

DYSFONCTION VENTRICULAIRE AIGUË FÉBRILE À DAKAR DONNÉES CLINIQUES ET ENQUÊTE SÉROLOGIQUE

Cénac A¹, Traore-Kissima A², Ba Serigne A², Narbonne V³, Sarr M², Payan C³

1 - EA-948, Unité de Formation et de Recherche en Médecine de Brest (Université de Bretagne Occidentale) et service de Médecine interne 4, CHU de la Cavale Blanche, 29609 Brest Cedex, France (Coopération française).

2 - Clinique cardiologique Le Dantec, Dakar, Sénégal.

3 - Département de Microbiologie, CHU Morvan, 29609 Brest Cedex, France.

Med Trop 2008 ; 68 : 155-161

RÉSUMÉ • À l'occasion d'une enquête, les auteurs proposent d'isoler un syndrome clinique et échographique de « dysfonction ventriculaire aiguë fébrile » correspondant à un « cœur hypokinétique fébrile » apparu rapidement chez un sujet dépourvu d'antécédents cardiaques. Un tel groupe homogène de patients permet une enquête sérologique pour identifier une ou des causes infectieuses. Malades et méthodes. L'étude a été menée du 01/07/04 au 31/07/05 à la Clinique cardiologique de l'hôpital Le Dantec à Dakar (Sénégal). Les malades inclus répondaient aux critères suivants : pas d'antécédent cardiaque, apparition rapide ou brutale, dans un contexte fébrile, de signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque avec cœur hypokinétique et altération franche de la fraction d'éjection du ventricule gauche en échographie. Les patients ont fait l'objet d'un suivi et d'une enquête sérologique sur 2 échantillons de sang prélevés à 15 jours d'intervalle (le jour de l'inclusion et 15 jours plus tard). Les sérologies réalisées comportaient la recherche d'anticorps spécifiques IgG, IgA et/ou IgM pour les agents infectieux suivants : virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus d'Epstein-Barr (VEB), Parvovirus B19 (PVB19), cytomégalo virus (CMV), *Chlamydia trachomatis* (CT) et *pneumoniae* (CP), *Mycoplasma pneumoniae* (MP), adénovirus (IgG + IgM) et entérovirus (IgA). Huit malades ont été inclus, 2 femmes, 5 hommes, et 1 enfant (17 mois). Quatre patients sont décédés : 3 de mort subite, 1 d'insuffisance cardiaque réfractaire. Deux ont guéri. Enfin 2 autres avaient un tableau de cardiomyopathie dilatée à 12 et 14 mois de suivi. Chez 5 patients, le diagnostic sérologique est celui d'une co-infection : CP-entérovirus-adénovirus (cas 1), VIH-entérovirus (cas 2), PVB19-CP (cas 5 correspondant à une « myocardite fulminante » ayant guéri), CT-adénovirus (cas 7), MP-adénovirus (cas 8). Pour 3 autres patients 1 seul agent infectieux est mis en cause : *Mycoplasma pneumoniae* 1 fois (cas 3), les entérovirus 2 fois (cas 4 et 6). Le concept clinique de « dysfonction ventriculaire aiguë fébrile » qui évoque une « myocardite aiguë sévère », oriente vers une prise en charge thérapeutique : 4/8 patients de cette étude étaient infectés soit par *Chlamydia* (CT et surtout CP), soit par *Mycoplasma pneumoniae*, accessibles tous deux, en théorie, à une antibiothérapie par macrolides. Enfin 5/8 patients étaient co-infectés par 2, voir 3 agents infectieux (CP-entérovirus-adénovirus).

MOTS-CLÉS • Dysfonction ventriculaire aiguë - Myocardite aiguë - Myocardite fulminante - Sénégal - Sérologie - Virologie.

.....
VENTRICULAR DYSFUNCTION DURING ACUTE FEVER IN DAKAR, SENEGAL. CLINICAL DATA AND SEROLOGICAL STUDIES.

