer le tableau clinique.

Si le patient est asymptomatique, au moins deux critères paracliniques seront nécessaires pour suspecter fortement le diagnostic.

Le comité d'experts de l'ESC suggère donc une recherche systématique d'une coronaropathie qui pourra être effectuée par une coronarographie ou par un coroscanner. Il n'existe pas de recommandation claire quant au choix de la coronarographie ou du scanner, mais le recours à la coronarographie semble adapté en cas de :

- âge > 50ans et facteurs de risques cardiovasculaires.
- imagerie (IRM ou coroscanner) non disponible.

Néanmoins, la survenue d'un des tableaux cliniques décrits précédemment associés à un simple mouvement de troponine paraissent insuffisants pour poser de manière formelle le diagnostic de myocardite aiguë.

Ainsi, en pratique et en l'absence de recommandation officielle, le diagnostic de myocardite peut être posé si l'ensemble des critères suivants sont réunis :

- **Clinique** : syndrome IDM-like avec douleur thoracique ou syncope/arythmie/mort subite récupérée ou insuffisance cardiaque aiguë/choc cardiogénique.
- Souffrance myocardique avec mouvement de **troponine**.
- **Absence de coronaropathie aiguë** expliquant le mouvement de troponine.
- **Absence d'argument pour un SCA de type 2.**

- **Confirmation IRM** (critère de Lake Louise) ou **histologique** (critère de Dallas sur biopsie endomyocardique) de la myocardite aigue.

Il faut tout de même noter que si l'IRM myocardique ne peut être réalisée (difficultés d'accès à la technique), le coroscanner semble être une alternative intéressante permettant d'affirmer l'atteinte myocardique sous épocardique et l'absence de coronaropathie.

Par ailleurs, si les **sérologies virales** sont fréquemment utilisées en pratique courante, l'ESC en 2010 puis en 2013 (56,57) ne retenait pas d'indication à leur réalisation systématique. En effet, une étude démontrait qu'il n'existait pas de corrélation entre une sérologie virale positive et l'atteinte myocardique potentielle notamment avec la détection du génome virale dans les biopsies myocardiques. Les experts rappelaient que la prévalence des IgG circulantes dirigées contre des virus cardiotropes est élevée dans la population générale, en l'absence de cardiopathie. Cependant, elles restent indiquées dans certaines étiologies : l'hépatite C, la maladie de Lyme et le VIH, car elles permettraient d'initier un traitement spécifique.

Concernant les anticorps dirigés contre des composants cardiaques (« **anticorps anti-cœur** »), ils sont retrouvés chez 60% des patients atteints de myocardite ou de cardiomyopathie inflammatoire (58). Leur intérêt diagnostique n'est pour le moment pas bien défini, mais l'ESC ne recommandait leur recherche que chez des patients suspects de pathologies auto-immunes. Ils semblent par contre avoir un rôle pronostic puisqu'une étude récente (59) semblait indiquer un risque de mortalité ou de transplantation cardiaque jusqu'à 4 fois plus important en présence d'anticorps anti-cœur chez des patients atteints de myocardite.

De plus, la recherche de micro-ARN sanguins serait une alternative intéressante pour le diagnostic de myocardite dans le futur. Ces micro-ARN ont un rôle dans l'expression de certains gènes impliqués dans la signalisation cellulaire et leur taux sanguin augmenterait en cas de myocardite virale (60,61). *Schultheiss et al* dans leur étude (62) semblaient démontrer la possibilité de distinguer un patient sain d'un patient atteint de myocardite avec une spécificité de 95%, mais des études complémentaires seront nécessaires pour valider ces résultats.

Pour finir, l'hospitalisation en unité de soins intensifs cardiovasculaires ou en unité de soins continus pour surveillance scopée est impérative à la phase initiale compte-tenu du risque rythmique.

VI. ETIOLOGIES :

Comme vu précédemment, il existe un grand nombre d'étiologies de myocardite aiguë, la plus fréquente étant les myocardites post-virales. Elles peuvent être classées en différentes catégories, résumées dans le tableau suivant (**Tableau 1**).

Chaque étiologie a sa particularité clinique ou histologique.

Par exemple, les myocardites en rapport avec une maladie de Lyme ou une maladie de Chagas seront souvent responsables de troubles de conduction ; les myocardites post infection parasitaire ou en rapport avec une hypersensibilité à une drogue donneront le plus fréquemment des myocardites à éosinophiles.

Les myocardites virales à Coxsackies semblent être l'étiologie de myocardite la plus fréquente selon des études récentes (63).

Les myocardites bactériennes quant à elles semblent moins fréquentes mais leur incidence est probablement sous-estimée. En effet, des modifications électriques et un mouvement de troponine en contexte de sepsis sont couramment considérés comme non spécifique en rapport avec un SCA de type 2.

Tableau 1. Étiologies des myocardites		
ETIOLOGIES INFECTIEUSES		
Virales	Bactériennes	Parasitaires
Coxsackie A, B Parvovirus B19 Adénovirus HHV6 CMV VZV VRS, Influenzae/Parainfluenzae VIH COVID-19	Streptocoques, Staphylocoques Salmonella spp, Campylobacter jejunii, Listeria monocytogenes Haemophilus spp, Pneumocoque Klebsiella spp Neisseria meningitidis Leptospira spp, Borrelia burgdorferi (Lyme), Rickettsia spp Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae Mycobacterium tuberculosis	Trypanosoma cruzi (Chagas) Toxoplasma gondii Toxocara canis Leishmania spp Taenia solium Echinococcus granulosus Plasmodium falciparum
PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES ET SYSTEMIQUES		
Lupus Sarcoïdose Sclérodermie Syndrome de Kawasaki, Granulomatose éosinophile avec polyangéite, polyangéite microscopique Polyarthrite rhumatoïde, polymyosite, syndrome de Sjogren Cancers		
TOXIQUES		
Antipsychotiques : clozapine, olanzapine... Antibiotiques : céphalosporines, pénicilline, tétracyclines... Anticancéreux : anthracyclines, agents alkylants... Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne... Immunothérapies/inhibiteurs de checkpoint : anti-PDL1, anti-PD1, anti-CTLA4 Vaccination : grippale, COVID-19... Autres : digoxine, dobutamine, amitriptyline		

VII. TRAITEMENTS :

1) Traitements conventionnels

Face à une littérature relativement faible, le traitement des myocardites aiguës repose plus sur du bon sens clinique que sur des études randomisées. Cependant en 2008, l'équipe de *Kindermann et al* dans une étude prospective et monocentrique (64) démontrait un bénéfice à la prescription de béta-

bloquants avec une diminution de la mortalité cardiovasculaire et du risque de transplantation cardiaque, que les patients présentent des signes d'insuffisance cardiaque ou non.

Ainsi, une myocardite aiguë compliquée d'insuffisance cardiaque sera traitée, comme l'indiquent les recommandations, par traitements cardiotropes tels que :

- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
- des antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) en cas de contre-indication ou d'intolérance aux IEC.
- une association d'inhibiteur de la néprilysine/ARA2 (ENTRESTO), en cas de persistance des signes d'insuffisance cardiaque sous IEC/ARA2.
- des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM).
- des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2).
- des bêta-bloquants.
- des diurétiques en cas de signes de congestion.

La prise en charge thérapeutique est moins codifiée lorsqu'il s'agit d'une myocardite aiguë non compliquée, sans dysfonction ventriculaire gauche et sans franche indication à un traitement cardiotrope, et il n'existe pas de recommandation en ce sens.

Dans la plupart des centres en France, les habitudes sont à la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un bêta-bloquants dans la limite de la tolérance, pour minimum 6 mois, jusqu'à réévaluation.

La prescription systématique d'un bêta-bloquants permettrait de contrôler, au moins en partie le risque rythmique. En effet, on peut distinguer deux situations le concernant. La première lors de la phase aiguë de la myocardite, où des troubles du rythme ou de conduction peuvent survenir, en rapport avec l'inflammation aiguë du myocarde. Ils surviendront souvent sous forme de tachycardie ventriculaire polymorphe ou de fibrillation ventriculaire, pour lesquels *l'European Society of Cardiology* recommande (56) :

- l'initiation d'un traitement anti-arythmique, sans précision sur le type d'anti-arythmique ou la durée de traitement. (IIa)
- le port d'une LifeVest, jusqu'à résolution complète de la phase active de la myocardite ou jusqu'à implantation d'un DAI si indiqué (IIa). Le délai et l'indication d'implantation d'un DAI chez les myocardites compliquées de troubles du rythme reste cependant indéterminés.

On pourra simplement dire que la survenue d'une arythmie ventriculaire à distance et après résolution de la phase aiguë inflammatoire indique l'implantation d'un DAI en prévention secondaire et il s'agit en fait de la deuxième situation, où la survenue d'une tachycardie ventriculaire le plus souvent monomorphe, est en rapport avec une cicatrice myocardique de fibrose. Il faut noter que le risque de

mort subite ne dépend pas nécessairement de la gravité ou de l'étendue de l'inflammation (65) et qu'il peut donc persister en post-inflammation.

Par ailleurs, l'implantation d'un DAI peut être envisagée plus tôt chez les patients atteints de myocardite à cellules géantes ou de sarcoïdose avec antécédents de mort subite récupérée ou de troubles du rythme ventriculaire et retentissement hémodynamique, en raison du pronostic défavorable de ces affections (IIb).

Des troubles de conduction sont également possibles et l'ESC recommande l'implantation d'une sonde d'entraînement électrosystolique en cas de BAV complet ou de bradycardie entraînant de la torsade de pointe (I). L'implantation d'un pacemaker définitif devra être discutée en cas de persistance des troubles de conduction malgré la résolution de l'épisode aigu de myocardite (IIa).

De plus, en cas de défaillance hémodynamique en rapport avec une myocardite fulminante, la prise en charge peut nécessiter la prescription d'inotropes, d'une ventilation mécanique voire d'une assistance circulatoire comme l'ECMO, le plus souvent en bridge to recovery, la récupération étant la règle, mais parfois en bridge to transplantation. En effet, si la transplantation ne doit pas être proposée en première intention dans cette pathologie à haut potentiel de récupération, elle doit être évoquée assez rapidement dans la prise en charge des patients sous assistance et en l'absence de récupération dans le but de débiter le bilan pré-greffe.

Enfin, basées principalement sur des modèles expérimentaux, des études autopsiques et des opinions d'experts, les recommandations actuelles suggèrent une abstinence de sport de compétition pendant 3 à 6 mois, le délai devant être adapté en fonction de la gravité initiale et de l'évolution (66). Une étude récente proposait un algorithme de prise en charge des myocardites aiguës chez l'athlète de haut niveau, guidée par les données cliniques, histologiques, mais surtout les données de l'IRM cardiaque (67).

Il n'existe pas de recommandation formelle concernant l'activité sportive hors compétition mais un consensus d'experts (68) semblait autoriser une activité physique modérée (50% VO₂max ou 60% de la FMT), toujours après exclusion d'une inflammation aiguë ou de troubles du rythme ventriculaire. En l'absence de données claires, l'éviction de toute activité sportive semble être la meilleure option.

