



**HAL**  
open science

# Prévalence et impact pronostic de l'atteinte ventriculaire droite dans la myocardite aiguë confirmée par irm cardiaque

Samia Benchekroun

## ► To cite this version:

Samia Benchekroun. Prévalence et impact pronostic de l'atteinte ventriculaire droite dans la myocardite aiguë confirmée par irm cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04798023

**HAL Id: dumas-04798023**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04798023v1>

Submitted on 22 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.

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

**Samia BENCHEKROUN,**

Née le 23/03/1995, à Casablanca (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2024

**« PREVALENCE ET IMPACT PRONOSTIC DE  
L'ATTEINTE VENTRICULAIRE DROITE DANS LA  
MYOCARDITE AIGUË CONFIRMÉE PAR IRM  
CARDIAQUE »**

**Présidente du jury**

Pr Hélène Eltchaninoff

**Directeur de thèse**

Dr Charles Fauvel

**Membres du jury**

Dr Julie Burdeau

Pr Jean Nicolas Dacher

Pr Eric Durand

Dr Théo Pezel

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation in improbations.

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas <b>CLAVIER</b>	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Sophie <b>DENEUVE</b>	HCN	ORL
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian <b>GUISIER</b>	HCN	Pneumologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Vivien <b>HEBERT</b>	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Mourad <b>OULD SLIMANE</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric <b>ROCA</b>	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien <b>THUREAU</b>	CB	Radiothérapie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HCN	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mr Kévin <b>ALEXANDRE</b>	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Mme Ivana <b>DABAJ</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte <b>DESPREZ</b>	HCN	Physiologie
Mr Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime <b>FONTANILLES</b>	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney <b>GILARD</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud <b>ROTHARMEL</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie <b>ROUSSEL</b>	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie <b>MARIE</b>	UFR	Communication
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais
Mme Cécile <b>POTTIER-LE GUELLEC</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul <b>BILLOIR</b> (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b> (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain <b>COPPEE</b>	Bio-Informatique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b> (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Thomas <b>DUFLOT</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie



Mr Henri <b>GONDÉ</b> (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin <b>PLATEL</b>	Pharmacologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale
M. Charles <b>CALTOT</b>	DEUST Pharmacie
Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Christine <b>HAIMET-LEROY</b>	DEUST Pharmacie
Mme Lucile <b>LOUIN</b>	DEUST Officine
Mme Stéphanie <b>LAMOUREUX</b>	DEUST Pharmacie
M. Damien <b>SALAUZE</b>	Pharmacie industrielle

### **PAU-PH**

M. Pierre <b>BOHN</b>	Radiopharmacie
M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>	Pharmacie

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
Mme Marine <b>CAVELIER</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – ODONTOLOGIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

#### MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan <b>BRETON</b> (med)	Nutrition
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Loïc <b>MARTIN</b>	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### PAU

Mme Léopoldine <b>DEHEINZELIN</b>	Orthophonie
Mme Séverine <b>ROBERT</b>	Orthophonie

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*SJ - Saint Julien Rouen*

## REMERCIEMENTS

### **Au Professeur Eltchaninoff, présidente du jury,**

Je vous exprime ma profonde gratitude pour avoir orchestré avec bienveillance notre internat, en tenant compte de nos aspirations, de nos souhaits et de nos personnalités. Au-delà de votre vaste expertise dans ce domaine qu'est le TAVI, vos qualités humaines constituent un véritable atout pour nous, vos internes. Vous représentez un exemple de leadership.

### **Au Dr Charles Fauvel, mon directeur de thèse,**

Il ne m'aura fallu que quelques jours après t'avoir rencontré pour savoir qu'entreprendre cette grande aventure qu'est la thèse avec toi serait un privilège et un plaisir. Ta passion, ta détermination, ton dévouement ainsi que ton savoir m'impressionnent et m'inspirent. Je te remercie pour tout : ton enthousiasme, ta disponibilité, tes conseils, tes petits coups de pouce, les opportunités que tu m'as offertes, bien sûr la formation en échographie, et plus encore..

### **Au Dr Julie Burdeau,**

Chère Julie, je garderai toujours en mémoire cette image de toi, arborant un grand sourire et tenant un banana bread, demandant si je vais bien en sortie de garde. Merci pour ta bienveillance envers nous et envers tes patients, ainsi que pour la rigueur et la pédagogie dont tu fais preuve, nous transmettant ainsi précieusement ton savoir.

### **Au Professeur Durand,**

Cher parrain, je vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous nous avez apporté : votre rigueur scientifique, vos remarques constructives, les cours et séminaires, les bibliographies...

### **Au Professeur Dacher,**

Votre passion et votre émerveillement face à chaque nouveaux cas sont une source d'inspiration. J'aspire à garder la même passion que vous tout au long de ma carrière. J'ai eu la chance inestimable d'apprendre à vos côtés, bénéficiant de votre pédagogie, de votre bonne humeur, et de vos connaissances, qui semblent infinies.

### **Au Dr Théo Pezel,**

Comme beaucoup de jeunes D4 anxieux, je t'ai découvert lors d'une conférence de LCA qui m'a enfin permis de comprendre tout ce que je n'avais jamais compris jusque-là. Ta passion, ton dévouement pour l'enseignement, le partage et le transfert de connaissances sont une vraie source d'inspiration pour moi. Je suis honorée de travailler avec toi.

**Au Professeur Babuty,**

Je me dois de vous remercier, car c'est grâce à votre enseignement passionné et inspirant durant l'externat que j'ai choisi la cardiologie. Vous m'avez insufflé l'ambition de toujours viser l'excellence.

**Au Professeur Puymirat,**

Merci de m'avoir chaleureusement accueillie à l'USIC de l'HEGP. J'ai beaucoup appris auprès de toi, tant sur le plan humain que médical. Tu es un véritable exemple.

**Merci à mes professeurs et collègues de cardiologie** du CHU et du Havre, de la médecine interne, et de la réanimation cardiaque, pour les connaissances et l'expérience acquise à vos côtés.

**Au Dr Savoure,** je tiens à te remercier pour cette énergie que tu nous transmets, tu rends tout beaucoup plus simple grâce à ta pédagogie, ta gentillesse et ta bienveillance.

**Au Dr Nafeh-Bizet,** merci de m'avoir fait découvrir l'insuffisance cardiaque avancée et pour notre formation en échographie cardiaque. Vous êtes un exemple pour moi. Vos patients ont énormément de chance de vous avoir.

**Au Dr Sébastien Miranda,** merci de m'avoir accueillie au MIVAT, où j'ai appris tant de choses !

A mes co-internes de cardiologie,

**Charles, Jade, Ilies, Paul, Abde,** l'entraide, le soutien et votre camaraderie ont été essentiels tout au long de cette aventure, et je suis reconnaissante d'avoir pu compter sur chacun d'entre vous.

A **Alix** et **Lucas,** merci pour toutes ces soirées aux tonalités bien trop aiguës, ces moments de joie partagés et cette gentillesse qui vous caractérise. A **Emily** et **Camilia,** je suis heureuse de vous avoir rencontrées ; merci pour votre soutien, vous êtes des cardiologues accomplies, brillantes et inspirantes.

**Quentin,** tu as été un super interne référent, investi et de bon conseil, ce que tu as continué à faire par la suite. Je te remercie pour tes conseils bienveillants. **Maxime,** merci pour l'aide toujours apportée !

A mes co-internes de réanimation cardiaque, **Océane, Orlando, Carméliane, Joseph, Louise** et **Eddy,** et au brave **Julien,** je tenais à vous remercier pour l'énergie et l'ambiance que vous apportez. Travailler avec vous est un plaisir, dans une atmosphère légère, bienveillante et amusante.

**A mes parents**, Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance.

**Papa**, les mots manquent pour exprimer la gratitude que je ressens. Tu as été un pilier indéfectible tout au long de cette aventure, et grâce à toi je ne me suis jamais sentie seule dans mes combats.

**Maman**, merci pour ton soutien et tes attentions chaleureuses et réconfortantes. Ta confiance en moi m'a donné la force de relever chaque défi.

Merci pour votre amour et votre soutien tout du long. Je vous aime.

**Mounia**, j'ai de la chance de t'avoir. Ta bienveillance envers nous, ta douceur et tes conseils ont été d'une précieuse aide.

**Ghita**, ma sœur. Je suis si fière de la femme que tu es devenue, et ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as pu faire pour moi. Je souhaite que notre complicité et notre compagnonnage dure pour toute la vie, enrichissant nos chemins respectifs de tendresse et de soutien.

**Papy et grand-mamie**, de là où vous êtes, j'espère que vous êtes fiers de nous. Je ferai toujours de mon mieux pour honorer vos valeurs de la famille.

**Mamie et Bassidi**, depuis toujours vous remplissez mon chemin d'amour, de douceur, d'écoute et de conseils bienveillants. Je vous suis éternellement reconnaissante et vous aime fort. Bassidi, découvrir la médecine à tes côtés est un véritable honneur.

**Mima**, merci d'être venue découvrir Tours avec moi, c'est un très beau souvenir. Je t'aime fort.

**Tatie Mounia et Tatie Sissou, Marco et Fabienne**, je vous remercie pour le soutien, les encouragements et surtout, les moments de partage familial.

**A mes cousins**, je tiens à dire merci pour tous ces bons moments, je suis fière d'être votre ainée et vous aime profondément !

**A ma belle-famille**, merci pour le bel accueil !

**Nadia**, je te remercie pour les petits plats et le soutien permanent ; je suis honorée d'avoir intégré votre famille et suis impatiente de la suite.

**Neil**, je suis si heureuse d'avoir un demi-frère. J'ai hâte de partager davantage de moments tous ensemble.



A ma nouvelle famille tourangelle, quelle heureuse sérendipité de vous avoir rencontrés ! A chacun d'entre vous, je tiens à dire merci.

**Ghiz**, évoluer et grandir à tes côtés est un véritable enseignement. J'admire ta sincérité, ton grand cœur, ta bonne humeur (et la mauvaise), et ta bienveillance. Tes conseils sont précieux et ton soutien en toutes circonstances inestimable.

**Yas**, j'ai l'impression de n'avoir jamais quitté cette impulsion de se protéger mutuellement. Ta bonté, ton sourire, et ta générosité de cœur sont de véritables exemples. Tu es solaire. Je suis heureuse de voir que notre « stratégie du bout du nez » aura finalement porté ses fruits.

**Afi**, merci de m'avoir toujours si bien écoutée et si bien conseillée. Merci d'avoir éclairé mon chemin dans les moments de doute, et d'avoir apaisé mes inquiétudes quand il le fallait. Ta force est contagieuse, c'est une véritable chance d'être ton amie.

**Sarah**, débiter cette aventure avec ton papa et toi est un souvenir inoubliable. Vous partagez la même passion, minutie, et bienveillance. Je suis si fière de toi, et je te confierai sans hésiter les aspects les plus précieux de ma vie (y compris mes dents).

**Sofia**, ta spontanéité, ton écoute, et ta franchise sont précieuses. Merci pour toutes ces aventures, du « allo-allo » à la fuite de l'alligator en buvant la tasse. Que de beaux souvenirs !

**Yacout**, merci pour le soutien que tu m'as toujours offert, et pour ton petit grain de folie. Ta capacité d'empathie, et ton dévouement envers tes amies sont des qualités inestimables.

**Sai**, merci pour l'apaisement que tu m'apportes, dans un nuage d'élégance et de bienveillance. Avec **Mamoun**, vous formez un couple rayonnant qui diffuse une douceur réconfortante, et vos conseils avisés sont à chaque fois précieux et bienvenus.

**Chadia**, merci pour ton écoute bienveillante et tes conseils pleins de sagesse. Merci pour cette magnifique solidarité que tu as montré dès le début.

**Maya**, ton éternel esprit rêveur m'inspire à m'autoriser à rêver à mon tour. Ta douceur et ta gentillesse apportent une touche de sérénité et d'optimisme à ceux qui t'entourent.

**Mamoune**, tu as toujours compris ce que je pensais avant que je le dise, et toujours su comment me motiver dans les moments difficiles, avec une pointe d'humour, et parfois même un jus de fraise. On est finalement ni MG dans la Creuse, ni obèses et sédentaires !

**Amine**, « kbida ». Toujours là dans les bons comme dans les mauvais moments, tu es plus qu'un ami, tu es presque de la famille. Merci pour les déménagements, les burger en veille de mariage, les roadtrips..

**Yassine**, tu ne cesseras de nous impressionner ! J'ai hâte de voir où nos chemins vont se re-croiser, cher collègue cardiologue !

**Audrey**, de Tours à Rouen, notre amitié ne cesse de grandir. Tu es un modèle de rigueur, force, gentillesse et une véritable amie pour moi.

**Nacer**, merci de m'avoir proposé de changer de sweat lors de notre rencontre ! Ces heures de travail passées à Clocheville ensemble ont été d'une grande aide pour moi.

**Tahar**, j'ai rarement rencontré une personne si attachante ; ta bienveillance, ton extrême gentillesse, ta passion pour la cardiologie, et ton enthousiasme sont une source d'inspiration pour moi. Merci pour tes conseils, qu'ils soient personnels ou professionnels.

**Kenzi**, je suis si heureuse d'avoir gagné une 2<sup>e</sup> petite sœur dans cette aventure !

**Marie**, ma marraine. Toujours d'humeur égale, tu es un rayon de lumière. Merci pour les conseils bienveillants et l'accueil dans la famille de médecine.

**Ali Hassan**, mon plus vieil ami. Tu es le calme dans la tempête, l'écoute attentive, l'empathie incarnée. Merci pour tout.

**Ali et Amina**, je ne vous remercierai jamais assez pour la bienveillance dont vous faites preuve à notre égard. Ce weekend normand pré-choix des ECN a été décisif pour moi, et c'est en partie grâce à vous que j'ai pu m'épanouir dans cette nouvelle vie.

**Momo et Yas**, merci pour votre soutien, les moments de déconnexion avec beaucoup de fou-rires, et votre amitié.

A mes amis rouennais :

**A notre quatuor du premier semestre, Salomé, Jules et Hedi**, je vous remercie du fond du cœur pour cette aventure. La solidarité, l'harmonie, ce juste équilibre entre nos personnalités, et l'amitié qui nous lie désormais, sont inoubliables.

**Salom**, tu as lu en moi comme dans un livre ouvert. Je te remercie pour ton écoute, ta disponibilité, ton soutien indéfectible et tes conseils. Mention spéciale au couscous de Pâques de Fredo en repos de garde alors qu'on était confinés au Havre, qui m'a apporté plus de réconfort que je ne pourrais l'exprimer.

**Jules**, merci de m'avoir appris la vie d'interne. Merci pour les soirées à refaire le monde (où je m'endors parfois légèrement, oui), les bons conseils, et surtout, ta danse marocaine !

**Apolline et Christophe**, vous êtes un enchantement. Apo, il semblerait que te parler d'un problème permette de le résoudre instantanément. Ta simplicité et ton authenticité inspirent ceux qui t'entourent. Christophe, ta convivialité et ta bonne humeur sont toujours si agréables.

**Gladys**, petit joyau du groupe, merci de nous faire rire avec tes petites pépites, et d'aimer nous rassembler autour d'un cake à la vanille.

**Bertille**, notre maman, merci pour les conseils éclairés, l'écoute engagée, la force insufflée et l'énergie débordante.

**Charlotte**, ta bonne humeur constante, ta pétillance, et ta douceur ont été un véritable soutien tout au long de cette aventure.

**Remy**, ta sincérité, ton regard éclairé, et ton rire communicatif ont bien souvent égayé mes soirées !

**Teddy**, le sang ! Avec ton grand sourire et ton skateboard, les moments passés avec toi sont toujours un grand plaisir !

**A mon mari, Kamil :**

Ensemble, on a partagé chaque étape de ce parcours exigeant. A tes côtés, aucun défi ne semble insurmontable. Tu es ma force cachée, celui qui me pousse à devenir une meilleure personne et à me dépasser chaque jour. Je suis si fière de l'homme et du médecin que tu es devenu, avec ton grand sourire, ton rire contagieux et ton immense cœur. Merci de si bien me connaître, merci pour tout, je t'aime.

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>20</b>
MYOCARDITE AIGUË .....	20
DEFINITION.....	20
EPIDEMIOLOGIE .....	20
PRESENTATIONS CLINIQUES.....	20
ETIOLOGIES.....	21
CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC .....	23
PRISE EN CHARGE.....	28
FACTEURS PRONOSTIQUES IDENTIFIES.....	32
VENTRICULE DROIT ET COUPLAGE VENTRICULO-ARTERIEL .....	33
POURQUOI S'Y INTERESSER ?.....	33
POURQUOI LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE SEULE NE SUFFIT PAS ?.....	34
L'IMPORTANCE DU COUPLAGE VD-AP.....	36
ÉVALUATION DU COUPLAGE EN PRATIQUE CLINIQUE .....	37
<b>TRAVAIL ORIGINAL .....</b>	<b>40</b>
ABBREVIATIONS .....	41
INTRODUCTION.....	43
METHODS.....	44
<i>Study population</i> .....	44
<i>Image acquisition and analysis</i> .....	44
<i>Acute myocarditis definition</i> .....	45
<i>Outcomes</i> .....	45
<i>Statistical analysis</i> .....	46
RESULTS .....	47
<i>Study population</i> .....	47
<i>Prevalence of RV impairment and patients' features</i> .....	47
<i>In-hospital prognostic value of RV impairment</i> .....	48
<i>Out-of-hospital prognostic value of RV impairment</i> .....	49
DISCUSSION.....	50
CONCLUSION.....	54
<b>REFERENCES .....</b>	<b>55</b>
<b>FIGURES TITLES AND LEDGENDS.....</b>	<b>62</b>
<b>SUPPLEMENTARY DATA, BENCHEKROUN ET AL .....</b>	<b>76</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>84</b>

## INTRODUCTION

### MYOCARDITE AIGUË

#### DEFINITION

La myocardite aiguë a été initialement décrite comme une maladie inflammatoire du myocarde, diagnostiquée sur la base de critères histologiques, immunologiques et immunohistochimiques [1, 2]. Au cours du temps, la définition a été affinée et englobe maintenant toutes les réponses inflammatoires aiguës ou chroniques du myocarde à divers stimuli, qu'ils soient externes ou internes, infectieux ou non.

#### EPIDEMIOLOGIE

Avant la pandémie de COVID-19, l'incidence mondiale de la myocardite était estimée entre 1 et 10 cas pour 100 000 personnes par an, avec un risque plus élevé chez les hommes et les jeunes adultes [3, 4]. Cependant, cette pandémie a entraîné une augmentation des cas de myocardite, tant chez les patients atteints de COVID-19 que chez ceux vaccinés contre la maladie [5].

#### PRESENTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de la myocardite aiguë sont très variées, allant des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (douleur thoracique atypique, dyspnée, palpitations, modifications électriques à l'ECG) à des cas d'insuffisance cardiaque sévère, d'arythmies réfractaires, voire de choc cardiogénique et/ou de mort subite.

On définit la myocardite fulminante [6] – forme la plus sévère de myocardite aiguë – comme une inflammation soudaine et sévère du myocarde entraînant une nécrose cardiomyocytaire, se manifestant par un tableau clinique bruyant, d'emblée sévère, avec un état choc cardiogénique, d'orage rythmique, ou au contraire des troubles conductifs de haut degré.

La myocardite est une cause importante de mort subite chez les adolescents et les jeunes adultes [7, 8], ce qui en fait selon l'American Heart Association un diagnostic à systématiquement rechercher dans les cas de mort subite chez les athlètes de compétition. On estime que dans environ 21 % des cas, la myocardite évolue vers une cardiomyopathie dilatée chronique (inflammatoire), qui évolue finalement vers une insuffisance cardiaque [9].

A noter que les patients présenteront dans plus de 80% des cas des symptômes respiratoires ou gastro-intestinaux dans les jours précédents le diagnostic de myocardite [10].

