

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

ANNEE 2014

N°25

**SIDERATION MYOCARDIQUE NEUROGENIQUE  
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES**

**THESE**

Présentée à l'**Université Claude Bernard Lyon 1**

et soutenue publiquement le **27 février 2014**

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

**Emilien BERNARD**

Né le 11 septembre 1984

à Laxou

## FACULTE DE MEDECINE LYON EST

### LISTE DES ENSEIGNANTS 2013/2014

#### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Allouachiche Bernard	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
André-Fouet Xavier	Cardiologie
Argaud Laurent Réanimation	médecine d'urgence
Aubrun Frédéric	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
Badet Lionel	Urologie
Barth Xavier	Chirurgie générale
Bastien Olivier	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
Baverel Gabriel	Physiologie
Berthezene Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand Yves	Pédiatrie
Bessereau Jean-Louis	Biologie cellulaire
Beziat Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Blay Jean-Yves	Cancérologie, radiothérapie
Boillot Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Boussel Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Breton Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Calender Alain	Génétique
Chapet Olivier	Cancérologie, radiothérapie
Chapurlat Roland	Rhumatologie
Chassard Dominique	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
Chatelain Pierre	Pédiatrie
Chevalier Philippe	Cardiologie
Claris Olivier	Pédiatrie
Cochat Pierre	Pédiatrie
Colin Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel Marc	Urologie
Cordier Jean-François	Pneumologie, addictologie
Cottin Vincent	Pneumologie, addictologie
Cotton François	Anatomie
D'Amato Thierry	Psychiatrie d'adultes, addictologie
Dalle Stéphane	Dermato-vénéréologie

Delahaye François	Cardiologie
Denis Philippe	Ophthalmologie
Descotes Jacques	Pharmacologie
Devouassoux Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo Sylvie	Cardiologie
Disant François	Oto-rhino-laryngologie
Douek Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Dubernard Gil	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
Ducerf Christian	Chirurgie digestive
Dumontet Charles	Hématologie, transfusion
Dumortier Jérôme	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
Durieu Isabelle	Médecine interne, gériatrie et biologie du
Edery Charles	Génétique et de la reproduction, gynécologie médicale
Négrier Marie-Sylvie	Cancérologie, radiothérapie
Neyret Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino Marc	Pédiatrie
Nighoghossian Norbert	Neurologie
Ninet Jacques	Médecine interne
Ninet Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize Michel	Physiologie
Perrin Gilles	Neurochirurgie
Peyramond Dominique	Maladie infectieuses, maladies tropicales
Philip Thierry	Cancérologie, radiothérapie
Picot Stéphane	Parasitologie et mycologie
Pignat Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet Gilles	Chirurgie générale
Ponchon Thierry	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
Pugeat Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Raudrant Daniel	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
Raverot Gérard	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Revel Didier	Radiologie et imagerie médicale
Richard Jean-Christophe	Réanimation, médecine d'urgence
Rivoire Michel	Cancérologie, radiothérapie
Rode Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rossetti Yves	Physiologie
Rousson Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Rouvière Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et

Rudigoz René-Charles	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
Ruffion Alain	Urologie
Ryvlin Philippe	Neurologie
Saoud Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Scoazec Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Souquet Jean-Christophe	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
Terra Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes, addictologie
Thivolet-Bejui Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete Caroline	Physiologie
Touraine Jean-Louis	Néphrologie
Truy Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée Bernard	Anatomie
Vandenesch François	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
Vanhems Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic Sandra	Neurologie
Wattel Eric	transfusion
Zoulim Fabien	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Letrilliart Laurent  
Moreau Alain

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Flori Marie  
Zerbib Yves

### **Professeurs émérites**

Bérard Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger Pierre	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
Bozio André	Cardiologie
Chayvialle Jean-Alain	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
Daligand Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz Jean-Pierre	Cancérologie, radiothérapie
Floret Daniel	Pédiatrie
Gharib Claude	Physiologie
Itti Roland	Biophysique et médecine nucléaire

Kopp Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt Jean-Pierre	Anatomie
Petit Paul	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
Rousset Bernard	Biologie cellulaire
Sindou Marc	Neurochirurgie
Tissot Etienne	Chirurgie générale
Trepo Christian	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
Trouillas Paul	Neurologie
Trouillas Jacqueline	Cytologie et histologie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**

Ader Florence	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Barnoud Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Benchaib Mehdi	Biologie et médecine du développement
Bontemps Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca Giampiero	Pharmacologie
Bringuiet Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan Bernard	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
Buzluca Dargaud Yesim	Hématologie, transfusion
Cellier Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat Barbara	Médecine et santé au travail
Charrière Sybil	Nutrition
Chevallier-Queyron Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Collardeau Frachon Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon Grégoire	Immunologie
Davezies Philippe	Médecine et santé au travail
Dubourg Laurence	Physiologie
Duclos Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Escuret Poncin Vanessa	Bactériologie-virologie
Franco-Gillioen Patricia	Physiologie
Germain Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa Aoumeur	Physiologie
Hervieu Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud Sophie	Bactériologie-virologie
Jouvet Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda Marie Nathalie	Immunologie
Lasset Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent Frédéric	Bactériologie-virologie

Le Bars Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lesca Gaëtan	Génétique
Lièvre Michel	Pharmacologie
Maucort Boulch Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et médecine d'urgence
Meyronet David	Anatomie et cytologie pathologiques
Normand Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Peretti Noel	Nutrition
Persat Florence	Parasitologie et mycologie
Phan Alice	Dermato-vénéréologie
Pharaboz-Joly Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton Eric	Cytologie et histologie
Pina-Jomir Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud Muriel	Biostatistiques, informatique médicale
Rheims Sylvain	Neurologie
Rigal Dominique	Hématologie, transfusion
Rimmele Thomas	Anesthésiologie-réanimation
Ritter Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman Sabine	Physiologie
Sappey-Marinier Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Schluth-Bolard Caroline	Génétique
Streichenberger Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Thibault Hélène	Physiologie
Timour-Chah Quadiri	Pharmacologie
Tristan Anne	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
Vasiljevic Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio Eric	Anatomie
Wallon Martine	Parasitologie et mycologie

### **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Farge Thierry  
Figon Sophie

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.



A la mémoire de **Monsieur le Professeur Christian CONFAVREUX**,

disparu bien trop tôt, mais dont le souvenir me guidera

tout au long de ma vie personnelle et professionnelle.

## REMERCIEMENTS

A la présidente du jury,

**A Madame le Professeur Sandra VUKUSIC,**

Je vous remercie profondément de l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse. Plus encore que la qualité extrême de votre enseignement, j'aimerais tout particulièrement vous remercier pour votre profonde honnêteté et pour la compréhension dont vous avez fait part à mon égard.

Aux membres du jury,

**A Monsieur le Docteur Romain MARIGNIER,**

Bien plus qu'un futur collègue, un ami. En plus d'avoir été à l'origine de ce travail de thèse, vous m'avez appris à aimer la neuroimmunologie, même si mon chemin s'en écarte quelque peu. J'espère devenir un aussi bon assistant que vous ne l'avez été avec moi.

**A Monsieur le Professeur Emmanuel BROUSSOLLE,**

Le souvenir de votre accueil chaleureux à Lyon au tout début de mon internat restera éternellement gravé dans ma mémoire. La petite amertume de mon départ de Lorraine avait ainsi disparu grâce à vous.

**A Monsieur le Professeur Stéphane THOBOIS,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre capacité d'écoute et votre rigueur scientifique sont des modèles. C'est un honneur de venir travailler à vos côtés.

**A Hélène,**

Mon amour,

Tu as accepté de quitter Nancy pour me suivre. Je n'ai jamais eu de plus grand cadeau.

**A toute ma famille,**

Merci infiniment à mes parents d'être réunis ce jour. Courage à Elise qui passe l'ECN dans quelques mois. Clément et Camille sont bien entendu également dans mon cœur.

**A tous les médecins séniors, internes ou externes** avec qui j'ai travaillé durant mon internat à l'Hôpital Neurologique, mais aussi à la Croix-rousse, à Lyon-Sud ou à Edouard Herriot. Ma crainte d'en oublier m'empêche de les citer nommément, même si certains comptent particulièrement pour moi.

**A tous les infirmier(e)s, paramédicaux, aides soignant(e)s, brancardiers,**

Parce que votre présence rend notre travail possible,

**Aux patients,**

Avec qui des liens débordant le caractère professionnel se sont parfois créés,

Je dédie cette thèse.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

ANNEE 2014      N°25

**SIDERATION MYOCARDIQUE NEUROGENIQUE  
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES**

**THESE**

Présentée à l'**Université Claude Bernard Lyon 1**

et soutenue publiquement le **27 février 2014**

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

**Emilien BERNARD**

Né le 11 septembre 1984

à Laxou

# TABLE DES MATIERES

<b>Première Partie : Bibliographie.....</b>	<b>3</b>
<b>I – Généralités sur la Sclérose en Plaques et les atteintes du tronc cérébral dans la maladie. ....</b>	<b>4</b>
<b>II – Atteintes cardiaques au cours de la sclérose en plaques .....</b>	<b>5</b>
<b>A - Iatrogènes.....</b>	<b>5</b>
1. Mitoxantrone.....	5
2. Fingolimod .....	6
3. Natalizumab .....	7
<b>B – Atteinte dysautonomique.....</b>	<b>7</b>
<b>C – Dysfonction myocardique transitoire dans la SEP .....</b>	<b>7</b>
<b>D – Œdème pulmonaire neurogénique dans la SEP.....</b>	<b>8</b>
<b>III- Eléments de Neurocardiologie.....</b>	<b>9</b>
<b>A- Mécanismes potentiels expliquant le lien cerveau-cœur.....</b>	<b>10</b>
1. Bases anatomiques.....	10
2. Cardiotoxicité des catécholamines .....	13
3. Causes possibles du déclenchement d'une l'hypersécrétion catécholaminergique .....	13
<b>B - La cardiomyopathie de Tako-Tsubo (CTT) ou syndrome de ballonisation apicale du ventricule gauche.....</b>	<b>14</b>
<b>C - La dysfonctions ventriculaire gauche associée aux hémorragies sous-arachnoïdiennes ou à d'autres atteintes neurologiques, ou sidération myocardique neurogénique (SMN).....</b>	<b>16</b>
1. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA).....	16
2. infarctus cérébraux .....	17
3. Traumatismes crâniens .....	17
4. Epilepsie.....	18
5. Rhombencéphalites infectieuses.....	18
<b>Références.....</b>	<b>19</b>

<b>Deuxième Partie : Article.....</b>	<b>27</b>
Résumé en français.....	29
Abstract.....	30
Introduction.....	31
Report of cases.....	32
Comment.....	43
Conclusion.....	47
References.....	48

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

<b>Schéma</b> : Reconstruction schématique de la portion caudale et rostrale du bulbe.....	12
<b>Figure 1</b> : IRM encéphalique patient 1.....	34
<b>Figure 2</b> : Scintigraphie myocardique 123I-MIBG patient 1.....	35
<b>Figure 3</b> : IRM encéphalique patient 2.....	37
<b>Figure 4</b> : IRM encéphalique patient 3.....	39
<b>Table</b> : reported cases of transient cardiomyopathy in multiple sclerosis patients.....	40-41

# **PREMIERE PARTIE**

## **BIBLIOGRAPHIE**

# Bibliographie

## I – Généralités sur la Sclérose en Plaques et les atteintes du tronc cérébral dans la maladie.

La Sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du cerveau et de la moelle épinière considérée comme la première cause de handicap de l'adulte jeune. Elle touche dans près de deux tiers des cas des femmes et l'âge moyen de survenue est de 30 ans **(Vukusic et Confavreux, 2010)**. La survenue d'une SEP nécessite l'association de facteurs environnementaux et d'un profil génétique complexe **(Ramagopalan et al., 2010)**. Elle est caractérisée par la présence d'infiltrats inflammatoire endommageant à la fois la myéline et l'axone. Initialement, cette inflammation est transitoire et la remyélinisation peut survenir, mais elle n'est pas durable. Ainsi, la phase précoce de la maladie, dite rémittente, est caractérisée par des épisodes de dysfonction neurologique centrale, ou poussées, qui habituellement se résolvent. Le temps passant apparaît au niveau anatomopathologique une activation microgliale diffuse associée à des phénomènes neurodégénératifs chroniques, dont le corrélat clinique est l'apparition d'une accumulation progressive du handicap **(Goldmann et Prinz, 2013)**. Les critères diagnostiques de la maladie nécessitent la survenue d'une dissémination dans le temps et l'espace des lésions inflammatoires au sein du système nerveux central **(Polman et al., 2011)**. Les principaux traitements disponibles à l'heure actuelle, s'ils réduisent la fréquence des poussées, ont des effets discutables sur l'accumulation du handicap à long terme et la progression de la maladie.

