

Myocardite

Pr Julien Amour

Département d'Anesthésie et de Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

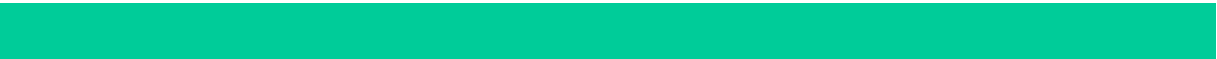
Julien.amour@aphp.fr

Points essentiels

- L'étiologie de la myocardite est avant tout virale et/ou immune.
- Le diagnostic clinique, quoi que de présentation très variable et hétérogène, doit rechercher 5 éléments clés essentiels : a) une symptomatologie clinique à type de douleur thoracique, dyspnée ou palpitations ; b) des troubles de la repolarisation et/ou des anomalies du segment ST à l'électrocardiogramme ; c) des troubles de la cinétique segmentaire myocardique et/ou une dysfonction uni- ou biventriculaire à l'échocardiographie ; d) une élévation des troponines ; e) un œdème et/ou un de la nécrose myocardique (rehaussement tardif) à l'IRM
- Le diagnostic de certitude doit être fait sur biopsie dès le diagnostic évoqué, même sur les formes les moins sévères
- A partir des biopsies endomyocardiques, les analyses histologiques, immunohistochimiques et la recherche de génome viral par PCR permettent de faire le diagnostic de certitude, d'orienter le traitement et d'assurer le suivi des myocardites
- L'ECG, l'échocardiographie, le dosage des troponines et l'IRM avec injection de gadolinium contribuent à la surveillance clinique des patients atteints de myocardite.
- L'hospitalisation initiale est la règle afin de permettre de faire le diagnostic et de prévenir l'apparition d'une défaillance circulatoire ou la survenue de troubles du rythme graves.
- La recherche de troubles du rythme asymptomatiques ou de troubles de la conduction cardiaque par un Holter des 24 heures doit être systématique.
- Seul 30-50% des patients vont récupérer une fonction contractile normale alors que les autres vont évoluer vers l'insuffisance cardiaque chronique et 10% vont être exposés au risque de mort subite.
- Hormis l'éviction de l'agent causal lorsqu'il existe (toxique, alcool...), le traitement est essentiellement symptomatique, un traitement spécifique par immunothérapie concernant

surtout les myocardites à grandes cellules, la sarcoïdose cardiaque, les myocardites auto-immunes, la myocardite à éosinophiles et les myocardites toxiques avec atteinte sévère de la fonction contractile ou troubles du rythme.

- L'ECMO veino-artérielle est la thérapeutique de choix de la défaillance circulatoire réfractaire de la myocardite fulminante.



La myocardite est une atteinte cardiaque inflammatoire de présentation clinique extrêmement variée et hétérogène, dont on découvre avec les avancées technologiques telles que l'immunohistochimie et l'imagerie par résonance magnétique, que son diagnostic a été très largement sous-estimé alors même que les conséquences cliniques de cette pathologie s'avèrent parfois gravissimes à court et long termes. De par l'association des recommandations récentes de la Société Européenne de Cardiologie,¹ des progrès diagnostics de la maladie et de l'émergence de thérapeutiques comme l'ECMO veino-artérielle, les moyens d'appréhender cette pathologie sont aujourd'hui plus performants.

1. Définition

- *La myocardite*, définie par la Société Européenne de Cardiologie,¹ correspond à une atteinte inflammatoire du myocarde conduisant à une dysfonction cardiaque confirmée par une biopsie endomyocardique. Celle-ci, par le recours à l'histologie, l'immunohistochimie et la PCR permet d'identifier un infiltrat inflammatoire accompagné d'une dégénérescence et/ou une nécrose non-ischémique des cardiomyocytes.
- *La cardiopathie dilatée à coronaires saines*, définie par la Société Européenne de Cardiologie,¹ correspond à une cardiopathie dilatée associant une dysfonction et une dilatation monoventriculaire gauche ou biventriculaire non expliquée par des conditions de charge anormales ou par une atteinte coronaire. Elle est d'origine idiopathique, virale et/ou immune, auto-immune, infectieuse, alcoolique, toxique ou familial (génétique).