Le reprise du sport en compétition peut être envisagée après normalisation de la FEVG et des biomarqueurs et après exclusion de survenue d'arythmie ventriculaire. Dans ce contexte, une étude recommande la réalisation d'un ECG, d'une ETT, d'une recherche de biomarqueurs cardiaques, d'un holter-ECG de 24h et d'un test d'effort (69). Il n'existe pas de recommandation claire pour la reprise d'une activité physique hors compétition mais une consultation de suivi pour réalisation d'un ECG et d'une ETT semble être indispensable.

Il est à noter qu'en l'absence de péricardite associée, la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de colchicine n'est pas recommandée, leur utilisation semblant augmenter la mortalité dans les myocardites aiguës sur modèles murins (70).

2) Place des traitements spécifiques dans la myocardite virale lymphocytaire :

A l'instar de son diagnostic, le traitement de la myocardite aiguë peut être complexe, dépendant de son étiologie, de l'histologie et de la sévérité de sa présentation clinique. En effet, si les traitements conventionnels sont indiqués pour la plupart des myocardites, les indications des traitements spécifiques sont moins bien définies.

Immunosuppresseurs :

La myocardite aiguë étant en partie liée à une réaction immunitaire dirigée contre un élément du soi, l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur pourrait être une thérapeutique adaptée et prometteuse.

Plusieurs études sur l'utilisation des corticoïdes ont été réalisées, avec des résultats souvent contradictoires et plutôt en défaveur de leur utilisation dans les myocardites virales. En effet en 1989, *Parillo et al (71)* testaient l'utilisation de la corticothérapie dans les cardiomyopathies dilatées, avec un bénéfice limité sur la FEVG à 3mois, non retrouvé à 6 mois et 1an, au prix d'effets secondaires relativement importants. Par la suite en 1995, *Mason et al* dans le « *Myocarditis Treatment Trial Investigators* » ne montraient pas d'amélioration de la mortalité ou de la FEVG chez des myocardites prouvées à la biopsie avec une FEVG <35% en cas de traitement par corticothérapie associée à de l'azathioprine ou de la ciclosporine (72). Au contraire, dans les années 2000, plusieurs études semblaient montrer une amélioration de la FEVG sous corticothérapie et azathioprine dans les cardiomyopathies dilatées (73–75).

C'est dans ce contexte qu'en 2013, l'ESC considère l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur en cas de myocardite lymphocytaire réfractaire au traitement conventionnel (56), uniquement après confirmation d'une clairance virale complète sur une biopsie myocardique (76,77).

Il est tout de même important de noter qu'au même moment, en 2013, une méta-analyse de 8 études randomisées (et 719 patients) rapportait l'absence de bénéfice à l'utilisation d'une corticothérapie sur la mortalité dans le cas d'une myocardite virale (78).

· **Immunoglobulines intraveineuses :**

Les immunoglobulines modulent la réponse immune et sont utilisées dans de nombreuses pathologies auto-immunes. Dans ce contexte, elles représentaient dans les années 2000 un réel espoir de traitement des myocardites aiguës, après qu'une étude ait montré une amélioration de la FEVG ainsi qu'une augmentation de la survie à 1 an chez des enfants atteints de myocardites (79). Ces espoirs ont cependant été déçus après qu'une étude prospective, randomisée, contrôlée, conduite chez des patients avec une cardiomyopathie dilatée récente (<6mois) avec FEVG altérée n'ait pas retrouvée de différence significative dans la récupération d'une fonction myocardique entre un groupe traité par immunoglobulines et un groupe contrôle (80). Cependant seulement 15% des patients avaient un diagnostic histologique de myocardite, posant la question de la généralisation au traitement des myocardites.

Dans ce contexte, et en l'absence d'étude clinique de meilleure puissance, les immunoglobulines intraveineuses ne semblent pas indiquées dans le traitement des myocardites aiguës.

· **Immunoabsorption :**

Le rationnel de l'utilisation de l'immunoabsorption dans la myocardite aiguë consiste en l'existence d'auto-anticorps dirigés contre des composants myocardiques chez des patients atteints de myocardite, avec un rôle pathogène présumé. Cette technique thérapeutique, déjà utilisée dans diverses pathologies auto-immunes, permettrait de neutraliser ces auto-anticorps.

Dans ce contexte, certaines études ont testé l'utilisation de l'immunoabsorption chez des patients atteints de cardiomyopathies dilatées, et semblaient démontrer une amélioration de la fonction systolique ventriculaire gauche ainsi qu'une diminution de l'inflammation myocardique (81,82). Une étude prospective, multicentrique et randomisée est en cours pour tester l'efficacité de l'immunoabsorption en traitement des cardiomyopathies dilatées (83).

Pour le moment, en l'absence d'essais contrôlés à grande échelle validant cette thérapeutique, il n'existe pas de recommandation pour l'utilisation de l'immunoabsorption dans la myocardite aiguë.

· **Thérapies antivirales :**

Il n'existe également à ce jour pas de recommandation pour l'utilisation d'un traitement antiviral dans la myocardite aiguë. Le traitement par interféron bêta ou alpha a été étudié initialement dans des expériences animales et a montré une diminution de la réplication virale au niveau des cellules myocardiques (84). Des études ont ensuite démontré l'efficacité de l'interféron bêta pour la clairance virale au niveau myocardique, et une étude suggérait une élimination complète des entérovirus ou des adénovirus après 6 mois de traitement chez des patients présentant une dysfonction VG

persistante ou progressive, avec une amélioration de la fonction cardiaque chez 68% d'entre eux (85).

En l'absence d'essais plus larges, randomisés et contrôlés, l'ESC ne recommande pas l'utilisation d'un traitement antiviral chez toutes les myocardites virales (56).

Il semble qu'un traitement par aciclovir, ganciclovir ou valaciclovir soit cependant indiqué en cas d'infection à HHV-6, même si son efficacité n'a pas été prouvée dans le traitement des myocardites (86).

3) Place des traitements spécifiques dans les myocardites non lymphocytaires :

· Myocardite à cellules géantes :

Outre le traitement conventionnel, les différents essais cliniques sont en faveur de l'utilisation d'un traitement spécifique dans cette indication, avec une instauration rapide du traitement devant une évolution souvent défavorable. En effet, des études avaient d'abord rapporté une diminution de l'inflammation et de la nécrose myocardique aux différentes biopsies de contrôle sous traitement immunosuppresseur (association corticothérapie et ciclosporine/azathioprine) (87,88). Par la suite, *Kandolin et al* (89) attestaient d'une rémission clinique partielle sous diverses associations d'immunosuppresseur (corticothérapie, azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofetil, muromonab et gammaglobulines) chez deux tiers des patients avec résolution des signes d'insuffisance cardiaque, sans préjuger du pronostic à moyen ou long terme. Parallèlement, d'autres études démontraient une amélioration de la survie avec une médiane passant de 3 mois en l'absence de traitement à 11-12 mois en cas d'association corticothérapie + ciclosporine, azathioprine ou immunothérapie (38,39,88).

Dans ce contexte, l'ESC recommande l'utilisation d'un traitement par association de corticoïde et d'une autre classe d'immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine). Le traitement devra être maintenu à vie en regard du risque de récurrence important en cas d'arrêt. Dans cette indication, la ciclosporine est généralement maintenue au long cours et les corticoïdes sont diminués de façon progressive.

· Myocardite à éosinophiles :

Une méta-analyse sur 179 cas de myocardites à éosinophiles a montré une réduction de la mortalité intra-hospitalière par l'utilisation de corticoïdes (42).

Dans cette indication, l'identification et le traitement des causes sous-jacentes sont primordiaux. En particulier, l'arrêt immédiat d'un éventuel traitement lorsque qu'une myocardite d'hypersensibilité est suspectée et l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse sont la règle. Les myocardites

en lien avec une parasitose devront être traitées par traitement anti-parasitaire (toxocarose et albendazole). Des immunosuppresseurs, comprenant des corticostéroïdes, du cyclophosphamide, de l'azathioprine ou du méthotrexate, doivent être envisagés dans la myocardite à éosinophiles associée à la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, anciennement appelée syndrome de Churg et Strauss) et au syndrome hyperéosinophilique. Les néoplasies hématologiques en lien avec une mutation d'un récepteur de la tyrosine-kinase (PDGFR) sont traitées par imatinib. Enfin, les L-HES et les syndromes d'hypersensibilité idiopathiques seront traités par corticothérapie. En cas de non-efficacité ou de nécessité d'épargne cortisonique, l'interféron alpha, l'hydroxyurée ou la ciclosporine pourront être envisagés.

- **Sarcoïdose cardiaque :**

L'ESC recommande également l'adjonction d'un traitement spécifique au traitement conventionnel. Il consiste en une corticothérapie. En cas de résistance, de mauvaise tolérance des corticoïdes ou à visée d'épargne cortisonique, d'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés (azathioprine, méthotrexate, ciclosporine...).

- **Myocardite sous immunothérapie :**

Comme expliqué précédemment, la survenue d'une myocardite en cas de traitement par immunothérapie entraînera la suspension de celle-ci et une corticothérapie devra être introduite dès la forte suspicion, avec une dose d'attaque sur 3 jours puis une dose d'entretien. En cas de défaillance hémodynamique ou de présentation sévère d'emblée, la biopsie myocardique sera réalisée, et l'adjonction d'un autre traitement immunosuppresseur pourra être discutée. Si la transplantation cardiaque et l'assistance cardiaque longue durée sont contre-indiquées dans le contexte de néoplasie active, la question de l'implantation d'une assistance cardiaque temporaire devra être discutée en équipe multidisciplinaire. Enfin, la reprise de l'immunothérapie après résolution de la myocardite pourra être envisagée seulement en cas de toxicité peu sévère et de l'absence d'alternative thérapeutique anticancéreuse, toujours en collaboration avec l'oncologue référent (50).

