Sarcoïdoses neurologiques et cardiaques

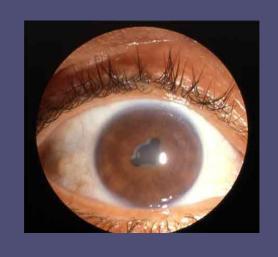
Catherine Chapelon- Abric CHU Pitié- Salpêtrière, Paris Département de médecine Interne et d'Immunologie Clinique

MALADIE BENIGNE

MAIS HANDICAPANTE

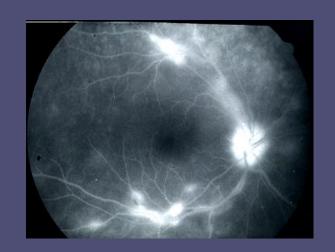












MALADIE BENIGNE

mais MORTELLE

MORTALITE: 5% (2.2 à 28%)

Atteinte respiratoire, cardiaque, neurologique

Gravité supérieure chez les Noirs et les Japonais Gravité supérieure chez les femmes

RISQUE VITAL

Granulomes « mal placés »

Ex: cœur, système nerveux, larynx

Processus granulomateux intense, avec altération de la fonction d'organe Ex: Poumons, neuro, cœur, rein

Formes fibreuses délabrantes Ex: Poumons, cœur

Hyperactivité granulomateuse : Ex hypercalcémie

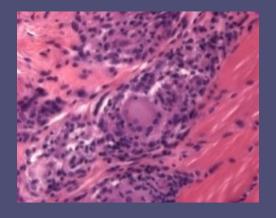
Système nerveux

Méninges

Nerfs crâniens

Système Nerveux Périphérique

> axones myéline petites fibres



Muscle squelettique

Cérébrale

Hémisphères Cervelet Tronc Hypothalamo hypophysaire

Médullaire

moëlle cône terminal queue de cheval

NEUROSARCOIDOSES: 5 à 15% des cas

	Stern 1985	Oksanen 1986	Chapelon 1990	Sharma 1997	Lower 1997	Ferriby 2000	Série 2015
Nb de cas	33	50	35	37	71	70	242
SNC	18%	66%	37%	?	4%	61%	77%
SNP	18%	70%	40%	24%	3%	27%	19%
Méninges	6%	10%	40%	18%	22%	33%	50%
NC	73%	24%	37%	52%	83%	27%	35%
Muscles	12%	10%	27%	8%	0%	16%	9%

ATTEINTE MENINGEE

Infiltration granulomateuse des leptoméninges

ASYMPTOMATIQUE ++++

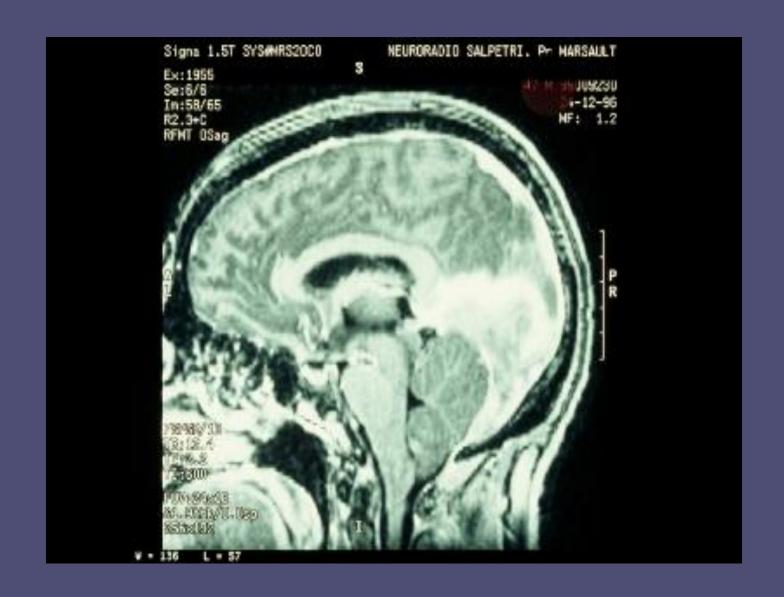
6 à 40% des cas 100% dans les études autopsiques

Hypercellularité lymphocytaire, hyperprotéinorachie, Augmentation polyclonale des gammaglobulines

Élévation de l'ECA

Non spécifique de la neurosarcoïdose Augmentation possible au cours de certaines tumeurs cérébrales, maladie de Behçet, syndrome de Guillain barre

Hypoglycorachie possible



ATTEINTE DU SNC

4 à 66%

TROUBLES PSYCHIQUES ET COGNITIFS

23 à 48% des cas

Agitation, instabilité, léthargie, dépression, euphorie, apathie, troubles mnésiques, acalculie, troubles de la concentration démence, syndrome Korsakovien

institutionnalisation tentative de suicide

TESTS NEUROPSYCHIQUES ++++

SYNROMES TUMORAUX

SUPRATENTORIEL >> INFRATENTORIEL

Σ NEUROENDOCRINIENS

DIABETE INSIPIDE ++++
AMENORRHEE, IMPUISSANCE

HYDROCEPHALIE

ATTEINTE DU NERF OPTIQUE

ATTEINTE MEDULLAIRE

CERVICALE >>> DORSALE >>> LOMBAIRE

* EXPRESSIONS RARES, VOIRE EXCEPTIONNELLES:

Accident vasculaire cérébral, thrombophlébite cérébrale, hypertension intracrânienne, dysautonomie

.......... LEUCOENCEPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE Rôle du JVC ???

* ... ASPECTS TROMPEURS:

de pseudo méningiome, gliome, germinome, tuberculome, métastases ...