2. Etiologies et épidémiologie

Les causes de myocardites sont multiples. L'étiologie la plus fréquente correspond à la myocardite faisant suite à une infection virale et/ou à une réaction immune.^{1,2}

Les virus les plus fréquemment impliqués sont:²

- ✓ pour les ARN-virus : les coxsackies A et B, les échovirus, les virus influenzae, le virus respiratoire syncytial et le HIV
- ✓ pour les ADN-virus : le parvovirus B19, l'entérovirus, l'adénovirus (surtout chez l'enfant), le cytomégalovirus (immunodéprimé), herpès simplex virus (HSV), le human herpes virus-6 (HHV-6) souvent associé au parvovirus B19, le Epstein-Barr virus, virus de l'hépatite C

Dans le cas de l'infection virale, des réactions immunitaires cellulaires et humorales sont induites au sein du tissu myocardique, un infiltrat inflammatoire macrophagique et lymphocytaire (CD4+ et CD8+) étant alors visible en histologie et immunohistochimie. En 2 à 3 semaines, le virus est le plus souvent éliminé et seule la réaction inflammatoire persiste pendant plusieurs semaines.³ Durant cette période, des auto-anticorps peuvent être produits, générant alors une myocardite auto-immune. La myocardite virale est confirmée par une PCR positive caractérisant la présence de génome viral dans le tissu myocardique.⁴ Dans le cas où la PCR virale est négative, on parle alors de myocardite immune, qu'il y ait présence ou pas d'auto-anticorps cardiaques sériques. En revanche, si la PCR et les auto-anticorps sont positifs, on parle de myocardite virale auto-immune.⁴ Les myocardites immunes peuvent être induites par une réaction allergique (vaccin, médicament), par une allo-immunisation (transplantation cardiaque) ou une auto-immunisation (myocardite lymphocytaire, myocardite à cellules géantes, sarcoïdose myocardique, lupus, polyarthrite rhumatoïde....).⁴ Ainsi, dans le cas le plus classique d'une myocardite virale, il est fréquent de ne pas retrouver le virus au moment du diagnostic, les sérologies et les PCR étant souvent négatives, et c'est l'interrogatoire du patient qui va permettre d'identifier un épisode infectieux dans les 3 à 4 semaines précédant la survenue de la myocardite.⁵

Les autres types de myocardites infectieuses sont d'origine bactérienne (principalement *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia* (Maladie de Lyme) et *Leptospira* (maladie de Weil)), fongique (rares, surtout immunodéprimé) ou parasitaire (principalement à *Trypanosoma cruzi*).²

Les myocardites toxiques sont le fruit d'une toxicité directe liée à un médicament ou un agent toxique (anthracyclines, cyclophosphamide, catécholamines, cocaïne, amphétamines, éthanol, ...), aux métaux lourds (plomb, cuivre), aux venins, à des radiations ou à une carence vitaminique (Béri-Béri).^{1,2}

L'incidence des myocardites est très variable d'une étude à l'autre et assurément sous-estimée. En effet, la généralisation du diagnostic par biopsie endomyocardique, les progrès

technologiques tels que l'immunohistochimie, la PCR virale et l'IRM cardiaque avec injection de gadolinium permettent d'augmenter sensiblement l'incidence de myocardite. Ainsi les incidences décrites dans des études plus anciennes sont assurément en deçà de l'incidence réelle de la maladie. Dans une étude récente portant sur 1 698 397 patients inclus sur 10 ans dans 29 hôpitaux Finlandais, les auteurs rapportaient un taux de myocardite de 0,5% des admissions hospitalières pour atteinte cardio-vasculaire, principalement chez des sujets jeunes, 33 ans [23-50], et préférentiellement masculins (RR 3,1 [2,9-3,4], $p < 0,0001$).⁶ Ailleurs, au décours d'autopsies systématiques réalisées chez des patients décédés de manière inexplicée, le diagnostic de myocardite était retenu dans 5,6% des cas sur un collectif de 2560 autopsies.⁷

