



Virus, péricardites et myocardites

Hélène Peigue-Lafeuille

*CHU Clermont-Ferrand
EA3843 Université d'Auvergne*

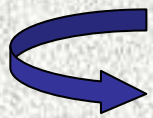
*XVIème Journée de Microbiologie Clinique
du Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux
Institut Montsouris, 24 juin 2011*

Péricardites ou myocardites?

- dosages systématiques de la Troponine et autres enzymes cardiaques

et

- réalisation de + en + fréquente de l'IRM cardiaque



les péricardites aiguës sont souvent accompagnées d'une atteinte du myocarde.

- *En pratique, les mêmes virus dits « cardiotropes » peuvent être associés aux deux atteintes.*

Table 1 Infectious causes of human myocarditis. *Étiologies Infectueuses de myocardite virale.*

Archives of Cardiovascular Disease (2009) 102, 559–568



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVIEW

Viral causes of human myocarditis

Étiologies virales des myocardites

Laurent Andréoletti^{a,b,*}, Nicolas Lévêque^{a,b},
Camille Boulagnon^c, Camille Brasselet^d, Paul Fornes^c

Adenovirus
Arbovirus
Arenavirus
Coxsackie virus
Epstein–Barr virus
Cytomegalovirus
Echovirus
Encephalomyocarditis
virus
Hepatitis C
Human herpesvirus 6

Human
immunodeficiency
virus-1 and 2
Human and avian
influenza viruses
Mumps virus
Parvovirus B19
Poliomyelitis virus
Rabies
Respiratory syncytial
virus
Rubella virus
Rubeola virus
Vaccinia virus
Varicella virus
Variola virus

Les 3 phases des myocardites

- réplication active du virus dans le myocarde avec lyse des myocytes et réponse immune non spécifique :



myocardite aiguë, de la forme subclinique aux formes fulminantes

- réponse immune spécifique dépassant parfois son but :



*destruction des cardiomyocytes infectés
dysfonctionnement d'ordre auto immunitaire,*

- plus tardivement, remplacement par fibrose diffuse :



*dysfonctionnement cardiaque, avec persistance virale ou
réplication à bas bruit.*

- myocardites fulminantes.....cardiomyopathie dilatée :



insuffisance cardiaque



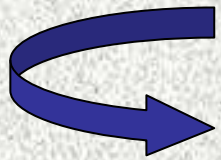
assistance mécanique (ECMO)



transplantation cardiaque.

Diagnostic de certitude: étude du myocarde

- critères histologiques,
- critères immunohistochimiques
- biologie moléculaire :
sur plusieurs fragments de tissus cardiaques
ventriculaires de préférence,



