

FACE À LA COVID-19

MYOCARDITE DANS LES SUITES D'UNE VACCINATION À mRNA SARS-CoV-2

WEERTS V (1), LEMPEREUR M (1), LÉONARD PH (2), LANCELLOTTI P (1, 3)

RÉSUMÉ : La myocardite est une pathologie cardiaque relativement peu fréquente et sous-diagnostiquée. Sa présentation clinique est variable, de paucisymptomatique à une symptomatologie de douleur thoracique brutale. Cette dernière mime les urgences cardiologiques et doit donc être rapidement diagnostiquée pour orienter la suite de la prise en charge. Le traitement est principalement supportif et peu étiologique. Il s'agit d'une pathologie qui a refait surface avec l'arrivée de la pandémie COVID-19, mais aussi avec la vaccination. Nous présentons ici le cas d'une myocardite induite par un vaccin SARS-CoV-2 à ARNm dont les manifestations cliniques imposent une décision rapide concernant le diagnostic différentiel avec le syndrome coronarien aigu.

MOTS-CLÉS : SARS-CoV-2 - Effets secondaires - Vaccination - Myocardite

FACING COVID-19 : MYOCARDITIS FOLLOWING VACCINATION WITH mRNA SARS-CoV-2

SUMMARY : Myocarditis is a relatively uncommon and underdiagnosed heart disease. Its clinical presentation is variable, from pauci-symptomatic to a symptomatology of sudden chest pain. The latter mimics cardiological emergencies and must therefore be quickly discerned to guide the rest of the treatment. The treatment is mainly supportive and rarely directly etiological. This is a pathology that resurfaced with the onset of the COVID-19 pandemic but also with vaccination. We present here the case of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine-induced myocarditis whose clinical manifestations impose a rapid decision concerning the differential diagnosis with an acute coronary syndrome.

KEYWORDS : SARS-CoV-2 - Side effects - Vaccination - Myocarditis

INTRODUCTION

La précordialgie est un symptôme extrêmement fréquent en pratique clinique de tous les jours. La pandémie à SARS-CoV-2 a rendu plus difficile le diagnostic différentiel des patients se présentant aux urgences pour précordialgies et ce, peu importe leur âge. Cet article insiste, à travers la démonstration d'un cas clinique, sur l'importance de l'anamnèse et du contexte clinique pour aiguiller le clinicien dans son diagnostic. Ce recueil d'informations anamnestiques doit parfois avoir lieu rapidement dans une situation d'urgence. Par la suite, il faut orienter les examens complémentaires pour déterminer si le patient nécessite une prise en charge immédiate (comme dans le cas du syndrome coronarien aigu, du choc cardiogénique, de la dissection aortique, ...) ou si la mise au point chez un patient dit «stable» peut se prolonger dans le temps. L'électrocardiogramme et l'échocardiographie clinique sont les deux examens complémentaires rapides d'accès qui permettent, dans une majorité des cas, de discerner l'étiologie et le type d'urgence cardiologique dans laquelle nous nous trouvons.