ABSTRACT • During a study, the authors observed clinical and ultrasound evidence of « ventricular dysfunction during acute fever » due to « febrile myocardial hypokinesis » that developed rapidly in a patient with no history of heart disease. Given the existence of a homogeneous group of patients, serologic studies were carried out to identify the infectious cause(s). The study was carried out at the Cardiology Unit of the Le Dantec Hospital in Dakar, Senegal from 01/07/04 to 31/07/05. Patients were included based on the following criteria: no history of heart disease, rapid or sudden onset, febrile symptoms, functional signs of heart failure with myocardial hypokinesis, and ultrasound evidence of marked alteration of left ventricular function. Patients were kept under surveillance and two blood samples were collected at an interval of two weeks, i.e., one on the day of inclusion and another two weeks after. Serological tests included detection of specific IgG, IgA and/or IgM antibodies for the following infectious agents: human immunodeficiency virus (HIV), Epstein-Barr virus (EBV), parvovirus B19 (B19PV), cytomegalovirus (CMV), *Chlamydia trachomatis* (CT) and *pneumoniae* (CP), *Mycoplasma pneumoniae* (MP), adenovirus (IgG + IgM) and enterovirus (IgA). A total of 8 patients were included, i.e., 2 women, 5 men, and 1 child (age, 17 months). Four patients died due to sudden death in 3 cases and intractable heart failure in one. Two patients recovered completely. The remaining two patients presented symptoms of dilated cardiomyopathy with a follow-up 12 and 14 months. In five patients serological tests demonstrated co-infection with CP-enterovirus-adenovirus (case 1), VIH-enterovirus (case 2), and B19PV-CP (case 5 who recovered from « fulminant myocarditis »), CT-adenovirus (case 7), and MP-adenovirus (case 8). In the remaining three patients, testing demonstrated a single infectious agent, i.e., *Mycoplasma pneumoniae* (case 3) and enterovirus (cases 4 and 6). The clinical concept of « ventricular dysfunction during acute fever » due to « severe acute myocarditis » supports therapeutic management since 4/8 patients in this study were infected either by *Chlamydia* (CT and especially CP) or by *Mycoplasma pneumoniae*, that are both sensitive to antimicrobial therapy using macrolides. Five of 8 patients presented coinfection with 2 and even 3 infectious agents (CP-enterovirus-adenovirus).

KEY WORDS • Acute ventricular dysfunction - Acute myocarditis - Fulminant myocarditis - Senegal - Serology - Virology.

• Courriel : arnaud.cenac@chu-brest.fr

• Article reçu le 029/03/2007, définitivement accepté le 19/09/2007.

Les myocardites sont des « maladies inflammatoires du myocarde » (1). L'incidence des myocardites, qu'elles soient aiguës, subaiguës ou chroniques, est mal connue, dans

les pays développés (2-5) comme dans les pays en développement. Aucune étude clinique et/ou épidémiologique n'est disponible dans PUBMED en 2006 pour l'Afrique sub-saharienne. Le diagnostic de certitude de myocardite est anatomo-clinique, nécessitant un critère histologique (6) puisque la définition de cette maladie est anatomique. L'examen histologique après prélèvement autopsique est une des modalités rares de diagnostic (5, 7) et ne concerne que les formes létales. La biopsie endomyocardique (BEM) est une autre éventualité, plus fréquente puisque réalisable du vivant du malade et pouvant être éventuellement répétée en cours d'évolution (6). Cette technique n'est pas pratiquée actuellement en Afrique subsaharienne car elle suppose des infrastructures hospitalières évoluées, et notamment la présence de techniciens entraînés. Une approche diagnostique des myocardites est possible sur la base de critères cliniques et échocardiographiques dans un contexte aigu. Ainsi un tableau clinique fébrile et récent, chez un patient indemne de car-

diopathie connue, ayant une fonction ventriculaire systolique altérée de façon diffuse, permet de poser le diagnostic de «dysfonction ventriculaire aiguë fébrile» (DVAF) que l'on peut également dénommer «cœur hypokinétique fébrile» (CHF). L'identification d'un tel syndrome nécessite le recours systématique à l'échocardiographie. De telles conditions, réunies à la Clinique Cardiologique de l'Hôpital Le Dantec à Dakar (Sénégal), nous ont conduit à faire une enquête sérologique détaillée chez les patients, adultes ou enfants atteints de ce syndrome, pour tenter d'en préciser l'origine infectieuse et la nature de l'agent infectieux.

MALADES ET MÉTHODES

L'étude a été réalisée à la Clinique de Cardiologie de l'Hôpital Le Dantec, à Dakar (République du Sénégal) du 01/07/04 au 30/07/05. Les critères d'inclusion sont les sui-

Tableau 1 - Méthodes utilisées.

Test	Principe	Nom du kit utilisé	Firme	Adresse
Antistreptolysines O	Neutralisation de l'activité hémolytique de la streptolysine O par le sérum à tester	ASO-BAR 2006	La Technique Biologique	Paris, France
Antistreptodornases	Neutralisation de l'activité dépolymérisante de la streptodornase B par les anticorps du sérum à tester	DOR-BAR 2006	La Technique Biologique	Paris, France
Infection VIH	Détection de l'antigène p24 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2	HIV Ag/Ab Combo 2004	Abbott	Wiesbaden, Allemagne
Infection VIH	Détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 (test de troisième génération)	Anti-HIV TETRA ELISA 2004	Biotest	Dreieich, Allemagne
Infection VIH	Western-blot	New Lav Blot I	Bio-Rad	Bio-Rad France
Virus Ebstein-Barr	Détection des anticorps spécifiques de structure IgG et IgM anti-VCA et IgG anti-EBNA	IgG antiVCA, IgM antiVCA, IgG antiEBNA	Diasorin	Antony, France
Parvovirus B19	Détection sérique des anticorps spécifiques IgG et IgM du Parvovirus B19	Parvovirus B19 IgG et IgM EIA	Biotrin	Lyon, France
Génome Parvovirus B19	Détection sérique du génome de Parvovirus B19	LightCycler Parvovirus B19	Roche Diagnostics	Meylan, France
Cytomégalovirus	Méthode immunoenzymatique par sandwich de détection des anticorps spécifiques IgG et IgM	VIDAS CMV IgG et IgM 2004	bioMérieux	Marcy-l'Etoile, France
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Détection immunologique indirecte par la peroxidase des anticorps spécifiques IgG et IgA	Test EIA IgG et IgA C. trachomatis 2004	Ani Labsystems	Vantaa, Finlande
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Détection immunologique indirecte par la peroxidase des anticorps spécifiques IgG et IgM	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG et IgA EIA	Ani Labsystems	Vantaa, Finlande
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Détection immunologique indirecte par la peroxidase des anticorps spécifiques IgG et IgM	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG et IgM EIA	Ani Labsystems	Vantaa, Finlande
Adénovirus	Détection immunologique indirecte par la peroxidase des anticorps spécifiques IgG et IgM	ELISA IgG et IgM (EC121.00)	Genzyme Virotech GmgH	Ruesselsheim, Allemagne
Entérovirus	Détection immunologique indirecte par la peroxidase des anticorps spécifiques IgA	ELISA IgA (EC116A00)	Genzyme Virotech GmgH	Ruesselsheim, Allemagne

