

Physiopathologie et diagnostic des myocardites virales

F. RENOIS^{1,2}, Y. NGUYEN^{2,3}, F. BANI-SADR^{2,3}, P. FORNES^{2,4},
L. ANDREOLETTI^{1,2}

RÉSUMÉ

En Europe et en Amérique du Nord, les causes virales de myocardite sont majoritaires devant les autres étiologies infectieuses (bactériennes, parasitaires) ou non infectieuses (auto-immunes, toxiques, endocriniennes, métaboliques). Des virus communs en pathologie humaine (Enterovirus, Parvovirus B19, HHV6, *Myxoviridae* et *Paramyxoviridae*) sont des causes majeures de myocardites aiguës ou chroniques chez l'enfant et l'adulte jeune immunocompétent. Les signes cliniques, biologiques et radiologiques (échocardiographie et IRM cardiaques) permettent un diagnostic présomptif, mais le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique (classification de Dallas) effectuée à partir d'une biopsie myocardique, de prélèvements cardiaques autoptiques, ou d'un explant cardiaque. Cependant, l'approche histologique classique présente des limites en termes de sensibilité et de spécificité, et mérite d'être complétée aujourd'hui par l'utilisation de techniques de biologie moléculaire autorisant une détection rapide, mais aussi une approche quantitative et génotypique des virus dans les tissus cardiaques. Grâce à ces techniques, il est possible de détecter des marqueurs d'infection virale dans plus de deux tiers des cas de dysfonction inexplicée du ventricule gauche (myocardite ou cardiomyopathie dilatée) – une donnée d'importance pratique majeure, car la preuve d'une origine virale contre-indique l'emploi de traitements immunosuppresseurs. Ces nouvelles approches moléculaires pourraient également permettre, dans un futur proche, des traitements plus spécifiques en fonction du virus ou du mécanisme physiopathologique en cause.

MOTS-CLÉS : virus cardiotrope, myocardite, myocardite chronique, cardiomyopathie dilatée, diagnostic, physiopathologie, futures stratégies thérapeutiques.

I. - INTRODUCTION

La myocardite est une pathologie caractérisée par une inflammation du myocarde, dont l'origine peut être infectieuse, auto-immune, toxique, métabolique ou endocrinienne (1). Les manifestations cliniques révélatrices sont variables, allant de formes asymptomatiques au choc cardiogénique (5 à 10 cas par million d'habitants et par an), en passant par des symptômes classiques (fièvre, douleurs thoraciques pseudo-angineuses, palpitations, dyspnée d'effort) et la survenue d'arythmies ventriculaires. L'évolution est fatale dans 8 à 12 % des cas (2), et aboutit dans environ 10 % des cas à un stade de cardiomyopathie dilatée (incidence : 5-8/100 000), dont l'issue est une insuffisance cardiaque terminale en l'absence de greffe (3, 4) (Figure 1).

La présence de virus cardiotropes, seuls ou en association, au sein de biopsies endomyocardiques prélevées *in vivo* chez des patients souffrant de myocardite, a permis de confirmer que ces virus étaient une cause majeure de myocardites aiguës ou chroniques chez l'enfant ou l'adulte jeune (< 35 ans). En Europe et en Amérique du Nord, les causes virales des cas de myocardites infectieuses sont plus fréquentes que les causes bactériennes et parasitaires (1, 2).

¹ Unité de Virologie Médicale et Moléculaire, CHU de Reims, France.

² EA-4684 CardioVir, SFR CAP-Santé, Faculté de Médecine, Reims.

³ Unité des Maladies Infectieuses, CHU de Reims.

⁴ Unité de Médecine Légale, CHU de Reims.