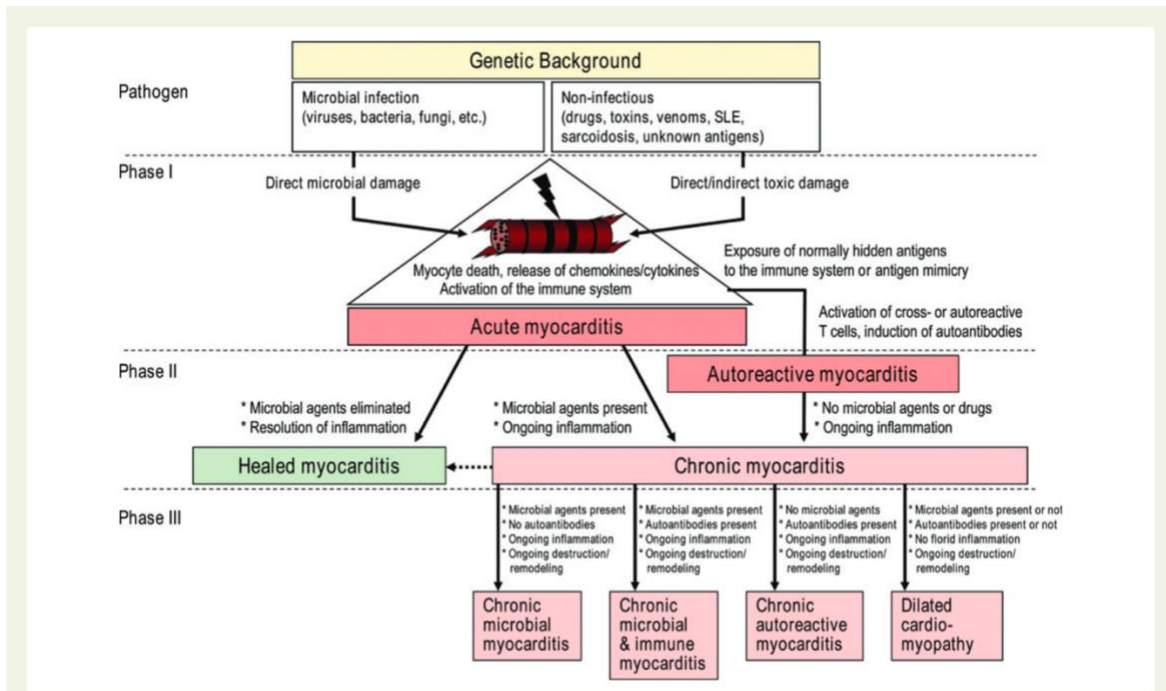
## ETIOLOGIES

La physiopathologie d'une myocardite chez un individu est souvent multi-factorielle. L'élément constant est la présence d'une inflammation myocardique, mais il est important de garder à l'esprit qu'il existe très probablement une prédisposition immuno-génétique jouant un rôle clé dans le déclenchement de la maladie (**figure 1**) [1].

D'un point de vue clinique, on peut classer les étiologies en trois catégories [11]:

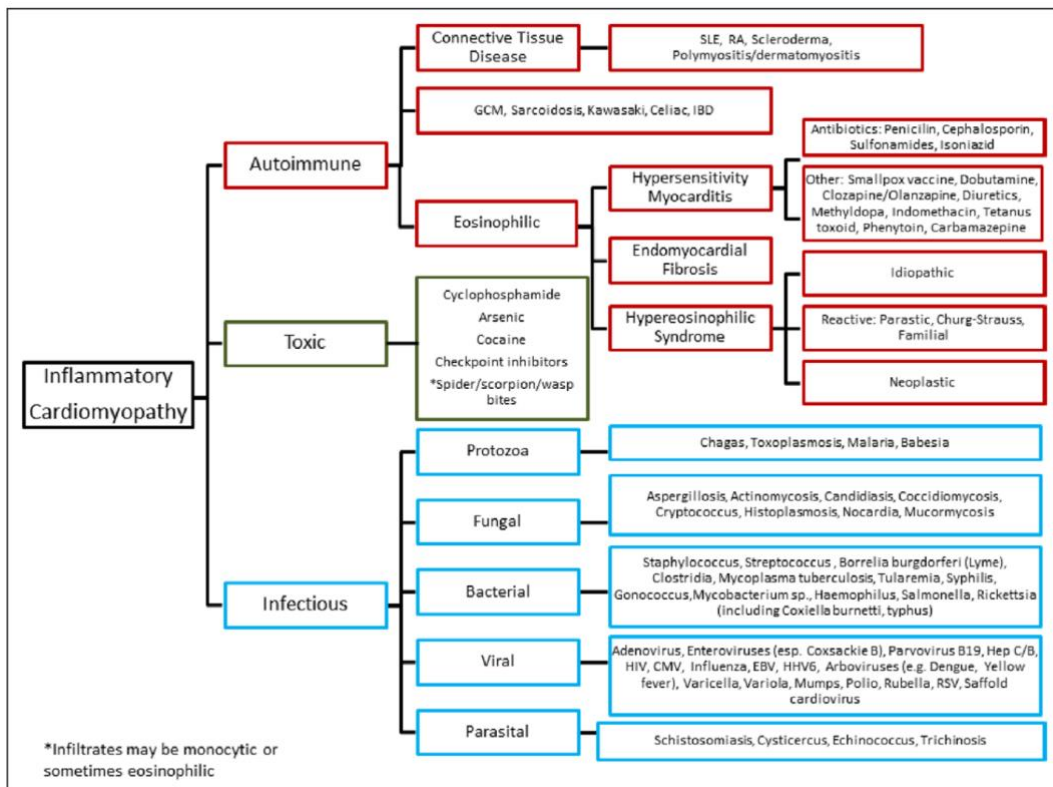
- **Infectieuses** au sein desquelles on peut classer les agents pathogènes selon leur mécanisme d'action : ceux qui infiltrent le tissu myocardique (c'est-à-dire, cardiotropes), conduisant ainsi directement à des lésions myocardiques et à une inflammation, et ceux qui induisent des lésions myocardiques sans envahir le myocarde lui-même, c'est-à-dire par un orage cytokinique ou une réaction immunitaire médiée par les cellules/antigènes.
  - Les virus cardiotropes les plus fréquents sont le Parvovirus B19 et le HHV6, tandis que le coxsackie virus, l'échovirus, l'EBV, le CMV, le VHC ou les virus influenza A et B sont moins fréquents. Ces virus s'attachent à la surface du cardiomyocyte via le coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR), puis se répliquent dans leur cellule hôte, entraînant la perturbation du cytosquelette protéique des cardiomyocytes et ainsi la mort cellulaire. Le Parvovirus B19 peut persister dans les cardiomyocytes, conduisant à des épisodes de réactivation (et donc à des récurrences).
- **Non infectieuses** qui sont liées à la toxicité directe d'un trigger externe ou à une pathologie systémique immuno-médiée. En effet, chez certains patients, on se retrouve face à une réaction « exagérée » du système immunitaire, conduisant au phénomène d'auto-immunité. La myocardite peut survenir sous la forme d'un processus auto-immun isolé spécifique à un organe ou dans le contexte de maladies systémiques à médiation immunitaire comme dans la sarcoïdose ou le lupus érythémateux disséminé.
- **Induites par les inhibiteurs de check-points immunitaires** [12, 13] (Ipilimumab, Nivolumab, et Pembrolizumab), qui sont utilisés comme thérapies anticancéreuses. Le mécanisme suspecté est lié à l'activation systémique des lymphocytes T auto-réactifs, qui engendrent des auto-anticorps anti-cancéreux capables de cibler également les

cardiomyocytes. Ces myocardites surviennent dans 1% des cas, en particulier en cas de combinaison de traitements, avec une mortalité élevée (30-50%, en lien avec la myocardite mais aussi avec le terrain comorbide de ces patients).



**Figure 2** The picture shows the pathogenetic mechanisms involved in myocarditis and progression to dilated cardiomyopathy.

**Figure 1.** Physiopathologie des myocardites aiguës et chronique d'après Cafiro et al, EHJ 2023 [1]



**Figure 2.** Etiologies des myocardites aiguës lymphocytaires d'après Trachtenberg et Hare, Circulation, 2017 [6, 14]

## CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC

La stratégie diagnostique des myocardites a évolué mais il faut noter qu'il n'existe aucune recommandation officielle, seulement des consensus d'experts sur le sujet.

Avant toute chose, rappelons qu'une myocardite aiguë est un syndrome coronarien aigu jusqu'à preuve du contraire, et que tout doit être fait pour éliminer cette étiologie lors de la démarche diagnostique.

Dans les cas de myocardite suspectée cliniquement, les patients doivent tous avoir au moins un électrocardiogramme, un bilan biologique avec dosage de troponine, une évaluation cardiaque fonctionnelle et structurelle (par échographie, angiographie, ou IRM cardiaque), et une caractérisation des tissus par IRM [1].

- La myocardite sera cliniquement évoquée devant les symptômes suivants : douleur thoracique, dyspnée d'apparition récente, signes d'insuffisance cardiaque d'apparition récente, asthénie, palpitations, syncope, arrêt cardiaque récupéré, choc cardiogénique d'étiologie indéterminée.
- L'électrocardiogramme pourra retrouver des anomalies non connues jusqu'alors : modifications dynamiques du segment ST (sus-ST ou sous-ST), inversion de l'onde T, dysfonction sinusale, troubles conductifs de haut degré, troubles du rythme supra-ventriculaires (FA, flutter) ou ventriculaires (TV/FV), microvoltage, élargissement des QRS, ESV.
- Le bilan biologique retrouvera une élévation de la troponine (TnT/TnI).
- L'évaluation cardiaque fonctionnelle structurelle par échocardiographie pourra s'avérer normale ou retrouver des anomalies non connues jusqu'alors telles que des troubles de cinétique non segmentaires, une dysfonction systolique ou diastolique ventriculaire gauche, une dilatation ventriculaire gauche ou non, un épanchement péricardique, ou éventuellement un thrombus intra-cavitaire.
- L'IRM cardiaque prouvera l'œdème et l'atteinte tissulaire (voir ci dessous).

On notera qu'il est possible de réaliser d'autres examens d'imagerie en cas de suspicion de myocardite aiguë, comme le scanner cardiaque ou le TEP-scanner. En effet, au temps tardif, le scanner peut permettre d'objectiver des images similaires au rehaussement tardif visible à l'IRM, mais nécessite l'administration de produit de contraste et une nouvelle irradiation. Par ailleurs, le TEP scanner peut montrer des défauts de perfusion, qui restent moins spécifiques de



myocardite qu'à l'IRM. De ce fait, il est pour le moment principalement utilisé dans les sarcoïdoses cardiaques [6].

Les premiers critères diagnostiques ont été **les critères de Dallas [15]**, qui imposaient la réalisation d'une biopsie endomyocardique, gold standard pour le diagnostic.

La biopsie endomyocardique a été réalisée pour la première fois en 1950 avec le biotome flexible de Konno qui avait deux cuspides aiguisées.

La technique a considérablement été améliorée au cours du temps [16], sur plusieurs plans :

- Le geste doit être fait par un opérateur entraîné dans un centre expert [17].
- Les outils ont été améliorés et l'on utilise aujourd'hui un biotome réutilisable avec des branches ovales et fenêtrées.
- La procédure est habituellement réalisée dans une salle de cathétérisme cardiaque, par voie d'abord veineuse (jugulaire interne > fémorale), sous contrôle scopique, chez un patient scopé.
- Il est dorénavant possible de réaliser des biopsies guidées par l'imagerie (pré-procédurales telles que l'ETT, l'IRM[18], ou le PET, ou per-procédurales telles que l'échocardiographie intra-cardiaque [19], et la cartographie de voltage électro-anatomique).
- Étant donné la nature focale de l'atteinte dans la myocardite, on comprend qu'il est crucial de multiplier les prélèvements afin d'augmenter les chances de biopsier une zone affectée (on dit qu'il faut au moins 3 fragments endomyocardiques [20]).
- Il est possible de réaliser des biopsies ventriculaires droites ou gauches. La biopsie ventriculaire droite est la plus fréquemment réalisée, mais le choix du site doit être réfléchi, basé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, tout en s'appuyant sur l'expertise de l'opérateur.

Il s'agit d'un geste invasif avec un certain nombre de complications, potentiellement graves, bien que rares (approximativement 1% au total [21]). Par ordre de gravité, on peut citer : décès, perforation myocardique et tamponnade, pneumothorax, thrombose veineuse, traumatisme valvulaire, trouble du rythme ventriculaire, bloc atrioventriculaire, complication vasculaire, hématome, syncope vagale, douleur thoracique.

Une biopsie est considérée positive pour le diagnostic de myocardite selon les critères de Dallas si elle révèle la présence de **nécrose ou de dégénérescence des myocytes** (ou les deux) accompagnée d'un **infiltrat inflammatoire adjacent** aux myocytes affectés.

- **Les lésions myocardiques** peuvent se présenter sous forme de nécrose franche ou d'autres altérations dégénératives telles que la vacuolisation et la perturbation des myocytes. La disposition des myocytes peut être altérée de telle manière que les cellules inflammatoires semblent être "intracellulaires". Dans le myocarde non atteint, les changements pathologiques sont minimes, avec une apparence normale dans de nombreux cas. On notera que l'œdème interstitiel ne peut pas être utilisé comme critère de diagnostic de la myocardite dans les biopsies endomyocardiques, car la séparation artificielle des myocytes peut simuler un œdème.
- **L'infiltrat inflammatoire** est caractérisé par l'implication contiguë de l'endocarde et du myocarde sous-jacent. Le diagnostic ne peut pas reposer uniquement sur l'identification de quelques cellules rondes comme des lymphocytes, car de nombreuses cellules interstitielles peuvent être difficiles à caractériser par microscopie optique, et d'autres constituants normaux peuvent ressembler à des lymphocytes. De plus, la composition de l'infiltrat inflammatoire permet de distinguer la forme primaire (ou idiopathique) de la myocardite d'un processus secondaire à une cause connue. En effet, la forme idiopathique est généralement caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement lymphocytaire, mais elle peut également contenir des leucocytes polymorphonucléaires, en particulier dans les premiers stades, ainsi que des cellules géantes.

Enfin, il est important de noter la présence de fibrose, ainsi que sa localisation et son étendue.

Le diagnostic histologique de myocardite comprend différentes formes, classées selon le type d'infiltrat cellulaire inflammatoire [1]:

- Lymphocytaire
- Eosinophile
- Polymorphe
- A cellules géantes
- Sarcoïdose cardiaque (présence de granulome épithélioïde et gigantomulticellulaire sans nécrose caséuse)

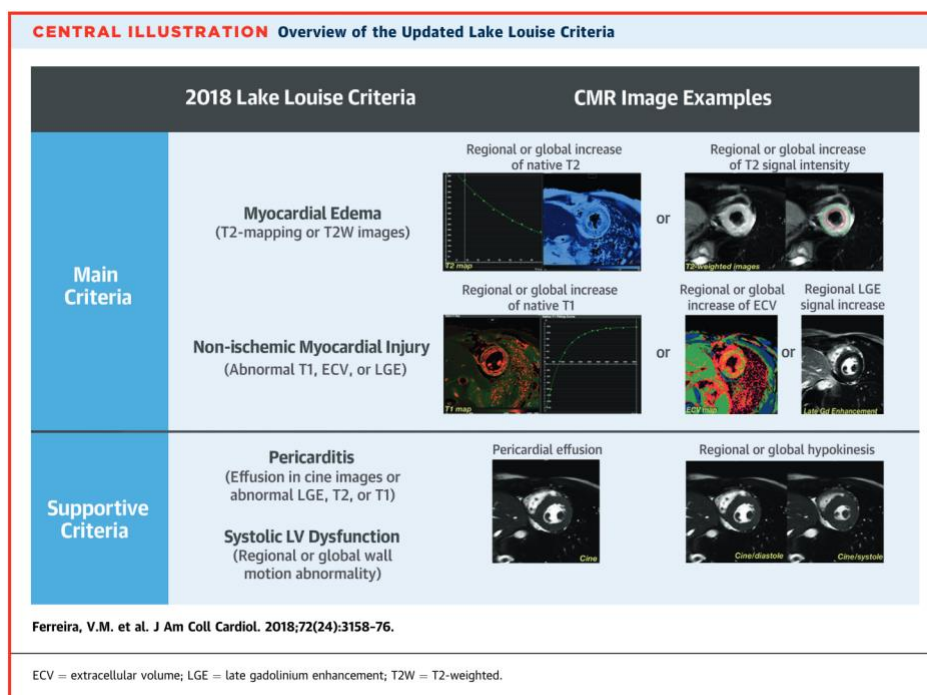
On distinguera donc 3 formes :

- Myocardite virale : preuve histologique d'une myocardite associée à une réaction en chaîne par polymérase virale (PCR) positive.
- Myocardite auto-immune : myocardite histologique avec PCR virale négative, avec ou sans auto-anticorps cardiaques sériques.
- Myocardite virale et immunitaire : myocardite histologique avec PCR virale positive et auto-anticorps cardiaque positif.

Bien que la biopsie endomyocardique soit toujours le Gold Standard, son caractère invasif la rend difficilement accessible en pratique courante, raison pour laquelle une nouvelle classification diagnostique a vu le jour : **les critères de Lake Louise**, parus en 2009 [22] et actualisés en 2018 [23]. **Cette classification introduit alors l'IRM cardiaque comme outil diagnostique principal dans le diagnostic de myocardite.**

Ainsi, chez les patients avec une probabilité pré-test cliniquement significative, selon les **critères de Lake Louise actualisés (figure 3)**, les critères nécessaires pour poser le diagnostic de myocardite aiguë en se basant sur l'IRM cardiaque sont la présence d'au moins un critère positif dans chaque catégorie [23]:

- Une séquence IRM sensible à l'œdème (images pondérées en T2 ou T2-mapping)
- Avec au moins une technique de caractérisation tissulaire basée sur le T1.



**Figure 3.** Critères de Lake Louise modifiés, d'après Ferreira et Al, JACC 2018.

En effet, l'œdème est le reflet d'une inflammation aiguë et/ou active et est considéré comme indispensable au diagnostic. Le T2 est un marqueur fiable de l'œdème du myocarde.

De plus, la preuve d'une atteinte tissulaire via le réhaussement tardif (LGE), le T1mapping ou l'ECV est nécessaire. Le réhaussement tardif détecte une nécrose myocytaire aiguë ou un œdème extra-cellulaire aigu ; le T1mapping permet de mesurer le temps de relaxation myocardique qui est allongé en cas d'œdème intra ou extra cellulaire dans les zones de nécrose ou fibrose myocardique ; et le volume extracellulaire (ECV) peut également être augmenté en cas d'œdème extracellulaire, hyperhémie ou fuite capillaire, ainsi que dans les zones de fibrose ou nécrose.

Ainsi, on comprend bien que les progrès récents en imagerie ont considérablement augmenté la prévalence et l'incidence des myocardites[24], avec le recours de plus en plus aisé à l'IRM cardiaque.

Le dernier consensus de l'ESC – qui date de 2007 – recommande de réaliser une coronarographie ainsi qu'une biopsie endomyocardique à tous les patients cliniquement suspectés de myocardite. On comprend qu'il est difficile en pratique clinique quotidienne de réaliser une biopsie à tout patient cliniquement suspecté de myocardite, du fait du caractère invasif de ce geste qui contraste parfois avec la clinique très stable des patients.

Depuis, plusieurs consensus d'experts ont été publiés, dont le dernier en 2021 [2, 16, 25] qui retenait les indications suivantes de la biopsie parmi les patients cliniquement suspectés de myocardite aiguë :

- État de choc cardiogénique nécessitant des amines ou support circulatoire (ECMO), suspicion de myocardite fulminante
- Cardiopathie dilatée avec décompensation cardiaque récente, dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère et réfractaire au traitement médicamenteux ; après exclusion des diagnostics spécifiques
- Présence d'une dysfonction ventriculaire gauche
- Troubles du rythme ventriculaires ou au contraire troubles conductifs de haut degré (BAV3 ou BAV2 Mobitz 2), en particulier quand les symptômes sont récents, réfractaires au traitement, sans cardiopathie sous-jacente évidente (ventricule gauche non dilaté ou modérément dilaté)
- Terrain auto-immun avec insuffisance cardiaque récente ne répondant pas au traitement médicamenteux avec ou sans troubles du rythme ventriculaires ou troubles conductifs

- Suspicion de toxicité des inhibiteurs de check-points : insuffisance cardiaque aiguë avec ou sans instabilité hémodynamique, apparaissant précocement après l'introduction du traitement (dans les 4 semaines).
- MINOCA/syndrome de Tako Tsubo avec dysfonction ventriculaire gauche progressive et insuffisance cardiaque avec ou sans troubles du rythme ou de la conduction

A l'inverse, les contre-indications à la biopsie endomyocardique sont le thrombus intra-ventriculaire, l'anévrisme ventriculaire ou l'amincissement de la paroi, les sténoses valvulaires sévères, ou la présence de prothèses mécaniques (aortique ou tricuspide).

#### PRISE EN CHARGE

En l'absence de guidelines, le traitement de la myocardite aiguë reste mal codifié et les niveaux de recommandations, faibles. Il convient d'hospitaliser toute suspicion de myocardite (qu'elle soit pauci-symptomatique ou très symptomatique), jusqu'à confirmation du diagnostic, en raison du risque de dégradation rapide.

#### *Traitement médicamenteux*

##### **i. En cas d'hémodynamique stable**

###### a. Les AINS

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la myocardite aiguë est un sujet controversé. Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) ne recommandent pas l'utilisation des AINS dans la myocardite aiguë, en raison du manque de preuves concernant leur sécurité et leur efficacité puisque des études animales des années 1985-1990 avaient mis en garde contre leur utilisation. Par exemple, en 1985, Costanzo-Nordin et al. ont montré que l'administration intrapéritonéale d'ibuprofène augmentait l'inflammation et la nécrose myocardiques chez des souris BALB/c atteintes de myocardite induite par le virus Coxsackie B3 [26].