VIII. REFERENCES:

1. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. mars 1996;93(5):841-2.
2. Thomas Aretz H. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol*. juin 1987;18(6):619-24.
3. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. avr 2009;53(17):1475-87.
4. Pahuja M, Adegbala O, Mishra T, Akintoye E, Chehab O, Mony S, et al. Trends in the Incidence of In-Hospital Mortality, Cardiogenic Shock, and Utilization of Mechanical Circulatory Support Devices in Myocarditis (Analysis of National Inpatient Sample Data, 2005–2014). *J Card Fail*. juin 2019;25(6):457-67.
5. Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, Shaffer A, Perry TE. Viral Myocarditis—Incidence, Diagnosis and Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. juin 2020;34(6):1591-601.
6. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. août 2015;386(9995):743-800.
7. Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis. *N Engl J Med*. 3 août 1995;333(5):269-75.
8. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 1 juin 2007;28(11):1326-33.
9. Myocardite générale Cooper.pdf.
10. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Clinical Outcomes in Fulminant Myocarditis Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Weighted Meta-Analysis of 170 Patients. *J Card Fail*. juin 2014;20(6):400-6.
11. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 11 sept 2018;138(11):1088-99.
12. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. juill 2019;74(3):299-311.
13. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, et al. Long-Term

- Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active Myocarditis. *Circulation*. 26 nov 2013;128(22):2384-94.
14. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, Wang DW, Cipriani M, Garascia A, et al. Update on acute myocarditis. *Trends Cardiovasc Med*. août 2021;31(6):370-9.
 15. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 déc 2018;4(12):1721.
 16. Tam PE. Coxsackievirus Myocarditis: Interplay between Virus and Host in the Pathogenesis of Heart Disease. *Viral Immunol*. juin 2006;19(2):133-46.
 17. Maekawa Y, Ouzounian M, Opavsky MA, Liu PP. Connecting the Missing Link Between Dilated Cardiomyopathy and Viral Myocarditis: Virus, Cytoskeleton, and Innate Immunity. *Circulation*. 2 janv 2007;115(1):5-8.
 18. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: Evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med*. mars 1999;5(3):320-6.
 19. Foldes G, von Haehling S, Jankowska E, Anker S. Targeting the Toll-System in Cardiovascular Sciences. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 1 févr 2007;1(1):57-67.
 20. Triantafilou K, Orthopoulos G, Vakakis E, Ahmed MAE, Golenbock DT, Lepper PM, et al. Human cardiac inflammatory responses triggered by Coxsackie B viruses are mainly Toll-like receptor (TLR) 8-dependent. *Cell Microbiol*. août 2005;7(8):1117-26.
 21. Satoh M, Nakamura M, Akatsu T, Iwasaka J, Shimoda Y, Segawa I, et al. Expression of Toll-like receptor 4 is associated with enteroviral replication in human myocarditis. *Clin Sci*. 1 juin 2003;104(6):577-84.
 22. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *The Lancet*. févr 2012;379(9817):738-47.
 23. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 10 mars 2015;131(10):861-70.
 24. Buttà C, Zappia L, Laterra G, Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. mai 2020 [cité 9 janv 2023];25(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anec.12726>
 25. Dec GW, Waldman H, Southern J, Fallon JT, Hutter AM, Palacios I. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. juill 1992;20(1):85-9.
 26. Di Bella G, Florian A, Oretto L, Napolitano C, Todaro MC, Donato R, et al. Electrocardiographic findings and myocardial damage in acute myocarditis detected by cardiac magnetic resonance. *Clin Res Cardiol*. août 2012;101(8):617-24.
 27. Ferrero P, Piazza I, Grosu A, Brambilla P, Sironi S, Senni M. QRS fragmentation as possible new marker of fibrosis in patients with myocarditis. Preliminary validation with cardiac magnetic

- resonance. *Eur J Heart Fail.* sept 2019;21(9):1160-1.
28. Zhang Q, Zhao R. Risk factors analysis of prognosis of adult acute severe myocarditis. *World J Clin Cases.* 26 nov 2020;8(22):5547-54.
29. Baughman KL. Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria. *Circulation.* 31 janv 2006;113(4):593-5.
30. Anderson L, Pennell D. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 13 juin 2008;29(13):1696-1696.
31. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* déc 2018;72(24):3158-76.
32. Luetkens JA, Faron A, Isaak A, Dabir D, Kuetting D, Feisst A, et al. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging.* juill 2019;1(3):e190010.
33. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young.* mars 2017;27(3):443-51.
34. Si-Mohamed SA, Restier LM, Branchu A, Boccacini S, Congi A, Ziegler A, et al. Diagnostic Performance of Extracellular Volume Quantified by Dual-Layer Dual-Energy CT for Detection of Acute Myocarditis. *J Clin Med.* 26 juill 2021;10(15):3286.
35. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* déc 1991;18(7):1617-26.
36. Veronese G. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2018 [cité 9 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.anatoljcardiol.com/en/fulminant-myocarditis-characteristics-treatment-and-outcomes-135860>
37. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, Pelargonio G, Casella M, Bellocci F, et al. High Prevalence of Myocarditis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* févr 2009;53(8):681-9.
38. Oflazer P. Giant cell myositis and myocarditis revisited.
39. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic Giant-Cell Myocarditis — Natural History and Treatment. *N Engl J Med.* 26 juin 1997;336(26):1860-6.
40. Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Kimura T, Wakabayashi K. Giant cell polymyositis and myocarditis associated with myasthenia gravis and thymoma: Giant cell polymyositis and myocarditis. *Neuropathology.* juin 2013;33(3):281-7.
41. Izumi T, Kodama M, Shibata A. Experimental giant cell myocarditis induced by cardiac

myosin immunization. *Eur Heart J*. 2 août 1991;12(suppl D):166-8.

42. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. nov 2017;70(19):2363-75.
43. Cheung CC, Constantine M, Ahmadi A, Shiau C, Chen LYC. Eosinophilic Myocarditis. *Am J Med Sci*. nov 2017;354(5):486-92.
44. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. juill 2016;68(4):411-21.
45. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac Sarcoidosis: Epidemiology, Characteristics, and Outcome Over 25 Years in a Nationwide Study. *Circulation*. 17 févr 2015;131(7):624-32.
46. Tesluk H. Giant Cell versus Granulomatous Myocarditis. *Am J Clin Pathol*. 1 nov 1956;26(11):1326-33.
47. Nordenswan H, Lehtonen J, Ekström K, Räisänen-Sokolowski A, Mäyränpää MI, Vihinen T, et al. Manifestations and Outcome of Cardiac Sarcoidosis and Idiopathic Giant Cell Myocarditis by 25-Year Nationwide Cohorts. *J Am Heart Assoc*. 16 mars 2021;10(6):e019415.
48. Veronese G, Ammirati E. Differences in clinical presentation and outcome between immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis and classical acute myocarditis: Same disease, distinct challenges to face. *Int J Cardiol*. déc 2019;296:124-6.
49. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. avr 2018;71(16):1755-64.
50. Courand PY, Bouali A, Harbaoui B, Cautela J, Thuny F, Lantelme P. La myocardite : une toxicité rare mais grave sous immunothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2019;106(11):1050-6.
51. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 3 nov 2016;375(18):1749-55.
52. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, Hendren NS, Grodin JL, Cannistraci CV, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19–Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 12 avr 2022;145(15):1123-39.
53. Veronese G, Cipriani M, Bottiroli M, Garascia A, Mondino M, Pedrotti P, et al. Fulminant myocarditis triggered by OC43 subtype coronavirus: a disease deserving evidence-based care bundles. *J Cardiovasc Med*. juill 2020;21(7):529-31.
54. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 10 août 2021;144(6):471-84.
55. Larson KF, Ammirati E, Adler ED, Cooper LT, Hong KN, Saponara G, et al. Myocarditis After BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination. *Circulation*. 10 août 2021;144(6):506-8.
56. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current

state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 1 sept 2013;34(33):2636-48.

57. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 1 avr 2011;32(7):897-903.

58. Tymińska A, Ozierański K, Skwarek A, Kapłon-Cieślicka A, Baritussio A, Grabowski M, et al. Personalized Management of Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy in Clinical Practice. *J Pers Med.* 30 janv 2022;12(2):183.

59. Baritussio A, Schiavo A, Basso C, Giordani AS, Cheng C, Pontara E, et al. Predictors of relapse, death or heart transplantation in myocarditis before the introduction of immunosuppression: negative prognostic impact of female gender, fulminant onset, lower ejection fraction and serum autoantibodies. *Eur J Heart Fail.* juin 2022;24(6):1033-44.

60. Corsten MF, Papageorgiou A, Verhesen W, Carai P, Lindow M, Obad S, et al. MicroRNA Profiling Identifies MicroRNA-155 as an Adverse Mediator of Cardiac Injury and Dysfunction During Acute Viral Myocarditis. *Circ Res.* 3 août 2012;111(4):415-25.

61. Xu HF, Ding YJ, Zhang ZX, Wang ZF, Luo CL, Li BX, et al. MicroRNA-21 regulation of the progression of viral myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Mol Med Rep.* juill 2014;10(1):161-8.

62. Schultheiss HP, Baumeier C, Aleshcheva G, Bock CT, Escher F. Viral Myocarditis—From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med.* 11 nov 2021;10(22):5240.

63. Narovlyanskaya O, Winokur EJ. Viral Myocarditis: *Dimens Crit Care Nurs.* 2020;39(2):75-80.

64. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, et al. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation.* 5 août 2008;118(6):639-48.

65. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Malone M, Burch M, Sebire NJ. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Arch Dis Child.* 1 juill 2008;93(7):594-8.

66. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NAM, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* déc 2015;66(21):2362-71.

67. Eichhorn C, Bière L, Schnell F, Schmied C, Wilhelm M, Kwong RY, et al. Myocarditis in Athletes Is a Challenge. *JACC Cardiovasc Imaging.* févr 2020;13(2):494-507.

68. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* avr 2011;13(4):347-57.

69. Vio R, Zorzi A, Corrado D. Myocarditis in the Athlete: Arrhythmogenic Substrates, Clinical Manifestations, Management, and Eligibility Decisions. *J Cardiovasc Transl Res.* juin 2020;13(3):284-95.
70. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* nov 1985;6(5):1078-82.
71. Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, Parker MM, Suffredini AF, Brenner M, et al. A Prospective, Randomized, Controlled Trial of Prednisone for Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 19 oct 1989;321(16):1061-8.
72. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis. *N Engl J Med.* 3 août 1995;333(5):269-75.
73. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive Therapy for Active Lymphocytic Myocarditis: Virological and Immunologic Profile of Responders Versus Nonresponders. *Circulation.* 18 févr 2003;107(6):857-63.
74. 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.* 2 août 2009;30(16):1995-2002.
75. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, et al. Randomized, Placebo-Controlled Study for Immunosuppressive Treatment of Inflammatory Dilated Cardiomyopathy: Two-Year Follow-Up Results. *Circulation.* 3 juill 2001;104(1):39-45.
76. Pankuweit S, Maisch B. Ätiologie, Diagnose, Management und Therapie der Myokarditis: Positionspapier der ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Herz.* déc 2013;38(8):855-61.
77. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive Therapy for Active Lymphocytic Myocarditis: Virological and Immunologic Profile of Responders Versus Nonresponders. *Circulation.* 18 févr 2003;107(6):857-63.
78. Chen HS, Wang W, Wu S, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Heart Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 oct 2013 [cité 18 janv 2023];2021(4). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004471.pub3>
79. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation.* janv 1994;89(1):252-7.
80. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled Trial of Intravenous Immune Globulin in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 8 mai 2001;103(18):2254-9.

81. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, Grosse Y, Stangl V, Spielhagen T, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption. *J Am Coll Cardiol.* févr 2002;39(4):646-52.
82. Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against β 1-adrenergic receptor by immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun.* juin 2003;20(4):345-50.
83. Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, Wakabayashi Y, Monkawa T, Kitakaze M, et al. Immunoabsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column—A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety. *J Clin Apheresis.* déc 2016;31(6):535-44.
84. Martino TA, Liu P, Sole MJ. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* févr 1994;74(2):182-8.
85. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* nov 2015;12(11):670-80.
86. Krueger GRF, Ablashi DV. Human Herpesvirus-6: A Short Review of Its Biological Behavior. *Intervirology.* 2003;46(5):257-69.
87. Menghini VV, Savcenko V, Olson LJ, Tazelaar HD, William Dec G, Kao A, et al. Combined Immunosuppression for the Treatment of Idiopathic Giant Cell Myocarditis. *Mayo Clin Proc.* déc 1999;74(12):1221-6.
88. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Usefulness of Immunosuppression for Giant Cell Myocarditis. *Am J Cardiol.* déc 2008;102(11):1535-9.
89. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Räisänen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, Treatment, and Outcome of Giant-Cell Myocarditis in the Era of Combined Immunosuppression. *Circ Heart Fail.* janv 2013;6(1):15-22.
90. Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, Shaffer A, Perry TE. Viral Myocarditis—Incidence, Diagnosis and Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* juin 2020;34(6):1591-601.
91. Pahuja M, Adegbala O, Mishra T, Akintoye E, Chehab O, Mony S, et al. Trends in the Incidence of In-Hospital Mortality, Cardiogenic Shock, and Utilization of Mechanical Circulatory Support Devices in Myocarditis (Analysis of National Inpatient Sample Data, 2005–2014). *J Card Fail.* juin 2019;25(6):457-67.
92. Diddle JW, Almodovar MC, Rajagopal SK, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal Membrane Oxygenation for the Support of Adults With Acute Myocarditis: *Crit Care Med.* mai 2015;43(5):1016-25.
93. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 1 sept 2013;34(33):2636-48.

94. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 11 sept 2018;138(11):1088-99.
95. Subahi A, Akintoye E, Yassin AS, Abubakar H, Adegba O, Mishra T, et al. Impact of atrial fibrillation on patients hospitalized for acute myocarditis: Insights from a nationally-representative United States cohort. *Clin Cardiol*. janv 2019;42(1):26-31.
96. Xu M, Jiang T, Zhou Y, Yang X. Influence of echocardiographic measurements and renal impairments on the prognosis of fulminant myocarditis. *Medicine (Baltimore)*. févr 2018;97(5):e9812.
97. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young*. mars 2017;27(3):443-51.
98. Yang YW, Wu CH, Ko WJ, Wu VC, Chen JS, Chou NK, et al. Prevalence of Acute Kidney Injury and Prognostic Significance in Patients with Acute Myocarditis. *Stover CM, éditeur. PLoS ONE*. 29 oct 2012;7(10):e48055.
99. Liu L, Yang X, Gu Y, Jiang T, Xu J, Xu M. Predictive Value of the Age, Creatinine, and Ejection Fraction (ACEF) Score in Patients With Acute Fulminant Myocarditis. *Front Physiol*. 24 févr 2021;12:596548.
100. Yaradilmiş RM, Güneşlioğlu MM, Öztürk B, Göktuğ A, Aydın O, Güngör A, et al. A Novel Marker for Predicting Fulminant Myocarditis: Systemic Immune–Inflammation Index. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 19 août 2022 [cité 12 févr 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00246-022-02988-9>
101. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. déc 2016;42(12):1922-34.
102. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support*: *Crit Care Med*. mai 2011;39(5):1029-35.
103. Zhang Q, Zhao R. Risk factors analysis of prognosis of adult acute severe myocarditis. *World J Clin Cases*. 26 nov 2020;8(22):5547-54.
104. Kaneko K, Kanda T, Hasegawa A, Suzuki T, Kobayashi I, Nagai R. C-reactive Protein as a Prognostic Marker in Lymphocytic Myocarditis. *Jpn Heart J*. 2000;41(1):41-7.
105. Si-Mohamed SA, Restier LM, Branchu A, Boccacini S, Congi A, Ziegler A, et al. Diagnostic Performance of Extracellular Volume Quantified by Dual-Layer Dual-Energy CT for Detection of Acute Myocarditis. *J Clin Med*. 26 juill 2021;10(15):3286.

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE

Predicting the outcome of acute myocarditis : development of a prognosis
score

I. **ABSTRACT :**

Objective: Acute myocarditis is an inflammation of myocardium that can lead to serious complications such as heart failure, cardiogenic shock, need for circulatory support, or even death. Through this study, we aimed to establish a score that can predict the outcome of acute myocarditis upon admission.

Methods: We conducted a retrospective, monocentric study in Louis Pradel Cardiac Institute in Lyon, where we recruited 274 patients, with a diagnosis of acute myocarditis based on clinical, biological and imaging features, from December 2007 to December 2021. Initially, we selected clinical, echocardiography, and laboratory criteria known to predict the prognosis of myocarditis. We then estimated the cut-off values indicating a negative outcome using the LOESS method. The association between each criterion and the prognosis of myocarditis was tested using univariate analysis, and then adjusted in multivariate analysis, allowing the establishment of a prognostic score.

Results: Mean age was 33 year-old, with 20% of women. Adverse events occurred in fifty-eight (21%) patients during the course of acute myocarditis. The criteria of LVEF, troponin > 20000ng/L, CRP > 50mg/L, HR > 100/min, age > 45 years, WBC count > 12 G/L, SBP < 110 mmHg, and female sex appear to be associated with negative outcomes of patients. Multivariate analysis permitted the establishment of the AMR (Acute Myocarditis Risk) Score: LVEF < 50% (2 points), LVEF < 35% (+1 point), HR > 100/min (2 points), Troponin > 20000ng/L (1 point), CRP > 50 mg/L (1 point), Female sex (1 point), age > 45 years (2 points). All patients with an AMR Score of 0 or 1 were free from complicated forms. In contrast, at least 55% of patients with a score ≥ 5 had at least one serious complication, such as ventricular arrhythmias, heart failure, need for heart transplantation or circulatory support, or all-cause mortality.

Conclusion: The AMR Score appears to be highly effective in predicting the risk of complications such as all-cause mortality, heart failure, the need for transplantation or assistance, or ventricular arrhythmias in patients with acute myocarditis (AUC 0.95 [0.93-0.98], $p < 0.0001$).

II. ABBREVIATIONS:

BNP : Brain Natriuretic Peptid

CCTA : Coronary Computed Tomographic Angiography

CRP : C-Reactive protein

ESC : European Society of Cardiology

HR : Heart Rhythm

ICU : Intensive Care Unit

LOESS Method : LOcally Estimated Scatterplot Smoothing Method

LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction

MRI : Magnetic Resonance Imaging

OR : Odds Ratio

SPB : Systolic Blood Pressure

TTE : TransThoracic Echocardiography

VA-ECMO : Veino-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation

WBC : White Blood Cells

III. INTRODUCTION:

Acute myocarditis is an inflammation of myocardium. Although it is an uncommon disease with an estimated incidence of 22/100,000 persons/year (90), its incidence seems to be increasing in recent years (91). It may be secondary to toxic or autoimmune heart disease, but it is most often caused by a viral infection 1 to 2 weeks before its occurrence.

Often benign and resolving spontaneously quickly, there are severe forms called fulminant myocarditis that can rapidly progress to heart failure with the need for catecholamine therapy or circulatory support, or even lead to death.

Recognition of these myocarditis at risk of worsening is a real challenge for the clinician because it requires rapid referral to appropriate structures (ICU with mechanical circulatory support). Indeed, as shown by *Diddle et al (92)*, the occurrence of a cardiorespiratory arrest before cannulation of a fulminant myocarditis would double the risk of in-hospital mortality, compared to early ECMO deployment prior to cardiac arrest. Even though the timing remains unclear, the European Society of Cardiology suggests that “patients with a life-threatening presentation should be sent to specialized units with capability for haemodynamic monitoring” (93). However, the evolution can get life-threatening very fast and it therefore seems crucial to find simple and accessible criteria that can predict early the risk of poor outcome in the course of acute myocarditis.

There is evidence that this prognosis can be established, at least in part, on the basis of the clinical presentation. Three criteria have been well described and evaluated by *Ammirati et al (94)*: LVEF below 50% at admission, sustained ventricular arrhythmias and hemodynamic instability. In this study, patients presenting with a complicated acute myocarditis had worse outcome with an increased susceptibility for heart transplantation or in-hospital death. Therefore, this criteria must be an alert for the clinician at admission.

Many other factors, less used in practice but nevertheless simple to use, have been studied and have proven to be effective in establishing the prognosis of acute myocarditis (95–98). However, they were most often analyzed independently and were frequently limited to the prognosis of fulminant myocarditis.

The aim of our study was therefore to find a simple and feasible score achievable upon admission that would predict the prognosis of acute myocarditis.

IV. MATERIALS AND METHODS:

Study population:

A retrospective, monocentric and observational study was performed. Patients admitted to the Cardiological Intensive Care Unit in Louis Pradel Heart Institution (Hospices Civils de Lyon) in Lyon from December 2007 to December 2021, for clinically suspected acute myocarditis were retrospectively screened. Data were obtained from our institution database.

All patients included in the analysis were 18 years-old or older and have a diagnosis of myocarditis confirmed by imaging (coronary computed tomographic angiography or cardiac MRI).

Each patient also had transthoracic echocardiography at admission.

Definition:

Acute myocarditis diagnosis was based on a combination of clinical, biological and imaging criteria. According to the ESC recommendations (93), acute myocarditis was clinically suspected when patient was presenting with chest pain, dyspnea or arrhythmias and a laboratory workup was finding a troponin level above the norm. Coronary artery disease was ruled out by a CCTA or coronary angiography if required. We then used CCTA or MRI to confirm the diagnosis, using Lake Louise criteria for MRI, or late hyper enhancement on CCTA.

Data Collection:

All patient's data were collected retrospectively, via the EASILY computer registry of the Hospices Civils de Lyon. For each patient, we collected:

- Clinical characteristics: sex, age, height, weight.
- Cardiovascular risk factors: smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia.
- Medical history: history of myocarditis, pericarditis, autoimmune disease, current or postpartum pregnancy, viral episode < 1 month, ischemic, rhythmic, valvular, hypertrophic or idiopathic heart disease.
- Clinical parameters at admission : vital signs (heart rhythm, systolic blood pressure, saturation), cardiorespiratory symptoms and fever.
- EKG parameters : sinus tachycardia, supraventricular arrhythmias, specific or nonspecific ST-segment elevation, negative T waves, ventricular arrhythmia.
- Routine biological parameters at admission : troponin, BNP, white blood cells count, neutrophils, eosinophils, C-reactive protein, procalcitonin, TSH, arterial lactic acids. We also collected troponin, BNP, WBC and CRP at 6 hours and day 1, 2 and 3.

- Imaging data (TTE/MRI/CCTA): LVEF, subepicardial enhancement and localization. Left ventricular volumes were also collected on MRI, and presence or absence of significant coronary stenosis on CCTA or coronary angiography.