Tableau II - Données cliniques et diagnostiques.

Observations	Age	Sexe	NYHA inclusion	RCT inclusion	Echo-FEVG inclusion	Sérologie	Diagnostic bioclinique	Evolution Recul
1	15	M	IV	0,69	30 %	Anticorps IgG et IgA anti- <i>C. pneumoniae</i> + IgA anti-entérovirus + IgM anti-adénovirus	Infections évolutives à <i>Chlamydia pneumoniae</i> + entérovirus + primo-infection à adénovirus	Mort subite 3 mois
2	30	F	III	0,58	37 %	Anticorps anti-VIH-1 et anticorps IgA anti-entérovirus	Infections évolutives à VIH-1 et à entérovirus	Cardiomyopathie dilatée 14 mois
3	21	M	IV	0,61	38 %	Anticorps IgG et IgM anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Primo-infection à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Guérison complète 6 mois
4	17	F	IV	0,66	25 %	Anticorps IgA anti-entérovirus	Infection évolutive à entérovirus	Cardiomyopathie dilatée 12 mois
5	24	M	II	0,47	50 %	Anticorps IgG et IgM anti-Parvovirus B19 + anticorps IgG et IgA anti- <i>C. pneumoniae</i>	Primo-infection à Parvovirus B19 + infection évolutive à <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Guérison complète (Myocardite fulminante) 5 mois
6	17 mois	M	II	0,7	55 %	Anticorps IgA anti-entérovirus	Infection évolutive à entérovirus (2 ^e sérum)	Décès, BAV complet 4 mois
7	25	M	IV	0,72	26 %	Anticorps IgA anti- <i>C. trachomatis</i> + IgM anti-adénovirus	Infection évolutive à <i>Chlamydia trachomatis</i> + Primo-infection à adénovirus	Mort subite, thrombus intra-ventriculaire gauche 14 jours
8	16	M	III	0,66	30 %	Anticorps IgM anti <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + IgM anti-adénovirus	Co-infection à <i>Mycoplasma pneumoniae</i> + adénovirus	Cardiomyopathie dilatée Décès à 6 mois.

NYHA : New York Heart Association, RCT : rapport cardio-thoracique, FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche, BAV : bloc auriculo-ventriculaire.

vants : tout patient, adulte ou enfant, hospitalisé sans antécédent cardiovasculaire connu, avec état fébrile récent, signes fonctionnels cardiaques (palpitations, douleur, dyspnée d'effort ou de repos) ou signes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, crise d'œdème pulmonaire aigu, œdème des membres inférieurs) récente, signes échocardiographiques de dyskinesie ventriculaire avec ou sans dilatation ventriculaire mais sans épaississement pariétal. Les critères d'exclusion sont : la présence d'un antécédent cardiaque et/ou d'un épaississement pariétal ventriculaire en échocardiographie et/ou d'un épanchement péricardique abondant. Tous les patients ont été examinés par un même clinicien (AT), responsable des dossiers et de l'information des patients, et qui a participé à l'établissement de tous les diagnostics échocardiographiques. L'inclusion dans l'étude n'a pas influencé la prise en charge thérapeutique. Il n'a pas été constitué de groupe témoins. Des prélèvements de sang sur EDTA tripotassique pour étude sérologique ont été réalisés le jour de l'inclusion (J-0) et 15 jours plus tard (J-15). Les plasmas séparés par centrifugation ont été acheminés vers le Département de Microbiologie du CHU de Brest (Professeur Christopher Payan). Ils ont été analysés par le même médecin (VN). Le choix des tests a été fait suivant 3 critères : notre expérience passée de l'Afrique de l'Ouest, les données récentes de la littérature (1) et les conclusions d'une discussion entre les membres des équipes clinique et microbiologique (critères de faisabilité et de spécificité). Les tests suivants (Tableau I) ont été réalisés :