*geste invasif de cathétérisme cardiaque
droit ou gauche*

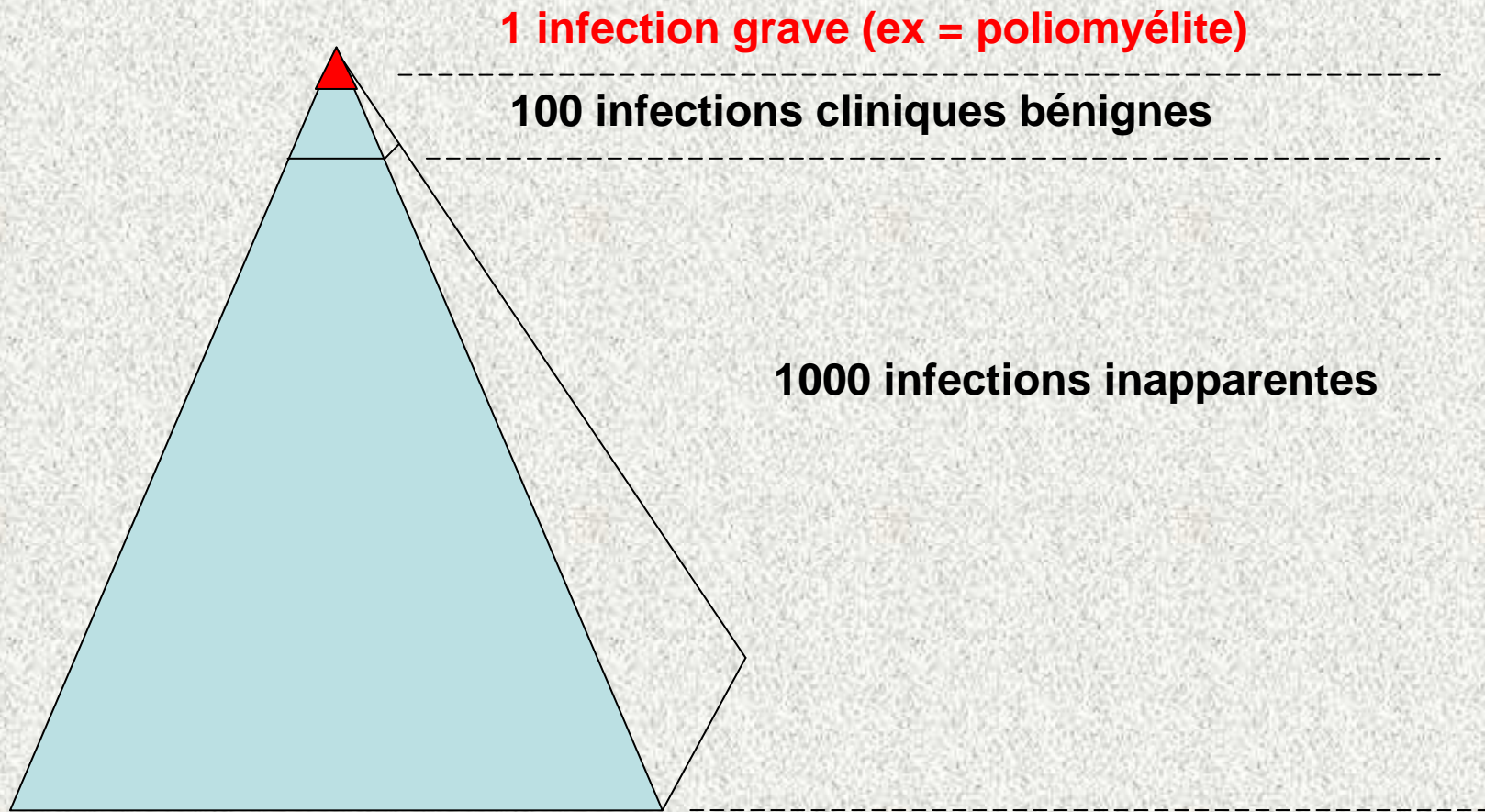
Détection moléculaire dans le myocarde (1)

- présence de génomes viraux par ordre décroissant :
 - parvovirus B19
 - entérovirus (dont coxsackievirus B)
 - HHV6
 - ≠ types d'adénovirus (types 2, 3, 5)...
- *grande fréquence des co-infections virales (de 12 à 27% selon les études)*
la plupart = association parvovirus B19/HHV6.