L'évolution de la maladie est également très variable. Dans une étude portant sur 82 myocardites virales suivies pendant 12 ans, Anzini et al. objectivent une récupération de 53% des cas, qu'ils définissent par une augmentation de plus de 20% de la FEVG ou une FEVG > 50%, à 6 mois.⁸ Le taux de mortalité était de 28% à 12 ans, le taux d'insuffisance cardiaque chronique était de 60% et le taux de mortalité par mort subite de 13%, chiffre minimisé par l'implantation d'un défibrillateur implantable (DAI) chez 11% des patients. Dans 9% des cas, les patients ont bénéficié d'une transplantation cardiaque.⁸ Dans une autre étude portant sur un collectif de 77 patients atteints d'une myocardite virale, âgés en moyenne de 52 ans [40-54], suivi sur 5 ans, Grün et al.⁹ objectivent un taux de récupération de 31% à 5 ans, une mortalité de 19% toutes causes confondues dont 15% d'origine cardiaque et 10% de morts subites sachant que 5% ont survécu grâce à l'implantation d'un DAI.

Les facteurs prédictifs d'évolution défavorable sont : a) une FEVG < 50% à la prise en charge, ce qui correspond à un facteur de risque d'évolution vers une cardiopathie dilatée (OR 8,0 [1,0-63,8], $p = 0,049$) d'autant qu'il existe un hypersignal important au temps tardif après injection de gadolinium à l'IRM, traduisant une grosse nécrose myocardique⁹ ; b) une myocardite fulminante⁹ ; c) des troubles de la conduction¹⁰ ; d) une dysfonction biventriculaire ; e) une myocardite à grandes cellules ; f) la persistance du génome viral.² En revanche, l'implication du parvovirus B19 n'apparaît pas comme un facteur de risque en lui-même, contrairement à ce qui avait été suggéré antérieurement.¹¹ Le risque de trouble du rythme sévère et de mort subite augmente avec la présence d'anomalies électrocardiographiques et/ou de troubles de la cinétique segmentaire et/ou de la contractilité associés à un rehaussement tardif important à l'IRM.¹² La normalisation des anomalies ECG et des anomalies échocardiographiques doit faire considérer le patient comme guéri sauf en cas de rehaussement tardif au gadolinium, élément qui doit faire poursuivre le suivi pendant

2 ans.¹³ Enfin, la prédisposition génétique apparaît comme un facteur de risque de survenue de la maladie, mais également d'évolution défavorable vers l'insuffisance cardiaque chronique et la cardiopathie dilatée à coronaire saines.¹⁴ Le taux de troponine, comme un large rehaussement tardif à l'IRM ne sont pas de mauvais pronostic s'ils ne sont pas associés à des troubles de la cinétique segmentaire ou à une dysfonction ventriculaire.¹⁵ L'absence de rehaussement tardif à l'IRM est en revanche un élément de bon pronostic,¹⁶ de même que l'augmentation de plus de 20% de FEVG ou une FEVG > 50% à 6 mois.⁸