Les atteintes du tronc cérébral sont fréquentes dans la SEP et leurs caractéristiques cliniques typiques incluent par exemple l'ophtalmologie internucléaire ou la paralysie du VIème nerf crânien **(Miller et al., 2012)**. Environ 10% des patients présentent lors du premier événement neurologique, aussi appelé syndrome cliniquement isolé, une atteinte clinique du tronc cérébral **(Miller et al., 2005)**. Dans les SEP cliniquement définies, des lésions inflammatoires mésencéphaliques, bulbaires ou pontiques sont respectivement retrouvées dans 25%, 50% et 71% des cas par IRM encéphalique **(Brainin et al., 1987)**. Le risque de développer une SEP après un première épisode



inflammatoire atteignant le tronc cérébral varie entre 53 et 60% et serait associé à un pronostic défavorable sur le plan du handicap (**Tintoré et al., 2010**).

## **II – Atteintes cardiaques au cours de la sclérose en plaques**

Plusieurs mécanismes sont susceptibles de pouvoir occasionner une dysfonction cardiaque dans la SEP. Après avoir détaillé les principales causes iatrogènes et dysautonomiques, nous rapporterons les exceptionnels cas publiés de dysfonction myocardique transitoire et d'œdème pulmonaire neurogénique.

### **A – Iatrogènes**

#### **1. Mitoxantrone**

La Mitoxantrone (MTX - connue aussi sous le nom de Novantrone®) est un traitement antinéoplasique structurellement proche des anthracyclines comme la Doxorubicine ou la Daunorubicine, disposant de propriétés immunosuppressives et immunomodulatrices. Malgré une efficacité clinique indéniable pour le traitement des formes agressives de SEP (**Edan et al., 1997**), son utilisation est limitée par ses nombreux effets indésirables, comme celui d'induction de leucémie, mais aussi de sa cardiotoxicité (**Martinelli Boneschi et al., 2005**). Une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) semble être un marqueur précoce de cardiotoxicité induite par la MTX. L'augmentation du risque cardiotoxique semble être lié à la rapidité de perfusion du traitement, suggérant que les perfusions intraveineuses doivent se dérouler pendant au moins 30 minutes. Une évaluation pré-thérapeutique et régulière de la FEVG est indispensable. La cardiotoxicité augmente également avec la dose cumulée de MTX reçue, menant à la recommandation de ne pas dépasser la dose cumulée de 96-140 m/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Même si une insuffisance cardiaque n'est observée que chez 0,2 à 0,5 % des patients, certaines études retrouvent des anomalies cardiaques à des doses bien en dessous de celles recommandées, non liée à un effet de dose-réponse (**Kingwell et al., 2010**). Des insuffisances cardiaques brutales, pouvant être observées plusieurs années après l'administration du traitement et malgré une surveillance régulière ont également été rapportées (**Goffette et al., 2005**).

Pour toutes ces raisons, la MTX est progressivement remplacée par des traitements plus récents comme le Natalizumab, qui présentent des profils de risques différents ou plus acceptables.

## 2. Fingolimod

Le Fingolimod (Gilenya®) est un traitement oral de la sclérose en plaques ayant la propriété de moduler les récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P), permettant d'inhiber la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques et leur recirculation, réduisant potentiellement le nombre de cellules immunes à se diriger vers le système nerveux central. Le Fingolimod se lie avec une haute affinité à 4 des 5 sous-types de récepteurs à la S1P : S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub>, et S1P<sub>5</sub> mais pas S1P<sub>2</sub>. S1P permet également de réguler la conduction et la fréquence cardiaque et S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> sont les récepteurs dominants du système cardiovasculaire, incluant les myocytes atriaux (**Cohen et Chun, 2011**).

Des bradycardies et des blocs auriculo-ventriculaires transitoires (y compris de troisième degré) ont été fréquemment observés dans les essais cliniques, surtout dans les 24 heures post-première dose, généralement avec une intensité maximale pendant les six premières heures. Des allongements du QTc ont aussi été observés. Après la mise sur le marché, de nombreux événements cardio-vasculaires graves ont été rapportés. Un cas de décès inexplicable et un cas d'asystolie (réanimé) sont survenus dans les 24 heures post-première dose, mais au-delà des six heures de surveillance alors préconisées. Ces événements ont conduit à des recommandations d'utilisation plus strictes. Le fingolimod est désormais contre-indiqué chez les patients avec des antécédents cardio-vasculaires récents ou des pathologies cardiaques non compensées (par exemple : événement aigu < 6 mois ; angor instable ; insuffisance cardiaque ; bloc auriculoventriculaire deuxième ou troisième degré ; QT allongé...). Le protocole de surveillance (pression artérielle, fréquence cardiaque, ECG), systématiquement recommandé pendant les six heures post-première dose, doit être poursuivi jusqu'au lendemain en cas d'allongement du QT, ou lors de bradycardie marquée ou/et de bloc auriculoventriculaire encore présent à la sixième heure. Les mêmes recommandations s'appliquent lors d'une reprise du traitement après interruption.

### 3. Natalizumab

Jusqu'à présent, il n'a jamais été rapporté de toxicité cardiovasculaire lors de l'utilisation du Natalizumab (Tysabri ®) à l'exception des manifestations d'hypersensibilité au traitement, comme la tachycardie. On peut néanmoins noter la description d'une péricardite récurrente survenue chez une patiente après 3 perfusions du produit et disparaissant à son arrêt **(Cohen et al., 2009)**.

#### B - Atteinte dysautonomique

Une dysfonction cardiovasculaire par atteinte dysautonomique est rapportée comme atteignant près des deux tiers des patients atteints de SEP, la prévalence s'accroissant avec l'avancée de la maladie **(Acevedo et al., 2000 ; Nasseri et al., 1998)**. L'intolérance à l'orthostatisme survient chez près de 50% des patients **(Kanjwal et al., 2010)**. Elle se caractérise par des sensations vertigineuses, des nausées et des palpitations lors du passage de la station prolongée allongée ou assise à la station verticale. On peut observer également lors d'études sur table de Tilt-Test un syndrome de tachycardie orthostatique ou une hypotension orthostatique **(Flachenecker et al., 1999)**. Ces deux entités semblent pouvoir être expliquées dans la SEP par la présence de lésions démyélinisantes hémisphériques et du tronc cérébral, endommageant les voies physiologiques de modulation du rythme cardiaque **(Adamec et al., 2013)**. Pour certains auteurs, il s'agirait surtout de la perte axonale, représentée par l'atrophie de la moelle, qui rendrait compte de ces anomalies **(De Seze et al., 2001)**.

#### C - Dysfonction myocardique transitoire dans la SEP

Des cas de dysfonctions myocardiques brutales et transitoires ont été rapportés à 9 reprises dans la littérature **(Melin et al., 1996 ; Kjellman et al., 2000 ; Summerfiel et al., 2002 ; Uriel et al., 2006 ; Reuss et al., 2007 ; Makaryus et al., 2009 ; Hengstman et Kusters, 2011 ; Toniolo et al., 2011 ; Plummer et al., 2013)**. Tous les cas publiés sont survenus chez des femmes dont la moyenne d'âge est d'environ 30 ans. Elles présentaient toutes une SEP de forme rémittente à l'exception d'une patiente atteinte de SEP secondairement progressive **(Toniolo et al., 2011)**. Les signes cliniques

indiquaient généralement une atteinte récente du tronc cérébral datant de moins de 3 semaines avant les symptômes cardiaques. Les soins de support cardiologiques nécessitaient parfois l'utilisation d'un ballonnet de contre-pulsion aortique (**Kjellman et al., 2000 ; Uriel et al., 2006**) mais l'évolution clinique était généralement très favorable, sans aucune séquelle cardiaque. Une patiente est néanmoins décédée d'une fibrillation ventriculaire (**Hengstman et Kusters, 2011**). Dans ce cas précis, une analyse nécropsique permit de mettre en évidence une lésion inflammatoire récente de la portion paracentrale du bulbe. Lorsque qu'une imagerie cérébrale était réalisée au moment de l'événement, une lésion récente était retrouvée au niveau bulbaire, généralement à proximité du noyau moteur du vague et du noyau du tractus solitaire. D'un point de vue physiopathologique, les mécanismes en causes demeurent largement hypothétiques. Certains auteurs rapprochent ces dysfonctions myocardiques des cardiomyopathies de stress (voir après) qui sont liées à une toxicité myocardique des catécholamines, sans que la preuve d'une hypersécrétion de catécholamines n'ait jamais été rapportée dans ce contexte. Dans un seul cas rapporté, il n'a pas été retrouvé de lésion bulbaire, faisant discuter par les auteurs le lien causal direct entre l'atteinte bulbaire et la dysfonction cardiaque (**Makaryus et al., 2009**). Pour d'autres, c'est l'atteinte du noyau moteur dorsal du vague et du noyau du tractus solitaire, en provoquant une dysfonction vagale et une désinhibition sympathique, qui induirait une hypersécrétion cardiotoxique de catécholamines (**Toniolo et al., 2011**).

## **D - Œdème pulmonaire neurogénique dans la SEP**

Il a été rapporté à 4 reprises dans la littérature des cas d'œdèmes pulmonaire isolés, sans atteinte cardiaque associée, compliquant une poussée de SEP (**Bramow et al., 2008 ; Crawley et al., 2001 ; Gentiloni et al., 1992 ; Simon et al., 1991**). Ces œdèmes pulmonaires sont parfois récurrents (**Simon et al., 1991**) et semblent également associées à la présence de lésions récentes de la portion rostrale du bulbe comme à l'occasion des dysfonctions myocardiques. Sa physiopathologie est très discutée mais elle impliquerait également le rôle d'une hypersécrétion de catécholamines. Une vasoconstriction pulmonaire secondaire à la libération majeure de catécholamines, en augmentant la pression hydrostatique pulmonaire et la perméabilité des capillaires pulmonaires pourrait induire un œdème pulmonaire isolé (**Crawley et al., 2001**). Cette

hypothèse est sous-tendue par des arguments expérimentaux chez le rat, une lésion du noyau du tractus solitaire augmentant la pression artérielle pulmonaire et le débit lymphatique pulmonaire, induisant un œdème pulmonaire **(Darragh et al., 1985)**. Une hypothèse alternative est l'augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire secondaire à une libération de cytokines comme le TNF-alpha, l'interleukine-1 et l'interleukine-6, comme démontré dans les traumatismes crâniens **(Shohami et al., 1994)**.

### **III- Eléments de Neurocardiologie.**

La Neurocardiologie a plusieurs dimensions, généralement regroupées en trois catégories : les effets du cœur sur le cerveau (par exemple les conséquences emboliques d'une fibrillation auriculaire) ; les syndromes neurocardiaques (comme la maladie de Friedreich) ; les effets du cerveau sur le cœur **(Samuels, 2007)**. Cette dernière catégorie concerne le lien entre des anomalies du système nerveux central et autonome qui peuvent potentiellement retentir sur le système cardiovasculaire, et induire ce qui est généralement appelé une cardiomyopathie de stress (CS) **(Bybee et Prasad, 2005)**. Même s'il n'est pas certain que la stimulation adrénergique myocardique est le seul mécanisme physiopathologique associé aux CS, l'augmentation du tonus sympathique induisant une stimulation des catécholamines endogènes a toujours été rapportée dans ce contexte **(Wittstein et al., 2005)**. Il est généralement admis que cette « tempête » autonome, induisant une dysfonction ventriculaire gauche et résultant généralement d'un stress intense (engageant le pronostic vital) peut être observé dans les 4 situations suivantes :

- La cardiomyopathie de Tako-Tsubo ou syndrome de ballonnisation apicale du ventricule gauche.
- La dysfonction ventriculaire gauche associée aux hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) ou à d'autres atteintes neurologiques, généralement appelées sidération myocardique neurogénique.
- La dysfonction ventriculaire gauche associée au phéochromocytome ou à une administration exogène de catécholamines.
- La dysfonction ventriculaire gauche des patients en soins critiques.

