

Diagnostic et prise en charge des myocardites

Diagnosis and Management of Myocarditis

G. Hékimian · G. Franchineau · N. Bréchet · M. Schmidt · A. Nieszkowska · S. Besset · C.-E. Luyt · A. Combes

Reçu le 19 janvier 2017 ; accepté le 14 mars 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Le diagnostic de myocardite aiguë doit être évoqué devant un patient chez qui sont apparus récemment des signes d'insuffisance cardiaque, en l'absence de maladie coronaïre ou valvulaire évolutive. Une forme fulminante de la maladie, le plus souvent en rapport avec une infection par un virus à tropisme cardiaque, tels le parvovirus B19, le virus herpès de type 6, les Coxsackies et les adénovirus, doit être envisagée si les premiers signes cliniques sont apparus très récemment (quelques jours), faisant suite à un épisode pseudogrippal. Dans ce cas, compte tenu des risques d'aggravation extrêmement rapide de la maladie et du pronostic péjoratif si des défaillances viscérales ou un arrêt cardiaque surviennent, le patient doit être pris en charge dans un centre disposant d'assistance cardiaque. Dans les formes plus progressives, dites aiguës, la prise en charge associe un traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque et potentiellement un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur guidé par l'étiologie de la myocardite.

Mots clés Myocardites · Insuffisance cardiaque · Choc cardiogénique · Assistance circulatoire · Mort subite

Abstract Acute myocarditis must be considered in patients who present with the recent onset of cardiac failure or arrhythmia. Fulminant myocarditis is a distinct entity characterized by the sudden onset of severe congestive heart failure or cardiogenic shock, usually following a flu-like illness, parvovirus B19, human herpes virus 6, Coxsackie virus, and adenovirus being the most frequent viruses responsible for the disease. In this setting, early recognition of patients rapidly progressing to refractory cardiac failure and their immediate transfer to a medical–surgical centre that is experienced in mechanical circulatory support is warranted. Treatment of acute myocarditis relies on conventional heart

failure therapy. Immunosuppression for autoreactive myocarditis or immunostimulants such as interferons for chronic viral myocarditis could be of interest but their potential therapeutic role requires further investigation.

Keywords Myocarditis · Heart failure · Cardiogenic shock · Mechanical circulatory support · Sudden death

Introduction

Les myocardites sont des pathologies définies par la présence d'infiltrats inflammatoires myocardiques associés à une nécrose myocytaire d'origine non ischémique [1]. On distingue selon la présentation initiale des formes fulminantes, aiguës et chroniques de prises en charge et de pronostics très différents. La myocardite aiguë correspond à l'apparition récente de symptômes d'insuffisance cardiaque. La forme fulminante de la maladie est définie par une évolution rapide vers l'état de choc cardiogénique. Le diagnostic repose sur la présentation clinique, l'IRM cardiaque et la biopsie myocardique. La prise en charge consiste le plus souvent en un traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque et peut nécessiter la mise en place d'une assistance cardiaque dans les formes fulminantes.

Épidémiologie

L'incidence exacte des myocardites est difficile à estimer du fait du caractère non spécifique des symptômes, de l'absence de recours systématique à la biopsie myocardique, et est ainsi probablement sous-estimée.

Dans les séries autopsiques des morts subites du sujet jeune, des signes histologiques de myocardites sont retrouvés dans 10 à 42 % des cas [2], en faisant une des causes principales de mort subite du sujet jeune avec les cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées, les anomalies de naissance des coronaires, la dysplasie arythmogène du ventricule droit et les canalopathies [3].

G. Hékimian (✉) · G. Franchineau · N. Bréchet · M. Schmidt · A. Nieszkowska · S. Besset · C.-E. Luyt · A. Combes
Réanimation médicale, hôpital Pitié-Salpêtrière,
47–83, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France
e-mail : guillaume.hekimian@aphp.fr

Chez les sujets atteints de cardiomyopathies dilatées à coronaires saines inexplicables, une myocardite est diagnostiquée par biopsie dans approximativement 9 % des cas [4], voire plus dans les séries où l'insuffisance cardiaque est de découverte récente [5], ce qui suggère que la myocardite est une des causes fréquentes de cardiomyopathies dilatées.

Physiopathologie

Les hypothèses physiopathologiques concernant les myocardites sont essentiellement fondées sur des modèles murins de myocardites à entérovirus.

Trois phases successives de la myocardite virale peuvent être schématiquement définies.

Phase aiguë de l'invasion virale (j0–j3)

Les virus pénètrent dans les cardiomyocytes par des récepteurs spécifiques [6] où ils peuvent induire une nécrose cellulaire ou une apoptose par l'activation de ses mécanismes de signalisation. Les premiers effecteurs de la réponse de l'hôte sont les acteurs de la réponse immunitaire innée. Les leucocytes peuvent reconnaître certains composants microbiens (PAMPs, *pathogen associated molecular patterns*) ou certaines molécules relarguées par les cellules nécrotiques (DAMPs, *danger-associated molecular patterns*, par exemple la myosine) grâce à des récepteurs cellulaires (PRR, *pattern recognition receptors*) dont la famille la plus étudiée est celle des *toll-like receptors* (TLR). Ces TLR, spécifiques d'agents pathogènes, activent des voies de signalisation menant notamment au facteur de transcription NF- κ B, et ainsi à la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL1, 6, 12, TNF-alpha, et des interférons de type 1, acteurs majeurs de la réponse à l'agression virale [7].

Ces cytokines pro-inflammatoires, l'activation endothéliale et l'expression de molécules d'adhésion permettent le recrutement au niveau du site d'agression virale des cellules composant l'infiltrat inflammatoire, polynucléaires neutrophiles, macrophages et cellules NK, dont les effets sont doubles : bénéfiques par la destruction des agents pathogènes et des cellules nécrotiques, mais aussi délétères par les dégâts cellulaires collatéraux. L'importante activation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF-alpha) est également responsable d'un effet dépressur propre sur la fonction contractile myocytaire [8].

