

## **Abbreviations**

ACS: acute coronary syndrome

MI: myocardial infarction

CMR: cardiac magnetic resonance

LVEF: left ventricular ejection fraction

LV: left ventricle

LVEDV: left ventricular end diastolic volume

LVESV: left ventricular end systolic volume

LGE: late gadolinium enhancement

VT: ventricular tachycardia

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor

# Sommaire

## **Rhythm prognosis of patients with acute coronary syndrome, normal coronary arteries and normal ejection fraction**

Introduction .....	15
Methods.....	15
Results.....	18
Discussion.....	21
Limitations.....	22
Conclusion.....	24
Bibliography.....	25
Figures and Tables.....	28

## **Mise au point**

1. Mort subite d'origine cardiaque.....	36
1.1. Définition et Epidémiologie.....	36
1.2. Etiologies de la MS.....	36
1.3. Mode d'expression de la MS.....	38
1.4. Stratification du risque de MS.....	39
2. Syndrome coronaire à coronaires saines (SCACS).....	41
2.1. Définition.....	41
2.2. Physiopathologie.....	41
2.2.1. Mécanismes physiopathologiques avec atteinte intra-coronaire non visible.....	41
2.2.2. Mécanismes physiopathologiques avec atteinte extra-coronaire.....	45
3. Myocardite.....	46
3.1. Définition.....	46
3.2. Etiologies.....	46
3.3. Physiopathologie.....	47
3.4. Stratégie diagnostique.....	48
3.4.1. Clinique.....	48
3.4.2. Biologique.....	49
3.4.3. Immuno-histologique.....	50
3.4.4. Imagerie.....	51
4. Pronostic des SCACS.....	53
5. Imagerie par résonance magnétique : outil diagnostique et pronostique.....	56
5.1. Introduction.....	56
5.2. Intérêt diagnostique dans l'infarctus.....	57
5.3. IRM : gold standard pour le diagnostic des myocardites.....	58
5.4. Intérêt pronostique de l'IRM dans l'infarctus du myocarde.....	60
5.5. Intérêt pronostique de l'IRM dans la myocardite.....	61
Bibliographie de la mise au point.....	63

## ABSTRACT

**Objectives** The aim of this study was to determine the rhythm prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS) and normal coronary arteries and ejection fraction (EF).

**Background** Rhythm prognosis and long term outcomes of the ACS with normal coronary arteries seem to be favourable but sub-evaluated in the literature.

**Methods** We retrospectively evaluated 253 patients hospitalized in the University Hospital of Nantes and Angers for an ACS defined by chest pain associated with troponins elevation, normal coronary arteries at angiography and normal EF. Diagnostic class was systematically assessed by cardiac magnetic resonance imaging (CMR) and established after late gadolinium enhancement (LGE) analysis. Acute event were defined as at least 3 consecutive ventricular beats with a rate > 100 bpm.

**Results** 131 patients fulfilled our inclusion criteria. Three diagnostic classes were recognized according to the LGE pattern: myocardial infarction (MI) (n=34), myocarditis (n=47) and undetermined group (n=50). Eighteen (13.8%) patients underwent a ventricular event, predominantly VT (17/18, 98%). Patients of undetermined group underwent fewer ventricular events than patients of MI and myocarditis groups (4% vs 26.5% and 14.9% with p=0.013). In multivariate analysis, LGE transmural extent (OR=1.52 [1.08-2.15], p=0.017) and ST segment elevation (OR=4.65 [1.61-13.40], p=0.004) were independent predictors of ventricular event whatever the diagnostic class (p=0.116). No statistical difference was noted between the MI and myocarditis group in regards of the ventricular event but fewer events occurring in patients with myocarditis. At one year, one patient died of cancer (0.8%). No recurrence of ventricular event was noted.

**Conclusions** Acute myocarditis seemed to have the same rhythm prognosis than MI at early stage. LGE transmural extent and ST segment elevation were independent predictors of worse outcome at early stage. Long term prognosis remains to be specified.

## **INTRODUCTION**

Sudden cardiac death is still the most common cause of death worldwide accounting for more than 50% of all deaths from cardiovascular disease. The most common cause of sudden cardiac death is coronary artery disease with approximately 80% of all the cases (1). However, 1-12% of patients with chest pain and cardiac troponin elevation, present normal coronary arteries at the angiography (2) and this pathological entity is called acute coronary syndrome (ACS) with normal coronary arteries. This syndrome encompasses myocarditis, transient apical ballooning syndrome and authentic ischemic injuries (2). Nevertheless, even if we know that early sustained ventricular arrhythmias complicate 2-20% of acute myocardial infarction (MI) and are associated with an increased hospital mortality rate (3, 4), rhythm prognosis and long term outcomes of the ACS with normal coronary arteries seem to be favourable but sub-evaluated (5, 6).

Thanks to the improvement of imaging techniques, cardiac magnetic resonance (CMR) has become a very helpful diagnostic and prognostic tool to differentiate these etiologies (7) and initiating the appropriate treatment and follow up of these patients according to the individual risk of outcome.

The aim of our study was to evaluate the risk of ventricular events of patients hospitalized for an ACS with normal coronary arteries at early stage and at one year after the acute episode based on the diagnostic class established by CMR.

## **METHODS**

### **Study population**

Two hundred and fifty three patients were retrospectively enrolled between 2007 and 2012 in the University Hospital of Nantes and Angers on the CMR data. Inclusion criteria were an hospitalization for an acute chest pain, with an increase of troponin rates, a normal left ventricular ejection fraction (LVEF) greater than or equal to 45% and unobstructed coronary arteries (stenosis < 50% of the diameter of the epicardial vessel) on angiography or computed tomography (8). Furthermore, all patients must have a CMR for the evaluation of the LVEF,

diastolic (LVEDV) and systolic (LVESV) volumes, the LV wall thickening and the presence of late gadolinium enhancement (LGE). They also must have an ECG monitoring for at least forty eight hours. Exclusion criteria were admission for sustained ventricular tachycardia or cardiopulmonary arrest, diagnosis of Tako Tsubo and an ECG monitoring performed less than forty eight hours. Of the 253 patients screened, only 131 fulfilled our criteria. Indeed, one hundred and fifteen patients were excluded after the first analysis and seven more after the CMR reading for poor quality of LGE with no diagnosis possible. The flow chart of the study is described in figure 1.

### **Data collection and follow-up**

All the data were collected after consultation of the records and computer database by a physician that was blinded to CMR results. Patients were followed up for one year and the following data were collected: cardiovascular events; recurrence of symptoms; treatment at one month after hospital discharge and at one year. If necessary, referent cardiologist or general practitioners were called in order to complete the one year follow up.

### **CMR assessment**

CMR was performed using a 1.5T scanner (Avanto, Siemens, Erlangen, Germany) with an 8-element phased-array cardiac receiver coil. Localization was performed using breath-hold real-time and steady-state free precession images of true anatomical axes of the heart. The median time from presentation of ACS to CMR was 7 days [interquartile range: 4; 13].

LV function was determined by means of cine imaging using a segmented steady-state free precession pulse sequence in multiple short-axis, long-axis, and four-chamber views covering the entire LV. The typical in-plane resolution was 1.6 mm × 1.9 mm, with a section thickness of 7.0 mm (repetition time (TR)/echo time (TE): 2.6 ms/1.30 ms; flip angle: 80°; matrix: 256 × 208; temporal resolution: 35–45 ms). The receiver bandwidth was set to 930 Hz/px and associated with the smaller echo spacing (3.1 ms).

LGE was performed 10 min after administering gadolinium-based contrast agent (cumulative dose 0.2 mmol/kg) with a two-dimensional segmented inversion recovery gradient-echo pulse sequence. The typical in-plane resolution was 1.68 mm × 1.68 mm. with a section thickness of 7.0 mm (TE: 4.66 ms; flip angle: 30°; imaging triggered to every other heartbeat; matrix:

256 × 208). The inversion time was set to null the signal of the viable myocardium and typically ranged from 240 to 300 ms.

### **CMR Data analysis**

All data were analysed using a dedicated software package (Medis 7.1, Mass, Leiden, The Netherlands).

On all short-axis cine slices, the endocardial and epicardial borders were outlined manually on the end-diastolic and end-systolic images, with the exclusion of trabeculae and papillary muscles. Reproducibility for the CMR assessment of LVEF, LVEDV and LVESV was good and published elsewhere (9).

For all qualitative assessment, the recommended 17-segment system was applied, with the consensus of the two blinded observers being required. LV wall thickening was assessed visually using a three grade scale: 0 = normal, 1 = hypokinesia, 2 = akinesia. We counted the number of segment affected. Furthermore, abundant pericardial effusion was noted when exceeding usual form.

LGE was evaluated by visual analysis during which the window setting could be freely adjusted to the personal preference of the observers. We estimated the maximal transmural extent of LGE within each segment as a percentage of the LV using a five grade scale: 0%=0, 0-25%=1, 25-50%=2, 50-75%=3 and >75%=4 (figure 2). The number of segment with LGE defined the transversal extent.

### **CMR diagnosis**

After the analysis of CMR images, patients were classified according to the pattern of LGE as described: subendocardial LGE defined the MI group, subepicardial (95.7%, n=45) or medioventricular LGE (4.3 %, n=2) the myocarditis group and no LGE the undetermined group (10).

When the extent of LGE was transmural (>75%), we analysed the borders zones to precise the CMR diagnosis (i.e. if the signal of LGE was subendocardial, we concluded to a myocardial infarction).

### **Outcome**

The primary outcome was the occurrence of ventricular events during the hospitalization. Nonsustained ventricular tachycardia was defined as at least 3 consecutive ventricular beats with a rate > 100 bpm terminating spontaneously in less than 30 s (11, 12). Ventricular fibrillation was defined as an irregular ventricular rhythm with marked variability in QRS cycle length, morphology, and rapid amplitude, usually more than 300 bpm/200 ms (cycle length 180 ms or less)(12).

### **Statistical analysis**

Statistical analyses were performed with SPSS version 15.0 for windows (SPSS Inc., Chicago. Illinois. USA). Data was presented as mean±standard deviation or median [25th; 75th percentiles] in cases of non-normal distribution, with categorical data expressed as frequencies and percentages. Continuous variables were compared with the unpaired *t* test. Noncontinuous variables were compared with the chi-square test. Group comparisons were first performed with analysis of variance (ANOVA) when necessary.

For multivariate analysis for ventricular events during hospitalization, clinical and CMR data were tested by an ascending step-by-step binomial logistic regression analysis, including variables with *p* values <0.05. The Hosmer–Lemeshow statistic was used to assess the goodness-of-fit of the applied models.

Differences were considered significant when *p* <0.05.

## **RESULTS**

### **Study population (Table 1).**

131 patients (87 men, aged 48.5±16 years) fulfilled our criteria. CMR diagnoses were set as follows: 34 (26%) patients in the MI group, 47 (36%) in the myocarditis group and 50 (38%)

in the undetermined group. No difference on cardiovascular risk factor was noted. 69.5% of the patients had ECG abnormalities with predominantly ST-segment elevation (35.7%) and T wave inversion (23.1%). In the myocarditis group ST-segment elevation was even the most frequent abnormality found (46.8%). On biological parameters, troponin rate was lower in the undetermined group compared to the MI and myocarditis group (with respectively  $p=0.001$  and  $p=0.013$ ). Patients of MI group presented smaller CRP rate than myocarditis and undetermined patients (with respectively  $p<0.001$  and  $p=0.02$ ). 37 (74%) patients of the undetermined group had an elevated CRP. Finally, the three group were treated equivalently with  $\beta$  blocker ( $p=0.343$ ) and angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) ( $p=0.293$ ) during the acute stage.

The median time to onset of the symptoms was 9 hours [2; 24] that of hospitalization was 6 days [4; 7], and the median of ECG-monitoring was 5 days [4; 6]. Furthermore, patients of the MI group were admitted to hospital faster than the myocarditis group ( $p=0.002$ ).

#### **CMR functional parameters (Table 2)**

No significant differences were observed in terms of LVEF and LVEDV. Undetermined group presented smaller LVESV than MI and myocarditis patients (with respectively  $58.6\pm 22.9$  ml,  $69.5\pm 25.5$ ml and  $67.1\pm 16.9$  ml,  $p=0.048$ ).

At the discharge assessment, 20 patients (15.4%) had an abundant pericardial effusion without any difference between the groups ( $p=0.78$ ).

LV wall thickening was more altered in the MI group (88.2% vs 46.8% in the myocarditis group and 20% in the undetermined group with  $p<0.001$ ). Moreover, patients of a MI group presented a higher rate of akinesia compared to the myocarditis and undetermined patients (58.8 % vs 4.3 % and 2% with  $p<0.001$ ).

#### **Late gadolinium enhancement (Table2)**

LGE was present in 81 of 125 patients (64.8%). As already described, we observed in the myocarditis group a specific pattern of the myocarditic lesions that occurred predominantly in the free lateral wall. The ischemic lesions were distributed more homogeneously (figure 3).



The transmural extent of LGE was more important in the MI group ( $p < 0.001$ ). Indeed, 32 patients (94.1%) in MI group had a LGE transmural extent  $> 50\%$  against 16 patients (34%) in the myocarditis group ( $p < 0.001$ ). LGE was more contained in the MI group with a transversal extent lower to the myocarditis group. Only 8 patients (23.5%) had more than 2 segments with LGE in the MI group against 27 (57.4%) in the myocarditis group ( $p = 0.002$ ). Of note, the concordance among Cine and LGE data was higher in the MI group compared to the myocarditis group (88.2% vs 41.3% with  $p < 0.001$ ).

### **Acute events (Table 3 and 4)**

During the hospitalization, 18 patients underwent a ventricular event including 17 ventricular tachycardia (VT) and 1 ventricular fibrillation. No statistical difference was observed between the MI group and the myocarditis group ( $n = 9$ , (26.5%), vs  $n = 6$ , (12.8%) with  $p = 0.10$ ) whereas MI patients presented higher rates of VT that undetermined group ( $n = 2$ , (4%) with  $p = 0.001$ ). All these events occurred in the early stage of hospitalization with a median onset of one day [0-1]. One episode of ventricular fibrillation occurred in the myocarditis group at day 3 and was successfully shocked.

We found no difference on cardiovascular risk factor, CRP, coronary atheroma and treatment with  $\beta$  blocker and ACEI in regard of ventricular events.

