



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

FILIPPETTI LAURA

Le 16 octobre 2017

**STRATIFICATION DU RISQUE DES MYOCARDITES AIGUES NON SEVERES :
IMPACT DU REMODELAGE INVERSE ET DE LA DISTRIBUTION DE LA
FIBROSE**

Membres du Jury :

Président : Mr le Professeur Yves JUILLIERE

Juges : Mr le Professeur Pierre-Yves MARIE

Mr le Professeur Nicolas SADOUL

Mr le Docteur Olivier HUTTIN (Directeur de Thèse)

4 septembre 2017



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)
*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A mon Maître et Président du Jury, Monsieur le Pr Yves JUILLIERE

Professeur de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de ma thèse.

Je suis très heureuse de pouvoir continuer ma formation à vos côtés et j'espère garder votre confiance.

Je souhaite pouvoir encore bénéficier de vos enseignements.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Pr Nicolas SADOUL

Professeur de Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse.

J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de vos enseignements à la fois théoriques et très pratiques.

Je suis très fière de poursuivre ma formation à vos côtés et je ferai tout pour être à la hauteur.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Pr Pierre-Yves MARIE,

Professeur de Biophysique et Médecine nucléaire

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse.

Je vous remercie de votre disponibilité et de vos conseils avisés pour orienter ce travail.

L'étendue de vos connaissances dans l'imagerie fonctionnelle cardiaque force mon admiration.

Je suis honorée de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Dr Olivier HUTTIN

Docteur Cardiologie et Maladies Vasculaires

Je suis heureuse, Olivier, d'avoir réalisé ce travail avec toi.

Ton aide et ta contribution ont été précieuses.

Je suis fière de pouvoir intégrer l'équipe d'imagerie et de poursuivre ma formation à tes côtés.

A tous les médecins ayant participé à ma formation :

- Pour mes premiers pas en cardiologie à Thionville, merci aux Dr ALDAOUD, Dr HALALCHI, Dr PREISS. Vous faites un travail formidable et vous m'avez donné l'envie de m'engager pour une médecine humaine, proche des patients.
- Messieurs les Pr ALIOT, Pr DE CHILLOU, Pr CAMENZIND, Pr ZANNAD, Mesdames les Dr SELTON-SUTY, Dr MAGNING-POULL, Dr BREMBILLA PERROT, Messieurs les Dr OLIVIER, Dr SELLAL, Dr LEMOINE, Dr GIRERD, Dr BLANGY, Dr POPOVIC, Dr FREISZ, Dr SCHWARTZ, Dr DJABALLAH, Dr MOULIN. Vous m'avez donné toutes les armes pour avancer et progresser toujours.
- Merci aux Dr KHALIFE, Dr YASSINE, Dr BOURSIER, Dr VALLA, Dr TZINSILIA, Dr ZANNAD, Dr BERTRAND, Dr ZANUTTO, Dr HELIOT, Dr LARMINAUX, Dr BENICHOU et Dr BAYRAD pour leurs enseignements au CHR de Mercy. Toujours bienveillants, vous m'avez appris à prendre des initiatives et à devenir plus autonome.
- Merci aux Pr WAHL, Pr ZUILY, Dr RISSE et Dr MOHAMMED pour avoir aiguisé ma curiosité et m'avoir enseigné la rigueur du raisonnement médical.

A tous mes chefs de clinique : Samuel, Fabien, Julie, Vladimir, Ronan, Sylvain. Merci pour votre bienveillance, vos attentions au quotidien, votre soutien dans les moments difficiles et vos enseignements tout au long de mon internat. Damien, j'espère que ce travail ne sera pas « trop long » à ton goût. Charly, je te souhaite de vivre intensément ton année parisienne, mais de ne pas oublier tes collègues lorrains. Clément, merci pour tes relectures précieuses et tes remarques qui ont fait avancer ce travail.

A tous mes co-internes de Cardiologie : Mathieu (Becker dit Becki), Gauthier, Mathieu (Ruppel), Sarah (Pierre), Sarah (Dorlet), Mathieu (Bercker), Mathieu (Echivard), Selin, Jordan, Jérôme, Margaux, Jeanne, Fanny, Nathalie, Joseph, Antoine, Mathieu (Bizot), Nathalie (Noirclerc). Néfissa, ma co-interne de toujours qui est devenue une amie fidèle. Raphaël ou comment gérer l'USIC en duo.

A tous mes co-internes au-delà des frontières de la cardiologie : Fleur, Thomas (Busato), Marina, Fatima, Aurélien. Chaque rencontre a finalement donné lieu à une amitié solide et j'en suis très heureuse.

A toutes les équipes soignantes et non soignantes de jour et de nuit : Thomas, Lydie, Aurélie, Eloïse, Lucie du 4, Lucie du 3, Max, Pierre, Clémentine, Caroline, Emilie, Virginie, Léontine, Nadine, Marie Christine, Claude, Audrey, Aurélie, Salima, Magalie, Chantal, Catherine, Philippe (de Metz), Mme DIEZ, Mr ORTH...Vous faites un travail formidable et je vous admire beaucoup. Ayez confiance et défendez votre métier.

A mes amies et amis de toujours qui m'ont suivie et dont j'aimerais prendre plus soin : Florie, Rudy, Pierre, Justine, Estelle, Max, Alex, Mélanie, Charline, Elsa, Mélanie, Julia, Marie, Anne, Louis. Merci d'être toujours présents, merci aux fou rires, merci aux vacances ensemble ! **A ceux que je découvre** : Thomas (Moulinet), Charline, Sabine, Benjamin, Josepha, Sylvain.

A ma famille du pays haut,

- A mes parents, Joëlle et Serge, qui m'ont toujours soutenue, quel qu'étaient mes choix et qui ont été présents à toutes les étapes.
- A mon frère, Régis : tu peux préparer ma chambre d'ami, je n'ai plus d'excuses!
- A mes grands-parents Asma et Antoine, à Rosa et Jacki, qui, je suis sûre, auraient aimé être là.
- A mes tantes et mes oncles : Marie, Dina et Linda (les 3 redoutables), Albert, Gilles et Alain, Corinne et Nanou, Claire et Sylvère, Yolande et Olivier.
- A mes cousines et mes cousins : Arnaud et Sophie, Bruno, Corinne, Damien, Emeline et Quentin, Jordan et Sophie, Norma, Nadine, Pascal, Christophe, Didier et Marie-Rose : Aux repas tous ensemble, aux moments de joie!
- A ma filleule, Mahée.

A Julien, l'homme de l'ombre

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	16
I. DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE	17
II. RÔLE DE L'INFLAMMATION ET DE LA FIBROSE	19
III. LES OUTILS DIAGNOSTIQUES	21
IV. LES DIFFÉRENTS PROFILS DE RISQUE	23
V. MARQUEURS PRONOSTIQUES DES MYOCARDITES AIGUES	25
ARTICLE	28
ABSTRACT	29
INTRODUCTION	30
METHODS	31
<i>Study population</i>	31
<i>CMR analysis</i>	31
<i>Follow-up and Outcomes definition</i>	32
<i>Statistical analysis</i>	32
RESULTS	32
<i>Study population (Table 1 and 2)</i>	32
<i>Baseline CMR data (Table 3)</i>	33
<i>Predictor of cardiac imaging outcomes at follow-up (Table 4)</i>	33
<i>Predictors of primary clinical endpoint</i>	33
DISCUSSION	33
<i>Risk profiling of acute myocarditis in the early stages</i>	34
<i>Role of LV function and remodeling after acute myocarditis</i>	34
<i>Location and extent of myocardial fibrosis after acute myocarditis</i>	35
CLINICAL IMPLICATIONS	36
LIMITATIONS	36
CONCLUSION	36
REFERENCES.....	37
TABLES AND FIGURES.....	40
ABBREVIATIONS	46
DISCUSSION	48
IMPLICATIONS CLINIQUES	50
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	52

INTRODUCTION

La myocardite aigue (MA) représente un défi diagnostique et thérapeutique, car elle peut revêtir différents aspects et son histoire naturelle est très variable (1)(2). En effet, la MA peut évoluer vers une cardiopathie dilatée dans 10 à 40% des cas avec le risque d'insuffisance cardiaque et de transplantation cardiaque (3)(2). Aussi elle est une cause non négligeable de mort subite, surtout chez le sujet jeune (jusqu'à 12% des morts subites des jeunes <35ans (4)(5)(6), 0,17% des morts subites tout âge confondu dans l'état de Maryland aux Etats Unis (7)). Malgré une évolution initiale favorable, avec restauration d'une fonction cardiaque normale à la sortie de l'hôpital dans 40 à 50% des cas (8), des études récentes de suivi à moyen et long terme suggèrent qu'environ un tiers des patients rapporte des symptômes d'intolérance à l'effort, des myocardites et ou péricardites récidivantes ou développe une dysfonction diastolique (9)(10).

Il est donc certain que l'identification des patients à risque de complications, nécessitant un suivi rapproché et un traitement prolongé, est un enjeu crucial. De nombreuses études ont identifié des facteurs pronostiques en cas de myocardite modérée à sévère, mais il existe peu de données sur l'évolution à long terme des myocardites non sévères, que l'on rencontre majoritairement en pratique clinique (11). La divergence des recommandations européennes et américaines quant à leur prise en charge cristallise cette incertitude (1)(12)(11).

L'émergence de l'IRM cardiaque, comme examen de choix pour le diagnostic de MA, en particulier en cas de MA non sévère, apporte de nouvelles perspectives dans la stratification du risque. Notre étude a pour objectif, d'une part, de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques d'une large population présentant une MA non sévère et de suggérer de nouveaux paramètres discriminants afin de mieux sélectionner, en son sein, les patients à risque de complications.

I. DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

La MA est une maladie inflammatoire du myocarde, en réponse à un facteur extérieur ou endogène, le plus souvent une infection virale, mais aussi parasitaire (maladie de Chagas (13)) ou bactérienne (maladie de Lyme) (2). Les maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux systémique ou la sarcoidose, les hypersensibilités induites par les médicaments et la myocardite à cellules géantes en sont les autres causes. Les médicaments à l'origine d'une réaction immunitaire médiée par les éosinophiles compliquée d'atteinte cardiaque sont nombreux, mais le taux de MA secondaire reste faible. Le plus souvent, l'étiologie est inconnue (1). Son incidence est estimée à 22/100 000, mais est difficile à évaluer du fait de l'hétérogénéité de la pathologie (14). En effet, les manifestations cliniques sont très variables passant de la douleur thoracique modérée avec palpitations ou intense mimant un infarctus du myocarde, à la décompensation cardiaque en allant jusqu'au choc cardiogénique ou arrêt cardio-respiratoire sur fibrillation ventriculaire (3). Un syndrome infectieux précédant les symptômes est rapporté dans près de la moitié des cas (11). La MA touche plus fréquemment le sujet jeune.

La MA fulminante est une entité à part entière. Elle se caractérise par un tableau d'installation brutale associant fièvre, symptômes et défaillance hémodynamique sévère nécessitant une prise en charge spécialisée en réanimation. Le taux de mortalité à la phase initiale est de 20% mais le pronostic à long terme est bon avec 64% de survie (15).

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la MA ne sont pas encore complètement élucidés. Des hypothèses ont été proposées à partir des études histologiques dans le modèle de MA infectieuse lymphocytaire, qui est la plus fréquente en pratique (3)(2). Il existe plusieurs virus à tropisme cardiaque identifiés par PCR (polymerase chain reaction) sur biopsie cardiaque ou par test sérologique : Coxsackie virus, Adénovirus, H1N1 Influenza Virus, Hépatite C, Cytomégalovirus, Parvovirus B19, Herpès Virus HHV6 et Epstein-Barr virus (3). Les Adénovirus et Entérovirus ont longtemps été considérés comme les principaux virus impliqués dans les MA, car il existe un transporteur spécifique situé sur la membrane du cardiomyocyte permettant leur internalisation dans la cellule (CAR) (16). Toutefois, des travaux récents montrent que les deux virus les plus fréquemment retrouvés lors des analyses par PCR et hybridation in situ sur les biopsies myocardiques réalisées en cas de MA sont Parvovirus B19 et HHV6 (17).