Data related to the evolution (symptoms, signs, LVEF) or the recurrence of acute myocarditis were also collected using their follow-up consultation reports.

The study was approved by the appropriate ethics committee.

The objective being to find a score to predict the outcome of myocarditis, we then selected the criteria known to be predictive of its prognosis: Age, female sex, heart rate, systolic blood pressure, LVEF, Troponin, white blood count and CRP at admission.

Outcomes:

The primary endpoint of our study was a composite endpoint that included the occurrence of ventricular arrhythmias, heart failure, heart transplantation or need for cardiac assistance, cardiac arrest with successful resuscitation, or all-cause mortality at 30 days from hospital admission.

Statistical Analysis:

Statistical analyses were performed using GraphPad PRISM software.

Data are expressed as median (CI) and interquartile range (IQR); or mean and standard deviation depending on their distribution.

Each criterion was initially analyzed with the aim of finding a threshold of significance beyond which the factor appeared to become prognostic, using the LOESS method.

A univariate analysis was performed to confirm the prognostic character of the chosen criterion, as well as its threshold, and to measure its association with the negative evolution of the disease.

A multivariate analysis was then carried out using a logistic regression model to weight and adjust the importance of each factor when they were used together, in order to assign them a parameter, called beta. The constitution of our score would be carried out according to this beta parameter.

A p value <0.05 was considered statistically significant.

V. **RESULTS:**

Study population:

A total of 274 patients with acute myocarditis were enrolled in this study, and the characteristics of this study population are presented in **Table 1**.

The mean age was 33 years-old, the median was 30 years-old, with 20% of women. On this 274 patients, 7% of patients had a history of myocarditis, of which 2% were myopericarditis. Only 8% of patients had cardiovascular risk factors other than smoking, with hypertension and dyslipidemia being the most frequent (4,3% both). There were 98 (35%) patients who did smoke, and 19 (6,9%) patients had a history of autoimmune disease.

Regarding the acute myocarditis clinical presentation, chest pain was the most common symptom recorded in 321 (84,3%) patients, followed by dyspnea with 19 (6,9%) patients, with a majority of uncomplicated presentation with 258 (94%) patients presenting with a stage 1 in Killip classification. The LVEF average was 53% [40,64]. Half of the patients (141 patients; 51%) had a recent onset of viral infection, in the month before the acute myocarditis diagnosis.

The median systolic blood pressure at admission was 117 mmHg [106;130] and the median heart rhythm was 81 bpm [67;91], with 268 (98,5%) patients being in sinus rhythm. More than a half of the patients (55,6%) had a ST-segment elevation on the electrocardiogram. The median troponin at admission was 4955 ng/L [1427;10684]. The average length of hospitalization was 5 days.

Adverse events:

Adverse events, defined as ventricular arrhythmias, heart failure, heart transplantation or need for cardiac assistance, cardiac arrest with successful resuscitation, or all-cause mortality occurred in 58 (21%) patients, as shown in **Table 2**.

Cardiogenic shock or occurrence of heart failure was the most frequent complication with 29 (10,5%) patients, followed by arrhythmias with 19 (6,9%) patients. 12 (4,3%) patients needed mechanical circulatory support, but the incidence of heart transplantation was very low in this study (1 (0,3%) patient).

Finally, 6 (2,2%) patients died during the follow-up in this cohort.

Parameters and thresholds of AMR score:

Using the LOESS method, several thresholds have been defined as shown in **Figure 1**. Indeed, the limits of 45 years for age, 100 bpm for heart rate, 110 mmHg for systolic blood pressure, 20000 ng/L for troponin, 120 ng/L for BNP, CRP > 50mg/L, and WBC > 12G/L seemed to be associated with a

higher rate of complications (ventricular arrhythmias, heart failure, heart transplantation or assistance, cardiac arrest with successful resuscitation, or all-cause mortality).

Regarding LVEF, 2 thresholds required our attention : LVEF <50% and LVEF<35%.

AMR score's construction:

As shown in **Table 3**, the different parameters tested with their respective threshold are statistically associated with the patients' prognosis ($p < 0.05$). Indeed, female gender is associated with an OR of 4.6 [2.2-9.2], age > 45 years-old with an OR 5.5 [2.7-11.3], hypotension with PAS < 110mmHg with an OR 4.4 [2.1-9.1], troponin > 20000ng/L with an OR 3.8 [1.8-8.4], CRP > 50mg/L with an OR 2.5 [1.2-5.3]), and WBC > 12G/L with an OR 2.8 [1.4-5.5]).

Impaired LVEF (OR 28.0 [11.8-66.6] and OR 25.1 [9.0-70.2] for LVEF<50% and LVEF<35% respectively) and tachycardia (OR 18.4 [7.9-42.7]) were the parameters with the biggest odds ratio.

The purpose of the multivariate analysis was to weight each prognostic criterion, by assigning a score, according to a variable calculated by logistic regression called "beta". If the beta was < 0.5 or even negative, the criterion did not get any point, it didn't have any weight. If the beta was between 0.5 and 1.5, the criterion obtained a score of 1. Finally, if the beta was > 1.5, the criterion obtained a score of 2. Thus, in the second part of **Table 3**, we can see that in logistic regression, the beta score was < 0.5 for the criteria WBC > 12G/L and PAS < 110mmHg; it was between 0.5 and 1.5 for the criteria female sex, troponin > 20000ng/L, and CRP > 50mg/L. Finally, it was > 1.5 for the criteria age > 45 years, tachycardia > 100bpm, and LVEF < 50%.

The aim of this multivariate analysis was to build a score that would then be evaluated to predict the risk of serious complications such as all-cause mortality, cardiac arrest with successful resuscitation, heart failure, heart transplantation, need for circulatory support, or ventricular arrhythmias, as defined by the primary end point.

From this analysis, we then constructed the Acute Myocarditis Risk Score (AMR Score), described in **Table 4**.

Assessment of AMR Score:

Figure 2 shows the number of patients for each part of the score. Our study was thus composed of myocarditis with rather low AMR scores since 81% of patients had a score from 0 to 3. Conversely, only 4% of patients had a score between 7 and 9.

We then evaluated the risk of complicated presentation according to the score, which allowed us to demonstrate that the higher the AMR score is, the higher the risk of complicated form get.

Indeed, as presented in **Figure 3**, all patients with an AMR Score from 0 to 1 were complications free. On the contrary, 55% of patients with an AMR Score ≥ 5 had at least one severe complication among ventricular arrhythmias, heart failure, heart transplantation or need for circulatory support, recovered cardio-respiratory arrest, or all-cause mortality ; and these patients represented 12.5% of our cohort.

Subsequently, we tested the performance of the AMR Score in discriminating patients at risk for complicated forms from patients not at risk by performing an ROC curve (**Figure 4**), which found an area under the curve of 95% [0.93-0.98] with $p < 0.0001$.

The final objective of this study was to assess the probability of complications according to the AMR score. As can be seen in **Figure 5a**, most complications occurred within the first 6 days after admission. Then, when we relate this complication rate to the AMR Score of the patients at admission, we observe that the higher the AMR Score of the patients is, the higher their risk of complications gets. Moreover, the higher the AMR Score is, the longer the risk of complications stays : we can see in **Figure 5b** that for an AMR Score between 2 and 3, the rate of complications was about 8% and that they occurred mainly in the first 5 days; whereas for an AMR Score from 6 to 7, the rate of complications reached nearly 70%, with a risk that seemed to be the highest at 15 days. On the other hand, for an AMR Score ≥ 8 , the complication rate reached 100% from the 3rd day.

Finally, **Figure 6** summarizes the type of complication according to the AMR Score and shows that patients with the highest AMR Score tended to develop heart failure requiring circulatory support or even transplantation.

VI. DISCUSSION:

Our study therefore permitted the construction of an efficient but still simple score to predict, from the time of admission, the short-term outcome of acute myocarditis. In addition, its parameters are common criteria that are accessible as soon as the patient arrives in the emergency room. Therefore, the AMR score remains very powerful (AUC 0.95 [0.93-0.98], $p < 0.0001$), allowing rapid referral to the most appropriate department or center.

This is, in our knowledge, the first score that combined clear and objective clinical, biological and imaging parameters, which can be used by cardiologists, as well as emergency doctors who are now mostly able to estimate LVEF by ultrasound. Indeed, *Liu et al* in a retrospective study in 2021 (99) developed the ACEF Score, gathering age, creatinine and LVEF, to determine the risk that acute fulminant myocarditis will lead to serious cardiovascular events and found it pretty efficient with an AUC of 0,87, but this was limited to fulminant myocarditis. Then, *Yaradilmis et al* found in a multicentric retrospective study (100) that a combination of lymphocytes, neutrophils and platelets allows early recognition of negative outcomes and can independently predict the prognosis of myocarditis, but it was limited to children and to biological parameters. In contrast, the AMR score is applicable to all types of myocarditis and would be useful to predict the progression to a fulminant myocarditis with life-threatening state. It allowed a broader use, in ICU but mainly in emergency rooms which are often the first line in the diagnosis of this pathology.

It is well known that myocarditis can progress rapidly to refractory cardiogenic shock and death. In such situations, emergent initiation of veino-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) is the only therapeutic option to rescue these dying patients. Indeed, veino-arterial ECMO is being increasingly used in cardiogenic shock patients based on data from retrospective, single-center and small studies, and in 2016, *Ouweneel et al* (101) showed no difference in mortality between ECMO and Impella for cardiogenic shock due to myocardial infarction. In contrast, acute fulminant myocarditis seems to be a good indication for VA-ECMO with a 68% survival rate at hospital discharge in a retrospective study from *Mirabel et al* (102), especially when mechanical circulatory assistance is implanted early and before the onset of multiple organ failure. For that reason, and because the time between the alert and the canulation can be long, early recognition of acute myocarditis that could lead to fulminant myocarditis is essential.

Moreover, each parameter used in the AMR Score was previously tested to confirm its association with the prognosis of myocarditis and the results of our study are in agreement with previous publications (96,103,104). However, left ventricular dysfunction appears to be a highly predictive factor of poor outcome (OR 28.0 for LVEF<50% and OR 25.1 for LVEF<35%) and should

therefore be seriously taken into account when present. It's important to note that in *Figure 1*, LVEF >65% also seems to be associated with a poor prognosis but there were very few patients in this group, and we believe that it was a reflection of the severity of the ongoing infection with an hyperkinetic left ventricle.

In addition, although these parameters had been validated as prognostic factors for complications of myocarditis independently, their combined use had never been analyzed. Indeed, the use of these parameters as a score increases their prognostic value. For example, the troponin level is well known as a prognostic factor, but the peak may be missed as patients can present later in the course of the pathology. Similarly, impaired LVEF, already well described by *Ammirati et al (94)* as a poor prognostic criterion, may be difficult to measure in the context of tachycardia or arrhythmia. Furthermore, a global approach with the realization of a multiparameter score improves the prognostic power apprehending different aspects of the myocarditis : hemodynamic aspect with heart rate and LVEF, inflammatory response with CRP, and myocardial necrosis with troponin.