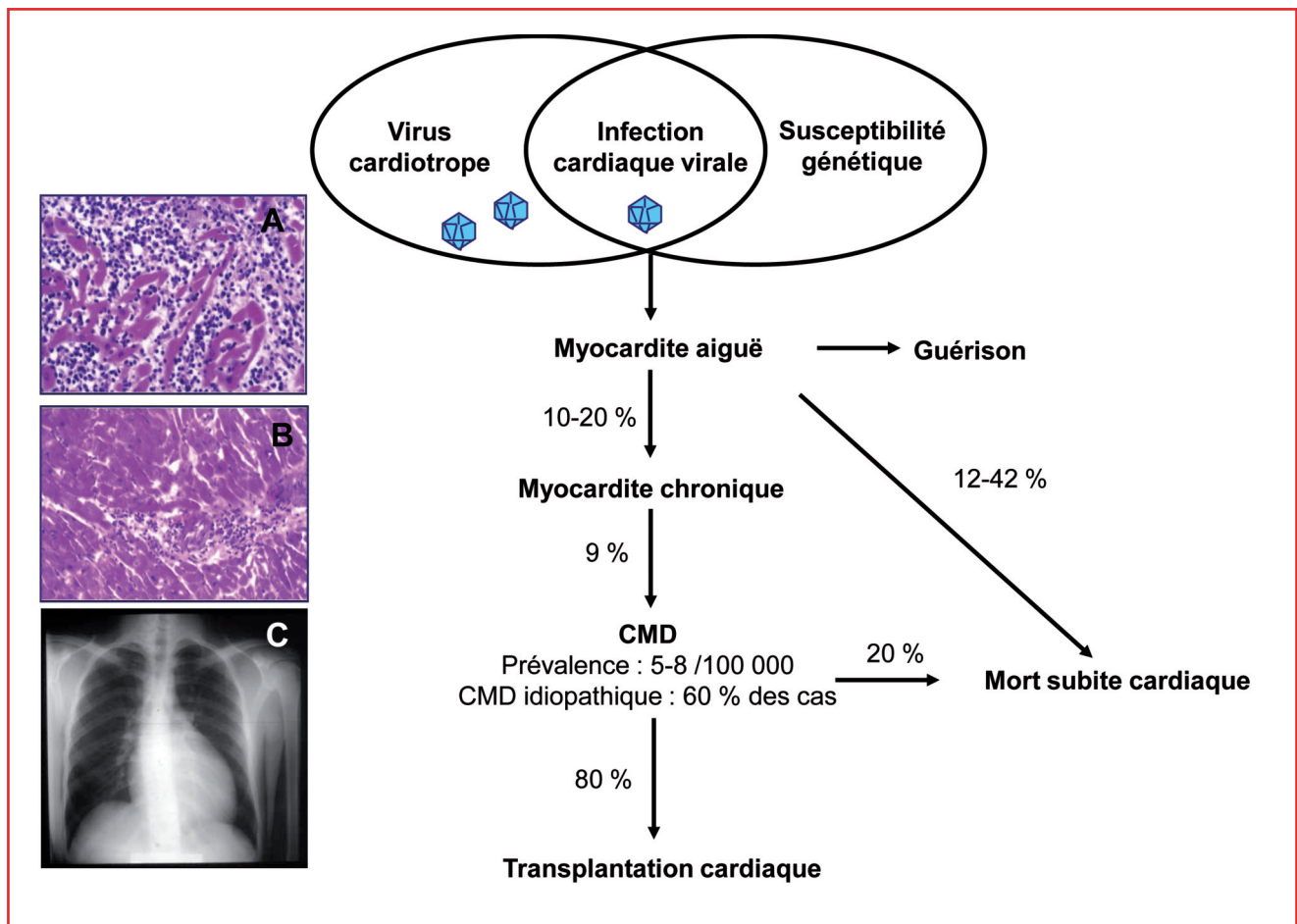


Fig. 1 - Infections cardiaques virales humaines. A. Myocardite aiguë (coloration HPS). B. Myocardite chronique (coloration HPS). C. Radiographie de thorax chez un homme de 23 ans atteint de CMD (dilatation bi-ventriculaire). CMD : cardiomyopathie dilatée.

Actuellement, la myocardite reste une pathologie dont le diagnostic est posé indirectement dans une majorité de cas grâce aux données cliniques, biologiques (CPK-mb, Pro-BNP), électrocardiographiques, échocardiographiques ou remnographiques (IRM cardiaque) (1, 2). Le diagnostic histologique (selon les critères de Dallas) n'est obtenu que dans les cas graves de myocardite aiguë ou fulminante, justifiant la réalisation d'une biopsie endomyocardique (BEM) ou la mise en place d'une assistance ventriculaire externe (1).

Afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic histologique (2, 5, 6), des techniques immunohistochimiques et virologiques permettent aujourd'hui de réaliser une quantification et une caractérisation des cellules inflammatoires mobilisées, ainsi qu'une détection de marqueurs d'infection virale : protéines virales structurales ou non structurales, ADN ou ARN génomique viral (2). Ces nouvelles stratégies diagnostiques permettent d'identifier des myocardites virales de l'enfant et de l'adulte jeune, méconnues par le simple diagnostic histologique. Le développement des techniques virologiques autorise une détection rapide, mais également la quantification et l'identification génotypique des virus au sein des tissus cardiaques.

II. - LES MÉCANISMES VIROLOGIQUES DE L'INFECTION CARDIAQUE

Les virus cardiotropes infectent les individus par des voies propres à chaque genre viral : fécale-orale (Enterovirus), cutanéomuqueuse (Herpesvirus) ou respiratoire (Parvovirus B19, virus influenza A & B, virus para-influenza I, II, III). Les Enterovirus, le Parvovirus B19, les virus influenza A & B, et les virus para-influenza I, II & III réalisent leur première phase de répllication au niveau de l'épithélium respiratoire des voies aériennes supérieures ou au niveau des amygdales (8). Après la phase initiale de répllication, ils diffusent par voie lymphatique, avant une phase virémique leur permettant d'atteindre les tissus cardiaques. Là, les virus peuvent se répliquer ensuite de manière active et brève dans les cardiomyocytes (myocardite aiguë). Certaines familles de virus sont toutefois capables d'entraîner des infections persistantes, avec détection prolongée de matériel génomique et de protéines virales (Enterovirus), ou des infections latentes, avec simple détection de matériel génomique viral (Herpesvirus, Parvovirus B19) (4, 7, 8). Les mécanismes permettant le passage à une infection persistante ou latente dans les tissus cardiaques ne sont pas totalement connus à ce jour. Concernant, les infections à

Enterovirus, la persistance cardiaque pourrait être reliée à la sélection de populations virales tronquées dans la partie 5' non codante (5'NC) de leur génome (8).

III. - LES CAUSES VIRALES DE MYOCARDITES EN EUROPE

Les Enterovirus humains (*Human Enterovirus*, HEV ; *Picornaviridae*) – et plus spécifiquement les virus Coxsackie B1-B6 –, le Parvovirus B19, le virus HHV-6 (*Human Herpesvirus 6*) de type B et les Adenovirus, sont les agents viraux les plus fréquemment impliqués dans les cas documentés de myocardite virale aiguë de l'enfant et de l'adulte jeune immunocompétent (< 35 ans) (3, 4, 7, 9, 10). HSV-1 (*Herpes simplex virus 1*), les Adenovirus, les Myxovirus et Paramyxovirus – incluant le virus respiratoire syncytial (VRS), les virus influenza et parainfluenza – peuvent également induire des myocardites chez les sujets immunocompétents (2, 9), tandis que d'autres virus comme l'EBV (*Epstein-Barr virus*) ou le CMV (cytomégalovirus) sont plus fréquemment associés à des cas de myocardites post-transplantation cardiaque.