Dans un premier temps, le virus s'introduit dans la cellule et entraîne l'apoptose cellulaires via la production d'interféron type I (16) ou directement en délivrant de molécules toxiques (ex de la maladie de Chagas (18)). Puis, après plusieurs heures voir jours, les réponses immunitaires innée et acquise se mettent en place, avec pour objectif l'élimination de l'agent infectieux. Ces deux premières phases sont à l'origine du remodelage précoce et de la dégradation de la fonction ventriculaire. Dans certain cas, les systèmes de régulation sont dépassés et peuvent conduire à une production accrue de

lymphocytes TCD4 et les lymphocytes B par la sécrétion de cytokines et l'exposition d'antigènes cachés au sein de la cellule cardiaque. Tous ces phénomènes entretiennent une réaction auto-immune entraînant ainsi une réaction inflammatoire permanente (19)(20). Certaines études ont même soulevé l'hypothèse d'une prédisposition génétique favorisant la synthèse d'auto-anticorps à visée cardiaque chez la souris (21)(22). Parfois, le virus peut persister au sein des cellules même sans se répliquer (23)(24)(25)(26). Dans les deux cas, il en résulte une inflammation persistante avec apoptose des cardiomyocytes ou altération de leur agencement (synthèse de de métalloprotéases par les cytokines avec dégradation de la matrice extra-cellulaire) avec remplacement du tissu par de la cicatrice fibreuse, étape ultime d'évolution vers une cardiomyopathie dilatée (CMD). Dans certains cas, ces trois phases peuvent se chevaucher, compliquant d'avantage le modèle (23).

II. RÔLE DE L'INFLAMMATION ET DE LA FIBROSE

Remodelage ventriculaire gauche

Le remodelage ventriculaire est un processus dynamique et évolutif au cours du temps, qui concerne les différents types de cellules du myocarde (fibroblastes, cellules endothéliales et cardiomyocytes) (27). L'inflammation et la fibrose sont déjà impliquées dans le remodelage d'autres cardiopathies ischémiques ou non (28). Les mécanismes en cause ne sont pas complètement compris mais il semblerait qu'il existe des voies de signalisation complexes impliquant des protéines de l'inflammation (cytokines, interleukines), des enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire (metallo-protéases), des systèmes neuro-hormonaux et des facteurs épigénétiques, suggérant une prédisposition génétique (2). Ainsi, les interleukines IL-17, 4, 5 et 13 et l'interféron alpha sont impliqués dans le remodelage ventriculaire et la progression vers CMD dans les modèles murins de MA (29) (30). Le taux d'évolution de la MA vers la CMD oscille entre 10 à 40% selon les études et selon la nature du diagnostic initial, clinique ou histologique (9)(20)(3)(31).

A la phase aigüe inflammatoire, il existe déjà un remodelage ventriculaire avec dilatation cavitaire et dysfonction systolique. Dans une étude ancienne comparant 35 patients avec le diagnostic de myocardite aigüe confirmée histologiquement à un groupe contrôle sain, Mendes et coll décrivent des changements précoces de la géométrie et du volume télé-diastolique du ventricule gauche indexé (VTDV_{Gi}) ($=80.9 \pm 28.6 \text{ ml/m}^2$), associée à une ballonnisation du ventricule gauche et une dégradation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG isotopique moyenne initiale $26.6 \pm 11.2\%$) (32). Les patients avec un $\text{VTDV}_{\text{Gi}} > 75 \text{ ml/m}^2$ présentaient un degré de ballonnisation plus important et une FEVG plus basse. Une échographie de suivi, réalisée chez 15 patients, observait une diminution de la dilatation ventriculaire et amélioration de la FEVG chez 8 d'entre eux, suggérant ainsi le caractère réversible du remodelage à la phase initiale. Comme dans l'infarctus, le remodelage est la conséquence de l'inflammation, de l'augmentation du stress pariétal, de la surcharge volémique et de la réduction de la FEVG (32). L'extension initiale de l'œdème est liée à la FEVG et sa régression rapide évaluée en IRM cardiaque est un élément prédictif d'amélioration de la FEVG (33).

Le remplacement du tissu myocardique par de la fibrose entretient le remodelage inverse avec le risque de progression vers la CMD (34). Ainsi, Grün et coll ont montré que les patients présentant une MA avec cicatrice de fibrose objectivée en IRM cardiaque avaient tendance à développer une CMD avec FEVG altérée, comparé aux patients sans fibrose (35). L'extension de la fibrose est un facteur prédictif de la fonction ventriculaire gauche et du développement d'insuffisance cardiaque (36)(37)(38). Aussi, la distribution de la fibrose contribue au remodelage et la fibrose septale est souvent retrouvée dans la CMD post MA (15).

Par ailleurs, la fibrose est impliquée dans la genèse de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (ICFSP) parfois à distance d'une MA. Dans une étude prospective récente, Escher et coll étudient le devenir de 50 patients avec MA confirmée par biopsie et une FEVG à la sortie d'hospitalisation normale dans 90% des cas. Ils ont montré que 22 patients (49%) présentaient des signes d'insuffisance cardiaque en rapport avec la survenue d'une dysfonction diastolique après un suivi moyen de 72 mois. L'étude la fonction diastolique en échocardiographie était normale à l'inclusion des patients et il n'y avait pas de facteurs confondants (hypertension, diabète). Dix-sept patients, soit 12 avec ICFSP et 5 sans ICFSP, ont réalisé une IRM cardiaque. Tous les patients avec ICFSP avaient une cicatrice de fibrose, qui était retrouvée au contraire que chez un seul patient sans ICFSP (9).

Substrat arythmogène

La fibrose myocardique a déjà été identifiée comme facteur prédictif de trouble du rythme ventriculaire dans les cardiopathies ischémiques et non ischémiques (notamment cardiopathie hypertrophique et dilatée) (39)(40)(41)(42). Dans une étude rétrospective incluant 13 250 patients présentant une myocardite aigue entre 2000 et 2004, Louise et coll rapportent un taux plus élevé de trouble du rythme ventriculaire chez les patients aux antécédents de MA comparé à un groupe contrôle sain (HR 16.1% [12.4-20.9] $p < 0.001$), après ajustement des facteurs confondants (sexe, âge, comorbidités et traitement) (43). Anzini et coll confirment également que la fibrose est un critère important, avec la dysfonction ventriculaire gauche, pour prédire les complications rythmiques en cas d'antécédents de MA (44). Le remplacement par la fibrose du tissu inflammatoire contribue à la formation de circuits de micro-réentrée (45). Des troubles du rythme peuvent survenir et sont favorisés par un contexte inflammatoire, l'auto-immunité et la libération de cytokines (46). Les patients aux antécédents de MA sont plus à risque de développer des troubles du rythme à l'étage supra-ventriculaire. Les mécanismes en jeu sont différents et plus complexes. En effet, ces troubles du rythme peuvent être à la fois la conséquence du remodelage auriculaire mais aussi de la dysfonction diastolique. Ainsi, des expériences récentes sur des modèles murins de myocardites chroniques ont montré que la FA est secondaire à la fibrose de l'auricule associé à un remodelage auriculaire et non à l'inflammation aigue (47).

III. LES OUTILS DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de MA est suspecté devant la combinaison de critères cliniques (décrits plus haut), biologiques et d'anomalies morphologiques et fonctionnelles (1).

Les anomalies électriques sont variables et peu sensibles (3). Les troubles électriques typiques évocatrices de MA sont les anomalies de l'onde T, du segment ST et la présence d'onde Q pathologique (48). L'apparition d'un bloc de branche gauche, la durée des QRS et de l'allongement de l'intervalle QT sont considérées comme des facteurs de mauvais pronostic (49)(50).

Les marqueurs biologiques (troponines, CPK, CRP, BNP) manquent de spécificité mais peuvent orienter le diagnostic (3). Les troponines peuvent être augmentées en cas de MA et un taux normal n'élimine pas le diagnostic. Les troponines sont augmentées dans 35 à 45% des myocardites diagnostiquées sur la biopsie myocardique (51). Leur taux ne préjuge pas de la sévérité de la MA (52). Les troponines sont non seulement liées à la nécrose cellulaire mais aussi à l'augmentation de la perméabilité membranaire. Leur sensibilité diminue avec l'évolution de la maladie (51). Les sérologies virales ne sont pas utiles, car il n'y a pas de corrélations entre les résultats histologiques et sérologiques et la prévalence d'infections anciennes sans atteinte cardiaque aigue à des virus à tropisme cardiaque est élevée dans la population générale (53). Le dosage d'anticorps anti muscle cardiaque n'est pas encore possible (1).

L'échocardiographie est l'examen de première intention indispensable pour déterminer la sévérité de la MA. Elle permet d'évaluer la fonction systolique ventriculaire gauche et droite, la fonction diastolique, la cinétique segmentaire, l'épaisseur du myocarde et la morphologie des ventricules, notamment à la recherche d'une dilatation et de progression vers des cavités sphériques (54). Les nouvelles techniques telles que le 2D strain pourrait contribuer à améliorer la sensibilité spécificité de l'échographie en identifiant l'œdème (55).

La biopsie myocardique a longtemps été considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic positif de myocardite. Elle est peu réalisée, car elle est réservée en pratique courante aux formes sévères avec dysfonction ventriculaire importante responsable d'une instabilité hémodynamique et/ou rythmique et aux cardiomyopathies de cause inconnue avec trouble du rythme menaçant (56). Toutefois, les recommandations européennes récentes préconisent l'élargissement des indications à tous les patients avec suspicion clinique de MA pour plusieurs raisons : confirmer le diagnostic, déterminer la cause, évaluer l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur (1). Le diagnostic anatomopathologique repose sur les critères de Dallas : association d'infiltrat inflammatoire et de nécrose ou dommages cellulaires non typique d'ischémie (Sensibilité = 60%, spécificité=80% si l'autopsie est l'examen de référence) (57). Toutefois, la véracité de ces critères seuls est remise en cause et des analyses plus pertinentes devraient y être associées, comme l'identification des virus

impliqués par PCR et hybridation in situ, et la détection de marqueurs auto-immuns par immunohistochimie (58).

L'IRM cardiaque permet une caractérisation précise du tissu myocardique ainsi qu'une analyse de la morphologie et de la fonction ventriculaire gauche et droite avec une bonne reproductibilité (59). Ainsi sont décrites 3 anomalies tissulaires, qui constituent les critères diagnostiques de Lake Louise (59). La combinaison de deux critères sur trois est nécessaire pour porter le diagnostic de MA (performance diagnostique 78%, sensibilité 76% et spécificité 95.5%) (60). Il s'agit d'un œdème tissulaire, régional ou global, secondaire à une augmentation de la perméabilité membranaire des cellules myocardiques apparaissant en hypersignal sur les séquences pondérées T2. Sa détection peut être améliorée par d'autres séquences : double inversion récupération T2, triple inversion de récupération T2. Il existe également un rehaussement précoce dans les 3 minutes après injection du produit de contraste traduisant la vasodilatation régionale (l'hyperhémie) et visible sur les séquences T1 (séquences pondérées T1 post contraste, séquences écho de spin rapides). Un ratio de rehaussement précoce >4 entre intensité de rehaussement du myocarde et celle du muscle squelettique indique une myocardite active. Le rehaussement tardif correspond non seulement à l'œdème mais aussi à des lésions irréversibles de type nécrose et fibrose (61)(62). Le rehaussement précoce ou tardif est préférentiellement sous épigardique et non limité à un territoire coronaire, distinguant la MA de l'infarctus du myocarde. Il est généralement localisé en inféro-latéral, l'atteinte antéro-septale étant moins fréquente et est le plus souvent multifocale (63)(64). Un épanchement péricardique peut être retrouvé dans 32 à 57% des cas de myocardites sur les séquences SSFP (hypersignal du liquide péricardique) et est un élément important en faveur d'une MA (65). Le délai optimal de réalisation de l'IRM est incertain mais il a été montré que l'atteinte myocardique peut s'observer entre J4 et J14 (66). Une IRM cardiaque initiale normale n'exclut donc pas le diagnostic de MA.

IV. LES DIFFÉRENTS PROFILS DE RISQUE

L'histoire naturelle de la MA étant très variable, une des stratégies de prise en charge consiste à classer les patients dès le diagnostic positif dans des catégories à risque. Cette approche permet d'identifier les patients nécessitant un suivi prolongé, des traitements appropriés et des examens complémentaires pour prévenir la survenue de complications à court, moyen et long terme. Ces catégories à risque ont été proposées à partir de données cliniques et biologiques initiales, des paramètres morphologiques (ETT,IRM) considérés comme des facteurs pronostiques dans la littérature (67).

Les myocardites sévères

Il s'agit de MA à haut risque de complications avec un taux de survie sans transplantation cardiaque à 10 ans estimé à 60% (44) (31)(68)(69)(70).