Dans cette partie, nous détaillerons les deux premières situations après avoir expliqué les liens physiopathologiques possibles entre le cœur et le cerveau.

## **A- Mécanismes potentiels expliquant le lien cerveau-cœur**

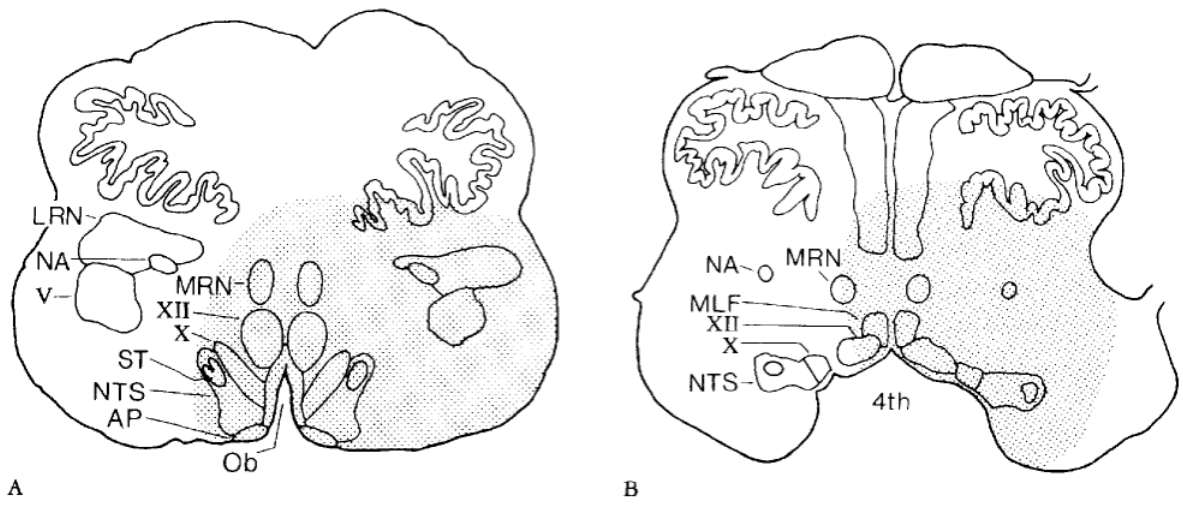
### **1. Bases anatomiques**

Les émotions et le stress physique peuvent induire une stimulation du cortex limbique. L'amygdale et l'hippocampe sont, avec l'insula, les principales aires cérébrales impliquées dans la réponse au stress (**Cheshire et al., 2006**). Ces aires jouent un rôle central dans le contrôle des fonctions cardiovasculaires. Leur excitation provoque une stimulation des centres autonomiques médullaires sympathiques (portion rostrale et ventrolatérale du bulbe), puis des neurones sympathiques pré et post-synaptiques pour finalement aboutir à une libération de noradrénaline et de ses métabolites (**Akashi et al., 2008**).

Les centres médullaires parasympathiques sont composés du complexe dorsal du vague et du nucleus ambiguus (**Schéma**). Le complexe dorsal du vague est lui-même composé du noyau moteur du vague, origine des afférences parasympathiques viscérales (**Berthoud et al., 1991**) et du nucleus tractus solitarii (NTS) recevant les afférences vagales viscérales (**Kalia et al., 1982**).

Les systèmes baroréflexes artériels et cardiopulmonaires exercent en permanence un tonus inhibiteur sur les efférences sympathiques par l'intermédiaire du noyau du NTS. En effet, chez un sujet au repos, le NTS reçoit en permanence des influx nerveux en provenance des barorécepteurs. Donc, en permanence, le NTS est stimulé. Cette stimulation du NTS active à son tour les noyaux bulbaires parasympathiques (le noyau ambigu et le noyau moteur du vague) et d'autre part inhibe les noyaux bulbaires sympathiques (centre vasomoteur) (**Schreihofner et Guyenet, 2002**). Les efférences parasympathiques sont directes, bulbocardiaques, véhiculées par le nerf vague. Les neurones préganglionnaires sympathiques descendent au niveau de la corne latérale de la moelle (tractus intermedio-latéralis). Leurs axones cheminent dans la racine antérieure jusqu'à la synapse ganglionnaire au niveau de la chaîne sympathique paravertébrale, puis les neurones postganglionnaires se projettent sur le cœur et les vaisseaux. L'activité hormonale hypothalamique (noyau paraventriculaire) augmente

simultanément, induisant une sécrétion surrénalienne d'adrénaline. La noradrénaline originaire des nerfs sympathiques cardiaques et extra-cardiaques, ainsi que l'adrénaline d'origine surrénalienne se lient aux adrénorécepteurs du cœur et des vaisseaux.



**Schéma :** Reconstruction schématique de la portion caudale (A) et rostrale (B) du bulbe illustrant les principaux groupes de noyaux et faisceaux impliqués dans les lésions bulbaires.

AP=area postrema ; ST=Tractus solitaire ; NTS= noyau du tractus solitaire ; V=noyau trigéminal spinal ; X=noyau moteur dorsal du vague ; XII=noyau hypoglosse ; MRN= noyau réticulaire médian ; NA= nucleus ambiguus ; MRN= noyau réticulaire median ; MLF= faisceau longitudinal médian ; Ob= Obex ; 4th=4<sup>ème</sup> ventricule. (issu de Simons et al., 1991)



## 2. Cardiotoxicité des catécholamines

La stimulation excessive des cardio-adrénorécepteurs peut induire une toxicité pour les cardiomyocytes **(Cheung et al., 2000)**. Les mécanismes expliquant l'association entre cette « tempête » autonome et la toxicité myocardique sont largement débattus.

Trois mécanismes principaux ont été rapportés. Certains auteurs suggèrent qu'un spasme artériel épicardique puisse survenir même si cela n'a jamais été documenté angiographiquement jusqu'à présent **(Wittstein et al., 2005)**. Une dysfonction microvasculaire coronaire a été suggérée par d'autres **(Bybee et al., 2004)**. Le mécanisme le plus largement admis de sidération du myocarde est la toxicité directe des catécholamines pour le cardiomyocyte **(Mann et al., 1992)**. Cette hypothèse est défendue par les changements histologiques observés sur les biopsies de myocarde au cours des phéochromocytomes, des CS et après perfusion de catécholamines chez l'animal de laboratoire, qui sont identiques et montrent la « désorganisation en bandes » des protéines contractiles des cardiomyocytes **(Samuels et al., 2007)**. Les catécholamines sont également une source de radicaux libres, pouvant interférer avec les transporteurs du calcium et du sodium et induire une dysfonction des myocytes par surcharge intracellulaire en calcium **(Wittstein et al., 2005)**.

La relative faible incidence des CS et le fait qu'elles surviennent surtout chez les femmes ménopausées suggère la possibilité d'une vulnérabilité génétique à leur survenue **(Spinelli et al., 2010)**. Certains polymorphismes génétiques des adrénorécepteurs semblent associés à la présence d'anomalies cardiaques après une HSA **(Zaroff et al., 2006)**.

## 3. Causes possibles du déclenchement d'une l'hypersécrétion catécholaminergique

Malgré les nombreuses études examinant la survenue d'un œdème pulmonaire accompagnant diverses pathologies neurologiques, les effets proprement cardiaques sont largement moins bien compris. Deux théories, non nécessairement mutuellement exclusives, sont discutées. La première est de considérer qu'il s'agit uniquement du facteur « stressant » que représente l'atteinte neurologique qui serait à même d'induire une hypersécrétion de catécholamines, indépendamment de la localisation de la lésion.

Cela permettrait d'expliquer que cette complication soit répandue à diverses atteintes neurologiques (**Makaryus et al., 2009**). La seconde hypothèse est de considérer que la lésion, en l'occurrence bulbaire dans la SEP, soit directement impliquée dans la sidération myocardique (**Plummer et al., 2013**). Des arguments expérimentaux sur l'animal soutiennent cette hypothèse. Des lésions du NTS par exemple peuvent induire une réponse sympathique massive chez le rat (**Doba et Reis, 1973**). D'autres régions cérébrales stratégiques sont connues comme pouvant induire une perturbation autonome cardiovasculaire. Il s'agit de l'hypothalamus, le cortex limbique, la formation réticulaire mésencéphalique, le ganglion stellaire ou l'arche aortique (**Samuels et al., 2007**). Lors de la lésion expérimentale de ces différentes régions, l'examen anatomopathologique du myocarde met en évidence des anomalies indifférenciables de celles observées après une injection de fortes doses de catécholamines, ou après la survenue d'un stress (**Braunwald et Kloner, 1985**).

## **B - La cardiomyopathie de Tako-Tsubo (CTT) ou syndrome de ballonisation apicale du ventricule gauche.**

Des auteurs japonais ont rapporté dans les années 90 les premiers cas de cardiomyopathie réversible survenant dans un contexte de stress émotionnel intense et aigu chez des femmes ménopausées (**Akashi et al., 2008**). Cette CS était caractérisée par la survenue d'un syndrome coronaire aigu associé spécifiquement à la présence d'anomalies réversibles de mobilité de la paroi myocardique, sans atteinte coronaire significative. Le terme « Takotsubo » est un mot japonais désignant un piège à pieuvres traditionnel, qui mime l'aspect typique de ballonisation du ventricule gauche survenant pendant la systole dans cette cardiomyopathie. Il est également désigné dans la littérature par les termes de « syndrome de ballonisation apicale du ventricule gauche » ou de « syndrome des cœurs brisés » (**Tsuchihashi et al., 2001**). Ce syndrome a ensuite été rapporté dans le monde entier et est désormais reconnu par l'American Heart Association et l'American College of Cardiology comme une forme réversible de cardiomyopathie (**Anderson et al., 2007**). Survenant généralement chez les femmes ménopausées, le tableau clinique d'un CTT est similaire à celui d'un syndrome coronarien aigu, associant une douleur thoracique typique à des anomalies ECG. Les

facteurs émotionnels stressants recensés incluent par exemple la mort d'un proche, la survenue d'un accident de la route, une perte financière ou une catastrophe climatique comme un tremblement de terre **(Parodi et al., 2011)**. Parfois, aucun facteur précipitant ne peut être identifié. Les anomalies ECG sont variables, ne permettant pas d'être différenciées de celle présentes lors d'un infarctus du myocarde **(Sharkey et al., 2010)**. L'augmentation de la troponine est en revanche plus limitée que lors d'un infarctus. La mortalité hospitalière est faible et le choc cardiogénique ou les troubles du rythme cardiaque graves sont rares **(Elesber et al., 2007)**. Typiquement, l'examen échocardiographique met en évidence des anomalies de mobilité des portions apicales et moyennes de la paroi du ventricule gauche, ne correspondant pas à un simple territoire coronaire, associé à une hypermobilité de la portion basale **(Bybee et Prasad, 2008)**. De nombreuses variantes morphologiques ont cependant été rapportées.

Bybee et Prasad ont suggéré 4 critères diagnostiques dits de la « Mayo Clinic » :

- 1) La présence d'anomalies de mobilité des portions moyennes et apicales du ventricule gauche, débordant la distribution d'un territoire coronaire.
- 2) L'absence d'anomalies morphologiques des vaisseaux coronariens
- 3) Présence d'anomalies ECG et d'une légère augmentation de la Troponine
- 4) L'absence de phéochromocytome ou de myocardite infectieuse.

Les patients doivent être pris en charge dans une unité de soins intensifs. En raison des quantités importantes de catécholamines secrétées dans un CTT, les beta-agonistes et les vasopresseurs doivent si possible être évités et les assistances circulatoires mécaniques préférées. Pour éviter la formation d'un thrombus intraventriculaire, une anticoagulation est recommandée **(Dec et al., 2005)**. La dysfonction ventriculaire gauche disparaît en 1 à 3 mois pour la majorité des patients et un pronostic favorable est généralement constaté **(Parodi et al., 2011)**.