Le **tableau I** résume les données de la littérature en termes de prévalence de détection cardiaque dans les myocardites aiguës, les myocardites chroniques et les cardiomyopathies dilatées (CMD) (8), en mettant en œuvre des techniques de biologie moléculaire classiques (RT-qPCR, qPCR) ou de nouvelles techniques de PCR en temps réel utilisant des sondes moléculaires spécifiques de genre et/ou d'espèce (7).

IV. - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MYOCARDITE VIRALE

A) Données cliniques et physiopathologiques humaines

Comme nous l'avons vu précédemment, des virus communs à ADN ou ARN peuvent être responsables d'infections aiguës ou chroniques du myocarde (8, 11). La détection de composants de ces virus (ADN ou ARN, protéines virales) par des techniques de biologie moléculaire ou d'immunohistochimie ont montré que la présence de matériel génétique et/ou de protéines était associée à un infiltrat inflammatoire endomyocardique, à des troubles de la conduction et à une diminution de la contractilité cardiaque (1, 2, 7). La persistance de marqueurs viraux d'infection au cours de myocardites chroniques a été documentée chez l'homme et a pu être associée à des dysfonctions systoliques du ventricule gauche, en relation avec une réduction des fonctions contractiles des myocytes humains (8, 12). Des études longitudinales ont également montré que le type de virus et le type de lésion histologique étaient reliés à l'évolution clinique de la myocardite. Par ailleurs, chez les patients souffrant de dysfonction du ventricule gauche, la clairance virale cardiaque a été associée à une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (10). Enfin, l'inoculation expérimentale d'agents viraux humains responsables de myocardite aiguë ou chronique permet de reproduire, dans des modèles de souris immunocompétentes, les lésions endomyocardiques observées chez l'homme en cas de myocardite ou de CMD (13-15).

Tableau I - Prévalence des virus détectés par biologie moléculaire dans des échantillons de tissu cardiaque provenant de cas de myocardite aiguë ou de CMD.

Virus	Myocardite aiguë	CMD	Références
HEV	14 - 33 %	8 - 35 %	10, 21, 22, 32
Parvovirus B19	< 1 - 37 %	51 %	10, 22
HHV6	11 %	6 - 22 %	6, 10, 22
Adenovirus	8,1 - 23 %	2 - 12 %	9, 10, 22
Infections multiples*	12 %	27 %	10, 22
CMV**	3 %	0,8 %	10, 22
EBV**	< 1 %	2 %	10, 22
HSV**	< 1 %	ND	10, 22
Virus Influenza**	< 1 - 2 %	ND	10, 22
VHC**	ND	ND	-
VIH**	ND	ND	-

* HHV6 + Parvovirus B19 dans 60 % des cas.

** Cause virale rare chez l'immunocompétent ; les prévalences indiquées sont celles retrouvées chez des patients transplantés d'organes solides.

CMD : cardiomyopathie dilatée. HEV : *Human Enterovirus*. HHV6 : *Human Herpesvirus 6*. CMV : cytomégalovirus. EBV : *Epstein-Barr virus*. HSV : *Herpes simplex virus*. VHC : virus de l'hépatite C. VIH : virus de l'immunodéficience humaine. ND : non déterminé.