La dysfonction ventriculaire gauche en est un critère important. En effet, plusieurs études ont montré un lien entre dysfonction systolique VG initiale et mortalité toute cause, mortalité cardiaque, transplantation cardiaque, insuffisance cardiaque et progression vers CMD en cas de MA (31)(71)(44)(72).

De plus, les manifestations cliniques initiales comprenant des troubles du rythme ventriculaire et/ou une décompensation cardiaque, révélant une MA, constituent un autre critère déterminant car elles sont associées à un risque plus élevé de complications à court et moyen terme (73). Ainsi, Sinagra et coll définissent 4 groupes de patients avec MA selon le tableau clinique initial : 4 patients avec myocardite fulminante dans le groupe I, 8 avec douleurs thoraciques dans le groupe II, 14 avec troubles du rythme ventriculaires dans le groupe III et 34 avec insuffisance cardiaque congestive dans le groupe IV. Après un suivi de 46 mois en moyenne, la mortalité était respectivement dans chaque groupe : 100%, 0%, 21% et 38%. L'évolution vers une CMD était plus fréquente chez les patients du groupe I et IV (74). Les troubles du rythme ventriculaires et le score NYHA>II étaient deux composantes majeurs du score de risque prédictif de mortalité intra-hospitalière des patients avec MA développé par XU et coll (75). Kindermann et coll confirment, dans une étude récente incluant 181 patient avec MA, que le statut NYHA>II est un facteur de risque indépendant de mortalité et de transplantation cardiaque (68). Il en est de même concernant les troubles de conduction à type d'allongement du QRS (>120ms) et l'apparition d'un bloc de branche gauche (76)(3).

La dilatation ventriculaire initiale n'a pas été reconnue comme un facteur pronostique indépendant selon plusieurs études incluant des MA survenant chez l'adulte (68)(35). En effet, le degré de dilatation ventriculaire était associé à la survenue de complications mais cette tendance n'était pas confirmée en analyse multivariée.

La MA à haut risque se caractérise donc par une instabilité rythmique et /ou hémodynamique avec insuffisance cardiaque aigüe initiale et/ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère et/ou un remodelage ventriculaire important (67).

Les myocardites non sévères

Les MA non sévères correspondent dans la littérature aux périmyocardites ou myopéricardites. Elles appartiennent toutes les deux au spectre de la pathologie inflammatoire du myopéricarde (77). Au sens strict, la myopéricardite correspond à un tableau clinique de péricardite avec douleurs thoraciques prédominantes associées à une élévation des troponines, des modifications électriques et une FEVG normale. La périmyocardite fait référence à une atteinte myocardique plus importante avec dysfonction VG (78). Toutefois, cette définition ne précise ni le degré de dysfonction VG, ni les détails des anomalies structurelles (cinétique anormale, extension de l'œdème en IRM). Le pronostic à court et moyen terme de la myopéricardite est excellent (79)(80)(81)(82), tandis que le pronostic des périmyocardites reste incertain (78). En effet, Biuatti et coll montrent que l'évolution des périmyocardites est similaire à celle des myopéricardites, mais très peu de patients inclus dans l'étude présentent réellement une dysfonction VG (FEVG moyenne 56%, 10 patients avec FEVG<50%) (79). Les deux termes sont souvent confondus dans la littérature rendant difficile l'interprétation des résultats sur l'évolution à long terme des MA non sévères et leur risque de complication.

Sinagra et coll intègrent ces données dans son approche de stratification du risque des MA en distinguant dans les MA non sévères deux groupes. Ainsi, les myopéricardites font partie des MA à risque faible, car il a été bien établi que les patients avec une douleur type péricardique et élévation des troponines ont un excellent pronostic à long terme (83). Au contraire, les périmyocardites sont classées dans la zone grise, correspondant au risque intermédiaire. Il s'agit donc de patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche modérée et/ou la persistance d'anomalies électriques et/ou de troubles de la cinétique segmentaire et/ou des troubles du rythme ventriculaire non soutenu, critères pour lesquels il existe peu de données sur le pronostic à long terme.

L'approche de Sinagra et coll est pertinente, car elle est facile à appliquer au quotidien. Toutefois, elle ne permet pas de répondre à toutes les interrogations. Ainsi, par exemple, alors que la séquelle fibrotique est fréquente en cas de MA non sévère, sa valeur pronostique n'est toujours pas déterminée. D'autres marqueurs pronostiques sont nécessaires.

V. MARQUEURS PRONOSTIQUES DES MYOCARDITES AIGUES

Il est difficile de prédire la survenue d'évènements cardio-vasculaires ou la persistance de séquelles de myocardite à la phase initiale. Plusieurs études ont montré que les patients avec antécédents de MA sont plus à risque de développer des troubles du rythme ventriculaire et supra-ventriculaires induits par les foyers de fibrose, qui constituent des substrats arythmogènes. Toutefois, tous les patients avec cicatrice de fibrose ne présentent pas de complications rythmiques. Il existe donc d'autres paramètres favorisant. Il en est de même concernant la progression vers une CMD et le développement d'insuffisance cardiaque. L'altération de la fonction ventriculaire gauche est un critère important, mais certains patients avec une fonction systolique restaurée peuvent présenter une CMD à distance.

L'identification de marqueurs pronostiques à la phase initiale est primordiale pour la décision thérapeutique et le choix des traitements par Béta-bloquants et IEC, dont le bénéfice n'est assuré que par quelques études chez l'homme (68). La stratification du risque permettrait de sélectionner les patients nécessitant un suivi particulier et prolongé et de déterminer les modalités de suivi, incluant la durée, les intervalles de contrôle et les examens à réaliser en répondant notamment à la question controversée de l'intérêt de l'IRM de contrôle à distance entre 3 et 6 mois.

Les marqueurs pronostiques standards

L'âge jeune (<40ans) et la classe NYHA >2 sont les critères cliniques les plus documentés associés à la survenue de complications (35)(68)(84)(31)(85). Les troponines n'ont pas de valeurs pronostiques, quel que soit leur taux, car elles sont d'avantage le résultat de l'augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire que de la nécrose (65). Seule l'élévation initiale de NT-proBNP s'est révélée comme un facteur de pronostic, en particulier prédictif de survenue d'insuffisance cardiaque (86). Comme critères échographiques, la dysfonction bi-ventriculaire et la dysfonction droite sont deux paramètres associés à la survenue de décès et de transplantation cardiaque (31)(71). Un bloc de branche gauche de novo est associé à un risque accru de décès et de transplantation cardiaque (76), tout comme l'élargissement des QRS (>120ms) (49). Toutefois, ces paramètres ont été mis en évidence dans des groupes de patients présentant majoritairement des MA sévères avec des signes d'insuffisance cardiaque ou des dysfonctions VG.

L'apport pronostique de l'IRM dans les myocardites aiguës à risque élevé

L'IRM cardiaque apporte des données nouvelles sur la caractérisation du tissu cardiaque en identifiant l'œdème et la fibrose. Or, il a été démontré que la fibrose est un élément péjoratif aussi bien dans des cardiopathies autres (ischémique, dilatée et hypertrophique) (39)(40)(41)(42), mais aussi dans les MA à haut risque (70)(44).

Les données récentes suggèrent en effet que la fibrose identifiée par l'IRM constitue un critère pronostique d'évolution défavorable. Dans une étude prospective incluant 222 patients présentant une MA confirmée par biopsie (FEVG moyenne 45%, tableau d'insuffisance cardiaque prédominant), Grün et coll montrent que la présence de rétention tardive à la phase initiale est un marqueur indépendant de mortalité à long terme (suivi moyen 1685 jours) (35). Dans une série pédiatrique de 58 patients (FEVG < 40% dans 50% des cas), une FEVG < 30%, et l'identification de fibrose à l'IRM cardiaque étaient deux facteurs indépendants de mauvais pronostic (72). Non seulement la présence de rétention tardive mais aussi sa distribution est facteur prédictif de dilatation ventriculaire et de non récupération. Natale et coll observent, dans une série de 56 patients avec MA confirmée par analyse histologique (FEVG moyenne 38% dans le sous-groupe myocardite mimant un infarctus et FEVG moyenne 35% dans les 2 sous-groupes myocardite révélée par arythmie ou insuffisance cardiaque), que la fibrose est associée à un remodelage inverse à 6 mois (34).

L'apport pronostique de l'IRM dans les myocardites aiguës non sévères

L'émergence de l'IRM cardiaque a modifié l'approche diagnostique, en particulier des MA à faible et risque modéré, car elle permet d'en faire le diagnostic positif dans un plus grand nombre de cas (la biopsie myocardique non réalisée en pratique si MA non sévère). De plus, l'IRM permet de mieux caractériser les tissus et peut identifier des zones de fibrose sans qu'il y ait de retentissement immédiat sur la morphologie du VG, sa fonction et l'état clinique de patient. Les données sur la valeur pronostique de la rétention tardive et à fortiori de la fibrose en cas de fonction ventriculaire gauche normale ou peu altérée reposent sur de petites cohortes et sont parfois contradictoires. En effet, le diagnostic de MA est porté souvent à partir d'une suspicion clinique et n'est pas toujours confirmée par une IRM cardiaque dans les études sur les myopéricardites (87).

Schumm et coll soulèvent l'hypothèse de l'impact de la rétention tardive dans l'évolution à court et moyen terme des patients avec une forme de MA non sévère avec diagnostic retenu sur des critères clinico-biologiques. Sur les 405 patients inclus (FEVG moyenne=54% en cas d'IRM anormale et 66% en cas d'IRM normale), les patients avec une IRM anormale (FEVG et volumes ventriculaires anormaux, présence de rétention tardive) et en particulier ceux avec présence de rétention tardive présentaient plus d'événements cardiovasculaires que ceux avec une IRM normale (88). L'une des critiques à cette étude est la possible inclusion de patients sains. Au contraire, Sanguinetti et coll montrent, dans une large population de 203 MA avec FEVG conservée (FEVG moyenne 57%) et révélée par un tableau de douleur thoracique, qu'aucun paramètre d'IRM cardiaque, notamment la présence et l'extension de l'œdème et de la fibrose, n'était un facteur prédictif de la survenue d'événements cardiovasculaires (89).

Ainsi, il existe un intérêt grandissant dans la communauté médicale pour l'IRM cardiaque, son apport diagnostique et son rôle dans l'évaluation du risque des MA non sévères. Au sein de cette catégorie de patients, les données récentes de la littérature semblent montrer que la détection et le suivi des paramètres d'IRM cardiaque évaluant l'œdème et la fibrose aident à identifier ceux plus à risque de complications. Toutefois, tous les résultats ne sont pas concordants et requièrent encore d'autres investigations pour mieux comprendre les mécanismes impliqués.

Notre étude a donc pour objectif de tester les paramètres pronostiques standards et de déterminer l'impact de la fibrose sur l'évolution à moyen et long terme d'une large population de MA non sévère.

ARTICLE

LEFT VENTRICULAR REMODELING AND IMPACT OF LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT PATTERN on LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS PRESENTING WITH LOW/INTERMEDIATE RISK ACUTE MYOCARDITIS

Laura Filippetti¹ *MD, Damien Mandry^{3,4} MD, PhD, Clément Venner¹ MD, Yves Juillière MD, PhD, Nicolas Sadoul^{1,6} MD, PhD, Nicolas Girerd⁵ MD, PhD, Zohra Lamiral⁵ , Christine Selton-Suty¹ MD, Pierre-Yves Marie^{2,6} MD, PhD, Olivier Huttin^{1,5} MD, PhD

¹CHRU Nancy, Department of Cardiology, Nancy, France

²CHRU Nancy, Department of Nuclear Medicine, Nancy, France

³CHRU Nancy, Department of Radiology, Nancy, France

⁴IADI INSERM-U947, University of Lorraine, Nancy, France

⁵IADI INSERM-U1116, University of Lorraine, Nancy, France and F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Nancy, France

⁶University of Lorraine

* Corresponding author : Service de Cardiologie, CHRU de Nancy, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu, 4 Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre lès Nancy, France; Tel: +33 3 83 15 32 25, Fax: +33 3 83 15 51 24

Condensed abstract

We provide characteristics and long-term outcomes of a large population of low and intermediate risk confirmed CMR acute myocarditis. We identify predictive factors associated with left ventricular remodeling, myocardial fibrosis and adverse cardiac events. We demonstrated that non infero-lateral Late gadolinium enhancement and adverse remodeling were the main predictors associated with occurrence of cardiac events.