ST-segment elevation (OR=4.65 [1.61-13.40],  $p = 0.004$ ), troponins (OR=1.10 [1.02-1.2],  $p = 0.02$ ) and LGE transmural extent (OR=1.52 [1.08-2.15],  $p = 0.017$ ) were predictors of ventricular event. No difference was noted for the others parameters including LVEF, volumes, LGE transversal extent and the presence of an abundant pericardial effusion.

The multivariate analysis showed ST-segment elevation and LGE transmural extent to be independent predictors of ventricular event. Notably, CMR diagnosis was not an independent predictor for ventricular event (table 5).

### **One year Follow-up**

One patient died of cancer and no patient was hospitalized for a new episode or a recurrence of ventricular event.

## DISCUSSION

Our study showed that 13.8% of patients presenting an ACS with normal coronary arteries and LVEF underwent ventricular events at early stage of hospitalization with a large proportion of ventricular tachycardia. No statistical difference between myocarditis and MI group was found.

However, even if the rate of VT seemed to be lower in the myocarditis group compared to the MI group, it was probably clinically significant. Our results are consistent with those found in the literature which have reported similar long term rates of outcome for these patients (6, 13-15) and especially in patients with LGE at CMR (16). In a large cohort including 8510 patients, Kang & *al* showed that patients with normal coronary arteries presented the same long-term prognosis than those with one- or two-vessel disease with > 50% diameter stenosis (14). Whether ventricular arrhythmias are common in myocarditis patients, autopsy studies have shown that in young < 35 years, myocarditis is the second identified cause of sudden cardiac death after coronary disease (17, 18).

Medical management of these patients is still a question. Indeed, there is few but confusing data about the use of a secondary prevention treatment including at least a  $\beta$ -blocker for patients with a diagnosed myocarditis mimicking an acute myocardial infarction (19). But if we consider patients with ACS with normal coronary arteries without the knowledge of CMR diagnosis, the 26% prevalence of MI seem to justify the use of secondary prevention therapies of coronary artery disease or at least according to their individual cardiovascular risks (5, 13-15). LGE and ST segment elevation may be tools to stratify the risk of these patients and select those who will benefit the most of a secondary prevention therapy.

We found ST-segment elevation and LGE transmural extent to be independent predictors when CMR diagnosis was not. However, there is very few data about the prognostic role of ECG abnormalities. One study showed that prolongation of QRS>120 msec was a negative predictor of event (20) but repolarization abnormalities were not related to the outcome.

LGE-CMR is helpful to provide detailed information on myocardial tissue characteristics and has conversely become the gold standard for in vivo detection of myocardial fibrosis notably in MI and myocarditis (7). Indeed, Francone & *al* recently reported a high diagnostic sensitivity of LGE in myocarditis compared to the others sequences and whatever the pattern of clinical presentation including the arrhythmic pattern (21). In our study, CMR provided a diagnosis in 81 patients (62%) as found in the literature that appears useful in order to set tailored therapeutic strategies. Assomull & *al* reported a positive diagnosis rate of 65% with 50% of myocarditis, 11.6% of MI and 35% of normal CMR findings (22). There is two main hypothesis to explain the absence of LGE in patients with elevated troponin, the myocardial injury may either be too limited or too diffused to be detected by inversion recovery imaging. The lower rates of troponin found in the undetermined group may partly explain the first hypothesis, and the use of T1 mapping sequence may be promising for the assessment of diffuse fibrosis or hyperaemia (23). So because of this limits, we probably underestimated the diagnostic of MI or myocarditis in the undetermined group.

The prognostic value of LGE-CMR in ischemic and nonischemic cardiomyopathy has already been proven with an adverse cardiac prognosis for patients with low LVEF  $\leq 35\%$  (16). For patients with normal LVEF  $\geq 45\%$  and particularly in biopsy-proven myocarditis, the presence of LGE was associated with worse outcome such as cardiac death (24). In agreement with the data, we have found in our study that presence of LGE and transmural extent pattern of LGE were more associated with the occurrence of ventricular event. In fact, patients in the MI group and the myocarditis group did more ventricular events than the undetermined group.

## **LIMITATIONS**

The first limit of our study was the sample size which was too small to find a statistical difference between the myocarditis group and the MI group and obviously the retrospective type of our study.

Our CMR protocol had some limits. Indeed, we didn't use T2-weighted imaging. Black-blood T2-weighted imaging has long been considered as a good marker for the detection of global edema in myocarditis (25, 26) but in a recent publication Ferreira & al showed that black-blood T2 weighted sequence had a good specificity but low sensitivity which can explain his underperformance in the detection of edema in systemic disease (23). On the contrary, LGE had a good contrast to noise ratio as a good specificity and diagnostic accuracy making it one of the most robust CMR sequence for visualizing myocardial injury. Moreover, Ferreira showed that the combined analysis of LGE and black-blood T2 imaging didn't improve the diagnostic performance compared to LGE analysis alone (66% vs 83% for LGE alone)(23).

The delay from the presentation of ACS to CMR was also a limit in our study. Indeed, some CMR were done too early (< 3 days after the acute event) and we know that LGE is less intense when T2 signal-to-noise ratio is higher as a consequence to edema. We may have underestimated myocardial injury in some patients and particularly the two patients of the undetermined group who underwent VT. On the opposite, some CMR were performed far from the hospitalization which could probably increase transmural signals and make the difference between MI and myocarditis diagnosis more difficult.

Finally, there was a limit concerning the follow up and the long term therapeutic strategy of our patients. Indeed, we didn't organize a systematic rhythm monitoring in order to screen any recurrence of VT and the therapeutic management was left to the appreciation of the referent cardiologist or the general practitioner.

## CONCLUSION

Our study showed that patients with diagnosed myocarditis at CMR underwent a significant rate of VT. On this assumption, the use of  $\beta$  blocker should be proposed at early stage for all patients with a diagnosed myocarditis. The long term prognosis remains to be specified by prospective cohorts. We also have shown that a large proportion of patients (38.1% in our cohort) are still undiagnosed. Beyond the use of biopsy, some techniques in progress such as T1 mapping or intravascular ultrasonography may be useful to precise diagnosis and prognosis of patients presenting ACS with normal coronary arteries.

## BIBLIOGRAPHY

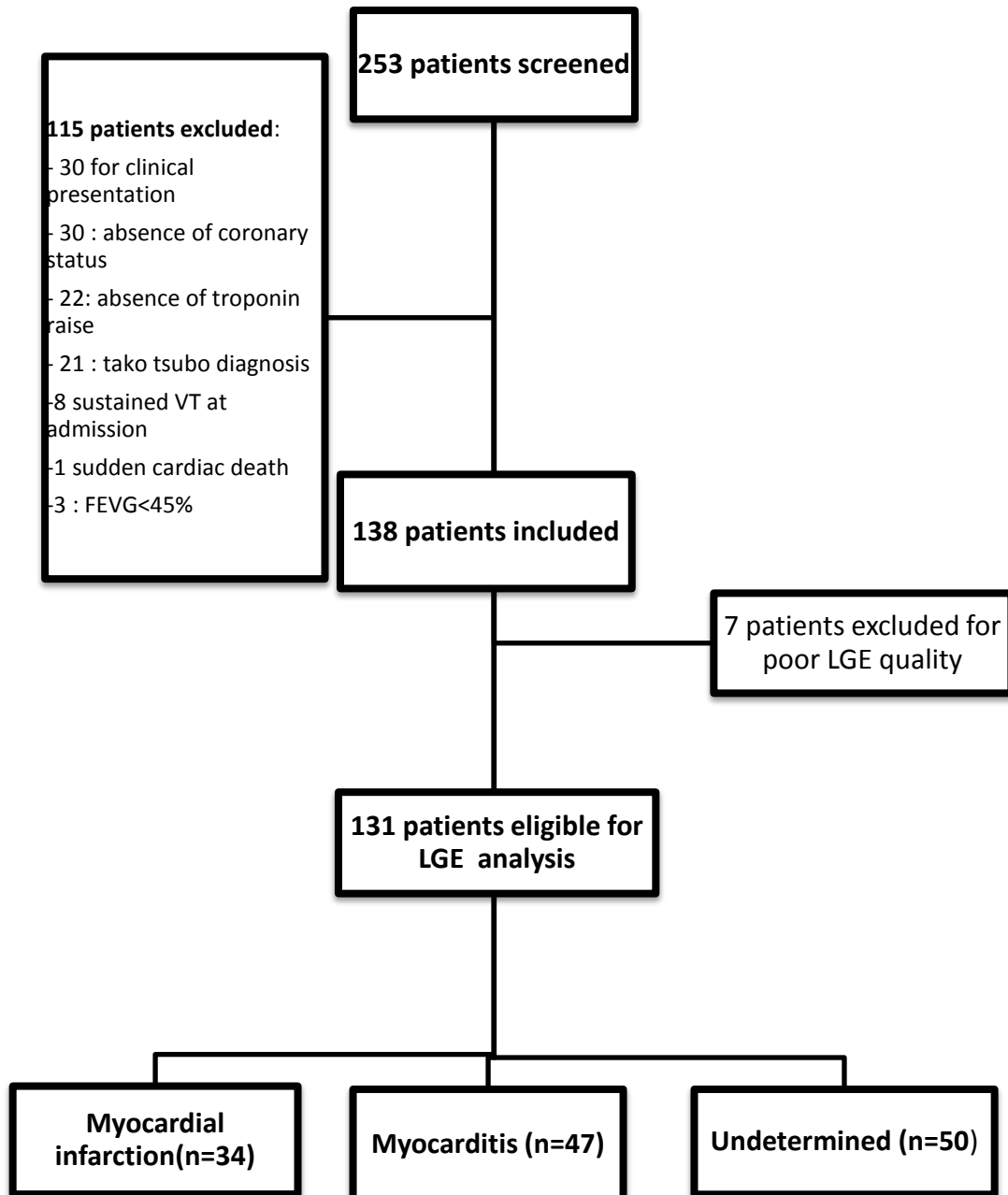
1. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008 Nov-Dec;51(3):213-28.
2. Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med* 2007 Apr;261(4):330-48.
3. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Am J Med* 2008 Sep;121(9):797-804.
4. Al-Khatib SM, Stebbins AL, Califf RM, Lee KL, Granger CB, White HD, et al. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 2003 Mar;145(3):515-21.
5. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, Genon VD, Seronde MF, Kastler B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 Oct;104(10):509-17.
6. Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988 Mar;11(3):471-7.
7. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jun 8;55(23):2614-62.
8. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1756-824.
9. Bière L, Donal E, Terrien G, Kervio G, Willoteaux S, Furber A, et al. Longitudinal strain is a marker of microvascular obstruction and infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *PloS one* 2014;9(1):e86959.

10. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003 Jul 8;108(1):54-9.
11. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012 Nov 13;60(20):1993-2004.
12. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
13. Da Costa A, Isaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 2001 Aug;22(16):1459-65.
14. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2009 Jan 21;146(2):207-12.
15. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005 Jan 15;95(2):261-3.
16. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jun 24;51(25):2414-21.
17. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J* 2011 Apr;32(8):983-90.

18. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grun S, Ong P, Bentz K, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16(1):14.
19. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008 Aug 5;118(6):639-48.
20. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011 Apr;13(4):398-405.
21. Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* Mar;7(3):254-63.
22. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007 May;28(10):1242-9.
23. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013 Oct;6(10):1048-58.
24. Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012 May 1;59(18):1604-15.
25. D Oh-I, Ridgway JP, Kuehne T, Berger F, Plein S, Sivananthan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance of myocardial edema using a short inversion time inversion recovery (STIR) black-blood technique: diagnostic accuracy of visual and semi-quantitative assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*;14:22.
26. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr 28;53(17):1475-87.



FIGURE 1: Flow chart of the study population



**FIGURE 2:** Representative image of a patient hospitalized for an acute myocarditis with superimposed segmental model. Segments were divided into quartiles from epicardial to endocardial and analyzed for location and spatial extent of contrast enhancement (outlined).