Prévalence dans la population

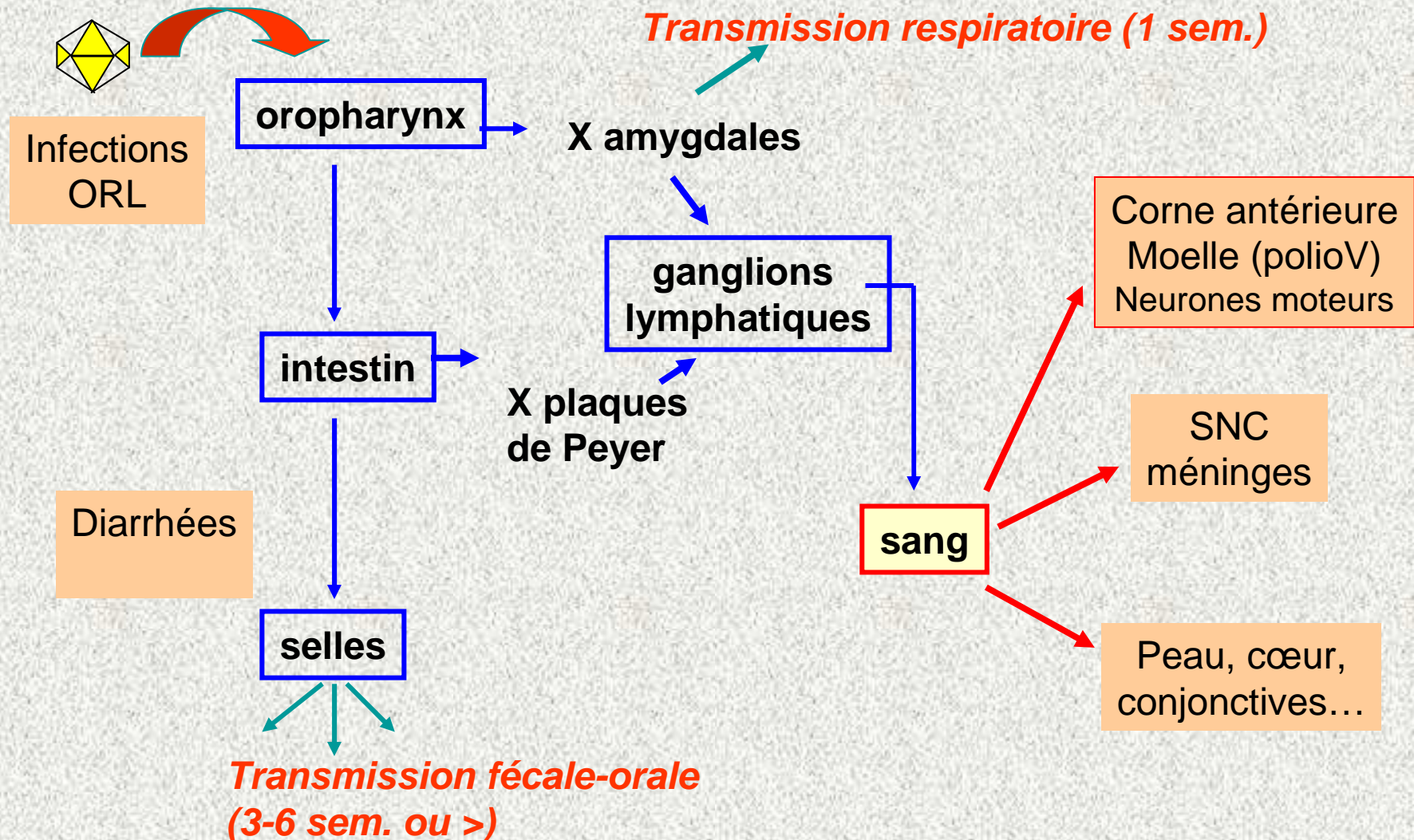
- HSV1: Pays développés : 40 à 60% adultes
Pays pauvres : > 95%
- HSV2: plus tard, fct. n partenaires sexuels
- CMV: France: > 50%
Pays pauvres: 90 à 100%
- EBV: 95% de la population mondiale
France: > 50% des adultes
- HHV6: > 90%, très tôt dans la vie
- Parvo B19 50% à 15 ans,
90% à 75 ans
- Adenovirus et entérovirus: tout le monde!

Enterovirus



Importance du terrain: âge
↙ défenses immunitaires
grossesse
amygdalectomie
traumatisme...

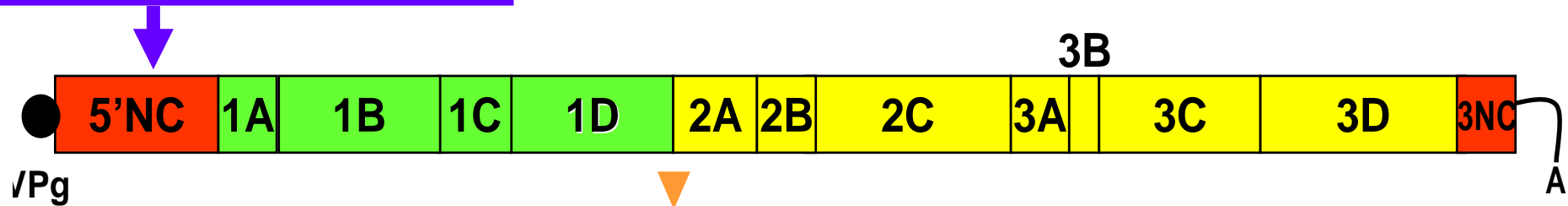
Physiopathologie des infections à entérovirus



Important: sécrétion d'AC neutralisants protecteurs mais spécifiques de type

Diagnostic moléculaire du genre entérovirus

Région conservée 5' non codante:
diagnostic générique de genre



- Les prélèvements:

gorge, selles, sang, LCR, Liquide Amniotique, vésicules, biopsies...

culture : résultats 5-15 j (impossible pour certains EV).