antistreptolysines (ASLO) et antistreptodornases (ASDO), Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) par deux techniques (Abbott et Biotest) et un test de confirmation (Western Blot), virus d'Epstein-Barr (EBV, anticorps spécifiques IgG et IgM), Parvovirus B19 (PVB19, anticorps spécifiques IgG et IgM), cytomégalovirus (CMV, anticorps spécifiques IgG et IgM), *Chlamydia trachomatis* (CT, anticorps spécifiques IgG et IgA), *Chlamydia pneumoniae* (CP, anticorps spécifiques IgG et IgA), *Mycoplasma pneumoniae* (MP, anticorps spécifiques IgG et IgM), Adénovirus (ADV, anticorps spécifiques IgG et IgM) et un test d'anticorps spécifiques IgA pour les entérovirus. Les seuils de séropositivité pris en compte sont ceux de la documentation du fabricant des réactifs. Enfin pour un patient (observation n° 5) le dosage de la troponine I a été fait à l'admission et 48 heures plus tard à des fins diagnostiques en raison d'une douleur thoracique étendue et persistante.

RÉSULTATS

Du 01/07/04 au 30/07/05 huit patients ont été inclus dans l'étude. Le sex ratio est de 3/1. Les âges extrêmes sont de 17 mois à 30 ans. Le détail des renseignements cliniques figure dans le tableau II. Quatre malades sont décédés durant l'étude : un garçon de 15 ans (n° 1) est mort subitement 90 jours après l'entrée dans l'étude, un autre (n° 6), âgé de 17

Tableau III - Résultats sérologiques. (Les résultats positifs sont soulignés).

Observations Tubes (n°)	1 1-2	2 3-4	3 5-6	4 7-8	5 9-10	6 11-12	7 13-14	8 15-16
ASLO UA/ml	200-400	100-100	150-150	150-150	200-200	100-100	200-200	100-150
ASDO UA/ml	150-400	100-100	400-800	200-200	300-300	100-100	100-100	100-100
VIH Architect Ag/Ab	N-N	<u>700-714</u>	N-N	N-N	N-N	N-N	1.92-N	N-N
VIH Tetra	N-N	<u>19-20</u>	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N
EBV								
VCA IgG	2.1-2.2	P-P	2.9-2.8	2.8-2.8	2.8-2.3	N-N	2.3-2.1	P-P
EBNA IgG	2.6-2.4	4.1-4.5	1.8-1.9	0.5-0.5	2.7-2.3	N-N	5.9-5.7	6.2-7.1
VCA IgM	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N
Parvovirus B19								
IgG	P-P	L-L	2.2-1.9	L-L	<u>2.8-2.3</u>	N-N	4.7-4.9	4.8-5.3
IgM	N-N	N-N	N-N	N-N	<u>1.5-N</u>	N-N	N-N	N-N
Recherche du génome CMV								
IgG UA/ml	P-P	P-P	25-25	104-146	24-25	91-82	62-88	190-214
IgM	L-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N
<i>Chlamydia trachomatis</i>								
IgG	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	<u>N-N</u>	1.9-1.9
IgA	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	N-N	<u>1.4-1.3</u>	N-N
<i>Chlamydia pneumoniae</i>								
IgG	<u>2.4-2.1</u>	N-N	N-N	N-N	<u>3.9-3.8</u>	N-N	N-N	1.4-1.6
IgA	<u>1.3-1.1</u>	N-N	N-N	N-N	<u>2.4-2.1</u>	N-N	N-N	N-N
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>								
IgG	N-N	N-N	<u>61-56</u>	P-P	L-L	N-N	L-L	<u>52-60</u>
IgM	N-N	N-N	<u>2-2</u>	N-N	N-N	N-N	N-N	<u>1.34-1.57</u>
Adénovirus								
IgG	P-P	P-P	P-P	P-P	P-P	P-P	P-P	P-P
IgM	<u>1.2-N</u>	N-N	L-L	N-N	N-N	N-N	<u>2.0-1.9</u>	<u>1.0-1.3</u>
Entérovirus								
IgA	<u>1.6-1.4</u>	<u>2.6-2.7</u>	N-N	<u>1.5-1.7</u>	N-N	N- <u>1.2</u>	L-L	N-N

P = positif, N = négatif, L = limite de positivité. Les résultats soulignés sont tous positifs.

ASLO = antistreptolysines O, ASDO = antistreptodornases, VIH = virus de l'immunodéficience humaine, EBV = virus d'Ebstein-Barr, CMV = cytomegalovirus

mois, est décédé au 4^e mois, d'un bloc auriculo-ventriculaire complet, un troisième (n° 7), homme de 25 ans, est mort subitement au 14^e jour, avec un thrombus intraventriculaire gauche diagnostiqué par échocardiographie, enfin un quatrième est décédé à 6 mois dans un tableau d'insuffisance cardiaque réfractaire lié à une cardiomyopathie dilatée. Aucune étude autopsique des patients décédés n'a été faite. Un aspect de guérison complète (examens clinique et échocardiographique normaux) a été constaté chez 2 patients (n° 3 et 5). Pour le patient n° 5, le diagnostic de « myocardite fulminante » a été retenu en raison du début très brutal, du contexte fébrile, de l'élévation importante, très précoce (406 ng/ml) et fugace de la troponine I sans signe ECG d'infarctus myocardique, de l'absence de cardiomégalie franche (rapport cardio-thoracique à 0,47) et d'une dysfonction ventriculaire évidente en échographie avec altération de la fraction d'éjection (50%). Pour 2 autres (n° 2, 4), le tableau clinique lors du dernier contrôle était celui d'une cardiomyopathie dilatée (CMD). Pour tous les patients, les sérologies ont été réalisées le jour de l'inclusion (J-0) et quinze jours plus tard (J-15).