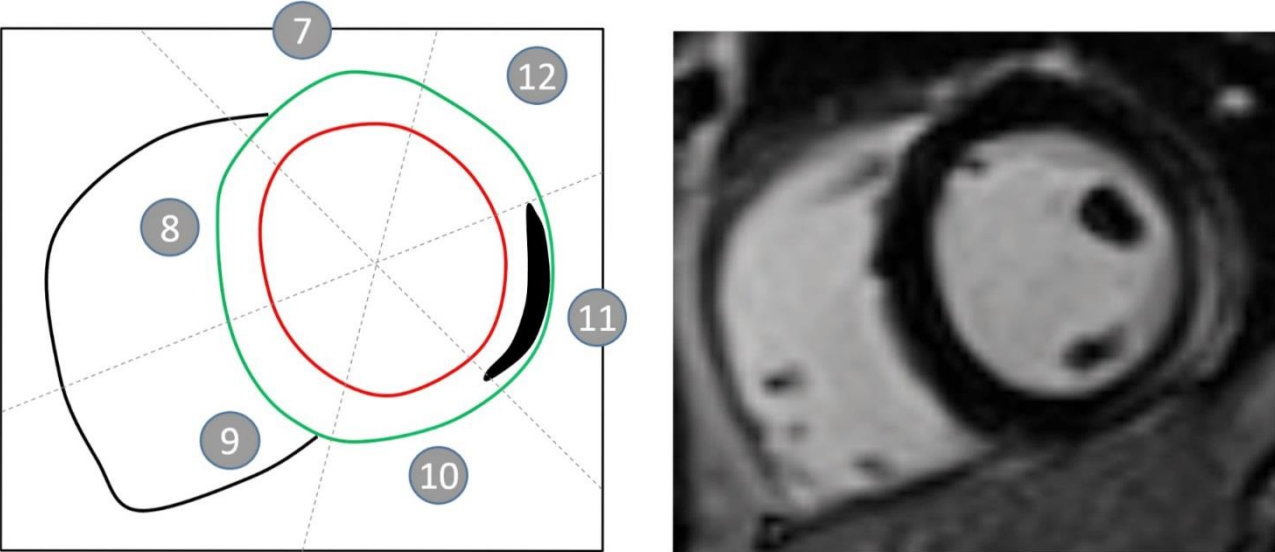


Table 1: Patient characteristics

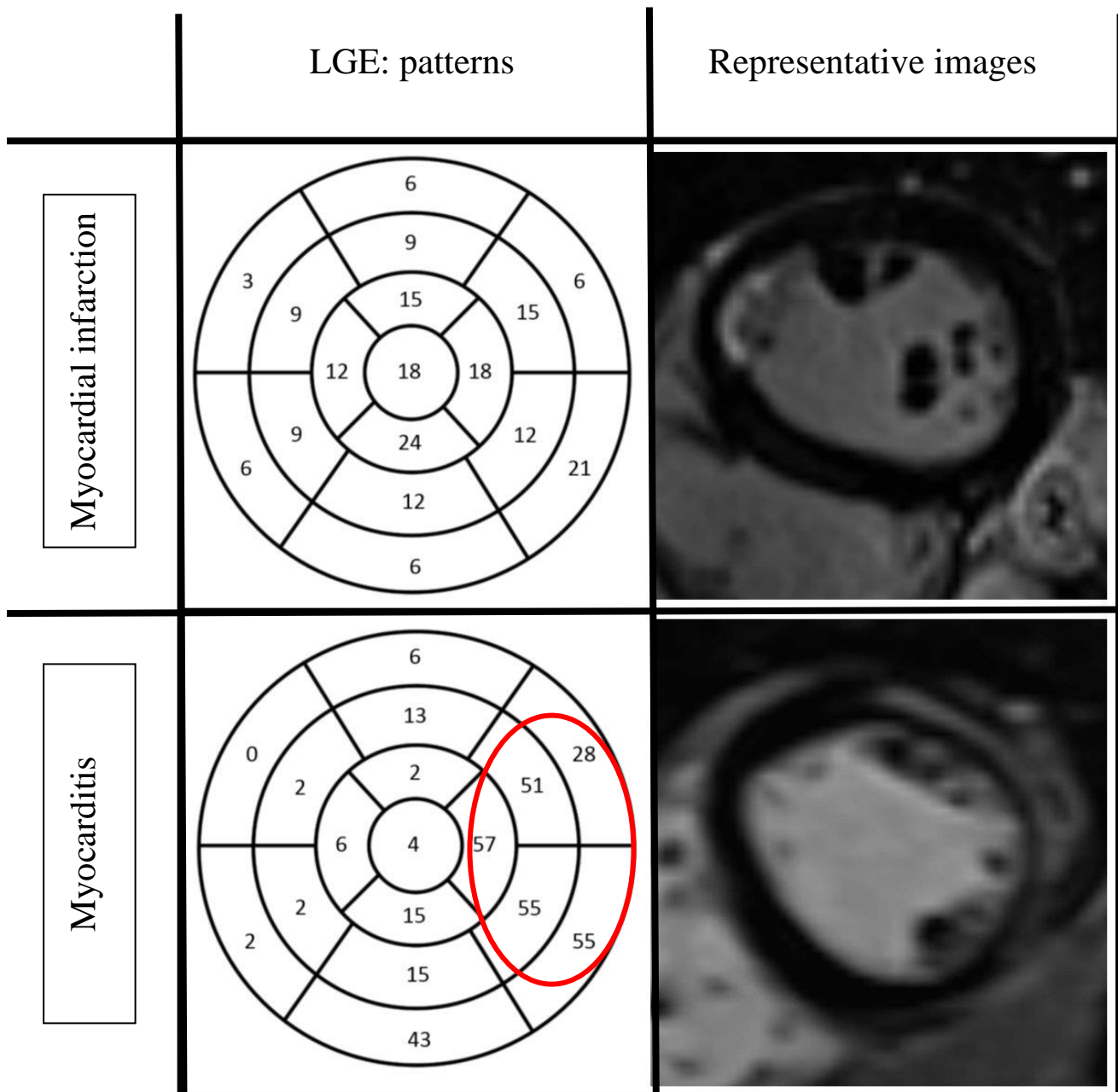
	All patients (n=131)	MI (n=34)	Myocarditis (n=47)	Undetermined (n=50)	p
Age (year)	48.51±16.09	52.4±14.2	40.5±13.5*‡	53.4±16.9	<0.001
Male gender	87(66.4%)	22(64.7%)	39(83%)	26(52%) †‡	0.005
HTA	39(29.8%)	13(38.2%)	8(17%)	18(36%)	0.06
Diabete	11(8.4%)	4(11.8%)	2(4.3%)	5(10%)	0.42
Dyslipidemia	38(29%)	9(26.5%)	10(21.3%)	19(38%)	0.18
Current Smoker	45(34.4%)	14(41.4%)	12(25.5%)	19(38%)	0.27
Family history of premature CHD	25(19.1%)	11(34.2%)	5(10.6%)	9(18%)	0.05
Primary ECG abnormality	91(69.5%)	26(76.5%)	34(72.3%)	31(62%)	0.32
ST-segment elevation	46(35.1%)	9(26.5%)	22(46.8%)	15(30%)	0.10
ST-segment depression	8(6.1%)	2(5.9%)	4(8.5%)	2(4%)	0.65
T wave inversion	31(23.7%)	11(32.4%)	8(17%)	12(24%)	0.27
Q-wave	2(1.5%)	2(5.9%)	0	0	0.06
Atrioventricular block	1(0.8%)	0	0	1 (2%)	0.28
Troponin (µg/L)	2.14±5	3.6±6.1	2.9±6.3	0.5±0.6†‡	0.013
Leucocytes (G/L)	9.26±3.6	9.3±3.9	9.2±3.5	9.2±3.4	0.99
CRP (mg/L)	28.2±41.1	8.85±18.9*‡	39.5±38.4	31.04±50.4	0.004
Coronary atheroma	45(34.6%)	15(45.5%)	14(29.8%)	16(32%)	0.31
Onset of symptoms (hour)	15.84±18.22	8.8±10.7	22.1±21.7*	15±17.3	0.006
β blocker during acute stage	69.5%(n=91)	79.4%(n=27)	66%(n=31)	66%(n=33)	0.343
ACEI during acute stage	43.1%(n=56)	48.5%(n=16)	34%(n=16)	48%(n=24)	0.293

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; CHD: coronary heart disease;

CRP: C-reactive protein; HTA: arterial hypertension; MI: myocardial infarction.

\* mean p significant between MI and myocarditis group; † mean p significant between MI and undetermined group; ‡ mean p significant between myocarditis and undetermined group

FIGURE 3: Pattern of late gadolinium enhancement (LGE)



**(Left)** Incidence of LGE within each segment (percentage) of all patients including those with and without LGE. In myocarditis, LGE was predominantly on the lateral wall. In Myocardial infarction no specific pattern of LGE could be identified. **(Right)** Representative short-axis slices images showing location of LGE.

Table 2: CMR parameters

	MI (n=34)	Myocarditis (n=47)	Undetermined (n=50)	p
LVEF (%)	57.1±7.8	57.9±8.6	60.2±7.8	0.18
LVEDV (ml)	158.8±41	159.6±28.6	147.3±42.1	0.21
LVESV (ml)	69.5±25.5	67.1±16.9	58.6±22.9†‡	0.048
LV wall thickening abnormality	30(88.2%)	22(46.8%)*	10(20%)†‡	<0.001
Normal	4(11.8%)	25(53.2%)	40(80%)	
Hypokinesia	10(29.4%)	20(42.6%)	9(18%)	
Akinesia	20(58.8%)	2(4.3%)	1(2%)	
Number of hypokinetic segment	2(+/-1.6)	1.2(+/-1.6)*	0.4(+/-1.1)†‡	<0.001
0	4(11.8%)	25(53.2%)	40(80%)	
1 - 2	20(58.8%)	14(29.8%)	9(18%)	
>2	10(29.4%)	8(17%)	1(2%)	
LGE transmural extent	3.6±0.6	2.1±0.9*	0	<0.001
<50%	2(5.9%)	31(66%)	0	
>50%	32(94.1%)	16(34%)	0	
LGE transversal extent (number of segment)	1.9±1.3	3.5±2.4	0†‡	<0.001
0	0	0	50(100%)	
1 - 2	26(76.5%)	20(42.6%)	0	
>2	8(23.5%)	27(57.4%)	0	
LGE/CINE Concordance	30(88.2%)	19(41.3%)*	0	<0.001
Abundant pericardial effusion	4(11.8%)	8(17.4%)	8(16%)	0.80

LV: left ventricle; LVEDV: Left ventricular end diastolic volume; LVESV: Left ventricular end systolic volume; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LGE: late gadolinium enhancement; MI: myocardial infarction.

\*=p significant between MI and myocarditis group; †=p significant between MI and undetermined group; ‡=p significant between myocarditis and undetermined group

Table 3: Acute events

	All patients (n=131)	MI (n=34)	Myocarditis (n=47)	Undetermined (n=50)	p
Acute event	18(13.8%)	9(26.5%)	7(14.9%)	2(4%) †	0.013
VT	17(13%)	9(26.5%)	6(12.8%)	2(4%) †	0.011
VF	1(0.8%)	0	1(2.1%)	0	0.41

MI: myocardial infarction; VF: ventricular fibrillation; VT: ventricular tachycardia.

†=p significant between MI and undetermined group



Table 4: Acute events characteristics

Patient	Gender	Age (year)	ECG	Troponin (µg/L)	LVEF (%)	Diagnosis	LGE maximal transmural extent*	VT	FV	delay CMR (day)	Event description
13	Male	39	STE	0.3	51.7	MI	4	1	0	1	10 complex
52	Male	45	normal	0.4	57.7	MI	3	1	0	1	10 complex
53	Female	30	STE	17.3	45.5	MI	4	1	0	0	30 complex
63	Male	51	normal	0.3	57.8	MI	3	1	0	1	6 complex
64	Male	56	STE	1.6	61.2	MI	4	1	0	1	15 complex
75	Male	32	STE	0.8	63.2	MI	4	1	0	0	7 complex
92	Male	57	STD	0.4	48.1	MI	3	1	0	0	6 complex
128	Female	55	STD	0.6	49.8	MI	4	1	0	1	5 complex
97	Male	83	STD	0.2	46.5	MI	2	1	0	0	6 complex
3	Male	45	STE	0.1	66.9	Myocarditis	3	1	0	2	9 complex
37	Male	40	STE	4.8	56.1	Myocarditis	2	1	0	2	5 complex
44	Male	25	STE	36.6	65.7	Myocarditis	3	0	1	3	VF shocked
94	Male	28	STE	1.4	57.1	Myocarditis	2	1	0	0	4 complex
76	Male	53	STE	1.4	69.6	Myocarditis	2	1	0	0	7 complex
104	Female	42	STE	21.2	57.1	Myocarditis	4	1	0	1	13 complex
131	Female	31	STD	0.6	51.7	Myocarditis	1	1	0	1	8 complex
80	Male	34	STE	0.4	53.1	Undetermined	0	1	0	0	7 complex
125	Male	56	normal	0.1	62.4	Undetermined	0	1	0	4	3 complex

LGE: late gadolinium enhancement; LVEF: Left ventricular ejection fraction; STD: ST-segment depression; STE: ST-segment elevation; VF: ventricular fibrillation; VT: ventricular tachycardia.

\*LGE transmural extent: 0=0%, 1=0-25%, 2=25-50%, 3=50-75% and 4>75%

Table 5: Univariate and multivariate analysis for ventricular event

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds Ratio	p	Odds ratio	p
STE	4.65 [1.61-13.4]	0.004	5.72 [1.77-18.46]	0.004
STD	-	0.06		
T wave inversion	-	0.99		
Troponin	1.10 [1.02-1.2]	0.02	-	0.27
Number of hypokinetic segment	-	0.09		
LGE transmural extent	1.52 [1.08-2.15]	0.017	1.50 [1.02-2.2]	0.039
LVEF	-	0.31		
LVEDV	-	0.30		
LVESV	-	0.174		
Pericardial effusion	-	0.24		
Coronary atheroma	-	0.682		
CMR Diagnosis	-	0.12		
MI or Myocarditis	0.169 [0.04-0.77]	0.022		

LGE: late gadolinium enhancement; LVEDV: left ventricular end diastolic volume; LVEDS: left ventricular end systolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction; MI: myocardial infarction; STD: ST-segment depression; STE: ST-segment elevation.



## MISE AU POINT

### 1. Mort subite d'origine cardiaque.

#### 1.1. Définition et épidémiologie

La mort subite (MS) de l'adulte se définit comme un décès qui survient dans l'heure qui suit l'apparition des symptômes. Ce délai peut être étendu aux 24 premières heures suivant l'apparition des symptômes(1).

Malgré l'amélioration de la prise en charge du patient coronarien, on note cependant une augmentation du taux de MS avec aux Etats-Unis 250 000 à 300 000 décès chaque année. On estime le taux annuel à 50 à 100 décès par mort subite/100 000 habitants(2). De plus, le taux de survie après une MS reste très faible et ce malgré le développement des soins de premier secours et l'éducation des populations. En effet, aux Etats-Unis, seuls 4.6% des patients admis pour une MS sortiront en vie de l'hôpital contre 5% dans le registre français de Jouven (2, 3). Ainsi de vastes programmes ont été développés pour recenser au mieux l'ensemble des cas et proposer des stratégies nationales de prise en charge. Le centre d'expertise mort subite de l'adulte français en est un parfait exemple et reflète une nécessité en terme de santé publique.

L'estimation exacte du taux de MS d'origine est cependant difficile pour plusieurs raisons :

- La première découle de la méthodologie. En effet, il s'agit le plus souvent de cohorte rétrospective avec comme principal mode de recensement des patients la consultation des certificats de décès.
- La deuxième raison repose sur la définition temporelle de la MS d'origine cardiaque dans l'heure qui suit l'apparition des symptômes ou les 24 premières heures selon les registres.

#### 1.2. Etiologies de la MS d'origine cardiaque.

Elle dépend essentiellement de l'âge du patient. En effet, dans la population générale et les adultes de plus de 35 ans, la maladie coronaire athéromateuse reste la cause de 80 % des MS d'origine cardiaque. L'incidence de la MS augmente avec l'âge aussi bien pour les hommes que pour les femmes suivant l'évolution naturelle de la coronaropathie(2). Ceci est représenté par la figure 1.