Pour autant, les AINS sont essentiels dans le traitement de la péricardite aiguë, où ils ont prouvé leur efficacité pour soulager les symptômes et réduire l'inflammation. Étant donné que la péricardite aiguë et la myocardite aiguë partagent des causes très similaires, les myopéricardites sont souvent observées en pratique clinique et les AINS utilisés. Ainsi, l'ESC [27] recommande l'utilisation d'AINS en cas de myopéricardite, malgré les réserves pour la myocardite aiguë isolée.

À ce jour, deux études ont examiné l'impact clinique des AINS dans ce contexte. Il a été démontré que le traitement par AINS chez les patients atteints de myopéricardite était sûr, et qu'il y avait une tendance à la réduction du réhaussement tardif sur l'IRM de contrôle à 3 mois, suggérant un effet potentiellement bénéfique des AINS. De plus, une étude rétrospective cas-témoin a montré la sécurité d'utilisation des AINS dans la myocardite aiguë [28, 29].

#### b. Les IEC et Bêta-bloquants

En cas d'altération de la FEVG secondaire à une myocardite, les patients doivent être traités selon les recommandations de l'ESC sur l'insuffisance cardiaque [1].

Il a notamment été prouvé que l'absence de bêtabloquants était associée à un moins bon pronostic dans cette population [30].

Les traitements suivants pourraient avoir des effets bénéfiques spécifiques :

- Les IEC/ARA2 : sur des modèles animaux de myocardite induite à FEVG préservée, il a été montré qu'ils permettaient de diminuer la composante auto-immune potentielle de la maladie sans augmenter les niveaux des agents infectieux susceptibles d'avoir déclenché la myocardite. Une autre étude a montré que l'administration de captopril à J3 entraînait moins de nécrose, suggérant des bénéfices par des mécanismes autres que la vasodilatation [31, 32].
- Les bêtabloquants : le carvedilol a montré des propriétés cardioprotectrices chez les rats atteints de myocardite auto-immune (quelle que soit la FEVG) en diminuant le taux de cytokines pro-inflammatoires et grâce à ses propriétés antioxydantes, contrairement au métoprolol et au propranolol. L'effet supérieur du carvedilol pourrait être attribué à la combinaison de la suppression des cytokines inflammatoires et à ses propriétés antioxydantes, en plus des modifications hémodynamiques. Dans un autre modèle murin de myocardite à virus coxsackie, le traitement par un bêtabloquant non sélectif aurait permis de prévenir l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée [33, 34].

#### ii. En cas d'hémodynamique instable

Les myocardites aiguës hémodynamiquement instables doivent être hospitalisées dans des centres experts, en unités de soins intensifs ou en réanimation, avec un plateau technique comprenant une salle de cathétérisme cardiaque et une expertise en biopsie endomyocardique.

Du fait du caractère potentiellement réversible de la myocardite aiguë, les objectifs principaux du traitement sont d'améliorer les conditions de charge biventriculaire, d'assurer une perfusion systémique et coronaire adéquate, et de décongestionner afin de prévenir la dysfonction multiviscérale, tout en servant de pont vers la récupération, la **transplantation** ou l'utilisation d'un **dispositif d'assistance durable** – que l'on essaiera de différer autant que possible.

Pour les patients en état de choc cardiogénique avec une dysfonction ventriculaire sévère réfractaire au traitement médical (amines), un soutien circulatoire mécanique (**ECMO**) peut être nécessaire en bridge-to-recovery ou en bridge-to-transplant. On notera que les dispositifs qui réduisent la postcharge du ventricule gauche (tels que l'IMPELLA) sont plus susceptibles de favoriser la récupération myocardique que l'ECMO seule [6, 35, 36].

### *Traitements spécifiques*

#### a. Immunosuppresseurs

Il a été montré qu'il n'existe pas de bénéfice à traiter toutes les myocardites prouvées histologiquement par immunosuppresseurs d'emblée, du fait d'une récupération spontanée fréquente [37].

Les données sur l'innocuité et l'efficacité des immunosuppresseurs dans la myocardite proviennent principalement de l'expérience avec les stéroïdes, l'association azathioprine et stéroïdes, ou la ciclosporine A associée à l'azathioprine et aux stéroïdes [1, 6].

Les réponses au traitement sont souvent observées dans la myocardite à cellules géantes, les cas de myocardite active d'origine auto-immune (= négative aux virus et positive aux auto-anticorps), et les formes chroniques non virales [38, 39].

Les recommandations actuelles suggèrent de débiter l'immunosuppression après avoir exclu une infection active par biopsie myocardique avec PCR. [1]

Un suivi par biopsie myocardique peut être nécessaire pour ajuster le traitement.

#### b. Immunomodulateurs

Thérapies antivirales : Bien que l'étiologie virale soit la plus fréquente, il n'existe actuellement pas de traitement antiviral spécifique dans la myocardite. Dans les cas d'infection à herpesvirus, on pourrait utiliser l'**aciclovir/ganciclovir** ou **valaciclovir**, bien que leur efficacité ne soit pas prouvée dans la myocardite [1, 40]. Des données préliminaires sur le traitement par l'**interféron bêta**[41] suggèrent qu'il élimine les génomes d'entérovirus et d'adénovirus chez

les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche, et est associé à une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA et, spécifiquement dans les infections à entérovirus, à un meilleur pronostic à 10 ans [42].

Les immunoglobulines intraveineuses à haute dose (IVIg) modulent la réponse immunitaire et inflammatoire par divers mécanismes. On retiendra qu'elles n'ont pas d'effets secondaires majeurs et peuvent être utilisées dans la myocardite réfractaire aux thérapies conventionnelles de l'insuffisance cardiaque, tant dans les formes virales qu'auto-immunes, en particulier si elle est médiée par des autoanticorps ; bien qu'il n'existe pas de recommandation officielle à ce sujet [43]. Elles sont plus souvent utilisées en pédiatrie, rarement chez l'adulte.

L'immunoabsorption (IA) repose sur le principe que divers autoanticorps ont été détectés chez les patients atteints de myocardite, et il a été proposé de les neutraliser ou immuno-adsorber [1, 6, 44]. Son efficacité dans la myocardite aiguë n'a pour le moment pas été prouvée.

### c. Myocardite fulminante

Les patients sont en général dépendants d'un soutien pharmacologie et mécanique (inotropes, ECLS). Il est recommandé d'administrer immédiatement 1g de SOLUMEDROL quand un mécanisme immuno-médié est suspecté. Il conviendra d'ajouter des immunosuppresseurs en fonction des résultats de la biopsie endomyocardique [6]. Enfin, la greffe cardiaque est une option ultime pour les cas réfractaires.

Selon les étiologies, les traitements spécifiques suivants seront plutôt recommandés :

- **Myocardite lymphocytaire** [6]:
  - Immunosuppression : Corticostéroïdes, Ciclosporine, Azathioprine.
  - Antiviraux, Interféron- $\beta$ , IVIG.
- **Myocardite à cellules géantes (GCM)** [6, 45]:
  - Immunosuppression : combinaison de Corticostéroïdes, Ciclosporine, et Azathioprine ou Mycophénolate Mofétil.
  - Thérapies ciblées : La globuline antithymocyte et les anticorps monoclonaux (anti-CD52) peuvent être utilisés chez les patients réfractaires.
  - Transplantation cardiaque : elle semble être une des meilleures solutions pour la survie à long terme, mais comporte un risque de récurrence après transplantation de 20 à 25 %.



- **Myocardite éosinophilique nécrosante (NEM) [6, 46]:**
  - Éviction de la cause si possible (éviction médicamenteuse, déparasitage).
  - Immunosuppression : Mycophénolate Mofétil ou Azathioprine.
  - Anticoagulation : Prophylaxie en prévention de thrombose ventriculaire et embolies artérielles.
  - Traitements spécifiques : En cas de récurrence, des traitements comme le Mépolizumab ou l'Alemtuzumab peuvent être envisagés.
- **Myocardite à inhibiteurs de checkpoints [12]:**
  - Arrêt du traitement
  - Immunosuppression : corticoïdes +/- Mycophénolate Mofétil ou Infliximab
  - Traitement de l'insuffisance cardiaque

#### *Activité physique*

L'activité physique doit être limitée durant la phase aiguë de la myocardite, et ce pendant au moins 6 mois en post myocardite chez les athlètes et non-athlètes [47].

#### *Gestion du risque rythmique*

L'implantation d'un défibrillateur cardiaque implantable devrait être différée à distance de la phase aiguë, avec mise en place d'un gilet défibrillateur type life-vest si besoin en attendant, du fait du caractère potentiellement totalement réversible de la pathologie[48, 49].

La gestion des arythmies à la phase aiguë se fait selon les recommandations de l'ESC sur les arythmies [50].

#### FACTEURS PRONOSTIQUES IDENTIFIÉS

Au vu des présentations cliniques de gravité variable, on comprend aisément que les myocardites aiguës ont des pronostics très variés. Il a été montré que les patients atteints de myocardite aiguë, toutes formes confondues, avaient plus de risques de décès (4,9%), de troubles du rythme ventriculaires ou arrêt cardiaque (1,9%) que la population générale saine [49]. Ainsi, les patients atteints de myocardite aiguë dite « compliquée » ont un taux de mortalité/transplantation cardiaque pouvant atteindre 10% à 30 jours et 14,7% à 5 ans [10].

Plus communément, une FEVG altérée (<50%) à l'admission, des troubles du rythme ventriculaires graves d'emblée ou un arrêt cardiorespiratoire, le BAV complet, les QRS larges

ou un état de choc cardiogénique ont un pronostic plus sombre et sont plus à risque de garder une FEVG altérée à distance. A l'inverse, les patients avec un tableau non compliqué à l'admission ont un bien meilleur pronostic à court et long terme [10, 51].

Le pronostic de la myocardite fulminante semble moins bon que celui des autres myocardites. Néanmoins, il existe des résultats contradictoires car une équipe du John Hopkins a montré que passé la phase hémodynamique instable aiguë, il existait très souvent une guérison complète et paradoxale dans cette forme de myocardite [52]. L'hypothèse avancée était celle d'une réponse immunologique/inflammatoire plus vigoureuse, sous-entendant une élimination virale plus efficace et donc prédictive d'une éventuelle récupération myocardique complète, du moins chez les personnes atteintes de myocardite infectieuse. Cette hypothèse a été infirmée par une étude de plus grande envergure [51], démontrant que les myocardites fulminantes avaient un pronostic moins bon, et que parmi elles, les myocardites à cellules géantes étaient les plus graves, suivies des myocardites à éosinophiles puis lymphocytaires.

L'IRM cardiaque permet également d'identifier les formes à plus mauvais pronostics : Le rehaussement tardif de gadolinium (LGE) est un facteur prédictif indépendant de mortalité toutes causes ou d'origine cardiaque (HR 8.4 et 12.8, respectivement). La localisation intramyocardique antéro-septale et la quantité de LGE sont également des indicateurs péjoratifs [53–56].

Tous les facteurs pronostiques cités ci-dessus sont principalement liés à l'atteinte ventriculaire gauche. Néanmoins, la myocardite peut impliquer le ventricule droit, parfois même sans atteinte significative du ventricule gauche (jusqu'à 15-20% des myocardites aiguës selon les séries [57]). Cette atteinte du ventricule droit, peu étudiée, aurait également un impact pronostic péjoratif indépendant et incrémental [58, 59]. Néanmoins, il n'existe à notre connaissance que de rares études qui se sont intéressées à l'atteinte ventriculaire droite dans la myocardite aiguë.

## Ventricule droit et couplage ventriculo-artériel

### POURQUOI S'Y INTERESSER ?

La fonction ventriculaire droite (VD) et le couplage ventriculo-artériel droit (évalués de façon invasive par cathétérisme cardiaque droit et/ou non invasive par imagerie cardiovasculaire) ont montré leur intérêt pronostique dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires [60–62].

En 2023, Bernhard [58] a démontré qu'une altération de la fonction ventriculaire droite (définie par une FEVD < 42% chez l'homme et 46% chez la femme) était un important facteur prédictif d'évènements indésirables (en particulier concernant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et la mortalité toute cause), chez les patients atteints de myocardite avérée (selon les critères de Lake Louise) ou fortement suspectée. Ils se sont aussi intéressés à l'œdème myocardique et au rehaussement tardif au sein du VD, mais qui n'était pas interprétable dans respectivement 16% et 39% des cas.

#### POURQUOI LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE SEULE NE SUFFIT PAS ?

Toutefois, l'évaluation non invasive du VD est complexe et multiparamétrique, limitée par son anatomie et sa physiologie uniques, ainsi que par sa variabilité de réponses aux conditions de charge.

Afin de comprendre la complexité d'évaluation du ventricule droit, il est important de décrire son anatomie et sa fonction :

- Le ventricule droit pompe un débit égal à celui du ventricule gauche, tout en faisant face à environ un cinquième de la résistance systémique, ce qui explique pourquoi sa masse est environ 20 % de celle du VG.
- Le VD sain est une « chambre de capacitance ». C'est un ventricule très compliant, du fait de la faible épaisseur de sa paroi, qui peut absorber d'importantes variations de retour veineux. Il faut savoir que l'impédance pulmonaire (soit la résistance à l'éjection) est beaucoup plus faible que l'impédance aortique. Ainsi, le ventricule droit peut supporter une grande augmentation de son volume sans augmenter forcément sa précharge.

Concernant ses particularités anatomiques :

- Il s'enroule en forme de croissant autour du ventricule gauche et est composé de trois segments : *l'inlet* (chambre d'admission), le corps et *l'outlet* (chambre d'éjection). La majeure partie du volume systolique étant générée par les segments *d'inlet* et de corps.
- Ses fibres myocardiques sont disposées en deux couches principales : une couche circumférentielle sous-épicardique et une couche longitudinale sous-endocardique.
- Le ventricule droit et le ventricule gauche partagent des fibres myocardiques communes, le septum interventriculaire et l'espace péricardique.

La contraction a lieu dans 3 plans de l'espace :

- La contraction des fibres longitudinales. Elle est évaluée principalement par le TAPSE (excursion systolique du plan annulaire tricuspide) et l'onde S (vitesse systolique d'imagerie doppler tissulaire). Cette contraction est essentielle, représentant 60% à 70% de la contraction chez un sujet sain. Lors d'une augmentation pathologique de la post charge, cette contraction va diminuer en importance tandis que les contractions circonférentielle et radiale vont prendre plus de poids.
- La contraction radiaire : l'interdépendance ventriculaire explique le fait que 40% de la force contractile du ventricule droit provient de la contraction du ventricule gauche. Elle est influencée par la continuité des fibres myocardiques, l'orientation du septum interventriculaire, le péricarde et la synchronisation des ventricules. La contrainte péricardique et les changements dans la précharge ou la postcharge affectent le remplissage ou la contractilité du ventricule gauche.
- La contraction des fibres circonférentielles s'explique par une transmission des mécanismes de torsion ventriculaire gauche.

La fonction du VD dépend de plusieurs facteurs : la précharge, la postcharge, la contractilité, la contrainte péricardique, l'interaction avec le ventricule gauche, et le rythme cardiaque.

Conséquence de cette physiopathologie et anatomie particulière, on comprend qu'il faut multiplier les incidences et les mesures en échocardiographie, un paramètre isolé étant largement insuffisant.

- Les paramètres conventionnels d'évaluation du ventricule droit sont la mesure du TAPSE (reflet du raccourcissement longitudinal des fibres du ventricule droit), de l'onde S, la fraction de raccourcissement et le strain VD (global ou de la paroi libre).
- La pré-charge ventriculaire droite est évaluée via la dimension de l'oreillette droite et la mesure de la veine cave inférieure.
- La post-charge ventriculaire droite est évaluée via la Vmax de l'IT, le flux d'IP, la PAPd et la PAPm, le temps d'accélération pulmonaire, la taille du tronc de l'artère pulmonaire.

Cette complexité d'évaluation nécessite par ailleurs une approche multimodale pour une évaluation précise, chaque méthode d'imagerie ayant ses propres forces et faiblesses [63].

On parle de fonction ventriculaire droite mais **il est essentiel d'intégrer que tous les paramètres d'évaluation du VD sont plus ou moins charge-dépendants**. Ainsi, s'intéresser à l'interaction VD – circulation pulmonaire est primordiale. C'est la notion d'évaluation du couplage ventriculo-artériel.

#### L'IMPORTANCE DU COUPLAGE VD-AP

L'analyse hémodynamique invasive via l'obtention de courbes pression-volume (PV) permet de générer des évaluations indépendantes de la charge des propriétés systoliques et diastoliques des chambres cardiaques. Elle est considérée comme la méthode de référence pour caractériser la fonction systolique et diastolique ventriculaire, ainsi que les interactions entre le ventricule et le système vasculaire. C'est ainsi la méthode de référence pour l'évaluation du couplage VD-AP.

L'unité cardio-pulmonaire est composée de 2 sous-systèmes fonctionnels, chacun ayant ses propres caractéristiques intrinsèques[64] :

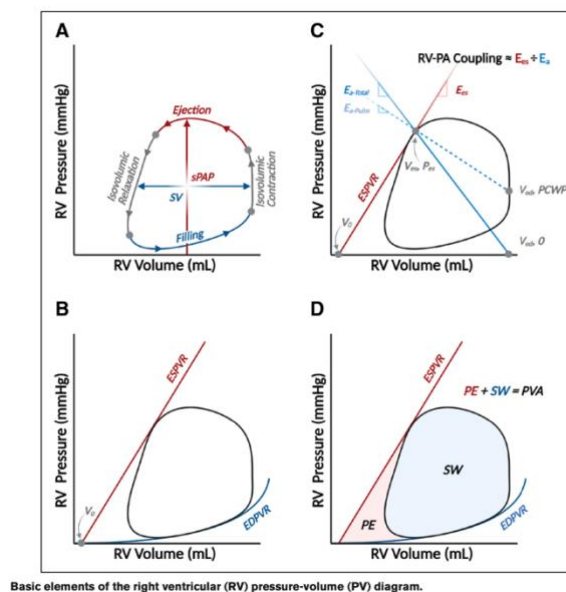
- Le ventriculaire droit, dont la physiologie dépend des courbes PV. Ses caractéristiques intrinsèques sont la contractilité, la rigidité du VD, et la constante de temps de relaxation ventriculaire ( $\tau$ ). Toutes ces caractéristiques sont indépendantes de la charge.
- La circulation artérielle pulmonaire, dont la physiologie dépend d'une courbe pression-débit. Les caractéristiques intrinsèques sont les résistances, compliance et l'élastance de l'arbre vasculaire pulmonaire.

L'interaction entre les caractéristiques ventriculaires intrinsèques et la charge aboutit à une fonction globale, décrite par le débit cardiaque et la fraction d'éjection d'une part, et la pression (pression moyenne, systolique et diastolique) d'autre part.

**Le transfert d'énergie de la charge ventriculaire droite vers la charge artérielle est ainsi appelé « couplage »**. Il a lieu lorsque la fonction VD est adaptée à la charge vasculaire pulmonaire, de façon à ce que le transfert d'énergie soit le plus efficace.

Le couplage VD-AP peut être expliqué en considérant simultanément la fonction systolique VD et les propriétés de la circulation artérielle pulmonaire, ainsi que le degré d'adéquation entre les deux :

- La fonction VD est représentée par **l'élastance télé-systolique ventriculaire (Ees)**, c'est la contractilité du VD. Elle indique la capacité du VD à générer de la force et à éjecter le sang.
- La charge artérielle est représentée par **l'élastance artérielle pulmonaire (Ea)**, qui représente la résistance et la compliance de l'artère pulmonaire. Elle reflète la résistance contre laquelle le ventricule doit travailler pour éjecter le sang.
- Le couplage ventriculo-artériel représente la relation entre ces deux éléments. Un rapport optimal indique un bon couplage, où le ventricule et l'artère sont bien adaptés l'un à l'autre, permettant un transfert efficace de l'énergie du ventricule vers l'artère. Un déséquilibre dans ce ratio peut indiquer une inefficacité du couplage, souvent liée à des pathologies cardiovasculaires. Ce couplage est décrit par **le rapport Ees/Ea (figure 2)**.



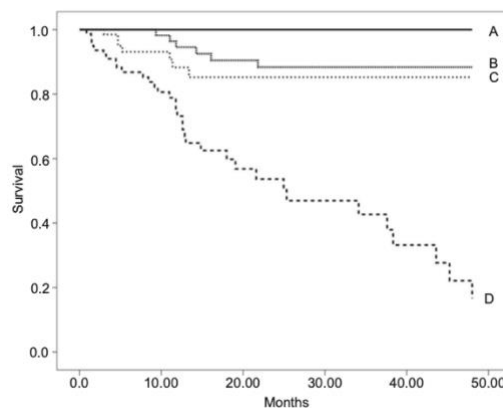
**Figure 4.** Courbes pressions-volumes ventriculaire droite et évaluation du couplage VD-AP d'après Brener et al [65].

#### ÉVALUATION DU COUPLAGE EN PRATIQUE CLINIQUE

L'évaluation hémodynamique invasive (gold standard) du couplage VD-AP via la mesure invasive de courbe PV à l'aide de cathéters de conductance et dans des conditions de charge variables [65], rend difficile voire impossible son application dans la pratique clinique.