Les résultats détaillés des tests sérologiques figurent dans le tableau III. Une sérologie de l'infection à VIH est positive (observation n° 2), par deux réactifs différents, confirmée par le test de Western Blot (VIH-1). Cette patiente a en outre des anticorps IgA anti-entérovirus. Pour le CMV et l'EBV les anticorps IgG spécifiques sont présents chez tous les patients et les IgM absentes chez tous. Pour le Parvovirus B19 (PVB19), en IgG le patient âgé de 17 mois (observation n° 6) est négatif, 2 patients ont des valeurs limites, 4 sont positifs ; en IgM un seul est positif (observation n° 5). Ce patient est également positif en IgG et IgA pour CP. Pour CT, 2 sérologies IgA à 15 jours d'intervalle sont positives chez le patient n° 7 alors qu'il est dépourvu d'anticorps IgG. Pour CP, la recherche d'anticorps spécifiques IgG est franchement positive chez 3 patients (n° 1, 5, 8), alors que deux seulement (n° 1 et 5) possèdent des anticorps spécifiques de type IgA. Pour MP 3 patients ont des anticorps spécifiques IgG à J-0 et J-15 dont 2 ont en outre des anticorps IgM. Pour les ADV tous les patients sont positifs en IgG, 3 ont des anticorps spécifiques de type IgM (cas 1, 7 et 8), 1 est limite (cas 3). Pour

Tableau IV - Classification anatomo-clinique des myocardites. D'après Lieberman *et al.* (8).

	Fulminante	Aiguë	Chronique active	Chronique persistante
Début clinique	Identifiable	Non identifiable	Non identifiable	Non identifiable
Tableau initial	Choc cardiogénique Dysfonction VG sévère	Insuffisance cardiaque congestive et/ou dysfonction VG	Insuffisance cardiaque congestive et/ou dysfonction VG	Fonction VG normale
BEM initiale	Foyers multiples	Myocardite active ou limite de myocardite active	Myocardite active ou limite	Myocardite active ou limite
Histoire clinique naturelle	Guérison complète ou décès	Guérison incomplète ou CMD	CMD	Pas de signe clinique Fonction VG normale
Évolution histologique naturelle	Résolution complète	Résolution complète ou myocardite active	Stabilité ou myocardite résolutive Fibrose, cellules géantes	Stabilité ou myocardite résolutive

CMD : cardiomyopathie dilatée, VG : ventricule gauche, BEM : biopsie endomyocardique.

les entérovirus 4 patients (cas 1, 2, 4 et 6) ont des anticorps spécifiques de type IgA, 1 (cas 7) une valeur limite. Enfin les tests d'infection streptococcique récente (ASLO et ASDO) sont négatifs chez tous les patients.

DISCUSSION

L'impossibilité actuelle d'établir le diagnostic de myocardite sur des bases anatomo-cliniques en Afrique de l'Ouest explique sans doute l'absence de travaux référencés dans la base MEDLINE. Pourtant cette pathologie est présente si l'on se réfère à certains tableaux cliniques, chez des sujets jeunes jusque-là en bonne santé, associant état fébrile aigu et signes d'atteinte cardiaque, avec dysfonction ventriculaire gauche prouvée par échocardiographie. Cette dernière technique d'investigation étant disponible dans plusieurs centres depuis quelques années, il est donc possible de faire référence aux corrélations connues pour poser un diagnostic de « dysfonction ventriculaire aiguë fébrile » (DVAF) sur la base des signes cliniques et échographiques plutôt que de « myocardite aiguë sévère ». En effet, ce dernier diagnostic exige un critère histologique et par conséquent la réalisation d'une biopsie endomyocardique. Pour cette étude nous avons utilisé la classification des myocardites proposée par Lieberman *et al.* (8) qui sépare les myocardites suivant qu'elles sont « fulminantes », « aiguës », « chroniques actives » et « chroniques persistantes » (Tableau IV). Nos observations correspondent soit à une « myocardite fulminante » (observation n° 5) soit à une « myocardite aiguë » (observations n° 1 à 4 et 6 à 8). Le diagnostic de « myocardite fulminante » repose sur l'ensemble des signes cliniques, biologiques et échographiques indiqués ci-dessus dans les résultats. La récupération complète en quelques semaines est un argument supplémentaire pour un tel diagnostic, même si l'évolution la plus fréquente est le décès. Pour les 7 autres patients c'est le diagnostic probable de « myocardite aiguë » qui a été retenu sur la base d'un début clinique rapide mais