3. Symptomatologie et diagnostic d'une myocardite

3.1. Symptomatologie clinique et paraclinique

L'éventail des manifestations cliniques de la myocardite est très large, pouvant aller d'une forme bénigne infraclinique à un choc cardiogénique réfractaire en passant par un orage rythmique. Il va de soi que plus le tableau clinique est complet et bruyant, plus l'atteinte myocardique est sévère et plus la myocardite est de mauvais pronostic.^{1,2} Parfois, la symptomatologie rythmique peut-être au premier plan, soit par une mort subite par troubles du rythme ventriculaires, soit par un orage rythmique associé à un choc cardiogénique. Dans d'autres cas, la découverte de la myocardite peut être plus tardive, à un stade plus avancé de la maladie. Dans ce cas, l'insuffisance cardiaque est au premier plan avec une aggravation aiguë ou progressive sur plusieurs semaines ou plusieurs mois de la cardiopathie. Au-delà de 3 mois, la cardiopathie peut évoluer vers une cardiopathie dilatée avec une symptomatologie d'insuffisance cardiaque prédominante, des épisodes de décompensation cardiaque et des anomalies rythmiques ou de conduction. Il est important de comprendre que le diagnostic de myocardite doit être envisagé dans tous les cas d'atteinte cardiaque pour lesquels le bilan étiologique d'atteinte coronaire, valvulaire, congénital ou hypertensive revient négatif.^{1,2} Il n'empêche qu'une myocardite peut compliquer une pathologie cardiaque préalable, rendant alors le diagnostic plus délicat. Au moindre doute, il convient de réaliser une biopsie endomyocardique.^{1,2}

Dans la phase initiale, des antécédents personnels ou familiaux de myocardite ou de cardiopathie dilatée, un épisode infectieux ou une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dans le mois précédent la symptomatologie, un statut péri-partum, un terrain personnel ou familial atopique, l'absorption ou l'exposition à des agents toxiques sont des arguments à rechercher systématiquement.¹³

Dans les formes aiguës, les 5 points clés sont:^{1,2,13} 1/ une symptomatologie clinique à type de 1.a/douleur thoracique brutale (33% des cas), qui peut être liée à la myocardite, mais également à une péricardite associée.⁹ Elle fait suite à une infection virale (classiquement respiratoire ou digestive), précède la symptomatologie de 1 à 4 semaines et peut mimer un syndrome coronarien aigu ; 1.b/dyspnée (50%), survenant entre 2 semaines et 3 mois faisant suite à une épisodes infectieux ou en péri-partum ; 1.c/des palpitations ; 1.d/ une trouble du rythme ventriculaire ; 1.e/ un choc cardiogénique ; 2/ des perturbations électrocardiographiques non systématisées (92% des cas)⁹ à type de troubles de la repolarisation ou d'anomalie du segment ST (59% des cas)⁹, de blocs de branche (11% des cas)⁹ et d'élargissement du QRS, de bloc auriculo-ventriculaire potentiellement associé à une syncope, d'épisodes d'arythmies supraventriculaires ou ventriculaires qui peuvent être authentifiés sur un Holter des 24 heures; 3/ des anomalies échocardiographiques de la contractilité myocardique mono ou biventriculaire, segmentaires ou globales, mais aussi une dysfonction diastolique ou systolo-diastolique associées ou pas à une symptomatologie d'insuffisance cardiaque clinique (27% de cas)⁹; 4/ une élévation non spécifique de la troponine, qui peut manquer et qui n'est pas corrélée au degré de nécrose myocardique, mais peut être prolongée sur plusieurs semaines voire plusieurs mois en fonction de l'évolution de la pathologie ; 5/ des signes radiologiques de myocardite à l'IRM, répondant aux critères de Lake-Louise, comportant idéalement la triade d'un hypersignal focal ou diffus en séquence T2 STIR témoignant de l'œdème myocardique, un rehaussement myocardique précoce liée à l'hyperhémie après injection de gadolinium en séquence pondérée en T1 et un rehaussement myocardique tardif après injection de gadolinium sur les séquences de rehaussement tardif témoignant d'une nécrose myocardique (**Figure 2**).