## **C - La dysfonction ventriculaire gauche associée aux hémorragies sous-arachnoïdiennes ou à d'autres atteintes neurologiques, ou sidération myocardique neurogénique (SMN).**

### **1. Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA).**

Des anomalies de mobilité de la paroi ventriculaire peuvent survenir chez 8 à 26% des patients atteints d'HSA (**Mayer et al., 1995**). Cette entité est généralement désignée par le terme de sidération myocardique neurogénique (SMN) (**Bybee et Prasad, 2008**). De nombreux termes équivalents sont utilisés dans la littérature comme « œdème pulmonaire neurogénique », « dysfonction ventriculaire gauche réversible », « cardiomyopathie de stress neurogénique », « sidération neurocardiogénique » ou « Takotsubo-like syndrome ». 4 facteurs de risques principaux dans l'HSA ont été décrits : une atteinte neurologique sévère, une augmentation de la troponine, une augmentation du BNP et le sexe féminin (**Tung et al., 2004**). Dans l'HSA, la survenue d'une SMN est un facteur indépendant de mauvais pronostic, en particulier en raison d'une augmentation du risque de vasospasme cérébral et de troubles du rythme grave. Comme pour la CTT, la SMN est parfois difficile à différencier d'un infarctus du myocarde ou d'une myocardite infectieuse. L'échocardiographie met généralement en évidence des anomalies inverses de celles observées dans une CTT, c'est-à-dire des anomalies de mobilité intéressant plutôt la portion basale du ventricule gauche. La scintigraphie au 123-MIBG, un analogue radiomarqué de la noradrénaline, peut mettre en évidence une diminution de la recapture myocardique du traceur, expliqué par une sécrétion excessive de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques myocardiques et confirmé par l'augmentation contemporaine des taux plasmatiques de catécholamines (**Banki et al., 2005**).

Lorsque l'on les compare avec les CTT, les SMN semblent affecter des patients plus jeunes, la prédominance féminine est moins flagrante et leur gravité semble plus importante (**Agarwal et al., 2011**). Néanmoins, ces entités partagent de nombreux points communs : la survenue fréquente d'une douleur thoracique typique, des anomalies ECG identiques, une augmentation modérée de la troponine et l'absence de sténose coronarienne. Les anomalies histologiques semblent également identiques (**Nef et al., 2010**). Certains auteurs évoquent même que la CTT et la SMN ne sont qu'une

seule et même entité clinique ayant pour caractéristique commune une dysfonction transitoire et régionale du ventricule gauche induite par une hypersécrétion de catécholamines et dont les causes et les patterns de dysfonction ventriculaires sont variables **(Mikail et al., 2012)**.

## **2. infarctus cérébraux**

Des SMN ont également été rapportées à l'occasion d'infarctus cérébraux impliquant surtout le cortex insulaire. L'incidence de cette complication pouvant atteindre jusqu'à 1,2% des patients atteints d'infarctus cérébraux **(Yoshimura et al., 2008)**. Le territoire vertébrobasilaire semble être également un territoire de prédilection associé à la survenue de SMN dans ce contexte. En effet, le bulbe a un rôle central dans la modulation de l'activité cardiovasculaire. Le nucleus ambiguus, le nucleus tractus solitarius, le noyau moteur dorsal du vague, et la portion ventrolatérale rostrale du bulbe contrôlent le système cardiovasculaire par des voies afférentes issues des barorécepteurs et efférentes à destination du cœur, des vaisseaux et des surrénales. Leur atteinte est donc susceptible d'expliquer la survenue de SMN. Certaines caractéristiques les différencieraient néanmoins des SMN compliquant les HSA, en particulier la distribution des anomalies de mobilité de la paroi myocardique. Celles-ci intéresseraient préférentiellement les portions basales et médio-ventriculaires dans les HSA, et la portion apicale dans les infarctus cérébraux. Cela laisse supposer que la sévérité de l'atteinte cardiaque ou que le mécanisme de la cardiomyopathie soient différents **(Yoshimura et al., 2008)**.

## **3. Traumatismes crâniens**

Un suivi échographique systématique des patients atteints de traumatismes crâniens graves peut mettre en évidence que jusqu'à 17,5% des patients présentent des anomalies de mobilité de la paroi myocardique et qu'une réduction de la fraction d'éjection est présente dans 12% des cas. Une hyperactivité sympathique paroxystique en serait également la cause **(Prathep et al., 2014)**.

#### **4. Epilepsie**

Les SMN peuvent survenir également à l'occasion de crises épileptiques. En 2011, Stöllberger et al. dénombrèrent 39 cas publiés de cardiomyopathies réversibles dans un contexte d'épilepsie, sans association à un type de crise précis. Comparé au CTT classiques, les patients atteints de SMN après une crise épileptique étaient plus souvent des hommes, présentaient moins souvent des douleurs thoraciques et plus souvent un choc cardiogénique **(Stöllberger et al., 2011)**.

#### **5. Rhombencéphalites infectieuses**

Les rhombencéphalites à entérovirus 71 se traduisent également chez l'enfant par des SMN dans 19% des cas. La mortalité de cette complication s'élève à 77%. L'hypothèse d'une toxicité des catécholamines est aussi mise en évidence. Les anomalies histologiques cardiaques sont comparables à celle observées dans les contextes de phéochromocytomes et une augmentation des taux circulants de catécholamines est rapportée. Comme pour les SMN secondaires aux poussées bulbaires dans la SEP, il est évoqué que les lésions des centres parasymphatiques (noyau dorsal du vague et noyau du tractus solitaire) puissent entraîner une hyperstimulation sympathique **(Fu et al., 2004)**.

## Références

Acevedo, A. R., Nava, C., Arriada, N., Violante, A., & Corona, T. (2000). Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *101*(2), 85–88.

Adamec, I., & Habek, M. (2013). Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *115 Suppl 1*, S73–78.

Agarwal, V., Kant, G., Hans, N., & Messerli, F. H. (2011). Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *International Journal of Cardiology*, *153*(3), 241–248.

Akashi, Y. J., Goldstein, D. S., Barbaro, G., & Ueyama, T. (2008). Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*, *118*(25), 2754–2762.

Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., Bridges, C. R., Califf, R. M., Casey, D. E., Jr, ... ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS. (2011). 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, *123*(18), e426–579.

Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, Drew BJ, Foster E, Smith W, Parmley WW, Zaroff JG. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3314-9.

Berthoud, H. R., Carlson, N. R., & Powley, T. L. (1991). Topography of efferent vagal innervation of the rat gastrointestinal tract. *The American Journal of Physiology*, *260*(1 Pt 2), R200–207.

Brainin, M., Reisner, T., Neuhold, A., Omasits, M., & Wicke, L. (1987). Topological characteristics of brainstem lesions in clinically definite and clinically probable cases of multiple sclerosis: an MRI-study. *Neuroradiology*, 29(6), 530–534.

Bramow, S., Faber-Rod, J. C., Jacobsen, C., Kutzelnigg, A., Patrikios, P., Sorensen, P. S., ... Laursen, H. (2008). Fatal neurogenic pulmonary edema in a patient with progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(5), 711–715.

Braunwald, E., & Kloner, R. A. (1985). Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *The Journal of Clinical Investigation*, 76(5), 1713–1719.

Bybee, K. A., & Prasad, A. (2008). Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*, 118(4), 397–409.

Bybee, K. A., Prasad, A., Barsness, G. W., Lerman, A., Jaffe, A. S., Murphy, J. G., ... Rihal, C. S. (2004). Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 94(3), 343–346.

Cheshire, W. P., Jr, & Saper, C. B. (2006). The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology*, 66(9), 1296–1297.

Cheung, R. T., & Hachinski, V. (2000). The insula and cerebrogenic sudden death. *Archives of Neurology*, 57(12), 1685–1688.

Cohen, J. A., & Chun, J. (2011). Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 69(5), 759–777.

Cohen, M., Rocher, F., Brunschwig, C., & Lebrun, C. (2009). Recurrent pericarditis due to natalizumab treatment. *Neurology*, 72(18), 1616–1617.

Crawley, F., Saddeh, I., Barker, S., & Katifi, H. (2001). Acute pulmonary oedema: presenting symptom of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke,*



England), 7(1), 71–72.

Darragh, T. M., & Simon, R. P. (1985). Nucleus tractus solitarius lesions elevate pulmonary arterial pressure and lymph flow. *Annals of Neurology*, 17(6), 565–569.

Dec, G. W. (2005). Recognition of the apical ballooning syndrome in the United States. *Circulation*, 111(4), 388–390.

de Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, Devos D, Ayachi M, Cassim F, Saint Michel T, Pruvo JP, Guieu JD, Vermersch P. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol*. 2001 Apr;248(4):297-303

Doba, N., & Reis, D. J. (1973). Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circulation Research*, 32(5), 584–593.

Edan, G., Miller, D., Clanet, M., Confavreux, C., Lyon-Caen, O., Lubetzki, C., ... Sabouraud, O. (1997). Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(2), 112–118.

Elesber, A. A., Prasad, A., Lennon, R. J., Wright, R. S., Lerman, A., & Rihal, C. S. (2007). Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(5), 448–452.

Flachenecker, P., Wolf, A., Krauser, M., Hartung, H. P., & Reiners, K. (1999). Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *Journal of Neurology*, 246(7), 578–586.

Fu YC, Chi CS, Chiu YT, Hsu SL, Hwang B, Jan SL, Chen PY, Huang FL, Chang Y. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child*. 2004 Apr;89(4):368-73.

Gentiloni, N., Schiavino, D., Della Corte, F., Ricci, E., & Colosimo, C. (1992). Neurogenic pulmonary edema: a presenting symptom in multiple sclerosis. *Italian Journal of*

*Neurological Sciences*, 13(5), 435–438.

Goffette, S., van Pesch, V., Vanoverschelde, J. L., Morandini, E., & Sindic, C. J. M. (2005). Severe delayed heart failure in three multiple sclerosis patients previously treated with mitoxantrone. *Journal of Neurology*, 252(10), 1217–1222.

Goldmann, T., & Prinz, M. (2013). Role of microglia in CNS autoimmunity. *Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 208093

Hengstman GJ, Kusters B. Sudden cardiac death in multiple sclerosis caused by active demyelination of the medulla oblongata. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1146-8

Kalia, M., & Sullivan, J. M. (1982). Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 211(3), 248–265.

Kanjwal, K., Karabin, B., Kanjwal, Y., & Grubb, B. P. (2010). Autonomic dysfunction presenting as postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with multiple sclerosis. *International Journal of Medical Sciences*, 7, 62–67.

Kingwell, E., Koch, M., Leung, B., Isserow, S., Geddes, J., Rieckmann, P., & Tremlett, H. (2010). Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology*, 74(22), 1822–1826.

Kjellman UW, Hallgren P, Bergh CH, Lycke J, Oldfors A, Wiklund L. Weaning from mechanical support in a patient with acute heart failure and multiple sclerosis. *Ann Thorac Surg*. 2000 Feb;69(2):628-30

Makaryus, J. N., Kapphahn, S., & Makaryus, A. N. (2009). Unilateral neurogenic pulmonary oedema and severe left ventricular dysfunction secondary to acute multiple sclerosis exacerbation. *Heart, Lung & Circulation*, 18(2), 155–158.

Mann, D. L., Kent, R. L., Parsons, B., & Cooper, G., 4th. (1992). Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, 85(2), 790–804.

Melin J, Usenius JP, Fogelholm R. Left ventricular failure and pulmonary edema in acute multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1996 May;93(5):315-7.

Martinelli Boneschi, F., Rovaris, M., Capra, R., & Comi, G. (2005). Mitoxantrone for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD002127.

Mayer, S. A., LiMandri, G., Sherman, D., Lennihan, L., Fink, M. E., Solomon, R. A., ... Homma, S. (1995). Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 83(5), 889–896.

