

Quand rechercher une atteinte myocardique biologique dans un syndrome viral ?

RÉSUMÉ : Au cours d'un syndrome viral, une élévation des marqueurs de souffrance myocytaire, notamment de la troponine, évoque le diagnostic de myocardite. Grâce à l'utilisation de ce biomarqueur, le nombre de myocardites diagnostiquées a considérablement augmenté.

Malgré le caractère protéiforme du tableau clinique des myocardites, ce dosage de la troponine ne doit pas être demandé systématiquement, mais en présence d'une douleur thoracique, de signe d'insuffisance cardiaque, de palpitation ou d'une syncope.

En cas d'élévation de la troponine, en raison du risque de mort subite au cours des myocardites, une hospitalisation s'impose pour établir une surveillance continue de l'électrocardiogramme.



→ **M. GALINIER^{1,2}, O. LAIREZ^{1,2}, J. RONCALLI^{1,2}, A. PATHAK^{1,2}, C. BIENDEL¹, M. ELBAZ^{1,2}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² Inserm, U858, TOULOUSE.

La pandémie de grippe A H1N1 doit nous sensibiliser à rechercher une atteinte myocardique au cours des syndromes viraux. En effet, les myocardites sont des maladies potentiellement mortelles, soit par troubles du rythme, arythmies ventriculaires et troubles de la conduction pouvant être à l'origine d'une mort subite survenant au repos ou au cours d'un exercice physique [1, 2], soit par choc cardiogénique [3].

Or, quelle que soit leur gravité initiale, passé le cap aigu, les myocardites virales sont susceptibles de guérir sans séquelles [4], bien qu'elles puissent également évoluer vers un tableau de cardiomyopathie dilatée.

Au stade aigu, elles nécessitent des précautions particulières, notamment d'éviter les efforts physiques et de ne pas utiliser les anti-inflammatoires, la corticothérapie et les immunosuppresseurs au stade de répllication virale [5, 6]. Quant aux thérapeuti-

ques antivirales, elles restent en cours d'évaluation.

Le diagnostic est donc particulièrement important, comprenant deux étapes [5, 7]. Une étape de présomption qui est avant tout biologique, le dosage des marqueurs de souffrance myocytaire, notamment la troponine, ayant transformé le visage même de la maladie, révélant sa fréquence, longtemps sous-estimée, et permettant son diagnostic précoce à un stade souvent cliniquement peu parlant. Cependant, comme tout test biologique, l'interprétation du dosage de la troponine nécessite une confrontation avec les données cliniques, pour ne pas aboutir par excès au diagnostic de myocardite.

Une étape de certitude qui fait de plus en plus appel à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, permettant d'accéder à l'état structurel du myocarde, bien que l'examen de référence reste l'étude anatomopathologique du myocarde, obtenu à partir de

REVUES GÉNÉRALES

Myocardites

biopsie myocardique, qui peut, grâce aux techniques biologiques, mettre en évidence l'agent viral.

Diagnostic clinique

Devant un syndrome viral, une atteinte myocardique biologique doit être recherchée en présence de signes cliniques, radiologiques ou électrocardiographiques amenant à suspecter une atteinte cardiaque, en se rappelant que **la présentation clinique et l'évolution des myocardites sont très variables d'un patient à l'autre**, expliquant qu'on a longtemps sous-évalué la prévalence de cette affection. Un dosage systématique de la troponine ne reposerait cependant sur aucune donnée scientifique, serait coûteux et non rentable, comme le suggère une étude n'ayant retrouvé aucune élévation de la troponine chez 152 patients présentant une infection virale à influenza [8].

La **douleur thoracique** est le signe fonctionnel le plus fréquent au cours des myocardites, les caractéristiques des précordialgies n'ont rien de spécifique, pouvant prendre le masque d'un syndrome coronarien aigu ou d'une péricardite aiguë avec laquelle elle est fréquemment associée. **L'insuffisance cardiaque aiguë fébrile** est un tableau hautement évocateur, pouvant rapidement évoluer dans les formes fulminantes vers un état de choc cardiogénique, cependant, l'insuffisance cardiaque peut également être d'apparition plus progressive. Des palpitations, une syncope, une embolie artérielle sont plus rarement au devant de la scène. L'existence à l'examen clinique d'une tachycardie non proportionnelle au degré d'hyperthermie, d'un bruit de galop ou d'un frottement péricardique sont évocateurs, comme des signes d'insuffisance cardiaque, râles crépitants bilatéraux, turgescence jugulaire,

hépatomégalie sensible, œdèmes déclives ou signes de choc. Néanmoins, **un examen physique normal n'exclut pas le diagnostic**, car les myocardites sont volontiers infracliniques, susceptibles de se révéler quelques semaines ou mois après l'épisode viral initial, prenant alors le masque d'une cardiomyopathie dilatée en apparence idiopathique.