Sur la base de ces 5 points clés, la myocardite doit être suspectée dès lors que les signes cliniques (point n°1) sont associés à ≥ 1 des éléments des autres points clés.^{1,2,13} Dans le cas particulier de la forme asymptomatique (sans élément du point n°1), le diagnostic doit être évoqué lorsque des éléments provenant de ≥ 2 points clés sont associés.^{1,2,13}

Le dosage du peptide natriurétique peut être normal ou élevé de manière totalement aspécifique. Du fait de nombreux faux positifs, les sérologies virales systématiques ne sont pas recommandées.¹ Les sérologies d'hépatite C, rickettsia, borrelia (maladie de Lyme) et HIV peuvent être contributives, mais seront effectuées en fonction du contexte. En revanche, la recherche d'auto-anticorps anti-cardiaques sériques est systématique.^{1,2} Dans le cadre de myocardite auto-immune associée à une pathologie auto-immunes systémique, la recherche

d'anticorps se fera de manière ciblée tels les auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans les vascularites....¹

Figure 1 : Electrocardiogramme de myocardite

Aspect typique de myocardite chez un jeune patient de 22 ans, admis pour douleurs thoraciques avec syndrome inflammatoire biologique, et élévation de la troponine. L'ECG objective des troubles marqués de repolarisation avec sus-décalage du segment ST prédominant dans le territoire antéro-latéral.

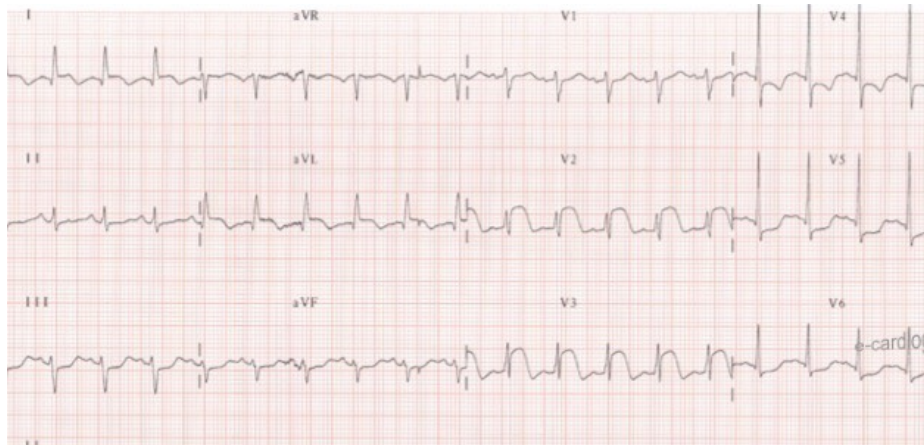
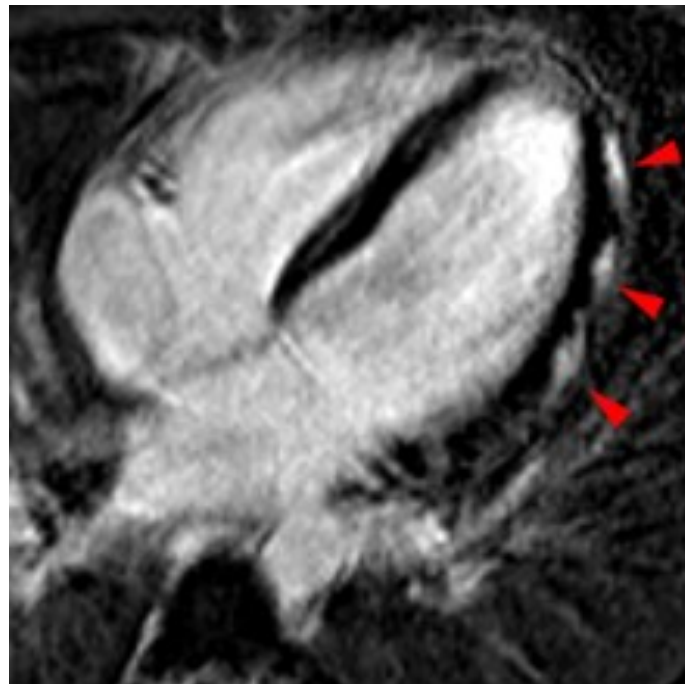


Figure 2 : Myocardite virale à l'IRM

Réhaussement tardif après injection de gadolinium, présence de zones d'hypersignal sous épicaudique de la paroi latérale moyenne et apicale (flèches rouges), sans systématisation coronaire.