Mikail, N., Hess, S., Jesel, L., El Ghannudi, S., El Husseini, Z., Trinh, A., ... Imperiale, A. (2013). Takotsubo and Takotsubo-like syndrome: a common neurogenic myocardial stunning pathway? *International Journal of Cardiology*, 166(1), 248–250.

Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology*, 4(5), 281–288.

Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurology*, 11(2), 157–169.

Nasseri, K., TenVoorde, B. J., Adèr, H. J., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (1998). Longitudinal follow-up of cardiovascular reflex tests in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 155(1), 50–54.

Nef, H. M., Möllmann, H., Akashi, Y. J., & Hamm, C. W. (2010). Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nature Reviews. Cardiology*, 7(4), 187–193.

Parodi, G., Bellandi, B., Del Pace, S., Barchielli, A., Zampini, L., Velluzzi, S., ... Tuscany Registry of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. (2011). Natural history of tako-tsubo

cardiomyopathy. *Chest*, 139(4), 887–892.

Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2008 Mar 14;124(3):283-92.

Plummer, C., & Campagnaro, R. (2013). Flash pulmonary edema in multiple sclerosis. *The Journal of Emergency Medicine*, 44(2), e169–172.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292–302.

Prathep, S., Sharma, D., Hallman, M., Joffe, A., Krishnamoorthy, V., Mackensen, G. B., & Vavilala, M. S. (2014). Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury. *Critical Care Medicine*, 42(1), 142–147.

Ramagopalan, S. V., Dobson, R., Meier, U. C., & Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurology*, 9(7), 727–739.

Reuss CS, Lester SJ, Hurst RT, Askew JW, Nager P, Lusk J, Altemose GT, Tajik AJ. Isolated left ventricular basal ballooning phenotype of transient cardiomyopathy in young women. *Am J Cardiol*. 2007 May 15;99(10):1451-3

Samuels, M. A. (2007). The brain-heart connection. *Circulation*, 116(1), 77–84.

Schreihofner, A. M., & Guyenet, P. G. (2002). The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 29(5-6), 514–521.

Simon, R. P., Gean-Marton, A. D., & Sander, J. E. (1991). Medullary lesion inducing pulmonary edema: a magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*, 30(5), 727–730.

Sharkey, S. W., Windenburg, D. C., Lesser, J. R., Maron, M. S., Hauser, R. G., Lesser, J. N., ... Maron, B. J. (2010). Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(4), 333–341.

Shohami, E., Novikov, M., Bass, R., Yamin, A., & Gallily, R. (1994). Closed head injury triggers early production of TNF alpha and IL-6 by brain tissue. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 14(4), 615–619.

Spinelli, L., Trimarco, V., Di Marino, S., Marino, M., Iaccarino, G., & Trimarco, B. (2010). L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *European Journal of Heart Failure*, 12(1), 13–16.

Stöllberger, C., Wegner, C., & Finsterer, J. (2011). Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia*, 52(11), e160–167.

Summerfield R, Tubridy N, Sirker A, Banner NR, Peatfield RC. Pulmonary oedema with multiple sclerosis. *J R Soc Med*. 2002 Aug;95(8):401-2.

Toniolo M, Bergamini C, Ferrero V, Morando G, Cicoira M, Vassanelli C. Severe acute left ventricular dysfunction in multiple sclerosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Jul;12(7):501-5

Tsuchihashi, K., Ueshima, K., Uchida, T., Oh-mura, N., Kimura, K., Owa, M., ... Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. (2001). Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(1), 11–18.

Tung, P., Kopelnik, A., Banki, N., Ong, K., Ko, N., Lawton, M. T., ... Zaroff, J. (2004). Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 35(2), 548–551.

Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A. C., Baughman, K. L., Schulman, S. P., Gerstenblith, G., ... Champion, H. C. (2005). Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England Journal of Medicine*, 352(6), 539–548.

Uriel N, Kaluski E, Hendler A, Leitman M, Vered Z. Cardiogenic shock in a young female with multiple sclerosis. *Resuscitation*. 2006 Jul;70(1):153-7.

Vukusic, S., & Confavreux, C. (2010). [Natural history of multiple sclerosis]. *Presse médicale (Paris, France: 1983)*, 39(3), 359–362.

Yoshimura, S., Toyoda, K., Ohara, T., Nagasawa, H., Ohtani, N., Kuwashiro, T., ... Minematsu, K. (2008). Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Annals of Neurology*, 64(5), 547–554.

Zaroff, J. G., Pawlikowska, L., Miss, J. C., Yarlagadda, S., Ha, C., Achrol, A., ... Young, W. L. (2006). Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 37(7), 1680–1685.

# DEUXIEME PARTIE

## ARTICLE

# Neurogenic stunned myocardium in multiple sclerosis

Emilien Bernard<sup>1</sup>, Romain Marignier<sup>1</sup>, Nicolas Collongues<sup>2</sup>, Géraldine Androdias<sup>1</sup>, Françoise Durand-Dubief<sup>1</sup>, Géraldine Pina-Jomir<sup>3</sup>, Ingrid Sanchez<sup>4</sup>, Sandra Vukusic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de neurologie A, Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, Lyon

<sup>2</sup>Service de neurologie, Hôpital Civil de Strasbourg, Strasbourg

<sup>3</sup>Service de médecine nucléaire, Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, Lyon

<sup>4</sup>Service de soins intensifs cardiologiques, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Lyon



## Résumé

**Contexte :** Dans la sclérose en plaques (SEP), la survenue d'une insuffisance cardiaque est généralement iatrogène, en particulier lors de l'utilisation de mitoxantrone, un traitement de fond cardiotoxique. La sidération myocardique neurogénique (SMN), une complication bien connue de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, est exceptionnelle dans l'histoire naturelle de la maladie et sa physiopathologie est incertaine.

**Objectifs :** rapporter les caractéristiques cliniques et paracliniques de 3 patients ayant présenté une cardiomyopathie transitoire dans un contexte de SEP ayant fait évoquer le diagnostic de SMN, examiner les cas précédemment publiés et discuter les hypothèses physiopathologiques.

**Méthode :** Examen clinique, biologie et IRM encéphalique et cervicale pour les 3 patients, coro-scanner et scintigraphie cardiaque au 123I-MIBG pour le patient n°1, IRM cardiaque pour les patients n°2 et 3, coronarographie pour le patient n°2.

**Résultats :** Des signes cliniques indiquant une dysfonction du tronc cérébral ont précédé les symptômes cardiaques. L'insuffisance cardiaque était sévère pour les 3 patients, ayant nécessité à chaque fois une admission dans une unité de soins intensifs. Tous les patients ont présenté une lésion récente bulbaire. Aucune autre cause d'insuffisance cardiaque aiguë n'a été retrouvée. La scintigraphie au 123I-MIBG objectiva une diminution de la recapture cardiaque du 123I-MIBG chez le patient n°1. Il fut noté une amélioration clinique spectaculaire avec corticothérapie à haute dose chez tous les patients.

**Conclusion :** La SMN dans la SEP est une complication sévère mais réversible s'associant à la survenue d'une poussée bulbaire récente et potentiellement liée à une toxicité cardiaque des catécholamines.

**Mots-clés:** Sclérose en plaques, sidération myocardique neurogénique, insuffisance cardiaque aiguë, bulbe, oedème pulmonaire neurogénique, cardiomyopathie de Tako-Tsubo, scintigraphie cardiaque 123I-MIBG

## Abstract

**Background:** In multiple sclerosis (MS), heart failure is most of the time drug-induced, especially with mitoxantrone, a cytotoxic drug. Neurogenic stunned myocardium (NSM), a well-known complication of subarachnoid hemorrhage, is rare in the natural history of the disease and its pathophysiology is uncertain.

**Objectives:** To report clinical and paraclinical changes in 3 cases of transient cardiomyopathy in Relapsing-Remitting Multiple sclerosis, to review published cases and discuss pathophysiological hypothesis.

**Methods:** Neurologic examinations, cranial and cervical magnetic resonance imaging were performed for all patients, cardiac computed tomodensitometry and cardiac 123I-MIBG-scintigraphy for patient 1, cardiac magnetic resonance imaging for patient 2 and 3, and coronarography for patient 2.

**Results:** Clinical signs indicating brainstem dysfunction preceded the cardiac symptoms. Heart failure was severe for all three patients, requiring admission in an intensive care unit. All patients presented an acute bulbar lesion. No other cause than MS of acute heart failure has been found. 123I-MIBG-scintigraphy showed a decreased cardiac 123I-MIBG uptake in patient 1. A dramatic clinical improvement with intravenous corticosteroids and symptomatic cardiac treatment was observed in the three patients, as usually seen in previous reported cases.

**Conclusion:** NSM in MS is a severe but reversible condition, and seems to be associated with an acute and strategic brainstem lesion. Catecholamine cardiotoxicity is probably the main actor of this complication.

**Key-words:** multiple sclerosis, neurogenic stunned myocardium, acute heart failure, medulla oblongata, neurogenic pulmonary edema, Tako-Tsubo cardiomyopathy, cardiac 123I-MIBG-scintigraphy

## Introduction

In multiple sclerosis (MS), the most common chronic inflammatory disorder of the central nervous system (CNS), autonomic dysfunction is not a rare phenomenon. The most common autonomic symptoms are bladder dysfunction, impotence, sudomotor and gastrointestinal disturbances and orthostatic intolerance. Cardiovascular dysfunction is most of the time asymptomatic and consists of reduced heart rate variation and decreased blood pressure response in tilt table testing and seems to be related to involvement of reflex pathways in the brainstem **(Haensch et al., 2006)**. Cardiac acute and life-threatening events are essentially iatrogenic and caused by mitoxantrone **(Kingwell et al., 2010)**, a cardiotoxic cytotoxic drug.

Numerous CNS diseases are however known to induce indirect but severe cardiac disturbances, usually named neurogenic stunned myocardium (NSM). In subarachnoid hemorrhage (SHA) **(Wittstein et al., 2005)**, NSM is a well-documented complication of the disease and is believed to be a catecholamine-induced neurocardiogenic injury **(Banki et al., 2005)**.

In this study, we report three cases and reviewed similar published cases of reversible acute heart failure associated with an acute bulbar relapse and discuss pathophysiological hypothesis, focusing on the possible role of catecholamine cardiotoxicity in MS.

# Report of cases

## Case 1

A 18-years-old man, known to suffer from relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) since 2 years and treated with intramuscular injections of IFN $\beta$ -1a, presented a new relapse characterized by a left hemiparesis and hemi hypoesthesia without facial involvement. Two weeks later, he was rapidly admitted in an intensive care unit with respiratory distress. The patient was somnolent, with tachycardia 120/min and hypotension 80/60 mmHg. The neurological examination showed the persistence of the left hemiparesis 3/5 on the Medical Research Council scale. Electrocardiogram showed no ST-segment modification. Chest roentgenogram revealed normal heart size and profound pulmonary edema. Echocardiogram revealed a severe global left ventricular failure with ejection fraction 15%. No wall-motion abnormalities were observed. Troponin Ic was initially elevated 2 ng/mL (N<0,05). Cardiac CT showed no coronary arteries disease and no delayed myocardial enhancement with iodinated contrast.

Mechanical ventilation, intra-venous fluids, furosemide and dobutamine were not sufficient for hemodynamic stabilization and an intra-aortic balloon pump with counter-pulsation had to be inserted.