Phase subaiguë (j4–j14)

Au processus inflammatoire succède l'immunité adaptative, notamment cellulaire, avec l'arrivée des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques et des lymphocytes *T helper* (Th). Les particules virales sont recyclées par l'appareil de Golgi,

puis présentées à la surface de la cellule infectée par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Les cellules T spécifiques reconnaissant l'antigène viral vont tenter de détruire les cellules infectées par la production de cytokines ou de perforines [9]. Elles contribuent ainsi à la destruction des agents pathogènes et des cellules infectées mais provoquent également la destruction de cardiomyocytes sains.

Phase chronique de remodelage et réparation tissulaire (j15–j90)

Le processus de réparation, initié précocement, s'amplifie par la suite. Les lymphocytes T régulateurs et les macrophages produisent des cytokines d'action anti-inflammatoire et profibrosante, dont IL10 et TGF- β [10]. La cicatrice fibreuse résulte de l'équilibre entre la synthèse de la matrice extracellulaire par les fibroblastes et sa destruction par les métalloprotéases matricielles [11]. Ce processus peut aboutir à une réparation tissulaire complète, à de la fibrose cicatricielle ou le plus souvent à une combinaison de ces deux processus, dont dépendra l'étendue de la dysfonction cardiaque séquellaire.

L'agression myocardique, le plus souvent virale, aboutit donc à des lésions myocytaires à la fois provoquées par l'agent pathogène et par la réponse immunitaire induite. Ces lésions responsables de la dysfonction cardiaque sont pour certaines réversibles, potentiellement par altération transitoire des composants du sarcomère, de la matrice extracellulaire ou bien des molécules d'adhésion faisant le lien entre ces deux structures, pour d'autres irréversibles, en rapport avec la nécrose cellulaire et la fibrose. Ainsi, les myocardites peuvent évoluer vers une cardiomyopathie dilatée jusque dans 30 % des cas [12].

Selon l'efficacité initiale de la réponse à l'agression et la chronicisation ou non du processus immunitaire, on peut schématiquement distinguer deux formes évolutives de myocardites :

- dans les formes fulminantes, le plus souvent virales, on assiste à une altération brutale et parfois très sévère de la fonction cardiaque, suivie en quelques jours d'une récupération le plus souvent sans séquelle, correspondant à l'élimination virale et à la résolution complète du processus immunitaire. Ces formes sont associées à un bon pronostic à long terme ;
- dans les formes aiguës, l'altération de la fonction cardiaque est plus progressive et évolue plus souvent vers l'insuffisance cardiaque. Il est retrouvé histologiquement une inflammation persistante qui peut être en rapport avec le défaut d'élimination de l'agent infectieux, notamment viral [3].

En l'absence de virus retrouvés, la mise en évidence d'autoanticorps anti-cœur (notamment antirécepteur B1

adrénergique, antirécepteur muscarinique M2 à l'acétylcholine ou antimyosine) suggère fortement un processus auto-immun, qu'il ait été ou non initié par une infection virale guérie depuis. Ainsi, l'exposition aux TLR des macrophages de molécules de myosine provenant des dommages myocytaires initialement provoqués par l'agression virale pourrait induire une inflammation chronique médiée par les lymphocytes Th17 [13] (Fig. 1).

Étiologies

Les myocardites aiguës peuvent être secondaires à une atteinte cardiaque infectieuse, toxique, allergique ou être associées à une maladie de système. Les étiologies infectieuses, notamment virales sont de loin les plus fréquentes. Si les virus du groupe Coxsackie et les adénovirus étaient le plus fréquemment en cause jusqu'à la fin des années 1990, les études les plus récentes de fragments biopsiques révèlent que ce sont le parvovirus B19, le virus herpès du groupe 6 et à un moindre degré le virus de l'hépatite C (VHC), le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le VIH et les virus grippaux qui sont maintenant les plus fréquemment en cause [14–17].

Parmi les atteintes toxiques, le plus souvent dose-dépendantes, il faut citer l'alcool, les catécholamines, la

cocaïne, les anthracyclines, certains antirétroviraux (ddI, ddC, AZT) et des venins de serpent ou de scorpions.

Les myocardites d'hypersensibilité sont provoquées par une allergie médicamenteuse et caractérisées par une fièvre, une éruption cutanée, une hyperéosinophilie et des signes d'insuffisance cardiaque. L'analyse histologique du myocarde retrouve un infiltrat lymphocytaire et éosinophilique pouvant être accompagné d'une vascularite non nécrosante. Les substances classiquement incriminées ont été la méthyl-dopa, les diurétiques (hydrochlorothiazide, furosémide), les bêta-lactamines (pénicilline et ampicilline), les sulfamides, les tétracyclines, et les antidépresseurs tricycliques, même s'il paraît extrêmement difficile dans la majorité des cas d'établir une relation de causalité. Il semble que cette entité devrait désormais être intégrée au syndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) au cours duquel l'atteinte myocardique est probablement sous-estimée. Les principales étiologies en sont les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne), les sulfamides (sulfasalazine, dapsone et sulfaméthoxazole), l'allopurinol, la minocycline et les antirétroviraux (abacavir, névirapine).