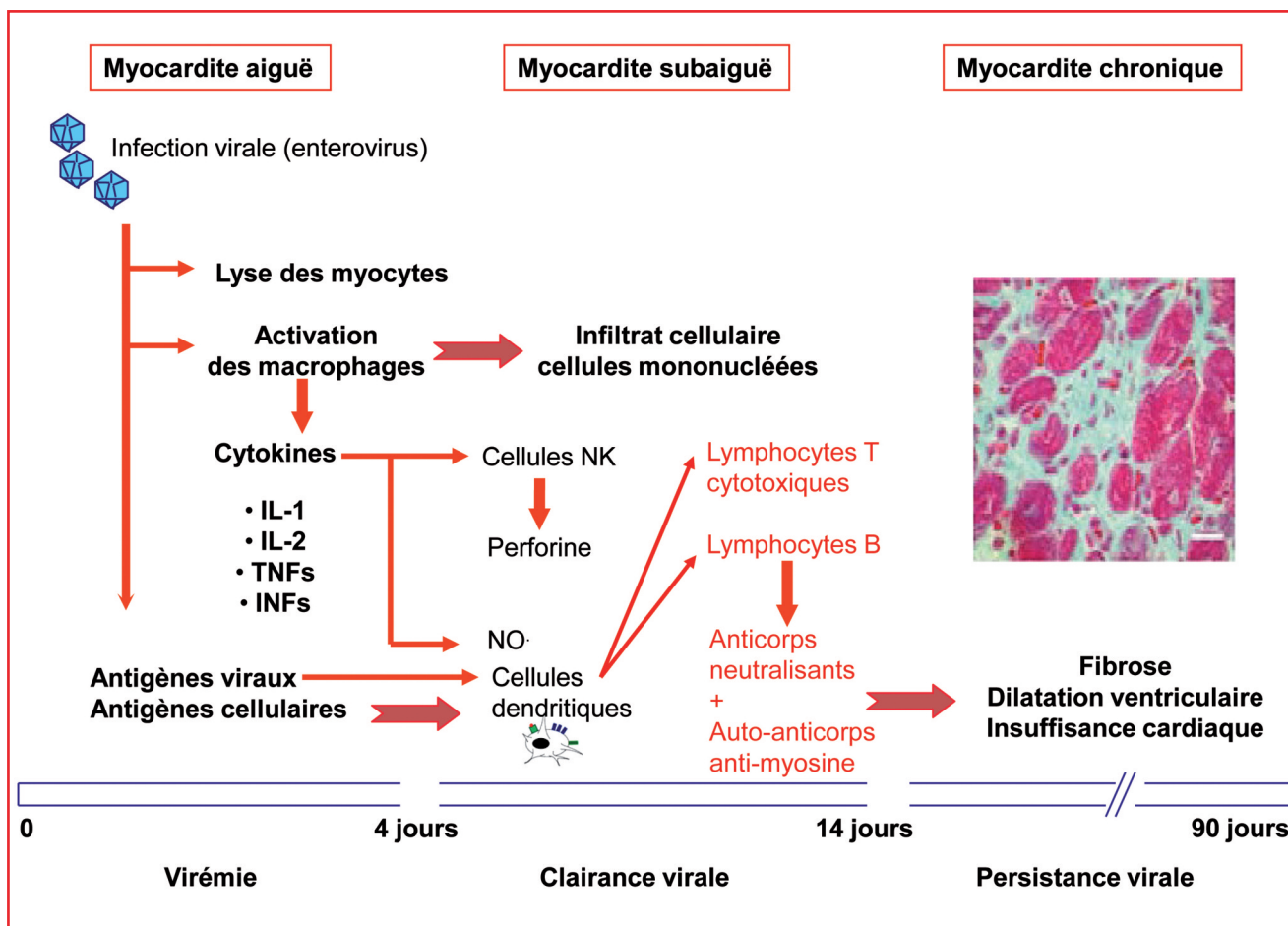


Fig. 2 - Mécanismes immunopathologiques de la myocardite virale. Photo : Histopathologie d'une CMD avec larges zones de fibrose (trichrome de Masson) (8).
NO : nitric oxide.

L'ensemble de ces données cliniques et expérimentales montre bien que les virus peuvent être des agents étiologiques de myocardite ou de CMD. Cependant, bien que 90 % des individus soient infectés par un ou des agents viraux communs à tropisme cardiaque au cours de leur vie, seule une minorité d'entre eux développera une atteinte cardiaque histologique associée à des signes cliniques (2). Il est donc fortement suspecté qu'un terrain génétique en relation avec une altération de la réponse immune ou une susceptibilité accrue à l'infection virale (polymorphisme des récepteurs ou co-récepteurs viraux) puisse être nécessaire au développement d'un tableau de myocardite et/ou d'une CMD. De plus, il a été montré que des mutations de la dystrophine pourraient favoriser le clivage de cette protéine indispensable à la contractilité cardiaque par des protéases virales, comme la protéase 2A ou 3A des virus Coxsackie B3 (8, 12, 16). Les études génétiques humaines chez des patients développant une myocardite virale sont rares et seulement deux études ont montré que des facteurs génétiques, tels que le locus codant pour le HLA-DQ et le CD45, pourraient être liés à une susceptibilité accrue aux myocardites virales (17). Ainsi, certains sujets pourraient réaliser une clairance virale cardiaque efficace au cours de l'infection, alors que

d'autres, à l'opposé, pourraient évoluer vers une myocardite fulminante ou vers une myocardite chronique et un stade de CMD.

B) Données physiopathologiques expérimentales

La compréhension des différentes phases immunopathologiques de la myocardite virale a été obtenue dans des modèles murins de myocardite induite par les Enterovirus humains, et plus particulièrement le virus Coxsackie B (13, 17-19). L'infection cardiaque se développe en trois phases immunopathologiques distinctes : la phase aiguë, la phase subaiguë et la phase chronique (Figure 2) (3, 13, 17, 20).

1) La phase de myocardite aiguë

Au cours de la phase active de virémie, les virus cardiotropes à ARN ou ADN vont interagir avec des récepteurs des cellules endothéliales vasculaires, avant d'être transportés dans les cardiomyocytes pour y effectuer une phase de réplication initiale, et de produire des protéines structurales et non structurales (14, 21). Les niveaux d'expression de ces récepteurs pour le virus Coxsackie B3, le parvovirus B19, et le virus HHV6 (respectivement, les structures CAR/DAF, Antigène P/Intégrine $\alpha 5\beta 1$, et CD46)

sur les cellules endothéliales endovasculaires des coronaires modulent la diffusion de ces agents viraux à travers les vaisseaux endomyocardiques et l'atteinte cardiaque (17, 22). Les mécanismes d'entrée du virus dans la cellule cible restent donc primordiaux et constituent des cibles antivirales potentielles.

La première ligne de défense du système immunitaire est constituée par les cellules de la réponse antivirale innée (cellules *Natural Killer* et *Killer*, monocytes et macrophages). Les Toll-like récepteurs 4, 7, et 8 dans le cas des infections à virus Coxsackie B, vont reconnaître des protéines virales ou des fragments génomiques, et induire la synthèse et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires via la voie NF- κ B (23-25).