**Age-based annual incidence of sudden cardiac death among residents of Multnomah County, Oregon (population 660,486)**

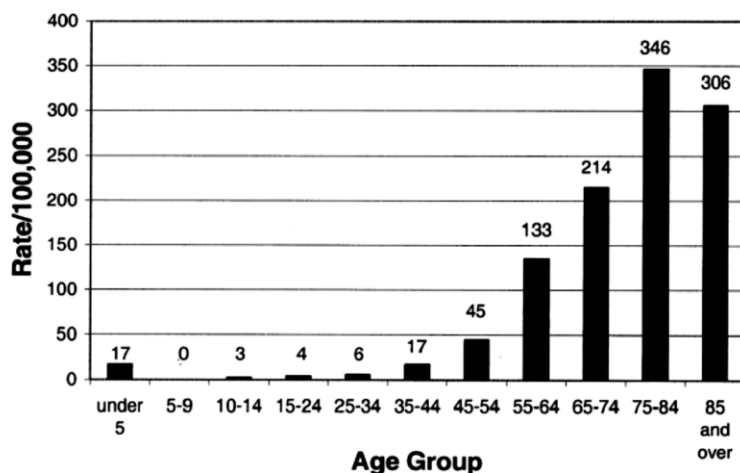
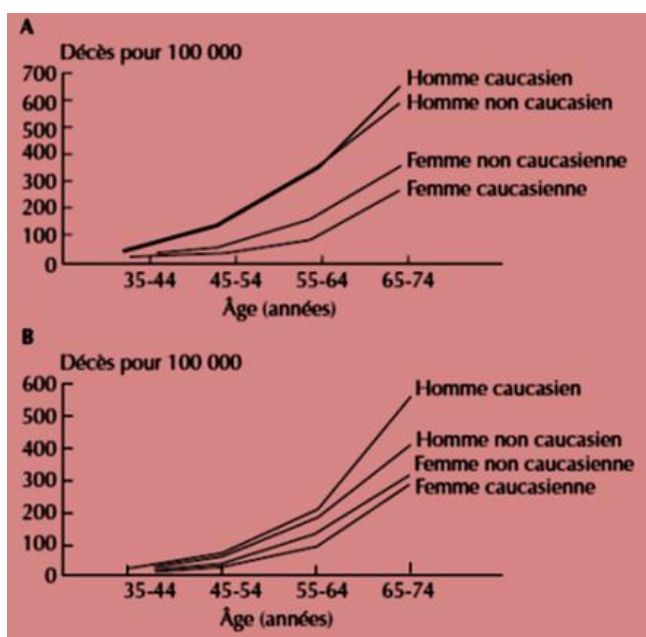


FIGURE 1 : INCIDENCE DE LE MORT EN FONCTION DE L'AGE.  
D'APRES CIRCULATION 2010 NOV 30;122(22):2335-48.

Le pic d'incidence de la MS survient entre 45 et 75 ans avec un taux plus élevé chez les hommes. Deux autres pics d'incidence sont rapportés, un chez le nourrisson de moins de 6 mois en rapport avec la MS du nourrisson et un chez le jeune adulte de moins de 35 ans. Ces incidences sont représentées sur la figure 2 (1).

Cependant, selon un registre suédois ayant évalué le pronostic à long terme (entre 1987 et 2006) de patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde, il existe une diminution de l'incidence de la MS d'origine coronaire. Ceci est d'autant plus vrai qu'il s'agit d'hommes jeunes (<65 ans) probablement en rapport avec une plus large utilisation des traitements thrombolytiques et d'une prise en charge précoce. Les personnes âgées conservent quant à elle un taux annuel de mortalité élevé de l'ordre de 5 à 10% (4).



Chez les patients jeunes, les causes sont essentiellement la cardiopathie hypertrophique primitive, la cardiopathie dilatée, la dysplasie arythmogène du ventricule droit et les canalopathies (Brugada, QT long, QT court...). La répartition des différentes étiologies de la MS d'origine cardiaque chez les patients de moins de 35 ans est représentée sur la figure 3. Ces données portent sur une série autopsique

FIGURE 2 : INCIDENCE DE LA MORT SUBITE CHEZ LES PATIENTS CORONARIENS EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE EN INTRA ET EXTRAHOSPITALIER.  
D'APRES CIRCULATION 1998 NOV 24;98(21):2334-51.

danoise de 470 patients de moins de 35 ans ayant fait une mort subite inexpliquée (5).

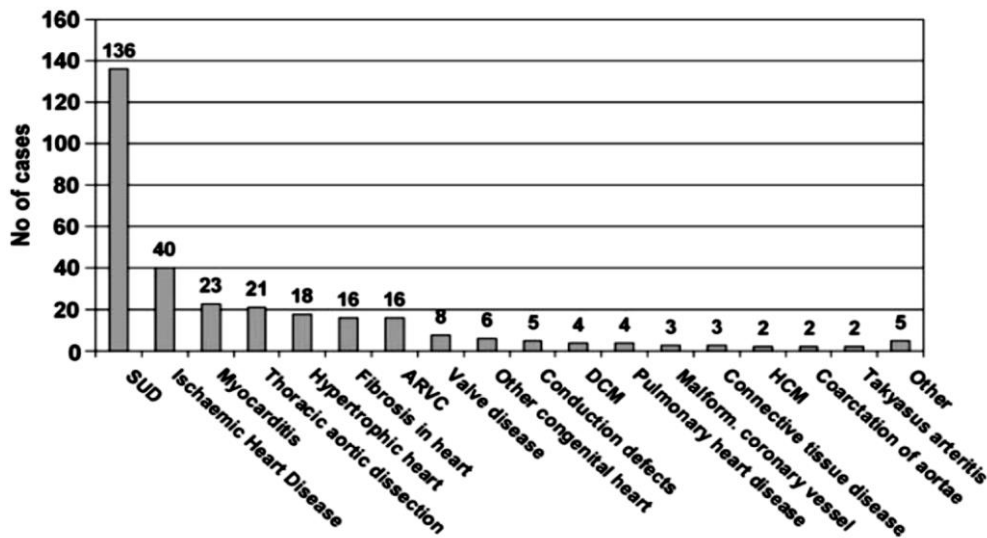


FIGURE 3: INCIDENCE DES DIFFERENTES ETIOLOGIES DE MORT SUBITE CHEZ LE PATIENT JEUNE < 35 ANS. D'APRES EUR HEART J2011 APR;32(8):983-90.

A noter une place non négligeable pour les myocardites qui arrivent en second des causes authentifiées après la maladie coronaire et au même rang que la dissection aortique et la cardiopathie hypertrophique.

### 1.3 Mode d'expression de la MS.

Les troubles du rythme ventriculaire sont le principal mode d'expression. On estime que dans 75 à 80% des cas, il s'agit d'un trouble du rythme ventriculaire grave (fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire). Les autres anomalies décrites sont une dissociation électromécanique et dans 15 à 20% des cas une bradycardie/asystolie. La genèse d'un trouble du rythme ventriculaire responsable d'une MS est multifactorielle. On se souvient en effet de la description de Coumel mettant en jeu un substrat, un trigger et le système nerveux autonome, trois éléments nécessaires au développement d'une arythmie ventriculaire. On estime que le risque de trouble du rythme mortel est maximal dans les 24 à 48 premières heures après un infarctus et il existe un pronostic à long terme défavorable pour les patients ayant fait une mort subite récupérée en phase aigüe(1). Cependant, il est noté une diminution du nombre de mort subite extrahospitalière par fibrillation ventriculaire selon certains

registres. L'hypothèse avancée est une meilleure prise en charge des patients coronariens en primaire et secondaire ainsi qu'une amélioration des programmes de santé (6).

#### 1.4. Stratification du risque de mort subite d'origine cardiaque

La stratification du risque de MS est une étape essentielle dans la prise en charge de nos patients. Le principal but est de différencier les patients à faible risque de ceux à haut risque de MS afin d'adapter au mieux les thérapeutiques et de proposer l'implantation d'un défibrillateur dans un bon timing. Il est de plus reconnu que les patients à bas risque et risque intermédiaire font plus de MS que les patients à haut risque qui bénéficient plus souvent de l'implantation d'un défibrillateur.

Les facteurs les plus souvent rapportés sont décrits dans les paragraphes suivants.

Le premier des facteurs à prendre en compte est **la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)**. En effet, un certain nombre d'étude ont montré que la FEVG était un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire et de MS à long terme (2, 7). Il existe cependant certaines limites à ce facteur comme par exemple la période du post-infarctus immédiat. On se rappelle de l'étude DINAMIT qui ne montrait pas de bénéfice à 40 jours d'un infarctus à l'implantation d'un défibrillateur y compris chez les patients avec une FEVG < 30% (8).

Viennent ensuite les critères ECG dont l'intérêt est plus débattu. En effet, différentes anomalies électriques sont rapportées dans la littérature comme des facteurs de mauvais pronostic particulièrement chez les patients porteurs d'une cardiopathie avec altération de la FEVG. Ce sont :

- **Un élargissement du QRS > 120 msec** en particulier chez le patient coronarien et d'autant plus s'il s'agit d'un bloc de branche gauche. Ces patients sont éligibles à un défibrillateur avec une resynchronisation car meilleurs répondeurs (8, 9). Ce critère doit cependant être interprété avec prudence du fait de données contradictoires dans la littérature concernant l'intérêt de ce paramètre dans la stratification du risque de MS.
- **Un allongement du QT** qui reste un critère n'ayant pas clairement démontré son intérêt en tant que marqueur pronostic(10). De plus, il a une faible valeur prédictive

négative. Il convient cependant de se méfier en particulier chez le sujet jeune afin de ne pas sous-estimer le diagnostic de QT long congénital.

- La présence d'une **insuffisance cardiaque** est souvent décrite comme un facteur prédisposant aux troubles du rythme ventriculaire et de MS chez les patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche mais non validée.

Les autres facteurs de risque associés à une surmortalité cardiovasculaire et tirés du registre Framingham sont une hypertension artérielle, une hypertrophie ventriculaire gauche, une hypercholestérolémie, un surpoids, une intolérance au glucose, un tabagisme, des troubles de la conduction ventriculaire et une fréquence cardiaque élevée.

Des tests diagnostiques sont à la disposition des praticiens pour évaluer ces facteurs de risque cardiaques et non cardiaques. Ils ont cependant une valeur prédictive positive faible rendant leur utilisation difficile et peu contributive pour stratifier le risque de MS des patients. En effet, seul ou cumulés, la valeur prédictive positive est de l'ordre 30% soit 10 patients traités de façon adéquate pour en sauver 3 (4, 11).

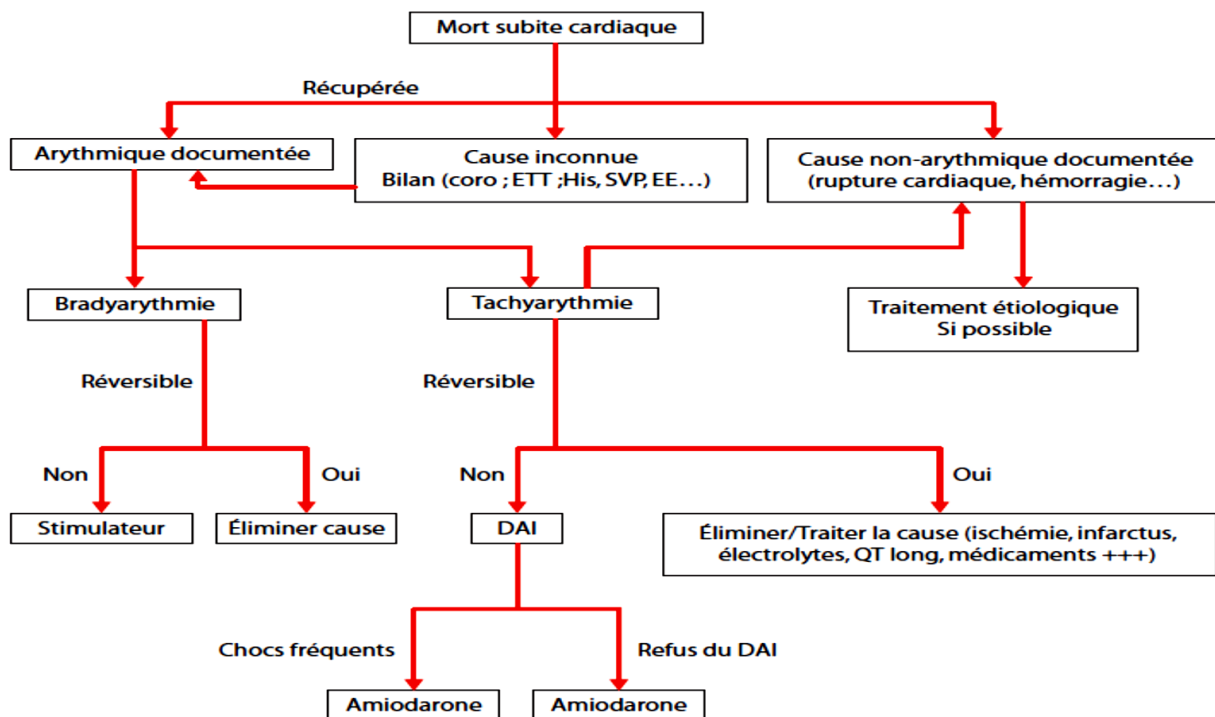


FIGURE 4 : ALGORITHME DECISIONNEL APRES UNE MORT SUBITE RECUPEREE. D'APRES MT CARDIO MARS-AVRIL 2005; VOLUME 1(ISSUE 2):169-80.

Il est de plus important de garder à l'esprit qu'aucun traitement anti-arythmique de classe I ou III n'a démontré une réelle efficacité en terme de réduction du nombre de mort subite. Les traitements non spécifiques comme les  $\beta$  bloquant, les IEC et la spironolactone ont par contre montré un bénéfice en terme de réduction de mortalité toute cause et de mortalité cardiovasculaire(1). Le traitement préventif de référence reste bien évidemment le défibrillateur automatique implantable dont l'indication est clairement posée pour les patients à haut risque présentant une altération de la FEVG déjà sévère <30%-35% selon les registres (8, 10) mais reste à définir pour les patients à bas risque et risque intermédiaire.