Certaines maladies de système peuvent s'accompagner de myocardite, dont le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, les vascularites (granulomatose éosinophilique

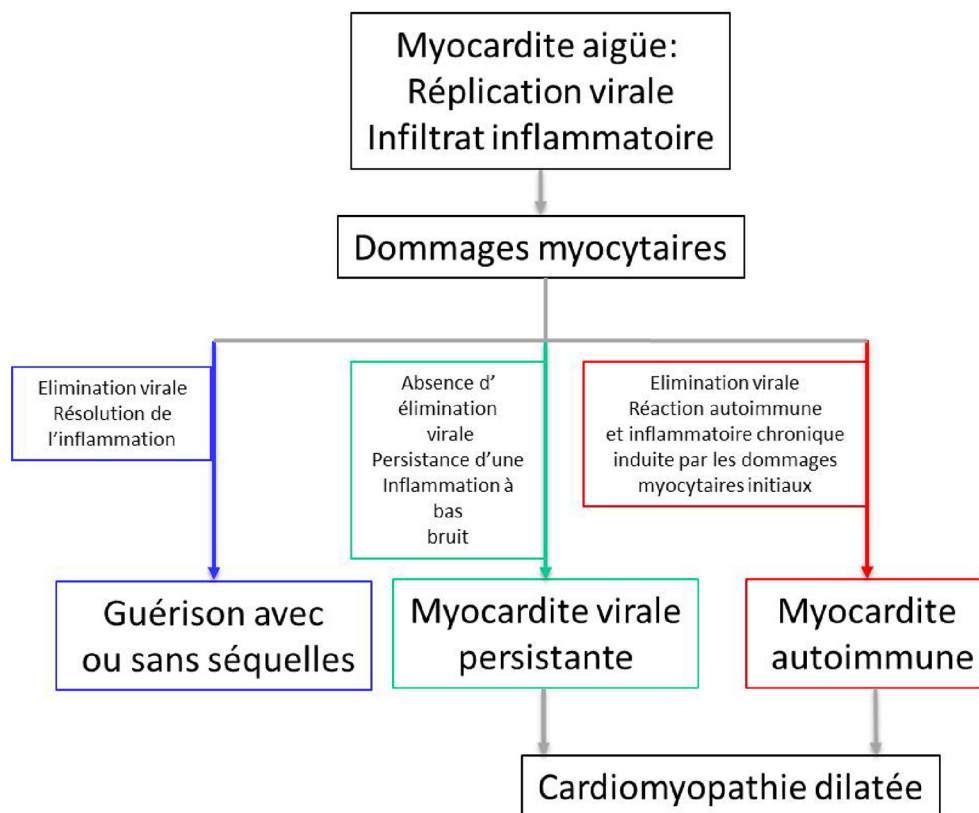


Fig. 1 Hypothèses physiopathologiques concernant les différentes formes de myocardites

avec polyangéite, granulomatose avec polyangéite), les dermatopolymyosites. Il faut par ailleurs systématiquement rechercher la sarcoïdose. On peut y associer les myocardites à cellules géantes et certaines myocardites lymphocytaires non virales où une atteinte dysimmunitaire est fortement suspectée [18].

La cardiomyopathie du péripartum constitue un cas particulier de cardiomyopathie dilatée idiopathique et doit être évoquée devant une symptomatologie d'insuffisance cardiaque survenant entre le dernier mois de grossesse et les cinq mois suivant la délivrance.

Le Tableau 1 regroupe les principales étiologies de myocardites.

Diagnostic

Présentation clinique

Les présentations cliniques des myocardites sont multiples, et il est utile de distinguer les quatre formes suivantes :

- **douleur thoracique** mimant un syndrome coronarien aigu. Une myocardite peut se présenter sous la forme d'une douleur thoracique aiguë avec déviation du segment ST à l'électrocardiogramme (ECG), élévation de la troponine, anomalies segmentaires de la cinétique ventriculaire gauche, et mimer en tous points un infarctus du myocarde. Il s'agit d'ailleurs d'une des causes fréquentes de tableaux d'infarctus du myocarde à coronaires saines ;
- **insuffisance cardiaque aiguë** correspondant à l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque sur une période de moins de deux semaines. Ce tableau de myocardite fulminante est souvent précédé quelques jours avant d'un épisode pseudogrippal ou d'une infection gastro-intestinale. La dysfonction ventriculaire gauche peut être sévère et responsable de choc cardiogénique. L'échocardiographie retrouve le plus souvent un ventricule gauche non dilaté, hypertrophié (en rapport avec l'œdème myocardique) de fonction systolique altérée ;
- la survenue de **troubles conductifs** (bloc auriculoventriculaire de haut degré) et surtout celle d'**arythmies** ventriculaires pouvant être responsables de mort subite, notamment du sujet jeune ;
- insuffisance cardiaque chronique : ces formes correspondent à l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque sur une période de deux semaines à trois mois (myocardite aiguë) ou de plus de trois mois (forme chronique) sans autre cause d'insuffisance cardiaque identifiée. Les anomalies ECG peuvent être multiples et aspécifiques. À l'échographie, il s'associe à la dysfonction systolique une dilatation ventriculaire gauche, surtout dans les formes chroniques. La recherche de myocardite est alors

effectuée dans le bilan de cardiomyopathie dilatée inexplicite.

Le Tableau 2 schématise les formes évolutives de myocardites.

Échographie

L'échographie cardiaque est une aide importante à la prise en charge diagnostique des myocardites. On peut opposer les formes fulminantes où il existe souvent au moment du diagnostic une hypertrophie des parois ventriculaires (en rapport avec l'œdème myocardique), alors que le ventricule gauche conserve des dimensions normales, aux formes plus progressives sans hypertrophie pariétale où les ventricules sont souvent dilatés de manière significative [19]. Les atteintes de la fonction ventriculaire peuvent être globales, concerner un segment systématisé ou toucher plusieurs segments ne correspondant pas à des territoires coronaires. Enfin, un épanchement péricardique peut être mis en évidence (myopéricardite) et parfois justifier un drainage percutané ou chirurgical s'il existe des signes de tamponnade.

Électrocardiogramme

Il est rarement normal dans les myocardites mais le plus souvent aspécifique. Il peut retrouver des troubles systématisés de la repolarisation, compatibles avec le diagnostic d'infarctus du myocarde et imposant souvent la réalisation d'une coronarographie afin d'éliminer ce diagnostic différentiel [20–22].