Ainsi, plusieurs auteurs se sont acharnés à trouver un moyen de mesurer ce couplage ventriculo-artériel de façon non invasive.

En 2013, Guazzi et al [66] a étudié le couplage VD/AP dans une population de patients insuffisants cardiaques. Il a émis l'hypothèse que la relation entre TAPSE et la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), tous les deux facilement obtenus en échocardiographie, fournissaient un indice de la relation longueur-force du ventricule droit in vivo. Il a démontré que le rapport TAPSE/PAPs, en plus d'être bien corrélé aux mesures invasives d'Ees/Ea, a aussi une valeur pronostique chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (qu'ils aient une FEVG préservée ou altérée).



**Figure 5.** *Courbes de survie de Kaplan Meier selon la distribution des quartiles TAPSE/PASP d'après Guazzi et al [66].*

De surcroît, en 2019, l'équipe de Tello [67] a démontré dans une population de patients atteints d'hypertension pulmonaire que le TAPSE/PAPS était un reflet fiable et non invasif du couplage ventriculo-artériel avec un cut-off choisi à 0,31.

En 2012, Sanz a montré à travers une étude rétrospective que le couplage ventriculo-artériel droit dans l'hypertension pulmonaire pouvait être étudié via cathétérisme cardiaque droit et IRM ; et surtout par IRM seule via la formule  $ESV/SV$  (volume télé-systolique VD divisé par le volume d'éjection systolique VD) [68].

En ce qui concerne le couplage VD-AP, le seuil de normalité n'est pas facile à définir car selon les pathologies étudiées, différents seuils ont été retenus. Par exemple, dans l'hypertension pulmonaire, c'est le seuil de 0,32 mm/mmHg qui a été retenu comme valeur pronostique (et 0,55 comme critère de dépistage) [67, 69]. Chez les patients suivis après TAVI, c'est le seuil de 0,55 mm/mmHg qui a été retenu [70]. Enfin, chez les patients suivis après réparation percutanée tricuspide bord-à-bord, c'est le seuil de 0,41 mm/mmHg qui a été retenu [71].

Nous l'avons vu, dans le domaine de la myocardite aiguë, l'évaluation du VD n'a été que peu étudiée tandis que l'évaluation du couplage VD-AP (invasive ou non) ne l'a jamais été.



**Prevalence and prognostic value of right ventricular impairment in patients with acute myocarditis confirmed by cardiac magnetic resonance.**

*Samia Benchekroun, MS<sup>1</sup> ; Alexandre Pfeffer, MS<sup>2</sup> ; Solenn Toupin, PhD<sup>2</sup> ; Julie Burdeau, MD<sup>1</sup> ; Christophe Tron, MD<sup>1</sup> ; Najime Bouhzam, MD<sup>1</sup> ; Eric Durand MD PhD<sup>1,3</sup> ; Jean-Nicolas Dacher, MD PhD<sup>4</sup> ; Helène Eltchaninoff, MD PhD<sup>1,3</sup> ; Théo Pezel, MD PhD<sup>2</sup> ; Charles Fauvel, MD<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup> Cardiology Department, Rouen University Hospital, 76000 Rouen, France*

*<sup>2</sup> Université Paris Cité, Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Unité Inserm U-942, MASCOT, Paris, France.*

*<sup>3</sup> INSERM EnVI U1096, Rouen University Hospital, 76000, Rouen, France*

*<sup>4</sup> Radiology Department, Rouen University Hospital, 76000 Rouen, France*

**WORD COUNT : 4,092 (excluding tables, figures and references)**

**CORRESPONDING AUTHOR**

Dr Charles Fauvel, MD

Cardiology Department, Rouen University Hospital

[charles.fauvel@chu-rouen.fr](mailto:charles.fauvel@chu-rouen.fr)

Tel: +33235867619

Twitter Handle : @CharlesFauvel

## ABBREVIATIONS

AM : Acute Myocarditis

CMR : Cardiac Magnetic Resonance

ESV : End Systolic Volume

LGE : Late Gadolinium Enhancement

LV : Left ventricle

MACE : Major Adverse Cardiac Events

MINOCA : Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery disease

RV : Right ventricle

RV-PA : Right Ventricular – Pulmonary Artery

RVEDV : Right Ventricular End Diastolic Volume

RVEF : Right Ventricular Ejection Fraction

sPAP : Systolic Pulmonary Artery Pressure

SV : Stroke Volume

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TTE : Transthoracic Echocardiogram

**KEY WORDS:** myocarditis, right ventricle, epidemiology, prognosis.

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Although several prognostic factors related to left ventricular (LV) damage have been identified in acute myocarditis (AM), right ventricular (RV) dysfunction and RV to pulmonary coupling in AM field remain understudied.

**AIMS.** To assess the prevalence RV involvement using a multiparametric approach with CMR as well as its prognostic value in AM.

**METHODS.** This retrospective study included 326 patients diagnosed with AM at Rouen University Hospital and Lariboisière Hospital (AP-HP, Paris) between 2012-2022, confirmed by CMR according to Lake Louise Criteria. The primary outcome was the prevalence of RV impairment, assessed by either RV dysfunction (RVEF < 42% in men and <46% in women), RV dilatation (RVEDV >53 mL/m<sup>2</sup> in men or >48 mL/m<sup>2</sup> in women) or dysfunction, RV-PA uncoupling (ESV/SV >1 in CMR or TAPSE/sPAP <0.55 mm/mmHg using echo), or RV dilatation or dysfunction or RV-PA uncoupling. The secondary outcome was its prognostic impact on in-hospital and out-of-hospital major adverse cardiac events (MACEs).

**Results.** RV impairment was observed in 47.8% of the study population: 20.2% exhibited RV dysfunction, 44.8% showed either dilatation or dysfunction, and 32.3% had with RV-PA uncoupling. The overlap between patients with both RV and left ventricular dysfunction was present in a minority of cases (31/130, 24%). In univariable analysis, RV-PA uncoupling, using either CMR or echocardiography, was associated with in-hospital events even after adjustment with clinical parameters ( $p < 0.01$ ) and with a trend for the independent association in multivariable analysis in an imaging model. RV-PA uncoupling and RV dysfunction remained associated with out-of-hospital event after adjustment, including LV imaging parameters ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** In patients with AM confirmed by CMR, RV impairment was observed in about half patients with low overlap between right and left dysfunction. Our results also suggest the in and out-of-hospital prognostic value of RV impairment in the field of AM, indicating to also consider this parameter for risk stratification.

## INTRODUCTION

Acute myocarditis (AM), an inflammatory disease of the myocardium, is often triggered by viral infections but may also result from a variety of other infectious agents (bacterial and parasitic) or noninfectious conditions such as autoimmune disorders, toxins, and drugs, including vaccines and checkpoint inhibitors [1, 2]. It usually affects young men [3, 4], with an overall mortality rate of 4,9% within 90 days follow-up [49] but the prevalence and mortality of AM are expected to rise due to the COVID-19 pandemic and the emerging spectrum of checkpoint inhibitors-related AM. Moreover, advances in multimodality diagnostic imaging, particularly cardiac magnetic resonance (CMR), have significantly increased the number of diagnosed AM over the past decade.

The clinical manifestations of AM are highly variable, ranging from asymptomatic or mildly symptomatic patients (such as atypical chest pain, dyspnea, palpitations, and ECG modifications) to severe cases of acute heart failure, refractory ventricular arrhythmias, cardiogenic shock and sudden cardiac death. Given this variability, there is a critical need for better prognostic stratification to provide optimal patient management. In addition, there is still no guidelines on AM management but only position statement document [1].

To date, several studies already identified several prognostic factors for adverse cardiovascular events in this field, including elevated cardiac biomarkers, New York Heart Association (NYHA) functional class, the presence of late gadolinium enhancement (LGE) in CMR, impaired left ventricular (LV) function or global longitudinal strain (GLS), and several electrocardiographic (ECG) features [10, 51]. These predictors reflect the impaired function related to the severity of inflammation and fibrosis in the LV myocardium. However, myocarditis can also affect the right ventricle (RV), sometimes even without significant LV involvement [57, 58, 72].

Several studies showed that RV dysfunction, RV dilatation, right ventricular to pulmonary artery (RV-PA) coupling, were associated with worse outcomes in many cardiovascular diseases such as heart failure, valvular heart diseases, acute coronary syndrome, pre- and post-capillary pulmonary hypertension, for instance [60–62]. While transthoracic echocardiography (TTE) is the most commonly used imaging modality for RV assessment in daily clinical practice, CMR provides also additional important parameters correlated with outcomes, especially when the myocardium tissue is involved such as in AM.

However, limited evidence exists on the prevalence and the prognostic value of RV involvement in myocarditis. In order to answer this question, we aimed to assess the prevalence of RV involvement in AM as well as its in-hospital and mid-term prognostic value.

## METHODS

### Study population

All major consecutive patients from two tertiary centers (Rouen University Hospital and Lariboisière Hospital, AP-HP, Paris) with the diagnosis of AM, based on a clinically suspected AM (see below and **eMethod 1**) and the presence of the modified CMR Lake Louise criteria [23], were retrospectively included (between January 1<sup>st</sup>, 2012 and December 31, 2022 for Paris, and between January 1<sup>st</sup> 2017 and December 31, 2022 for Rouen).

Exclusion criteria were as follow: previous heart transplantation or complex congenital heart disease, or another retained clinical condition (coronary artery disease, arrhythmia, isolated pericarditis, Tako-Tsubo cardiomyopathy).

After the diagnosis of AM, the management and the follow-up of patients were left to the discretion of each center, in line with the ESC expert consensus [1]. This study was approved by the local ethics committees and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Image acquisition and analysis

CMR imaging was performed using a 1.5-T scanner (Siemens Healthineers); using dedicated surface coils and retrospective ECG gating. The reconstructions included cine loops in apical 2, 3, and 4-chamber views, a long-axis view centered on the RV, as well as a stack of short-axis cine loops covering both ventricles from the base to the apex to obtain biventricular volumes and ejection fraction. The papillary muscles were included in the left ventricular blood pool. Image post-processing and analysis were conducted using the Circle Cardiovascular Imaging application according to standardized protocols in routine clinical practice, or using the VIA application depending on the year of the CMR. MRIs with missing data, particularly on RV analysis, were post-processed: in Rouen using the VIA application, and in Paris using the Circle (research license) application.

Semi-automatic tools were used to delineate the endocardial and epicardial borders after volumetric frame definition at end-systole and end-diastole, and were manually corrected if

necessary. The presence of late gadolinium enhancement (LGE) was qualitatively assessed in both ventricles after administration of gadolinium adjusted for body weight. The extent of LV-LGE was determined by its presence in each segment according to the American Heart Association (AHA) model and also using the full-width half-maximum approach in a stack of short-axis slices, as previously described. Transmural LGE was defined as greater than 50% transmural originating from the epicardium. If transmural LGE was distributed in the territory of a coronary artery, originated from the endocardium, or was confined to the endocardium, the patients were excluded due to the high likelihood of acute coronary involvement.

#### Acute myocarditis definition

According to the position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[1], clinically suspected AM was defined if the patient met at least one clinical criterion (acute chest pain, dyspnea or fatigue, palpitations, arrhythmia, syncope, sudden cardiac death, or unexplained cardiogenic shock) and at least one diagnostic criterion (positive ECG, elevated troponin, functional or structural abnormalities on cardiac imaging, or the presence of edema or classic myocarditis LGE on CMR), or two or more diagnostic criteria.

The presence of edema in the LV was defined based on abnormal T2 maps in the LV. Then, the modified Lake Louise Criteria were applied to confirm the presence of AM (**eMethod 1**).

#### Outcomes

The primary outcome was the prevalence of RV impairment in the acute phase of AM, assessed by multimodality imaging including TTE and CMR. Because there is no consensus definition of RV impairment in this field, we chose to deal with three different aspects that would cover the whole picture of RV damage:

- i) RV dysfunction defined as a right ventricular ejection fraction (RVEF) by CMR lower than  $< 42\%$  in men and  $< 46\%$  in women[63, 73].
- ii) RV dilation by CMR when RV end-diastolic volume (RVEDV)  $> 53 \text{ ml/m}^2$  in men and  $> 48 \text{ ml/m}^2$  in women [63, 73].
- iii) RV to pulmonary artery (RV-PA) coupling, assessed noninvasively by echocardiography or CMR. RV-PA coupling was assessed by TTE using the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) over systolic pulmonary artery pressure (sPAP) ratio, a good noninvasive surrogate for RV-PA coupling [66] or by CMR using

the approach proposed by Sanz *et al*, using the RV end-systolic volume over RV stroke volume ratio (ESV/SV)[68]. According to the literature, RV-PA uncoupling was considered when TAPSE/sPAP < 0.55 mm/mmHg or ESV/SV > 1.0 [68, 74]. In TTE, systolic PAP was calculated using the Bernoulli equation using the tricuspid regurgitation peak velocity and estimation of right atrial pressure with the inferior vena cava diameter. For prognostic analysis, a sPAP of 25 mmHg was approximated when no TR signal was present, as published elsewhere [60].

We decided then to report the prevalence of RV dysfunction, RV dysfunction or dilatation, RV-PA uncoupling or the prevalence of either RV dysfunction, dilatation, or RV-PA uncoupling.

The secondary outcome was the prognostic impact of RV impairment, both in-hospital and out-of-hospital prognostic value.

In-hospital MACEs was a composite outcome defined as: in-hospital all-cause death or resuscitated cardiac arrest or acute heart failure or cardiogenic shock (requiring short-term mechanical circulatory support or not) or ventricular arrhythmia or complete atrioventricular block or urgent long-term mechanical circulatory support and heart transplantation.

Out-of-hospital MACEs was a composite outcome defined as: all-cause death or resuscitated cardiac arrest or hospitalization for recurrent AM or acute heart failure or cardiogenic shock or ventricular arrhythmia or complete atrioventricular block or urgent long-term mechanical circulatory support and heart transplantation.

#### Statistical analysis.

Categorical variables are expressed as number (n) and percentages (%) while continuous variables are expressed as mean  $\pm$  SD or median (quartile 1, quartile 3) when appropriate. For intergroup comparison, categorical variables were compared with the chi-square test or Fisher's exact test when appropriate, whereas the Student's t-test or Mann-Whitney/Wilcoxon test were used for continuous variables after having evaluated the type of the distribution using Shapiro-wilk test. All parameters significantly different between each group were then entered into a univariable logistic regression analysis. Only significant non-collinear parameters (defined by a variance inflation factor <5) were then entered in a complete-case multivariable logistic regression analysis. A two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significant. All data were analysed using R software (*R project for Statistical Computing, Vienna, Austria, version 4.0.2*).

## RESULTS

### Study population

A total of n=804 patients were referred for CMR with suspected AM and n=402 were excluded based on CMR findings consistent with either myocardial infarction, pericarditis, or other diagnosis MINOCA or cardiomyopathy. Of the remaining 402 patients, 326 patients were finally included, while 76 have been excluded due to lack of data concerning the RV (**Figure 1**).

The median age was 31 (23,45) years and 254 (78%) were male (**Table 1**). Two hundred and ninety-four (90%) patients were immediately admitted in the intensive cardiac care unit with a median in-hospital stay of 3 (2-4) days. Patients mainly presented with chest pain (285, 88%), dyspnea (266, 82%), and fever (102, 31%). The rate of cardiovascular risk factors was low, and 22 (6.7%) had a previous history of myocarditis. Troponin levels were elevated in 316 patients (97% of available cases), with a median troponin pic of 776 ng/L, and ECG showed signs of myocardial injury (ST-segment deviation or T-wave inversion) in 221 (68%) patients. CMR was performed at a median time of 7 days after the onset of symptoms.

LV dysfunction (LVEF <50%) was observed in 64 (20%) patients according to CMR and in 43 (13%) patients according to TTE. A total of 286 patients presented LGE on CMR including 239 (77%) patients with LV lateral-LGE, 176 (58%) inferior-LGE, and 63 (21%) anterior-LGE. Myocardial edema according to T2 mapping was present in 74% cases in the LV.

### Prevalence of RV impairment and patients' features

Regarding the prevalence of RV impairment during the acute phase of myocarditis (**Figure 2**): the prevalence of RV dysfunction, RV dysfunction or dilatation, RV-PA uncoupling was 20.2%, 44.8%, 32.3%, respectively. Finally, the presence of either RV dilatation, dysfunction, uncoupling was present in 47.8% of cases.

The **Figure 3** shows the overlap that may exist between LV and RV dysfunction or LV dysfunction/dilatation and RV impairment. We found that the prevalence of LV dysfunction was similar to that of RV dysfunction (20.2% vs 20%). Among patients having RV or LV dysfunction, 23,4% had biventricular dysfunction, while patients with LV dilation or dysfunction compared to those with RV dilation, dysfunction, or RV-pulmonary artery (RV-PA) uncoupling, 23,2% had both damages. Finally, among all patients included, 9,5% had



biventriculaire dysfunction, and 16,8% had biventriculaire impairment (LV and RV dilatation or dysfunction or RV-PA uncoupling).

As shown in **Figure 4**, when comparing patients with RV dysfunction, RV dilation or dysfunction, and RV-pulmonary artery (RV-PA) uncoupling, the 3 groups of patients are broadly similar.

Patients with RV dysfunction (**Table 2**) were significantly older ( $p = 0.02$ ), with longer lengths of stay ( $p < 0.001$ ), and were more likely to have pre-existing low LVEF ( $p = 0.002$ ) and hypertension ( $p = 0.009$ ). Upon admission, they were more likely to have symptoms such as dyspnea ( $p = 0.001$ ) or chest pain ( $p < 0.001$ ), and heart failure clinical signs ( $p < 0.001$ ), and higher NTproBNP ( $p = 0.001$ ), AST ( $p = 0.003$ ), and CRP ( $p = 0.02$ ) levels. On TTE, they had lower TAPSE ( $p < 0.001$ ) and lower LVEF ( $p = 0.022$ ). Using CMR, these patients had lower LVEF ( $p < 0.001$ ), and not surprisingly, higher rate of RV dilatation or dysfunction ( $p < 0.001$ ) or uncoupling ( $p < 0.001$ ). Interestingly, these patients were less likely to have viral AM ( $p = 0.044$ ).

Patients with RV dilatation or dysfunction (**Table 2**) were more likely to have a pre-existing reduced LVEF ( $p = 0.039$ ). On TTE, LV dilatation was observed more frequently ( $p = 0.036$ ). On CMR, these patients had lower LVEF ( $p < 0.001$ ), increased left ventricular mass ( $p = 0.008$ ), and, a higher incidence of RV-PA uncoupling ( $p < 0.001$ ). Demographic or clinical presentation was not significantly different compared to patients with normal RV function and size.

Patients with RV-PA uncoupling (**Table 2**) were also more likely to have heart failure clinical signs at admission ( $p = 0.002$ ), a Glasgow coma score  $< 15$  ( $p = 0.002$ ), and ventricular or supra-ventricular arrhythmias during in-hospital stay ( $p = 0.039$  and  $p = 0.003$ , respectively). On CMR, they were more likely to have RV dysfunction ( $p < 0.001$ ) or dilatation ( $p = 0.034$ ), and T1 increase ( $p = 0.016$ ). They also had higher troponin ( $p = 0.048$ ), NTproBNP ( $p = 0.007$ ) upon admission.

#### In-hospital prognostic value of RV impairment

In-hospital outcome occurred in 33 (10.1%) patients (detailed of each component are presented in **eTable 1**).

These patients were significantly older ( $p = 0.002$ ), more likely to be female ( $p = 0.012$ ), with a longer length of stay ( $p < 0.001$ , **eTable 2**). They were more likely to present with symptoms upon admission such as chest pain ( $p < 0.001$ ) and dyspnea ( $p < 0.001$ ), signs of peripheral

hypoperfusion ( $p<0.001$ ), a higher heart rate ( $p<0.0001$ ), and to have fever ( $p<0.001$ ). Using TTE, they had lower LVEF ( $p<0.001$ ), lower TAPSE/sPAP ( $p<0.001$ ) and pericardial effusion ( $p<0.001$ ). On CMR, they had lower LVEF ( $p=0.001$ ), RV stroke volume ( $p=0.049$ ), more RV-PA uncoupling ( $p<0.001$ ), anterior LGE pattern ( $p=0.001$ ) with a higher number of edematous segments ( $p=0.002$ ).

In multivariable logistic regression analysis (**Table 3**), using an echo model with TAPSE/sPAP or a CMR model with RV-PA uncoupling definition, there was a trend for the independent association with in-hospital event (OR=0.05, 95%CI[0.01-1.10],  $p=0.073$ ) and OR=3.44, 95%CI[0.94-13.1],  $p=0.061$ ). Yet, using a clinical model with either TAPSE/sPAP by echo or RV-PA uncoupling by CMR, these two variables remained independently associated with in-hospital event (OR=0.05, 95%CI[0.01-0.50],  $p=0.014$ , and OR=42.0, 95%CI[3.90-606],  $p=0.003$ ).