ABSTRACT

Objective: To identify determinants of the outcome of patients with definite AM at CMR but no high-risk conventional criteria

Background: The advent of cardiac MRI (CMR) has led to a marked increase in the number of patients identified as having an acute myocarditis (AM), especially among those being without high-risk conventional criteria (heart failure, severe cardiac dysfunction, severe arrhythmia), but the long-term outcome of these patients remains uncertain.

Study: Predictors of subsequent cardiac events (rhythmic events, heart failure and recurrence of myocarditis or pericarditis) were investigated in 216 consecutive patients (mean age 35.1 ± 14.8 years, 76% of men), for whom a suspected AM was confirmed by CMR. One hundred and thirty-six patients had a follow-up CMR to evaluate predictor of distant myocarditis sequelae (Ejection fraction $< 50\%$; LV adverse remodeling and persistence of late gadolinium enhancement (LGE))

Results: The baseline LV ejection fraction was $56 \pm 10\%$ on average and 24 cardiac events were documented at a mean 32 ± 34 months of follow-up. CV and myocardial sequelae were not predicted by any clinical and biological baseline parameter. Non infero-lateral LGE locations were associated with myocardial sequelae at follow-up (3.13 [1.01-9.72] $p=0.048$). After adjusting for potential confounders, cardiovascular events were associated with adverse LV remodeling (HR 5.98 [1.44-24.75], $p<0.05$) and non infero-lateral LGE locations (HR 11.63 [2.80-43.40], $p<0.001$).

Conclusion: Adverse remodeling and LGE setting outside the common inferior-lateral location may be used as a risk marker for stratification in patients with AM without high-risk conventional criteria. They should be useful to evaluate prognostic and warrant a closer follow-up in selective patients.

Keyword: Acute myocarditis, risk stratification, prognosis, CMR, LGE locations, LV remodeling

INTRODUCTION

Acute Myocarditis (AM) refers to heterogeneous clinical manifestations, ranging from asymptomatic course, chest pain, heart failure, arrhythmia, to cardiogenic shock (1). A recent review suggests to classify as low-, intermediate, or high risk profiles according to clinical, invasive and noninvasive findings at presentation (2).

Patients with no high risk conventional criteria remain the most common and 80% of patients are discharged from hospital with normalized cardiac function and are expected to subsequently fully recover (3). Nevertheless, at long term follow-up, all types of AM may lead to adverse outcomes, including sudden cardiac death (SCD) or progression to dilated cardiomyopathy (DCM) in 10% to 40% of cases (4)(5).

Initial risk stratification is therefore crucial for the management and follow-up of patients but remains challenging especially in those with low and intermediate risk AM (4). Several clinical parameters and biomarkers have been suggested to provide prognostic value but mainly in subjects with high risk AM, such advanced NYHA functional class, STEMI like patterns (Chest pain or ST-segment elevation and increased troponin level) or lack of β -blocker therapy (6)(7)(8).

Imaging biomarkers and left ventricular remodeling have more rarely been studied. The presence of late gadolinium enhancement (LGE) on cardiac magnetic resonance imaging (CMR) has been proposed as a negative prognostic marker of cardiovascular events and mortality (9). However, none of those parameters have been evaluated in no high risk AM.

The aims of our study were 1) to evaluate the characteristics of a large population of AM with low and intermediate risks and 2) to identify factors associated with left ventricular morphological and functional remodeling at midterm-follow up and finally 3) to follow them for the occurrence of adverse CV.

METHODS

Study population

Between June 2006 to January 2016, 216 patients with a suspected diagnosis of AM were hospitalized in our institution. Diagnosis was based upon classic criteria such as chest pain, recent story of viral infection, abnormal ST segments repolarization or T-waves inversion on 12-lead ECG, and troponin elevation. Diagnosis was systematically confirmed with CMR in the first week (6.4 ± 6.2 days) in the presence of either a spontaneous high T2-weighted subepicardial signal on SSFP cine images indicative of an acute myocardial edema and/or a subepicardial LGE on delayed sequences and absence of microvascular obstruction or acute myocardial infarction. For the purpose of the study, patients with high risk myocarditis defined by severe LV dysfunction, heart failure or arrhythmic instability (2), previous history of severe myocarditis, pre-existing cardiac disease or non-cardiac disease compromising life expectancy during the period of the study were not included. The study conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by relevant ethics bodies. Patients provided a detailed clinical history, and blood tests (including hematology, biochemistry profile, and myocardial injury biomarkers), electrocardiograms, and echocardiograms were obtained at baseline. Coronary angiography or coronary CT was performed in patients with suspected coronary artery disease. No endomyocardial biopsy was performed according to actual recommendations (10).

CMR analysis

All CMR exams were performed on a 1.5 or 3.0 Tesla scanner (Signal HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) using a dedicated 8-element cardiac phase-array coil. All images were ECG triggered and acquired during repeated end-expiratory breathholds.

Ventricular function was assessed by acquiring a stack of 13 to 15 short-axis slices using a conventional cine MR imaging sequence (balanced steady-state free precession, bSSFP; typical parameters: repetition time/echo time, 4.0/1.8 msec; field of view, 300 mm; matrix 256×256, flip angle, 45°; slice thickness, 8.0 mm; and 30 phases per cardiac cycle). LGE images were acquired 10~15 minutes after intravenous administration of 0.1 mmol/kg of body weight of a gadolinium chelate (gadoterate meglumine, Dotarem, GUERBET, Aulnay-sous-Bois, France) using a T1-weighted segmented phase-sensitive inversion-recovery (PSIR) gradient echo pulse sequence. The typical parameters included repetition time/echo time, 4.7/2.0 msec; field of view, 350 mm; matrix, 256×256; flip angle, 20°; section thickness of 8 mm with inter-slice gap (0 to 6.5 mm); and generally 6 to 9 sequential short-axis images acquired to cover the whole left ventricle. The inversion time was individually set to null normal myocardium (250~350 msec). For the quantitative analysis of the left ventricle end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), and LVEF, the end-diastolic and

end-systolic cine phases were identified, and then the endocardial and epicardial borders were manually traced on each slice. Regions or segments with LGE were defined semi quantitatively on the short-axis LGE images. LGE extent was expressed in number of segments and in % according to the ratio of number of segment with LGE / 17 segments.

Follow-up and Outcomes definition

Follow up was conducted with a direct phone contact for 180 patients (32.1±34.0 months) and 136 had a control CMR according to center's clinical practice (mean delay 4.2±2.3 months). The primary clinical endpoint of the study was to evaluate the determinants to predict CV outcomes including a combined end-point of death, recurrent episode of AM or all cardiovascular hospitalizations (whether for HF or another CV cause). One of the secondary objectives was to evaluate the predictors of any structural sequelae regarding LV function defined as a composite of either a LVEF <50% and/or significant LV dilation (LVEDV >110 ml/m² for men and 100 ml/m² for women) and/or LGE in over 2 segments at follow-up CMR (primary imaging endpoint). A secondary imaging endpoint was a significant LV remodeling defined by an increase in LVESVi > 10 % between the two CMR visits

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean±SD and discrete variables as n±%. Comparison of CMR parameters between baseline and follow-up was performed using Student's t test or Wilcoxon rank-sum test for continuous variable and Chi 2 test for discrete variables. The follow-up time for each patient was calculated from the date of the initial hospitalization to their most recent evaluation or censored in case the primary clinical endpoint was reached. Odds ratios (OR) and hazard ratios (HR) are presented with their 95% confidence intervals. We computed a multivariate model to determine factors associated with the primary and second imaging endpoints using logistic regression or with the primary clinical endpoint using a Cox analysis. We included in the multivariable model all CMR parameters and all potential confounding variables that were associated with the dependent variable in univariate analysis (p value <0.10) and excluded variable with significant collinearity. Odds ratios (OR) and hazard ratios (HR) are presented with their 95% confidence intervals. For all statistical tests, a p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Study population (Table 1 and 2).

Participants were 35.1±14.8 years old, 76% were male. Viral infection preceded clinical syndrome in 94 patients (43.5%). An abnormal initial ECG was described in 142 patients (69.9%), consisting mostly in a ST-segment elevation in 105 patients (48.6%) or T-waves inversion in 42 patients

(18.9%). Before discharge, 119 patients received a prolonged oral anti-inflammatory therapy (57.8%), 154 received a beta-blocker (73.70%) and 179 an ACE inhibitor (85.6%).

Baseline CMR data (Table 3)

Eighteen (8.3%) patients had a significant LV dilatation (LVEDV=87.8±14.8ml/m²). LGE were mainly located in the infero-lateral segments (80.1%). Other locations involved the anterior (6%) or apical (8.7%) walls and 120 patients (57.6%) had more than 2 LGE locations.

Predictor of cardiac imaging outcomes at follow-up (Table 4)

No significant change was observed in term of LVEF between first and control CMR. There was a significant decrease in LVEDVi (88.1±14.8 vs. 85.3±15.1 ml/m², p=0.006). Twenty-nine patients (21%) presented an adverse cardiac remodeling. LGE persisted in 105 patients, with a significant decrease in LGE extent between the two visits (number of segments: 4.9±3.6 vs. 2.1±2.4, p<0.001).

In multivariate analysis, initially reduced LVEF (OR 0.92 [0.85-0.99], p<0.05) and LGE at distance of the common inferior-lateral location (OR 3.13 [1.01-9.17], p=0.048) were those who displayed lasting damage at follow-up. According to the secondary imaging criteria (increased LVESVi>10%), LVESVi at baseline (OR: 0.906 [0.855-0.960] p<0.001) and age (OR: 0.914 [0.865-0.961] p<0.001) remained significant, after adjustment for the potential confounding variables.

Predictors of primary clinical endpoint

Twenty four patients (13%) reached the primary study end-point. In multivariate analysis, the only parameters associated with an adverse clinical outcome were the presence of a negative LV remodeling (HR 5.98 [1.445-24.747], p<0.05) and presence of non-inferior-lateral LGE locations (HR 11.63 [2.799-43.398], p<0.001) (Table 5). Kaplan Meier survival curves showed a significant difference regarding primary clinical outcome according to the presence negative LV remodeling (log-ran p=0.0473) and LGE location (inferior-lateral vs others locations) (log-rank p=0.006). (Figure 1 and 2).

DISCUSSION

The main findings in our study based on a population presenting with AM but no high-risk conventional criteria are: 1) Most of the patient had a preserved LV function with no or mild LV remodeling at follow-up 2) None of the standard clinical and circulating biomarkers were able to predict adverse LV remodeling and subsequent clinical course 3) Non inferior-lateral myocarditis location seemed to be the main predictor of myocardial sequelae 4) Though overwhelmingly benign, 13% of the patient had at least 1 adverse event during the follow-up period and for which the main predictors were : LV remodeling at follow-up and fibrosis location.

Risk profiling of acute myocarditis in the early stages

Sinagra et al proposed a classification of AM into 3 prognostic groups according to a risk model based up on clinical and invasive or noninvasive baseline evaluation. High risk patients are characterized by severe LV dysfunction, decompensated heart failure or life-threatening arrhythmias or advanced AV blocks; Low risk group include patients with normal LV function, no wall motion abnormalities and no arrhythmias; Intermediate-risk patients were classified according to structural and functional abnormalities and/or frequent non sustained VT (2). Patients with low risk AM have been considered in several studies as patient with overall good long-term prognosis (11)(12), whereas the outcome of intermediate risk patients remains uncertain (2). Different clinical or biological prognostic parameters have been suggested in heterogeneous populations of AM but are mainly driven by high risk patients (1)(6)(7)(13). In low and intermediate risk AM, evaluation of patient's prognosis during the initial hospitalization remains hazardous. We did not identify any clinical or biological parameters or ECG repolarization as predictive factors of adverse remodeling or CV event, in consistence with previous data (14)(15)(16). More recently, CMR became a useful non-invasive tool to better characterize myocardial tissue and demonstrated to provide prognostic information. The presence of LGE, as a surrogate marker of myocardial necrosis and fibrosis seems highly predictive of CV events in biopsy-proven high risk AM (9)(17). But data are limited concerning the presence and the value of LGE persistent in no high-risk AM.