non brutal, du contexte fébrile aigu, de signes cliniques cardiaques récents en l'absence d'antécédent connu et la mise en évidence d'une cardiomégalie et d'une dysfonction ventriculaire gauche avec abaissement de la fraction d'éjection (25 à 55%). Le décès de 4 patients est compatible avec le diagnostic : patient n° 1 mort subitement, le patient n° 6 décédé d'un bloc auriculo-ventriculaire complet qui n'a pu être appareillé (enfant de 17 mois), un troisième (n° 7) décédé brutalement dont le cœur était fortement dilaté, la fraction d'éjection très abaissée (26%) et le ventricule gauche occupé par un volumineux thrombus apical, enfin un quatrième (n° 8) décédé dans un tableau d'insuffisance cardiaque réfractaire et de cardiomyopathie dilatée.

Notre enquête sérologique fait appel à des méthodes de diagnostic validées depuis longtemps sous forme de détection d'anticorps spécifiques de types IgG, IgM et IgA (9-14). Tous nos patients ont été prélevés 2 fois, à 15 jours d'intervalle afin de connaître l'évolution des éventuelles séropositivités et ainsi d'identifier à coup sûr une séroconversion contemporaine des 15 premiers jours d'évolution clinique de la maladie. Pour des raisons financières, nous n'avons pas pu réaliser la recherche de tous les anticorps de tous les virus signalés dans la littérature comme susceptibles d'être responsables de myocardite. Nous avons choisi le couple d'anticorps spécifiques IgG+IgM pour l'EBV, le PVB19, le CMV, MP et les ADV. Pour les *Chlamydiae* (CT et CP) nous avons préféré le couple IgG+IgA car nous savons par expérience que la mise en évidence des IgM est exceptionnelle dans ces infections (15). Enfin, pour les entérovirus, nous nous sommes limités aux anticorps spécifiques IgA car la présence d'IgG est extrêmement commune en Afrique (16) à l'inverse d'IgM présentes durant un intervalle de temps très court et difficiles à identifier.

Nos résultats permettent d'évoquer la responsabilité possible de plusieurs agents infectieux et ainsi d'ouvrir des pistes pour des recherches ultérieures et d'envisager parfois des actions curatives, voire préventives. Chez 5 patients (n° 1, 2, 5, 7 et 8) l'hypothèse d'une co-infection, c'est-à-dire de

la coexistence synchrone de 2 infections aiguës, voir 3 (cas 1) chez un même patient au moment du déclenchement clinique du syndrome DVAF, doit être envisagée. L'observation n° 5 est remarquable de ce point de vue : au tableau clinique de « myocardite fulminante » correspond une primo-infection à PVB19 (IgG fortement positive à J-0 et J-15 avec IgM positive à J-0 et négative à J-15) et les signes sérologiques d'une infection évolutive à *Chlamydia pneumoniae* (IgG et IgA fortement positives à J-0 et J-15). Si plusieurs cas de myocardites à PVB19, dont certaines fulminantes, ont été rapportés ces dernières années (17-25), un seul cas de co-infection PVB19-CP est signalé à notre connaissance, identifié par mise en évidence des séquences génomiques PVB19-CP dans le myocarde prélevé par BEM, alors que les sérologies étaient négatives (26). L'hypothèse d'une telle co-infection PVB19-CP responsable d'une forme fulminante de myocardite est intéressante car le PVB19 ne peut se répliquer qu'en présence d'un autre virus ou d'une synthèse active d'ADN dans les cellules parasitées (9). Cette particularité permettrait d'expliquer la rareté de cette pathologie myocardique eu égard à la fréquence de l'infection par PVB19. En effet 4/8 des patients de notre étude ont des anticorps spécifiques IgG anti-PVB19 et ont donc été infectés à un moment, inconnu, de leur vie. Un autre cas de myocardite fulminante, lié cette fois à une co-infection PVB19-virus herpétique (HHV6, « Human Herpes Virus 6 »), a été rapporté en 2001 (23).

L'observation n° 1, dont le tableau clinique sévère (NYHA IV et FEVG à 30%) s'est conclu par une mort subite, correspond également à une co-infection mettant en cause 3 agents infectieux : CT-entérovirus-adénovirus, éventualité non signalée à notre connaissance dans la littérature.

L'observation n° 2 est celle d'une myocardite d'allure aiguë ayant évolué en quelques semaines vers un tableau de cardiomyopathie dilatée (CMD) chez une patiente de 30 ans, découverte, à l'occasion de cette pathologie, co-infectée par VIH-entérovirus. Si myocardite et CMD sont signalées dans les complications cardiovasculaires de l'infection VIH, ce type de co-infection ne semble pas avoir retenu l'attention (27).

Le diagnostic sérologique du cas n° 8 ressemble au cas n° 3, c'est-à-dire celui d'une primo-infection à *Mycoplasma pneumoniae* mais associé à une primo-infection à adénovirus, avec une évolution bien moins favorable vers un tableau de CMD de pronostic fatal.