## **2. Syndrome coronarien aigu à coronaires saines(SCACS).**

### 2.1 Définition du SCACS

Le syndrome coronarien aigu à coronaires saines est une entité pathologique connue depuis une trentaine d'années et ayant une prévalence de 1 à 12% selon les séries. Cette dernière varie selon la définition donnée au caractère « normal » des artères coronaires (12). En effet, il est communément admis que ces patients ont soit des artères totalement indemnes de lésions ou soit un athérome coronaire avec des sténoses jugées non significatives sur le plan hémodynamique. Un pourcentage de sténose inférieur à 50% est admis par les experts et utilisé dans la majorité des études(13). La coronarographie reste le gold standard pour l'évaluation de l'extension de l'obstruction de la lumière. Seulement, elle manque de précision pour déterminer l'étiologie de l'obstruction et détecter la présence de lésions athérosclérotiques non obstructives. Dans ce contexte, l'échographie endovasculaire (IVUS) semble avoir toute sa place. Cependant cette technique n'a pas encore démontrée par rapport à la coronarographie une supériorité en terme d'estimation précise de l'aire de la lumière, du pourcentage de sténose, du volume de la plaque et de la détection de la plaque (14)

### 2.2 Physiopathologie des SCACS (12)

#### 2.2.1 Mécanismes physiopathologiques avec atteinte coronaire non visible

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées pour tenter de mieux expliquer la survenue d'un SCACS et les principales sont résumées dans la figure 5 ci-dessous.

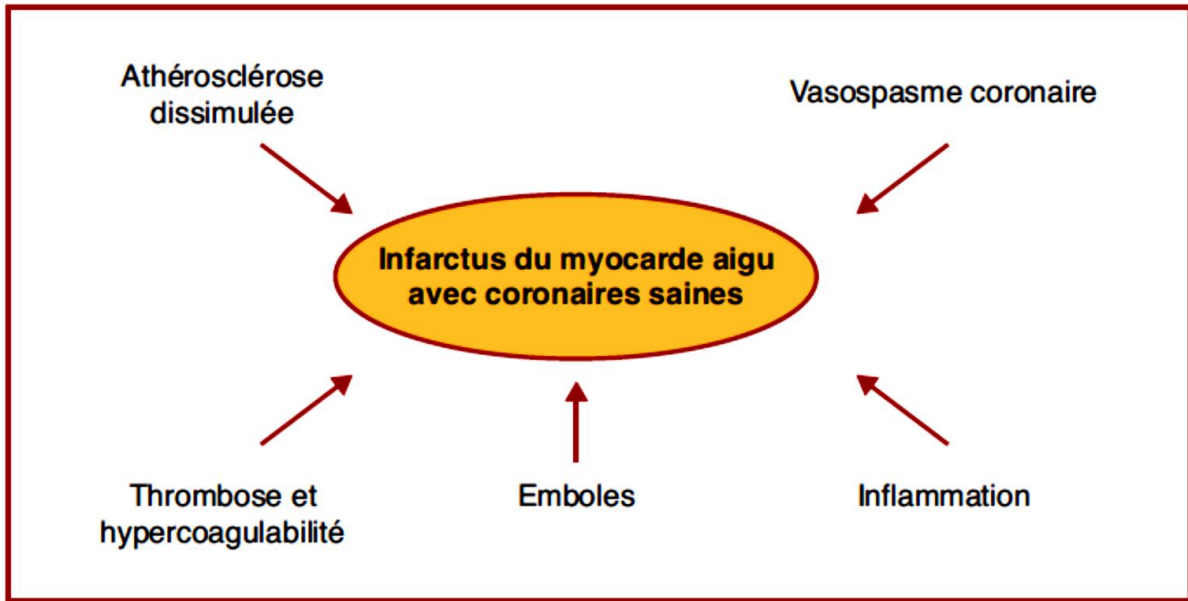


FIGURE 5: MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES SCACS. D'APRES J INTERN MED2007 APR;261(4):330-48.

Nous allons succinctement décrire l'ensemble de ces mécanismes.

La première hypothèse avancée est celle d'un **athérome** « **silencieux** » avec un remodelage vasculaire positif mais non détecté par les examens de routine et en particulier l'angiographie coronaire.

En effet, deux mécanismes de remodelage sont décrits dans la littérature. Un remodelage interne dit négatif développé au détriment de la média de l'artère entraînant de fait des sténoses significatives, plus facilement visualisées en coronarographie.

Il existe aussi un remodelage externe dit positif n'entraînant pas de réduction du calibre de la lumière de l'artère. Ces lésions sont d'ailleurs plus fréquentes que celles jugées significatives et augmentent par ailleurs la probabilité de rupture de plaque du fait de la contrainte exercée sur la paroi artérielle selon la loi de Laplace. Elles sont malheureusement sous détectées par la coronarographie du fait de l'absence de réduction de la lumière de l'artère. De nouvelles techniques sont cependant à notre disposition pour porter le diagnostic d'athérome coronaire ou d'infarctus tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie endovasculaire (IVUS) dont la place reste définir.

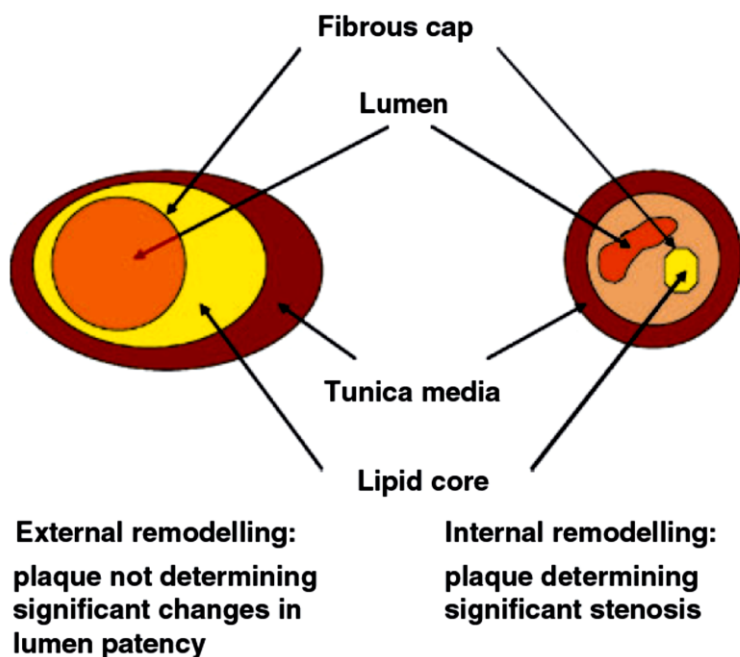


FIGURE 6 : MECANISMES DE REMODELAGE VASCULAIRE. D'APRES J INTERN MED2007 APR;261(4):330-48.

Les autres hypothèses avancées sont :

- **Un vasospasme coronaire.** Plusieurs facteurs prédisposants sont couramment décrits dans la littérature comme le tabac et l'usage de cocaïne (induisant une activation du système adrénergique et une production de vasopressine). Une dysfonction endothéliale est souvent mise en cause avec une perte d'activité du monoxyde d'azote (NO) qui est la principale substance vasodilatatrice agissant sur les artères et produite par l'endothélium sous le contrôle du tonus sympathique. La reproduction du vasospasme est obtenue suite à l'injection par voie intraveineuse ou par voie intra-coronaire d'un dérivé de l'ergonovine lors de la coronarographie. Il est jugé positif quand il y'a une réduction de plus de 50% du calibre artériel réversible à la fin de l'injection. Il existe cependant des limites à ce test notamment chez les patients porteurs d'un athérome coronaire plus sensibles. Le diagnostic de vasospasme coronaire repose donc sur une association d'éléments cliniques et paracliniques .Le pourcentage de réponse positive au test varie selon les séries pouvant aller de 16% dans une série française de 2001 à 75% dans une série taiwanaise (15).



- **Une cause embolique.** Certaines situations sont usuellement décrites comme favorisant ces embolies comme une endocardite, les valves prothétiques, un myxome de l'oreillette gauche, un thrombus mural ou secondaire à une chirurgie cardiaque. Il s'agit de la migration d'embolie préférentiellement dans la coronaire gauche. Les procédures invasives restent cependant les principales sources d'embolie coronaire. La prévalence de ces embolies est difficile à déterminer. D'anciennes séries autopsiques portant sur des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque rapportent des taux entre 10 et 13%. Enfin certains auteurs ont décrit des embolies paradoxales via un foramen ovale perméable (FOP) sans pour autant prouver une augmentation de la prévalence d'un FOP chez les patients faisant un SCACS par rapport à la population générale(16).
- **Un mécanisme inflammatoire** dont actuellement aucun mécanisme précis n'a été avancé dans la littérature et que nous ne détaillerons pas ici.
- **Un état d'hypercoagulabilité** favorisant les thromboses in situ avec une lyse rapide du caillot expliquant l'aspect « normal » des artères à la coronarographie. Ils sont de deux types constitutionnels ou acquis. Parmi les anomalies constitutionnelles, il convient de citer le déficit en protéine S, le déficit en protéine C, le déficit en antithrombine III, la résistance à la protéine C activée et la mutation du facteur V (facteur Leiden) et une hyperhomocystéinémie qui sont rapportés dans la littérature comme des facteurs de risque de thrombose dans le cadre d'un infarctus du myocarde ou d'une maladie veineuse thromboembolique. Il existe également des anomalies acquises entraînant des modifications de l'hémostase comme les oestroprogestatifs, un tabagisme actif ou un excès en lipoprotéine A.

Le mécanisme d'action supposé du tabagisme passe par une atteinte de l'endothélium vasculaire avec une diminution de la production de NO favorisant l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une diminution des taux sériques de l'activateur tissulaire du plasminogène favorisant normalement la fibrinolyse du caillot. Il s'agit donc d'un mécanisme plurifactoriel basé sur l'atteinte centrale de l'endothélium vasculaire.

Concernant les œstrogènes, le mécanisme d'action semble être médié par les plaquettes du fait de la présence de récepteurs  $\beta$  aux œstrogènes sur ces cellules. De plus, certaines études ont montré une augmentation du taux de fibrinogène chez les femmes de même qu'une diminution des taux physiologiques d'anticoagulant (protéine C et S, antithrombine).

- **Une dissection coronaire spontanée** décrite classiquement chez la femme jeune enceinte ou pendant la période du post-partum.
- **Un trajet coronaire intra-myocardique** décrit dans 5-12% de la population générale et touchant principalement l'artère interventriculaire antérieure. A chaque systole, il existe une réduction du calibre artériel facilement visualisée à la coronarographie. Cette étiologie reste cependant exceptionnelle dans les SCACS.

-

#### 2.2.2 Mécanismes physiopathologiques avec atteinte extra-coronaire

Cette atteinte regroupe deux principales entités pathologiques :

- le syndrome de Tako-Tsubo ou myocardiopathie de stress
- et la myocardite.

**Le syndrome de Tako Tsubo** ou myocardiopathie de stress est une entité pathologique identifiée depuis les années 1990 par les japonais et correspond à une dysfonction ventriculaire gauche survenant brutalement dans un contexte de stress émotionnel.

Sur le plan clinique, il peut se manifester comme un infarctus du myocarde avec un syndrome douloureux thoracique associé à des modifications électriques et une élévation des enzymes cardiaques. Il touche particulièrement les femmes d'âge mûr.

Sur le plan échographique, on note des anomalies largement décrites associant une dysfonction ventriculaire gauche, une hypocinésie des segments apicaux s'étendant jusqu'aux segments médians et une hypercinésie compensatrice des segments basaux. Ces troubles de la cinétique sont responsables d'une ballonnisation apicale caractéristique trouvée dans le syndrome de Tako-Tsubo.

Sur le plan angiographique, les artères coronaires sont strictement normales.

L'évolution est rapidement favorable avec une récupération ad integrum de la fonction ventriculaire gauche.

La physiopathologie de ce syndrome reste encore à déterminer de façon précise. Un mécanisme catécholergique est avancé notamment du fait des taux sériques élevés de catécholamines trouvés chez ces patients et des circonstances favorisantes que sont un stress émotionnel ou physique.

La deuxième entité pathologique est la myocardite que nous allons détailler plus longuement dans une troisième partie.

### **3. Myocardite**

#### **3.1 Définition de la myocardite**

La myocardite se définit sur le plan histologique par une atteinte inflammatoire du muscle cardiaque qui se caractérise par une infiltration lymphocytaire associée ou non à une nécrose des myocytes, ces lésions étant différentes de la nécrose ischémique notée la maladie coronarienne.

La prévalence de la myocardite rapportée par des séries autopsiques de jeunes patients ayant fait une mort subite est de 8 à 12%.

#### **3.2. Etiologies**

Une atteinte virale est le plus souvent mise en cause en Europe et aux Etats-Unis. Les principaux virus trouvés sont les entérovirus, l'Epstein Barr virus, l'influenza virus, le cytomégalovirus, Herpès simplex virus, le parvovirus B19, les hépatites et le virus de l'immunodéficience humaine (17).

Les autres causes de myocardite rapportées dans la littérature décrites sont les suivantes (18) :

- Infectieuses : bactériennes (Chlamydia, Mycoplasme, Mycobacterium tuberculosis, Légionnelle, Staphylocoque et pneumocoque), fongiques et parasitaires

- Auto-immune (le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde, la sarcoïdose, la maladie de Crohn, la maladie de Churg et Strauss...)
- Immuno-allergique : aux pénicillines, aux diurétiques thiazidiques et de l'anse, aux sulfamides, aux antidépresseurs tricycliques
- Toxique : cocaïne, amphétamines, catécholamines, anthracyclines, 5 fluoro-uracile, éthanol, cyclophosphamide

### 3.3. Physiopathologie de la myocardite (18)

Les bases actuelles de notre connaissance de la physiopathologie de la myocardite sont fondées sur des modèles murins, la physiopathologie humaine n'étant pas encore totalement comprise.

Elle repose sur trois phases :

- Une phase aigüe caractérisée par l'internalisation dans les myocytes du virus en cause via des récepteurs spécifiques. Suite à l'entrée du virus dans la cellule et à sa réplication, il se produit une activation de la réponse immunitaire de l'hôte avec afflux dans la zone atteinte de macrophages et de cellules natural killer responsables d'une nécrose myocardique. Cette première phase prend seulement quelques jours.
- Une phase subaigüe pendant laquelle se met en route la réponse auto-immune avec afflux de lymphocytes T, production de cytokines pro-inflammatoires et d'anticorps dirigés contre les virus mais aussi les protéines cardiaques. Cette phase peut durer quelques semaines à quelques mois. Dans la plupart des cas, la réponse auto-immune s'atténue avec l'élimination du virus mais dans certains cas elle évolue vers une forme chronique.
- Une phase chronique caractérisée par la persistance d'une réponse auto-immune consécutive à la présence ou non du génome viral. Cette évolution chronique fait le lit du remodelage cardiaque et du développement d'une cardiopathie dilatée.