L'IRM offre l'avantage d'une exploration morphologique des cavités cardiaques, mais également une analyse du tissu myocardique apportant des éléments à la fois diagnostics et pronostics (**figure 2**).¹ L'IRM permet également le suivi des patients atteints de myocardite. En revanche, à l'heure actuelle, cette technique ne permet pas d'affirmer le diagnostic. En effet, si une étude a permis de montrer une bonne corrélation entre l'IRM et la biopsie endomyocardique dans la cardiopathie à coronaires saines et troponines positives,¹⁸ les corrélations sont beaucoup moins bonnes dans les autres cas. Grün et al.⁹, objectivent un rehaussement tardif au gadolinium dans 48% des cas avec une sensibilité de 53%. En utilisant l'ensemble des critères diagnostiques à l'IRM, la sensibilité n'était que de 84%. Néanmoins, l'IRM est recommandée en premier chef dès la suspicion de myocardite,¹ en dehors de troubles rythmiques à fréquence cardiaque élevée qui vont rendre l'examen difficilement interprétable et en dehors bien sûr de formes sévères dans lesquelles la biopsie endomyocardique doit être réalisée sans retard.

3.2. Diagnostic de certitude de myocardite : la biopsie endomyocardique

La pierre angulaire du diagnostic de myocardite reste la biopsie endomyocardique. Elle permet l'analyse histologique, immunohistochimique et la recherche par PCR de génome viral traduisant une infection virale active. Moyennant d'effectuer un nombre de prélèvements suffisant (≥ 3 prélèvements de 1 à 2 mm) dans la zone la plus à risque, l'analyse des tissus endomyocardiques confirme le diagnostic sur la base de critères histologiques, immunologiques et immuno-histochimiques suivants:⁴

- *au plan histologique* : la mise en évidence d'un infiltrat inflammatoire myocardique avec une destruction des cardiomyocytes et une nécrose myocardique d'origine non-ischémique
- *au plan immunohistochimique* : infiltrat inflammatoire comportant ≥ 14 leucocytes.mm⁻² incluant > 4 monocytes.mm⁻² et la présence de lymphocytes T CD3+.mm⁻² sur ≥ 7 cellules.mm⁻²

Le diagnostic histologique de la myocardite va également permettre de caractériser les myocardites qui nécessitent un traitement immunosuppresseur telles que les myocardites lymphocytaires, à éosinophiles, polymorphiques, à cellules géantes ou une sarcoïdose myocardique. Une PCR virale sera effectuée systématiquement sur les biopsies endomyocardiques et dans le sérum (16) en ciblant sur le parvovirus B19, l'enterovirus, l'adénovirus, le cytomegalovirus, herpès simplex virus (HSV), le human herpes virus-6

(HHV-6), le Epstein-Barr virus.² A la différence des faux positifs des sérologies, une PCR positive signe une myocardite virale. À titre d'exemple, Grün et al.⁹ objectivent, sur un suivi de 222 patients, une prédominance de PCR positive à parvovirus B19 dans 56% des cas, de virus herpétique HHV-6 dans 24% des cas, une association de parvovirus B19 et HSV-6 dans 17% des cas et à Epstein-Barr virus dans 5 % des cas.