Les examens complémentaires

Sur une radiographie thoracique, réalisée à la recherche de la pneumopathie virale, la mise en évidence d'une cardiomégalie secondaire à l'atteinte myocardique ou péricardique, ou de signes de stase pulmonaire, amènent à suspecter l'atteinte cardiaque. L'existence à l'électrocardiogramme d'un allongement de l'espace PR, d'anomalies diffuses de la repolarisation ventriculaire intéressant le segment ST et/ou l'onde T ou d'un sous-décalage du segment PQ en cas de myopéricardite sont fréquents. Cependant, au cours d'un syndrome viral, à la différence des syndromes coronariens aigus, cet examen fondamental est en fait souvent réalisé après le dosage de la troponine. L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique, avec élévation de la protéine C réactive, associée à ces signes d'atteinte cardiaque, si elle renforce la suspicion de myocardite, n'est pas spécifique d'une atteinte cardiaque au cours d'un syndrome viral.

La recherche d'une atteinte myocardique biologique au cours d'un syndrome viral est dominée, mais ne se limite pas, au dosage de la troponine I ou T qui est le plus performant des marqueurs de souffrance myocytaires [9-11], cette protéine spécifique des cardiomyocytes s'élevant plus fréquemment que la créatine kinase (CK) et son isoforme CK-MB [12]. Dans les myocardites, l'élévation de la troponine

reste quantitativement limitée, avec une cinétique le plus souvent en plateau sur plusieurs jours, différente de celle en pic des syndromes coronariens aigus [13].

Dans les travaux expérimentaux, au cours des myocardites virales murines l'élévation de la troponine précède l'apparition d'une inflammation myocardique [14]. Bien qu'une corrélation ait pu être établie entre les concentrations plasmatiques en troponine et l'extension de l'inflammation myocardique [15], la valeur du taux initial de troponine n'est pas corrélée positivement à un mauvais pronostic au cours des myocardites fulminantes [16]. Les seuils diagnostiques utilisés sont ceux des syndromes coronariens aigus, correspondant à la valeur du 99^e percentile d'une population de référence (0,04 ng/mL en règle). Cependant, la sensibilité de la troponine explique qu'elle soit fréquemment élevée au cours des péricardites où le processus inflammatoire peut atteindre l'épicarde et de nombreux cliniciens exigent alors une élévation supérieure à 1 ng/mL avant de parler de myopéricardite.

A l'opposé, **un dosage de la troponine négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic de myocardite** [7]. La troponine I aurait ainsi une haute spécificité (89 %) mais une sensibilité limitée (34 %) pour le diagnostic de myocardite [15]. L'avènement du dosage de la troponine hypersensible améliorera probablement la sensibilité de la méthode au détriment de sa spécificité et paraît plus intéressant que les autres nouveaux biomarqueurs cardiaques comme la "heart fatty acid binding protein".

Cependant, au niveau cardiaque, les infections virales ne se limitent pas à pouvoir générer des myocardites, elles peuvent également, notamment le virus influenza de la grippe saisonnière, majorer le risque de survenue

d'un infarctus du myocarde par un effet sur l'inflammation et la coagulation au niveau des plaques d'athérosclérose vulnérables [17]. L'intérêt du dosage des peptides natriurétiques de type B, en dehors des cas d'insuffisance cardiaque associée, reste en cours d'évaluation, des études expérimentales ayant démontré son élévation au cours des myocardites auto-immunes murines [18] et l'activation de son expression myocardique dans des biopsies myocardiques de patients atteints de myocardites [19]. Quant aux auto-anticorps circulants anti-cardiomyocytaires (anticorps antisarcolemmes, antimyolemmes, antifibrillaires, antimyosines), ils sont rarement dosés à la phase aiguë des myocardites virales, bien que celles-ci puissent secondairement être à l'origine d'un processus d'auto-immunité. Enfin, certains marqueurs biologiques, comme l'interleukine-10, pourraient posséder une valeur pronostique [20].