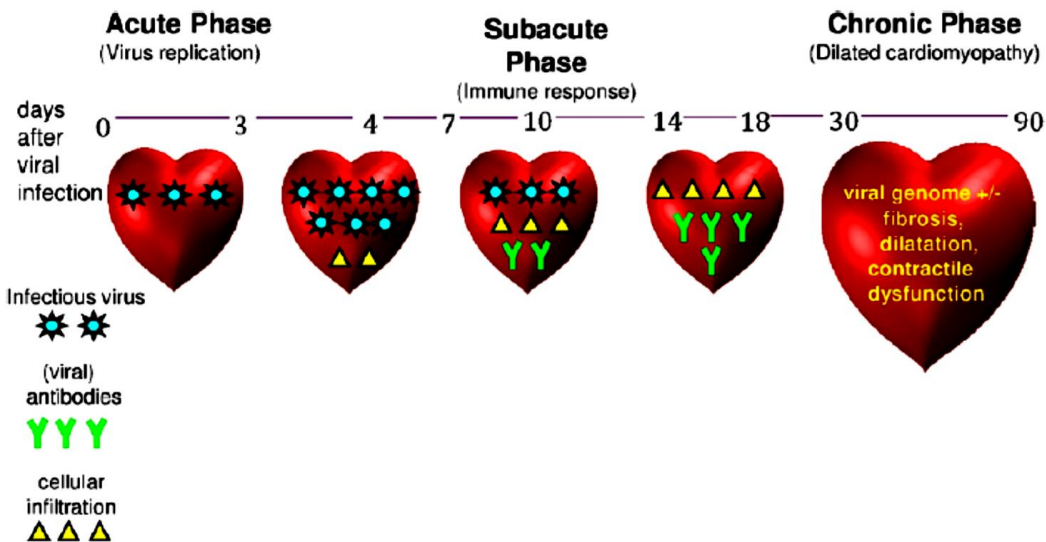


FIGURE 7: EVOLUTION DE LA MYOCARDITE. D'APRES J AM COLL CARDIOL2012 FEB 28;59(9):779-92.

### 3.4. Stratégie diagnostique.

Le diagnostic de myocardite est fondé sur un faisceau d'arguments basé sur la clinique et les examens complémentaires.

#### 3.4.1. Clinique

**La présentation clinique** est trop variable d'un patient à l'autre (douleur thoracique, choc cardiogénique, asymptomatique, dyspnée...) et ne permet pas d'orienter le diagnostic. Il convient cependant de rechercher à l'interrogatoire un épisode infectieux précédant le tableau cardiaque. En effet, un fébricule est souvent décrit dans la littérature chez ces patients en rapport avec le processus inflammatoire.

**L'électrocardiogramme** est systématiquement réalisé mais a une très faible sensibilité en terme de diagnostic. En effet, on peut y voir un certain nombre d'anomalies aspécifiques comme des ondes T négatives, des anomalies du segment ST (sous ou sus décalage), des ondes Q ou des troubles conductifs. Il a cependant un intérêt pronostique avec le dépistage d'arythmie ventriculaire couramment décrite à la phase aigüe des myocardites mais aussi des troubles du rythme supra-ventriculaire. Une étude récente menée sur des patients présentant déjà une altération de la FEVG (38%) a montré qu'un élargissement du QRS >120 msec était un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire et de transplantation cardiaque.

La présence d'extrasystole ventriculaire et d'un allongement du QTc >440 msec sortaient comme des facteurs prédicteurs d'évènements en univarié. Au contraire, la présence d'anomalies de la repolarisation ou d'onde Q ne modifiait pas le pronostic de ces patients(19).

Les courbes de survie sont représentées dans la figure 8 ci-dessous.

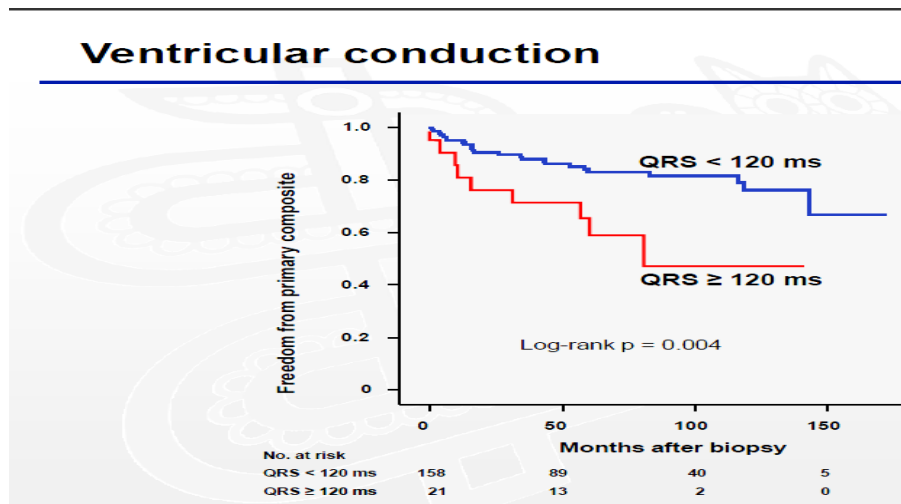


Figure 8: Courbes de survie concernant la mortalité cardiovasculaire. D'après Eur J Heart Fail 2011 Apr;13(4):398-405.

### 3.4.2. Biologie

**La biologie standard** avec le dosage des troponines, de la CRP et les sérologies virales manquent de sensibilité et de spécificité et n'ont pas encore montré leur intérêt dans le diagnostic des myocardites. En effet, les sérologies virales sont le plus souvent négatives. Lorsqu'elles sont positives, elles ne permettent pas de conclure à une infection virale myocardique qui nécessite une preuve de la présence du virus dans le tissu cardiaque. De plus, il existe une faible corrélation entre la positivité des sérologies et l'identification du génome viral sur les biopsies endomyocardiques (EBM). Elles ont donc de moins en moins leur place dans la stratégie diagnostique des myocardites, les EBM avec analyse immunohistochimique semblent bien plus pertinentes mais sous utilisées (20).

**La biologie moléculaire** avec principalement la réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique très intéressante permettant la détection du génome viral de façon très sensible.

Elle se fait sur du tissu congelé à partir des EBM et a permis une nette amélioration de la sensibilité de ces dernières.

### 3.4.3. Immuno-histologie

Depuis 1986, **la biopsie endomyocardique** est le gold standard pour le diagnostic de myocardite avec une classification des myocardites en fonction des critères de Dallas en 2 groupes :

- Une myocardite aigue caractérisée par un infiltrat lymphocytaire et une nécrose myocardique
- Une myocardite dite « borderline » caractérisée par un infiltrat lymphocytaire sans nécrose des myocytes

Elles sont réalisées par voie endocavitaire soit au niveau du ventricule droit, du ventricule gauche ou bi-ventriculaire. Ces dernières semblent augmenter la sensibilité diagnostique des EBM. Le site de prélèvement peut être dirigé par l'imagerie par résonance magnétique.

Les limites des EBM sont :

- Un manque de sensibilité diagnostique. Ce paramètre est en effet très dépendant du nombre de biopsies réalisé et peut varier de 25 à 75%.
- Un effet centre et une variabilité d'expérience inter-praticiens qui influent sur la sensibilité diagnostique et le taux de complications graves. Elles sont estimées à moins de 1% lorsque le geste est réalisé par une équipe entraînée.
- Une variabilité inter-observateur pour l'analyse des EBM (18).

**L'immunohistochimie** associée aux EBM, améliore la sensibilité diagnostique des EBM. Elle permet en effet une quantification exacte des cellules des infiltrats inflammatoires (lymphocytes, macrophages, éosinophiles...) ainsi que leur phénotypage précis. Elle peut être associée à une analyse moléculaire permettant l'identification du génome viral sur le tissu cardiaque à de très faibles quantités. Dans son étude, Kindermann montre la valeur

pronostique d'une positivité de l'immunohistochimie sur les EBM en terme de mortalité cardiovasculaire et de transplantation cardiaque.

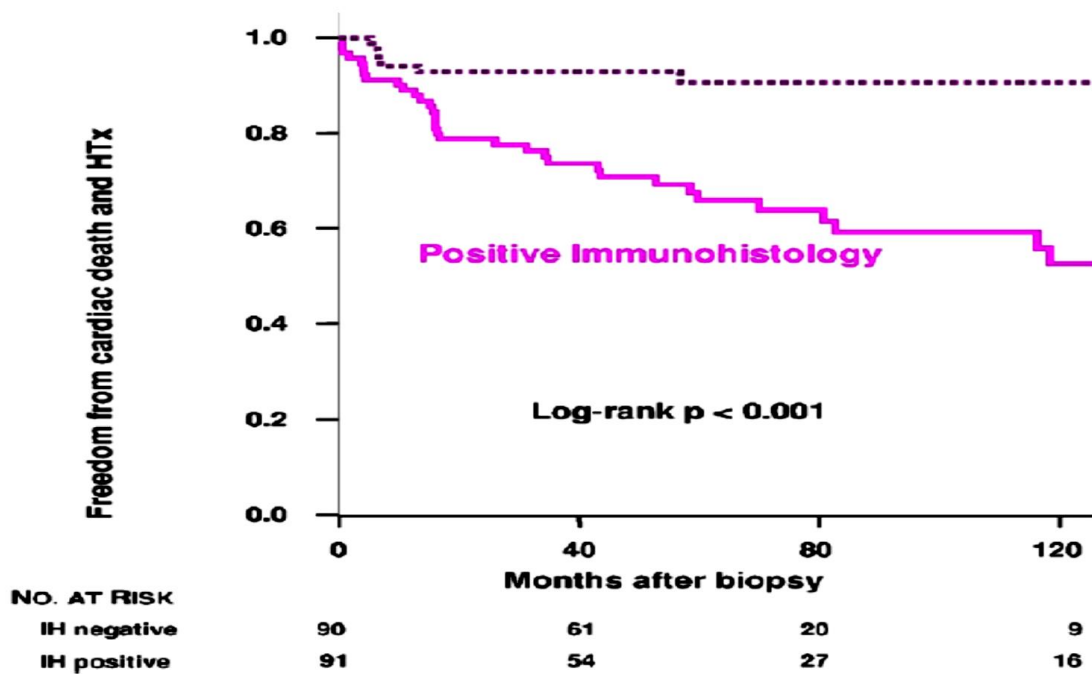


FIGURE 9 : COURBES DE SURVIE CONCERNANT LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE SELON LES RESULTATS DES BIOPSIES. D'APRES J AM COLL CARDIOL 2012 FEB 28;59(9):779-92.

#### 3.4.4. Imagerie

**L'échographie cardiaque** n'a que très peu de place dans la stratégie diagnostique des myocardites. En effet, aucun signe pathognomonique de myocardite n'est décrit en échographie transthoracique. Il convient cependant d'évaluer la FEVG ainsi que les diamètres télédiastolique et télésystolique afin d'estimer les répercussions fonctionnelles de la myocardite et établir le risque de MS des patients. Mais là encore ces paramètres seront évalués de façon plus précise par l'IRM.

**L'imagerie par résonance nucléaire (IRM)** est un élément clé du diagnostic de myocardite. Nous décrivons cet examen plus longuement dans le chapitre 5.

Ainsi en terme de stratégie diagnostique de nombreux examens sont à notre disposition mais avec un certain nombre de limites dont un manque de sensibilité et de spécificité. L'algorithme proposé par Kindermann est rapporté ci-dessous. Les patients sont classés en 2



groupes en fonction de la tolérance hémodynamique. On peut remarquer que l'IRM occupe une place de choix dans cette stratégie de même que les EBM. Les examens de routine (ECG, troponines et ETT) sont relégués au second plan du fait de leur faible sensibilité diagnostique.

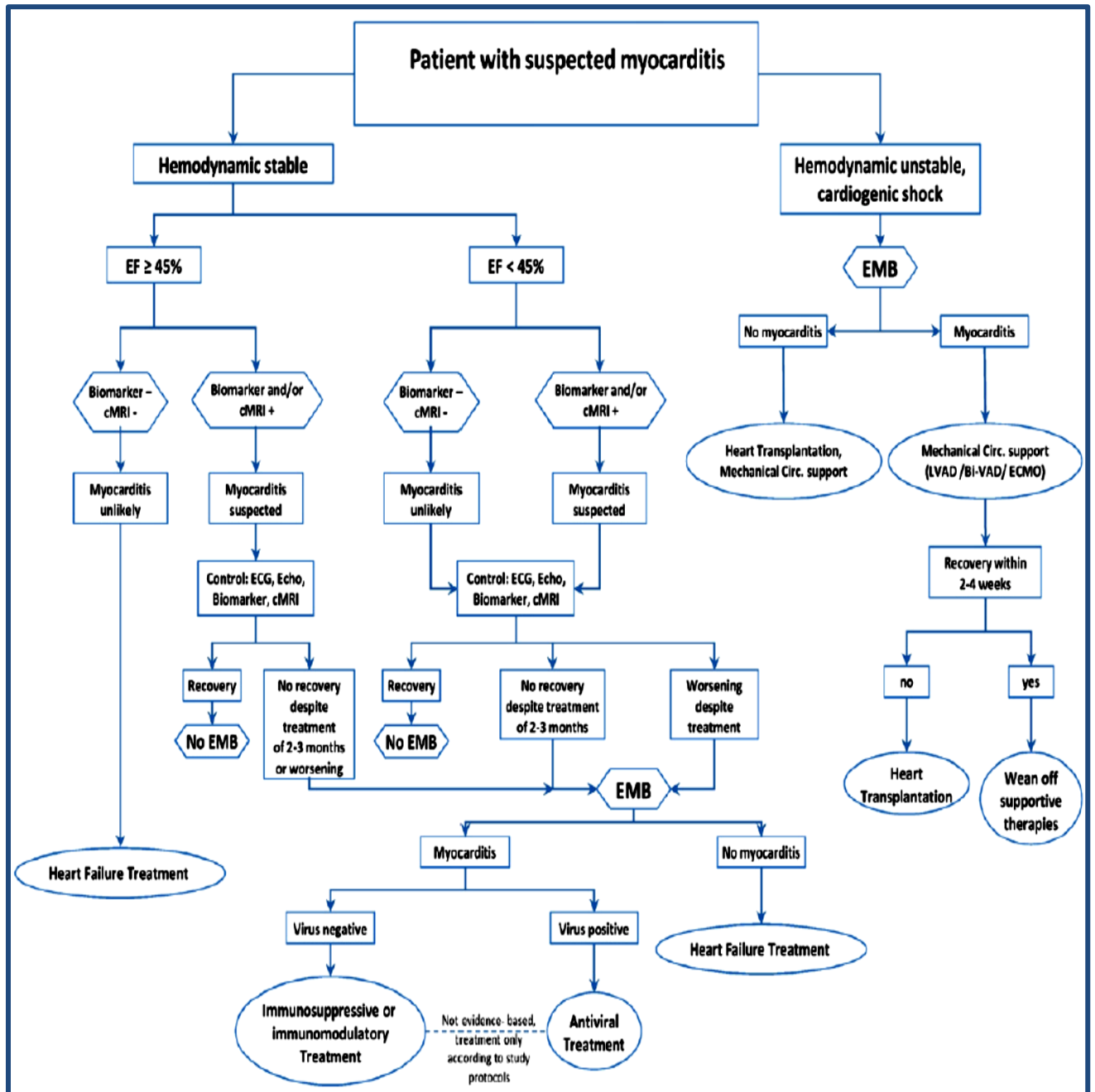


Figure 10: Algorithme décisionnel de kindermann. D'après J Am Coll Cardiol 2012 Feb 28;59(9):779-92

#### 4. Pronostic des SCACS

Le pronostic à court, moyen et long terme des SCACS est jusqu'ici peu exploré notamment par des études prospectives. Nous allons faire un point sur les principales études à notre disposition pour tenter de répondre à cette question d'une façon exhaustive.