La survenue de troubles du rythme ventriculaire ou celle de troubles de conduction intraventriculaire ou auriculoventriculaire sont évocatrices de myocardite à cellules géantes, de sarcoïdose, de trypanosomiase ou de maladie de Lyme [23], même s'ils sont possibles dans toute myocardite lymphocytaire.

Biologie

Le taux sérique de la **troponine** Ic est fréquemment augmenté, et ce, proportionnellement à la sévérité de la maladie [24,25]. On observe parfois une hyperleucocytose (ou une leucopénie), une hyperéosinophilie (évatrice de myocardite immunoallergique), une élévation des taux sériques de **CRP** et de la vitesse de sédimentation des hématies. En cas de bas débit, il peut exister des stigmates biologiques de foie de choc (chute du TP et des facteurs de la coagulation, cytolysse majeure) pouvant orienter à tort vers une hépatite fulminante.

Le reste du bilan biologique est effectué à visée étiologique (Tableau 1), cherchant à détecter la présence de virus dans le sang, les liquides biologiques (lavage bronchoalvéolaire,

Tableau 1 Principales étiologies des myocardites

Infectieuses	
Virales : de loin les plus fréquentes	HHV6, parvovirus B19, entérovirus, dont Coxsackies, adénovirus, EBV, CMV, VZV, grippe, VRS, VIH, VHC, poliovirus, arboviroses : dengue, chikungunya
Bactériennes	Streptocoque, staphylocoque, méningocoque, <i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i>
Pyogènes (exceptionnel) : microabcès myocardiques lors de bactériémies de toutes causes	(à part ou cardite du rhumatisme articulaire aigu poststreptococcique)
Autres	Maladie de Lyme, leptospirose, fièvre Q, brucellose, <i>Legionella</i> , <i>chlamydiae</i> , mycoplasme
Toxines	Diphthérie, <i>Clostridium perfringens</i>
Champignons (sujets immunodéprimés)	Aspergillose, candidose, cryptococcose, histoplasmose
Parasites à tropisme musculaire	Maladie de Chagas (<i>Trypanosoma cruzi</i>) fréquente en Amérique du Sud, leishmaniose, trichinose, échinococcose, <i>Toxocara canis</i> , toxoplasmose (immunodéprimé)
Maladies auto-immunes	
Connectivites	Lupus Sclérodémie Connectivite mixte Dermatomyosite/polymyosite, syndrome des antisynthétases
Vascularites	Takayashu Vascularites à ANCA : granulomatose éosinophile avec polyangéite, granulomatose avec polyangéite Cryoglobulinémie Purpura rhumatoïde Maladie de Behçet
Syndrome catastrophique des antiphospholipides	
Sarcoïdose	
Myocardites à cellules géantes	
Myocardites lymphocytaires non virales	
Causes hématologiques	
Microangiopathies thrombotiques	
Syndrome d'activation macrophagique	Maladie de Still
Hyperéosinophilie	
Allergies, notamment médicamenteuses	
DRESS	Bêta-lactamines, furosémide, diurétiques thiazidiques, sulfonamides, amitriptyline... Antiépileptiques (lamotrigine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), sulfamides, minocycline, allopurinol, antirétroviraux (abacavir, névirapine)
Toxiques	Cocaïne, alcool, émétine, catécholamines, arsenic, plomb
Chimiothérapies et immunothérapies	
	Anthracyclines Cyclophosphamide Anti-HER2 Anti-VEGF Inhibiteurs des tyrosines-kinases Inhibiteurs des protéasomes
Causes endocriniennes	Phéochromocytome, thyrotoxicose

Tableau 2 Classification des myocardites selon leur forme évolutive, modifiée d'après Felker et al. [19]			
	Myocardite fulminante	Myocardite aiguë	
Début des symptômes	Brutal, clairement défini	Progressif sur plusieurs semaines	
Présentation initiale	Choc cardiogénique	Insuffisance cardiaque	
Histologie	Multiples foyers de myocardite active	Myocardite active ou borderline	
Échographie			
Dysfonction VG	Sévère	Modérée à sévère	
Dimensions VG	Non dilaté, hypertrophié	Peu dilaté	
Histoire naturelle	Résolution complète ou décès	Guérison	Myocardite chronique
		Disparition des signes histologiques de myocardite	Persistance de signes histologiques de myocardite
		Récupération incomplète ou évolution vers CMD	Évolution vers CMD
			Dégradation progressive de la FEVG et dilatation VG
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; VG : ventricule gauche			

notamment pour la grippe, sécrétions rhinopharyngées, selles) et dans le myocarde (si des biopsies ont été réalisées). Les techniques utilisées sont la mise en culture ou la PCR pour les produits biologiques, la PCR ou l'immunohistochimie pour les biopsies myocardiques. Ainsi, on a pu démontrer par technique PCR la présence de génome viral (parvovirus B19, HHV6, entérovirus, adénovirus, virus des hépatites, etc.) dans près de 40 % des cas chez des malades atteints de myocardite [14,26]. Les sérologies sont beaucoup moins rentables mais sont utiles à la recherche d'une maladie de Lyme, des rickettsioses, de l'hépatite C et du VIH.

Dans un contexte clinique évocateur, il faut pratiquer un bilan biologique des maladies systémiques pouvant se compliquer de myocardite (Tableau 1).

Enfin, des autoanticorps dirigés contre certains antigènes cardiaques (antirécepteur B1 adrénergique, antirécepteur muscarinique M2 à l'acétylcholine ou antichaîne lourde de myosine) ont été mis en évidence dans plus de 75 % des cas dans une série de 54 malades atteints de myocardite [27] et pourraient être évocateurs de myocardite auto-immune. Ces tests ne sont pour le moment pas commercialisés, et la détection de ces anticorps est effectuée dans des unités de recherche.