Au décours d'un syndrome viral où la pratique d'activités sportives doit être interdite en cas de fièvre et d'infection respiratoire symptomatique, la mise en évidence d'une atteinte myocardique biologique doit conduire à **une hospitalisation en urgence**, quel que soit le tableau clinique, pour mettre en œuvre une surveillance électrocardiographique continue en raison du risque de troubles du rythme.

L'échocardiographie, bien qu'il n'existe pas d'anomalie spécifique de myocardite à cet examen, permet alors d'authentifier l'atteinte myocardique, l'hypocinésie ventriculaire pouvant être diffuse ou segmentaire, comme dans une cardiopathie ischémique, de quantifier l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche et de suivre son évolution, d'apprécier l'état des pressions de remplissage et de rechercher un épanchement péricardique associé.

Cet examen ne renseigne cependant pas sur le processus inflammatoire, simplement suspecté en cas de constatation de parois ventriculaires gauches épaissies de manière diffuse ou localisée, et le diagnostic devra alors être confirmé ou infirmé par la réalisation **d'une imagerie par résonance magnétique nucléaire cardiaque dont certains aspects sont pathognomoniques** [7]. L'inflammation myocardique avec œdème induit en effet une intensité anormale du signal en mode T2 et l'analyse des séquences tardives après injection de gadolinium permet d'isoler des zones de défaut de clairance du produit de contraste (rehaussement tardif), correspondant en phase aiguë à des zones d'inflammation avec œdème et en phase chronique à des zones de fibrose, de localisation préférentiellement sous-épicaudique ou médiane intramyocardique, non systématisées, au cours des myocardites [21, 22]. L'absence d'anomalie à cet examen au cours d'authentiques myocardites et surtout son manque de disponibilité expliquent le recours encore trop fréquent à la pratique d'une coronarographie ou d'un coroscanner pour éliminer une pathologie ischémique.

Le diagnostic de myocardite se fait alors par exclusion en l'absence de preuves anatomopathologiques. En effet, la réalisation d'une **biopsie myocardique**, dont le choix du site peut être guidé par l'IRM, ne se justifie que dans les formes graves, même s'il s'agit de l'examen de référence, l'existence d'un infiltrat inflammatoire, essentiellement lymphocytaire, le plus souvent associé à une nécrose myocytaire étant théoriquement nécessaire pour affirmer le diagnostic [23]. L'examen anatomopathologique des fragments de la biopsie permet une orientation étiologique selon le type d'infiltrat, qui au cours des myocardites virales est en règle lymphocytaire. Les techniques de biologie moléculaire, hybridation et surtout amplification enzymatique

dite *polymerase chain reaction* (PCR), peuvent mettre en évidence l'agent viral en cause.

Parallèlement, le **virus doit être recherché** au niveau des voies aériennes supérieures, bien que lorsque la symptomatologie cardiaque apparaît il a en règle générale déjà disparu, et un titrage des anticorps neutralisants réalisé. La présence d'IgM ou une multiplication par quatre ou plus du titre d'anticorps à deux tests successifs prélevés à 2 ou 3 semaines d'intervalle sont indicatives d'une infection récente, alors qu'un titre élevé n'a aucune signification, car

POINTS FORTS

La pandémie de grippe A H1N1 doit nous sensibiliser à rechercher une atteinte myocardique au cours des syndromes viraux.

Le tableau clinique des myocardites virales est protéiforme.

Un dosage de la troponine doit être demandé au cours d'un syndrome viral chez un patient présentant une douleur thoracique, des signes d'insuffisance cardiaque, des palpitations ou une syncope.

Si la troponine est élevée, en raison du risque de mort subite au cours des myocardites, une hospitalisation s'impose où seront réalisés une échocardiographie et une imagerie par résonance magnétique cardiaque.

Grâce à l'utilisation de ce biomarqueur le nombre de myocardites diagnostiquées a considérablement augmenté.

un anticorps neutralisant peut persister toute la vie. Les agents viraux les plus fréquemment en cause sont, par ordre de fréquence décroissante: entérovirus (notamment les coxsackie-virus), adénovirus, parvovirus, virus influenza, herpès virus, cytomégalovirus, VIH, Epstein-Barr virus, virus de l'hépatite C... [24].