CAS CLINIQUE

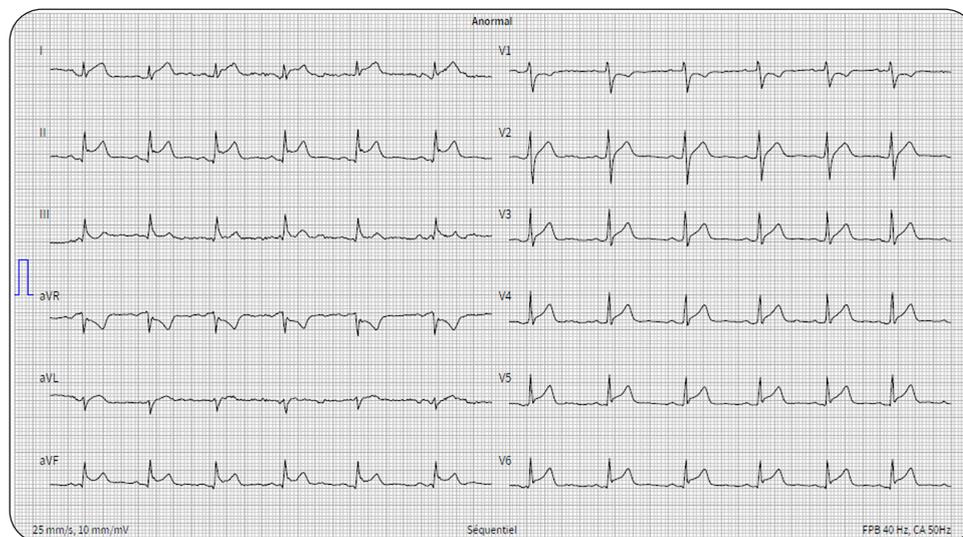
Un patient de 23 ans se présente aux urgences pour douleurs thoraciques récurrentes depuis 48 heures. Il s'agit de douleurs rétrosternales, oppressives, non irradiantes, respiro-dépendantes et majorées à la mobilisation. Le premier épisode douloureux est survenu durant la nuit et a cédé spontanément. Le second, la nuit suivante, a amené le patient à consulter le service des urgences. Il ne présente pas de dyspnée associée, ni de fièvre objective. Néanmoins, il précise avoir des équivalents fébriles avec céphalées depuis la réalisation de sa 3^{ème} dose de vaccin (mRNA-1273, Moderna®) contre le SARS-CoV-2, 72 heures auparavant. Il s'agit d'un patient n'ayant qu'un surpoids et une sédentarité importante ces derniers mois comme seuls facteurs de risques cardiovasculaires. Il n'a pas d'antécédent médical notable, ni de traitement chronique.

L'examen clinique est marqué par un patient hyperalgique, pâle, en sudations profuses. La propédeutique cardiopulmonaire est normale. Ses paramètres hémodynamiques sont excellents : 110/70 mmHg de pression artérielle et 60/min de fréquence cardiaque. Il a une saturation pulsée en oxygène à 98 % à l'air ambiant et est apyrétique à 36°C.

L'électrocardiogramme (Figure 1) montre un rythme sinusal régulier avec un sus-décalage concave marqué dans les dérivations inféro-latérales et un sous-décalage en aVR. Un signe

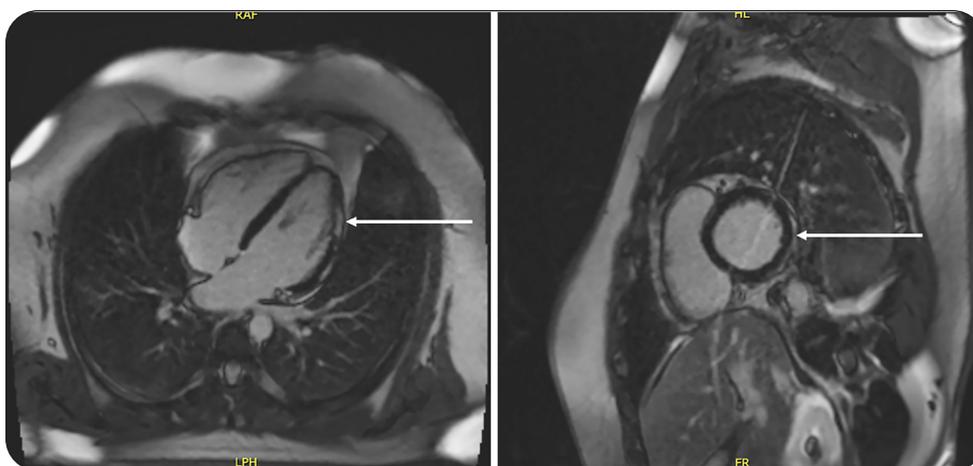
(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service d'Infectiologie, CHU Liège, Belgique.
(3) GIGA Cardiovascular Sciences, ULiège, Belgique.

Figure 1. Électrocardiogramme d'admission en Unité cardiologique



Rythme sinusal régulier avec troubles diffus de repolarisation, un peu plus marqué en inféro-latéral. On y voit un sus-décalage concave du segment ST diffus et un sous-décalage du PR en DII et aVF (Signe de Spodick).