IRM

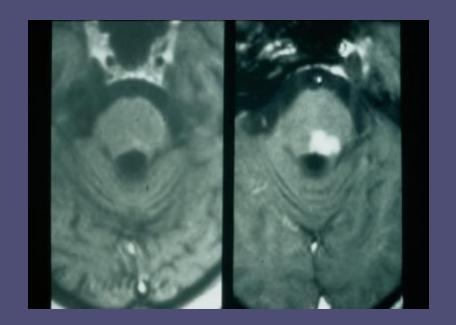
Séquences pondérées T 1 sans et avec gadolinium Atteintes méningée et parenchymateuse

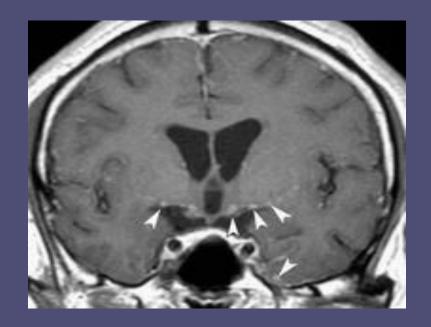
> Séquences pondérées T2 et/ou flair Atteintes de la substance blanche

> > ARM si suspicion de vascularite

Pas de corrélation entre les symptômes et les anomalies IRM initiales mais haute concordance entre l'évolutivité clinique et IRM

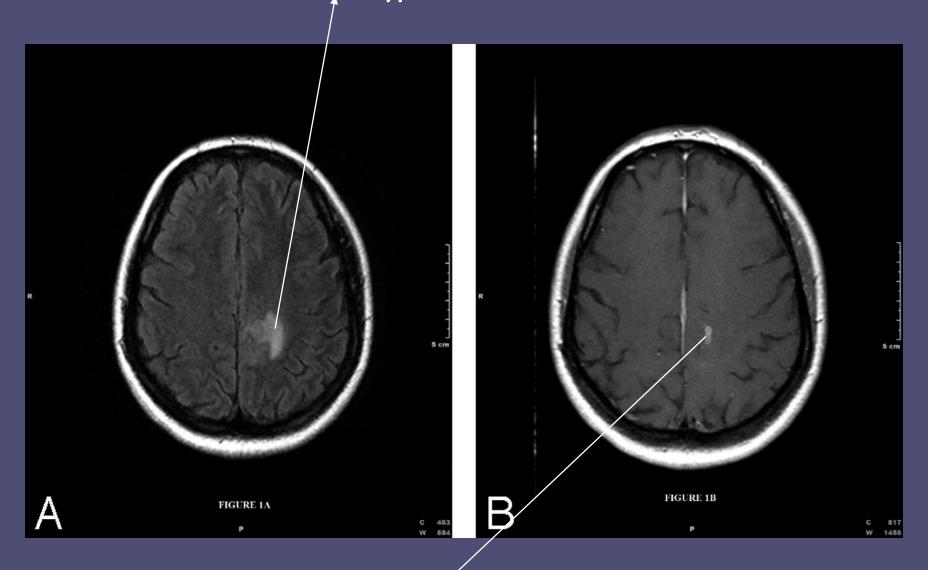
Tout peut se voir







Hyperintensité T1 substance blanche



✓ Prise de contratse gado

Gadolinium +

Atteinte granulomateuse, néoplasique, métastatique ou lymphoproliférative ?? Biopsie stéréotaxique nécessaire

NERFS CRANIENS 24 à 73% des cas de NS

NERF FACIAL 20 à 50%

Paralysie faciale périphérique, récidivante, à bascule

TOUS LES NERFS CRANIENS PEUVENT ETRE LESES

ATTEINTE DU SNP

15 à 40% des cas

NEUROPATHIES SENSITIVO-MOTRICES SYMETRIQUES

MONO MULTINEVRITES: SPE, CUBITAL

FORMES ASYMPTOMATIQUES +++

INTERET DE L'EMG SYSTEMATIQUE

CURIOSITES

Syndrome pseudo Guillain Barre Paraplégie flasque Syndrome de la queue de cheval

ATTEINTE MUSCULAIRE

10 à 23% Plus fréquente chez la femme

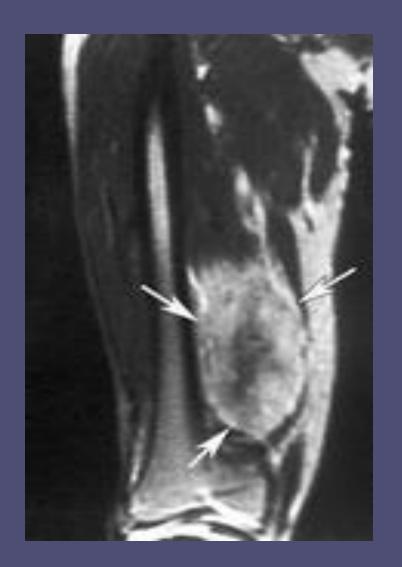
MYOPATHIE PROXIMALE CHRONIQUE LDH, CPK, aldolase normales

FORMES PSEUDOTUMORALES

FORMES ASYMPTOMATIQUES +++
INTERET DE L'EMG SYSTEMATIQUE

ECHO/IRM





BILAN NEUROLOGIQUE

- · BILAN DE LA LOCALISATION SYMPTOMATIQUE
- RECHERCHE D'UNE ATTEINTE INFRACLINIQUE: méningée, SNC, nerfs crâniens, SNP, muscles

PL avec DOSAGE DE L'ECA
PEA PEV PES
DOSAGES HORMONAUX
TESTS NEUROPSYCHIQUES
EEG, EMG

IRM CEREBRALE ET CLICHES MEDULLAIRES

Diagnostics différentiels

Infections	Proliférations tumorales	Autres affections
Tuberculose, mycobactéries, lèpre	Neurolymphomes	Maladies auto-immunes et/ou vascularites
Infections bactériennes (brucellose)	Tumeurs solides: Gliome, méningiomes	Sclérose en plaques
Syphillis	Métastases méningées	Amyloïdose
Mycoses (histoplasmose)		Granulomatose lymphomatoïde
Parasitoses (toxo, helminthes)		Adénome hypophysaire lymphocytique
Maladie de Whipple	Complications des corticoïdes	Maladie de Vogt Koyanagi Harada
Maladie de lyme		Encéphalomyélite aigue démyélinisante