RT-PCR (quelques heures)

- Cas d'une méningite:

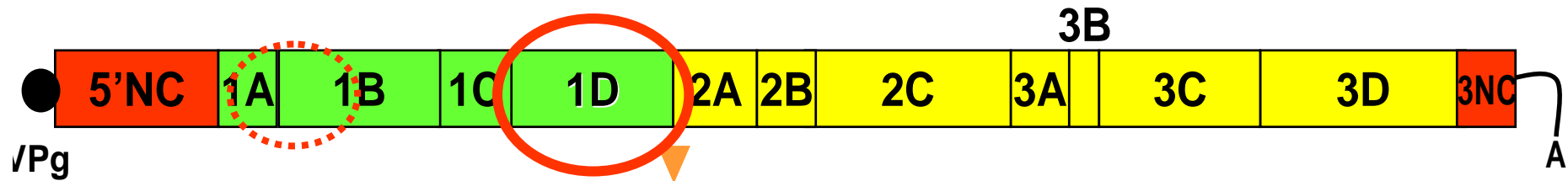
Plvt de LCR ⇨ RT-PCR diagnostic de genre

➔ « méningite à entérovirus »

+/- gorge et selles ⇨ culture ⇨ épidémiologie

Diagnostic moléculaire du type d' entérovirus

- Identification moléculaire par typage sur région 1D

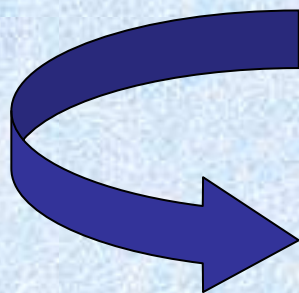
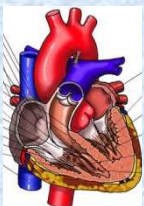


- Analyse phylogénétique identifiant le variant

Période néonatale
Cas de figure n°1

Infection princeps du nouveau né
+ / -

Atteinte cardiaque



Entérovirus!

Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant

Michael T Hawkes MD, Wendy Vaudry MD

MT Hawkes, W Vaudry. Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant. Paediatr Child Health 2005;10(7):383-388.

Une infection à entérovirus non poliomyélitique chez le nouveau-né et le jeune nourrisson

Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant

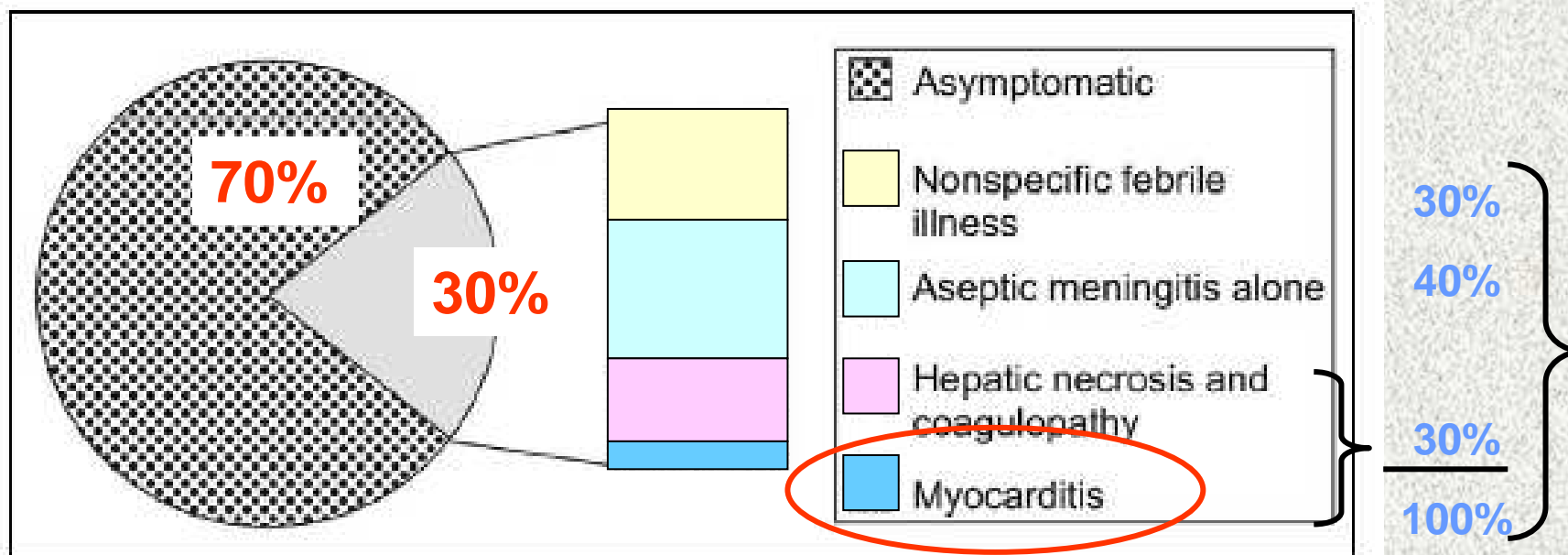
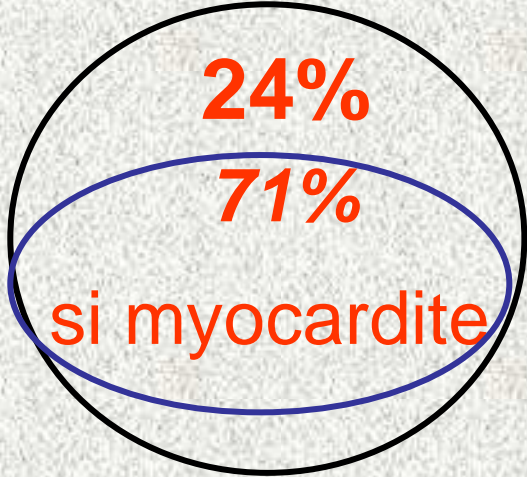