But the ability to refer patients to expert centers quickly is not the only benefit of the AMR score. Indeed, we think it could be useful to reduce health care system expenditure.

It appears from this study that the average length of hospital stay for acute myocarditis (uncomplicated myocarditis and complicated myocarditis combined) would be about five days, which represents a significant cost. However, in our study, if patients had an AMR score between 0 and 1, they did not progress to complicated or life-threatening myocarditis. We can easily imagine that this type of patient, with an AMR score of 0 or 1 could be safely discharged earlier from hospital, which may reduce health system spending. Moreover, we think that in the less severe form (AMR score 0 and 1), patient may not require an ICU stay and they could be hospitalized in a cardiology department with cardiac monitoring. Thus, if the criteria for myocarditis discharge are not clearly defined, it can be assumed that a patient with a low AMR Score, and therefore a very low probability of complicated myocarditis, could be discharged after a short period of monitoring.

Limits of the study:

Our study has several limitations which need to be mentioned.

First, this is a retrospective observational study, which can expose to a lack of power and potential biases. Therefore, the results of this study have to be taken as hypothesis and need to be verified by prospective trials.

Second, it's a single center study and our data are based on the experience of a university hospital and an expert center which can expose to a non-negligible risk of selecting more severe patients. However, the rate of complicated myocarditis in our cohort was similar to the rate described

in the previous studies. Indeed, there were 21% of complicated forms in our study, and *Ammirati et al* in a multicentric Lombardy study in 2018 (94) had 25% of complicated acute myocarditis.

Third, the 14-year study period has been associated with changes in medical practice over time, including the management of the most severe patients and cardiac assist devices indication. But in 2013, the European Society of Cardiology published guidelines that allowed for standardization of medical practices in acute myocarditis, and few cases were included prior to this date.

Moreover/Finally, the biggest limitation of this study is that acute myocarditis were often confirmed on CCTA, which is off recommendation. However, it reflects what happens in everyday practice where MRI is often unavailable for acute myocarditis diagnosis and in a retrospective study, Si-Mohamed et al (105) shows that CCTA allows to discriminate acute myocarditis with a sensitivity of 80% and a specificity of 78%, which may be acceptable in this case. Anyway, 73,6% of the patients in our cohort had an MRI to confirm the diagnosis of myocarditis which is the gold standard exam.

Finally, our score has been based on a monocentric cohort and need to be validated on another sample of patients.

VII. CONCLUSION:

Our study suggests that the AMR score, based on clinical, biological and imaging parameters, as age > 45 year-old, female sex, heart rhythm > 100bpm, troponin level > 20000 ng/L, CRP level > 50 mg/L and LVEF, is a useful tool to stratify the risk of poor outcome in the course of acute myocarditis.

This may be helpful to identify the patients who need to be refer rapidly to an expert center and to select those who can be discharged early. This would also help to reduce the costs of hospitalizations for acute myocarditis.

Table 1. Characteristics of study population

	Patients with Available Data (n = 274)	Acute Myocarditis
Characteristics		
Age, yrs	274	30 [23;41]
Female sex, n (%)	274	55 (20)
Cardiovascular Risk Factors		
Hypertension, n (%)	274	12 (4,3)
Diabetes, n (%)	274	2 (0,7)
Dyslipidemia, n (%)	274	12 (4,3)
Current smoking, n (%)	274	98 (35)
Medical Background		
History of myocarditis, n (%)	274	20 (7)
With myopericarditis n (%)	274	6 (2,1)
History of coronary artery disease, n (%)	274	4 (1,4)
Cardiomyopathy, n (%)	274	13 (4,7)
Autoimmune disease, n (%)	274	19 (6,9)
Presenting symptoms		
Chest pain, n (%)	274	231 (84,3)
Dyspnea, n (%)	274	19 (6,9)
Palpitations, n (%)	274	13 (4,7)
Syncope/Faintness, n (%)	274	12 (4,3)
Flue-like symptoms < 1 month, n (%)	274	141 (51)
Clinical data at admission		
SBP, mmHg	235	117 [106;130]
HR, bpm	266	81 [67;91]
Sinusal rhythm, n (%)	272	268 (98,5)
ST-segment elevation, n (%)	273	152 (55,6)
Conduction troubles, n (%)	273	5 (1,8)
Ventricular arrhythmia, n (%)	273	4 (1,5)
LVEF on echocardiography, %	271	53 [40;64]
Laboratory findings		
Troponin at admission, ng/L	274	4955 [1427;10684]
CRP at admission, mg/L	246	31,3 [10,2;74,2]
WBC at admission, G/L	270	9,3 [7,2;12,1]
BNP at admission, ng/L	144	56,5 [26,8;137,5]
Creatinin at admission, μmol/L	274	77 [70;88]
Imaging findings		
Coronary angiography or CCTA performed	274	240 (87,6)
Myocarditis confirmed by CT, n(%)	273	154 (56,4)
Myocarditis confirmed by MRI, n(%)	273	201 (73,6)
Treatments at discharge		
Acetylsalicylic acid, n (%)	274	100 (36,5)
Colchicine, n(%)	273	52 (19)
Beta-blockers, n (%)	273	224 (82)
ACE inhibitors / ARBs, n (%)	274	235 (86,8)

Data are expressed number and percentage for qualitative values; median and interquartile for quantitative values.

ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin receptor blockers, CT: computed tomography imaging, CCTA : Coronary Computed Tomographic Angiography, HR: heart rate, LVEF: left ventricular ejection fraction, MRI: magnetic resonance imaging, SBP: systolic blood pressure, WBC : White Blood Cells

Table 2. Adverse events of 58 patients

	Patients with available data (n=274)	Complicated acute myocarditis (n=58)
Adverse events, n (%)	274	58 (21)
Arrhythmias n (%)	274	19 (6,9)
High grade conduction troubles, n (%)	274	5 (1,8)
Tamponade, n (%)	274	10 (3,6)
Cardiogenic shock or heart failure n (%)	274	29 (10,5)
Mechanical circulatory support, n (%)	274	12 (4,3)
Heart transplantation, n(%)	274	1 (0,4)
Resuscitated cardiac arrest n (%)	274	10 (3,6)
Death, n (%)	274	6 (2,2)

Adverse events being death or resuscitated cardiac arrest or heart failure or ventricular arrhythmias.

Table 3. Univariate and multivariate logistic regression

Parameters	Univariate analysis		Multivariate logistic regression	
	OR [95% CI]	p value	Beta	Score points
LVEF < 50%	28.0 [11.8-66.6]	<0.0001	2.32	2
LVEF < 35%	25.1 [9.0-70.2]	<0.0001	0.72	+1
Female Sex	4.6 [2.2-9.2]	<0.0001	1.09	1
Age > 45 yo	5.5 [2.7-11.3]	<0.0001	2.43	2
HR > 100/min	18.4 [7.9-42.7]	<0.0001	2.67	2
SBP < 110 mmHg	4.4 [2.1-9.1]	0.0001	0.02	0
Troponin > 20000 ng/L	3.8 [1.8-8.4]	0.0007	0.51	1
CRP > 50 mg/L	2.5 [1.2-5.3]	0.01	1.36	1
WBC > 12 G/L	2.8 [1.4-5.5]	0.003	-0.07	0

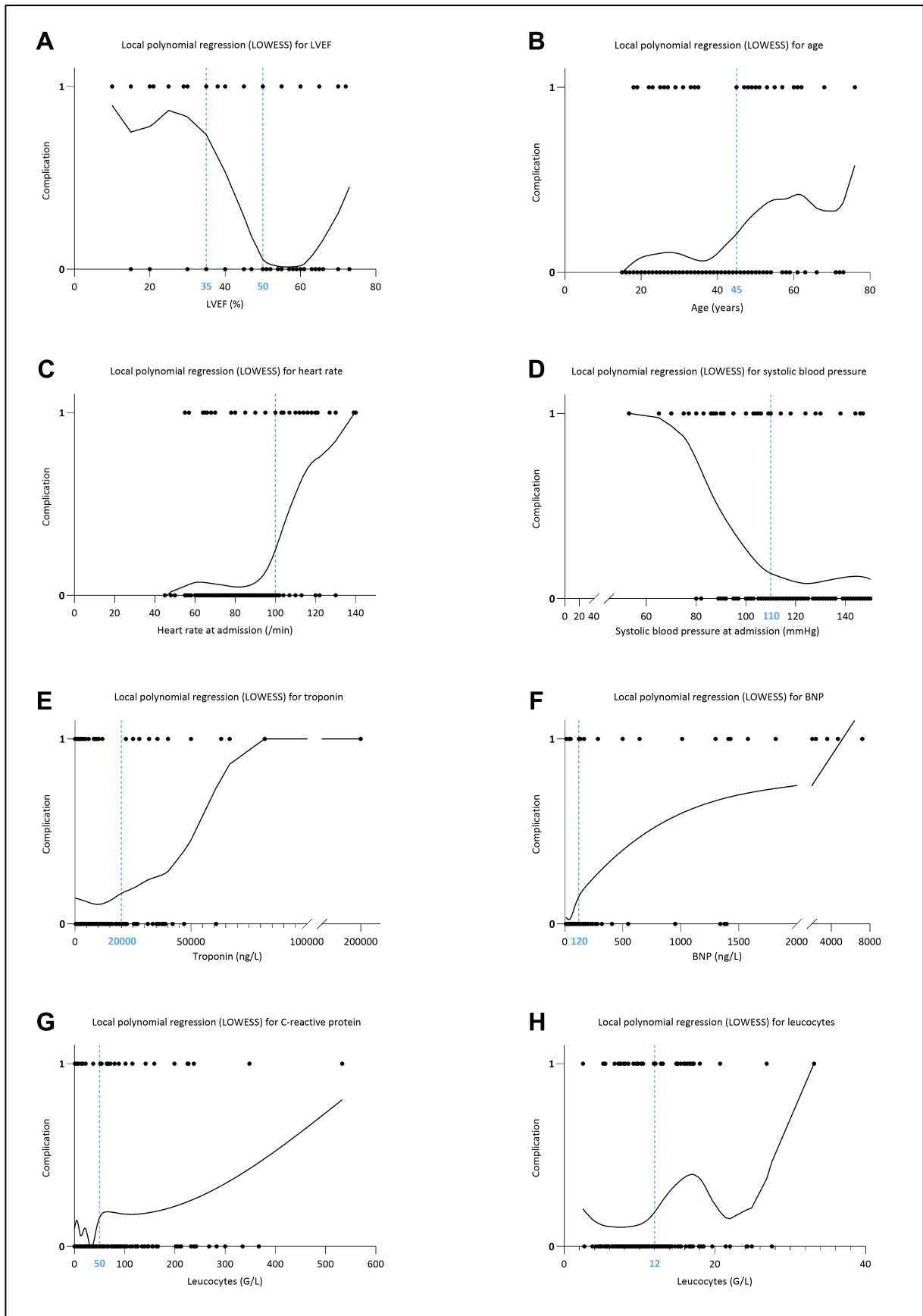
CRP : C-Reactive protein, HR : Heart Rhythm, SBP : Systolic Blood Pressure, LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction, WBC : White Blood Cells