Conclusion

Aujourd'hui, avec la biologie et l'imagerie par résonance magnétique, nous possédons des outils diagnostiques performants et non invasifs pour diagnostiquer une atteinte myocardique au cours d'un syndrome viral. Ainsi, dans une série de 60 patients hospitalisés pour douleur thoracique avec élévation de la troponine sans lésion coronarienne à la coronarographie, l'IRM conduit à retenir le diagnostic de myocardite dans 50 % des cas [25].

Le nombre des myocardites diagnostiquées a ainsi considérablement augmenté. Cependant, aucun marqueur biologique n'ayant une valeur prédictive positive ou négative de 100 %, il faut raison garder et ne mettre en route la machinerie diagnostique qu'à bon escient. Ainsi, il est hors de question de demander systématiquement un dosage de la troponine devant tout syndrome viral. La clinique doit rester notre guide tant pour justifier la réalisation d'un examen biologique que pour l'interpréter.

Bibliographie

1. MAHE I, LACROIX D, KOUAKAM C, KACET S. Ventricular tachycardia revealing viral myocarditis. *Presse Med*, 1998; 27: 1947-58.
2. LOIRE R, RABIB A. Mort subite cardiaque inattendue. Bilan de 1000 autopsies. *Arch Mal Cœur*, 1996; 89: 13-8.
3. BURKE AP, FARB A, VIRMANI R, GOODIN J *et al*. Sports related and non sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am Heart J*, 1991; 121: 568-75.
4. HOUEL R, VERMES E, TIXIER DB *et al*. Myocardial recovery after mechanical support for acute myocarditis: is sustained recovery predictable? *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 2177-80.
5. MC CARTHY RE, BOEHMER JP, HRUBAN RH *et al*. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non fulminant) myocarditis. *N Engl J Med*, 2000; 342: 690-5.
6. FRUSTACI A, CHIMENTI C, CALABRESE F *et al*. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*, 2003; 107: 857-63.
7. COOPER LT. Myocarditis. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1526-38.
8. GRAVES K, OSFORD JX, PRICE CP *et al*. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurements of cardiac troponin I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 165-8.
9. KARIJALAINEN J, HEIKKILÄ J. Incidence of three presentation of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J*, 1999; 20: 1120-25.
10. SMITH SC, LADENSON JH, MASON JW *et al*. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis experimental and clinical correlates. *Circulation*, 1997; 95: 163-8.
11. MAHAJAN N, MEHTA Y, ROSE M *et al*. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2006; 111: 442-9.
12. LAUER B, NIEDERAU C, KULH U *et al*. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1354-9.
13. MAHAJAN N, MEHTA Y, ROSE M *et al*. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2006; 111: 442-9.
14. LIM BK, SHIN JO, CHOE SC *et al*. Myocardial injury occurs earlier than myocardial inflammation in acute experimental viral myocarditis. *Exp Mol Med*, 2005; 37: 51-7.
15. SMITH SC, LADENSON JH, MASON JW *et al*. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*, 1997; 95: 163-8.
16. FREIXA X, SIONIS A, CASTEL A *et al*. Low troponin I levels on admission are associated with worse prognosis in patients with fulminant myocarditis. *Transplant Proc*, 2009; 41: 2234-6.
17. WARREN-GASH C, SMEETH L, HAYWARD AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2009; 9: 601-10.
18. DE BOLD AJ. Cardiac natriuretic peptides gene expression and secretion in inflammation. *J Invest Med*, 2009; 57: 29-32.
19. TAKEMURA G, FUJIWARA H, TAKATSU Y *et al*. Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in patients with myocarditis. *Int J Cardiol*, 1995; 52: 213-22.
20. NISHII M, INOMATA T, TAKEHANA H *et al*. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1292-7.
21. WYNNE J, BRAUNWALD E. The cardiomyopathies and myocarditis. In: Braunwald E, Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1997; pp. 1404-63.
22. ABDEL-ATY H, BOYE P, ZAGROSEK A *et al*. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 1815-22.
23. MAHRHOLDT H, WAGNER A, DELUIGI CC *et al*. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*, 2006; 114: 1581-90.
24. COOPER LT, BAUGHMAN KL, FELDMAN AM *et al*. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 3076-93.
25. ASSOMULL RG, LYNE JC, KEENAN N *et al*. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1242-9.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.