Biopsie

L'analyse histologique d'une biopsie endomyocardique selon la classification de Dallas est la méthode diagnostique de référence de myocardite [23,28,29].

Elle offre en effet plusieurs avantages : elle permet un diagnostic de certitude de myocardite en retrouvant un infiltrat

inflammatoire associé à des zones de nécrose myocardique, cette dernière étant absente des myocardites dites *borderline*.

Elle classe la myocardite selon le type d'infiltrat inflammatoire (le plus fréquent étant lymphocytaire), au mieux précisé par analyse immunohistochimique, ce qui permet une orientation diagnostique (Tableau 3), thérapeutique et a également une valeur pronostique. Ainsi, les myocardites à cellules géantes sont particulièrement agressives, d'évolution souvent fulminante sans récupération, et compliquées d'insuffisance cardiaque aiguë congestive, d'arythmies ventriculaires ou de troubles conductifs. Elles mènent au décès des patients en moyenne dans les trois mois en l'absence de traitement [18].

Enfin, la biopsie endomyocardique permet la mise en évidence de virus par PCR. Leur présence peut conduire à un traitement antiviral, leur absence est indispensable avant de discuter d'un traitement immunosuppresseur en cas de suspicion de myocardite auto-immune.

Pour ces trois raisons, la réalisation de biopsies est recommandée devant toute suspicion de myocardite, éventuellement guidée par IRM, avec prélèvement d'au moins trois fragments de 1 à 2 mm provenant du ventricule gauche ou du ventricule droit.

Même si le risque de tamponnade compliquant une biopsie myocardique est faible dans les équipes entraînées [30], dans notre expérience portant sur des patients atteints de myocardite fulminante, nous réservons ce geste aux patients ne s'améliorant pas au bout de quelques jours ou à ceux chez qui une cause non lymphocytaire est suspectée, par exemple en cas d'arythmies ventriculaires ou de troubles conductifs de haut degré évocateurs de myocardite à cellules géantes. Nous n'effectuons pas ce geste si la cause est

Infiltrat lymphocytaire	Infiltrat à polynucléaires neutrophiles	Infiltrat à éosinophiles	Infiltrat à cellules géantes
Virale	Virale (précoce)	Hypersensibilité médicamenteuse	Idiopathique, supposée auto-immune
Idiopathique, supposée auto-immune	Idiopathique (précoce)	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	Sarcoïdose
Toxique	Ischémie	Syndrome hyperéosinophilique	Hypersensibilité
Collagénose	Infections bactériennes	Parasitoses	Infections granulomateuses
Sarcoïdose		Hémopathie	

évidente (par exemple si un prélèvement respiratoire est positif pour la grippe) ou si le patient récupère rapidement et complètement.

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) myocardique est devenue un examen non invasif indispensable lors de la prise en charge et du suivi d'une myocardite.

Le diagnostic de myocardite repose sur la présence de deux parmi les trois critères de Lake Louise suivants [31] :

- hyperhémie myocardique, mise en évidence par rehaussement précoce global du myocarde au gadolinium lors d'une séquence pondérée T1 ;
- œdème myocardique régional ou global, mis en évidence par hypersignal en séquence pondérée T2 ;
- nécrose myocardique ou fibrose le plus souvent multifocale de localisation épicaudique (par opposition aux cicatrices sous-endocardiques d'origine ischémique), mise en évidence par rehaussement tardif au gadolinium en séquence pondérée T1.

La présence d'un épanchement péricardique est un argument supplémentaire pour le diagnostic de myocardite.

Ces critères permettent notamment la distinction entre myocardite et syndrome coronarien aigu chez les patients présentant un tableau clinique d'infarctus à coronaires saines.

Cet examen peut être répété à visée diagnostique s'il a été effectué précocement et qu'un seul critère est présent ou pour le suivi à visée pronostique [32] (persistance de l'inflammation myocardique, présence de zones de rehaussement tardif).

Enfin, il pourrait également être utile pour guider les biopsies myocardiques vers des zones pathologiques et en améliorer ainsi le rendement diagnostique [23].

Pronostic

Les principaux facteurs pronostiques identifiés dans les études rétrospectives de patients atteints de myocardites ful-

minantes ayant nécessité une assistance circulatoire sont la nécessité d'une réanimation cardiopulmonaire avant l'implantation [33], une insuffisance hépatocellulaire ou rénale aiguë [34], le SAPS-II, le pic de troponine Ic [25] et la sévérité de l'acidose lactique [35]. Les causes de mortalité en réanimation sont dominées par la défaillance multiviscérale puis les complications hémorragiques et infectieuses de l'assistance circulatoire. La plupart des séries monocentriques rapportent 60 % de survivants, dont la majorité présente une récupération complète de la fonction ventriculaire gauche après une durée moyenne d'assistance d'une semaine [33,36]. Une étude récente rétrospective multicentrique portant sur 57 patients montre une survie hospitalière de 72 %, et à cinq ans de 65 %. Seul un patient a nécessité une transplantation, et deux patients ont présenté une récurrence [35]. À long terme, ces patients récupèrent un statut physique et mental comparable à la population générale, mais décrivent des symptômes d'anxiété, de dépression et d'état de stress post-traumatique dans plus d'un quart des cas [25].

McCarthy et al. ont étudié l'évolution à long terme des patients ayant présenté une myocardite en comparant les formes fulminantes et les formes aiguës [37]. Sur une cohorte de 147 patients évalués, 132 avaient présenté une myocardite aiguë et 15 une myocardite fulminante. Le pronostic à long terme de la maladie était dans cette cohorte inversement proportionnel à la sévérité initiale de la maladie, les formes fulminantes présentant une survie indemne de transplantation cardiaque supérieure à 90 % à dix ans contre moins de 45 % pour le groupe des myocardites aiguës. Dans l'étude échographique menée par la même équipe, la récupération de la fonction systolique était très significativement supérieure dans le groupe des formes fulminantes [19].