#### Out-of-hospital prognostic value of RV impairment

The out-of-hospital outcome occurred in 24 (7.9%) of the study population (detailed of each component are presented in **eTable 3**).

These patients had significantly longer lengths of stay ( $p=0.002$ ) and were also more likely to have higher NYHA functional class ( $p=0.026$ ), chest pain ( $p<0.001$ ), or syncope history ( $p<0.001$ , **eTable 4**). Interestingly, they were more likely to have CMR LV dysfunction ( $p=0.001$ ), RV dysfunction ( $p=0.003$ ), and RV-PA uncoupling ( $p=0.044$ ) but no differences regarding LGE or echo parameters.

In multivariable analysis (**Table 4**), CMR RV-PA uncoupling remained associated with the outcome using an imaging model (OR=23.5, 95%CI[1.15-621],  $p=0.046$ ) or a biological model (OR=10.1, 95%CI[1.14-116],  $p=0.043$ ). RVEF (as a continuous variable) remained associated with the outcome using a clinical model (OR=0.94, 95%CI[0.88-1.00],  $p=0.036$ ) or a biological model (OR=0.92, 95%CI[0.87-0.97],  $p=0.003$ ).

## DISCUSSION

In this bicentric retrospective study including 326 patients with AM confirmed by CMR according to Lake Louise Criteria, we found that i) RV impairment was observed in 47.8% of the study population: 20.2% exhibited RV dysfunction, 44.8% showed either dilatation or dysfunction, and 32.3% presenting with RV-PA uncoupling, and the overlap between RV and LV dysfunction was quite low, ii) even if limited by the low number of events, RV-PA uncoupling, using either CMR or echocardiography, were associated with in-hospital events (with a trend for the independent association in multivariable analysis), iii) RV-PA uncoupling and RV dysfunction remained associated with out-of-hospital event after adjustment, including LV imaging parameters (even if the number of events were, again, low).

As far as we know, this is the first study exploring the whole picture of RV impairment (i.e., not limited to the “simple” RVEF) using two cardiovascular imaging modalities (CMR and echocardiography) in the field of AM as well as its in-hospital and out-of-hospital prognostic value (**Figure 5 : Central illustration**).

### **Right ventricular impairment in the field of acute myocarditis.**

In the only two studies that investigated RV involvement in myocarditis, the assessment of RV function was based on a single parameter, either using echo or CMR, which did not allow a full evaluation of the RV or an analysis of its loading conditions [57, 58]. A more comprehensive understanding of RV impairment can be achieved by a simultaneous consideration of both ventricular performance and pulmonary circulation load, and the degree of matching between the two, i.e., RV-PA coupling.

Interestingly, we found a high prevalence of RV impairment, defined by the composite criteria of dilation, dysfunction, and uncoupling, at 47.8%. This rate exceeds the 33.6% prevalence reported by Bernhard and colleagues in 2023[58], which evaluated RV edema and low RVEF. The prevalence of RV dysfunction (RVEF <51%) in their study aligns with our findings, although we used a stricter threshold for RV dysfunction, which may have led to an overestimation of RV impairment in their study. Additionally, they reported a RV edema and RV LGE prevalences of 21.5% and 12.5%, respectively. Yet, these assessments were only possible in 36% and 32% of patients due to poor image quality. This raises the question of whether the search for RV edema and LGE is ultimately meaningful, given the potential unreliability of these measures. Edema-weighted imaging of the RV is challenging due to its sensitivity to respiratory motion, gating irregularities, and partial-volume effects, which

complicate accurate measurement of signal intensity. These issues are further exacerbated in mapping techniques, making current CMR methods inaccurate for precise RV tissue characterization, whereas functional assessment seems to remain the most reliable approach.

The ITAMY II study[57] also investigated the prevalence and prognostic impact of RV involvement in myocarditis. They reported a prevalence of 17.8% for RV edema/LGE among 152 patients. This prevalence was likely underestimated as patients with heart failure or ventricular arrhythmias were excluded from the analysis. They also highlighted that patients with RV myocarditis exhibited higher indexed end-diastolic volume, greater mass index, and lower RVEF compared to those without RV involvement ; which is consistent with our study.

Finally, a study published in 2010 [21] compared right and left ventricular involvement in a cohort of 755 patients, including 481 patients with clinically suspected myocarditis. The study found that among patients with biventricular endomyocardial biopsy (EMB), myocarditis was diagnosed in 18.7% of left ventricular (LV) samples and 7.9% of RV samples ( $p = 0.002$ ), with histological evidence of myocarditis in both ventricles present in 73.4% of cases. This indicates that biventricular biopsies frequently reveal histological involvement of both ventricles, and supports the high number of impaired RV in our study population.

Furthermore, 20% of our patients had LV dysfunction, and half of them also had RV dysfunction but a significant proportion of patients had only RV dysfunction. This supports the fact to consider left and right ventricle when precise mapping of myocardial damage is carried out at the time of diagnosis. As shown in the Sankey diagrams, patients with RV dysfunction, right ventricular dilatation or impaired RV/PA coupling are essentially the same, which supports our cut-offs choices for RV-PA coupling.

Of note, one might consider that the observed RV dilatation could be pre-existing to AM, suggesting an underlying heart disease. While impaired RVEF could potentially be linked to primary right heart diseases (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, tricuspid regurgitation) or left heart diseases (e.g., heart failure, mitral regurgitation), such conditions are unlikely to be major contributors to RV impairment in our study population. Indeed, the study population mainly included young patients with few cardiovascular comorbidities, and only a few patients included had pre-existing cardiomyopathy, pre-existing significant valvular heart disease or pulmonary issues. Moreover, the high negative predictive value of CMR allows us to affirm that there was no preexisting RV disease. Additionally, it is also plausible that the RV, when subjected to an inflammatory process, is more prone to dilatation than the left ventricle.

### **Beyond the LV: the prognostic value of RV impairment in acute myocarditis**

Our study marks a significant advance in myocarditis research by highlighting the importance of assessing RV involvement, an aspect often overlooked in favor of LV focus. Through an innovative and imaging multimodality analysis, we showed that AM often affects both ventricles, and we suggest that RV involvement may have a prognostic impact.

This study emphasizes the need for comprehensive evaluation of both ventricles in diagnosing and managing AM, potentially leading to improved patient outcomes and more precise management strategies.

The prognostic factors traditionally identified in previous studies [10, 51] were also found to be statistically associated with poorer in-hospital and post-discharge outcomes in our study, based on univariable analysis. Specifically, reduced LVEF at admission, ventricular arrhythmias, and cardiogenic shock were indicative of worse prognoses. Conversely, anteriorly located late gadolinium enhancement (LGE) and the extent of initial edematous segments were associated exclusively with adverse in-hospital outcomes.

The new element provided by our study is the prognostic impact of RV-PA coupling. Indeed, we found on univariable and multivariate analysis that RV-PA uncoupling was associated with poor prognosis. This result supports Bernhard *et al* study which demonstrated that an alteration of RV function was an important predictive factor of adverse events (in particular concerning hospitalizations for heart failure, and all-cause mortality), in patients with proven (according to Lake Louise criteria) or strongly suspected myocarditis.

Moreover, it has been proved that RV dysfunction and right ventricular-arterial coupling has a prognosis impact on heart failure, with reduced or preserved ejection fraction. [60, 60, 75, 76].

Even if our results are encouraging for future analyses in a larger cohort of patients, we may have lacked power due to the relatively small number of patients included and low number of events. In our study, the in-hospital outcome occurred in 10.1% of the study population, while the out-of-hospital outcome occurred 7.9% of the study population. This slightly contrasts with Bernhard *et al* study (16.6% events)[58]. Of note, they included 45% of patients with initial LV dysfunction, which is unusually high. This discrepancy might be attributed to their broad inclusion criteria, which encompassed patients with clinically suspected myocarditis rather than those meeting strict LLC criteria. It is plausible that their cohort included individuals with early-stage cardiomyopathy rather than AM.

Similarly, our rate of extra-hospital events is low compared to the 11.5% MACE reported at two years in Georgiopoulos's meta-analysis of 11 studies (2328 patients)[77]. Conversely, the

LOMBARDY trial conducted in 2018 [10], which involved 118 patients from 19 Italian hospitals with AM predominantly diagnosed by MRI, reported an overall rate of major acute myocarditis-related cardiac events of 2.8% across the entire study population. However, subgroup analysis of patients with complicated presentations at admission revealed higher event rates, ranging from 11.5% to 14.7%.

### **Study limitations.**

First, similar to most prior studies investigating the outcomes of acute myocarditis, this study is affected by ascertainment biases due to its retrospective design. Moreover, there is a potential selection bias due to the threshold for referring a patient to CMR, that may vary between centers and could have evolved over the study period, with a higher number of CMRs performed in recent years. Second, the unexpectedly high prevalence of RV dilation warrants attention and may be attributed to several factors. One possible explanation lies in the challenges associated with accurately assessing RV volumes using the VIA application, given the inter-observer variability and the limitations of standard CMR protocols which primarily focus the LV. These challenges are further compounded by the irregular shape of the RV and the complex positioning of the tricuspid and the pulmonary valves. Indeed, RV specific imaging sequences, such as the sagittal RV outflow tract view (RVOT) are often absent in standard acquisitions, requiring the operator to estimate RV ejection fraction (RVEF) using either a short-axis or axial approach, both of which have limitations in accuracy. The short-axis approach for RV volumetry presents significant challenges at the basal level, where distinguishing between the right atrium and the RV near the tricuspid plane is difficult. The axial orientation mitigates this issue by consistently visualizing the tricuspid plane throughout the cardiac cycle, yielding more reliable and reproducible measurements [78, 79]. Nevertheless, given that our CMRs were interpreted at a tertiary center by experienced operators and that several studies have validated the reliability and reproducibility of this approach, we can consider our measurements to be dependable [80]. Third, one could argue the rationale behind imputing a systolic pulmonary artery pressure (sPAP) of 25 mmHg for patients in whom a tricuspid regurgitation peak velocity was not measurable, as published elsewhere[60]. Among the 109 patients for whom TR was available, the median sPAP was found to be 25 mmHg with an interquartile range of 25-25 mmHg. This finding underscores that when tricuspid regurgitation is minimal or undetectable, the sPAP is most commonly estimated at 25 mmHg via echocardiography. Fourth, the relatively low number of events observed in our study may be due to a selection bias. Specifically, the

most critical patients (i.e, those immediately admitted to intensive care, placed on mechanical support, and thus unable to undergo CMR) were likely underrepresented.

## CONCLUSION

In patients with AM confirmed by CMR according to Lake Louise Criteria, RV involvement (either RV dysfunction, RV dilatation or RV-PA uncoupling) was detected 47.8% cases. The overlap between RV and LV dysfunction was present in a minority of these patients. Our results also suggest that RV-PA uncoupling and RV dysfunction might be important prognosticators to consider for in-hospital and out-of-hospital events.

## REFERENCES

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al (2013) 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* 34:2636–2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
2. Basso C (2022) Myocarditis. *N Engl J Med* 387:1488–1500. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2114478>
3. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT (2016) The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 68:2348–2364. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>
4. Ozierański K, Tymińska A, Kruk M, et al (2021) Occurrence, Trends, Management and Outcomes of Patients Hospitalized with Clinically Suspected Myocarditis—Ten-Year Perspectives from the MYO-PL Nationwide Database. *J Clin Med* 10:4672. <https://doi.org/10.3390/jcm10204672>
5. Heymans S, Cooper LT (2022) Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 19:75–77. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00662-w>
6. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al (2020) Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 141:. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000745>
7. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al (2011) Sudden Death in Young Adults. *J Am Coll Cardiol* 58:1254–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.049>
8. Harris KM, Mackey-Bojack S, Bennett M, et al (2021) Sudden Unexpected Death Due to Myocarditis in Young People, Including Athletes. *Am J Cardiol* 143:131–134. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.028>
9. Kawai C (1999) From Myocarditis to Cardiomyopathy: Mechanisms of Inflammation and Cell Death: Learning From the Past for the Future. *Circulation* 99:1091–1100. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.8.1091>
10. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al (2018) Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation* 138:1088–1099. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319>
11. Tymińska A, Ozierański K, Skwarek A, et al (2022) Personalized Management of Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy in Clinical Practice. *J Pers Med* 12:183. <https://doi.org/10.3390/jpm12020183>
12. Hu J-R, Florido R, Lipson EJ, et al (2019) Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 115:854–868. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz026>
13. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, et al (2021) Update on acute myocarditis. *Trends Cardiovasc Med* 31:370–379. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.05.008>
14. Trachtenberg BH, Hare JM (2017) Inflammatory Cardiomyopathic Syndromes. *Circ Res* 121:803–818. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310221>
15. Thomas Aretz H (1987) Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol* 18:619–624. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(87\)80363-5](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(87)80363-5)
16. Seferović PM, Tsutsui H, Mcnamara DM, et al (2021) Heart Failure Association, Heart Failure Society of America, and Japanese Heart Failure Society Position Statement on Endomyocardial Biopsy. *J Card Fail* 27:727–743. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.04.010>
17. Jessup M, Drazner MH, Book W, et al (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA/ISHLT/ACP



Advanced Training Statement on Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology (Revision of the ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant): A Report of the ACC Competency Management Committee. *Circ Heart Fail* 10:e000021. <https://doi.org/10.1161/HHF.0000000000000021>

18. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, et al (2013) Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 15:166–175. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs206>

19. Zanobini M, Dello Russo A, Saccocci M, et al (2018) Endomyocardial biopsy guided by intracardiac echocardiography as a key step in intracardiac mass diagnosis. *BMC Cardiovasc Disord* 18:15. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0749-9>

20. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al (2012) 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 21:245–274. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.10.001>

21. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al (2010) Comparative Evaluation of Left and Right Ventricular Endomyocardial Biopsy: Differences in Complication Rate and Diagnostic Performance. *Circulation* 122:900–909. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167>

22. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al (2009) Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 53:1475–1487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>

23. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al (2018) Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol* 72:3158–3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>

24. Heidecker B, Ruedi G, Baltensperger N, et al (2019) Systematic use of cardiac magnetic resonance imaging in MINOCA led to a five-fold increase in the detection rate of myocarditis: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*. <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20098>

25. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al (2020) Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail* 13:e007405. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>

26. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'connell JB, et al (1985) A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 6:1078–1082. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80312-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80312-0)

27. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 36:2921–2964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>

28. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, et al (2019) Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart* 6:e000990. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000990>

29. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, et al (2022) Treatment with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Does Not Affect Outcome in Patients with Acute Myocarditis or Myopericarditis. *J Cardiovasc Dev Dis* 9:32. <https://doi.org/10.3390/jcdd9020032>

30. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al (2008) Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation* 118:639–648. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489>

31. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al (2011) Olmesartan, an AT<sub>1</sub> Antagonist, Attenuates Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress and Cardiac Inflammatory Mediators in Rats with Heart Failure Induced by Experimental Autoimmune Myocarditis. *Int J Biol Sci* 7:154–167. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.154>

32. Rezkalla S, Kloner RA, Khatib G, Khatib R (1990) Effect of delayed captopril therapy on left ventricular mass and myonecrosis during acute coxsackievirus murine myocarditis. *Am Heart J* 120:1377–1381. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90251-R](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90251-R)
33. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, et al (2004) Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 286:H83–H90. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00536.2003>
34. Tominaga M, Matsumori A, Okada I, et al (1991) Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy. Beneficial effect of carteolol in mice. *Circulation* 83:2021–2028. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.6.2021>
35. Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, et al (2019) Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *J Cardiovasc Transl Res* 12:116–123. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9820-2>
36. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al (2005) Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 26:2185–2192. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi411>
37. Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A, et al (1995) A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis. *N Engl J Med* 333:269–275. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508033330501>
38. Winter M-P, Sulzgruber P, Koller L, et al (2018) Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis—a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 23:573–581. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9709-9>
39. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study
40. Sozzi FB, Gherbesi E, Faggiano A, et al (2022) Viral Myocarditis: Classification, Diagnosis, and Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med* 9:908663. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.908663>
41. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al (2003) Interferon- $\beta$  Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 107:2793–2798. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51>
42. Kühl U, Lassner D, Von Schlippenbach J, et al (2012) Interferon-Beta Improves Survival in Enterovirus-Associated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 60:1295–1296. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.026>
43. Kishimoto C, Shioji K, Hashimoto T, et al (2014) Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance. *Heart Vessels* 29:336–342. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0368-4>
44. Jensen LD, Marchant DJ (2016) Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis. *Pharmacol Ther* 161:40–51. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.03.006>
45. Montero S, Aissaoui N, Tadié J-M, et al (2018) Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: Management and outcomes of a French multicentre cohort. *Int J Cardiol* 253:105–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.053>
46. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al (2017) Eosinophilic Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 70:2363–2375. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.023>
47. Friman G, Wesslén L, Karjalainen J, Rolf C (1995) Infectious and lymphocytic myocarditis: epidemiology and factors relevant to sports medicine. *Scand J Med Sci Sports* 5:269–278. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.1995.tb00044.x>
48. Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, et al (2010) Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 99:129–131. <https://doi.org/10.1007/s00392-009-0093-2>

49. Kragholm KH, Lindgren FL, Zaremba T, et al (2021) Mortality and ventricular arrhythmia after acute myocarditis: a nationwide registry-based follow-up study. *Open Heart* 8:e001806. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001806>
50. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): *Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. *Circulation* 114:.. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178233>
51. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al (2019) Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 74:299–311. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.063>
52. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al (2000) Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 36:227–232. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00690-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00690-2)
53. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al (2012) Long-Term Follow-Up of Biopsy-Proven Viral Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 59:1604–1615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.007>
54. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al (2019) Comparison of myocardial fibrosis quantification methods by cardiovascular magnetic resonance imaging for risk stratification of patients with suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 21:14. <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0520-0>
55. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al (2017) Cardiac MR With Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis With Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol* 70:1977–1987. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.044>
56. Greulich S, Seitz A, Müller KAL, et al (2020) Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *J Am Heart Assoc* 9:e015351. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015351>
57. Aquaro GD, Negri F, De Luca A, et al (2018) Role of right ventricular involvement in acute myocarditis, assessed by cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* 271:359–365. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.087>
58. Bernhard B, Schnyder A, Garachemani D, et al (2023) Prognostic Value of Right Ventricular Function in Patients With Suspected Myocarditis Undergoing Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 16:28–41. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.08.011>
59. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al (2017) Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 70:1964–1976. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>
60. Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al (2017) Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 19:1664–1671. <https://doi.org/10.1002/ejhf.873>
61. Fauvel C, White RJ, Vanderpool RR, et al (2024) Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST* 165:431–436. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.09.005>
62. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, et al (2014) Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 35:3452–3462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu193>
63. Hahn RT, Lerakis S, Delgado V, et al (2023) Multimodality Imaging of Right Heart Function. *J Am Coll Cardiol* 81:1954–1973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.392>
64. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al (2019) Pathophysiology of the right

- ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 53:1801900. <https://doi.org/10.1183/13993003.01900-2018>
65. Brener MI, Masoumi A, Ng VG, et al (2022) Invasive Right Ventricular Pressure-Volume Analysis: Basic Principles, Clinical Applications, and Practical Recommendations. *Circ Heart Fail* 15:e009101. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009101>
  66. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al (2013) Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 305:H1373–H1381. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00157.2013>
  67. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al (2019) Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 12:e009047. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047>
  68. Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, et al (2012) Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart* 98:238–243. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300462>
  69. Fauvel C, Raitiere O, Boucly A, et al (2022) Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment. *J Heart Lung Transplant* 41:1761–1772. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.09.005>
  70. Cahill TJ, Pibarot P, Yu X, et al (2022) Impact of Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling on Clinical Outcomes in the PARTNER 3 Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 15:1823–1833. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.005>
  71. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, et al (2022) Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling and Afterload Reserve in Patients Undergoing Transcatheter Tricuspid Valve Repair. *J Am Coll Cardiol* 79:448–461. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.031>
  72. Ben Driss A, Laissy J-P (2021) Acute Isolated Right Ventricular Myocarditis: The Importance of Multimodality Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 14:. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.013046>
  73. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al (2020) Reference ranges (“normal values”) for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 22:87. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00683-3>
  74. Montani D, Jutant E-M, Simonneau G, Humbert M (2023) Nouvelles définitions et classification de l’hypertension pulmonaire. *Bull Académie Natl Médecine* 207:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.09.001>
  75. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al (2017) Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 19:873–879. <https://doi.org/10.1002/ejhf.664>
  76. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, et al (2013) Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 15:408–414. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs208>
  77. Georgiopoulos G, Figliozzi S, Sanguineti F, et al (2021) Prognostic Impact of Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 14:e011492. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011492>
  78. Caudron J, Fares J, Lefebvre V, et al (2012) Cardiac MRI Assessment of Right Ventricular Function in Acquired Heart Disease. *Acad Radiol* 19:991–1002. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.03.022>
  79. Caudron J, Fares J, Vivier P-H, et al (2011) Diagnostic accuracy and variability of three semi-quantitative methods for assessing right ventricular systolic function from cardiac MRI in patients with acquired heart disease. *Eur Radiol* 21:2111–2120. <https://doi.org/10.1007/s00330->

011-2152-0

80. James SH, Wald R, Wintersperger BJ, et al (2013) Accuracy of Right and Left Ventricular Functional Assessment by Short-Axis vs Axial Cine Steady-State Free-Precession Magnetic Resonance Imaging: Inpatient Correlation with Main Pulmonary Artery and Ascending Aorta Phase-Contrast Flow Measurements. *Can Assoc Radiol J* 64:213–219. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2011.12.016>

**FUNDING SOURCES.** None.

**DISCLOSURES.** All the authors declare that they have no conflict of interest with this study.

## FIGURES TITLES AND LEDGENDS

### **Figure 1. Flow chart of the study.**

### **Figure 2. RV impairment proportion among the patients included.**

This figure shows : A. The proportion of RV dysfunction among all patients included. B. The proportion of RV dilatation or dysfunction among all patients included. C. The proportion of RV-PA uncoupling among all patients included. D. The proportion of the composite criteria of RV dysfunction, dilatation of RV-PA uncoupling.