Les cytokines attirent ensuite les cellules du système immunitaire au site de l'infection dans les tissus cardiaques, et ces cellules sont directement responsables de la destruction des cardiomyocytes et d'une diminution de la contractilité cardiaque (3, 26). L'immunité adaptative à médiation cellulaire va jouer dans cette phase aiguë un rôle primordial de clairance virale cardiaque, et les lymphocytes cytotoxiques (CD8+) vont reconnaître les peptides viraux présentés par le CMH de classe I (27).

2) La phase de myocardite subaiguë

Après la phase d'invasion virale et l'activation du système immunitaire inné, le système immunitaire bascule vers une réponse spécifique de type cellulaire (réponse de type Th1). Les cellules dendritiques vont présenter les antigènes viraux aux lymphocytes CD8+, dont la qualité de la réponse va moduler profondément le processus évolutif. On peut observer : (i) une clairance virale, (ii) la destruction ciblée de cardiomyocytes (23, 24), mais également (iii) des phénomènes d'auto-immunité et (iv) d'échappement viral. En effet, des antigènes dérivés de protéines myocardiques partageant des homologies de structures antigéniques avec des protéines virales, peuvent induire, au cours de cette phase, la production d'auto-anticorps et de cellules T auto-réactives dirigées contre les protéines cardiaques (3, 28). Les virus peuvent également échapper au système immunitaire en modulant les fonctions de certaines cellules, en particulier celles des cellules dendritiques (29). Cette modulation du système immunitaire par les virus, qui autorise ensuite la persistance virale, et le déclenchement d'une réaction auto-immune, sont des processus essentiels dans le développement d'une myocardite chronique, qui survient dans 10 % des cas (30).

3) La phase de myocardite chronique et le développement du stade de CMD

Après la réplication virale active au stade de myocardite aiguë et la réponse immunitaire cellulaire adaptative au stade de myocardite subaiguë, l'inflammation endomyocardique disparaît et les myocytes détruits sont remplacés par une fibrose diffuse (31). À ce stade, dans le modèle murin de myocardite à Enterovirus, on observe une réplication virale à bas niveau et une charge virale faible asso-

ciées à l'expression de la protéase 2A, qui est responsable du clivage de la dystrophine (12, 32). Cette infection persistante est responsable de la perturbation des flux calciques, de la perte de la contractilité cardiaque et de l'altération des voies de signalisation cellulaires, notamment apoptotiques (2, 7, 10, 23). Dans 10 % des cas, une dilation du ventricule gauche, puis bi-ventriculaire, va s'installer (stade CMD), tandis que vont apparaître insidieusement des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (1).

V. - LE DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DE LA MYOCARDITE VIRALE

À cause du nombre important de virus et de génotypes viraux différents (Enterovirus, Herpesvirus) pouvant être responsables de myocardite aiguë ou chronique chez l'enfant et l'adulte jeune, l'intérêt du diagnostic sérologique (diagnostic virologique indirect) reste limité ; il peut cependant présenter un intérêt chez l'enfant de moins de 5 ans (33). Chez le sujet adulte, et comparativement aux tests de diagnostic direct moléculaire, la valeur prédictive positive de la sérologie virale n'est que de 25 %, avec une valeur prédictive négative de 49 % (33).

Par conséquent, le diagnostic biologique d'une myocardite virale est basé sur la détection de l'un des composants structuraux du virus : détection de protéines virales par immunohistochimie ou détection des ARN ou ADN viraux par biologie moléculaire. Cette détection peut s'effectuer à la phase de myocardite aiguë ou subaiguë dans le sang périphérique (virémie), aux sites d'entrée et d'excrétion virale (gorge, urines et selles), mais également, à toutes les phases de la myocardite, dans les tissus cardiaques qui sont le site de réplication active ou de latence/persistance des virus. Par conséquent, la BEM effectuée par un coronarographe ou par le chirurgien lors de la pose d'une assistance ventriculaire externe, reste le meilleur prélèvement pour établir un diagnostic de certitude, qui sera basé sur les données histologiques, immunohistologiques et virologiques (6, 21, 34).

Au final, dans les cas de suspicion clinique de myocardite virale, les prélèvements de gorge, selles et de sang prélevés au moment du pic fébrile pourront permettre d'avoir des arguments virologique présomptifs ; cependant, seule la biopsie cardiaque permettra d'obtenir un diagnostic histologique de myocardite virale (classification de Dallas), qui sera complété par des analyses virologiques. De nouvelles techniques de biologie moléculaire (PCR et RT-PCR) permettent de réaliser des diagnostics fiables de myocardites virales à partir de tissu cardiaque (BEM, explants cardiaques) (34).

A) Les techniques classiques de diagnostic direct par biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire réalisées sur les prélèvements de sang et les biopsies cardiaques comprennent une phase d'extraction qui doit être standardisée ou automatisée, et au cours de laquelle les biopsies cardiaques