Critères des NS de Zajicek 1999, revus par Sakuta 2006

	Certain	Probable	Possible
Signes cliniques compatible avec NS	+	+	+
Exclusion des autres causes	+	+	+
Histologie positive du système nerveux	+		
Histologie extra neurologique		+	
Critères sarcoïdose: au moins 2 sur 6:Adénopathies, gallium, LBA, ECA, IDR, Ca			+

TRAITEMENT NEUROLOGIQUE

Parfois en urgence Toujours nécessaire, jamais suffisant

PONCTIONS LOMBAIRES ITERATIVES

OPOTHERAPIE SUBSTITUTIVE

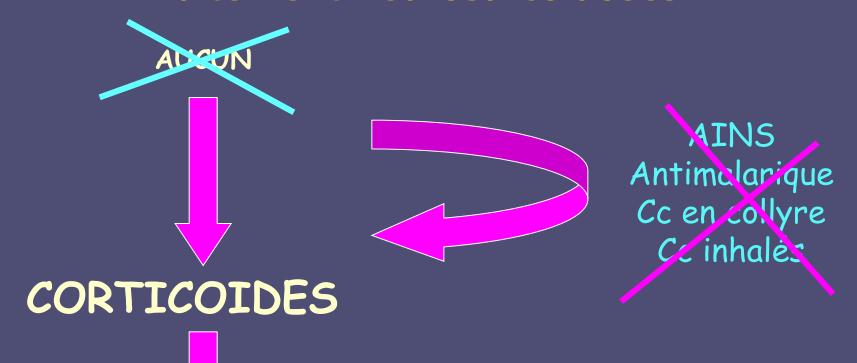
VALVE DE DERIVATION

TRAITEMENT ANTI CONVULSIVANT

TRAITEMENT ANTALGIQUE

TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR

Traitement neurosarcoïdoses



AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS

Methotrexate, cyclophosphamide, cellcept, anti TNF alpha, thalidomide cyclosporine

Etude de 242 patients

Population caucasienne, avec un sex ratio ~ 1

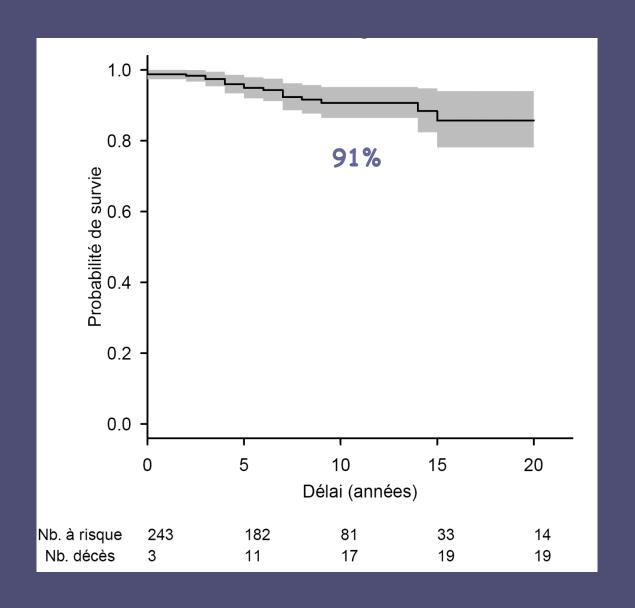
La NS survient dans la majorité des cas pendant la SS

```
Dans les groupes certain et probable
Plus d'atteinte médiastino-pulmonaire (p 0.0001)
Plus d'atteinte ganglionnaire (p 0.002)
Plus d'atteinte cutanée (p 0.005)
Sarcoïdose extra neuro plus sévère ≥ 3 (p < 0.0001)
```

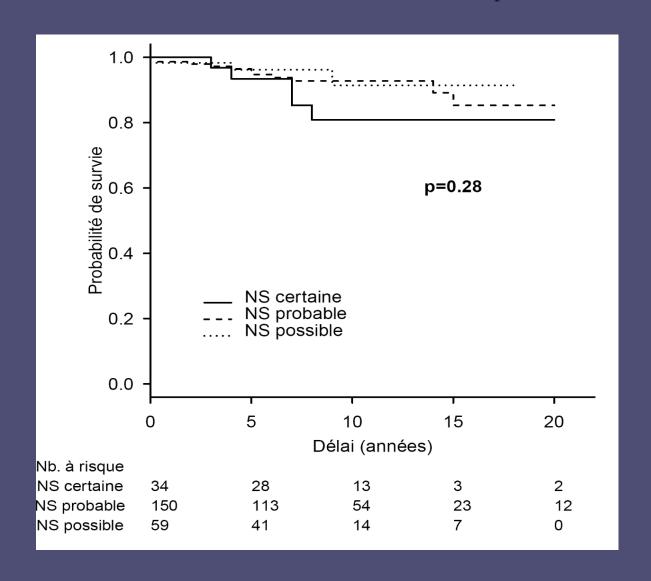
Dans le groupe certain: plus d'atteinte musculaire et SNP

Dans le groupe possible: plus d'atteinte médullaire Plus d'atteinte neuro isolée (p< 0.0001)

Courbe de survie globale



Courbes de survie comparées



SARCOIDOSES CARDIAQUES

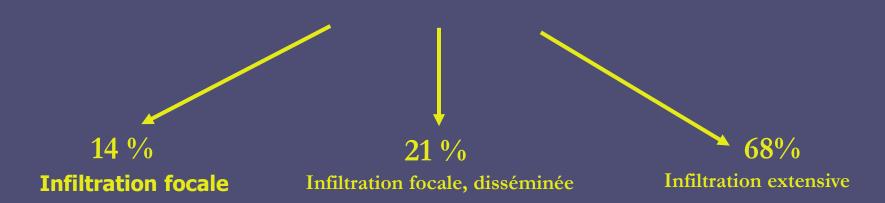
Etudes cliniques: 3 à 17% des cas

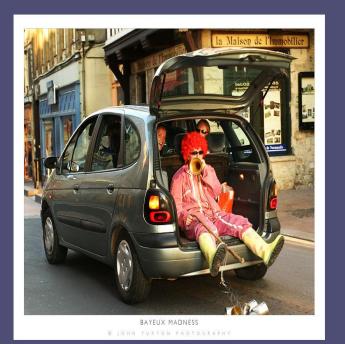
Etudes paracliniques

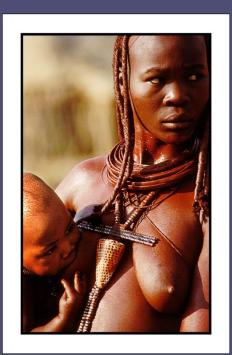
De l'ECG (9%) au Pet (53%)