Figure 1) Spectrum of neonatal enterovirus infections. Adapted from references 6 and 10

30% des nouveau nés symptomatiques

%	tableau clinique	mortalité
• 30%	fièvre non spécifique	0%
• 40%	méningite aseptique	0%
• 30%	infection sévère, hépatite nécrosante et coagulopathie*	

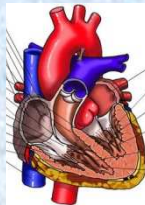
* HNC

Hors période néonatale
Cas de figure n°2

Infection princeps

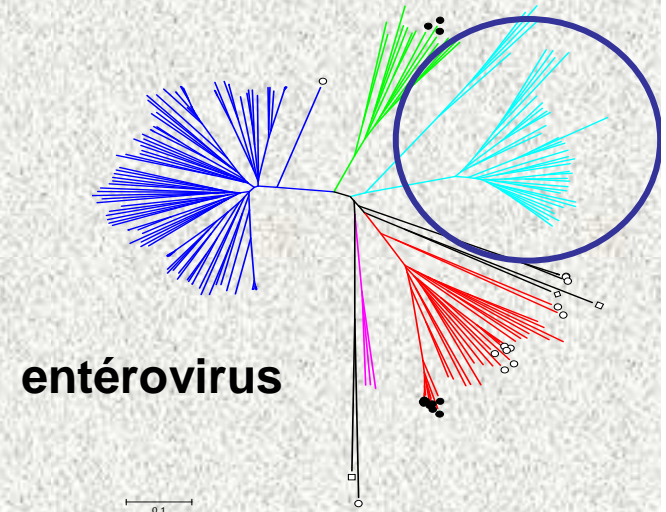
+

Atteinte cardiaque au second plan



Infections respiratoires

- grippe « classique »
- grippe H1N1v2009
- adenovirus, 2, 3, 5
- rhinovirus = pathogènes respiratoires potentiellement majeurs causant manifestations graves, dont myocardites.





Published in final edited form as:

Pediatr Infect Dis J. 2010 March ; 29(3): 238–242. doi:10.1097/INF.0b013e3181bc3c5b.