Dans une large série portant sur 174 patients dont la grande majorité atteinte de myocardites aiguës, la survie était de 87 % à deux ans et de 73 % à six ans [12]. Les facteurs associés à la mortalité au moment du diagnostic initial étaient la présence de signes cliniques, échocardiographiques et hémodynamiques d'insuffisance cardiaque. Histologiquement, les myocardites à cellules géantes étaient associées à un moins bon pronostic.

Dans les myocardites virales, la persistance de la détection du génome viral lors de biopsies myocardiques de suivi est associée à une dégradation progressive de la fonction ventriculaire gauche, alors que l'élimination des virus s'accompagne d'une amélioration de cette fonction [17].

Traitement

Myocardite fulminante

Dans les formes fulminantes, la prise en charge initiale est celle d'un choc cardiogénique et repose sur l'hospitalisation en service de soins intensifs, un monitoring continu du rythme cardiaque et invasif de la pression artérielle, la correction prudente d'une éventuelle hypovolémie et l'utilisation de traitements inotropes et vasopresseurs, principalement dobutamine et noradrénaline.

Malgré ces traitements, la réévaluation régulière peut retrouver des signes d'hypoperfusion, qu'ils soient cliniques (encéphalopathie, douleurs abdominales, marbrures, oligurie...), biologiques (hyperlactatémie, insuffisance rénale ou cytolysé hépatique) ou échocardiographiques. Dans ce contexte de choc cardiogénique réfractaire, l'assistance circulatoire par ECMO veinoartérielle périphérique doit être envisagée sans délai et implantée précocement. En effet, la dégradation hémodynamique peut être extrêmement brutale et mener à un arrêt cardiaque ou à une défaillance multiviscérale, tous deux associés à un pronostic péjoratif malgré la mise en place de l'assistance [33,34,36]. Pour ces raisons, la prise en charge de patients atteints ou chez qui est suspectée une myocardite fulminante doit être effectuée dans des centres où une assistance cardiaque peut rapidement être mise en place si nécessaire.

Myocardite aiguë et chronique

Dans les formes aiguës et chroniques, le traitement est par analogie identique au traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. En l'absence de signes de bas débit, le traitement associe diurétiques en cas d'œdème pulmonaire ou de signes de surcharge, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-

bloqueurs et antialdostérone. Cependant, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement aux myocardites.

Traitement étiologique

Les études concernant le traitement curatif des myocardites portent essentiellement sur les formes chroniques, dont on connaît l'évolution défavorable à moyen et long terme, avec dégradation progressive de la fonction cardiaque. Le diagnostic est alors fait lors de biopsies réalisées dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée de découverte récente. Le traitement dépend notamment des résultats de l'analyse histologique et de la recherche de virus (Tableau 4).

Myocardites lymphocytaires

Différents traitements immunosuppresseurs (prednisolone, cyclosporine, cyclophosphamide) ont été essayés dans les modèles animaux de myocardites. Dans l'étude multicentrique comparant placebo versus une association prednisone-azathioprine ou prednisone-cyclosporine dans des myocardites prouvées histologiquement (mais sans que l'origine virale ou auto-immune ne soit documentée), il n'était pas retrouvé de bénéfice au traitement immunosuppresseur [38].

Cependant, dans une étude rétrospective où le caractère viral ou auto-immun de la myocardite était déterminé a posteriori, 90 % des patients ayant une myocardite non virale et la présence d'anticorps anti-cœur dans leur sérum répondaient au traitement immunosuppresseur, alors que 85 % de ceux ayant une myocardite virale ne présentaient pas d'amélioration avec ce type de traitement [39].

Dans une étude récente prospective randomisée en double insu comparant placebo versus une association prednisone-azathioprine chez 85 patients atteints de myocardites chroniques lymphocytaires non virales ayant des symptômes d'insuffisance cardiaque depuis plus de six mois malgré un traitement médical conventionnel (TIMIC Study), il était retrouvé une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et une réduction du volume télédiastolique ventriculaire gauche chez 88 % des 43 patients traités, alors que la fonction cardiaque s'altérait chez 83 % des 42 patients ayant

Tableau 4 Traitements en cours d'évaluation selon le type de myocardite

Type de myocardite	Myocardite lymphocytaire chronique		Myocardite à éosinophiles	Myocardites à cellules géantes
	Non virale	Virale		
Traitements dont l'efficacité est suggérée dans des études préliminaires, mais dont l'évaluation est à poursuivre	Prednisone et azathioprine	Antiviral spécifique ou interféron bêta	Corticothérapie	Association parmi : • corticothérapie • azathioprine • cyclosporine

reçu le placebo [40]. Un bénéfice à long terme semble également établi [41]. Cela suggère donc que le traitement immunosuppresseur pourrait être bénéfique dans les myocardites chroniques lymphocytaires non virales, même si cela nécessite confirmation dans des études multicentriques.

La présence d'anticorps anti-cœur (dont la pathogénicité est inconnue) dans ces formes de myocardites pourrait théoriquement laisser une place au traitement par immunoglobulines intraveineuses ou à l'immunoabsorption, mais les données concernant ces traitements sont actuellement très largement insuffisantes. Dans un essai randomisé contre placebo chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque de découverte récente dont seulement 16 % présentaient des signes histologiques de myocardite [42], il n'avait pas été retrouvé d'efficacité des immunoglobulines intraveineuses.