Etudes autopsiques: 20 à 27% des cas

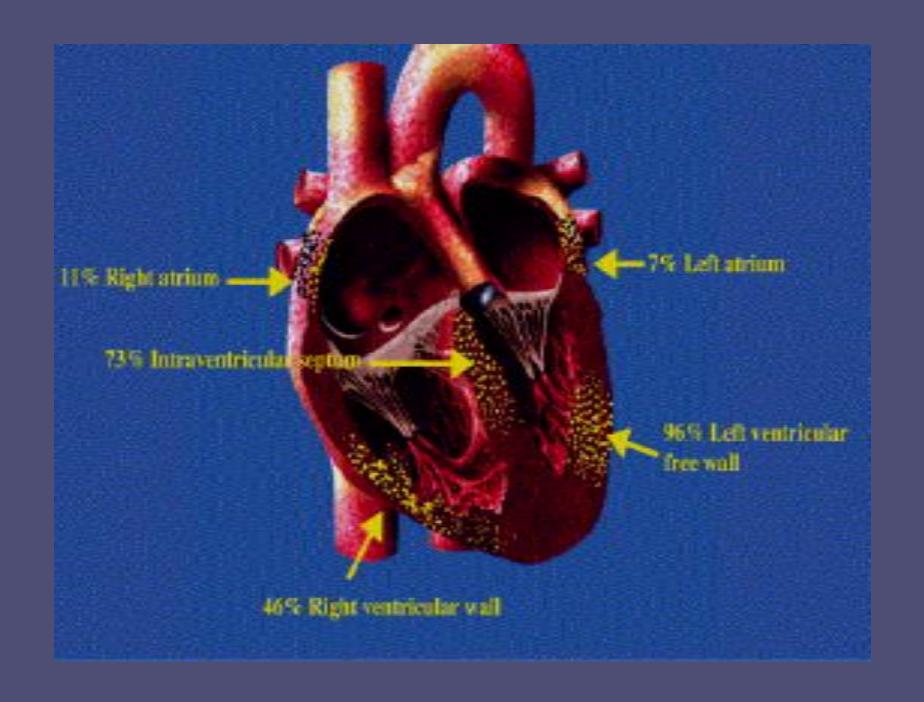
Race: facteur de fréquence et de gravité



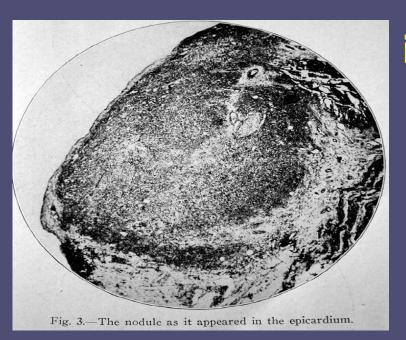








Études microscopiques



infiltration microscopique, diffuse et/ou patchy



Infiltration massive occupant la majorité du myocarde

(granulomes confluents ou fibrose)

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

MORT SUBITE

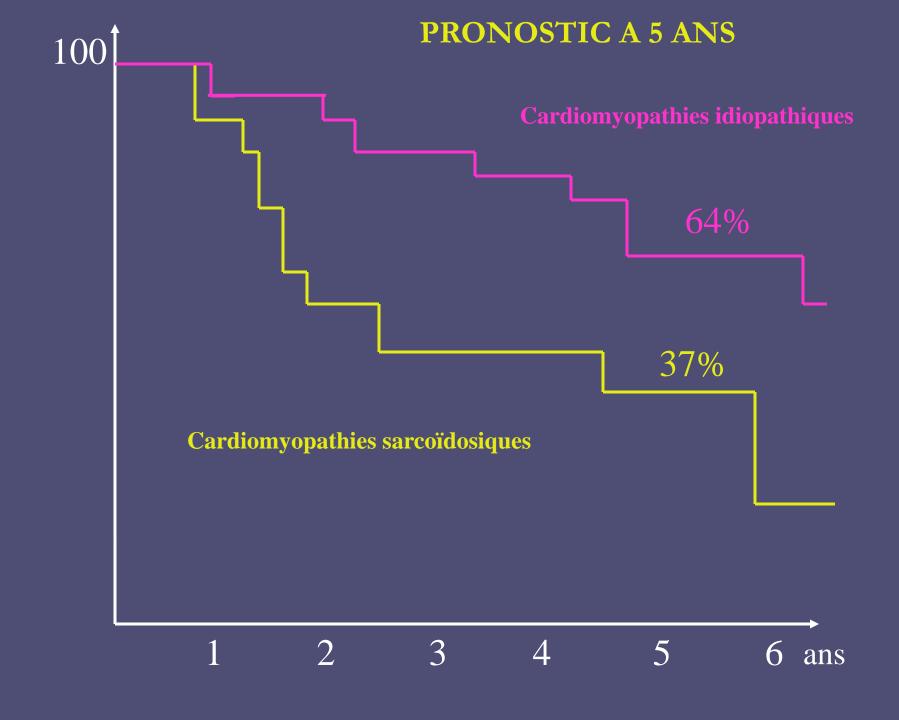
23 à 66% des cas révélatrice dans 17 % des cas

Syncopes, palpitations, lipothymies

Insuffisance cardiaque 5%

Signes révélateurs rares ou exceptionnels

Douleurs pseudo angineuses
Péricardite, tamponade
Accident thrombo - embolique
Anévrisme ventriculaire
Valvulopathie corticosensible
Aspect de DAVD