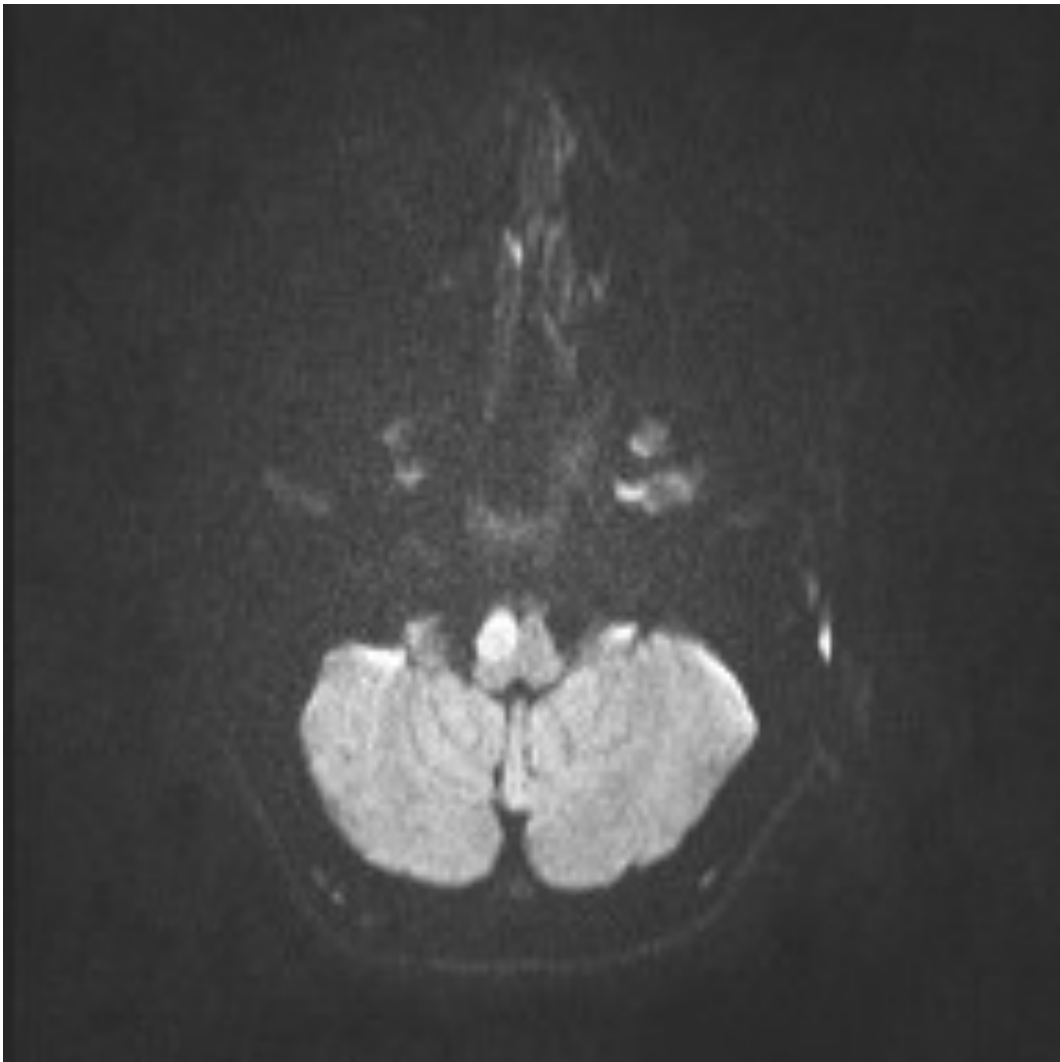
No infectious causes for this shock were found: serologic tests for influenza A and B viruses, cytomegalovirus, ebstein-barr virus, herpes simplex viruses 1 and 2, varicella-zoster virus, coxsackie viruses, measles, mumps, rubella, parvovirus B19, adenovirus and respiratory syncytial virus were negative. Myocarditis, one of the most common causes of acute heart failure in young people, was thus excluded by these serologic tests and by the normality of cardiac CT.

A brain MRI was performed 3 days after the onset of the symptoms, revealing a new lesion in diffusion weight imaging DWI (**Figure 1**) and Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) of the left lateral side of the medulla oblongata, not detected on the MRI performed 1 year earlier. Cervical MRI was normal.

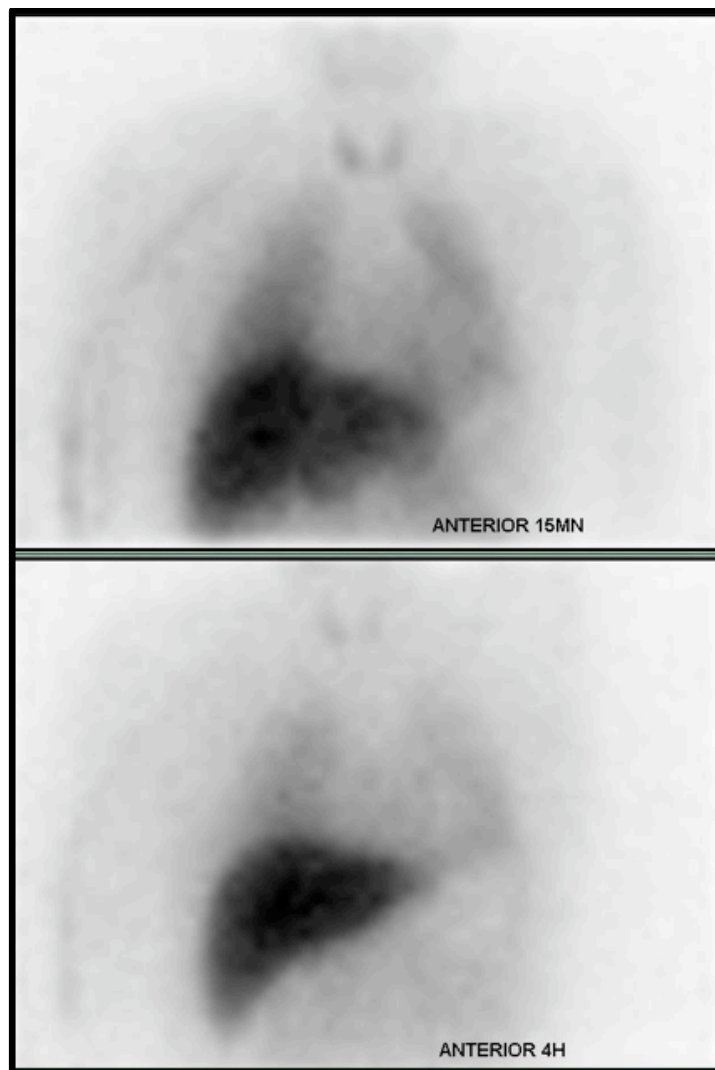
Intra-venous infusion of 1 g a day for 3 days of methylprednisolone was performed, followed by 500mg 3 days, 240 mg 3 days and a rapid tapering of oral prednisolone.

A dramatic clinical and paraclinical improvement was observed. The intra-aortic balloon pump could be removed after 3 days and dobutamine was stopped after 5. Ejection fraction raise from 35% at day 4, to 50% at day 8 and to 74 % at day 14. Brain natriuretic peptide was still high 1787 ng/L at day 14 but returned to a normal level one month later. Neurological symptoms resolved in around 2 weeks.

A <sup>123</sup>I-MIBG-scintigraphy performed 1 month after the onset of the cardiac symptoms showed a decreased cardiac <sup>123</sup>I-MIBG uptake (**figure 2**).



**Figure 1 :** Patient 1, brain MRI, diffusion-weighted imaging sequence showing anterior and lateral bulbar hypersignal and attesting to the presence of an acute lesion.



**Figure 2 :** Patient 1,  $^{123}\text{I}$ -MIBG anterior cardiac images at 1 month showing reduced heart/mediastinum ratio in the early images 1,5 (normal :  $1,89 \pm 0,14$ ) and in the 4h-delayed images 1,6 (normal :  $1,9 \pm 0,1$ ). The global wash-out rate is also reduced 35% (normal: 37%).

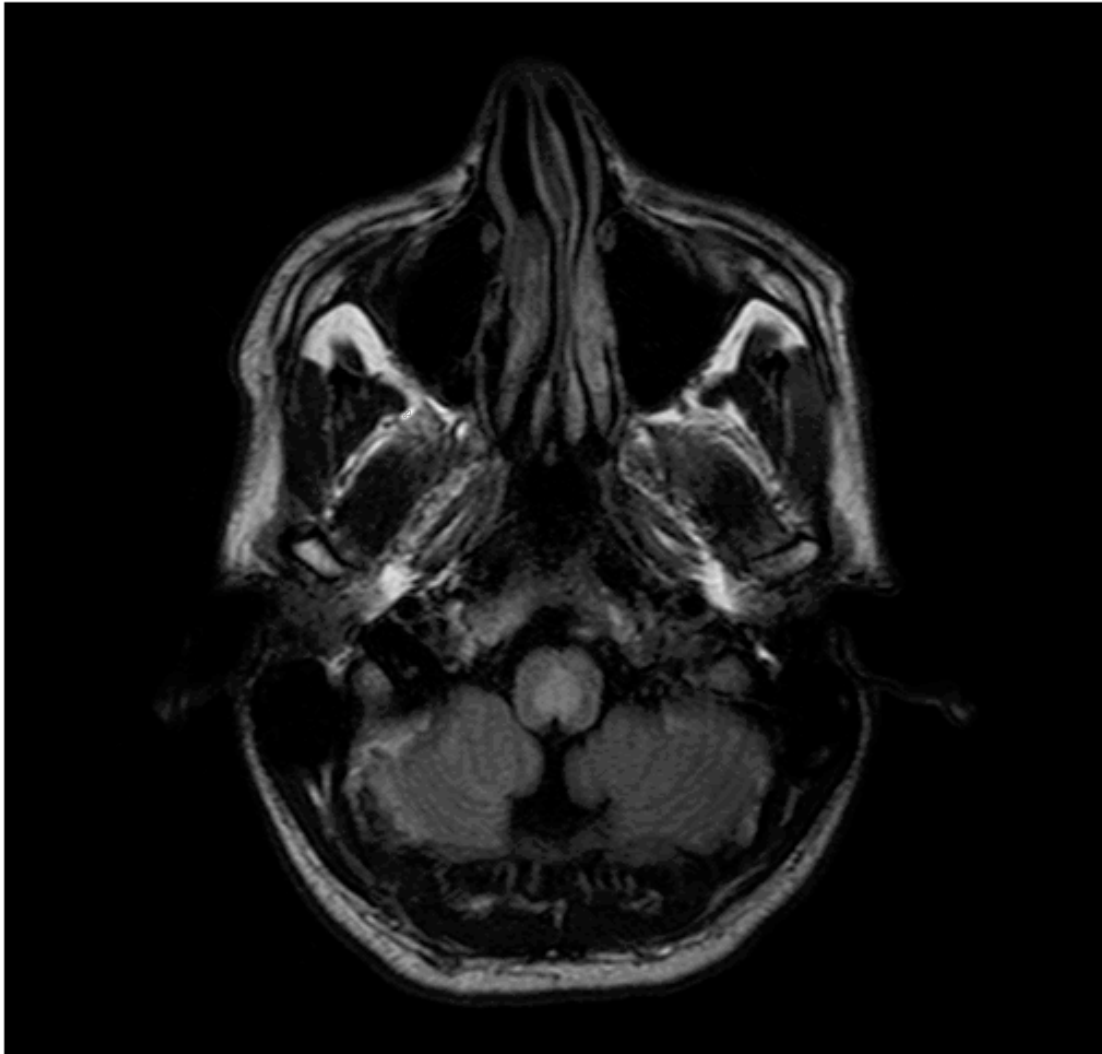
## Case 2

A 22-years-old man, suffering from RRMS since 5 years with a residual expanding disability scale score of 2 and without disease modifying drug, developed upper left limb paresthesias and vertical nystagmus. Five days later, dyspnea with hypoxemia appeared. At the emergency care unit, echocardiogram revealed a left ventricular ejection fraction at 40 % with global hypokinesia. Biological results showed a brain natriuretic peptide at 2039 pg/mL (N<100) and Troponin Ic initially elevated at 3 ng/mL. The large serologic work-up for myocarditis was negative. One day after a first improvement with furosemide, the dyspnea reappeared. Electrocardiogram showed repolarization abnormalities in the infero-lateral area whereas coronarography and cardiac MRI were normal, ruling out myocarditis. Dobutamine had to be introduced. Neurological examination showed a complete right cerebellar hemisindrome associated with dysphagia and paresthesia in the two hands.

Cranial MRI revealed several FLAIR periventricular hypersignals and an area of hypersignal in the posterior-median and rostral medulla oblongata involving the floor of the fourth ventricle (**figure3**) absent in a former MRI performed 6 months before. Cervical MRI was normal.