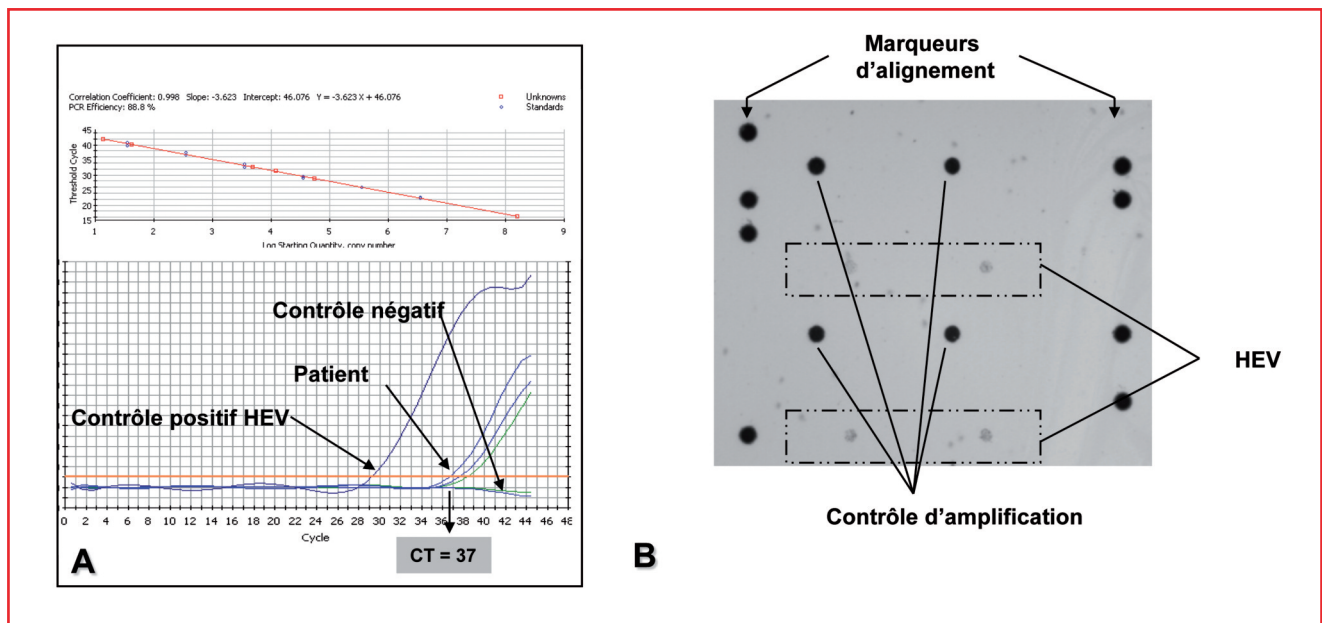


Fig. 3 - Analyse par RT-qPCR et PCR-hybridation sur biopuce du tissu cardiaque d'un patient atteint de CMD.

A. Détection quantitative des HEV par RT-qPCR à partir des extraits d'acides nucléiques du tissu cardiaque du patient (contrôle positif : souche de référence Coxsackievirus B3 Nancy ; contrôle négatif : extrait d'acides nucléiques d'un tissu cardiaque sain). Amplification HEV chez le patient (CT = 37). **B.** Détection et typage d'un panel de virus par un système d'amplification par PCR suivi d'une hybridation sur biopuce : HEV-A à D (incluant Poliovirus, Echovirus et Coxsackievirus) et HHV-1 à -8. Résultat positif à HEV chez le patient. HEV : *Human Enterovirus*. HHV : *Human Herpesvirus*. CT : *cycle threshold*.

de petite taille destinées à la virologie peuvent être regroupées. La notion de conservation des tissus cardiaques est importante et les tissus congelés et conservés à -80°C permettront d'obtenir des résultats plus fiables, par rapport à ceux générés à partir de tissus fixés et inclus en paraffine (18).

Les techniques de biologie moléculaire basées sur les PCR et RT-PCR quantitatives permettent aujourd'hui de détecter le génome des entérovirus, des adénovirus et du Parvovirus B19 dans 40 à 70 % des tissus cardiaques de sujets présentant une myocardite virale histologiquement prouvée (12, 35). Les techniques moléculaires publiées sont hautement sensibles (seuil de détection de 10 à 100 copies/ μg d'acides nucléiques extraits). Ces techniques doivent être standardisées en utilisant les contrôles externes de qualité européens (*Quality Control for Molecular Diagnostics, QCMD*). Elles sont aujourd'hui développées, validées et utilisées uniquement dans quelques laboratoires spécialisés en France et en Europe (6, 36).

Les techniques actuelles permettent une quantification virale génomique qui est corrélée au niveau de répllication virale, permettant ainsi de différencier infection active et infection latente ou persistante. Cependant, les seuils de positivité de ces charges virales cardiaques restent à définir (1). À ce jour, une seule étude a pu préciser un seuil de positivité de 500 copies de génome du parvovirus B19 par microgramme d'acides nucléiques extraits, seuil considéré comme relié à une inflammation cardiaque histologique (37).

Une détection de génome viral par RT-PCR ou PCR peut permettre de confirmer une étiologie virale en fonction du contexte clinique, alors que les résultats négatifs par ces mêmes techniques n'excluent pas l'absence de cause virale (38, 39). Dans les cas où les techniques moléculaires sont négatives, les recherches étiologiques peuvent être élargies grâce à l'utilisation de nouvelles technologies moléculaires.

B) Les nouvelles techniques de biologie moléculaire

Actuellement, l'utilisation d'amplifications de type multiplex suivies d'une hybridation sur biopuce de type « micro- ou macro-array », peut permettre en une seule analyse une détection simultanée de 9 à 12 agents viraux cardiotropes (ex. : Enterovirus, HHV6, HHV7, HHV8, HSV1, HSV2, CMV, VZV) (Figure 3). Récemment, une nouvelle approche a été développée, associant une amplification par PCR d'un grand nombre d'espèces virales à une analyse des fragments amplifiés par spectrométrie de masse (PCR-MS) (Figure 4) (40, 41). Ce dispositif de « PCR multiplex » suivie d'une ionisation des fragments et de leur analyse par spectrométrie permet d'obtenir des résultats comparables à ceux générés par la technique de qPCR en termes de sensibilité et de spécificité, et s'est avéré plus performant dans le cadre de l'identification de co-infections virales dans les tissus cardiaques (41).