Heart and Skeletal Muscle Are Targets of Dengue Virus Infection

Doris Martha Salgado, MD^{*}, José Miguel Eltit, PhD^{†,‡}, Keith Mansfield, DVM[§], César Panqueba, MD^{*}, Dolly Castro, MD^{*}, Martha Rocio Vega, MD^{*}, Kris Xhaja, ScM[¶], Diane Schmidt, PhD[¶], Katherine J. Martín, PhD[¶], Paul D. Allen, MD[†], Jairo Antonio Rodriguez, MD^{*}, Jonathan H. Dinsmore, PhD^{**}, José Rafael López, MD[†], and Irene Bosch, PhD[¶]

^{*}Universidad Surcolombiana and Pediatric Unit, Hospital Universitario de Neiva, Neiva, Colombia

[†]Department of Anesthesia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

[‡]Programa de Biología Molecular y Celular, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

[§]Department of Pathology, Harvard University, Southborough, MA

[¶]Center for Infectious Disease and Vaccine Research, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA

^{||}Bioarray Therapeutics Inc, Belmont, MA

^{**}Clinical Research Program Children's Hospital, Harvard Medical School, MA

- Étude de cohorte de 102 enfants avec un diagnostic de dengue hémorragique,

- recherche systématique de signes de myocardite



Myocardite chez 11 enfants (11%),

un décès, virus retrouvé dans le myocarde

Hors période néonatale
Cas de figure n°3

Atteinte cardiaque au premier plan

*Données de l'interrogatoire:
fièvre et/ou atteinte respiratoire banale
et/ou gastro entérite*

*Rechercher la notion de rash!
Interroger l'entourage aussi*

Parvovirus B19

Rappel: parvovirus B19

- Famille *Parvoviridae*, un seul genre parvo. B19, ADN nu
- Récepteur cellulaire:
antigène erythrocyte P, présent sur cel. endothéliales et cel. du myocarde chez le fœtus
- Séroprévalence:
50% à 15 ans, 90% à 75 ans
- Clinique:
érythème infectieux, rash facial, arthrite, crise d'aplasie, anémie chronique chez patients immunodéprimés, anasarque foetoplacentaire, péricardite/myocardite, défaillance cardiaque.
- Outils diagnostiques:
IgM, IgG, histologie,
puis techniques moléculaires appliquées à ≠
prélèvements dont sang et biopsies

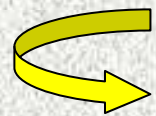
- le parvovirus B19 aujourd'hui incriminé dans de nombreuses observations de myocardites aiguës voire fulminantes chez enfants et adultes.
- *Est-ce un virus « émergent » dans ces pathologies ou simplement mieux diagnostiqué ?*

• **Le diagnostic est direct : détection moléculaire dans le sang voire les biopsies.**

- Les IgM peuvent être absentes.

L'intérêt de la sérologie B19 est uniquement sa valeur prédictive négative élevée.

Myocardites fulminantes



parvovirus B19 et entérovirus à envisager d'emblée.

enquête étiologique à la phase aiguë

→ privilégier le diagnostic direct :

recherche du virus :

- dans sang périphérique = virémie
- aux points d'entrée : gorge, urines, selles, LCR (cas des méningites à EV)

par culture et/ou tests moléculaires selon les virus.

...et HHV6 ?
...et infections associées ?

Manifestations cliniques

- ✓ **Primo-infection avant âge 2 ans**

- ⇒ Exanthème subit ou roséole

- ⇒ Complications neurologiques: convulsions fébriles, encéphalites

- ✓ **Adulte: rares manifestations cliniques**

- ⇒ Syndrome mononucléosique, hépatite fulminante, thrombopénie sévère, encéphalite

Chez le patient immunodéprimé

Sujets infectés VIH:

- Rétinite, encéphalite
- Souvent sans signes cliniques majeurs associés

Transplantés:

- Primo-infections sévères *via* le greffon
- Réactivations
 - ❖ précocement après la greffe (J 15 - J 45)
 - ❖ 48% (28-75%) greffés de MO, taux élevé mortalité
encéphalite, pneumopathie, retard prise du greffon, GVH
 - ❖ 32% (0-82%) transplantés d'organes
fièvre, rash, insuffisance médullaire, hépatite, rejet de greffe (CMV)

Tests diagnostiques

1- Jusque récemment:

- **Tests sérologiques : IFI (ELISA)**
 - ⇒ défaut spécificité
 - ⇒ intérêt diagnostique limité
 - **Tests de diagnostic direct**
 - ❖ isolement sur lymphocytes en culture
 - ❖ détection d'antigènes viraux par anticorps monoclonaux
- ⇒ long, peu répandu