Figure 2. IRM cardiaque



Séquences tardives à 10 minutes. Hypersignal en séquence pondérée en T2 avec corrélation à la prise de contraste tardive sous-épicaudique respectant le sous-endocarde (flèches).

de Spodick (sous-décalage de PR) est visualisable en DII et aVF.

Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire important : CRP 130 mg/L (N : < 5mg/L) et surtout des marqueurs cardiaques nettement majorés : CK-MB 96, 4µg/L (N : < 5,2 ng/L) avec troponines I ultrasensibles à 30.214 ng/L (N : < 34,2 ng/L). Les sérologies virales se sont avérées négatives, tout comme la recherche d'auto-anticorps.

L'angioscanner thoracique réalisé ne démontre pas de dissection des gros vais-

seaux, d'embolie pulmonaire ou d'épanchement péricardique. Le patient bénéficie ensuite d'une coronarographie qui révèle des artères coronaires saines. L'échocardiographie transthoracique est marquée par des régions myocardiques finement hypokinétiques ne correspondant pas à des territoires segmentaires coronariens. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est normale et le péricarde est sec. Le bilan biologique exhaustif étant revenu négatif, un premier diagnostic de péri-myocardite post-vaccination (mRNA) SARS-

CoV-2 est retenu. Le patient est placé sous ibuprofène 600 mg 3x/j et colchicine 0,5 mg 2x/j, ce qui permet d'obtenir une amélioration clinique en moins de 24 heures.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque (Figure 2) est alors obtenue. En phase tardive injectée, on y observe une prise de contraste (gadolinium) au niveau de la paroi latérale du myocarde (sous-endocarde exclu) et au niveau du péricarde en regard. Ces résultats iconographiques renforcent le diagnostic clinique de myocardite.

Le patient est resté hospitalisé une dizaine de jours afin de s'assurer de la bonne évolution de la myocardite et pour surveillance rythmique. L'évolution clinique fut favorable sous traitement et il a pu regagner son domicile. L'IRM de contrôle à 3 mois a démontré une très faible persistance de prise de contraste en phase tardive au niveau du myocarde.

DISCUSSION

LA MYOCARDITE

La myocardite est une inflammation du myocarde dont le diagnostic est difficile. Les étiologies sont multiples et la liste ne fait que s'agrandir : infectieuses (virales, bactériennes, fongiques, parasitaires), auto-immunes (maladies systémiques), inflammatoires, toxiques, médicamenteuses, ... (1) (Tableau I). L'étiologie virale est la plus fréquente. Il s'agit d'une maladie rare, sa prévalence est de 10,2 à 105,6 cas par 100.000 habitants et est en augmentation ces dernières années. Notons que cette prévalence est fortement variable en fonction des pays (2, 3).

La présentation clinique de la myocardite est variable, elle s'étend d'une forme paucisym-

tomatique jusqu'à la mort subite, voire un choc cardiogénique dans le cas de myocardite fulminante. La myocardite est dite aiguë quand les symptômes sont présents moins de 3 mois, ou subaiguë, voire chronique, lorsque les symptômes persistent plus de 3 mois (3). Les premiers symptômes sont des douleurs thoraciques, de la dyspnée, une asthénie, des palpitations ou encore une syncope. Il est important d'intégrer ces symptômes à des prodromes ou un contexte clinique pouvant guider l'étiologie de la myocardite. L'anamnèse est donc la clé pour préciser la présence de fièvre, de toux, de diarrhée, d'odynophagie, ... (4). En effet, aucun signe ou symptôme clinique n'est spécifique de la myocardite.

Un bilan biologique est indispensable. Il permet de mettre en évidence un syndrome inflammatoire présent dans 80 à 95 % des cas (5), et de doser les marqueurs biologiques de nécrose myocardique (troponines ultrasensibles et créatine phosphokinase isoforme MB) nécessaires au diagnostic. Le dosage des peptides natriurétiques (BNP, NT-pro-BNP) présente également un intérêt, surtout à visée pronostique liée à l'étendue de l'atteinte myocardique et au degré de dysfonction cardiaque sous-jacente. Enfin, un bilan étiologique doit être initié (analyses sérologiques, bilan immunologique, bilan inflammatoire, ...). L'électrocardiogramme est pathologique dans 85 % des cas (5), avec une importance toute particulière sur les modifications du segment ST pouvant mimer un syndrome coronarien aigu, principalement dans le territoire inférieur et latéral. L'échocardiographie transthoracique est réalisée devant toute suspicion de myocardite. Il n'existe, à nouveau, aucun signe échocardiographique spécifique d'un épisode de myocardite : épaississement pariétal, hypokinésie diffuse ou localisée, altération de la fonction ventriculaire gauche, dysfon-