L'utilisation de ces nouvelles technologies de biologie moléculaire (PCR et hybridation sur bio-puce ou PCR-MS), intégrant un contrôle interne de PCR, peut permet-

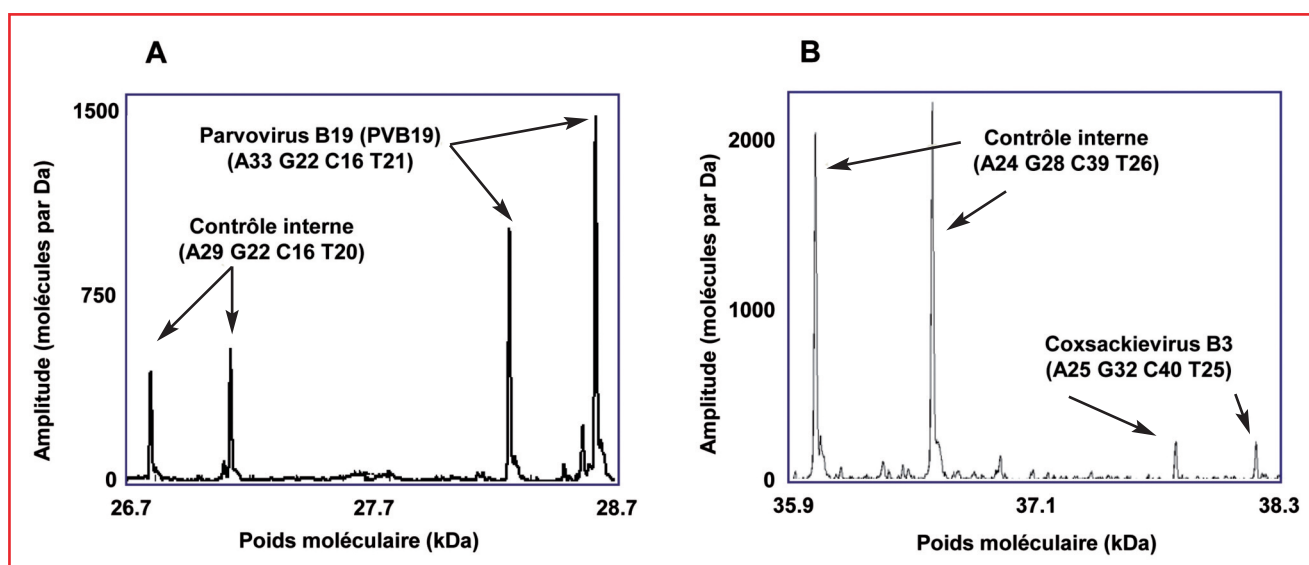


Fig. 4 - Analyse du tissu cardiaque de deux patients atteints de CMD par PCR multiplex couplée à la spectrométrie de masse. **Patient A.** Détection d'un Parvovirus B19. **Patient B.** Détection d'un virus Coxsackie B3. Données personnelles non publiées.

tre actuellement une standardisation de la détection moléculaire d'un large panel de virus cardiotropes dans les tissus cardiaques de sujets souffrant de myocardites aiguës ou chroniques. Lorsque la détection du virus est positive dans le tissu cardiaque, des techniques quantitatives complémentaires sont nécessaires pour évaluer la charge virale qui sera exprimée par copies de génome/ μg d'acides nucléiques extraits (7, 37).

VI. - CONCLUSION

En Europe, les virus sont actuellement la première cause infectieuse de myocardite aiguë ou chronique chez l'enfant et l'adulte jeune. Lorsque des biopsies endomyocardiques sont réalisées, en plus des analyses histologiques qui restent indispensables au diagnostic (critères de Dallas), la détection de marqueurs moléculaires d'infection virale doit être réalisée sur des tissus cardiaques conservés par congélation, et ceci par des techniques de biologie moléculaire classiques

ciblées (qPCR, RT-qPCR) ou par de nouvelles techniques de détection moléculaire large (PCR et hybridation sur biopuces ou PCR-MS) associées secondairement à une détermination quantitative de la charge virale (nombre de copies d'ARN ou ADN génomique viral/ μg d'acides nucléiques extraits).

Le diagnostic moléculaire de la myocardite virale présente un intérêt majeur, car il contre-indique l'utilisation de traitements immunosuppresseurs (corticoïdes ou azathioprine) dans la phase de myocardite aiguë et pourrait autoriser l'utilisation compassionnelle de molécules antivirales spécifiques dans un avenir proche (oseltamivir, ribavirine, interférons). Par ailleurs, l'utilisation de ces approches moléculaires permet une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et immunologiques impliqués dans le développement d'une myocardite, ce qui pourrait permettre, dans le futur, une meilleure prise en charge des patients, basée sur l'identification du virus et du mécanisme physiopathologique spécifiquement en cause.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009 ; **360** : 1526-38.
- (2) Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008 ; **29** : 2073-82.
- (3) Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, *et al.* The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; **35** : 537-44.
- (4) Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006 ; **113** : 876-90.
- (5) Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006 ; **113** : 593-5.
- (6) Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004 ; **109** : 1250-8.
- (7) Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2009 ; **102** : 559-68.
- (8) Andréoletti L, Ventéo L, Douche-Aourik F, Canas F, Lorin de la Grandmaison G, Jacques J, *et al.* Active Coxsackieviral B infection is associated with disruption of dystrophin in endomyocardial tissue of patients who died suddenly of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; **50** : 2207-14.