La biopsie endomyocardique permet donc de faire le diagnostic de myocardite, d'éliminer les myocardites infectieuses actives notamment virales et d'identifier les myocardites pour lesquels un traitement immunosuppresseurs est requis. Enfin, la biopsie endomyocardique permet de surveiller l'évolution de la pathologie sous traitement, en association avec l'IRM.^{1,2,13} A la différence des recommandations américaines qui ne recommandent pas la biopsie pour les formes pas ou peu symptomatiques,¹⁷ la Société Européenne de Cardiologie recommande une biopsie endomyocardique systématique dès la suspicion de myocardite.¹ Dans cette optique, en cas d'impossibilité technique d'effectuer cette biopsie diagnostique et/ou pour les formes les plus graves présentant une grande instabilité circulatoire ou en cas orage rythmique, il est recommandé de transférer les patients vers un centre référent.

4. Thérapeutiques

Traitement symptomatique

La littérature est relativement pauvre en ce qui concerne le traitement étiologique des myocardites hormis pour les pathologies auto-immunes telles que la sarcoïdose ou la myocardite à grande cellule.

Hormis l'éviction systématique et définitive de l'exposition à des substances toxiques (alcool, cocaïnes...), le traitement de la plupart des formes d'endocardites se résume à un traitement principalement symptomatique,^{1,2,13} notamment circulatoire pour lequel l'ECMO veino-artérielle joue un rôle majeure en « bridge to recovery » ou « bridge to transplantation ».¹⁸ Ainsi, l'ECMO veino-artérielle permet la survie de 55-78% des myocardites fulminantes et des myocardites compliquées d'une insuffisance circulatoire aiguë réfractaire. Un taux initial de troponine I > 12 µg/ml à l'implantation serait un facteur de non récupération.²⁰ Après l'implantation, la normalisation de la troponine dans les 3 jours faisant suite à l'implantation serait un facteur de bon pronostic de récupération de la fonction contractile.²¹

Lorsque le patient ne présente pas de défaillance circulatoire, une surveillance étroite est néanmoins requise. Les épreuves d'effort et l'exercice physique sont contre-indiqués du fait

du risque de survenue de troubles du rythme majeurs dans la phase aigüe et pendant 6 mois après la régression de la symptomatologie clinique.¹ Un traitement classique de l'insuffisance cardiaque est mis en place à type de diurétique, IEC, inhibiteur de l'angiotensine II et β -bloquants en l'absence de contre-indication.^{1,2}

En cas d'arythmie, l'indication du défibrillateur implantable (DAI) est controversée. La LifeVest pourrait être une alternative, le temps de la récupération.²²

Bien qu'il n'existe pas de données cliniques, de faible dose de corticoïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés lorsque la PCR myocardique est négative. Ils seront efficaces sur la douleur sternale et sur une péricardite associée.^{1,2}

Immunothérapie

Le recours aux antiviraux peut être utile en cas de myocardite à HSV-6, entérovirus et adénovirus (interféron).¹

Les immunosuppresseurs sont recommandés en absence d'infection active. Les recommandations de l'ESC sont de traiter par corticothérapie les myocardites à grandes cellules, les sarcoïdoses myocardiques et les myocardiques toxiques respectivement associées à une dysfonction ventriculaire ou à des troubles du rythme cardiaque et certaines formes de myocardites non infectieuses à éosinophiles. Dans le cas des myocardites à grandes cellules, traduction clinique la plus agressive des myocardites auto-immunes, un traitement immunosuppresseur agressif doit être instauré dans les plus brefs délais.¹ La durée du traitement et son intensité doit être basée sur les résultats de biopsies répétées.

Le bénéfice des immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques restent controversés.

Modalités de l'hospitalisation et du suivi

Pour les formes peu sévères à FEVG conservée, le patient peut sortir de l'hôpital à compter de la normalisation des troponines moyennant un suivi cardiologique régulier, prolongé, clinique et paraclinique par ECG, échocardiographie et dosage de troponines.^{1,2} Pour les autres, les recommandations sont absentes et la littérature éparse.