Dans les myocardites virales, des arguments expérimentaux militent contre l'utilisation des corticoïdes [43] ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens [44], en particulier lors de la phase précoce de la maladie. Leur traitement repose sur les traitements antiviraux spécifiques pour les virus du groupe herpès même si leur efficacité n'est pas prouvée dans le cadre de la myocardite. Pour d'autres virus n'ayant pas de traitement spécifique (adénovirus, entérovirus), un traitement immunomodulateur par interféron β visant à stimuler l'immunité cellulaire peut être discuté. Dans une étude de phase 2, 22 patients ayant des symptômes d'insuffisance cardiaque depuis près de deux ans, des signes histologiques de myocardite et une PCR virale myocardique positive avaient reçu un traitement par interféron bêta pendant six mois. Leur suivi avait montré une élimination complète du génome viral chez les 22 patients et une amélioration de la fonction ventriculaire gauche chez 15 d'entre eux [45]. La même équipe rapporte une bonne évolution clinique à dix ans chez 28 patients atteints de myocardites chroniques à entérovirus traités par interféron bêta [46]. Dans un essai randomisé contre placebo effectué chez 143 patients ayant une cardiomyopathie sans signes histologiques de myocardite active mais une PCR myocardique virale positive pour entérovirus, adénovirus ou parvovirus B19, l'élimination virale et les symptômes d'insuffisance cardiaque étaient améliorés dans le groupe interféron bêta [47]. Il n'est cependant fait aucune mention de l'amélioration de la fonction cardiaque dans cette étude.

Myocardites à éosinophiles

Dans les myocardites à éosinophiles, la corticothérapie est réputée efficace, à partir de séries de cas rapportés [48]. En cas de myocardite d'hypersensibilité, le médicament suspecté est évidemment interrompu. Le traitement de la pathologie sous-jacente peut nécessiter l'utilisation d'autres immunosup-

presseurs. L'hyperéosinophilie périphérique ne doit pas être utilisée comme marqueur d'efficacité thérapeutique.

Myocardites à cellules géantes

Dans les myocardites à cellules géantes, Cooper et al. décrivent en 1997, dans une série rétrospective multicentrique, l'évolution de 63 patients atteints de la maladie. Les patients recevant une association de traitements parmi les corticoïdes, l'azathioprine et la cyclosporine avaient un bien meilleur pronostic que ceux n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur avec des survies médianes respectives de 12 contre 3 mois [18]. En 2008, les mêmes auteurs rapportèrent l'évolution de 11 patients ayant des signes d'insuffisance cardiaque depuis moins de trois mois et une biopsie retrouvant un infiltrat composé de cellules géantes, traitées par corticothérapie, cyclosporine pendant un an et muromonab-CD3 durant dix jours [49]. Après quatre semaines de traitement, il était observé une diminution de l'infiltrat inflammatoire, sans amélioration de la fonction ventriculaire gauche. Pendant le suivi, un patient décéda de récurrence de myocardite à cellules géantes à distance de l'arrêt des traitements immunosuppresseurs et deux furent transplantés, pronostic semblant meilleur que dans la série de patients non traités en 1997.

Myocardites associées aux pathologies auto-immunes

Dans les myocardites associées aux pathologies auto-immunes, le traitement repose alors sur le traitement spécifique de la maladie.

Cardiomyopathie du post-partum

Dans le cas particulier de la cardiomyopathie du post-partum, l'adjonction de bromocriptine pour une durée de deux mois a montré des résultats encourageants dans une étude pilote randomisée : alors que la FEVG initiale était de 27 % dans les deux groupes, les dix patientes traitées par bromocriptine avaient une FEVG à six mois de 58 %, alors que les dix patientes traitées conventionnellement avaient une FEVG à six mois de 36 %. Il était observé quatre décès dans le groupe placebo et un dans le groupe traité par bromocriptine. La confirmation de ces résultats dans d'autres études est évidemment nécessaire [50].

Suivi

Un épisode de myocardite peut évoluer vers une guérison sans séquelle, une guérison avec dysfonction ventriculaire séquellaire, la persistance d'une inflammation myocardique constituant alors une myocardite chronique. Dans tous les cas, un suivi au long cours est indispensable, comportant une évaluation clinique, électrocardiographique et échocardiographique. La réalisation d'IRM de suivi peut être utile, notamment en cas de myocardite chronique.

Conclusion

Les myocardites sont des pathologies de formes cliniques, histologiques et évolutives très diverses qu'il importe de caractériser au mieux à l'aide de l'histoire clinique, de l'échocardiographie, de l'IRM cardiaque et des résultats de biopsies endomyocardiques.

La prise en charge des myocardites fulminantes, dont l'aggravation peut être extrêmement rapide, doit être effectuée dans des centres où une assistance cardiaque peut rapidement être mise en place en cas de choc cardiogénique réfractaire.