*Abbreviations: RV : right ventricle, RV-PA uncoupling : right ventricular – pulmonary artery uncoupling.*

### **Figure 3. Overlap between left and right ventricular impairment among the patients included.**

This figure shows A. the overlap between left and right ventricular dysfunction among the patients included. B. the overlap between the composite criteria of dysfunction/dilatation or uncoupling in left and right ventricle among the patients included.

*Abbreviations: RV : right ventricle, LV : left ventricle.*

### **Figure 4. Alluvial plot for each of the component of RV impairment considered in this study.**

This figure shows A. how patients with RV dysfunction and RV dilatation or dysfunction are related. B. how patients with RV dysfunction, RV dilatation or dysfunction, and RV-PA uncoupling are related.

*Abbreviations: RV : right ventricle.*

### **Figure 5. Central illustration.**

**Figure 1. Flow chart of the study.**

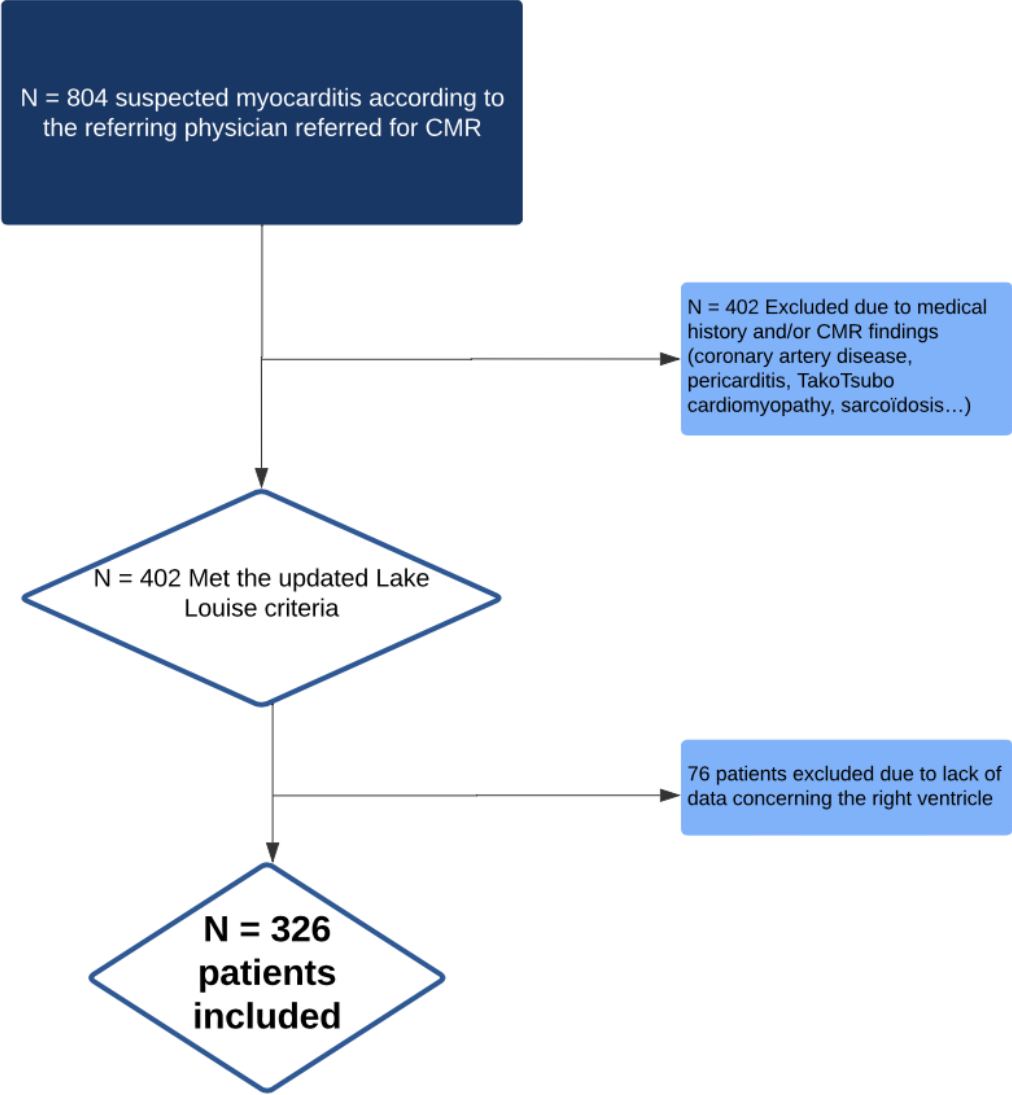
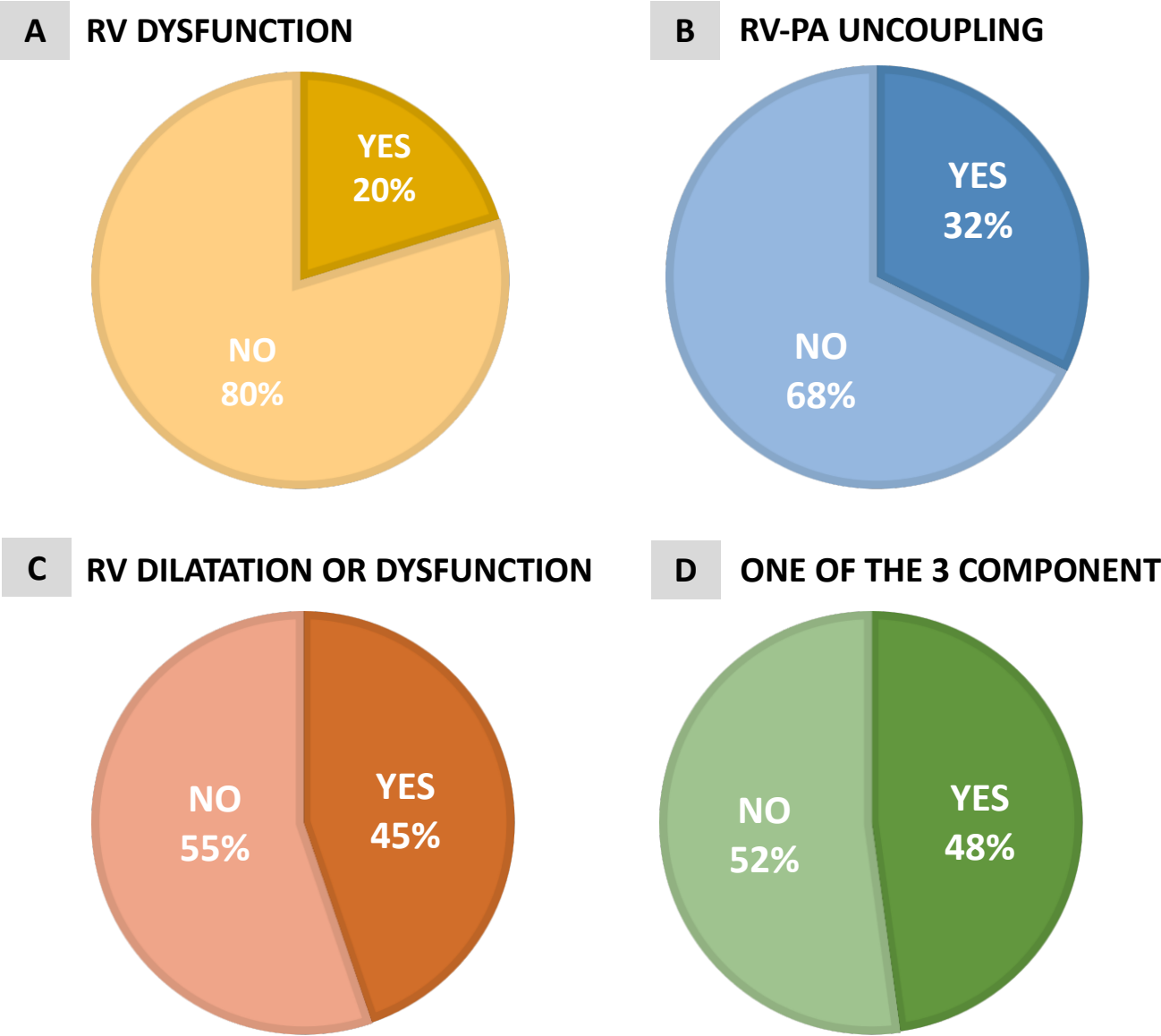


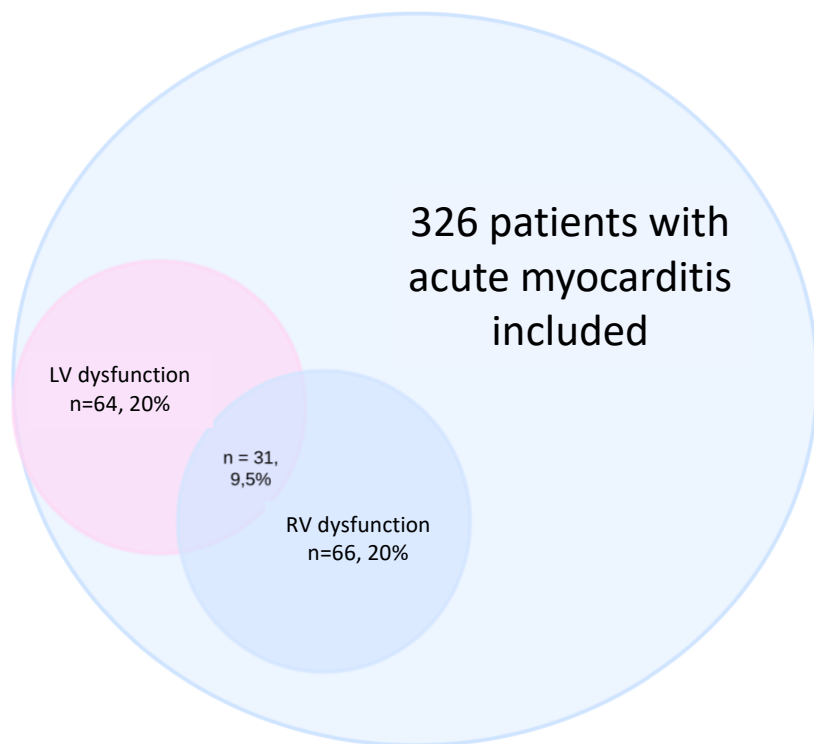


Figure 2. RV impairment proportion among the patients included.

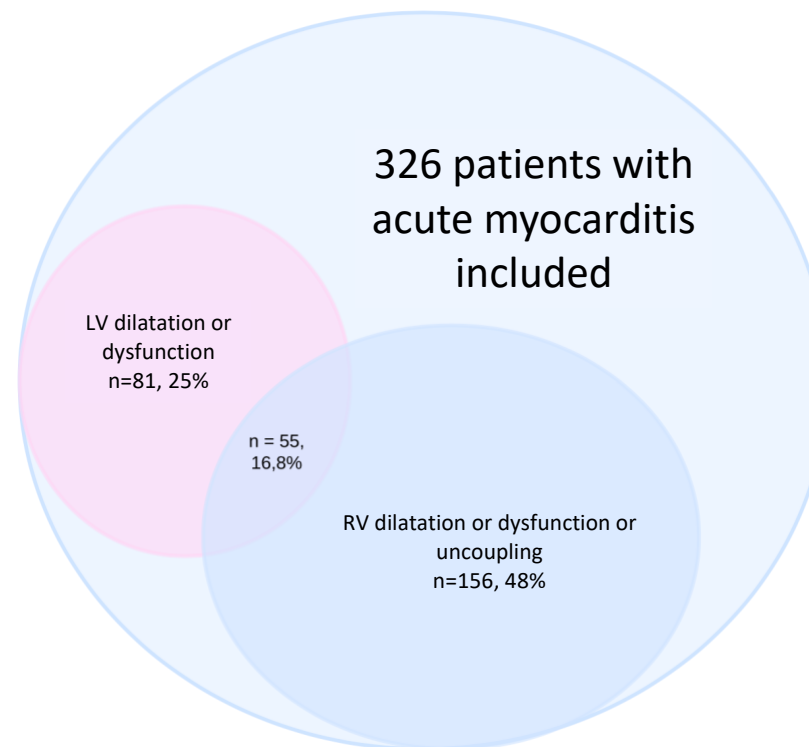


**Figure 3. Overlap between left and right ventricular impairment among the patients included.**

**A** RV OR LV DYSFUNCTION OVERLAP



**B** RV DILATATION/DYSFUNCTION/UNCOUPLING AND LV DILATATION/DYSFUNCTION OVERLAP



**Figure 4. Alluvial plot for each of the component of RV impairment considered in this study.**

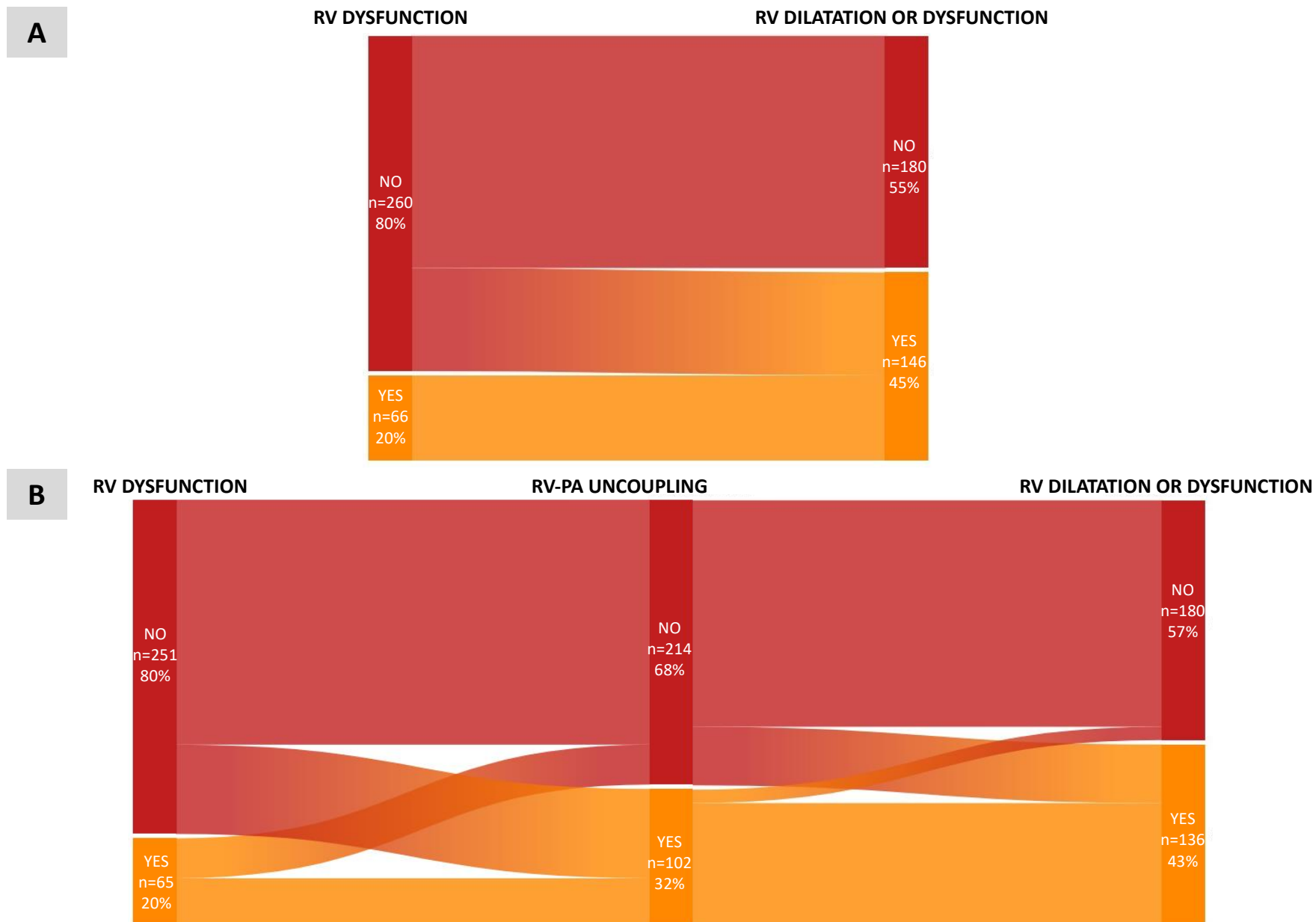
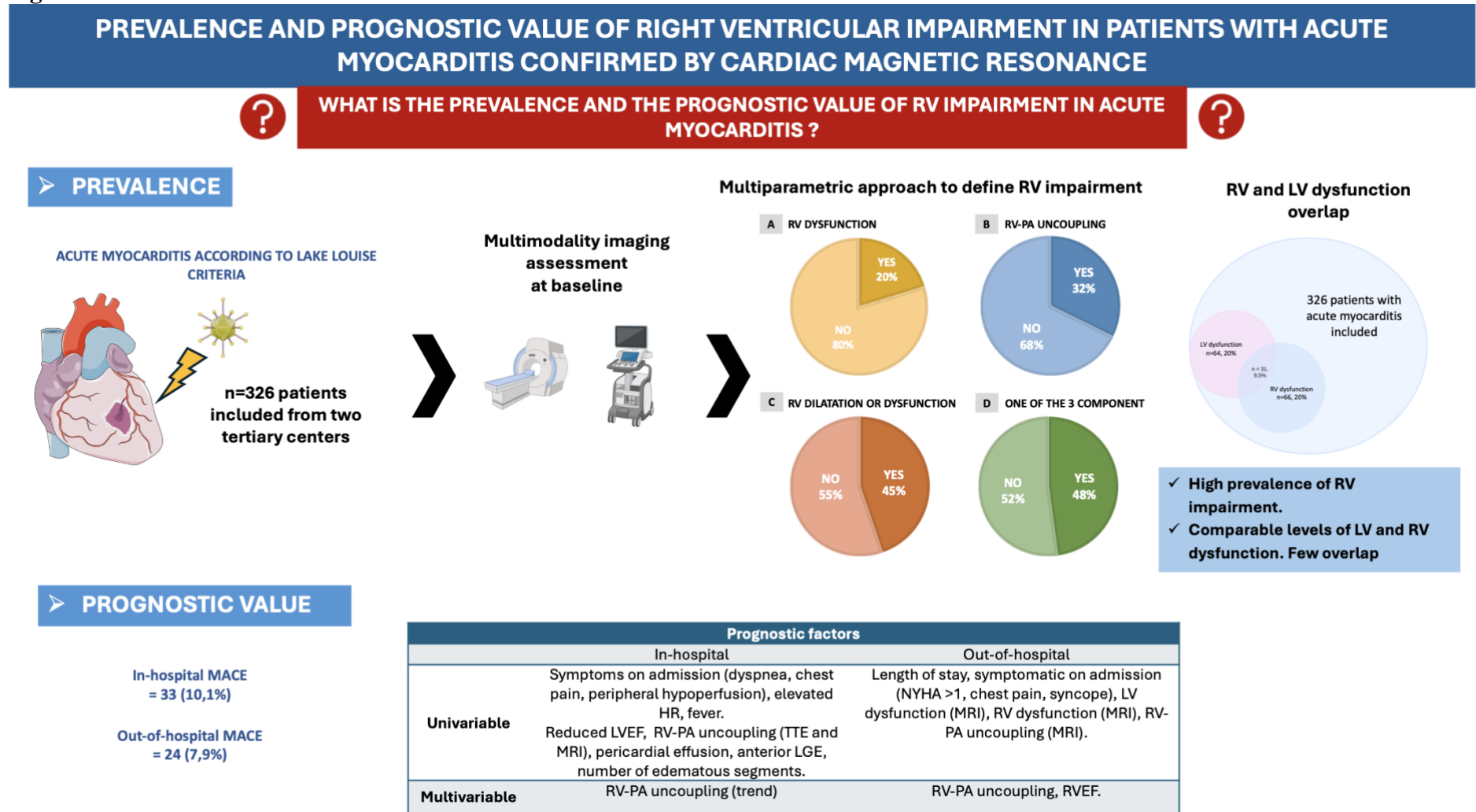


Figure 5. Central illustration.