Tableau I. Liste non exhaustive des étiologies possibles de myocardite

Myocardite infectieuse	Myocardite non infectieuse	Myocardite toxique
Virale (Coxsackie, adénovirus, VIH, hépatite C, échovirus, parvovirus B19, ...)	Sarcoïdose	Alcool
Parasitaire (maladie de Chagas, toxoplasmose)	Myocardite à cellules géantes	Amphétamines, cocaïnes, anthracyclines, stéroïdes anabolisants, ...
Bactérienne (streptocoques, staphylocoques, mycobactéries, salmonelles, ...)	Myocardite d'hypersensibilité (vaccins, antibiotiques, furosémide, ...)	Métaux lourds (plomb, mercure, ...)
Spirochète (maladie de Lyme ou borréliose, leptospires)	Polymyosites, dermatomyosites	Hormonale (phéochromocytome, bérubéri)
Rickettsie	Vascularites	Physique (radiations, choc électrique)
Fongique	Rejet de greffe	

tion diastolique, épanchement péricardique, ... (6). L'examen échocardiographique doit être répété régulièrement si la situation clinique évolue péjorativement. La coronarographie ou CT-scanner coronaire multi-barrettes, lorsqu'ils sont réalisés en cas de doute clinique, mettent en évidence des coronaires normales.

L'IRM cardiaque est devenue l'examen-clé lors d'une suspicion de myocardite. En cas de myocardite aiguë, elle permet de visualiser une hyperhémie du parenchyme, un œdème ou une nécrose myocardique si l'inflammation est très sévère. Sur le versant chronique, une fibrose peut être également décelée. Les critères de «Lake Louise» modifiés permettent de confirmer le diagnostic. L'IRM peut également orienter le diagnostic lorsqu'un doute persiste entre un syndrome coronarien aigu et une myocardite. La distribution isolée du rehaussement tardif dans la région sous-épicaire, associé à un rehaussement du péricarde, orientera plus vers une (péri)myocardite alors qu'un rehaussement sous-endocardique ou transmural est évocateur d'un infarctus dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu. L'utilisation de séquences paramétriques dites de «mapping» (T1 et T2) améliore la pertinence diagnostique de l'IRM cardiaque. Le diagnostic de myocardite aiguë est donc posé devant la présence d'un critère T1 (allongement du T1 myocardique, augmentation du volume extracellulaire ou présence d'un rehaussement tardif pathologique) et d'un critère T2 (allongement global ou segmentaire du T2 myocardique ou hypersignal myocardique en T2) (7). L'IRM cardiaque doit être réalisée dans les 2 à 3 semaines du début des symptômes car l'inflammation tend à diminuer dès 4 semaines. Notons que la présence d'un rehaussement tardif de gadolinium à l'IRM cardiaque a une bonne valeur pronostique en cas de cardiopathie ischémique; en cas de myocardite aiguë, cette valeur est plus controversée (8, 9, 10).

La biopsie endomyocardique reste l'examen de référence pour affirmer le diagnostic de myocardite. Les critères histologiques de Dallas sont le plus souvent utilisés. Le diagnostic nécessite la mise en évidence d'un infiltrat inflammatoire myocardique à prédominance lymphocytaire défini par la présence de > 14 leucocytes/mm³ dont plus de 4 monocytes > mm³ et 7 lymphocytes T CD3+/mm³, associé à une nécrose myocytaire d'origine non ischémique (11). La biopsie endomyocardique ne donne toutefois que des informations anatomopathologiques endomyocardiques. Elle ne renseigne pas sur l'état du péricarde et de l'épicarde, et elle n'est pas dénuée de risque de complications (tamponnade). Sa spécificité est élevée,

mais sa sensibilité est faible; elle n'est donc pas indispensable pour poser le diagnostic. Elle est en pratique réservée aux situations suivantes, conformément aux recommandations : suspicion de myocardite aiguë avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 50 %) et myocardite fulminante avec état de choc cardiogénique, si le patient est stabilisé et transportable.