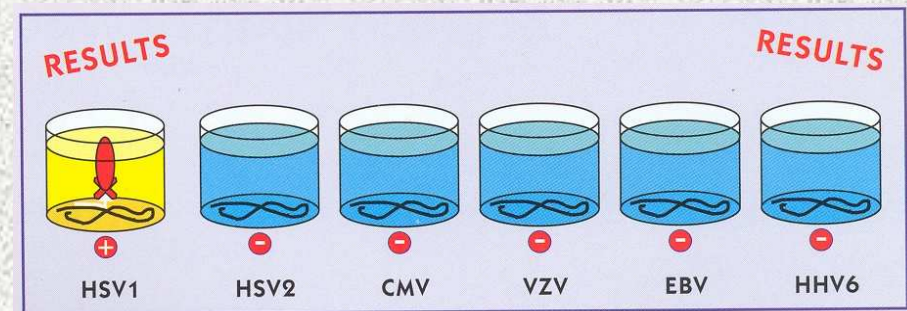
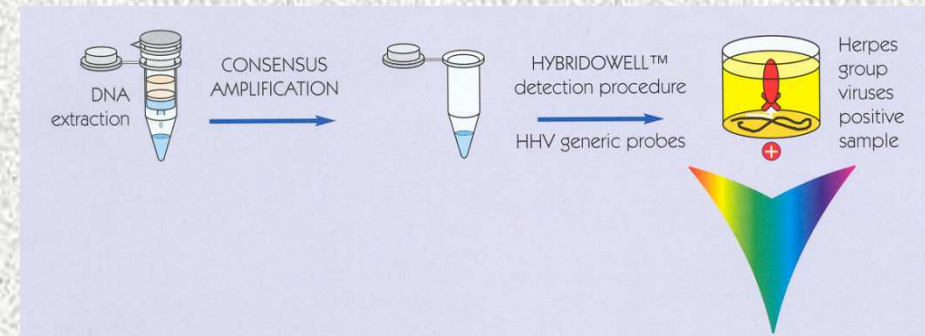
2- Aujourd'hui

ADN HHV-6 TESTS MOLECULAIRES

- PCR qualitative :

Herpes Consensus™ (Argène)

*PCR classique et révélation
en microplaques*

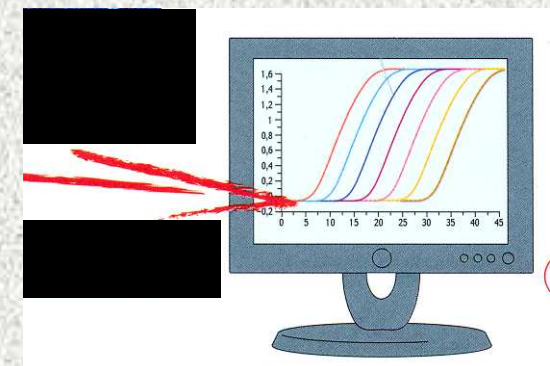


- PCR quantitative : techniques en temps réel

⇒ 'maison'

⇒ CMV HHV-6,7,8 R-gene™(Argène)

HHV-6 Q-PCR Alert™ (Nanogen)



Outils moléculaires encore perfectibles...

validation, comparaison, standardisation

Mais surtout, savoir comment les utiliser et interpréter les résultats

- ⇒ infection active ≠ infection latente (ADN intégré)?
- ⇒ CV sanguine sur plasma, sur sang total ?
en copies/ml ou en copies/ million cellules ?
- ⇒ valeur-seuil ?

Intérêt en pratique clinique ??

Présence d'ADN HHV-6 dans un prélèvement



Qu'en faire ?

Fatal acute myocarditis in an infant with human herpesvirus 6 infection

T Yoshikawa, M Ihira, K Suzuki, S Suga, H Kito, T Iwasaki, T Kurata, T Tanaka, Y Saito, Y Asano

- Fille , 5 mois,
- dans les suites immédiates d'un exanthème subit,
 - tableau de myocardite fulminante, décès
- **HHV6 PCR +** dans myocarde, foie, rein, poumon, tissu lymphoïde
- IgM HHV6 positive

- **Myocardite à PVB19:**
évolution favorable (surprenant / à certaines données de la littérature)
- **Myocardite à HHV6:**
seule la moitié des patients s'améliore
- **Myocardite à PVB19 + HHV6:**
la majorité ne s'améliore pas
- *Rôle d'une réactivation de HHV6 venant aggraver l'atteinte du myocarde par le PVB19?*
- **Association des 2 virus:** facteur prédictif indépendant de dysfonctionnement ventriculaire chronique