**Table 1. Main characteristics of the population included.**

	Overall population, n=326
<b>Demographic</b>	
Male, n(%)	254 (78)
Age, yo	31 (23 – 45)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.1 (22 – 28)
<b>Comorbidities, n(%)</b>	
Previous myocarditis	22 (6.7)
Previous pericarditis	11 (3.4)
Auto-immune disease	17 (5.2)
Hypertension	28 (8.6)
Dyslipidemia	21 (6.4)
Cardiovascular heredity	25 (7.7)
Sleep apnea syndrome	4 (1.2)
Diabetes mellitus	14 (4.2)
Previous ACS	2 (0.6)
Known cardiomyopathy	4 (1.2)
COPD	2 (0.6)
History of Cancer	16 (4.8)
Recent vaccination	9 (2.8)
<b>Symptoms, n (%)</b>	
Dyspnea	266 (82)
NYHA > 1	46 (14)
Chest pain	285 (88)
Lypothymia/syncope	16 (5)
Palpitations	15 (4.6)
Fever	102 (31)
Flu-like syndrome	70 (21)
Gastro-enteritis syndrome	52 (16)
ENT-syndrome	74 (23)
<b>Clinical findings upon admission</b>	
Mean blood pressure, mmHg	93 (84 - 102)
Heart rate, bpm	80 (70 - 94)
Oxygen flow rate administered = 0L	301 (93)
Killip class ≥2, n(%)	16 (5)
Glasgow score <15, n (%)	4 (1.2)
Cold ends, marbling, n(%)	6 (1.8)
Oliguria	6 (1.8)
Confusion, n(%)	5 (1.5)
Signs of heart failure, n(%)	21 (6.1)
COVID test positive, n(%)	10 (3.4)
<b>Biomarkers</b>	
Troponine, ng/L	776 (222 – 3737)
CRP, mg/L	26 (7 – 98)
NTproBNP, pg/mL	474 (159 – 1048)
Eosinophils (UI/L)	0 (0 – 0)
ASAT admission (UI/L)	44 (29 – 75)
<b>ECG, n (%)</b>	
Normal ECG	89 (28)

Sinus rhythm	314 (98)
Left bundle branch block	1 (0.3)
ST-segment elevation	134 (42)
ST-segment depression	22 (6.9)
T-wave inversion	65 (21)
<b>Echocardiography</b>	
Normal TTE, n(%)	159 (49)
LVEF, %	59 (53 - 63)
LVEDV indexed, mL/m <sup>2</sup>	55 (39 - 65)
LV dilatation	21 (14)
RV dilatation, n(%)	12 (3.9)
LA volume indexed, mL/m <sup>2</sup>	26 (20 - 32)
TAPSE, mm	23 (19.5 - 26)
PAPs, mmHg	25 (21 - 29)
TR peak velocity, m/s	2.2 (2 - 2.45)
TAPSE/PAPs, mm/mmHg	0.92 (0.76 – 1.05)
Pericardial effusion, n(%)	59 (19)
<b>Cardiac MRI</b>	
LV dysfunction, n(%)	64 (20)
LVEDV, mL/m <sup>2</sup>	84 (74 - 95)
LV mass, g/m <sup>2</sup>	72 (61 - 82)
RVEF, %	50 (44 - 55)
RVEDV, mL/m <sup>2</sup>	151 (126 – 180)
RVSV, mL	111 (91 – 135)
RVSV, mL/m <sup>2</sup>	59 (49 – 69)
Kinetic disorders, n(%)	104 (33)
T1 before gadolinium (ms)	1120 (1080 – 1175)
LGE anterior, n(%)	62 (21)
LGE lateral, n(%)	238 (77)
LGE septal, n(%)	60 (20)
LGE inferior, n(%)	176 (58)
T2 edema, n(%)	193 (74)
<b>Complementary exams performed, n (%)</b>	
EBM performed	15 (4.8)
Coronary angiography	160 (49)
Coronary CT	40 (12)
Cardiac MRI	322 (99)
Auto-immune assessment	97 (34)
Viral serologies performed	132 (44)
<b>Etiology of myocarditis, n(%)</b>	
Viral	259 (83.2)
Checkpoint inhibitors	8 (2.6)
System disease	26 (8.3)
Toxic	3 (1)
COVID	11 (3.7)
<b>Treatment at exit, n(%)</b>	
Beta blockers	291 (90)
ACE inhibitors	176 (54)
Aspirin in anti-inflammatory dose	116 (36)
Colchicine	69 (22)

---

**Hospitalization features**

Length of stay in ICCU	3.0 (2.0 – 4.0)
Length of in-hospital stay	3.0 (2.0 – 5.0)

---

Results are n(%) or median (Q1-Q3) when appropriate

*Abbreviations : ACE inhibitors : angiotensin-converting enzyme inhibitors. ACS : acute coronary syndrome. BMI : body mass index. COPD : chronic obstructive pulmonary disease. Coronary CT : coronary computed tomography. ENT-syndrome: ear nose throat syndrome. ICCU : intensive cardiac care unit. LA : left atrial. LVEF: left ventricular ejection fraction. LVEDV : left ventricular end diastole volume. LGE: late gadolinium enhancement. PAPS : systolic pulmonary artery pressure. RVEF: right ventricular ejection fraction. RVEDV: right ventricular end diastole volume. RVSV: right ventricular stroke volume. TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion. TTE : transthoracic echocardiography. TR peak velocity : tricuspid regurgitation peak velocity.*

**Table 2. Characteristics of the patients included stratified by the type of RV impairment considered.**

	RV dysfunction			RV dilatation or dysfunction			RV-PA uncoupling		
	NO n=260	YES n=66	p value	NO n=180	YES n=146	p value	NO n=214	YES n=102	p value
<b>Demographic</b>									
Male, n(%)	202 (78)	52 (79)	0.8	137 (76)	117 (80)	0.4	167 (78)	79 (77)	>0.9
BMI, kg/ m <sup>2</sup>	24 (22-28)	24.4 (22-27)	0.6	24.2 (22-28)	24 (22-27)	0.7	24.6 (22-28.2)	23.9 (22-26.6)	0.2
Age, yo	30 (23-44)	40 (24-57)	<b>0.02</b>	31 (23-45)	31 (23 - 46)	0.7	31 (23 - 45)	33 (24 - 46)	0.3
<b>Admission service</b>									
Internal medicine, n (%)	8 (3.1)	1 (1.5)	0.2	6 (3.3)	3 (2.1)	0.7	6 (2.8)	2 (2.0)	0.4
Reanimation, n (%)	7 (2.7)	3 (4.5)		7 (3.9)	3 (2.1)		5 (2.3)	5 (4.9)	
ICCU, n (%)	237 (91)	57 (86)		160 (89)	134 (92)		196 (92)	89 (87)	
Length of ICCU stay (days)	3 (2-4)	4 (3-5)	<b>&lt;0.001</b>	3 (2-4)	3 (2-4)	0.08	3.0 (2-4)	3.0 (2-4)	0.2
<b>Symptoms, n (%)</b>									
Dyspnea	37 (14)	20 (31)	<b>0.001</b>	28 (16)	29 (20)	0.3	33 (15)	23 (23)	0.11
NYHA > 1	29 (11)	17 (21.9)	<b>0.016</b>	21 (12)	25 (17.3)	0.5	25 (11.9)	20 (20)	0.2
Chest pain	238 (92)	47 (72)	<b>&lt;0.001</b>	163 (91)	122 (84)	0.08	195 (91)	80 (79)	<b>0.003</b>
Lypothymia/syncope	13 (5)	3 (4.6)	>0.9	12 (6.7)	4 (3)	0.1	12 (5.6)	4 (4)	0.5
Palpitations	10 (3.9)	5 (7.7)	0.2	9 (5.1)	6 (4.1)	0.7	11 (5.2)	4 (4)	0.8
Fever >38,3 °C	82 (32)	20 (30)	>0.9	56 (31)	46 (32)	>0.9	67 (31)	30 (29)	0.9
Flu-like syndrome	56 (22)	14 (21)	>0.9	41 (23)	29 (20)	0.7	48 (22)	21 (21)	0.8
Gastro-enteritis syndrome	41 (16)	11 (17)	0.9	24 (13)	28 (19)	0.2	34 (16)	15 (15)	>0.9
ENT-syndrome	62 (24)	12 (18)	0.5	40 (22)	34 (23)	>0.9	44 (21)	28 (27)	0.3
<b>Comorbidities, n(%)</b>									
Previous pericarditis	6 (2.3)	5 (7.6)	0.05	4 (2.2)	7 (4.8)	0.2	7 (3.3)	3 (2.9)	>0.9
Previous myocarditis	17 (6.5)	5 (7.6)	0.8	13 (7.2)	9 (6.2)	0.7	16 (7.5)	4 (3.9)	0.2
Auto-immune disease	9 (3.5)	8 (12)	<b>0.01</b>	6 (3.3)	11 (7.5)	0.09	9 (4.2)	8 (7.8)	0.2
Hypertension	17 (6.5)	11 (17)	<b>0.009</b>	13 (7.2)	15 (10)	0.3	15 (7.0)	13 (13)	0.093
Dyslipidemia	15 (5.8)	6 (9.1)	0.4	11 (6.1)	10 (6.8)	0.8	14 (6.5)	7 (6.9)	>0.9
Cardiovascular heredity	19 (7.3)	6 (9.1)	0.6	16 (8.3)	10 (6.8)	0.6	17 (7.9)	8 (7.8)	>0.9
Sleep apnea syndrome	4 (1.5)	0 (0)	0.6	3 (1.7)	1 (0.7)	0.6	3 (1.4)	1 (1)	>0.9
Diabetes mellitus	12 (4.7)	2 (3)	0.5	9 (5.1)	5 (3.4)	0.6	9 (4.2)	5 (4.9)	0.5
Previsous ACS	2 (0.8)	0 (0)	>0.9	2 (1.1)	0 (0)	0.5	2 (0.9)	0 (0)	>0.9
Known LV dysfunction	0 (0)	4 (6.1)	<b>0.002</b>	0 (0)	4 (2.7)	<b>0.039</b>	1 (0.5)	3 (2.9)	0.1
COPD	1 (0.4)	1 (1.5)	0.4	1 (0.6)	1 (0.7)	>0.9	1 (0.5)	1 (1)	0.5
Cancer	4 (1.5)	7 (11)	<b>&lt;0.001</b>	5 (2.8)	11 (7.6)	0.2	16 (5.1)	6 (5.9)	0.078
Recent vaccination	8 (3.1)	1 (1.5)	0.7	6 (3.3)	3 (2.1)	0.3	8 (3.7)	1 (1)	0.3



<b>Biomarkers</b>									
Troponine, at admission , ng/L	418 (94 - 1616)	253 (38 - 1625)	0.2	306 (81 – 1565)	475 (247 – 4501)	0.5	274 (82 - 1444)	578 (106 – 3088)	<b>0.048</b>
CRP pic, mg/L	23 (7 - 79)	60 (14 - 172)	<b>0.02</b>	21 (6 – 68)	34 (9- 118)	0.2	23 (6 - 68)	31 (8 - 121)	0.5
NTproBNP, pg/mL	368 (151 - 790)	1420 (547 - 7731)	<b>0.001</b>	325 (140 – 1050)	553 (214 – 1022)	0.14	316 (147 – 876)	711 (352 – 2982)	<b>0.007</b>
Eosinophils, UI/L	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0.12	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0.085	0 (0 - 0)	0 (0.0)	>0.9
ASAT admission, UI/L	40 (28 - 70)	60 (38 - 89)	<b>0.003</b>	42 (29 – 73)	50 (29 – 80)	0.4	42 (28 - 68)	54 (32 - 88)	<b>0.014</b>
<b>Clinical findings at admission</b>									
Mean blood pressure, mmHg	93 (84-101)	93 (83-104)	0.5	93 (84-101)	93 (83-102)	0.8	93 (84-102)	93 (84-101)	0.6
Killip class ≥2, n(%)	11 (4.2)	5 (7.5)	0.3	9 (5)	7 (4.9)	>0.9	8 (3.7)	8 (7.9)	<b>0.04</b>
Glasgow score <15, n(%)	3 (1.2)	1 (1.5)	0.7	3 (1.8)	1 (0.7)	0.3	3 (1.5)	1 (1)	<b>0.002</b>
Cold ends, marbling, n(%)	6 (1.8)	4 (1.5)	0.4	3 (1.7)	3 (2.1)	>0.9	3 (1.4)	3 (2.9)	0.4
Oliguria, n(%)	5 (1.9)	1 (1.5)	>0.9	4 (2.2)	2 (1.4)	0.7	3 (1.4)	3 (2.9)	0.4
Confusion, n(%)	2 (0.8)	3 (4.5)	0.059	1 (0.6)	4 (2.7)	0.2	2 (0.9)	3 (2.9)	0.3
Heart failure signs, n(%)	16 (6.2)	5 (7.5)	<b>&lt;0.001</b>	14 (7.8)	15 (10.3)	0.2	13 (6)	16 (15.7)	<b>0.002</b>
Intra-hospital ventricular arrhythmias, n(%)	18 (7)	10 (15)	0.12	11 (6.1)	17 (11.6)	0.14	13 (6.1)	15 (14.7)	<b>0.039</b>
Intra-hospital supra-ventricular arrhythmias, n(%)	5 (1.9)	5 (7.6)	0.065	4 (2.2)	4 (2.7)	0.4	2 (0.9)	6 (5.9)	<b>0.003</b>
<b>ECG, n (%)</b>									
Normal ECG	72 (28)	17 (27)	0.8	48 (27)	41 (29)	0.8	52 (25)	33 (33)	0.13
Sinus rhythm	252 (99)	62 (95)	0.1	174 (100)	142 (99)	0.2	207 (99)	97 (96)	0.091
ST-segment elevation	111 (44)	23 (36)	0.3	73 (42)	61 (43)	0.9	87 (42)	42 (42)	>0.9
Conduction disorders	5 (2)	3 (4.6)	0.2	2 (1.1)	6 (4.2)	0.15	3 (1.4)	5 (5)	0.12
<b>Echocardiography</b>									
Normal TTE, n(%)	134 (52)	25 (38)	<b>0.049</b>	93 (53)	66 (46)	0.2	108 (51)	46 (46)	0.4
LVEF (%)	60 (54-64)	57 (48-60)	<b>0.022</b>	60 (54-63)	58 (52-62)	0.13	60 (54-63)	58 (51-63)	0.3
LV dilatation, n (%)	13 (12)	8 (24)	0.1	8 (9.3)	13 (22)	<b>0.036</b>	12 (11)	9 (22)	0.1
RV dilatation, n(%)	7 (2.8)	5 (8.1)	0.07	5 (3)	7 (5)	0.4	8 (4)	4 (4)	>0.9
TAPSE, mm	23 (20.3-26)	20.1 (16.9-24.5)	<b>&lt;0.001</b>	23 (20-26)	22 (18.3-25)	<b>0.04</b>	23 (20-26)	21.8 (18.2-24.6)	<b>0.008</b>
TR peak velocity, m/s	2.2 (2-2.4)	2.38 (2.2-2.61)	0.058	2.15 (2-2.47)	2.25 (2.18-2.41)	0.3	2.2 (2-2.41)	2.3 (2.2-2.5)	0.2
PAPs, mmHg	25 (21-29)	25 (21 - 36)	0.4	25 (20-29)	25 (21-29)	0.5	24 (20-28)	28 (23-38)	<b>&lt;0.001</b>
Pericardial effusion, n (%)	49 (20)	10 (17)	0.6	35 (21)	24 (17)	0.4	39 (20%)	19 (20)	>0.9
<b>Cardiac MRI</b>									
LVEF (%)	57 (53-62)	50 (41-56)	<b>&lt;0.001</b>	57 (53-61)	55 (47,60)	<b>&lt;0.001</b>	56 (52-60)	55 (48-60)	0.11
LV Dysfunction, n (%)	33 (13)	31 (48)	<b>&lt;0.001</b>	19 (11)	45 (31)	<b>&lt;0.001</b>	31 (15%)	29 (29)	0.004
LV mass, g/m <sup>2</sup>	70 (61-81)	78 (66-86)	<b>0.008</b>	69 (58-79)	73 (65-85)	<b>0.002</b>	71 (60-81)	72 (65-86)	0.053

RVEF (%)	51 (48-56)	38 (31-41)	<0.001	52 (48-57)	45 (39-51)	<0.001	50 (46-55)	47 (39 - 54)	<0.001
RV dilatation or dysfunction, n (%)	67 (26)	66 (100)	<0.001	/	/		44 (21%)	92 (90)	<0.001
RVEDV (ml/m <sup>2</sup> )	62 (48-81)	64 (54-81)	0.4	80 (69 - 92)	83 (64 - 106)	0.12	82 (69 - 94)	77 (63 - 83)	0.034
RVSV indexed	90 (69-113)	81 (53-102)	0.086	60 (51 - 69)	55 (44 - 68)	0.13	61 (51 - 71)	49 (41 - 57)	<0.001
RV-PA uncoupling, n (%)	119 (61)	0 (0)	<0.001	10 (5.6)	92 (68)	<0.001	/	/	
LGE anterior, n (%)	189 (76)	50 (79)	0.6	39 (23)	24 (18)	0.2	41 (20%)	22 (24)	0.5
LGE lateral, n (%)	189 (76)	50 (79)	0.6	134 (78)	105 (76)	0.6	158 (77%)	74 (77)	>0.9
LGE septal, n (%)	43 (18)	17 (27)	0.12	32 (20)	28 (21)	0.9	40 (21%)	19 (21)	>0.9
LGE inferior, n (%)	146 (60)	30 (48)	0.11	101 (59)	75 (55)	0.4	115 (56%)	55 (59)	0.7
T1 before gadolinium (ms)	1116 (1077-1192)	1140 (1098-1150)	0.8	1105 (1074-1196)	1140 (1097-1160)	0.4	1105 (1070-1165)	1150 (1140-1180)	0.016
<b>Etiology of myocarditis, n (%)</b>									
Viral	212 (85)	47 (74)	0.044	141 (82.8)	118 (82.8)	0.8	170 (84%)	81 (81)	0.6
Checkpoint inhibitors	3 (1.2)	5 (7.9)		3 (1.8)	5 (3.5)		4 (2%)	4 (2)	
System disease	19 (7.6)	7 (11)		15 (8.8)	11 (7.7)		16 (7.9%)	9 (9)	
Toxic	2 (0.8)	1 (1.6)		1 (0.6)	2 (1.4)		1 (0.5%)	2 (2)	
Sars-CoV2	6 (2.5)	5 (8.6)	0.044	3 (1.9)	8 (6)	0.071	5 (2.6%)	6 (6.7)	0.11
<b>Treatment at exit, n(%)</b>									
Beta blockers	231 (89)	60 (92)	0.4	156 (87)	135 (93)	0.059	187 (87%)	96 (95)	0.036
ACE inhibitors	137 (53)	39 (60)	0.3	89 (50)	87 (60)	0.073	106 (50%)	65 (65)	0.012
Aspirin (anti-inflammatory dose)	107 (41)	9 (14)	<0.001	64 (36)	52 (36)	>0.9	76 (36%)	33 (32)	0.5
Colchicine	60 (24)	9 (15)	0.12	43 (25)	26 (18)	0.2	48 (23%)	18 (18)	0.3

Results are n(%) or median (Q1-Q3) when appropriate

**Abbreviations:** ACE inhibitors : angiotensin-converting enzyme inhibitors. ACS : acute coronary syndrome. BMI : body mass index. COPD : chronic obstructive pulmonary disease. Coronary CT : coronary computed tomography. ENT-syndrome: ear nose throat syndrome. ICCU : intensive cardiac care unit. LA : left atrial. LVEF: left ventricular ejection fraction. LVEDV : left ventricular end diastole volume. LGE: late gadolinium enhancement. PAPS : systolic pulmonary artery pressure. RVEF: right ventricular ejection fraction. RVEDV: right ventricular end diastole volume. RVSV: right ventricular stroke volume. TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion. TTE : transthoracic echocardiography. TR peak velocity : tricuspid regurgitation peak velocity.

**Table 3. Multivariable logistic regression analysis for in-hospital MACEs.**

	<b>Adjusted OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p value</b>
<b>ECHO MODEL with TAPSE/sPAP</b>			
TAPSE/sPAP	0.05	0.01-1.10	0.073
LVEF	0.94	0.88-1.00	<b>0.046</b>
LVEDV index	1.03	0.99-1.08	0.2
Non-dilated IVC	0.35	0.05-2.73	0.3
Pericardial effusion	3.44	0.82-14.2	0.083
<b>CMR MODEL RV-PA uncoupling</b>			
RV-PA uncoupling	3.44	0.94-13.1	0.061
LV dysfunction	3.40	0.86-13.6	0.076
LV edema > 1 segment	1.09	0.98-1.22	0.11
Anterior LGE	1.51	0.33-6.12	0.6
<b>CLINICAL MODEL with TAPSE/sPAP</b>			
TAPSE/sPAP	0.05	0.00-0.50	<b>0.014</b>
Systolic blood pressure	1.00	0.97-1.03	>0.9
Heart rate	1.02	0.99-1.05	0.12
Killip score = 1	0.5	0.1-3.4	>0.9
Oliguria	32.8	3.3-74.8	<b>0.006</b>
<b>CLINICAL MODEL with CMR</b>			
RV-PA uncoupling	42.0	3.90-60.6	<b>0.003</b>
Sytolic blood pressure	0.99	0.95-1.03	0.7
Heart rate	1.02	0.99-1.06	0.2
Killip score = 1	0.7	0.3-2.2	>0.9
Oliguria	56.4	3.6-150	<b>0.005</b>

*Abbreviations* : IVC : inferior vena cava. LV : left ventricle. LVEF: left ventricular ejection fraction. LVEDV : left ventricular end diastole volume. LGE: late gadolinium enhancement. PAPS : systolic pulmonary artery pressure. RV-PA : right ventricular-pulmonary artery. TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion.