- (9) Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss H-P, McCarthy R, *et al.* 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* 2003 ; **42** : 466-72.
- (10) 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 ; **112** : 1965-70.
- (11) Badorff C, Zeiher AM, Hohnloser SH. Torsade de pointes tachycardia as a rare manifestation of acute enteroviral myocarditis. *Heart Br Card Soc* 2001 ; **86** : 489-90.
- (12) Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, *et al.* Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999 ; **5** : 320-6.
- (13) Andréoletti L, Hober D, Becquart P, Belaich S, Copin MC, Lambert V, *et al.* Experimental CVB3-induced chronic myocarditis in two murine strains: evidence of interrelationships between virus replication and myocardial damage in persistent cardiac infection. *J Med Virol* 1997 ; **52** : 206-14.
- (14) Huber SA. Animal models: immunological aspects. Viral infections in the heart. Banatvala JE. London: Edward Arnold. 1993, p. 82-109.
- (15) Matsumori A, Kawai C. An animal model of congestive (dilated) cardiomyopathy: dilatation and hypertrophy of the heart in the chronic stage in DBA/2 mice with myocarditis caused by encephalomyocarditis virus. *Circulation* 1982 ; **66** : 355-60.
- (16) Caforio ALP, Iliceto S. Genetically-determined myocarditis: clinical presentation and immunological characteristics. *Curr Opin Cardiol* 2008 ; **23** : 219-26.
- (17) Yajima T, Knowlton KU. Viral myocarditis: from the perspective of the virus. *Circulation* 2009 ; **119** : 2615-24.
- (18) 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. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; **50** : 1914-31.
- (19) Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001 ; **104** : 1076-82.
- (20) Kirkpatrick CJ. Myocarditis: from bench to bedside. LT Cooper Jr (Ed.). Humana Press, Totowa, NJ, 2002. ISBN: 1 58829 112 X/03.
- (21) Li Y, Bourlet T, Andréoletti L, Mosnier JF, Peng T, Yang Y, *et al.* Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000 ; **101** : 231-4.
- (22) Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, *et al.* High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with « idiopathic » left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005 ; **111** : 887-93.
- (23) Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999 ; **99** : 1091-100.
- (24) Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994 ; **72** : 561-6.
- (25) Ayach B, Fuse K, Martino T, Liu P. Dissecting mechanisms of innate and acquired immunity in myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 2003 ; **18** : 175-81.
- (26) Ventéo L, Bourlet T, Renois F, Douche-Aourik F, Mosnier J-F, Lorin de la Grandmaison G, Pluot M, Pozzetto B, Andréoletti L. Enterovirus-related activation of the cardiomyocyte mitochondrial apoptotic pathway in patients with acute myocarditis. *Eur Heart J* 2010 ; **31** : 728-36.
- (27) Seko Y, Tsuchimochi H, Nakamura T, Okumura K, Naito S, Imataka K, *et al.* Expression of major histocompatibility complex class I antigen in murine ventricular myocytes infected with Coxsackievirus B3. *Circ Res* 1990 ; **67** : 360-7.
- (28) Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006 ; **113** : 1634-7.
- (29) Oldstone MBA. Viral persistence: parameters, mechanisms and future predictions. *Virology* 2006 ; **344** : 111-8.
- (30) Kramer M, Schulte BM, Toonen LWJ, de Bruijini MAM, Galama JMD, Adema GJ, *et al.* Echovirus infection causes rapid loss-of-function and cell death in human dendritic cells. *Cell Microbiol* 2007 ; **9** : 1507-18.
- (31) Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, Aretz HT, Mills J, Lee DC, *et al.* Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985 ; **312** : 885-90.
- (32) Andréoletti L, Bourlet T, Moukassa D, Rey L, Hot D, *et al.* Enteroviruses can persist with or without active viral replication in cardiac tissue of patients with end-stage ischemic or dilated cardiomyopathy. *J Infect Dis* 2000 ; **182** : 1222-7.
- (33) 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 ; **32** : 897-903.
- (34) Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, *et al.* Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987 ; **1** : 3-14.
- (35) Gravanis MB, Sternby NH. Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmö, Sweden. *Arch Pathol Lab Med* 1991 ; **115** : 390-2.
- (36) Lévêque N, Renois F, Talmud D, Nguyen Y, Lesaffre F, Boulagnon C, *et al.* Quantitative genomic and anti-genomic enterovirus RNA detection in explanted heart tissue samples from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Microbiol* 2012 ; **50** : 3378-80.
- (37) Bock C-T, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 1248-9.
- (38) Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006 ; **12** : 293-8.
- (39) Sudano I, Spiekler LE, Noll G, Corti R, Weber R, Lüscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006 ; **151** : 1147-55.
- (40) Ecker DJ, Sampath R, Massire C, Blyn LB, Hall TA, Eshoo MW, *et al.* Ibis T5000: a universal biosensor approach for microbiology. *Nat Rev Microbiol* 2008 ; **6** : 553-8.
- (41) Lévêque N, Van Haecke A, Renois F, Boutolleau D, Talmud D, Andréoletti L. Rapid virological diagnosis of central nervous system infections by use of a multiplex reverse transcription-PCR DNA microarray. *J Clin Microbiol* 2011 ; **49** : 3874-9.