Péricardites aiguës « isolées »

- peu de données sur les recherches de virus dans le liquide péricardique (LP).
- Une étude moléculaire systématique dans LP de 106 patients sur 7 ans - la ponction de LP faite surtout à titre thérapeutique (tamponnade).
- Tests moléculaires recherchant tous les *Herpesviridae*, le PVB19 et les entérovirus :
 - ➔ présence de sept génomes viraux seulement : 4 entérovirus, 2 HSV et 1 EBV.

Levy , 2006

Serologies

Quoi ? Quand? Où? Chez qui?

Eur Heart J. 2011 Apr;32(7):897-903. Epub 2011 Jan 8.

2011

Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?

Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, Ukena C, Gadomski K, Klingel K, Kandolf R, Böhm M, Kindermann I.


Klinik für Innere Medizin III, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Strasse 1, Homburg/Saar, Germany. felix.mahfoud@uks.eu

Abstract

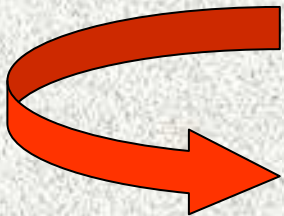
AIMS: Serological analyses of viral infection in suspected myocarditis are still widely used, although convincing evidence for their value is lacking. We determined prospectively the diagnostic value of virus serology in comparison with endomyocardial biopsy (EMB) including viral genome detection and immunohistochemistry in patients with clinically suspected myocarditis.

CONCLUSIONS: For patients with suspected myocarditis, virus serology has no relevance for the diagnosis of myocardial infection. Endomyocardial biopsy remains the gold standard in the diagnostic of viral myocarditis.

- **Patients:**
- **124 patients (age 40 ± 15 ans) avec suspicion de myocardite**

- **Méthodes:**
- **Biopsie du myocarde : histologie, histochimie, PCR**
- **Sérologies systématiques:**
enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, CMV, HSV, EBV, HHV6 :
 **IgM ou IgA dans le serum initial
Ou seroconversion IgG sur 2 serums**

- **Résultats:**
- **Biopsies:**
**Signes immunohistochimie d'inflammation : 54 patients.
genome viral dans le myocarde : 58 patients (47%).**
- **Sérologies:**
**Chez 20 patients (16%), dg d'une infection aigue.
Chez 5 patients sur 124 (4%), mise en évidence
sérologique d'une infection **au même virus** que celui de la
biopsie**



Sérologie:
sensibilité: 9%, spécificité: 77%
VPP: 25% , VPN: 49%.

- **En dehors d'un cadre déterminé (suspicion d'une maladie donnée sur arguments cliniques et/ou épidémiologiques)**
- **l'intérêt des examens sérologiques « à l'aveugle », attitude souvent vue en pratique, recherchant de façon exhaustive *tous* les AC vis-à-vis de *tous* les virus:**

- **est médiocre,**
- **pour un rendement quasi nul,**
- **une interprétation difficile voire fausse piste**
- **et un prix *inutilement* coûteux.**

- Les **sérologies « entérovirus »** à l'aveugle n'ont en particulier aucun intérêt.
- A remplacer par la **détection du génome des entérovirus:**
 - dans le sang circulant
 - et aux points d'entrée (gorge) ou dans biopsies

Mais deux nuances:

- **VPN élevée de la sérologie B19**
- Recherches des infections **VHC et VIH** conseillées dans ces tableaux selon dernières données.

Conclusions

- même si un *diagnostic de certitude* d'une infection virale des ≠ tissus cardiaques ne débouche pas (en général) sur un traitement spécifique ...
- ...centrer les efforts sur outils de *diagnostic direct*, surtout recherche du génome dans le sang (et biopsies) lorsque l'outil existe et a été validé.
- cela présente un double intérêt :
 - ➔ *faire un diagnostic différentiel*
 - ➔ *argumenter un dossier dans un contexte clinique parfois dramatique.*

Remerciements:

Dr Cécile Henquell

PH Laboratoire de Virologie

et

Pr Jean-René Lusson

Service de Cardiologie

CHU d'Estaing

Clermont-Ferrand