**Table 4. Multivariable logistic regression analysis for out-of-hospital MACEs.**

	<b>Adjusted OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p value</b>
<b>CMR MODEL</b>			
RV-PA uncoupling	23.5	1.15-621	<b>0.046</b>
RV dysfunction	0.61	0.12-2.69	0.5
LV dysfunction	2.47	0.78-7.44	0.11
<b>CLINICAL MODEL with RVEF (CMR)</b>			
RVEF	0.94	0.88-1.00	<b>0.036</b>
Confusion	19.5	1.81-465	<b>0.022</b>
No ventricular arrhythmias	0.05	0.01-0.29	<b>&lt;0.001</b>
Temperature	0.42	0.15-1.00	0.076
<b>CLINICAL MODEL with RV-PA coupling (CMR)</b>			
RV-PA uncoupling	7.31	0.32-139	0.2
Confusion	1.00	0.01->100	>0.9
No ventricular arrhythmia	0.07	0.01-0.42	<b>0.003</b>
Temperature	0.34	0.10-0.90	0.052
<b>BIOLOGICAL MODEL with RVEF (CMR)</b>			
RVEF	0.92	0.97-0.97	<b>0.003</b>
C-reactive protein upon admission	0.98	0.96-0.99	0.05
GFR upon admission	0.98	0.96-1.00	0.13
<b>BIOLOGICAL MODEL with RV-PA coupling (CMR)</b>			
RV-PA uncoupling	10.1	1.14-116	<b>0.043</b>
C-reactive protein upon admission	0.98	0.96-1.00	0.085
GFR upon admission	0.98	0.95-1.00	0.054

*Abbreviations:* GFR : glomerular filtration rate. IVC : inferior vena cava. LV : left ventricle. LVEF: left ventricular ejection fraction. LVEDV : left ventricular end diastole volume. LGE: late gadolinium enhancement. PAPS : systolic pulmonary artery pressure. RV : right ventricle. RVEF: right ventricular ejection fraction. RV-PA : right ventricular-pulmonary artery. TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion

Supplementary data, Benchekroun et al.

**eMethod 1. Updated Lake Louise criteria 2018 [23].**

**eTable 1. In-hospital outcome detailed.**

**eTable 2. Characteristics of the patients included according to the presence of the in-hospital outcome.**

**eTable 3. Out-of-hospital outcome detailed.**

**eTable 4. Characteristics of the patients included according to the presence of the out-of-hospital outcome.**

## **eMethod 1. Updated Lake Louise criteria 2018 [23].**

According to the updated Lake Louise criteria, diagnosis of acute myocarditis can be made if there are two main criteria : one edema-sensitive CMR (T2-weighted images or T2 mapping) with at least 1 additional T1-based tissue characterization technique.

In this “2 out of 2” approach, the main criteria are:

- Myocardial edema, which can be assessed by : Regional high T2 SI *or* Global T2 SI ratio  $\geq 2.0$  in T2W CMR images *or* Regional or global increase of myocardial T2 relaxation time.
- Non-ischemic myocardial injury, which can be assessed by : Regional or global increase of native myocardial T1 relaxation time or ECV *or* Areas with high SI in a nonischemic distribution pattern in LGE images.

Moreover, there are supportive criteria that can be used to support the diagnosis.

- Pericarditis, assessed by : Pericardial effusion in cine CMR images *or* High signal intensity of the pericardium in LGE images, T1-mapping or T2-mapping *or* T1 mapping or T2 mapping.
- Systolic LV dysfunction, assessed by systolic LV wall motion abnormality in cine CMR images.

**eTable 1. In-hospital outcome detailed.**

In-hospital outcome occurred in 33 (10.1%) patients:

	Number of patients
All-cause death or resuscitated cardiac arrest	0 patient
Acute heart failure	25 patients received IV loops diuretics
Cardiogenic shock (requiring short-term mechanical circulatory support or not)	3 intra-aortic balloon pumps, 11 intubated patients, 16 patients received amines (Dobutamine or Noradrenaline).
Ventricular arrhythmia	34 patients (sustained or non-sustained ventricular tachycardia)
Complete atrioventricular block	0 patients
Urgent long-term mechanical circulatory support and heart transplantation	0 patients

**eTable 2. Characteristics of the patients included according to the presence of the in-hospital outcome.**

	Outcome -, n=292	Outcome +, n=33	p value
<b>Demographic</b>			
Male, n (%)	233 (80)	20 (61)	<b>0.012</b>
Age, yo	30 (23 - 45)	42 (34 - 55)	<b>0.002</b>
Length of in-hospital stay (days)	3 (2 - 5)	7.5 (4-13.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Symptoms, n(%)</b>			
Dyspnea	39 (13)	17 (53)	<b>&lt;0.001</b>
Chest pain	265 (91)	19 (58)	<b>&lt;0.001</b>
Lypothymia/syncope	12 (4.2)	4 (12)	0.069
Flu-like syndrome	61 (21)	9 (27)	0.4
Previous myocarditis	22 (7.5)	0 (0)	0.15
Recent vaccination	9 (3.1)	0 (0)	0.6
<b>Comorbidities</b>			
Previous myocarditis	22 (7.5)	0 (0)	0.15
Previous pericarditis	11 (3.8)	0 (0)	0.6
Auto-immune disease	14 (4.8)	3 (9.1)	0.4
Hypertension	22 (7.5)	5 (15)	0.2
Dyslipidemia	19 (6.5)	2 (6.1)	>0.9
Cardiovascular heredity	22 (7.5)	3 (9.1)	0.7
Sleep apnea syndrome	1 (0.3)	3 (9.1)	0.7
Diabetes mellitus	10 (3.4)	3 (9.1)	0.12
Previous ACS	2 (0.7)	0 (0)	>0.9
Known cardiomyopathy	2 (0.7)	0 (0)	>0.9
COPD	0 (0)	2 (6.1)	0.01
History of Cancer	10 (3.4)	5 (15)	0.018
Recent vaccination	9 (3.1)	0 (0)	0.6
<b>Clinical findings at admission</b>			
Mean blood pressure, mmHg	93 (84 - 102)	88 (77 - 97)	0.059
Fever > 38,3°C, n (%)	29 (9.9)	11 (33)	<b>&lt;0.001</b>
Heart rate, bpm	80 (69 - 93)	96 (82 - 113)	<b>&lt;0.001</b>
Killip class ≥2, n(%)	0 (0)	16 (48)	<b>&lt;0.001</b>
Glasgow score <15, n (%)	1 (0.3)	3 (9)	<b>0.007</b>
COVID test positive at admission, n (%)	9 (3.4)	1 (3.7)	0.052
Confusion, n (%)	1 (0.3)	4 (12)	<b>&lt;0.001</b>
Cold endings, marbling, n (%)	1 (0.3)	5 (15)	<b>&lt;0.001</b>
Oliguria, n (%)	1 (0.3)	5 (15)	<b>&lt;0.001</b>
Intra-hospital ventricular arrhythmias, n(%)	18 (6.2)	10 (30)	<b>&lt;0.001</b>
Intra-hospital supra-ventricular arrhythmias, n(%)	5 (1.7)	5 (15.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>ECG, n (%)</b>			
Sinus rythm	284 (99)	30 (91)	<b>0.016</b>
ST-segment elevation	122 (43)	12 (38)	0.6
ST-segment depression	18 (6.3)	4 (12)	0.3
Conduction disorders	8 (2.8)	0 (0)	>0.9
Left bundle branche block	9 (3.2)	2 (6.8)	0.1
<b>Biomarkers</b>			
Troponine T at admission, ng/L	336 (84 - 1661)	566 (66 - 1578)	0.6
CRP at admission, mg/L	21 (5 - 58)	58 (15 - 176)	<b>0.012</b>
Neutrophils admission, UI/L	6 (4-10)	11 (7-17)	<b>0.003</b>
ASAT admission (UI/L)	41 (28 - 73)	67 (38 - 122)	<b>0.002</b>
<b>Echocardiography</b>			
Normal TTE	150 (52)	9 (27)	<b>0.007</b>
LVEF (%)	60 (55 - 63)	50 (35 - 60)	<b>&lt;0.001</b>
RV dilatation, n (%)	9 (3.2)	3 (10)	0.093
TAPSE, mm	23 (19.9 - 26)	20.7 (18.1 - 22.8)	<b>0.002</b>
TR peak velocity, m/s	2.2 (2 - 2.45)	2.29 (2.18 - 2.42)	0.4
PAPs, mmHg	25 (25 - 25)	25 (25-28)	<b>0.008</b>
TAPSE/sPAP, mm/mmHg	0.92 (0.78 - 1.07)	0.77 (0.53 - 0.90)	<b>&lt;0.001</b>



Inferior vena cava, n(%)			
Dilated and non compliant	1 (0.4)	4 (13)	<b>&lt;0.001</b>
Non dilated and compliant	241 (95)	22 (73)	
Pericardial effusion	45 (17)	14 (42)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cardiac MRI</b>			
LV dysfunction, n (%)	49 (17)	14 (44)	<b>&lt;0.001</b>
LVEDV, (ml/m <sup>2</sup> )	84 (74 - 95)	78 (72 - 96)	0.4
LV mass, g/m <sup>2</sup>	72 (61 - 82)	72 (62 - 85)	0.6
RV Dysfunction, n (%)	55 (19)	11 (33)	0.05
RV Dilatation or dysfunction, n (%)	127 (43)	19 (58)	0.12
RVEDV, (ml/m <sup>2</sup> )	81 (69 - 94)	74 (66 - 89)	0.4
RVSV (ml/m <sup>2</sup> )	60 (49 - 70)	55 (44 - 61)	<b>0.049</b>
RV-PA uncoupling, n(%)	83 (29)	19 (58)	<b>0.001</b>
LGE pattern, n (%)			
intra-myocardial	15 (5.8)	4 (15)	0.079
subepicardial	226 (88)	23 (85)	
transmural	17 (6.6)	0 (0)	
LGE anterior, n (%)	49 (18)	13 (43)	<b>0.001</b>
LGE lateral, n (%)	213 (76)	25 (81)	0.6
Number of edematous segments, n (%)	3 (1-5)	8 (5 - 17)	<b>0.002</b>
RV Dilatation or dysfunction or RV-PA uncoupling, n(%)	135 (46)	21 (64)	0.058
T2, ms	57 (54 - 60)	60 (55 - 62)	0.4
T1 pre-gadolinium, ms	1115 (1071-1184)	1143 (1123 - 1152)	0.2

Results are n(%) or median (Q1-Q3) when appropriate.

**Abbreviations:** ACE inhibitors : angiotensin-converting enzyme inhibitors. ACS : acute coronary syndrome. BMI : body mass index. COPD : chronic obstructive pulmonary disease. Coronary CT : coronary computed tomography. ENT-syndrome: ear nose throat syndrome. ICCU : intensive cardiac care unit. LA : left atrial. LVEF: left ventricular ejection fraction. LVEDV : left ventricular end diastole volume. LGE: late gadolinium enhancement. PAPS : systolic pulmonary artery pressure. RVEF: right ventricular ejection fraction. RVEDV: right ventricular end diastole volume. RVSV: right ventricular stroke volume. TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion. TTE : transthoracic echocardiography. TR peak velocity : tricuspid regurgitation peak velocity.

**eTable 3. Out-of-hospital outcome detailed.**

The out-of-hospital outcome occurred in 24 (7.9%) of the study population.

	Number of patients
All-cause death or resuscitated cardiac arrest	6 patients
Hospitalization for recurrent AM	15 patients
Hospitalization for Acute heart failure	8 patients
Cardiogenic shock	0 patient
Ventricular arrhythmia	15 patients
Complete atrioventricular block	0 patient
Urgent long-term mechanical circulatory support or heart transplantation	1 heart transplantation

**eTable 4. Characteristics of the patients included according to the presence of the out-of-hospital outcome.**

	<b>Outcome - = 302</b>	<b>Outcome + = 24</b>	<b>p value</b>
<b>Demographic</b>			
Male, n(%)	238 (79)	16 (67)	0.2
Age, yo	30 (23 - 45)	40 (26 - 56)	0.068
<b>Length of in-hospital stay, days</b>	<b>3 (2 - 5)</b>	<b>6 (4 - 9)</b>	<b>0.002</b>
<b>Symptoms, n(%)</b>			
Dyspnea	52 (17)	5 (22)	0.6
NYHA class > 1	41 (13.8)	5 (21.2)	<b>0.026</b>
Chest pain	270 (90)	15 (62)	<b>&lt;0.001</b>
Lypothymia/syncope	10 (3.3)	6 (25)	<b>&lt;0.001</b>
Flu-like syndrome	69 (23)	1 (4.2)	0.11
<b>Comorbidities, n(%)</b>			
Previous myocarditis	18 (6)	4 (17)	0.067
COPD	2 (0.7)	0 (0)	>0.9
Recent vaccination	7 (2.3)	2 (8.3)	0.14
Known LV dysfunction	1 (0.3)	3 (12)	<b>0.001</b>
<b>Clinical findings at admission</b>			
Heart rate, bpm	80 (70 - 94)	80 (74 - 105)	0.5
Killip class ≥2, n(%)	13 (4.3)	3 (12.5)	0.11
Glasgow score <15, n (%)	1 (0.3)	3 (12)	<b>&lt;0.001</b>
COVID test positive, n(%)	9 (3.3)	1 (4.8)	0.8
Confusion, n (%)	2 (0.7)	3 (12)	<b>0.003</b>
Cold ends, marbling, n(%)	5 (1.7)	1 (4.2)	0.4
Oliguria, n (%)	4 (1.3)	2 (8.3)	0.065
Heart failure signs, n (%)			
Cardiogenic shock	3 (1)	0 (0)	0.12
Right heart failure	2 (0.7)	0 (0)	
Left heart failure	11 (3.7)	2 (8.3)	
Global heart failure	2 (0.7)	1 (4.2)	
Intra-hospital ventricular arrhythmias, n(%)	13 (4.3)	7 (29.3)	<b>&lt;0.001</b>
Intra-hospital supra-ventricular arrhythmias, n(%)	7 (2.4)	3 (12)	<b>0.033</b>
<b>ECG, n (%)</b>			
Normal ECG	83 (28)	6 (25)	0.7
ST-segment elevation	129 (44)	5 (21)	<b>0.028</b>
Conduction disorders	8 (2.7)	0 (0)	>0.9
<b>Biomarkers</b>			
Troponine T at admission, ng/L	390 (89 - 1754)	242 (44 - 1068)	0.2
CRP at admission, mg/L	23 (5 - 79)	5 (5 - 37)	<b>0.034</b>
Neutrophiles admission, UI/L	6 (4 - 11)	7 (5 - 14)	0.3
ASAT, UI/L	44 (28 - 74)	53 (31 - 144)	0.12
<b>Echocardiography</b>			
Normal TTE, n (%)	151 (51)	8 (33)	0.1
LVEF (%)	59 (54 - 63)	54 (45 - 65)	0.3
Maximum LV thickness, mm	9 (8 - 10)	10 (9-10.5)	0.4
VHD ≥ grade 2, n (%)	6 (2.1)	4 (19)	<b>0.001</b>
RV dilatation, n (%)	9 (3.2)	3 (13)	0.051
TAPSE, mm	23 (19.8 - 26)	23 (17.1 - 26)	0.5
TR peak velocity, m/s	2.2 (2 - 2.45)	2.35 (2.22 - 2.47)	0.5
sPAP, mmHg	25 (25 - 25)	25 (25 - 26.5)	0.053
TAPSE/sPAP, mm/mmHg	0.92 (0.77 - 1.06)	0.92 (0.54 - 1.02)	0.2
Dilated and non compliant IVC, n (%)	5 (1.9)	0 (0)	>0.9
<b>MRI</b>			
LV dysfunction, n (%)	53 (18)	11 (50)	<b>0.001</b>
LVEDV, mL	83 (74 - 94)	86 (72 - 106)	<b>0.6</b>
RV dysfunction, n(%)	55 (18)	11 (46)	<b>0.003</b>
RV dilatation or dysfunction, n (%)	133 (44)	13 (54)	0.3
RVEF, %	50 (45 - 55)	46 (29 - 50)	<b>0.005</b>
RVEDV, mL/m <sup>2</sup>	81 (69 - 93)	80 (68 - 95)	0.6
RVEDV, mL	150 (126 - 179)	155 (122 - 192)	>0.9

RV stroke volume, mL/m <sup>2</sup>	60 (49 – 69)	53 (45 – 63)	0.2
ESV/SV	0.69 (0.59 – 0.80)	0.75 (0.64 – 1.16)	<b>0.044</b>
RV-PA uncoupling, n(%)	92 (31)	10 (43)	0.2
LGE anterior, n (%)	55 (20)	8 (33)	0.12
LGE inferior, n (%)	164 (58)	12 (50)	0.4
Number of edematous segments, n (%)	3 (1 - 5)	6 (1.5 - 9.5)	0.4
RV Dilatation or dysfunction or RV-PA uncoupling, n (%)	142 (47)	14 (58)	0.3
T2, ms	57 (54 - 62)	58 (57 - 59)	0.9
T1 pre-gadolinium, ms	1116 (1080 - 1168)	1175 (1150 - 1220)	<b>0.046</b>
<b>Treatment at discharge, n(%)</b>			
Beta blockers	272 (90)	19 (83)	0.3
ACE inhibitors	164 (55)	12 (52)	0.8
Aspirin in anti-inflammatory dose	111 (37)	5 (21)	0.11

*Results are n(%) or median (Q1-Q3) when appropriate.*

**Abbreviations:** ACE inhibitors : angiotensin-converting enzyme inhibitors. ACS : acute coronary syndrome. BMI : body mass index. COPD : chronic obstructive pulmonary disease. Coronary CT : coronary computed tomography. ENT-syndrome: ear nose throat syndrome. ICCU : intensive cardiac care unit. LA : left atrial. LVEF: left ventricular ejection fraction. LVEDV : left ventricular end diastole volume. LGE: late gadolinium enhancement. PAPS : systolic pulmonary artery pressure. RVEF: right ventricular ejection fraction. RVEDV: right ventricular end diastole volume. RVSV: right ventricular stroke volume. TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion. TTE : transthoracic echocardiography. TR peak velocity : tricuspid regurgitation peak velocity.

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Although several prognostic factors related to left ventricular (LV) damage have been identified in acute myocarditis (AM), right ventricular (RV) dysfunction and RV to pulmonary coupling in AM field remain understudied.

**AIMS.** To assess the prevalence RV involvement using a multiparametric approach with CMR as well as its prognostic value in AM.

**METHODS.** This retrospective study included 326 patients diagnosed with AM at Rouen University Hospital and Lariboisière Hospital (AP-HP, Paris) between 2012-2022, confirmed by CMR according to Lake Louise Criteria. The primary outcome was the prevalence of RV impairment, assessed by either RV dysfunction (RVEF < 42% in men and <46% in women), RV dilatation (RVEDV >53 mL/m<sup>2</sup> in men or >48 mL/m<sup>2</sup> in women) or dysfunction, RV-PA uncoupling (ESV/SV >1 in CMR or TAPSE/sPAP <0.55 mm/mmHg using echo), or RV dilatation or dysfunction or RV-PA uncoupling. The secondary outcome was its prognostic impact on in-hospital and out-of-hospital major adverse cardiac events (MACEs).

**Results.** RV impairment was observed in 47.8% of the study population: 20.2% exhibited RV dysfunction, 44.8% showed either dilatation or dysfunction, and 32.3% had with RV-PA uncoupling. The overlap between patients with both RV and left ventricular dysfunction was present in a minority of cases (31/130, 24%). In univariable analysis, RV-PA uncoupling, using either CMR or echocardiography, was associated with in-hospital events even after adjustment with clinical parameters ( $p < 0.01$ ) and with a trend for the independent association in multivariable analysis in an imaging model. RV-PA uncoupling and RV dysfunction remained associated with out-of-hospital event after adjustment, including LV imaging parameters ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** In patients with AM confirmed by CMR, RV impairment was observed in about half patients with low overlap between right and left dysfunction. Our results also suggest the in and out-of-hospital prognostic value of RV impairment in the field of AM, indicating to also consider this parameter for risk stratification.