Table 4. Acute Myocarditis Risk (AMR) score

Parameters	Maximum 10 points
LVEF <ul style="list-style-type: none">• $\geq 50\%$• 35-50%• $<35\%$	0 point 2 points 3 points
Female sex	1 point
Age > 45 year-old	2 points
HR > 100/min	2 points
Troponin US > 20000 ng/L	1 point
CRP > 50 mg/L	1 point

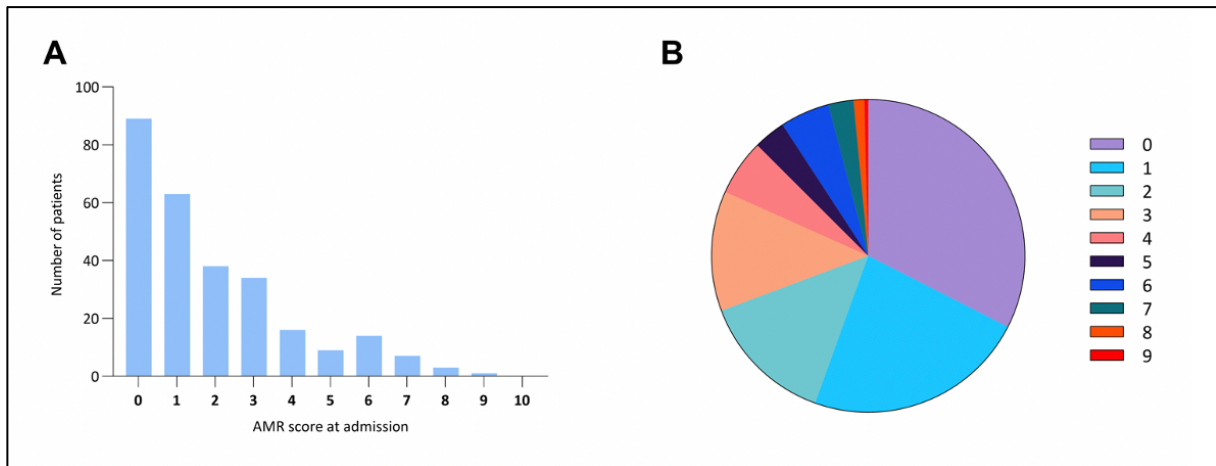
HR : Heart Rhythm; LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction.

Figure 1. LOESS-defined thresholds.



Leucocytes = White blood Cells; LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction

Figure 2. Distribution of patients according to their AMR Score



- A. Number of patients according to AMR Score
- B. Percentage of patients according to AMR Score

Figure 3. Occurrence of adverse events during the course of acute myocarditis according to AMR Score.

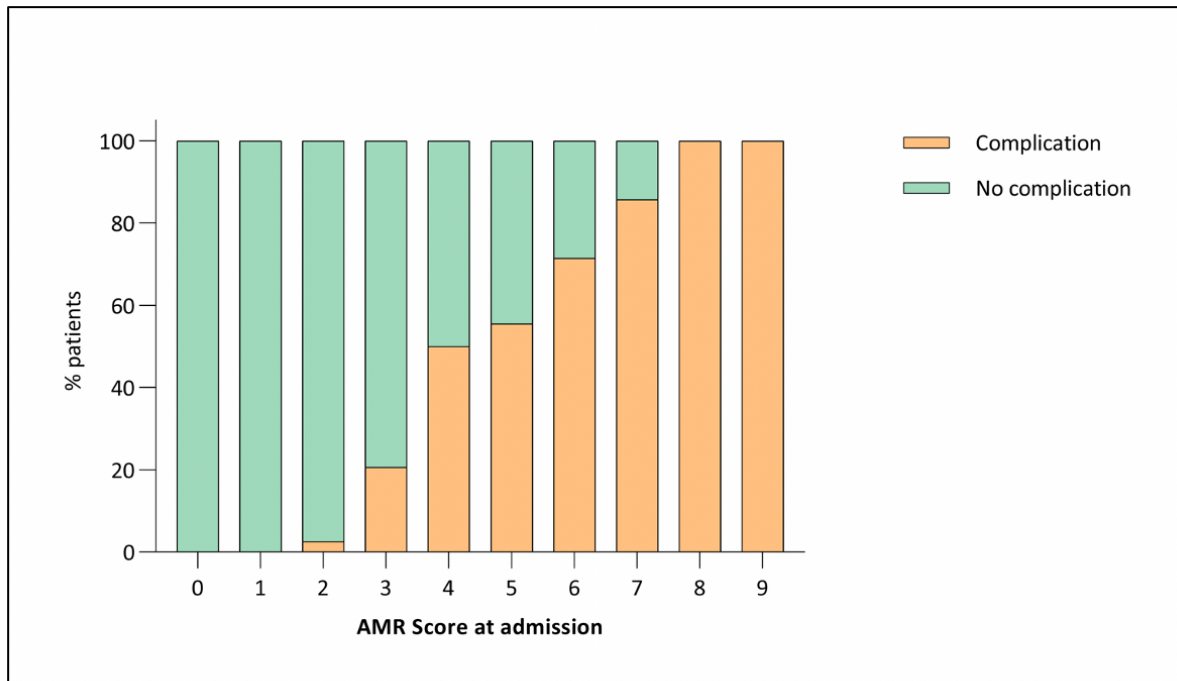


Figure 4. Assessment of Acute Myocarditis Score with a Receiver Operating Characteristic Curve

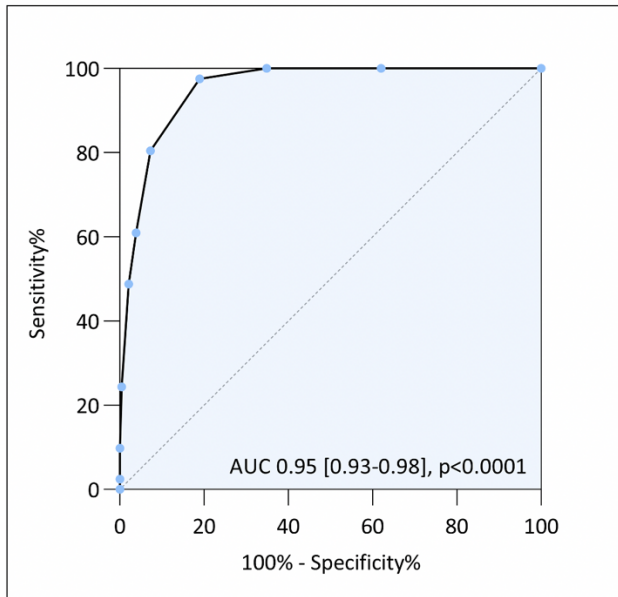
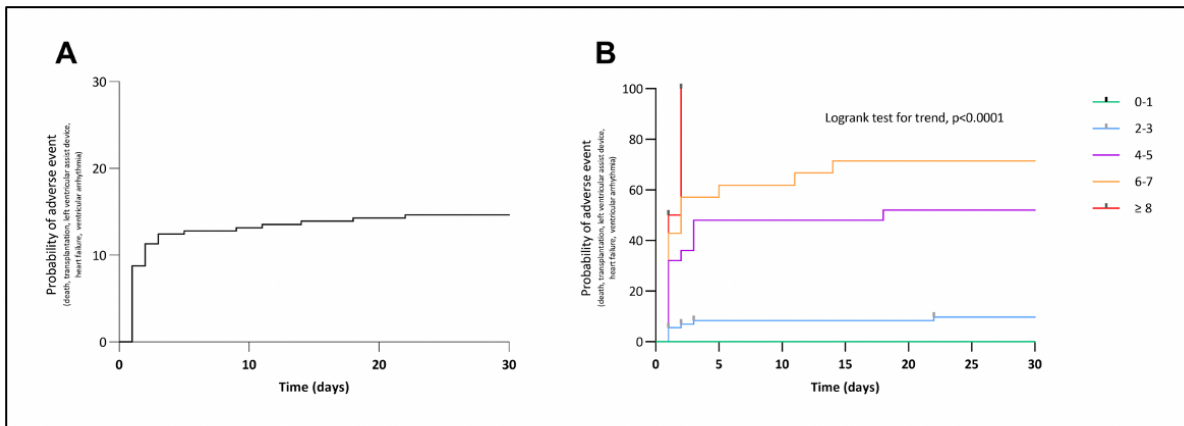
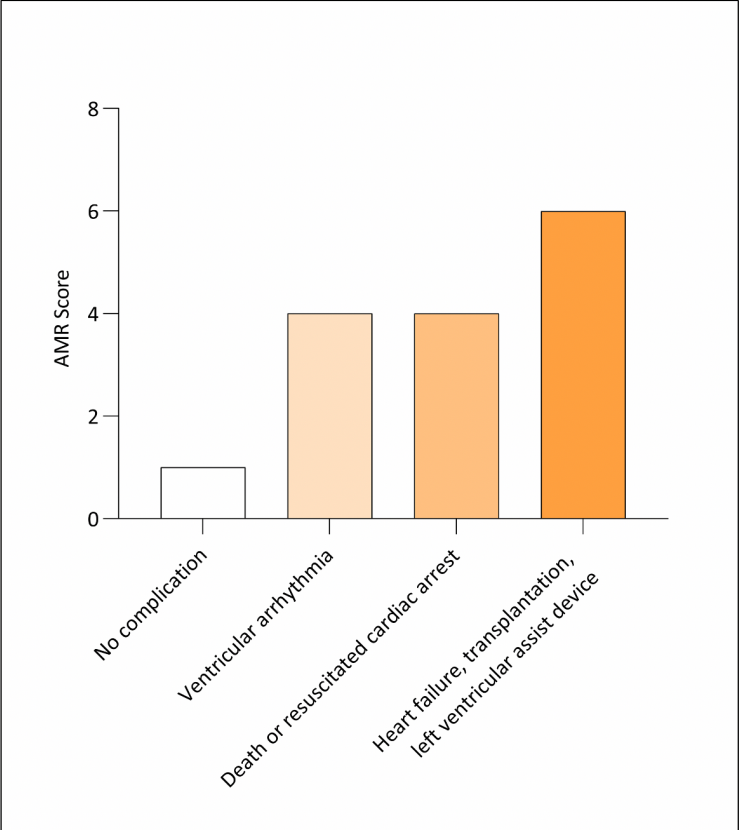


Figure 5. Probability of adverse events



- A. Probability of complicated in the cohort.
- B. Probability of complicated according to AMR Score.