ECG

Anormal dans 10 à 35% des cas de sarcoïdoses Anormal dans \geq 50% des cas de sarcoïdoses cardiaques

intérêt du Holter ECG +++



La présence de signes cliniques et/ou de signes électriques est le témoin d'une infiltration myocardique massive

TROUBLES DE LA CONDUCTION

TROUBLES DU RYTHME

ANOMALIES DE LA REPOLARISATION

ASPECT DE PSEUDONECROSE

HOLTER ECG

Suzuki:

Si plus de 100 ESV/j sensibilité de 67%

spécificité de 62%

Si ESV du groupe IV de la classification de Lown (doublets et triplets)

sensibilité de 67% spécificité de 80%

EXPLORATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE

CONFIRMATION D'UN TROUBLE DE LA CONDUCTION ET DE SA GRAVITE

*

MISE EN EVIDENCE DE TROUBLES DU RYTHME LORS DES EPREUVES DE STIMULATION

Echocardiographie

Anomalies asymptomatiques: 25 à 75 % des SC

Dilatation, hypokinésie diffuse ou localisée

Amincissement des parois, dysfonction diastolique



EXAMEN

MACHINE DEPENDANT

DOCTEUR DEPENDANT

PATIENT DEPENDANT

EXAMENS ISOTOPIQUES

EXPLORATION DE LA MICROCIRCULATION CORONARIENNE

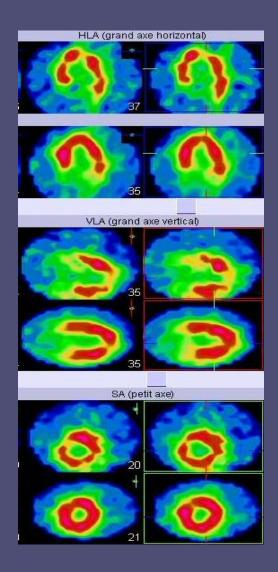
RELARGUAGE DE MEDIATEURS VASOACTIFS PAR LE GRANULOME

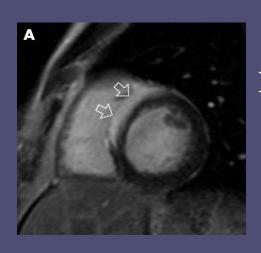
Hypofixation unique ou en mosaïque

- prédominant en antéro-septal
- régressives sous dipyridamole
- et/ou ne s'aggravant pas à l'effort
- Régression des hypofixations actives sous trt
- Réapparition si rechute
- Stabilité en cas de fibrose



Non spécifique, irradiant, onéreux Intérêt qd PM ou un défibrillateur

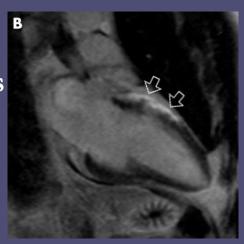




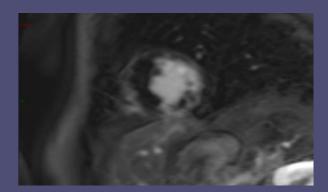
IRM

Hypersignaux intra myocardiques liés a des granulomes confluents

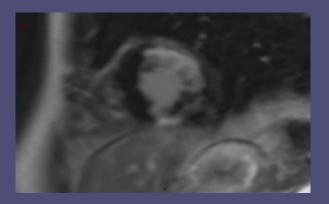
Prédominance des lésions dans la portion basale du septum



Oedeme et inflammation =
hypersignal T1 T2 et au stade précoce de
l'injection de gadolinium



Cicatrice collagène =
PDC tardives de gadolinium
dues à l'absence de myocytes viables



Les prises de contraste sont transmurales, nodulaires ou circonférentielles, sous épicardiques et sous endocardiques

Sano et al (2016) ont démontré une corrélation entre la présence des PDC et

- les signes d'insuffisance cardiaque
- les TV
- la mort subite



Sensibilité 75 à 100% Spécificité > 75%

Contre-indications: pacemaker, défibrillateur

FDG-PET scan

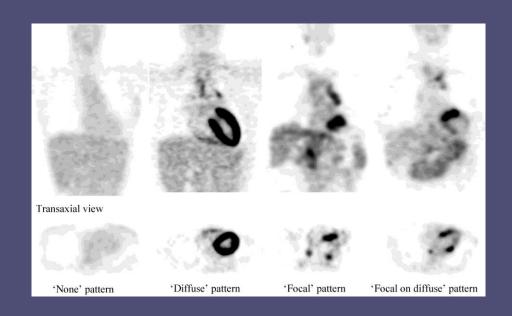
18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography s'accumule dans les macrophages et les lymphocytes activés

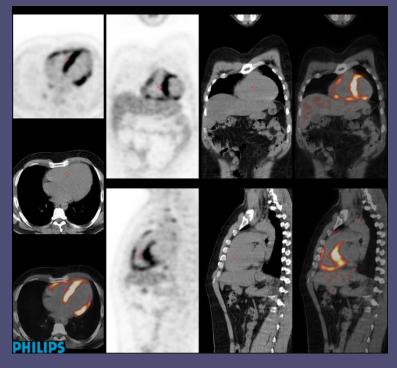
- Étudie les lésions inflammatoires
- Apprécie la diffusion et l'activité de la sarcoidose

Diète spécifique
Strictement à jeun depuis la veille
Aliments interdits la veille au soir: pain, céréales, riz, pates, légumes, fruits, laitages, toute boisson sucrée ou alcoolisée.
Régime hyperprotéique et hyperlipidique

Injection d'héparine pour améliorer la spécificité

FDG Pet scan





Shelke AB, 2017: utile pour monitorer les immunosuppresseurs. La persistance d'un hypermétabolisme cardiaque est corrélée à une évolution péjorative.