Intra-venous infusion of 1 g a day for 3 days of methylprednisolone was added, followed with 500mg 3 days and a decrease with oral prednisolone from 60 to 20 mg for 9 days. Cardiac function rapidly improved and dobutamine was stopped after 4 days. Neurological symptoms, echocardiogram and brain natriuretic peptide return to a normal level in 3 weeks.





**Figure 3 : patient 2, brain MRI, fluid-attenuated inversion recovery sequence showing centrolubular hypersignal.**

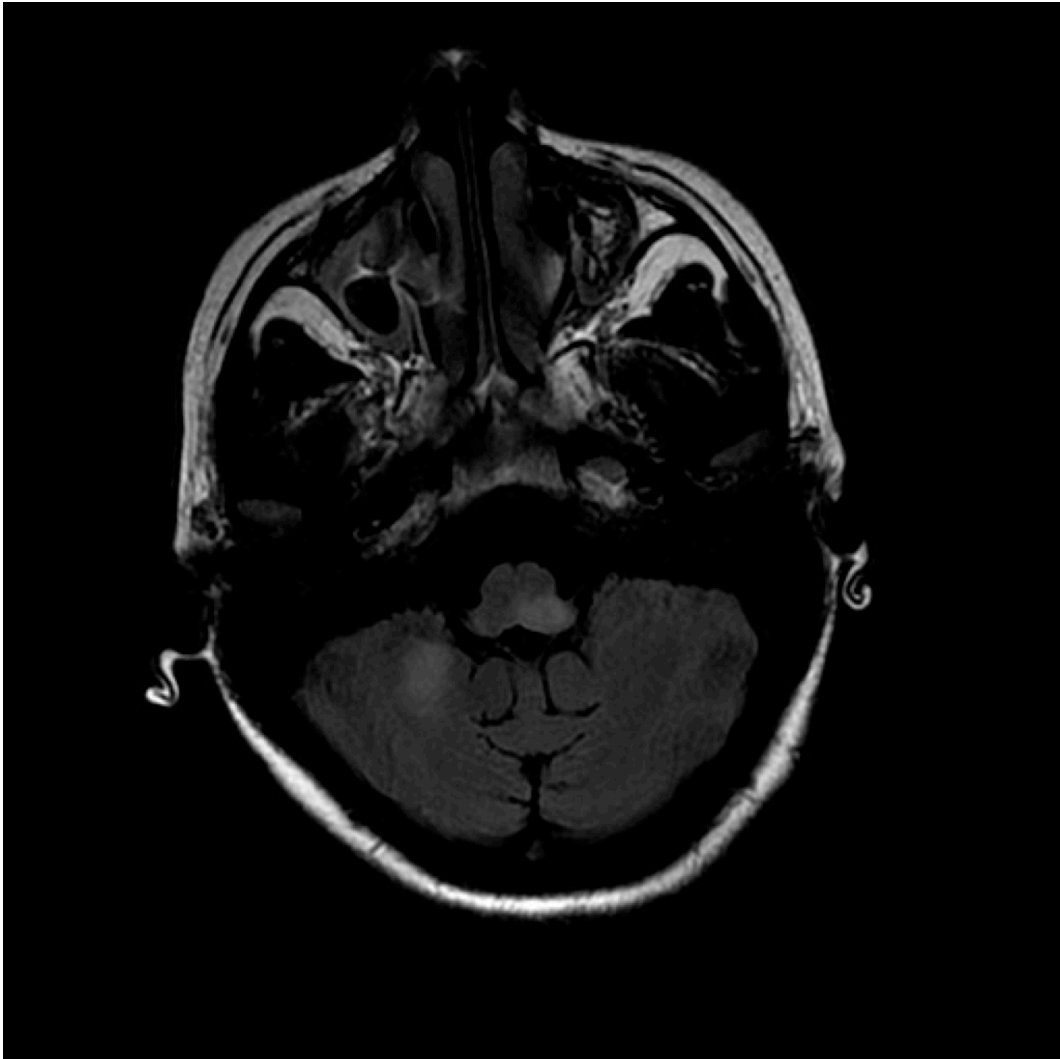
### Case 3

A 16 year-old girl was admitted to the emergency department for the appearance of a left central facial palsy, ataxia and binocular diplopia a few days before. She also complained of flu-like symptoms like headache and nausea, but without fever. The interrogation revealed an episode suggestive of optic neuritis a year earlier, characterized by a transient painful loss of visual acuity of the right eye lasting several weeks, but which have not led to a medical care at this time. Neurological examination on admission showed a left hemiparesis 3 / 5, a multidirectional nystagmus and right kinetic cerebellar ataxia. A few hours after her admission, the patient presented a sudden respiratory distress, somnolence, hypothermia 34.4 ° C and low blood pressure 99/62 mmHg. The trachea was quickly intubated and the patient was sedated. She was transferred to intensive care unit, where her condition continued to deteriorate and her blood pressure dropped dramatically 65/54 mmHg and noradrenaline (norepinephrine) had to be started. ECG suddenly revealed a ventricular fibrillation that fortunately resolved after defibrillation. Chest roentgenogram showed a profound pulmonary edema and echocardiography identified a left ventricular dysfunction with global hypokinesia and low ejection fraction 35%. It was also found a concomitant moderate hypertrophic obstructive cardiomyopathy with the presence of a left ventricular wall thickening 15 mm and a systolic anterior motion of the interventricular septum. Biological results showed an initially elevated troponin Ic 6,7 ng/mL and C-reactive-protein was inferior to 2,9 mg/L. Serologic tests for common viruses were negative and cardiac MRI didn't find any gadolinium enhancement suggestive of infectious myocarditis but confirmed the hypertrophic cardiomyopathy.

Brain MRI revealed multiple periventricular FLAIR hypersignals associated with a recent left laterobulbar hypersignal (**Figure 4**) but also pontine and mesencephalic lesions. CSF study was positive with several oligoclonal bands.

Intra-venous infusion of 1 g a day for 3 days of methylprednisolone was added, followed with 500mg 3 days, 240 mg 3 days and a decrease with oral prednisolone from 60 to 20 mg for 9 days.

Cardiac function rapidly improved with an ejection fraction 60% at day 3 and extubation was allowed the day after. Neurological improvement was slower: diplopia resolved in 3 weeks and gait ataxia in 2 months.



**Figure 4 : patient 3, brain MRI, fluid-attenuated inversion recovery sequence demonstrating lateral and posterior bulbar hypersignal**

Reference	Demographic data (sex, age) MS Type	Neurological symptoms/ Delay before AHF	Initial ejection fraction	MRI lesions	Treatment	Others	Cardiac evolution
Melin et al., 1996	Woman, 20 RRMS	Oculomotor/ 1 week	20%	Near dorsal motor vagal and solitary tract nuclei	Dopamine, digoxine, captopril		Full recovery
Kjellman et al., 2000	Woman, 19 RRMS	Impaired balance/ 3 weeks	<10%	Right side of medulla oblongata	Implantable mechanical assist device, inotropic agents	Myocardial histologic examination: myocytolysis, few inflammatory cells	Full recovery
Summerfiel et al., 2002	Woman, 46 RRMS	Oculomotor/ 1 week	39%	Area of nucleus tractus solitarius	Inotropics agents, diuretics		Full recovery
Uriel et al., 2006	Woman, 24 RRMS	Not specified/ Concomitant	15%	Not done	Intra-aortic ballon pump, noradrenalin, high dose IVMP*		Full recovery
Reuss et al., 2007	Woman, 32 RRMS	Not specified	45%	Not done	Not specified	isolated basal left ventricular akinesia	Full recovery
Makaryus et al., 2009	Woman, 31 RRMS	Hemiparesia/ Concomitant	<45%	lesions in the cervical spine and corona radiata	IVMP*, diuretics	Unilateral pulmonary edema	Full recovery
Hengstman, Kusters, 2011	Woman, 30 RRMS	Diplopia, facial palsy, dysphagia/ 2 weeks	Not done	Not done	IVMP*, atropine, resuscitation efforts	Post-mortem: active demyelinating lesion of paracentral medulla oblongata	Death (ventricular fibrillation)

Toniolo et al., 2011	Woman, 36 SPMS*	None	10%	Not done	IVIg*, Inotropic agents		Full recovery
Plummer et al., 2013	Woman, 28 RRMS	Ataxia, facial numbness	40%	Rostromedial medulla			
Case 1	Man, 18 RRMS	Hemiparesia/ 2 weeks	15%	right lateral side of the medulla oblongata	Intra-aortic ballon pump, dobutamine, high dose IVMP*	Decreased cardiac 123I-MIBG uptake	Full recovery in 2 weeks
Case 2	Man, 22 RRMS	Oculomotor/ 1 weeks	40%	posterior-median of rostral medulla oblongata	dobutamine, high dose IVMP*		Full recovery in 3 weeks
Case 3	Woman, 16	Oculomotor, cerebellar, Tetraparesia/ Concomitant	35%	Left and posterior medulla oblongata	Inotropic agents, High dose IVMP*	Hypertrophic cardiomyopathy	Full recovery

**Table: reported cases of transient cardiomyopathy in multiple sclerosis patients.**

**\*IVMP= intravenous methyl-prednisolone \*IVIg=intravenous immunoglobulins**

**\*SPMS=secondary progressive multiple sclerosis**

## Comment

We report the case of 3 patients with reversible acute heart failure in a context of MS relapse, suggestive of neurogenic stunned myocardium (NSM).

To our knowledge, 9 others papers reported the same cardiogenic shock in RRMS or SPMS patients (**Table**), but neither cardiac CT/MRI nor 123I-MIBG scintigraphy have never been performed before. Recently, this rare complication has also been reported in acute disseminated encephalomyelitis (**Mawhinney et al., 2009**). Despite comprehensive cardiac evaluation in all cases, no other potential explanation than MS was found to explain this phenomenon. For patient 3, the concomitant hypertrophic cardiomyopathy could have facilitated the cardiac dysfunction but was probably not the only cause because of the reversibility of the symptoms.

NSM is a transient left ventricular failure with hypotension and myocardial enzymes release (**Temes et al., 2010**) initially described after SHA but also in other CNS diseases like stroke (**Yoshimura et al., 2008**), seizures (**Stöllberger et al., 2011**) or rhombencephalitis (**Fu et al., 2004**). NMS share probably a common mechanism with Tako-tsubo cardiomyopathy (TTC) or transient left ventricular apical ballooning syndrome typically observed in postmenopausal females experiencing an emotionally stressful event (**Pilgrim et al., 2008**). Many authors hypothesized that NSM and TTC represent in fact the same syndrome (**Mikail et al., 2013 ; Guglin et al., 2011**). In medical literature, both terms coexist with “transient left ventricular dysfunction”, “TakoTsubo-like syndrome”, “stress cardiomyopathy” or “neurogenic pulmonary edema”. In NSM, cardiac injury is believed to result from excessive local and systemic catecholamines release, triggered by a sudden increased in intracranial pressure or localized insult in suspected brain trigger zones: medulla oblongata, area postrema, caudal medulla, solitarius tractus nuclei and periaqueductal gray area, involved in cardiovascular control (**Simon et al., 1991**). In SHA, NSM seems to display specific features. Compared to “typical” Tako-tsubo cardiomyopathy, i.e. without structural nervous system lesions, patients with NMS seem to be younger, and present more often pulmonary edema. (**Agarwal et al., 2011**).

In our three patients, acute heart failure was associated with a new bulbar lesion, occurring 2 weeks for patient 1, 1 week for patient 2 before heart failure and was concomitant for patient 3. In one published case of a fatal cardiac failure (**Hengstman et al., 2011**) in a RRMS patient, post-mortem examination revealed also active demyelination in the paracentral region of the medulla oblongata involving nuclei of vagal and hypoglossal nerves and including the nucleus ambiguus and also the nucleus tractus solitarius.

In the three patients, brainstem lesion and possible damage to dorsal vagus nuclei and nuclei of the solitary tract could induce inactivation of the parasympathetic system and activation of the nearby central sympathetic pathway, causing a massive catecholamine release (**Fu et al., 2004**).

Cervical spinal cord atrophy and specially intermediolateralis tract lesions seemed also involved in MS autonomic dysfunction (**de Seze et al., 2001**) but cervical MRI were normal in all patients.