Dans les myocardites aiguës et chroniques, des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, adaptés selon la forme évolutive et l'analyse histologique, sont en cours d'évaluation et pourraient permettre de diminuer le risque d'évolution vers une cardiomyopathie dilatée.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P, (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841–842
- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G, (2001) Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 50: 290–300
- Oliva A, Grassi VM, Campuzano O, Brion M, Arena V, Partemi S, Coll M, Pascali VL, Brugada J, Carracedo A, Brugada R, (2016) Medico-legal perspectives on sudden cardiac death in young athletes. *Int J Legal Med* 131:393–409
- Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK, (1999) The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Med (Baltimore)* 78: 270–283
- Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, Johnson RA, (1985) Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 312: 885–890
- Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, Horwitz MS, Crowell RL, Finberg RW, (1997) Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 275: 1320–1323
- Kawai C, Matsumori A, (2013) Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited. *Heart Fail Rev* 18: 703–714
- Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, McTiernan C, (2000) The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 35: 537–544
- Liu PP, Mason JW, (2001) Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 104: 1076–1082
- Xie Y, Chen R, Zhang X, Chen P, Liu X, Xie Y, Yu Y, Yang Y, Zou Y, Ge J, Chen H, (2011) The role of Th17 cells and regulatory T cells in Coxsackie virus B3-induced myocarditis. *Virology* 421: 78–84
- Matsumoto Y, Park IK, Kohyama K, (2009) Matrix metalloproteinase (MMP)-9, but not MMP-2, is involved in the development and progression of C protein-induced myocarditis and subsequent dilated cardiomyopathy. *J Immunol* 183: 4773–4781
- Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, Ramondo A, Carturan E, Iliceto S, Thiene G, Daliento L, (2007) A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 28: 1326–1333
- Myers JM, Cooper LT, Kem DC, Stavarakis S, Kosanke SD, Shevach EM, Fairweather D, Stoner JA, Cox CJ, Cunningham MW, (2016) Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight*. 1: pii: e85851
- Bock CT, Klingel K, Kandolf R, (2010) Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 362: 1248–1249
- Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, Pauschinger M, Poller WC, Kühl U, Kandolf R, Schultheiss HP, (2005) High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 111: 879–886
- Cooper LT, (2009) Myocarditis. *N Engl J Med* 360: 1526–1538
- Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP, (2005) Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 112: 1965–1970
- Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R, for the Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators, (1997) Idiopathic giant-cell myocarditis: natural history and treatment. *N Engl J Med* 336: 1860–1866
- Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM, (2000) Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 36: 227–232
- Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, Nguyen C, Cohen A, Slama MS, Steg PG, Le Guludec D, (2001) Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 37: 786–792
- Narula J, Khaw BA, Dec GW, Palacios IF, Southern JF, Fallon JT, Strauss HW, Haber E, Yasuda T, (1993) Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328: 100–104
- Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Thiene G, (2000) Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 84: 245–250
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, (2013)

- Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 34: 2636–2648, 2648a–2648d
24. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS, (1997) Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 95: 163–168
 25. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J, Combes A, (2011) Outcomes, long-term quality of life, and psychological assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med* 39: 1029–1035
 26. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP, McCarthy R, Hare J, Bricker JT, Bowles KR, Towbin JA, (2003) Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 42: 466–472
 27. Pankuweit S, Portig I, Lottspeich F, Maisch B, (1997) Autoantibodies in sera of patients with myocarditis: characterization of the corresponding proteins by isoelectric focusing and N-terminal sequence analysis. *J Mol Cell Cardiol* 29: 77–84
 28. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EG, Schoen FJ, (1987) Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1: 3–14
 29. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, Bruneval P, Burke M, Butany J, Calabrese F, d'Amati G, Edwards WD, Fallon JT, Fishbein MC, Gallagher PJ, Halushka MK, McManus B, Pucci A, Rodriguez ER, Saffitz JE, Sheppard MN, Steenbergen C, Stone JR, Tan C, Thiene G, van der Wal AC, Winters GL, (2012) 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 21: 245–274
 30. Holzmann M, Nicko A, Kühl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzembichler B, Tschöpe C, Schultheiss HP, Pauschinger M, (2008) Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3,048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation* 118: 1722–1728
 31. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, McCrohon J, Higgins DM, Carr-White G, Mayr M, Nagel E, Puntmann VO, (2015) Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 8: 37–46
 32. Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H, (2012) Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 59: 1604–1615
 33. Diddle JW, Almodovar MC, Rajagopal SK, Rycus PT, Thiagarajan RR, (2015) Extracorporeal membrane oxygenation for the support of adults with acute myocarditis. *Crit Care Med* 43: 1016–1025
 34. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J, (2008) Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med* 36: 1404–1411
 35. Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, Barili F, Di Mauro M, Orlando P, Botta L, Milazzo F, Actis Dato G, Casabona R, Casali G, Musumeci F, De Bonis M, Zangrillo A, Alfieri O, Pellegrini C, Mazzola S, Coletti G, Vizzardi E, Bianco R, Gerosa G, Massetti M, Caldaroni F, Pilato E, Pacini D, Di Bartolomeo R, Marinelli G, Sponga S, Livi U, Mauro R, Mariscalco G, Beghi C, Miceli A, Glauber M, Pappalardo F, Russo CF; GIROC Investigators, (2016) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience. *Ann Thorac Surg* 101: 919–926
 36. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, Wang CH, Huang SC, Wang SS, Ko WJ, Chen YS, (2011) Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 40: 682–688
 37. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL, (2000) Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (non-fulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 342: 690–695
 38. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE; the Myocarditis Treatment Trial Investigators, (1995) A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 333: 269–275
 39. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A, (2003) Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 107: 857–863
 40. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C, (2009) Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 30: 1995–2002
 41. Escher F, Kühl U, Lassner D, Poller W, Westermann D, Pieske B, Tschöpe C, Schultheiss HP, (2016) Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol* 105: 1011–1020
 42. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM, (2001) Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 103: 2254–2259
 43. Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A, Kawai C, (1986) Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. *J Am Coll Cardiol* 7: 868–872
 44. Meune C, Spaulding C, Mahé I, Lebon P, Bergmann JF, (2003) Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies. *Drug Saf* 26: 975–981
 45. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP, (2003) Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 107: 2793–2798
 46. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP, (2012) Interferon-beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 60: 1295–1296
 47. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, Groetzbach G, Pauschinger M, Escher F, Arbustini E, Siedentop H, Kuehl U, (2016) Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 105: 763–773
 48. Kawano S, Kato J, Kawano N, Yoshimura Y, Masuyama H, Fukunaga T, Sato Y, Maruyama H, Mihara K, Ueda A, Toyoda K, Imaura T, Kitamura K, (2011) Clinical features and outcomes of eosinophilic myocarditis patients treated with prednisolone at a single institution over a 27-year period. *Intern Med* 50: 975–981
 49. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, Menon S, Mullen GM, Jaski B, Bailey KR, Cunningham MW, Dec GW; Giant Cell Myocarditis Treatment Trial Investigators, (2008) Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 102: 1535–1539
 50. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Struhman I, Hilfiker-Kleiner D, (2010) Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 121: 1465–1473