4.1. Raymond, R., Lynch, J., Underwood, D., Leatherman, J. & Razavi, M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: A 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* **11**, 471–477 (1988)(21).

Cette étude de 1988 est une des premières à s'être intéressée au pronostic à court et long terme des patients hospitalisés pour un SCACS. Elle a porté sur 296 patients dont 74 ayant une coronarographie normale ou un athérome < 25%. Ces patients formaient le groupe I. Ils étaient comparés à deux groupes contrôles :

- Groupe II formé de 74 patients porteurs d'une coronaropathie évoluée avec un athérome > 50% à l'angiographie ou un antécédent d'infarctus.
- Groupe III formé de 148 patients hospitalisés pour un bilan de douleur thoracique et ou des modifications électriques mais avec un examen coronarographique strictement normal.

Le suivi moyen des patients était de 10.5 années pour les groupes I et II. A 10 ans, 11 patients du groupe I (15%) étaient décédés dont 6 de mort subite, 1 d'insuffisance cardiaque et 2 d'AVC, les 2 derniers patients étant décédés d'un cancer. A noter que dans le groupe I, il n'y avait aucune différence en terme d'événement en fonction du statut coronaire (normal ou athérome < 25%). Les caractéristiques des 11 patients du groupe I décédés sont décrites dans le tableau 2.

Patient No.	Age (yr) & Sex <sup>a</sup>	Age <sup>†</sup> (yr)	Death		Angiography				ECG	Ventricular Arrhythmia	Cause of Death
			Years After MI	Years After Catheterization	Coronary Arteries	LV	Aneurysm	Thrombus			
1	29M	39	10	10	N	Mi	-	-	I	+	SD
2	28M	38	10	8	NN	Mi	-	-	I	+	SD
3	23M	33	10	10	N	Mo	-	-	A	-	SD
4	44M	48	4	4	NN	Mo	+	+	A	-	Cancer
5	40M	53	13	10	NN	Mo	-	-	I	-	Cancer
6	47F	57	10	4	MN	Mo	-	-	A	-	Stroke
7	57F	61	4	4	N	Mo	+	-	A	+	SD
8	60M	62	2	2	N	Mo	-	-	I	-	SD
9	25M	31	6	6	NN	S	-	-	A	-	CHF
10	32M	37	5	5	NN	S	-	-	A	+	SD
11	44M	56	12	8	N	S	+	-	A	-	Stroke
Mean	39	46.8	7.8	6.5							

<sup>a</sup>Age at time of myocardial infarction; <sup>†</sup>age at time of death. A = anterior, anterolateral, anteroapical; CHF = congestive heart failure; F = female; I = inferior, inferolateral, inferoapical; LV = left ventricle; M = male; Mi = mild; MI = myocardial infarction; MN = mild narrowing (<25%); Mo = moderate; N = normal; NN = nearly normal; S = severe; SD = sudden death; ventricular arrhythmia = any ventricular arrhythmia noted by ECG, rhythm strip or Holter monitor; + = symptoms present; - = symptoms not present.

TABLE 1: DONNEES ANGIOGRAPHIQUES ET DONNEES DE SUIVI DES PATIENTS DECEDES

A 10 ans, les patients du groupe I gardaient cependant un taux de survie meilleur que ceux du groupe II (85% versus 73% avec  $p=0.05$ ). On pouvait donc conclure de cette étude que les patients hospitalisés pour un SCACS avaient certes un meilleur pronostic à court et moyen terme comparés aux patients ayant une coronaropathie évoluée. Cependant à 10 ans, leur taux d'événement et leur mortalité cardiovasculaire restaient élevés.

4.2. Costa, A. D. et al. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 22, 1459–1465 (2001)(22).

Cette étude portait sur 91 patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde avec à la coronarographie un réseau coronaire strictement normal. Ils étaient comparés à un groupe contrôle de 91 patients porteurs d'une coronaropathie avérée avec un athérome sténosant > 50%. Le suivi était de 33 mois. En terme de mortalité cardiovasculaire, aucune différence entre les 2 groupes n'était notée.

Les patients porteurs d'une coronaropathie avérée avaient cependant une morbidité plus importante avec un taux de reinfarctus et d'insuffisance cardiaque plus élevés. Les événements rythmiques n'étaient pas observés dans cette étude.

	NC	SC	P value
Follow-up (months)	33 ± 17	35 ± 18	ns
<b>Events</b>			
Heart failure	8/88 (9.1%)	19/88 (22%)	0.04
Stroke	5/88 (5.7%)	3/88 (3.4%)	ns
Reinfarction	5/88 (5.7%)	15/88 (17%)	0.02
Cardiovascular mortality	4/88 (4.5%)	7/88 (8%)	ns
Combined end-point	22/88 (25%)	44/88 (50%)	<0.0001

TABLE 2: COMPARAISON DES EVENEMENTS A LONG TERME ENTRE LES PATIENTS PORTEURS D'UN ATHEROME CORONAIRE ET CEUX SANS ATHEROME

4.3. Kang, W. Y. et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *International Journal of Cardiology* **146**, 207–212 (2011)(23).

Il s'agit d'un registre prospectif coréen portant sur 8510 patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde et repartis en 3 groupes après la coronarographie :

- Groupe I (260 patients soit 4.4% de la cohorte) avec des coronaires normales ou un athérome < 50%
- Groupe II (4170 patients) avec un athérome sténosant >50% mono ou bitronculaire
- Groupe III (1523 patients) avec une atteinte tritronculaire ou une atteinte de l'IVA >50%

En terme de mortalité hospitalière, les patients du groupe 3 avaient une mortalité significativement plus élevée (6.9% versus 2.2% pour le groupe I et 2.6% pour le groupe II avec un p<0.001). Cette constatation se confirmait dans le suivi avec à 12 mois un taux d'évènements et une mortalité cardiovasculaire plus élevés dans ce groupe (p<0.001).

Il est par contre plus intéressant de noter que les patients du groupe I avaient le même pronostic à court, moyen et long terme que les patients du groupe II porteurs d'un athérome sténosant.

Cette brève revue de la bibliographie montre que le pronostic à long terme des patients hospitalisés pour un SCACS est loin d'être aussi favorable. Il convient de considérer ces patients comme potentiellement à risque d'événement cardiovasculaire grave et les traiter en sorte même si il n'existe aucun consensus pour le moment. Bien évidemment le pronostic sera conditionné par l'étiologie du SCACS qu'il est essentiel de déterminer. Il est à noter également un manque de données en terme de pronostic rythmique et de risque de mort subite chez ces patients.

## **5. Imagerie par résonance magnétique comme outil diagnostique et pronostic dans les SCACS**

### 5.1. Introduction

L'IRM cardiaque est basée sur la détection des noyaux d'hydrogène très présents dans l'organisme humain. Une fois le patient entré dans le scanner, les noyaux d'hydrogène s'alignent dans le champ magnétique de la machine. Le signal récupéré sous la forme de spins permet une reconstruction tridimensionnelle de la structure cardiaque, une caractérisation des tissus et une analyse de la fonction cardiaque de façon précise (24).

Par rapport aux autres outils diagnostiques, l'IRM présente des avantages comme :

- l'absence d'utilisation de produits radioactifs
- Une acquisition des images dans n'importe quel plan du corps très utile notamment pour les patients peu échogènes en 2D
- Sa capacité à discriminer myocarde normal et myocarde anormal faisant de l'IRM un précieux outil diagnostique et pronostic

## 5.2. IRM et intérêt diagnostique dans l'infarctus du myocarde

Selon les recommandations, la combinaison de l'analyse de la fonction ventriculaire, de LGE et de la perfusion cardiaque en IRM est à proposer en première intention chez les patients pour qui une cardiopathie ischémique est suspectée et n'a pu être mise en évidence par les examens usuels(24). Les patients hospitalisés pour un SCACS sont donc de parfaits candidats à la réalisation d'une IRM pour établir un diagnostic étiologique.

Les recommandations concernant la cardiopathie ischémique sont résumées dans le tableau 3.

TABLE 3 : RECOMMANDATIONS POUR LA REALISATION D'UNE IRM CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS SUSPECTS D'UNE CORONAROPATHIE. D'APRES J AM COLL CARDIOL2010 JUN 8;55(23):2614-62.

Ischemic heart disease	<p>The combination of CMR stress perfusion, function, and LGE allows the use of CMR as a primary form of testing for</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• identifying patients with ischemic heart disease when there are resting ECG abnormalities or an inability to exercise,</li><li>• defining patients with large vessel coronary artery disease and its distribution who are candidates for interventional procedures, or</li><li>• determining patients who are appropriate candidates for interventional procedures.</li></ul> <p>Assessment of LV wall motion after low-dose dobutamine in patients with resting akinetic LV wall segments is useful for identifying patients who will develop improvement in LV systolic function after coronary arterial revascularization. The writing committee recognizes the potential advantages of spectroscopic techniques for identifying early evidence of myocardial ischemia that may or may not be evident using existing non-CMR methods.</p>
Myocardial infarction/scar	<p>LGE-CMR may be used for identifying the extent and location of myocardial necrosis in individuals suspected of having or possessing chronic or acute ischemic heart disease.</p>

Les différentes séquences recommandées sont :

- L'analyse de la perfusion myocardique par la séquence T1 pondérée permettant l'identification de signaux myocardiques d'hypoperfusion dans les régions ischémiques. Cette séquence présente cependant des limites avec une précision diagnostique moyenne mais une bonne sensibilité et spécificité.
- **L'analyse du rehaussement tardif (LGE)** suite à l'injection de gadolinium est le gold standard pour établir le diagnostic d'infarctus. Cette séquence est réalisée 10 à 15 minutes après l'injection de 0.20mmol/kg de gadolinium. Elle repose sur le fait que volume de distribution du gadolinium est augmenté dans les zones infarctées ou

inflammatoires du fait de la nécrose tissulaire myocytaire et endothéliale ainsi que de l'œdème. Le gadolinium restera peu dans le myocarde sain où les fibres musculaires compactes limitent l'espace extracellulaire contrairement au tissu infarcté. Il s'agit d'une séquence d'inversion-récupération. Selon le choix du temps d'inversion, elle permet d'éteindre le signal d'un tissu donné et d'obtenir un excellent contraste entre myocarde sain et infarcté. Comme décrit classiquement dans la littérature, le mode de distribution ischémique se caractérise par la présence de signaux sous-endocardiques, localisés dans un territoire coronaire systématisé (figure 11) (25). Des signaux transmuraux peuvent également être observés et rendre plus difficile la distinction entre cardiopathie ischémique et non ischémique. Il convient alors d'examiner les zones borderline adjacentes à la lésion.

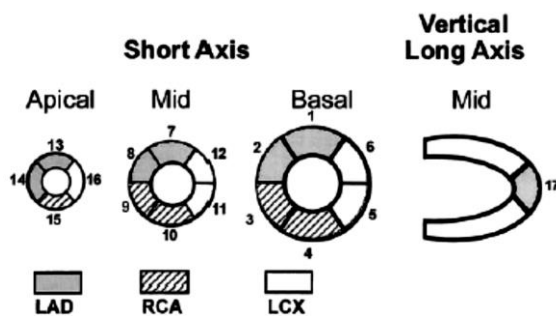


FIGURE 11: DIFFERENTS TERRITOIRES CORONAIRES EN FONCTION DES COUPES IRM. D'APRES CIRCULATION 2002;105;539-542.

De plus, l'extension spatiale du LGE reflète avec une très grande précision la distribution de la nécrose myocytaire dès les stades précoces. Pour l'ensemble de ces arguments, Le LGE a donc une bonne spécificité et sensibilité diagnostique le rendant supérieur par rapport aux autres séquences de l'IRM(24).

### 5.3. IRM : gold standard pour le diagnostic de la myocardite

Deux séquences sont particulièrement utiles pour le diagnostic de myocardite : la séquence T2 pondérée et l'analyse du LGE. La séquence T1 n'a que peu d'intérêt dans ce cadre.

La séquence T2 pondérée permet de mettre en évidence l'œdème myocardique présent à la phase aigüe de la myocardite. Il peut être régional ou global. Il est classiquement décrit en sous-épicaire ou en transmural. Cette séquence est cependant très parasitée par le bruit de fond(26). Les autres limites sont une faible sensibilité et une faible précision diagnostique respectivement de 52% et 67% (27). L'analyse du T2 pondérée ne peut donc à elle seule exclure le diagnostic de myocardite.

La deuxième séquence qui est la plus pertinente en terme diagnostique et pronostique est l'analyse du rehaussement tardif comme pour l'infarctus du myocarde. La distribution du LGE est classiquement décrite en sous-épicaire avec une extension transmurale variable notamment en fonction du timing de réalisation de l'IRM. La paroi latérale du ventricule gauche est la localisation classiquement décrite avec de rares atteintes de la paroi antéro-septale. A noter une limite concernant l'interprétation du LGE dans le territoire septo-basal avec un risque de faux positif en rapport avec le ventricule droit et le septum membraneux(26). L'analyse de LGE a une bonne spécificité (97%), une précision diagnostique (83%) supérieure aux autres séquences d'IRM et une bonne valeur prédictive positive (97%). Il existe une limite en terme de sensibilité (74%) expliquant la sous détection de certaines lésions de petite taille malgré l'analyse du LGE(27). L'analyse du LGE est de plus un paramètre reproductible. En effet, Francone a récemment confirmé la meilleure sensibilité diagnostique du LGE par rapport aux autres séquences pour les myocardites et ce quel que soit le mode de présentation clinique des patients (infarct like, cardiomyopathie et arythmique) (28).