5. CONCLUSION

La myocardite est une pathologie grave, touchant une population souvent jeune, dont l'évolution va être défavorable dans environ 30% des cas. Le diagnostic doit systématiquement passer par la biopsie endomyocardique qui est le seul examen permettant

de faire un diagnostic de certitude, mais également d'orienter le traitement et de suivre l'évolution de la maladie. L'IRM a un intérêt croissant quoique la corrélation avec la biopsie reste insuffisante à l'heure actuelle pour s'en affranchir. Le traitement est essentiellement symptomatique, le traitement immunosuppresseur étant réservé à quelques exceptions.

Références

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, 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;34:2636-2648.
2. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:63.
3. Klingel K, Hohenadl C, Canu A, Albrecht M, Seemann M, Mall G, Kandolf R. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc Natl Acad Sci*. 1992; 89:314-8.
4. 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. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012; 21:245-74.
5. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008; 29:2073-82.
6. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart*. 2013 Nov;99(22):1681-4.
7. Carniel E, Sinagra G, Bussani R, Di Lenarda A, Pinamonti B, Lardieri G, Silvestri F. Fatal myocarditis: morphologic and clinical features. *Ital Heart J*. 2004;5:702-6.
8. Anzini M1, Merlo M, Sabbadini G, Barbati G, Finocchiaro G, Pinamonti B, Salvi A, Perkan A, Di Lenarda A, Bussani R, Bartunek J, Sinagra G. Long-term evolution and

prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation*. 2013; 128(22):2384-94.

9. Grün S1, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, Kispert EM, Hill S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *JACC* 2012; 59 :1604-15.

10. 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;13:398-405.

11. Greulich S, Kindermann I, Schumm J, Perne A, Birkmeier S, Grün S, Ong P, Schäufele T, Klingel K, Schneider S, Kandolf R, Böhm M, Sechtem U, Mahrholdt H. Predictors of outcome in patients with parvovirus B19 positive endomyocardial biopsy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:37-52.

12. Anzini M, Merlo M, Artico J, Sinagra G. Arrhythmic risk prediction of acute myocarditis presenting with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Int J Cardiol*. 2016; 212:169-70.

13. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, Bussani R, Finocchiaro G, Bartunek J, Merlo M. Myocarditis in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91:1256-66.

14. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Sanchez O, Cesar S, Mademont I, Allegue C, Mates J, Pérez-Serra A, Coll M, Alcalde M, Iglesias A, Tiron C, Gallego MÁ, Ferrer-Costa C, Hospital A, Escribano C, Dasí C, Borondo JC, Castellà J, Arbelo E, Medallo J, Brugada J, Brugada R. A genetically vulnerable myocardium may predispose to myocarditis. *JACC*. 2015; 66:2913-4.

15. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, Ferroni F, Maestroni S, Ligabue G, Chinaglia A, Cumetti D, Della Casa G, Bonomi F, Mantovani F, Di Corato P, Lugli R, Faletti R, Leuzzi S, Bonamini R, Modena MG, Belli R. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation*. 2013; 128:42-9.

16. Masci PG, Schuurman R, Andrea B, Ripoli A, Cocceani M, Chiappino S, Todiere G, Srebot V, Passino C, Aquaro GD, Emdin M, Lombardi M. Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy: a contrast-

enhanced cardiovascular magnetic study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:790-9.

17. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. 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. *JACC*. 2007; 50:1914-31.

18. Baccouche H1, Mahrholdt H, Meinhardt G, Merher R, Voehringer M, Hill S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Yilmaz A. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009; 30:2869-79.

19. Pozzi M, Banfi C, Grinberg D, Koffel C, Bendjelid K, Robin J, Giraud R, Obadia JF. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients. *J Thorac Dis*. 2016; 8:E495-502.

20. Mirabel M1, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J, Combes A. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med*. 2011; 39:1029-35.

21. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, Wang CH, Huang SC, Wang SS, Ko WJ, Chen YS. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:682-8.

22. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015; 36:2793-867.