La caractéristique essentielle de la myocardite aiguë est son évolution très variable d'un patient à l'autre. Le plus souvent, l'évolution est favorable en quelques semaines, avec récupération d'une fonction cardiaque normale. Parfois, l'évolution se fait vers une cardiomyopathie congestive dilatée qui représente souvent la conséquence d'une myocardite passée inaperçue. À l'inverse, chez certains patients, l'évolution clinique est rapide vers un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë et choc cardiogénique (11).

La prise en charge de la myocardite est surtout basée sur l'importance des symptômes et la présentation clinique. Les douleurs thoraciques sont traitées par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'antalgiques. L'insuffisance cardiaque est traitée classiquement selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (12, 13). Dans les formes les plus sévères d'insuffisance cardiaque, un support inotrope voire une assistance circulatoire temporaire par oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou même une transplantation cardiaque urgente, peuvent être nécessaires. Les myocardites liées à une infection bactérienne sont traitées par antibiothérapies adaptées. Pour les myocardites liées à une maladie auto-immune, les traitements seront des médicaments immunosuppresseurs ou des corticoïdes. Concernant les myocardites d'origine virale, les plus fréquentes en termes d'étiologie, il n'y a pas de traitement spécifique (14). L'utilisation de corticoïdes à haute dose associée, éventuellement, à un immunosuppresseur, est controversée. Plusieurs études contrôlées n'ont pas mis en évidence de preuve d'efficacité de cette modalité thérapeutique.

LE LIEN ENTRE LE SARS-CoV-2 ET LES VACCINS

Le coronavirus 2 «syndrome respiratoire aigu sévère» ou SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire de la famille des *Coronaviridae* (15). Il a été officiellement transmis à l'homme pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan, en Chine. La maladie induite par le SARS-CoV-2 (ou COVID 19) a beaucoup fait parler d'elle non seulement par

la rapidité d'étendue de la pandémie, mais aussi par son agressivité et la variabilité de ses présentations cliniques. Dans le cadre de la COVID-19, des atteintes cardiaques définies par une élévation des troponines hypersensibles et/ou des CPK sont communément décrites (16). En cas de myocardite, l'origine virale est soulignée, même s'il existe des myocardites purement inflammatoires liées à l'orage cytokinique. Le risque de myocardite après une infection au COVID-19 est de l'ordre de 146 cas pour 100.000 personnes. Les patients atteints de COVID-19 ont 16 fois plus de risque de développer une myocardite par rapport à ceux sans COVID-19. Le risque le plus important concerne les hommes, principalement les adultes de plus de 50 ans et les enfants de moins de 16 ans (17).

La vaccination est actuellement le moyen d'intervention le plus efficace pour contrôler une maladie infectieuse au sein d'une population. La vaccination massive à ARN messager, BNT162b2-Pfizer®/BioNtech® (18) et mRNA1273-Moderna® (19), contre la COVID-19 en est un très bel exemple récent. Comme pour tous les médicaments, les vaccins contre la COVID-19 peuvent provoquer des effets secondaires qui sont, toutefois, le plus souvent mineurs et passagers. Les vaccins à ARN utilisent une copie d'ARN-messager (ARNm) qui code pour une protéine du SARS-CoV-2. Cet ARNm pénètre dans le noyau de la cellule et permet la production de la protéine du SARS-CoV-2 qui va être reconnue comme antigène par le système immunitaire. Il en découle une réponse inflammatoire en cascade dont l'interféron gamma joue un rôle prépondérant. Cette réponse inflammatoire majeure peut dérégler la balance immunitaire et favoriser une réponse auto-immune avec des conséquences cliniques (20), notamment une myocardite (21). De rares cas de myocardites ont, en effet, été recensés dans les 7 jours après l'administration du vaccin contre la COVID-19. Ce risque semble plus élevé avec le vaccin Moderna® (22). Néanmoins les cas attribuables au vaccin restent peu nombreux au regard du nombre de doses administrées. Par ailleurs, les bénéfices de la vaccination en termes de risque d'hospitalisation en réanimation, de décès, et de séquelles à long terme de la COVID-19 surpassent très largement le risque de myocardite post-vaccinale. Selon les rapports de vigilance, le risque de myocardite est 7 fois plus élevé avec une infection au COVID-19 qu'avec le vaccin. Les myocardites touchent majoritairement des sujets jeunes entre 18 et 30 ans, de sexe masculin, et sans antécédent cardiologique. Les douleurs thoraciques mimant un syndrome coronarien aigu