Dans les cas où l'analyse du LGE ne permet pas d'établir un diagnostic étiologique, la séquence de T1 mapping présente un grand intérêt d'autant plus que la fibrose myocardique est limitée ou diffuse (29).

Les critères de Lake Louise ont été proposés pour le diagnostic de myocardite par IRM cardiaque et sont représentés dans le tableau 4.



TABLE 4: CRITERES DE LAKE LOUISE POUR LE DIAGNOSTIC DES MYOCARDITES. D'APRES J AM COLL CARDIOL 2010 JUN 8;55(23):2614-62.

<b>Proposed Diagnostic CMR Criteria (i.e., Lake Louise Consensus Criteria) for Myocarditis</b>
<p>In the setting of clinically suspected myocarditis,* CMR findings are consistent with myocardial inflammation, if at least 2 of the following criteria are present:                      Regional or global myocardial SI increase in T2-weighted images.†                      Increased global myocardial early gadolinium enhancement ratio between myocardium and skeletal muscle in gadolinium-enhanced T1-weighted images.‡                      There is at least 1 focal lesion with nonischemic regional distribution in inversion recovery-prepared gadolinium-enhanced T1-weighted images ("late gadolinium enhancement").§</p>
<p>A CMR study is consistent with myocyte injury and/or scar caused by myocardial inflammation if Criterion 3 is present.</p>
<p>A repeat CMR study between 1 and 2 weeks after the initial CMR study is recommended if                      None of the criteria are present, but the onset of symptoms has been very recent and there is strong clinical evidence for myocardial inflammation.                      One of the criteria is present.</p>
<p>The presence of LV dysfunction or pericardial effusion provides additional, supportive evidence for myocarditis.</p>

#### 5.4. Intérêt pronostic de l'IRM dans l'infarctus du myocarde

L'intérêt pronostic de l'IRM dans l'infarctus du myocarde réside dans l'analyse des caractéristiques du LGE. Les différents points à analyser sont :

- L'analyse du caractère transmural de l'extension de l'infarctus. En effet, Choi a montré en 2001 que le pourcentage d'extension transmurale était corrélé à la récupération de la contractilité ventriculaire à long terme (30). Ainsi lorsque l'atteinte de la paroi ventriculaire est de moins de 25%, la récupération à long terme est excellente contrairement aux zones où l'extension est transmurale.
- En second point, l'identification de zones de « no reflow » au sein de l'infarctus. Elles correspondent à une obstruction microvasculaire elle aussi décrite dans la littérature comme un facteur indépendant de mauvais pronostic en terme de morbidité cardiovasculaire (31, 32). De plus, à long terme, ces patients vont le moins récupérer en terme de FEVG et présenter le plus de remodelage cardiaque négatif avec l'apparition d'une cardiopathie dilatée. La présence d'une obstruction microvasculaire est donc un outil pertinent pour identifier les patients coronariens à haut risque d'évènements et d'évolution vers une cardiopathie dilatée.

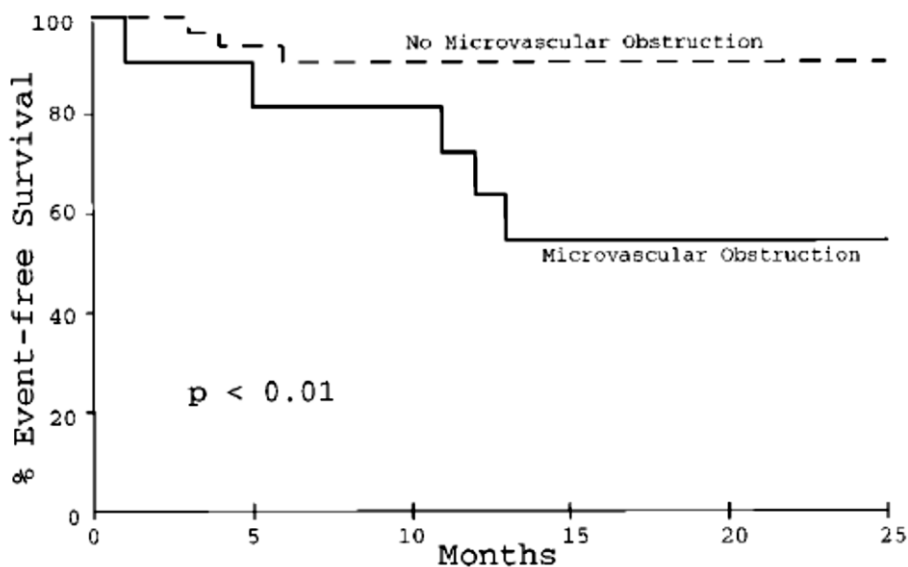


FIGURE 12 : EVENEMENTS EN FONCTION DE LA PRESENCE D'UNE OBSTRUCTION MICROVASCULAIRE. D'APRES CIRCULATION 1998 MAR 3;97(8):765-72.

- Enfin, l'analyse du LGE permet l'identification de « border zones » où cohabitent du myocarde nécrosé et du myocarde quiescent, associées elles aussi à un mauvais pronostic en terme de survenue d'événements et notamment d'arythmie ventriculaire grave (33).

Enfin, l'analyse des paramètres usuels comme la FEVG, les volumes et la taille de l'infarctus reste bien évidemment importante dans la stratification du risque des patients.

##### 5.5. Intérêt pronostique de l'IRM dans la myocardite

L'IRM cardiaque joue un rôle important dans l'établissement du pronostic à long terme des patients porteurs d'une myocardite. En effet, Grun *et al* ont montré l'intérêt pronostique du LGE en tant que facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire et de MS d'origine cardiaque à long terme pour les myocardites virales(34). Dans cette étude les patients sans LGE ne présentaient pas d'évènement et notamment de MS. De plus, l'évolution à long terme était favorable ce même en cas d'altération de la FEVG. Le contraire était bien évidemment observé pour les patients ayant du réhaussement tardif sur leur IRM initiale. Grun en concluait donc que le recours à l'IRM cardiaque et l'estimation du LGE était donc un paramètre

intéressant pour stratifier le risque rythmique des patients. En effet, le pronostic à long terme des patients ayant une IRM strictement normale semblait excellent.

Ces données ont été confirmées par d'autres études et notamment celle de Schumm qui a montré que les patients suspects de myocardite ayant une IRM normale avaient un meilleur pronostic à long terme (35). Les autres séquences ont peu d'intérêt dans l'établissement du pronostic des patients.

Nous pouvons conclure de ces constatations que l'IRM cardiaque tient une place centrale dans la stratégie diagnostique et pronostique des patients hospitalisés pour un SCACS et à fortiori lorsque le diagnostic étiologique de myocardite est fait.

En terme de suivi et de traitement, les choses restent à définir de façon plus consensuelle. En effet, il semble judicieux de contrôler à distance l'IRM cardiaque des patients ayant du LGE pour tenter d'authentifier les patients qui vont évoluer vers une forme chronique et être à risque de développer un remodelage négatif. Ce contrôle peut également s'avérer utile chez les patients pour qui la suspicion de myocardite est forte mais l'IRM initiale négative et réalisée dans un timing précoce (<7 jours) (26). En terme de traitement médicamenteux, aucune stratégie précise n'est décrite. Certains auteurs ont démontré l'intérêt des  $\beta$  bloquant mais chez des patients présentant déjà une altération de la FEVG et donc une cardiopathie évoluée (36). Ces données sont à confirmer par des études prospectives notamment chez les patients ayant une bonne FEVG et du réhaussement tardif à l'IRM.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
2. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* Nov 30;122(22):2335-48.
3. Marijon E, Bougouin W, Lamhaut L, Deye N, Jost D, Jouven X. [Sudden death of the adult: do not forget the hidden part of the iceberg!]. *Rev Med Interne* Oct;33(10):543-5.
4. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998 Nov 24;98(21):2334-51.
5. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J* Apr;32(8):983-90.
6. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):3008-13.
7. Dudas K, Lappas G, Rosengren A. Long-term prognosis after hospital admission for acute myocardial infarction from 1987 to 2006. *Int J Cardiol* Mar 22;155(3):400-5.
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005 Jan 20;352(3):225-37.
9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009 Oct 1;361(14):1329-38.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002 Mar 21;346(12):877-83.

11. Milliez P. Mort subite. *MT CardioMARS-AVRIL* 2005;Volume 1(Issue 2):169-80.
12. Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med* 2007 Apr;261(4):330-48.
13. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1756-824.
14. Fischer C, Hulten E, Belur P, Smith R, Voros S, Villines TC. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: a meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013 Jul-Aug;7(4):256-66.
15. Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J* 2002 Aug; 144(2):275-81.
16. Crump R, Shandling AH, Van Natta B, Ellestad M. Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2000 Jun 1;85(11):1368-70.
17. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006 Oct 10; 114(15):1581-90.
18. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* Feb 28;59(9):779-92.
19. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* Apr;13(4):398-405.
20. Chimenti C, Frustaci A. Histopathology of myocarditis. *Diagnostic Histopathology* August 2008 August 2008; Volume 14(Issue 8):401-7.

21. Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988 Mar;11(3):471-7.
22. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 2001 Aug;22(16):1459-65.
23. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* Jan 21;146(2):207-12.
24. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* Jun 8;55(23):2614-62.
25. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003 Jul 8;108(1):54-9.
26. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr 28;53(17):1475-87.
27. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* Oct;6(10):1048-58.
28. Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* Mar;7(3):254-63.
30. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001 Sep 4;104(10):1101-7.

31. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005 Mar;26(6):549-57.
32. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998 Mar 3;97(8):765-72.
33. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation* 2006 Jul 4;114(1):32-9.
34. Grun S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* May 1;59(18):1604-15.
35. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grun S, Ong P, Bentz K, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*;16(1):14.
36. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008 Aug 5;118(6):639-48.

# Table des matières

## Rhythm prognosis of patients with acute coronary syndrome, normal coronary arteries and normal ejection fraction

Introduction .....	15
Methods.....	15
Results.....	18
Discussion.....	21
Limitations.....	22
Conclusion.....	24
Bibliography.....	25
Figures and Tables.....	28

## Mise au point

1. Mort subite d'origine cardiaque.....	36
1.1. Définition et Epidémiologie.....	36
1.2. Etiologies de la MS.....	36
1.3. Mode d'expression de la MS.....	38
1.4. Stratification du risque de MS.....	39
2. Syndrome coronaire à coronaires saines (SCACS).....	41
2.1. Définition.....	41
2.2. Physiopathologie.....	41
2.2.1. Mécanismes physiopathologiques avec atteinte intra-coronaire non visible.....	41
2.2.2. Mécanismes physiopathologiques avec atteinte extra-coronaire.....	45
3. Myocardite.....	46
3.1. Définition.....	46
3.2. Etiologies.....	46
3.3. Physiopathologie.....	47
3.4. Stratégie diagnostique.....	48
3.4.1. Clinique.....	48
3.4.2. Biologique.....	49
3.4.3. Immuno-histologique.....	50
3.4.4. Imagerie.....	51
4. Pronostic des SCACS.....	53
5. Imagerie par résonance magnétique : outil diagnostique et pronostique.....	56
5.1. Introduction.....	56
5.2. Intérêt diagnostique dans l'infarctus.....	57
5.3. IRM : gold standard pour le diagnostic des myocardites.....	58
5.4. Intérêt pronostique de l'IRM dans l'infarctus du myocarde.....	60
5.5. Intérêt pronostique de l'IRM dans la myocardite.....	61
Bibliographie de la mise au point.....	63



## Table des figures

Figure 1 : Incidence de le mort en fonction de l'age. D'après Circulation2010 Nov 30;122(22):2335-48.....	37
Figure 2 : Incidence de la mort subite chez les patients coronariens en fonction de l'age et du sexe en intra et extrahospitalier. D'après Circulation1998 Nov 24;98(21):2334-51. ....	37
Figure 3: Incidence des différentes étiologies de mort subite chez le patient jeune < 35 ans. D'après Eur Heart J2011 Apr;32(8):983-90.....	38
Figure 4 : Algorithme décisionnel après une mort subite récupérée. D'après MT Cardio MARS-AVRIL 2005;Volume 1(Issue 2):169-80.....	40
Figure 5: Mécanismes physiopathologiques des SCACS. D'après J Intern Med2007 Apr;261(4):330-48. ....	42
Figure 6 : Mécanismes de remodelage vasculaire. D'après J Intern Med2007 Apr;261(4):330-48. ....	43
Figure 7: Evolution de la myocardite. D'apres J Am Coll Cardiol2012 Feb 28;59(9):779-92. ....	48
Figure 8: Courbes de survie concernant la mortalité cardiovasculaire. D'après Eur J Heart Fail2011 Apr;13(4):398-405. ....	49
Figure 9 : Courbes de survie concernant la mortalité cardiovasculaire selon les résultats des biopsies. D'après J Am Coll Cardiol2012 Feb 28;59(9):779-92. ....	51
Figure 10: Algorithme décisionnel de kindermann. D'après J Am Coll Cardiol2012 Feb 28;59(9):779-92.....	52
Figure 11: Différents territoires coronaires en fonction des coupes irm. D'apres Circulation 2002;105;539-542. ....	58
Figure 12 : Evènements en fonction de la présence d'une obstruction microvasculaire. D'après Circulation1998 Mar 3;97(8):765-72. ....	61

## **Table des tableaux**

Table 1: Données angiographiques et données de suivi des patients décèdes .....	544
Table 2: Comparaison des évènements à long terme entre les patients porteurs d'un athérome coronaire et ceux sans athérome.....	55
Table 3 : Recommandations pour la réalisation d'une irm cardiaque chez les patients suspects d'une coronaropathie. D'après J Am Coll Cardiol2010 Jun 8;55(23):2614-62.....	577
Table 4: Critères de Lake louise pour le diagnostic des myocardites. D'apres J Am Coll Cardiol2010 Jun 8;55(23):2614-62. ....	60