Sensibilité 100% Spécificité 97% Glycémie basse difficile à obtenir Pet « décapité » par la corticothérapie

BIOPSIES ENDOMYOCARDIQUES

NEGATIVES ELLES N'ELIMINENT PAS LE DIAGNOSTIC

Disposition en mosaïque Lésions minimes Localisations septales

Elément prédictif : augmentation de la PDTD VD intérêt de l'IRM pour guider le site de prélèvement

Expert consensus recommandations on criteria for diagnosis of cardiac sarcoidosis (2016)

Groupe 1: Diagnostic histologique avec présence de granulomes lors d'une biopsie cardiaque

Groupe 2: Diagnostic clinique

- A- Histologie extracardiaque de sarcoïdose
- B-1 ou plusieurs critères cardiaques présents
- C- Toutes les autres causes ont été raisonnablement éliminées: ischémique, hypertensive, diabétique, valvulaire, infectieuse et la myocardite à cellules géantes

- Réponse favorable de la cardiomyopathie ou du bloc sous corticoïdes et/ ou IS mais pas la TV ?
- FEVG < 40% inexpliquéeet 44% à 35 ans est ce normal ?</p>
- TV spontanée ou induite, inexpliquée et les ESV grade IV ?
- Bloc AV: mobitz II ou III permanent ou paroxystique ?
- Hypermétabolisme « patchy » au PET (compatible...?)
- Prises de contraste tardive à l'IRM (compatibles.... ?)
- Scintigraphie au gallium positive ???

Objectifs du traitement

- Mettre le patient à l'abri de la mort subite
- Faire régresser les symptômes
- Bloquer le processus inflammatoire
- Éviter l'évolution vers la fibrose myocardique irréversible

TRAITEMENTS CARDIOLOGIQUES

INDISPENSABLES, MAIS NON SUFFISANTS

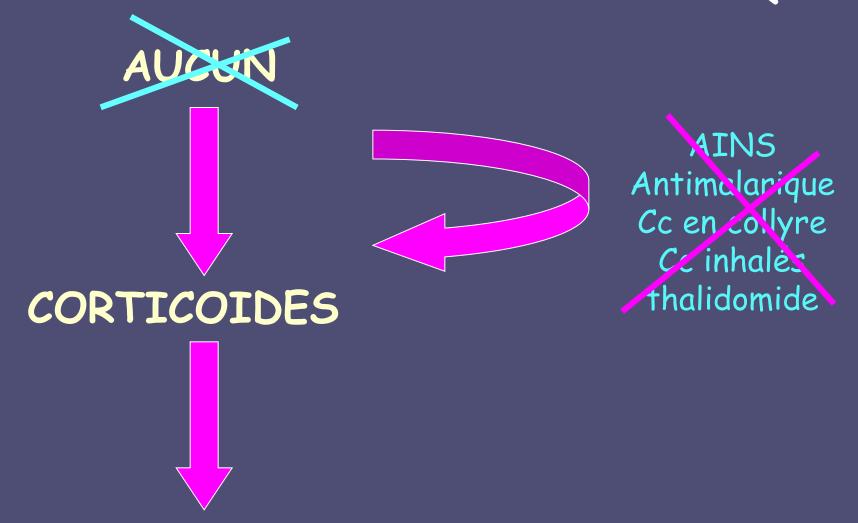
- Diurétiques
- Digitaliques
- Anti-arythmiques
- Béta-bloquants
- **IEC, AA2**
- Inhibiteurs calciques
- Traitement anticoagulant

Pace maker

Défibrillateur

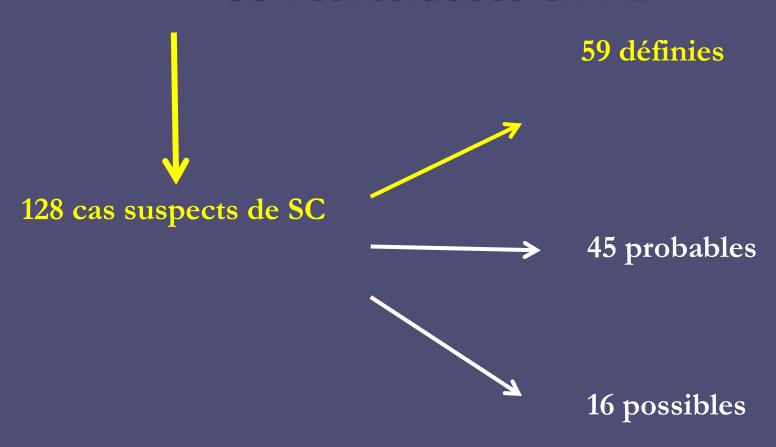
Transplantation cardiaque

TRT DE LA SARCOIDOSE CARDIAQUE



AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS
Methotrexate, cyclophosphamide,thalidomide
cyclosporine, cellcept, anti TNF alpha

534 sarcoïdoses en MI



CARACTERISTIQUES GENERALES: 59 cas

- Sex ratio F/ H: 0,55
- Ethnie

Caucasien/Maghreb54%

Afrique noire/Antilles 42%

Age médian diagnostic: 39 ans

Age médian SC: 42 ans

Pendant ou après S systémique: 90%

Expression extracardiaque sévère: ≥ 3 organes (cœur exclu): 61%

Signes cardiaques

NYHA II, III, IV: 33% Tachycardie: 42%

Malaises, Syncope: 5% Douleurs thoraciques: 5%

Mort subite: 1 cas

Signes électriques: 83%

Tr de la conduction: BAV (15) BBDt (10)

Tr du rythme: Tachycardie sinusale (23 dont 10 isolées); TV

17

Anomalies Scintigraphiques: 84% (47/56)

Anomalies échographiques: 81% des cas

Altération de la fraction d'éjection: 38
Hypokinésie: régionale: 25
Anomalies septales: 12

Troubles de la relaxation VG:

Echos anormaux:

5

Epanchement péricardique:

Dilatation OG:

10

biopsie +

Anomalies IRM: 92% (45/49)

PdC tardives gado: 8

Dysfonction VG: 31

Hypokinésie localisée: 7

PdC péricarde: 3

Echo+ scinti +IRM anormales dans 29/46 (63%)