Role of LV function and remodeling after acute myocarditis

Mendes et al showed that LV remodeling occurs since the early stages of the inflammatory process in myocarditis in about 50% of patients (18). The theory behind left ventricular's remodeling process is supposedly explained by direct myocardial cellular damage due to the incriminated pathogen, combined in a various proportion, to a nonspecific response of the immune system or toxic damage leading to myocyte destruction and tissular necrosis (19). The replacement of healthy and contractile myocardial tissue by fibrosis engenders spherical-shaped cavity increased wall stress and leads to development of ventricular remodeling over time. Furthermore, systolic dysfunction aggravated by the presence and the extent of the fibrotic scar (13)(18)(20). Patients with a significant reduction in LGE extent exhibited a markedly improvement in terms of LV systolic function (reverse remodeling), which emphasize the role of fibrosis in the occurrence of an adverse remodeling (3)(21) and cardiac-related events (22).

The discrepancies between patient with or without ventricular remodeling seemed not to be related to morphological or biological or clinical, apart from age, parameters according to Mendes et al (18). Indeed, we observed that age was associated with a poorer prognosis, in consistence with Cocker et al, which demonstrated a greater proportion of edema and fibrosis with more extended irreversible injury

in patients under 40 years old (23). In comparison to Mendes et al study, we showed that adverse remodeling occurred in 21% of cases and that LV remodeling was associated with LV dilatation, but only related to the initial LVESV (18).

Location and extent of myocardial fibrosis after acute myocarditis

LGE in acute myocarditis is reported in 44-88% of the cases and his sensitivity for AM diagnosis reached 84% using the Dallas criteria (24). Therefore, CMR has become the method of choice for the noninvasive diagnosis of myocarditis in particular in low and intermediate AM, in which EMB is also not currently performed in clinical practice (19). CMR allows characterization of myocardial tissue and the accurate estimation of extent and location of edema, hyperemia and fibrosis. LGE and especially fibrosis are challenging to evaluate at acute phase, as LGE extent is time dependent and is frequently compounded by initial tissue edema (24). Indeed, we noticed a significant reduction of LGE extent between CMR at baseline and at follow-up, in agreement with previous data (22). This process may be explained by the resolution of edema and the contraction of the scars. More specific CMR sequences should allow to better distinguish edema from fibrosis at acute phase but combination of sequences required time and processing (22). A simple monitoring by CMR control at 3 months reveals important additional data: to differentiate between AM and healed myocardial tissue, determine definitive scar extent and to quantify LGE regression (25). Indeed, previous studies demonstrated that not only the presence, but the extent and persistence of LGE at follow-up represented independent predictive factors of poor outcomes in AM (6)(9)(26) and of SCD as arrhythmogenic substrate (17). However, we did not demonstrate a direct link between LGE extent at baseline and at follow-up and CV outcomes in our population. This may be explained by a low LGE extent in this subgroup of AM (mean persistence of LGE extent=12%).

Along with the reduction of LGE extent, location and especially inferior-lateral distribution seemed to be a marker of better prognosis in terms of clinical outcomes. Previous investigations reported that septal LGE in AM was associated with negative remodeling and worse outcomes (20)(27). Mahrholdt et al identified the presence of LGE in the septum at initial presentation and the total amount of LGE as important predictor of ventricular dysfunction, and remodeling and CV events in patients with biopsy proven AM (LVEF ranging from 16% to 83%), and reported that clinical presentation and LGE distribution was related to viral agents. Patients with HHV6 and combined HHV6/Parvovirus B19 AM presented preferentially with septal location and had worse prognosis comparing to patients with parvovirus B19 AM. The relation between LGE patterns and LV function, remodeling and prognosis remained unclear, but might be explained by different viral agents (28).

CLINICAL IMPLICATIONS

Sinagra et al highlighted the lack of data concerning the prognostic value of CMR and LGE in case of patients presenting AM and mid-range or preserved LVEF (2). For the first time we can demonstrate in a population of AM without high-risk conventional criteria the potential value of new prognosis markers: non inferior-lateral LGE pattern and LV remodeling. Using LGE distribution to assess of the severity of AM is a simple criterion, which has not been yet tested as prognostic factor in these categories of risk. CMR should help to screen patients who require closer follow-up and appropriate treatments. The use of ACE inhibitor and Beta-blocker contributed to reverse or slow maldaptive ventricular remodeling and to reduce inflammatory process, but their indication remained still controversial in AM without severe LV dysfunction or heart failure (29). More investigations are necessary to limit their use in selective patients and to clear the question of treatment in low and intermediate risk AM.

LIMITATIONS

Our study enrolled patients with CMR confirmed AM using LGE, which led us to a selection bias by including only a highly selected population of myocarditis. Moreover, we did not consider specific CMR sequences, as for example black-blood Fast Spin Echo Sequences potentiated in T2 or T1 or more recently mapping, for characterization of edema, which might provide additional information concerning myocardial inflammation process and viral activity especially in acute phase.

CONCLUSION

Adverse remodeling and non-inferior-lateral LGE distribution may be used as relevant parameters to better stratify low and intermediate risk AM. Moreover, CMR control at 3 months should be limited with specific non-inferior-lateral LGE distribution to assess myocarditis sequela and adverse remodeling.

REFERENCES

1. Sanguineti F, Garot P, Mana M, O'h-Ici D, Hovasse T, Untersee T, et al. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Aug 29;17:78.
2. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1256–66.
3. Escher F, Westermann D, Gaub R, Pronk J, Bock T, Al-Saadi N, et al. Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis. *Heart Br Card Soc*. 2011 May;97(9):709–14.
4. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28;59(9):779–92.
5. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 29;68(21):2348–64.
6. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, et al. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):639–48.
7. Chopra H, Arangalage D, Bouleti C, Zarka S, Fayard F, Chillon S, et al. Prognostic value of the infarct- and non-infarct like patterns and cardiovascular magnetic resonance parameters on long-term outcome of patients after acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 1;212:63–9.
8. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1326–33.
9. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1604–15.
10. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, 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. *Circulation*. 2007 Nov 6;116(19):2216–33.
11. Imazio M, Brucato A, Spodick DH, Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined from previously published reports. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2014 Dec;15(12):835–9.
12. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, et al. Good Prognosis for Pericarditis With and Without Myocardial InvolvementClinical Perspective. *Circulation*. 2013 Jul 2;128(1):42–9.
13. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, et al. Long-Term Evolution and Prognostic Stratification of Biopsy-Proven Active MyocarditisClinical Perspective. *Circulation*. 2013 Nov 26;128(22):2384–94.

14. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011 Apr 1;13(4):398–405.
15. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, Geisel J, Lepper PM, Kandolf R, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2014 Sep 1;103(9):743–51.
16. Ammann P, Naegeli B, Schuiki E, Straumann E, Frielingsdorf J, Rickli H, et al. Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release. *Int J Cardiol.* 2003 Jun;89(2–3):217–22.
17. Anzini M, Merlo M, Artico J, Sinagra G. Arrhythmic risk prediction of acute myocarditis presenting with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 1;212:169–70.
18. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, Hartz VL, Palacios IF, Davidoff R. Ventricular remodeling in active myocarditis. *Am Heart J.* 1999 Aug;138(2):303–8.
19. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(33):2636–2648, 2648a–2648d.
20. Natale L, De Vita A, Baldari C, Meduri A, Pieroni M, Lombardo A, et al. Correlation between clinical presentation and delayed-enhancement MRI pattern in myocarditis. *Radiol Med (Torino).* 2012 Dec;117(8):1309–19.
21. Mavrogeni S, Spargias C, Bratis C, Kolovou G, Markussis V, Papadopoulou E, et al. Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail.* 2011 Aug;13(8):830–7.
22. Barone-Rochette G, Augier C, Rodière M, Quesada J-L, Foote A, Bouvaist H, et al. Potentially simple score of late gadolinium enhancement cardiac MR in acute myocarditis outcome. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2014 Dec;40(6):1347–54.
23. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart Br Card Soc.* 2009 Dec;95(23):1925–30.
24. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 28;53(17):1475–87.
25. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, et al. Cardiac Magnetic Resonance Monitors Reversible and Irreversible Myocardial Injury in Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Feb;2(2):131–8.
26. Mewton N, Dernis A, Bresson D, Zouaghi O, Croisille P, Flocard E, et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2015 Oct;16(10):696–703.

27. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1553–8.
28. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1581–90.
29. Lazaros G, Oikonomou E, Tousoulis D. Established and novel treatment options in acute myocarditis, with or without heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 Jan;15(1):25–34.

TABLES AND FIGURES

Table 1: General characteristics of the population at baseline.

	N = 216 Mean ± SD / n (%)
Male gender	164 (76.3)
Age (years)	35.1±14.8
Cardiovascular risk factors	
Active smoking	51 (40.6)
Diabetes	2 (0.9)
High blood pressure	23 (10.8)
Hypercholesterolemia	25 (11.7)
History of cardiovascular disease	6 (2.8)
Vital signs	
Heart rate (bpm)	74.9±15.4
Systolic BP (mmHg)	122.3±18.5
Diastolic BP (mmHg)	72.3 ±12.2
Body temperature (°C)	37.4±0.5
Initial clinical presentation	
Infarct like pattern	95 (43.0)
Arrhythmic pattern	0
Heart failure (NYHA 3-4)	6 (2.7)
Recent history of viral infection	94 (43.5)
Risk classification	
Low risk	154 (71.3)
Intermediate risk	53 (24.5)
High risk	9 (4.2)
Treatments	
NSAIDs	119 (57.8)
ACEi	179 (85.6)
ACEi>50% maximum dose	84 (38.9)
Bblocker	154 (73.7)
Bblocker>50% maximum dose	64 (29.6)
Hospt Discharge	
Duration between symptoms onset and first CMR (day)	6.4±6.2
Duration of hospitalization in Intensive Unit Care (day)	3.3±3.8
Duration of hospitalization in ward (day)	6.6±5.6
Duration between first CMR and Control CMR (months)	4.2+/-2.3
Follow up	
Patients with clinical follow-up	180 (83.0)
Mean follow-up (months)	32.1±34
CV events < 30 days	18 (8.3)
CV events > 30 days	24 (13.3)
- Arrhythmic complications	6 (3.3)
<i>Supraventricular tachycardia</i>	2
<i>Junctional rhythm</i>	2
<i>VT</i>	2
- Heart failure	1 (0.55)
- Relapse	11 (6.1)
<i>Myocarditis</i>	3
<i>Pericarditis</i>	8
- Symptoms	13 (7.2)

Table 2: Baseline tests results

	N = 216 Mean \pm SD / n (%)
ECG	
ECG abnormalities (%)	142 (69.9)
T-wave inversion (%)	42 (18.9)
ST segment elevation (%)	105 (48.6)
ST depression (%)	5 (2.3)
Biomarkers	
Troponine (ng/ml, peak value)	8.0 \pm 10.1
CPK (ug/l)	472.0 \pm 502.5
White blood cells (G/L)	9.6 \pm 4.1
CRP (mg/L)	53.5 \pm 72.6
creat (umol/l)	81.2 \pm 24.0
Echocardiography	
LVEF (Simpson, %)	56.48 \pm 9.7
Abnormal wall motion (%)	55 (26.4)
LVEDD (cm)	4.8 \pm 0.7
LVEDV (ml)	96.4 \pm 28.2
LA surface (cm ²)	16.6 \pm 4.7
E/A	1.5 \pm 0.7
E'	0.53 \pm 1.98
E/E'	6.7 \pm 3.2
TAPSE	23.9 \pm 4.6
Peak tricuspid regurgitation (mmHg)	19.5 \pm 5.5
Cardiac index (ml/min/m ²)	2.6 \pm 0.8
Coronary artery status	
Coronay angiography (%)	127 (60.2)
MDCT (%)	45 (21.3)

Table 3: CMR findings at baseline and at follow-up

	WHOLE POPULATION N= 216	PATIENTS WITH 2 CMR N=136			p
		<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>Delta of change</i>	
	Mean ± SD / n(%)	Mean ± SD / n(%)	Mean ± SD / n(%)	Mean ± SD / n(%)	
Left ventricular function and remodeling					
LVEF (%)	54.4 ± 9.3	56.9 ± 9.3	58.1± 7.7	1.1±8.1	0.12
LVEDVi (ml/m ²)	87.8±14.8	88.1± 14.8	85.3± 15.1	2.8±11.8	0.006
LVESVi (ml/m ²)	36.8±13.0	37.9 ± 13	36.2± 11.1	1.6±11.4	0.091
LV mass (g/m ²)	63.4±14.5	-	-	-	-
Delta LVESVi >10 %	-	-	-	29 (21)	
LGE extension and location					
LGE extent (%)	26.4 ± 21.5	28.6 ± 21.5	12.2 ± 14.1	-16.4 ± 19.6	0.001
Number of segments with LGE	4.7 ± 3.6	4.9± 3.6	2.1± 2.4	-2.8 ± 3.2	0.001
Patients with number of segments with LGE >2	115 (58.0)	78 (57.7)	37 (27.0)	-	
Number of location (segments)					
0	0 (0)	0 (0)	31 (23.1)	-	
1	88 (42.3)	57 (45.5)	66 (49.3)	-	
2	73 (35.1)	46 (34.3)	32 (23.9)	-	
3	34 (16.3)	21 (15.7)	4 (3)	-	
4	10 (4.8)	9 (6.7)	0	-	
5	3 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	-	
LGE locations					
Inferior wall	40 (21.7)	22 (20)	31 (31.6)	-	
Lateral wall	108 (58.7)	63 (57.3)	45 (45.9)	-	
Apical wall	16 (8.7)	10 (9.1)	13 (13.3)	-	
Anterior wall	11 (6.0)	8 (7.3)	8 (8.2)	-	
Septal wall	9 (4.9)	7 (6.4)	1 (1)	-	
Others locations vs Inferior-lateral wall	40 (19.9)	25 (19.6)	29 (22.0)	-	

Table 4: Associations between clinical and imaging parameters 1) composite endpoint based follow up CMR criteria (LVEF < 50%, LVEDV > 110 ml/m² for women or 100ml/m² for men and ≥ 2segments with LGE) and 2) significant LV remodeling between the 2 visits (increase LV endsystolic volume >10%) (n=136 patients with 1 follow up CMR).