Pour les autres observations (3, 4 et 6) un seul agent infectieux est identifié. Le cas n° 3 était fortement positif à *Mycoplasma pneumoniae*, avec un tableau clinique initial sévère (NYHA IV, FEVG à 38%). Il a néanmoins guéri cliniquement avec récupération d'une fonction ventriculaire apparemment normale. Une évolution aussi simple semble rare (28). Le cas n° 4 est celui d'une myocardite d'allure aiguë évoluant d'emblée vers un tableau de CMD, dans un contexte d'infection à entérovirus. Il s'agit là d'un cas classique puisque les infections à entérovirus ont été mises en cause depuis plus de 20 ans dans les myocardites aiguës (1). Mais elles sont soupçonnées depuis quelques années de pouvoir induire une évolution chronique en altérant durablement

la fonction ventriculaire gauche. La recherche du génome viral par BEM est alors fréquemment positive (29, 30). Le cas n° 6 est d'interprétation plus difficile : cet enfant de 17 mois est mort des suites d'un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) complet, permanent, installé précocement après la constitution d'un tableau clinique de DVAF : tous les tests sérologiques IgM et IgA sont restés négatifs aux 2 prélèvements sauf sur le deuxième échantillon sanguin pour les IgA anti-entérovirus, faisant évoquer le rôle de ces agents infectieux dont on sait qu'ils peuvent provoquer, par le biais d'une myocardite, un BAV (31).

Le cas n° 7 est déroutant : chez un homme de 25 ans, au décours d'une DVAF se constitue rapidement un tableau de CMD avec dilatation ventriculaire gauche importante et thrombus intraventriculaire suivi de mort subite au cours même de l'hospitalisation. La sérologie IgA de CT est indiscutablement positive sur les 2 prélèvements mais contraste avec l'absence d'IgG. Par ailleurs la sérologie IgG et IgA de CP est négative excluant une réaction croisée CT-CP. Enfin ce même patient est franchement positif, sur les 2 prélèvements, aussi bien en IgG qu'en IgM, pour les adénovirus. Une seule publication relate le cas d'une CMD associée à une infection à CT (32). Nous n'en avons pas trouvé sur la co-infection CT-adénovirus.

CONCLUSION

En 2006, en dépit de l'absence de critères histologiques, il paraît possible de diagnostiquer en Afrique de l'Ouest des syndromes de DVAF pour lesquels des étiologies virales sont envisageables. Les causes suspectées dans cette étude ne sont pas différentes de celles signalées dans des séries de la littérature où un critère histologique de myocardite a été obtenu. En dehors des entérovirus, dont la responsabilité est soupçonnée ou connue depuis longtemps, il faut signaler la présence de germes théoriquement accessibles à des traitements antibiotiques, tels *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*, mis en cause une fois sur deux dans cette courte série de 8 observations. Le deuxième fait remarquable est celle de la « myocardite fulminante » où la responsabilité d'une co-infection PVB19-CP est pressentie, invitant à un traitement antibiotique précoce (macrolides), même si l'atteinte myocardique ne relève pas directement du processus infectieux (processus immunologique) ; c'est aussi peut-être une interprétation nouvelle du tableau suraigu : double agression des cellules myocardiques mimant ainsi le schéma décrit pour les hépatites fulminantes : co-infection par virus hépatite B-hépatite D (33). Enfin il faut souligner l'incidence particulièrement élevée des co-infections à 2 agents puisqu'elle concerne 5/8 patients avec le cas particulier d'une triple co-infection (CP-entérovirus-ADV). Cette « coopération microbiologique » est peut-être une clé pour comprendre les myocardites aiguës d'expression clinique sévère.

Remerciements. Nous remercions le Docteur M. Bocary Diarra pour son aide.