apparaissent quelques jours après la vaccination. Le risque de faire une myocardite après la seconde dose est supérieur par rapport à la primo-vaccination. L'incidence totale est inférieure à 5 cas par million de patients vaccinés (23-25). La grande majorité de ces myocardites sont de gravité modeste avec une guérison rapide.

CONCLUSION

La myocardite survenant dans les suites de l'administration d'un vaccin mRNA contre le SARS-CoV-2 est une complication documentée qui reste extrêmement rare. Il est important d'en faire rapidement le diagnostic différentiel avec les autres urgences cardiologiques de même présentation et, en particulier, le syndrome coronarien aigu. En effet, alors que ce dernier requiert une prise en charge immédiate pour épargner le myocarde en souffrance, nous n'avons, à l'heure actuelle, que peu de traitements spécifiques de la myocardite post-vaccin. Les mécanismes physiopathologiques font intervenir des mécanismes autoinflammatoires déclenchés de manière excessive par le mRNA injecté. Enfin, il est important d'insister sur le fait qu'il n'y a aucun doute dans la littérature au sujet de la balance bénéfico-risque entre la vaccination contre le SARS-CoV-2 et la myocardite induite par la vaccination. Cette balance est largement en faveur d'une vaccination (26).

BIBLIOGRAPHIE

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial diseases. *Eur Heart J* 2013;**34**:2636-48.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019 : update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:2982-3021.
3. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ et al. Epidemiological impact of myocarditis. *J Clin Med* 2021;**10**:603-12.
4. Hazebroek MR, Everaerts K, Heymans S. Diagnostic approach of myocarditis : strike the golden mean. *Neth Heart J* 2014;**22**:80-4.
5. Ammirati E, Cipriani M, Moro C et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 2018;**138**:1088-99.
6. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Failure* 2020;**13**:663-87.
7. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:3158-76.

8. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA 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;**114**:32-9.
9. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G et al. Prognosis value of repeating cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2439-48.
10. Gräni C, Eichhorn C, Bière L et al. Prognosis value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1964-6.
11. Moonen M, Lancellotti P. La myocardite. *Rev Med Liege* 2018;**73**:269-76.
12. Ancion A, Nguyen Trung ML, Lancellotti P. Vignette thérapeutique de l'étudiant. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. *Rev Med Liege* 2022;**77**:2:132-6.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599-3726.
14. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med* 2022;**387**:1488-500.
15. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;**5**:536-44.
16. Haeck G, Ancion A, Marechal P et al. COVID-19 et maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liege* 2020;**75**:226-32.
17. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;**70**:1228-32.
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA CoVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;**383**:2603-15.
19. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS CoV2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;**384**:403-16.
20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;**17**:261-79.
21. Kerneis M, Bihan K, Salem JE. COVID-19 vaccines and myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2021;**114**:515-7.
22. Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun* 2022;**13**:3633.
23. Diaz AG, Parsons TG, Gering SK, et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID 19. *JAMA* 2021;**326**:1210-2.
24. Lazaros G, Klein AL, Hatziantoniou S et al. The novel platform of mRNA COVID-19 vaccines and myocarditis: clues into the potential underlying mechanism. *Vaccine* 2021;**39**:4925-7.
25. Witberg G, Barda N, Hoss S et al. Myocarditis after CoVID-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med* 2021;**385**:2132-9.
26. Lee Grace M. The importance of context in Covid-19 vaccine safety. *N Engl J Med* 2021;**385**:1138-40.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Lancellotti P, Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be