	CMR COMPOSITE ENDPOINT LVEF < 50% -LVEDV >100ml/m ² - LGE ≥ 2segments				LV REMODELING Increase LVESV >10%			
	univariate		multivariate		univariate		multivariate	
	OR (CI 95%)	p-value	OR (CI 95%)	p-value	OR (CI 95%)	p-value	OR (CI 95%)	p-value
Age	0.986 [0.959-1.013]	0.302			0.935 [0.897-0.974]	0.002	0.914 [0.865-0.961]	0.001
Sexe	1.456 [0.610-34.73]	0.397			0.784 [0.269-2.291]	0.657		
Dyspnea NYHA ¾	0.628 [0.063-6.220]	0.691			1.210 [0.121-12.103]	0.121		
Time of hospitalization (intensive care)	0.967 [0.864-1.082]	0.557			1.003 [0.917-1.096]	0.955		
Systolic Blood pressure	1.003 [0.982-1.025]	0.765			0.995 [0.970-1.020]	0.678		
Troponine	1.010 [0.979-1.042]	0.537			0.956 [0.904-1.011]	0.112		
PCR	0.997 [0.990-1.004]	0.388			0.999 [0.991-1.006]	0.751		
Repolarisation abnormalities	2.244 [0.978-5.151]	0.057			1.468 [0.588-3.660]	0.411		
LV wall motion abnormalities	1.545 [0.686 -3.479]	0.294			0.406 [0.129-1.275]	0.123		
BB+ACE inhibitors	1.034 [0.484-2.213]	0.930			0.762 [0.322-1.800]	0.762		
LVEF (baseline)	0.960 [0.924-0.998]	0.041	0.924 [0.854-0.999]	0.048	1.116 [1.038-1.990]	0.003		
LVEDVi (baseline)	1.012 [0.988-1.036]	0.322			0.965 [0.935-0.996]	0.026		
LVESVi (baseline)	1.024 [0.997-1.051]	0.083			0.939 [0.897-0.983]	0.007	0.906 [0.855-0.960]	0.001
LGE nb segments (baseline)	1.251 [1.116-1.402]	0.0001			0.996 [0.893-1.110]	0.940		
LGE nb location (baseline)	2.068 [1.375-3.111]	0.0001			1.319 [0.478-3.637]	0.592		
Location (others locations vs inferior-lateral)	4.043 [1.592-10.272]	0.003	3.131 [1.009-9.722]	0.048	1.263 [0.437-3.648]	0.66		
CV	1.255 [0.453-3.479]	0.662			3.091 [1.100-8.682]	0.032	3.819 [1.138-12.818]	0.030
Arrhythmic events	5.926 [1.082-32.451]	0.040			1.273 [0.231-7.025]	0.782		

Include in multivariable model *

* Repolarization, LVEF, LGE, Location, late complication, and mayo risk score

* Endsystolic volume Location, age and complication

Table 5: Associations between clinical and imaging parameters and CV composite endpoint (24 events: cardiovascular events including rhythmic, HF event and recurrent pericarditis / myocarditis). Patients with clinical follow-up: n=180 mean 32.1+/-34.0 months

	UNIVARIATE MODEL		MULTIVARIATE MODEL (CMR baseline)	
	HR (CI 95%)	p-value	OR (CI 95%)	p-value
Age	0.977 [0.948-1.006]	0.124		
Sexe	0.974 [0.386-2.457]	0.955		
Dyspnea NYHA ¾	1.119 [0.149-0.842]	0.913		
Time of hospitalization (intensive care)	1.282 [1.053-1.559]	0.013*	1.384 [1.043-1.836]	0.024
Systolic Blood pressure	0.986 [0.959-1.013]	0.315		
Troponine	1.009 [0.974-1.046]	0.623		
PCR	0.998 [0.991-1.006]	0.65		
Repolarisation abnormalities	0.833 [0.369-1.879]	0.66		
LV wall motion abnormalities	2.010 [0.875-4.617]	0.100*		
Betablocker (>50% target dose)	2.739 [1.217 -6.163]	0.015		
ACE inhihor (>50% target dose)	2.097 [0.931-4.727]	0.074		
E/A ratio (Baseline)	1.954 [1.209-3.155]	0.006		
TAPSE (Baseline)	0.859 [0.753-0.978]	0.022		
LVEF (Baseline)	0.959 [0.934-0.985]	0.002*		
LGE number segments (Baseline)	1.013 [0.998-1.028]	0.086*		
LVEF (Follow up)	0.904 [0.842-0.971]	0.005		
LGE number segments (Follow up)	1.022 [1.001-1.044]	0.044		
Location (others locations vs inferior- lateral)	4.478 [1.852-10.827]	0.001*	11.639 [2.799-43.398]	0.001
Increase in LVESVi >10%	2.411 [0.982-5.917]	0.055*	5.980 [1.445-24.747]	0.014
Composite CMR endpoint	1.407 [0.560-3.537]	0.468		
High vs Low risk (mayo clinic)	5.388 [1.110-26.146]	0.037*		

* multivariable model (medication were no included because of several confounding factors and TTE date because of missing data)

Figure 1: Kaplan-Meier event-free survival estimates. Kaplan-Meier plots showed the time of the combined end point of CV according to LV remodeling (delta LVESV > 10%).

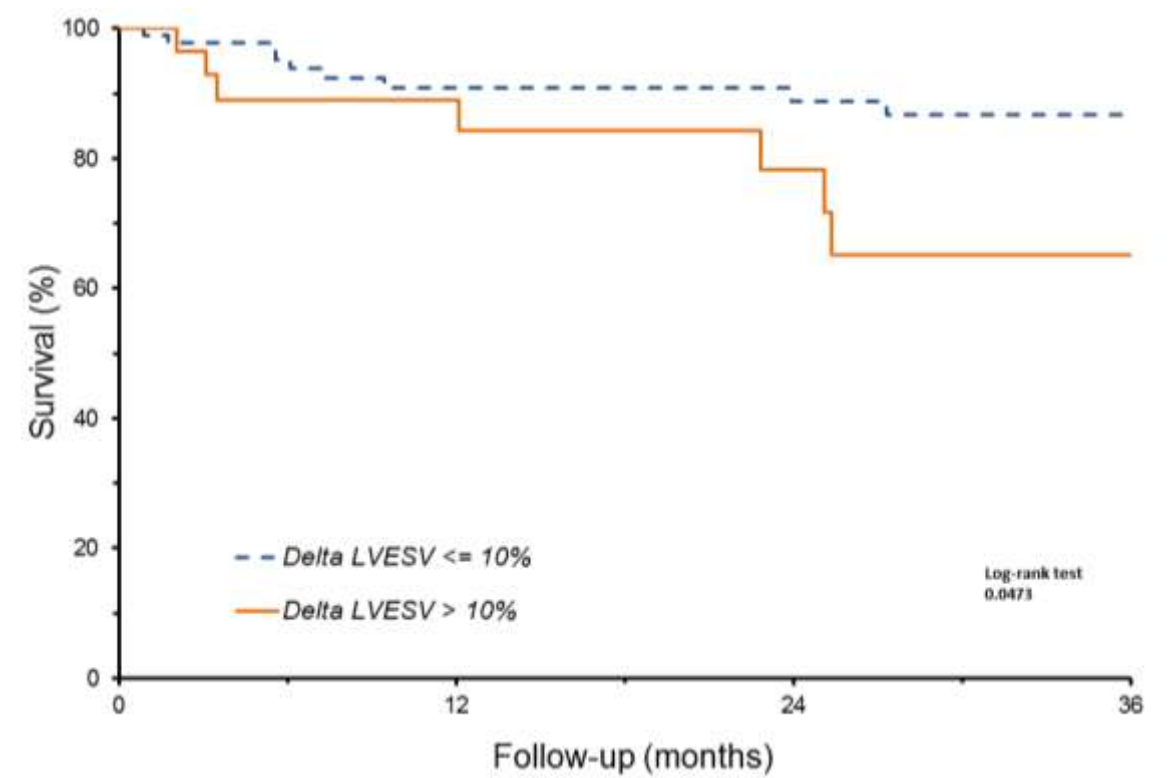
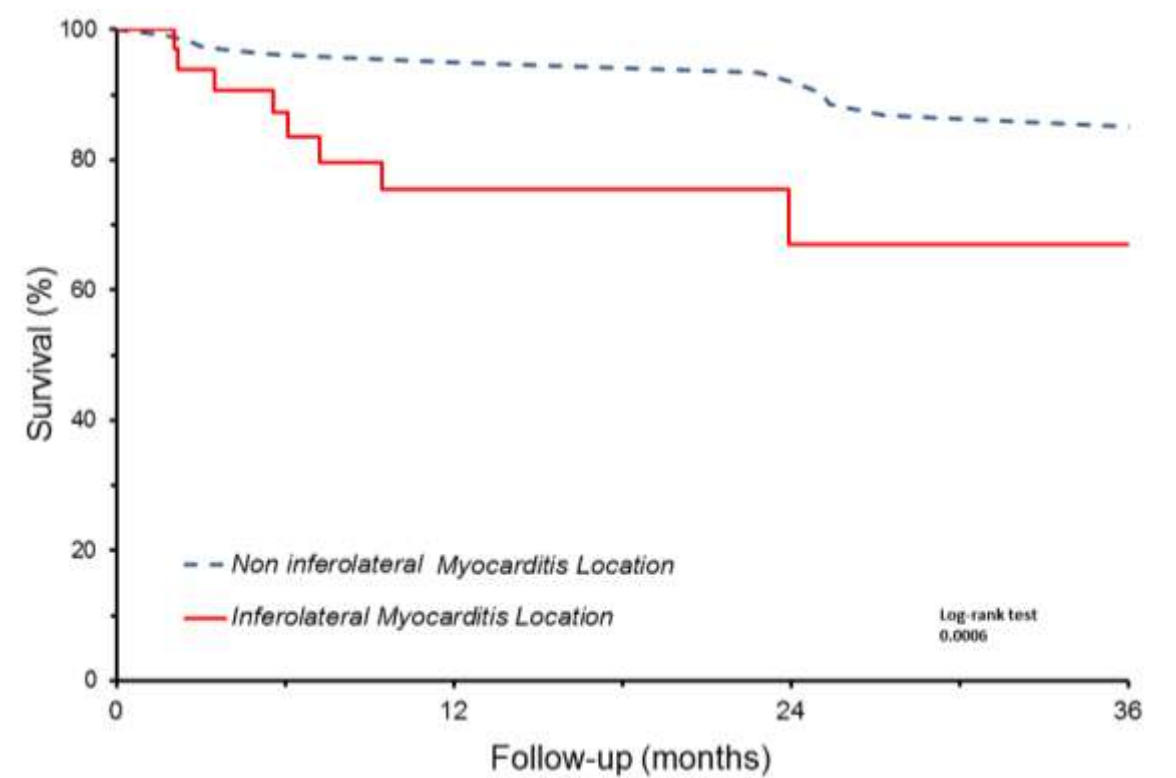