Finally, insular cortex is known to play a major role in autonomic control of cardiac activity and insular ischemia is associated with transient cardiomyopathy in acute stroke (**Yoshimura et al., 2008**) but no insular lesions were seen on cranial MRI in our patients. Finally, we can however consider that the causal link between the bulbar lesion and the occurrence of NSM is not formally established. We can possibly discuss that the MS relapse is only a “stressful” factor, as seen in TTC. The difference between NSM and TTC would be therefore less obvious. Nevertheless, it is certain that in the majority of published cases of NMS in MS (**Table**), the recent lesion was located in medulla oblongata. In previous published reports, only one patient with significant global left ventricular dysfunction had no evidence of bulbar lesions on MRI, thus arguing against a causative mechanism for the authors (**Makaryus et al., 2009**).

During SHA, catecholamine-mediated neurogenic myocardial stunning is supported by elevated plasma catecholamine measurements during the acute phase and evidence of normal myocardial perfusion but abnormal sympathetic innervation demonstrated by SPECT using <sup>123</sup>I-MIBG (**Banki et al., 2005**). MIBG (metaiodobenzylguanidine) displays the presence of noradrenergic innervation and its functional capability. The degree of functional denervation on MIBG scintigraphy can be quantified by the H-M (heart/mediastinum) ratio that is significantly lower in denervated hearts compared

with normal hearts. The exact nature of the relation between sympathetic functional denervation and myocardial injury and dysfunction in NSM is unclear. It is possible that acute brain injury results in a massive release of norepinephrine from the myocardial sympathetic nerve terminals in the myocardial interstitium and may subsequently lead to myocyte necrosis and contractile dysfunction, as well as damage to the sympathetic nerve terminals themselves **(Wittstein et al., 2005)**, decreasing 123-MIBG uptake, a radiolabeled norepinephrine analog.

In patient 1, a global decreased myocardial 123I-MIBG uptake (decreased H-M ratio) was observed 1 month after the onset of the symptoms, when left ventricular function had return to a normal level, possibly indicating the same adrenergic dysfunction than in SHA. This SPECT pattern seems to be also observed in TTC **(Akashi et al., 2004)**. Decreased cardiac 123I-MIBG uptake is a known feature of progressive MS but usually not of RRMS **(Lorberboym et al., 2008 )**.

The precise mechanism of catecholamine mediated myocardial stunning is not fully understood but ischemia from epicardial coronary arterial spasm, microvascular spasm and especially direct myocyte injury seem to be implicated. Elevated catecholamine levels decrease the viability of myocytes through cyclic AMP-mediated calcium overload **(Wittstein et al., 2005)**.

Adrenoreceptors polymorphism is also probably implicated in the individual susceptibility to develop NSM in SH **(Zaroff et al., 2006)**. This genetic susceptibility could explain why few patients developed MNS after a bulbar lesion in MS.

The consequence of this myocardial stunning is reversible but diffuse wall motion abnormalities involving multiple vascular territories **(Temes et al., 2010)**, as observed in our both patients in echocardiography, cardiac CT for patient 1 and cardiac MRI for patient 2. Wall motion abnormalities were global and not restricted to apical and mid-portions of the left ventricle observed in typical Tako-tsubo cardiomyopathy **(Reuss et al., 2007)**. Pulmonary edema is believed to be consecutive to left ventricular dysfunction in both patients. However, an intense catecholamine-mediated pulmonary vasoconstriction, resulting in an increase in pulmonary hydrostatic pressure, followed by an increase in the permeability of pulmonary capillaries, can induce a so-called neurogenic pulmonary edema (NPE) **(Baumann et al., 2007)**. Moreover, NPE with minor cardiac involvement has already been reported in MS **(Crawley et al., 2001)**. We consequently cannot exclude the association of two mechanisms of pulmonary edema in



our patients.

Despite severe left ventricular failure, requiring inotropic agents for all patients, mechanical ventilation for patient 2 and 3, and intra-aortic balloon pump with counter-pulsation for patient 1, the prognosis was excellent. Cardiac function returns to a normal level in a couple of weeks for the three patients. We added in the 3 cases intravenous high dose methylprednisolone as suggested in several reported case **(Table)**. Even it is impossible to determine the exact impact of this anti-inflammatory drug on the cardiac history of the patients, the tolerance seemed to be good and cardiac function has not been worsened.

## Conclusion

NMS is a severe but reversible condition in MS associated with an acute brainstem lesion, involving in most of the cases the bulbar region. Because of its rarity, differential diagnosis with infectious myocarditis may be challenging. High-dose corticosteroids therapy, by alleviating the supposed “neurogenic” trigger of this complication, should not be delayed. From a pathophysiological point of view, by highlighting SPECT abnormalities in one patient, we provide here an argument in favor of a cardiotoxic role of catecholamines. If NMS appears to be rare in MS, a cardiac systematic monitoring of patients with bulbar relapses seems necessary to assess the true incidence of this complication.

## References

Agarwal V, Kant G, Hanz N, Messerli F. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol* 2011;241-8.

Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2004 Jul;45(7):1121-7

Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, Drew BJ, Foster E, Smith W, Parmley WW, Zaroff JG. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3314-9.

Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Apr;51(4):447-55.

Crawley F, Saddeh I, Barker S, Katifi H. Acute pulmonary oedema: presenting symptom of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2001 Feb;7(1):71-2.

Dec, G. W. (2005). Recognition of the apical ballooning syndrome in the United States. *Circulation*, 111(4), 388-390.

de Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, Devos D, Ayachi M, Cassim F, Saint Michel T, Pruvo JP, Guieu JD, Vermersch P. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J Neurol*. 2001 Apr;248(4):297-303

Fu YC, Chi CS, Chiu YT, Hsu SL, Hwang B, Jan SL, Chen PY, Huang FL, Chang Y. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child*. 2004 Apr;89(4):368-73.

Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail*. 2011 May-Jun;17(3):127-32

Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006 Feb;253 Suppl 1:13-9

Hengstman GJ, Kusters B. Sudden cardiac death in multiple sclerosis caused by active demyelination of the medulla oblongata. *Mult Scler.* 2011 Sep;17(9):1146-8

Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, Tremlett H. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology.* 2010 Jun 1;74(22):1822-6

Kjellman UW, Hallgren P, Bergh CH, Lycke J, Oldfors A, Wiklund L. Weaning from mechanical support in a patient with acute heart failure and multiple sclerosis. *Ann Thorac Surg.* 2000 Feb;69(2):628-30

Lorberboym M, Lampl Y, Nikolov G, Sadeh M, Gilad R. I-123 MIBG cardiac scintigraphy and autonomic test evaluation in multiple sclerosis patients. *J Neurol.* 2008 Feb;255(2):211-6.

Makaryus, J. N., Kapphahn, S., & Makaryus, A. N. (2009). Unilateral neurogenic pulmonary oedema and severe left ventricular dysfunction secondary to acute multiple sclerosis exacerbation. *Heart, Lung & Circulation*, 18(2), 155–158.

Mawhinney E, Watt M, McDonnell GV. Transient cardiomyopathy as the presenting feature of acute disseminated encephalomyelitis. *Mult Scler.* 2009 Dec;15(12):1534-6.

Melin J, Usenius JP, Fogelholm R. Left ventricular failure and pulmonary edema in acute multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1996 May;93(5):315-7.

Mikail N, Hess S, Jesel L, El Ghannudi S, El Hussein Z, Trinh A, Ohlmann P, Morel O, Imperiale A. Takotsubo and Takotsubo-like syndrome: a common neurogenic myocardial stunning pathway? *Int J Cardiol.* 2013 Jun 5;166(1):248-50

Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical

ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2008 Mar 14;124(3):283-92.

Plummer, C., & Campagnaro, R. (2013). Flash pulmonary edema in multiple sclerosis. *The Journal of Emergency Medicine, 44*(2), e169–172.

Reuss CS, Lester SJ, Hurst RT, Askew JW, Nager P, Lusk J, Altemose GT, Tajik AJ. Isolated left ventricular basal ballooning phenotype of transient cardiomyopathy in young women. *Am J Cardiol.* 2007 May 15;99(10):1451-3

Simon, R. P., Gean-Marton, A. D., & Sander, J. E. (1991). Medullary lesion inducing pulmonary edema: a magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology, 30*(5), 727–730.

Stöllberger, C., Wegner, C., & Finsterer, J. (2011). Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia, 52*(11), e160–167

Summerfield R, Tubridy N, Sirker A, Banner NR, Peatfield RC. Pulmonary oedema with multiple sclerosis. *J R Soc Med.* 2002 Aug;95(8):401-2.

Temes RE, Tessitore E, Schmidt JM, Naidech AM, Fernandez A, Ostapkovich ND, Frontera JA, Wartenberg KE, Di Tullio MR, Badjatia N, Connolly ES, Mayer SA, Parra A. Left Ventricular Dysfunction and Cerebral Infarction from Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010 Oct 14

Toniolo M, Bergamini C, Ferrero V, Morando G, Cicoira M, Vassanelli C. Severe acute left ventricular dysfunction in multiple sclerosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011 Jul;12(7):501-5

Uriel N, Kaluski E, Hendler A, Leitman M, Vered Z. Cardiogenic shock in a young female with multiple sclerosis. *Resuscitation.* 2006 Jul;70(1):153-7.

Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning

due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):539-48.

Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2008 Nov;64(5):547-54.

Zaroff JG, Pawlikowska L, Miss JC, Yarlagadda S, Ha C, Achrol A, Kwok PY, McCulloch CE, Lawton MT, Ko N, Smith W, Young WL. Adrenoceptor polymorphisms and the risk of cardiac injury and dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006 Jul;37(7):1680-5

---

BERNARD Emilien

**Sidération myocardique neurogénique dans la sclérose en plaques**

Thèse de médecine: Lyon, 2014

---

**RESUME:**

**Contexte :** Dans la sclérose en plaques (SEP), la survenue d'une insuffisance cardiaque est généralement iatrogène, en particulier lors de l'utilisation de mitoxantrone, un traitement de fond cardiotoxique. La sidération myocardique neurogénique (SMN), une complication bien connue de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, est exceptionnelle dans l'histoire naturelle de la maladie et sa physiopathologie est incertaine.

**Objectifs :** rapporter les caractéristiques cliniques et paracliniques de 3 patients ayant présenté une cardiomyopathie transitoire dans un contexte de SEP ayant fait évoquer le diagnostic de SMN, examiner les cas précédemment publiés et discuter les hypothèses physiopathologiques.

**Méthode :** Examen clinique, biologie et IRM encéphalique et cervicale pour les 3 patients, coro-scanner et scintigraphie cardiaque au 123I-MIBG pour le patient n°1, IRM cardiaque pour les patients n°2 et 3, coronarographie pour le patient n°2.

**Résultats :** Des signes cliniques indiquant une dysfonction du tronc cérébral ont précédé les symptômes cardiaques. L'insuffisance cardiaque était sévère pour les 3 patients, ayant nécessité à chaque fois une admission dans une unité de soins intensifs. Tous les patients ont présenté une lésion récente bulbaire. Aucune autre cause d'insuffisance cardiaque aiguë n'a été retrouvée. La scintigraphie au 123I-MIBG objectiva une diminution de la recapture cardiaque du 123I-MIBG chez le patient n°1. Il fut noté une amélioration clinique spectaculaire avec une corticothérapie à haute dose chez tous les patients.

**Conclusion :** La SMN dans la SEP est une complication sévère mais réversible s'associant à la survenue d'une poussée bulbaire récente et potentiellement liée à une toxicité cardiaque des catécholamines.

---

**MOTS CLES :**

- Sclérose en plaques
  - Sidération myocardique neurogénique
  - Tako-Tsubo
- 

**JURY :**

Présidente : Madame le Professeur Sandra VUKUSIC

Membres : Monsieur le Professeur Emmanuel BROUSSOLLE

Monsieur le Professeur Stéphane THOBOIS

Monsieur le Docteur Romain MARIGNIER

---

**DATE DE SOUTENANCE : 27 février 2014**

---

Adresse de l'auteur : 11 B, rue de Gerland – 69007 LYON

Mail : emilien.bernard@chu-lyon.fr

---