Ecg + écho+ scinti + IRM: 49%

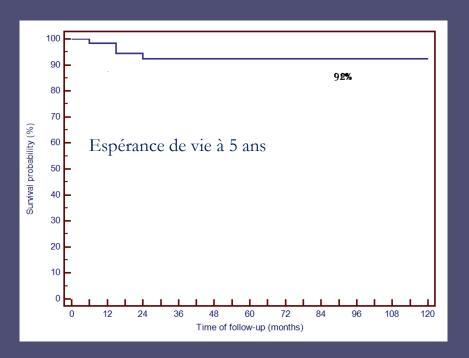
Suivi moyen sarcoïdose
Suivi moyen SC
Durée moyenne de la corticothérapie: 55 mois
Durée moyenne de l'IS: 44 mois

GUERISON /AMELIORATION:		80%
	Corticoïdes seuls (18/24)	75%
	Méthotrexate (11/12)	92%
	Cyclophosphamide (17/20)	85%

RECHUTE 23/59 (39%)
Délai médian 19 mois

Analyse multi variée: race noire, femme

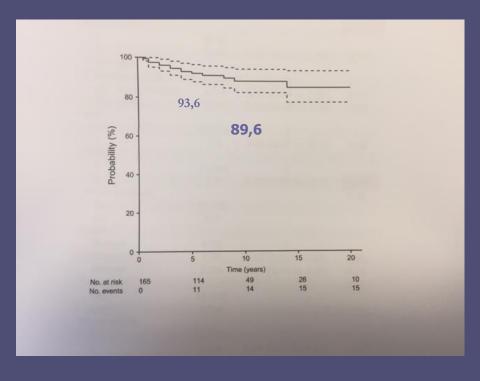
Pace maker: 4 Défibrillateur: 3 Transplantation: 2



59 cas de SC; DECES: 5 cas (9%)

163 SC; médiane de suivi 7 ans 159 Byrnie +

DECES: 13 cas (9%)



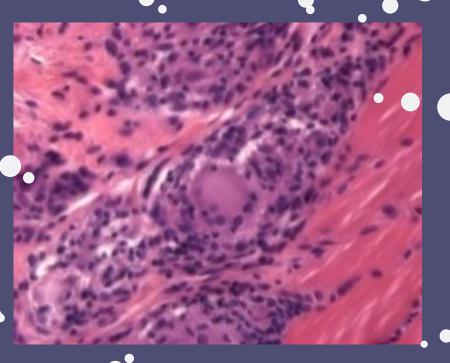
?

Granulomatose multisystémique du sujet jeune Maladie bénigne

Guérison spontanée dans les 24 mois dans 50 à 80% des cas

Réponse thérapeutique Variable d'un individu à l'autre

Traitement suspensif



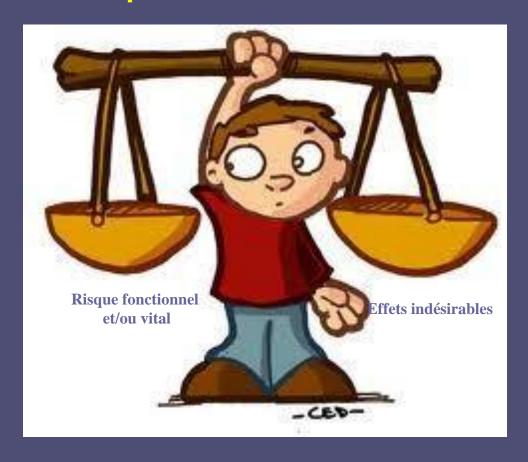
Facteurs pronostiques généraux et généraux et individuels

Évolution imprévisible

Aucun traitement curatif

Mortalité: 5% 2 à 28%

Prise en charge pluridisciplinaire indispensable avec un spécialiste de l'organe et un spécialiste de la sarcoïdose



Sarcoïdoses neuro et cardio: fréquemment associées (plus d'un tiers des patients)

Conclusions

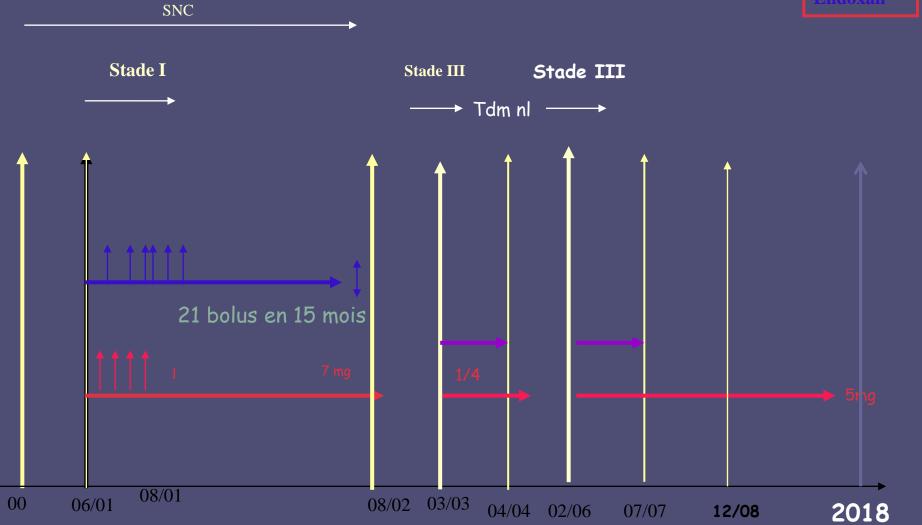
Le choix de l'IS dépend 1- du motif de prescription 2- de l'urgence thérapeutique

Aucun schéma thérapeutique reconnu Risque fonctionnel et/ou vital de la localisation Traitement IS suspensif