RÉFÉRENCES

- 1 - Magnani JW, Dec GW. Myocarditis. current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006 ; 113 : 876-90.
- 2 - Gravanis MB, Sternby NH. Incidence of myocarditis. A 10-year autopsy study from Malmö, Sweden. *Arch Pathol Lab Med* 1991 ; 115 : 390-2.
- 3 - See DM, Tilles JG. Viral myocarditis. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 951-6.
- 4 - Friman G, Fohlman J. The epidemiology of viral heart disease. *Scand J Infect Dis Suppl* 1993 ; 88 : 7-10.
- 5 - Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Padosch SA, Haag C, Kandolf R *et al*. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: a prospective postmortem study. *Pediatr Res* 2004 ; 55 : 947-52.
- 6 - Kuhn H, Lawrenz T, Beer G. Indication for myocardial biopsy in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Med Klin* 2005 ; 100 : 553-61.
- 7 - Fornes P, Lecomte D. Pathology of sudden death during recreational sports activity: an autopsy study of 31 cases. *Am J Forensic Med Pathol* 2003 ; 24 : 9-16.
- 8 - Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 1617-26.
- 9 - Collier L, Oxford J. In « Virologie humaine », Flammarion Médecine-Sciences, 1 vol, Paris, 2000, pages 101 et 248.
- 10 - Chen MY, Lee KL, Hung CC. Immunoglobulin M and G immunoblots in the diagnosis of parvovirus B19 infection. *J Formos Med Assoc* 2000 ; 99 : 24-32.
- 11 - Gallinella G, Zuffi E, Gentilomi G, Manaresi E, Venturoli S, Bonvicini F *et al*. Relevance of B19 markers in serum samples for a diagnosis of parvovirus B19-correlated diseases. *J Med Virol* 2003 ; 71 : 135-9.
- 12 - Doyle S, Corcoran A. The immune response to parvovirus B19 exposure in previously seronegative and seropositive individuals. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 154-8.
- 13 - Vikerfors T, Brodin G, Grandien M, Hirschberg L, Krook A, Pettersson CA. Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections : a clinical evaluation. *Scand J Infect Dis* 1988 ; 20 : 601-10.
- 14 - Muir P, Singh NB, Banatvala JE. Enterovirus-specific serum IgA antibody responses in patients with acute infections, chronic cardiac disease, and recently diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *J Med Virol* 1990 ; 32 : 236-42.
- 15 - Cénac A, Djibo A, Chaigneau C, Degbey H, Sueur JM, Orfila J. *Chlamydia pneumoniae* et infections respiratoires aiguës chez l'enfant nourri au sein. Etude sérologique simultanée mère-enfant à Niamey (Niger). *Sante* 2002 ; 12 : 217-21.
- 16 - Cénac A, Gaultier Y, Devillechabrolle A, Moulia R. Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1988 ; 2 : 968-69.
- 17 - Zack F, Klingel K, Kandolf R, Wegener R. Sudden cardiac death in a 5-year-old girl associated with parvovirus B19 infection. *Forensic Sci Int* 2005 ; 155 : 13-7.
- 18 - Munro K, Croxson MC, Thomas S, Wilson NJ. Three cases of myocarditis in childhood associated with human parvovirus (B19 virus). *Pediatr Cardiol* 2003 ; 24 : 473-5.
- 19 - Lamparter S, Schoppet M, Pankuweit S, Maisch B. Acute parvovirus B19 infection associated with myocarditis in an immunocompetent adult. *Hum Pathol* 2003 ; 34 : 725-8.
- 20 - Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock CT, Baba HA, Sauter M *et al*. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol* 2003 ; 34 : 92-5.
- 21 - Murry CE, Jerome KR, Reichenbach DD. Fatal parvovirus myocarditis in a 5-year-old girl. *Hum Pathol* 2001 ; 32 : 342-5.
- 22 - Papadogiannakis N, Tolfvenstam T, Fischler B, Norbeck O, Broliden K. Active, fulminant, lethal myocarditis associated with parvovirus B19 infection in an infant. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 1027-31.
- 23 - Rohayem J, Dinger J, Fischer R, Klingel K, Kandolf R, Rethwilm A. Fatal myocarditis associated with acute parvovirus B19 and human herpes virus coinfection. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 4585-7.
- 24 - Nigro G, Bastianon V, Colloridi V, Ventriglia F, Gallo P, D'Amati G *et al*. Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: report of 3 cases and review. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 65-9.
- 25 - Orth T, Herr W, Spahn T, Voigtlander T, Michel D, Mertens T *et al*. Human parvovirus B19 infection associated with severe acute perimyocarditis in a 34-year-old man. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 524-5.
- 26 - Poelzl G, Frick M, Antretter H, Hoefler D, Hoermann C, Schweigmann U *et al*. Interventional and medical treatment of acute heart failure due to inflammation : four cases. *Herz* 2006 ; 31 : 761-6.
- 27 - Magula NP, Mayosi BM. Cardiac involvement in HIV-infected people living in Africa: a review. *Cardiovasc J S Afr* 2003 ; 14 : 231-7.
- 28 - Paz A, Potasman I. Mycoplasma-associated carditis. Case reports and review. *Cardiology* 2002 ; 97 : 83-8.
- 29 - Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, *et al*. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005 ; 112 : 1965-70.
- 30 - Spotnitz MD, Lesch M. Idiopathic dilated cardiomyopathy as a late complication of healed viral (Coxsackie B virus) myocarditis: historical analysis, review of the literature, and a postulated unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 2006 ; 49 : 42-57.
- 31 - Mahoney LT, Marvin WJ Jr, Atkins DL, Clark EB, Lauer RM. Pacemaker management for acute onset of heart block in childhood. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 207-11.
- 32 - Odeh M, Oliven A, Rauchfleisch S, Bassan H. Dilated cardiomyopathy associated with *Chlamydia trachomatis* infection. *J Intern Med* 1991 ; 229 : 289-91.
- 33 - Lesbordes JL, Ravisse P, Georges AJ, Chevallier P, Pichoud C, Vitvitski L *et al*. Studies on the role of HDV in an outbreak of fulminant hepatitis in Bangui (Central African Republic). *Prog Clin Biol Res* 1987 ; 234 : 451-9.