Figure 2: Kaplan-Meier event-free survival estimates. Kaplan-Meier plots showed the time of the combined end point of CV according to LGE location (inferior-lateral vs others locations)



ABBREVIATIONS

Acute myocarditis: AM

Cardiac events: CV

Cardiac magnetic resonance: CMR

Late gadolinium enhancement: LGE

Left ventricle ejection fraction: LVEF

Left ventricle end-systolic volume indexed: LVESVi

Left ventricle end-diastolic volume indexed: LVEDVi

Left ventricle: LV

Right ventricle : RV

Ventricular tachycardia : VT

Manuscript #	JIMG091817-1181
Current Revision #	0
Submission Date	2017-09-18 14:09:47
Current Stage	Manuscript Under Review
Title	LEFT VENTRICULAR REMODELING AND IMPACT OF LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT PATTERN on LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS PRESENTING WITH LOW/INTERMEDIATE RISK ACUTE MYOCARDITIS
Running Title	CMR AS PREDICTOR OF LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS PRESENTING WITH LOW/INTERMEDIATE RISK ACUTE MYOCARDITIS
Manuscript Type	New Research Papers
Special Issues	N/A
Topic	MRI
Corresponding Author	Laura FILIPPETTI (CHRU Nancy)
Contributing Authors	Damien Mandry , Clement VENNER , Yves JUILLIERE , Nicolas Sadoul , Nicolas GIRERD , Zohra Lamiral , Christine SUTY-SELTON , Pierre Marie , Olivier Huttin
Abstract	<p>Objective: To identify determinants of the outcome of patients with definite AM at CMR but no high-risk conventional criteria</p> <p>Background: The advent of cardiac MRI (CMR) has led to a marked increase in the number of patients identified as having an acute myocarditis (AM), especially among those being without high-risk conventional criteria (heart failure, severe cardiac dysfunction, severe arrhythmia), but the long-term outcome of these patients remains uncertain.</p> <p>Study: Predictors of subsequent cardiac events (rhythmic events, heart failure and recurrence of myocarditis or pericarditis) were investigated in 216 consecutive patients (mean age 35.1±14.8 years, 76% of men), for whom a suspected AM was confirmed by CMR. One hundred and thirty-six patients had a follow-up CMR to evaluate predictor of distant myocarditis sequelae (Ejection fraction <50%; LV adverse remodeling and persistence of late gadolinium enhancement (LGE))</p> <p>Results: The baseline LV ejection fraction was 56±10% on average and 24 cardiac events were documented at a mean 32±34 months of follow-up. CV and myocardial sequelae were not predicted by any clinical and biological baseline parameter. Non infero-lateral LGE locations were associated with myocardial sequelae at follow-up (3.13 [1.01-9.72] p=0.048). After adjusting for potential confounders, cardiovascular events were associated with adverse LV remodeling (HR 5.98 [1.44-24.75], p<0.05) and non infero-lateral LGE locations (HR 11.63 [2.80-43.40], p<0.001).</p> <p>Conclusion: Adverse remodeling and LGE setting outside the common inferior-lateral location may be used as a risk marker for stratification in patients with AM without high-risk conventional criteria. They should be useful to evaluate prognostic and warrant a closer follow-up in selective patients.</p>
Key Words	Acute myocarditis, risk stratification, LGE locations
Relationship with Industry	No, there is no relationship with industry that I should disclose, having read the above statement.
Clinical Trial	No
Copyright Release Date	Not Received

DISCUSSION

Dans notre étude, les patients présentant des MA de risque faible à modéré ont, au cours du suivi, une FEVG préservée, avec ou sans discret remodelage inverse (augmentation du volume d'éjection télé-systolique >10%). Le pourcentage de patients avec remodelage est plus bas que celui décrit dans les séries, et sans doute en lien avec notre population à faible risque (32). Le nombre d'évènements cardiovasculaires à distance est modeste, en accord avec les données de la littérature (90)(79)(17)(8). A notre connaissance, une seule étude rapporte un nombre plus élevé de récurrence et de trouble du rythme ventriculaire soutenue en cas de MA non sévère, mais ces patients présentaient une FEVG moyenne plus basse, évaluée à 48.9% (91).

Aucun paramètre clinique, biologique, électrique ou échographique ne permet de prédire la survenue de complications à distance. Nous montrons que l'âge est associé au remodelage négatif mais pas à la survenue d'évènements cardiovasculaires. L'IRM cardiaque semble au contraire jouer un rôle important dans la stratification du risque. Ainsi, notre étude met en avant deux paramètres simples, associés à la survenue de complications à distance : la distribution de la fibrose et le remodelage inverse. En effet, la fibrose est le plus souvent située en inféro-latéral (92). Or, nous montrons que la localisation atypique de la fibrose, autre que l'atteinte de la paroi inféro-latérale est associée à la survenue d'évènements cardiovasculaires. Le lien entre localisation et évolution défavorable a déjà été évoqué dans la littérature mais dans des populations plus hétérogènes de MA, avec notamment un nombre non négligeable de patients avec insuffisance cardiaque (34)(17).

Notre étude met en avant l'IRM cardiaque comme un outil pertinent et indispensable dans l'évaluation pronostique des MA non sévères et ce d'autant plus que l'IRM est incontournable pour le diagnostic positif et que les paramètres clinico-biologiques standards ne sont pas suffisants pour prédire l'évolution. La valeur pronostique de l'IRM cardiaque fait l'objet de plusieurs études. Ainsi, l'extension initiale de la fibrose en cas de MA non sévère (douleur thoracique initiale, FEVG en moyenne à 56%, peu de remodelage) s'est révélée être un facteur indépendant de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (mortalité toute cause, mortalité cardio-vasculaire, myocardite récidivante, insuffisance cardiaque et tachycardie ventriculaire soutenue) (91), en accord avec les résultats de Mewton et coll (10). Un autre paramètre important mis en évidence est celui de la régression de l'extension de la rétention tardive entre deux IRM cardiaques. En effet, il est désormais bien décrit que la taille des zones de rétention tardives diminue entre l'IRM initiale au diagnostic et l'IRM réalisée à distance (59). Ce phénomène est probablement le résultat de la résolution de l'œdème avec persistance d'une cicatrice rétractée de fibrose. Cette évolution aide à distinguer en partie une myocardite active d'une séquelle de myocardite (93)(60). Ainsi, les patients avec une MA, une FEVG conservée ou modérément altérée et une zone de rétention tardive stable ou augmentée à 3 mois, ont plus de risques de décès et de récurrence, que ceux montrant une régression de

l'extension de rétention tardive (38). D'autres études plus récentes s'intéressent à la valeur pronostique de l'extension de l'œdème, déterminée par les nouvelles séquences T2 et T1 mapping afin d'identifier plus précocement encore sur l'IRM initiale les patients à risque (33)(94).

IMPLICATIONS CLINIQUES

- Modalités de suivi des myocardites aiguës non sévères

Ainsi nous avançons l'hypothèse que la localisation atypique de la fibrose et le remodelage inverse sont deux paramètres simples IRM à intégrer dans la stratification du risque des patients avec une MA non sévère. Les dernières recommandations européennes préconisent un suivi prolongé de tous les patients ayant présenté une MA, comprenant un ECG et une ETT, ainsi que la réalisation d'une biopsie cardiaque si détérioration FEVG ou myocardite récidivante (1). Au contraire, Sinagra et coll proposent un suivi à 1 et 6 mois en cas de MA à faible risque avec réalisation d'un ECG, une ETT et une IRM afin d'évaluer la normalisation de la fonction cardiaque et suggèrent d'étendre le suivi à 2 ans en cas de fibrose persistante. Le suivi des MA à risque intermédiaire devraient être prolongé (au moins 3 ans (11)) avec réalisation en plus d'épreuve d'effort annuelle, comme pour les MA à risque élevé (67).

A ce jour, la prise en charge et le suivi à long terme ne reposent pas sur des preuves robustes. Nous comprenons que la fibrose constitue un critère important à définir. Notre étude peut contribuer à mieux comprendre l'importance de la fibrose dans l'évaluation pronostique. Ainsi, la présence de fibrose en position autre qu'inféro-latérale et le remodelage inverse pourraient alerter le clinicien et être un argument supplémentaire pour assurer un suivi prolongé, qui reste toutefois à définir.

- Indication des traitements pour prévenir le remodelage inverse

Aussi se pose la question des traitements. En effet, il ne fait aucun doute quant à l'initiation des traitements par bêtabloquants et inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (Inhibiteur de l'enzyme de conversion, Sartans, Aldostérone) recommandés en cas MA avec insuffisance cardiaque (1). Le bénéfice de ces traitements a été démontré dans les modèles de MA chez la souris pour diminuer la progression de la dilatation ventriculaire. Toutefois, il n'y a pas de preuve de leur bénéfice en cas de MA avec FEVG normale ou modérément altérée isolée (11) (95). Une seule étude incluant 44 MA avec FEVG évaluée en IRM >50% suggère que les patients traités par bêtabloquants améliorent plus leur FEVG que ceux traités par IEC ou une association IEC et Bêtabloquants (12). La pertinence clinique de ces résultats est toutefois discutable et mérite des investigations complémentaires. Notre étude ne permet pas d'éclaircir la question car le recueil des données concernant la prise de traitements est soumis à de nombreux facteurs confondants (étude rétrospective). L'intérêt de l'arrêt d'activité physique pendant 6 mois a été démontré et doit être la règle, car l'activité entretient le processus inflammatoire (78).

CONCLUSION

Nous avons montré que le remodelage inverse et la localisation atypique de la fibrose autre qu'en inféro-latéral sont deux nouveaux paramètres pertinents pour la stratification du risque des MA non sévères. L'IRM cardiaque est devenue un examen de choix pour établir le diagnostic positif de MA. Non seulement elle permet d'identifier un nombre croissant de cas de MA non sévères, mais elle permet également de préciser l'extension de la fibrose et sa distribution. Ainsi, elle peut contribuer à sélectionner au sein du groupe des MA non sévère les patients plus à risque de complications, afin de leur proposer un suivi fonctionnel et structurel plus approprié au cours du temps. Les séquelles de fibrose et le remodelage à distance chez ces patients considérés à bas risque pourraient être deux éléments clés pour identifier ceux plus à même de bénéficier de traitements spécifiques comme des IEC et bêtabloquants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636–2648, 2648a–2648d.
2. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 29;68(21):2348–64.
3. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28;59(9):779–92.
4. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust*. 2004 Feb 2;180(3):110–2.
5. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart Br Card Soc*. 2006 Mar;92(3):316–20.
6. Puranik R, Chow CK, Duflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm*. 2005 Dec;2(12):1277–82.
7. Li L, Zhang Y, Burke A, Xue A, Zhao Z, Fowler D, et al. Demographic, clinical and pathological features of sudden deaths due to myocarditis: Results from a state-wide population-based autopsy study. *Forensic Sci Int*. 2017 Mar;272:81–6.
8. D’Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di L, Silvestri F, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001 May;85(5):499–504.
9. Escher F, Westermann D, Gaub R, Pronk J, Bock T, Al-Saadi N, et al. Development of diastolic heart failure in a 6-year follow-up study in patients after acute myocarditis. *Heart Br Card Soc*. 2011 May;97(9):709–14.
10. Mewton N, Dernis A, Bresson D, Zouaghi O, Croisille P, Flocard E, et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2015 Oct;16(10):696–703.
11. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Feb 25;379(9817):738–47.
12. Lazaros G, Oikonomou E, Tousoulis D. Established and novel treatment options in acute myocarditis, with or without heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 Jan;15(1):25–34.
13. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas’ disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1553–8.
14. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800.

15. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-Term Outcome of Fulminant Myocarditis as Compared with Acute (Nonfulminant) Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):690–5.
16. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science*. 1997 Feb 28;275(5304):1320–3.
17. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1581–90.
18. Bonney KM, Engman DM. Autoimmune pathogenesis of Chagas heart disease: looking back, looking ahead. *Am J Pathol*. 2015 Jun;185(6):1537–47.
19. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev*. 2013 Nov;18(6):715–32.
20. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001 Aug 28;104(9):1076–82.
21. Guler ML, Ligons DL, Wang Y, Bianco M, Broman KW, Rose NR. Two autoimmune diabetes loci influencing T cell apoptosis control susceptibility to experimental autoimmune myocarditis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005 Feb 15;174(4):2167–73.
22. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today*. 1996 Aug;2(8):336–42.
23. Mason JW. Viral latency: a link between myocarditis and dilated cardiomyopathy? *J Mol Cell Cardiol*. 2002 Jul;34(7):695–8.
24. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):1965–70.
25. Huber SA. Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: Etiology and Pathogenesis. *Curr Pharm Des*. 2016;22(4):408–26.
26. Yajima T, Knowlton KU. Viral Myocarditis: From the Perspective of the Virus. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2615–24.
27. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):569–82.
28. Masci PG, Schuurman R, Andrea B, Ripoli A, Cocceani M, Chiappino S, et al. Myocardial Fibrosis as a Key Determinant of Left Ventricular Remodeling in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Clinical Perspective: A Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Sep 1;6(5):790–9.

29. Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010 May 28;106(10):1646–55.
30. Eriksson U, Kurrer MO, Sebald W, Brombacher F, Kopf M. Dual role of the IL-12/IFN-gamma axis in the development of autoimmune myocarditis: induction by IL-12 and protection by IFN-gamma. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2001 Nov 1;167(9):5464–9.
31. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1326–33.
32. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, Hartz VL, Palacios IF, Davidoff R. Ventricular remodeling in active myocarditis. *Am Heart J*. 1999 Aug;138(2):303–8.
33. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. Long-term follow-up of patients paragraph sign with acute myocarditis by magnetic paragraph sign resonance imaging. *Magma N Y N*. 2003 Feb;16(1):17–20.
34. Natale L, De Vita A, Baldari C, Meduri A, Pieroni M, Lombardo A, et al. Correlation between clinical presentation and delayed-enhancement MRI pattern in myocarditis. *Radiol Med (Torino)*. 2012 Dec;117(8):1309–19.
35. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1604–15.
36. Mavrogeni S, Spargias C, Bratis C, Kolovou G, Markussis V, Papadopoulou E, et al. Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2011 Aug;13(8):830–7.
37. Ammirati E, Moroni F, Sormani P, Peritore A, Milazzo A, Quattrocchi G, et al. Quantitative changes in late gadolinium enhancement at cardiac magnetic resonance in the early phase of acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 15;231:216–21.
38. Barone-Rochette G, Augier C, Rodière M, Quesada J-L, Foote A, Bouvaist H, et al. Potentially simple score of late gadolinium enhancement cardiac MR in acute myocarditis outcome. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2014 Dec;40(6):1347–54.
39. Doesch C, Tülümen E, Akin I, Rudic B, Kuschyk J, El-Battrawy I, et al. Incremental benefit of late gadolinium cardiac magnetic resonance imaging for risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2017 Jul 24;7(1):6336.
40. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017 Jul 11;136(2):215–31.
41. Disertori M, Rigoni M, Pace N, Casolo G, Masè M, Gonzini L, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;9(9):1046–55.

42. Hurtado-de-Mendoza D, Corona-Villalobos CP, Pozios I, Gonzales J, Soleimanifard Y, Sivalokanathan S, et al. Diffuse interstitial fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance is associated with dispersion of ventricular repolarization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Arrhythmia*. 2017 Jun;33(3):201–7.
43. Te ALD, Wu T-C, Lin Y-J, Chen Y-Y, Chung F-P, Chang S-L, et al. Increased risk of ventricular tachycardia and cardiovascular death in patients with myocarditis during the long-term follow-up: A national representative cohort from the National Health Insurance Research Database. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18):e6633.
44. Anzini M, Merlo M, Artico J, Sinagra G. Arrhythmic risk prediction of acute myocarditis presenting with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 1;212:169–70.
45. Saito J, Niwano S, Niwano H, Inomata T, Yumoto Y, Ikeda K, et al. Electrical remodeling of the ventricular myocardium in myocarditis: studies of rat experimental autoimmune myocarditis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2002 Jan;66(1):97–103.
46. Dello Russo A, Casella M, Pieroni M, Pelargonio G, Bartoletti S, Santangeli P, et al. Drug-refractory ventricular tachycardias after myocarditis: endocardial and epicardial radiofrequency catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):492–8.
47. Hoyano M, Ito M, Kimura S, Tanaka K, Okamura K, Komura S, et al. Inducibility of atrial fibrillation depends not on inflammation but on atrial structural remodeling in rat experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol*. 2010 Oct;19(5):e149-157.
48. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1526–38.
49. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011 Apr 1;13(4):398–405.
50. Hung Y, Lin W-H, Lin C-S, Cheng S-M, Tsai T-N, Yang S-P, et al. The Prognostic Role of QTc Interval in Acute Myocarditis. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Mar;32(2):223–30.
51. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. [Cardiac troponin T in the diagnosis and follow up of suspected myocarditis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 1998 Apr 3;123(14):409–17.
52. Massin M, Crochelet A-S, Jacquemart C. Acute Myocarditis With Very High Troponin but No Ventricular Dysfunction. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Jun;56(6):582–3.
53. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(7):897–903.
54. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):227–32.
55. Løgstrup BB, Nielsen JM, Kim WY, Poulsen SH. Myocardial oedema in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17(9):1018–26.

56. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, 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. *Circulation*. 2007 Nov 6;116(19):2216–33.
57. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc*. 1989 Oct;64(10):1235–45.
58. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(17):2073–82.
59. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475–87.
60. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1815–22.
61. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, Bertram H, Denecke T, Felix R, et al. Suspected Chronic Myocarditis at Cardiac MR: Diagnostic Accuracy and Association with Immunohistologically Detected Inflammation and Viral Persistence. *Radiology*. 2008 Feb 1;246(2):401–9.
62. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, et al. Delayed Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Chronic Myocarditis Presenting With Heart Failure or Recurrent Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8):1649–54.
63. Myocarditis: Magnetic resonance imaging diagnosis and follow-up. *radiologica* [Internet]. Available from: <http://www.elsevier.es/en-revista-radiologia-419-articulo-myocarditis-magnetic-resonance-imaging-diagnosis-90234822>
64. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1250–8.
65. Ammann P, Naegeli B, Schuiki E, Straumann E, Frielingsdorf J, Rickli H, et al. Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release. *Int J Cardiol*. 2003 Jun;89(2–3):217–22.
66. Franccone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):254–63.
67. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, et al. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1256–66.
68. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, et al. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):639–48.
69. Magnani JW, Danik HJS, Dec GW, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J*. 2006 Feb;151(2):463–70.

70. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1604–15.
71. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: An independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J*. 1994 Aug 1;128(2):301–7.
72. Sachdeva S, Song X, Dham N, Heath DM, DeBiasi RL. Analysis of Clinical Parameters and Cardiac Magnetic Resonance Imaging as Predictors of Outcome in Pediatric Myocarditis. *Am J Cardiol*. 2015 Feb 15;115(4):499–504.
73. Baughman KL. Diagnosis of Myocarditis. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):593–5.
74. Sinagra G, Maras P, D'Ambrosio A, Gregori D, Bussani R, Silvestri F, et al. [Clinical polymorphic presentation and natural history of active myocarditis: experience in 60 cases]. *G Ital Cardiol*. 1997 Aug;27(8):758–74.
75. Xu D, Zhao R-C, Gao W-H, Cui H-B. A Risk Prediction Model for In-hospital Mortality in Patients with Suspected Myocarditis. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Apr 5;130(7):782–90.
76. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J*. 1998 Nov;39(6):763–74.
77. Imazio M, Brucato A, Spodick DH, Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined from previously published reports. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2014 Dec;15(12):835–9.
78. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015 Nov 7;36(42):2921–64.
79. Buiatti A, Merlo M, Pinamonti B, De Biasio M, Bussani R, Sinagra G. Clinical presentation and long-term follow-up of perimyocarditis. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2013 Mar;14(3):235–41.
80. Imazio M. Pericarditis with troponin elevation: is it true pericarditis and a reason for concern? *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2014 Jan;15(1):73–7.
81. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Chinaglia A, Ierna S, Demarie D, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*. 2008 Apr 1;94(4):498–501.
82. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherro R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):916–28.
83. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, et al. Good Prognosis for Pericarditis With and Without Myocardial Involvement Clinical Perspective. *Circulation*. 2013 Jul 2;128(1):42–9.
84. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Feb;52(4):274–88.

85. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart Br Card Soc.* 2009 Dec;95(23):1925–30.
86. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, Geisel J, Lepper PM, Kandolf R, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2014 Sep 1;103(9):743–51.
87. Imazio M, Brucato A, Spodick DH, Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined from previously published reports. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2014 Dec;15(12):835–9.
88. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grün S, Ong P, Bentz K, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2014 Jan 26;16:14.
89. Sanguineti F, Garot P, Mana M, O’h-Ici D, Hovasse T, Untersee T, et al. Cardiovascular magnetic resonance predictors of clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Aug 29;17:78.
90. Imazio M, Brucato A, Spodick DH, Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined from previously published reports. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2014 Dec;15(12):835–9.
91. Chopra H, Arangalage D, Bouleti C, Zarka S, Fayard F, Chillon S, et al. Prognostic value of the infarct- and non-infarct like patterns and cardiovascular magnetic resonance parameters on long-term outcome of patients after acute myocarditis. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 1;212:63–9.
92. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 28;59(9):779–92.
93. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, et al. Cardiac Magnetic Resonance Monitors Reversible and Irreversible Myocardial Injury in Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009 Feb;2(2):131–8.
94. Spieker M, Haberkorn S, Gastl M, Behm P, Katsianos S, Horn P, et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson [Internet].* 2017 Mar 29;19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370450/>
95. Shauer A, Gotsman I, Keren A, Zwas DR, Hellman Y, Durst R, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2013 Mar;15(3):180–5.

RÉSUMÉ

Introduction : La myocardite aiguë (MA) est une pathologie hétérogène caractérisée par des manifestations cliniques polymorphes et une histoire naturelle variable. Les progrès de l'IRM ont facilité le diagnostic de MA, surtout en cas de MA non sévères ou dites à risque faible et modéré (fonction cardiaque préservée ou modérément altérée, absence de trouble du rythme et d'insuffisance cardiaque). Toutefois, le devenir et le pronostic des patients présentant une MA non sévère restent incertains.

Objectif : identifier les paramètres cliniques et d'imagerie prédictifs de séquelles, de remodelage inverse et d'évènements cardiovasculaires dans une large population de MA de risque faible à modéré.

Étude : Nous avons conduit une étude rétrospective incluant 216 patients avec le diagnostic clinique de MA confirmé par IRM (âge moyen 35.1+/-14.8ans, and 76% d'hommes). Nous décrivons les caractéristiques cliniques et d'imagerie à la phase initiale. Nous déterminons le nombre de patients indemnes de complications au cours du suivi (32.1+/-34 mois) et les facteurs prédictifs d'évènements cardio-vasculaires (n=180) (objectif primaire). Nous analysons les données d'IRM de contrôle réalisés chez 136 patients (délai moyen 4.2±2.3 mois) afin de mettre en évidence les paramètres prédictifs de séquelle (FEVG<50% et/ou dilatation ventriculaire gauche et/ou fibrose) et de remodelage inverse (augmentation de 10% du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche) (objectifs secondaires).

Résultats : La fonction ventriculaire est en moyenne de 56.4%+/-9.4% et nous avons noté 24 évènements cardio-vasculaires au cours du suivi. Aucun paramètre clinique, biologique ou électrique conventionnel n'était associé à la survenue de complications cardio-vasculaires ou de séquelles myocardiques. La localisation de rehaussement tardive autre que l'atteinte des segments inféro-latéraux (localisation atypique) est prédictive de séquelles (3.131 [1.009-9.722] 0.048). Après ajustement des facteurs confondants, le remodelage inverse (HR 5.98 [1.445-24.747], p<0.05) et la localisation atypique de rehaussement tardif (HR 11.63 [2.799-43.398], p<0.001) sont les deux déterminants principaux de la survenue d'évènements cardio-vasculaires à distance.

Conclusion : Le remodelage inverse et la localisation atypique de rehaussement tardif avec atteinte des segments autre qu'inféro-latéraux sont deux marqueurs utiles à la stratification du risque chez les patients présentant une MA à risque faible et modéré.

TITRE EN ANGLAIS : Left ventricular remodeling and impact of late gadolinium enhancement pattern on long-term outcomes in patients presenting with low/intermediate risk acute myocarditis

THÈSE : Médecine Spécialisée-Année 2017

MOTS CLEFS : myocardite aiguë, IRM cardiaque, localisation de la fibrose, stratification du risque, remodelage ventriculaire

Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Lorraine
Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRES LES NANCY