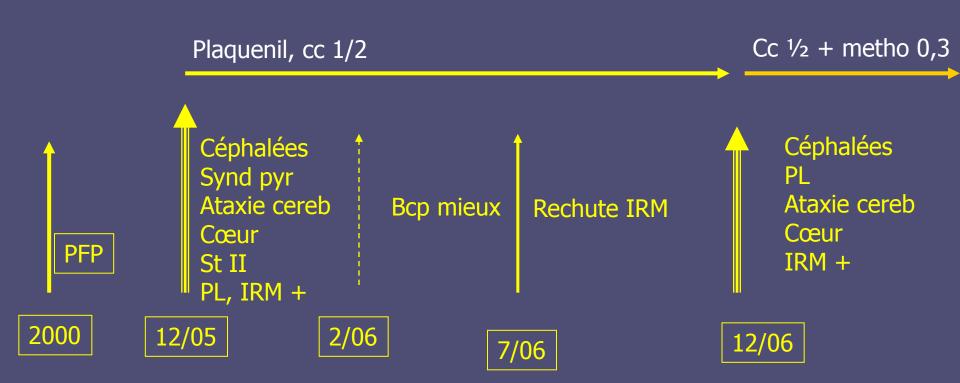
Monsieur X 35 ans, kine

Corticoides
plaquenil
Endoxan

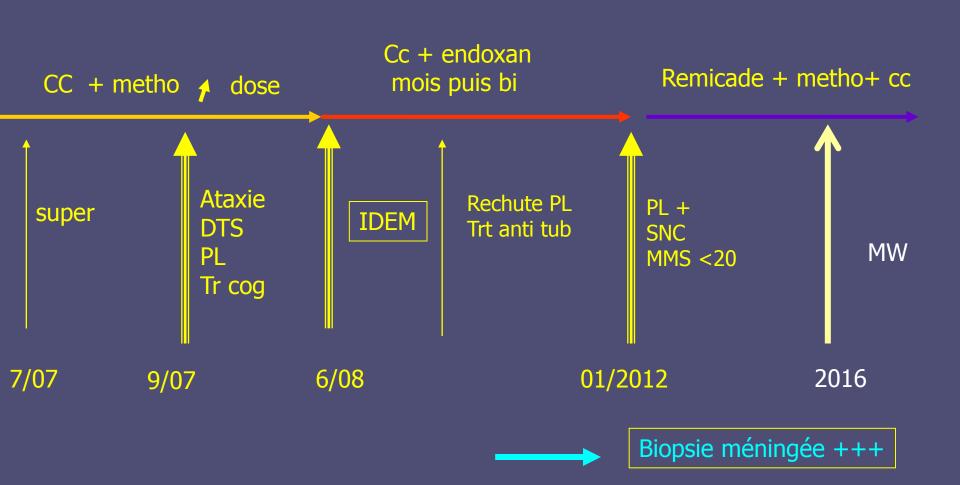




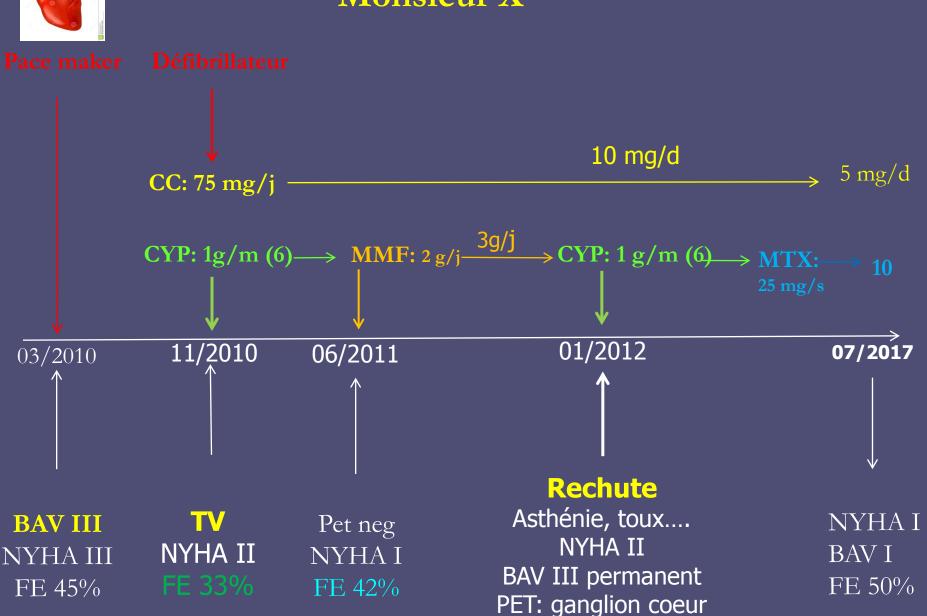
Mr X, antillais, 31 ans, chef d'équipe



Mr X, 31, antillais, chef d'équipe

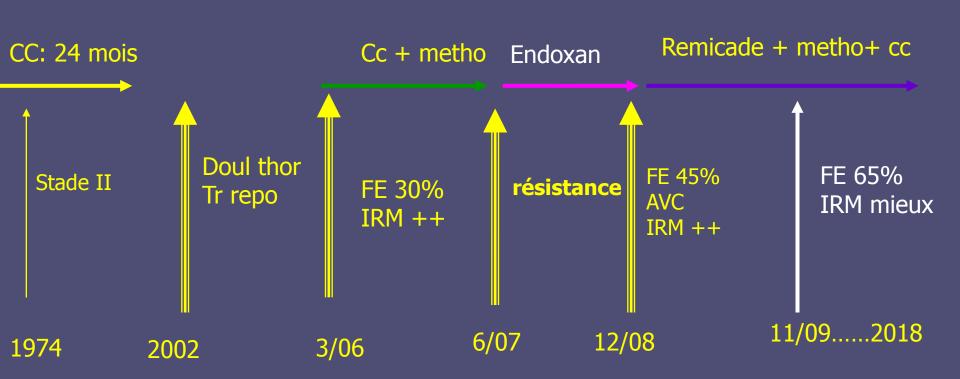


Monsieur X





Mme X., ivoirienne, 23 ans, pharmacienne



Biopsie myocardique non contributive