Figure 6. AMR median score according to complication



VIII. REFERENCES :

1. Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, Shaffer A, Perry TE. Viral Myocarditis—Incidence, Diagnosis and Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* juin 2020;34(6):1591-601.
2. Pahuja M, Adegbala O, Mishra T, Akintoye E, Chehab O, Mony S, et al. Trends in the Incidence of In-Hospital Mortality, Cardiogenic Shock, and Utilization of Mechanical Circulatory Support Devices in Myocarditis (Analysis of National Inpatient Sample Data, 2005–2014). *J Card Fail.* juin 2019;25(6):457-67.
3. Diddle JW, Almodovar MC, Rajagopal SK, Rycus PT, Thiagarajan RR. Extracorporeal Membrane Oxygenation for the Support of Adults With Acute Myocarditis: *Crit Care Med.* mai 2015;43(5):1016-25.
4. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 1 sept 2013;34(33):2636-48.
5. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation.* 11 sept 2018;138(11):1088-99.
6. Subahi A, Akintoye E, Yassin AS, Abubakar H, Adegbala O, Mishra T, et al. Impact of atrial fibrillation on patients hospitalized for acute myocarditis: Insights from a nationally-representative United States cohort. *Clin Cardiol.* janv 2019;42(1):26-31.
7. Xu M, Jiang T, Zhou Y, Yang X. Influence of echocardiographic measurements and renal impairments on the prognosis of fulminant myocarditis. *Medicine (Baltimore).* févr 2018;97(5):e9812.
8. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young.* mars 2017;27(3):443-51.
9. Yang YW, Wu CH, Ko WJ, Wu VC, Chen JS, Chou NK, et al. Prevalence of Acute Kidney Injury and Prognostic Significance in Patients with Acute Myocarditis. *Stover CM, éditeur. PLoS ONE.* 29 oct 2012;7(10):e48055.

10. Liu L, Yang X, Gu Y, Jiang T, Xu J, Xu M. Predictive Value of the Age, Creatinine, and Ejection Fraction (ACEF) Score in Patients With Acute Fulminant Myocarditis. *Front Physiol.* 24 févr 2021;12:596548.
11. Yaradılmış RM, Güneşlioğlu MM, Öztürk B, Göktuğ A, Aydın O, Güngör A, et al. A Novel Marker for Predicting Fulminant Myocarditis: Systemic Immune–Inflammation Index. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 19 août 2022 [cité 12 févr 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00246-022-02988-9>
12. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* déc 2016;42(12):1922-34.
13. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support*: *Crit Care Med.* mai 2011;39(5):1029-35.
14. Zhang Q, Zhao R. Risk factors analysis of prognosis of adult acute severe myocarditis. *World J Clin Cases.* 26 nov 2020;8(22):5547-54.
15. Kaneko K, Kanda T, Hasegawa A, Suzuki T, Kobayashi I, Nagai R. C-reactive Protein as a Prognostic Marker in Lymphocytic Myocarditis. *Jpn Heart J.* 2000;41(1):41-7.
16. Si-Mohamed SA, Restier LM, Branchu A, Boccalini S, Congi A, Ziegler A, et al. Diagnostic Performance of Extracellular Volume Quantified by Dual-Layer Dual-Energy CT for Detection of Acute Myocarditis. *J Clin Med.* 26 juill 2021;10(15):3286.

CONCLUSION GENERALE

La myocardite aiguë est définie comme une inflammation du muscle cardiaque : le myocarde. Ce diagnostic doit être évoqué chez tout patient présentant des douleurs thoraciques, de l'insuffisance cardiaque ou de l'arythmie, associées à une augmentation des marqueurs de souffrance myocardique (troponine), en l'absence de coronaropathie. Si les étiologies sont nombreuses, elle est le plus souvent secondaire à une infection virale, survenant dans les semaines précédant son apparition. Son évolution est volontiers favorable, mais une forme fulminante avec progression rapide vers le choc cardiogénique et la nécessité de mise sous assistance circulatoire mécanique est parfois possible. Dans ce contexte, de nombreux travaux se sont attachés ces dernières années à définir des critères pronostics de l'évolution des myocardites dès le début de la prise en charge. Trois critères semblent cruciaux et évocateurs d'un pronostic réservé : l'altération de la fraction d'éjection, la survenue d'arythmie ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque. Malheureusement, ces trois situations correspondent déjà à une forme compliquée de myocardite et l'aggravation souvent extrêmement rapide de la maladie invite à définir des critères simples et plus précoces permettant d'évaluer le risque d'évolution péjorative des myocardites dès l'entrée.

L'objectif de notre étude était de créer un score pronostic, basé sur des paramètres accessibles et objectifs, permettant de prédire l'évolution d'une myocardite aiguë dès l'admission. Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective, à partir d'une cohorte monocentrique, réunissant les patients de 18ans et plus, ayant été hospitalisés à l'USIC de Louis Pradel (Hospices Civils de Lyon), pour un diagnostic de myocardite aiguë. Le diagnostic positif était fondé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et était confirmé par un test d'imagerie (IRM ou coroscanner), après exclusion d'une étiologie coronarienne. Les prélèvements biologiques étaient prélevés à l'admission, à six heures de l'entrée, puis une fois par jour pendant 3 jours.

Les données de 274 patients entre décembre 2007 et décembre 2021 ont été recueillies. La moyenne d'âge était de 33ans, avec 20% de femmes. Les patients étaient globalement peu comorbides avec 7% ayant des antécédents de myocardite, 8% ayant des facteurs de risques cardiovasculaires autres que le tabac. La symptomatologie était principalement marquée par des douleurs thoraciques (84%) avec 51% des patients ayant eu un syndrome viral dans le mois précédent. La FEVG moyenne était de 53%. Dans les 30jours post-admission, 21% des patients ont présenté une myocardite compliquée représentée par la survenue de troubles du rythme ventriculaire, d'insuffisance cardiaque,

la nécessité d'une assistance mécanique ou d'une transplantation cardiaque, la survenue d'un arrêt cardiorespiratoire récupéré ou du décès.

Grâce à la méthode de LOESS, nous avons ensuite pu définir des cut-off pour des paramètres connus comme prédictifs du pronostic des myocardites. Ainsi l'âge > 45ans, le sexe féminin, la pression artérielle systolique < 110mmHg, la fréquence cardiaque > 100/min, la troponine > 20 000 ng/L, la CRP > 50mg/L, les leucocytes > 12G/L et la FEVG inférieure à 50% et 35% étaient bien associés au pronostic des myocardites aiguës en analyse univariée. Une analyse multivariée a par la suite permis de construire un score pronostic, nommé l'Acute Myocarditis Risk (AMR) score composé de la FEVG, de l'âge, du sexe féminin, de la fréquence cardiaque, du taux de troponine et de CRP. Tous les patients avec un AMR Score de 0 ou 1 étaient indemnes de complication ; à l'inverse, au moins 55% des patients avec un AMR Score \geq 5 présentaient une complication telle que citées précédemment au cours de l'hospitalisation.

Nous avons ensuite testé la puissance de l'AMR score par le biais d'une courbe ROC et il semblait très performant puisque l'AUC était de 0,95 ([0,93 -0,98], $p < 0,0001$). Par ailleurs, la probabilité de complication semblait bien associée à l'AMR score puisque les patients avec un AMR score de 2 à 3 présentaient 8% des complications, contre 100% de complications pour un AMR score \geq 8.

En conclusion, les facteurs d'âge > 45ans, de sexe féminin, de pression artérielle systolique < 110mmHg, de fréquence cardiaque > 100/min, de troponine > 20 000 ng/L, de CRP > 50mg/L, de leucocytes > 12G/L et de FEVG < 50% et <35% sont associés au pronostic péjoratif des myocardites aiguës de manière indépendante mais également sous forme de score. En effet, l'AMR score est un outil simple, composé de paramètres objectifs et accessibles dès l'admission, permettant de prédire le pronostic péjoratif des myocardites de manière très performante (AUC 0,95 [0,93 -0,98], $p < 0,0001$).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRENOM : MAILHES Camille

SUJET DE LA THESE :

Prédire l'évolution d'une myocardite aiguë : établissement d'un score pronostic ; une étude rétrospective et monocentrique.

THESE : Médecine - Université des Antilles

ANNEE : 2022 - 2023

Numéro d'identification : 2023ANTI0939

MOTS-CLES : Myocardite aiguë, score pronostic, facteurs pronostics, âge, troponine, FEVG, CRP, myocardites compliquées

Objectif : La myocardite aiguë est une inflammation du myocarde qui peut entraîner de graves complications telles que l'insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique, le besoin de support circulatoire ou même la mort. Dans le cadre de cette étude, nous avons cherché à établir un score capable de prédire l'issue de la myocardite aiguë dès l'admission.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique à l'Hôpital Cardiologique Louis Pradel à Lyon, où nous avons recruté 274 patients avec un diagnostic de myocardite aiguë sur la base de critères cliniques, biologiques et d'imagerie, de décembre 2007 à décembre 2021. Nous avons sélectionné initialement des critères cliniques, échocardiographique et biologiques connus comme prédictifs du pronostic de la myocardite. Nous avons ensuite estimé les valeurs seuils indiquant une issue négative à l'aide de la méthode de LOESS. L'association entre chaque critère et le pronostic de la myocardite a été testée à l'aide d'une analyse univariée, puis ajustée dans une analyse multivariée, permettant l'établissement d'un score pronostique.

Résultats : L'âge moyen était de 33 ans, avec 20 % de femmes. Des événements indésirables sont survenus chez 58 (21 %) patients au cours de la myocardite aiguë. Les critères de FEVG, de troponine > 20000 ng/L, de CRP > 50mg/L, de FC > 100/min, d'âge > 45 ans, de numération des globules blancs > 12 G/L, de PAS < 110 mmHg et de sexe féminin semblent être associés à un pronostic péjoratif chez les patients. L'analyse multivariée a permis d'établir l'AMR score composé de : FEVG < 50% (2 points), FEVG < 35% (+1 point), FC > 100/min (2 points), Troponine > 20000 ng/L (1 point), CRP > 50 mg/L (1 point), Sexe féminin (1 point), Âge > 45 ans (2 points). Tous les patients ayant un score AMR de 0 ou 1 étaient exempts de formes compliquées. En revanche, au moins 55 % des patients ayant un score ≥ 5 ont présenté au moins une complication grave, telle qu'une arythmie ventriculaire, une insuffisance cardiaque, le besoin d'une transplantation cardiaque ou d'un support circulatoire, ou le décès, toutes causes confondues.

Conclusion : Le score AMR semble être très efficace pour prédire le risque de complications telles que la mortalité toutes causes confondues, l'insuffisance cardiaque, la nécessité de transplantation ou d'assistance, ou les arythmies ventriculaires chez les patients atteints de myocardite aiguë (AUC 0,95 [0,93-0,98], $p < 0,0001$).

JURY :

Président : Professeur Jocelyn INAMO

Directeur : Docteur Thomas BOCHATON

Juges :

Professeur Éric BONNEFOY-CUDRAZ

Professeur Brahim HARBAOUI

Docteur Flora KOCHLY