



# **TAKOTSUBO inversée :**

## **Un Nouveau syndrome neurocardiogénique**

**Mémoire pour l'obtention du**  
**DIPLOME DE SPECIALITE**  
**EN CARDIOLOGIE**

**Dr DANIA SRIFI**

**Sous la direction du : Pr NADIA FELLAT**

**Année universitaire : 2021**

*A notre maître,*

*Madame le professeur NADIA FELLAT*

*Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve.*

*Nous souhaitons être digne de cet honneur.*

*Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils.*

*Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de ce mémoire.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

## Liste des abréviations

- **TTC** : Takotsubo
- **OAP** : Œdème aigu du poumon
- **BNP** : Brain natriurétique peptide
- **VG** : Ventricule gauche
- **VD** : Ventricule droit
- **FDRCX** : Facteurs de risque cardio-vasculaire
- **ATCD** : Antécédents
- **ECG** : Electrocardiogramme
- **ETT** : Echocardiographie
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **PRVG** : Pression de remplissage du ventricule gauche
- **FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- **SBP** : Simpson biplan
- **IM** : Insuffisance mitrale
- **SAM** : Systolic anterior movement
- **IDM** : Infarctus du myocarde
- **SCA** : Syndrome coronaire aigu
- **NTS** : Noyau du tractus solitaire
- **HSA** : Hémorragie sous arachnoïdienne

## Liste des figures :

- **Figure 1** : ECG d'admission patient N °1
- **Figure 2** : Scanner cérébrale patient N °1
- **Figure 3** : Coronarographie patient N °1
- **Figure 4** : IRM cardiaque patient N °1
- **Figure 5** : ECG d'admission patient N ° 2
- **Figure 6** : IRM cardiaque patient N °2
- **Figure 7** : IRM cérébrale patient N ° 3
- **Figure 8** : ETT (2cavités) patient N ° 3
- **Figure 9** : ECG d'admission patient N ° 4
- **Figure 10** : Coronarographie patient N °4
- **Figure 11** : Strain longitudinal Patient N° 4
- **Figure 12** : Tableau récapitulatif de la présentation clinique et paraclinique.
- **Figure 13** : Répartition des patients selon le sexe
- **Figure 14** : selon l'atteinte neurologique
- **Figure 15** : selon la présence ou non de la douleur thoracique
- **Figure 16** : selon la présence ou non de dyspnée
- **Figure 17** : Selon le taux de la troponine
- **Figure 18** : Connexion du système nerveux central – système cardiovasculaire.

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	6
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	8
<b>OBSERVATIONS</b> .....	9
<b>DISCUSSION :</b> .....	29
<b>1-définition :</b> .....	29
<b>2-Epidemiologie</b> .....	30
<b>3. Mécanismes physiopathologiques</b> .....	30
<b>3.1. Connexions système nerveux centrale –système cardiovasculaire :</b> .....	31
<b>3.2. Hémorragie sous arachnoïdienne :</b> .....	32
<b>3.3. AVC ischémique :</b> .....	34
<b>3.4. Epilepsie :</b> .....	34
<b>3.5. La mort encéphalique :</b> .....	35
<b>4-Présentation clinique :</b> .....	38
<b>5- Diagnostic</b> .....	38
<b>5.1. ECG :</b> .....	38
<b>5.2. Biologie :</b> .....	39
<b>5.3. Echocardiographie :</b> .....	39
<b>5.4. L'IRM :</b> .....	41
<b>5.5. Angiographie :</b> .....	41
<b>5.6. Scintigraphie myocardique :</b> .....	41
<b>5.7. Biopsie endomyocardique :</b> .....	41
<b>6-Complications, évolution et pronostic</b> .....	42
<b>7-Traitement</b> .....	43
<b>CONCLUSION</b> .....	45
<b>RESUME</b> .....	46
<b>REFERENCES</b> .....	49

# INTRODUCTION

La cardiomyopathie de Takotsubo (TTC) également connue sous le nom de cardiomyopathie de stress ; ou le syndrome de cœur brisé est caractérisée par des anomalies transitoires et réversibles de la cinétique segmentaire du ventricule, imitant un syndrome coronaire aigue sans obstruction artérielle coronaire significative.

Cette cardiomyopathie a été appelée takotsubo signifiant « pot de poulpe » en japonais, en raison de son aspect de ballonnisation caractéristique de l'apex. Son incidence annuelle est actuellement variable d'un pays à l'autre et à tendance à augmenter dans les années à venir, du fait d'une meilleure connaissance, et d'autres part à l'amélioration des moyens diagnostiques [1].

Sa cause exacte n'est à l'heure actuelle pas clairement établie.

La classification du TTC est basée sur la paroi où siège l'anomalie de la cinétique ventriculaire permettant ainsi la description de 4 variants : classique, inversé, médio-ventriculaire, et localisé.

Le TTC inversé est l'un des variants peu connu et rare de cette cardiomyopathie de stress, sa fréquence relative est de l'ordre de 2,2% parmi tous les TTC, caractérisé par une hypokinésie circonférentielle basale avec une hyperkinésie apicale compensatrice, son apparition est fortement associée à une atteinte neurologique aigue, mais aussi lors d'un phéochromocytome, une pancréatite alcoolique, et l'utilisation excessive du cannabis [2].

La présentation est différente de la forme classique, particulièrement en ce qui concerne l'âge et le profil clinique (Prévalence de la dyspnée, OAP, choc cardiogénique) ainsi que la biologie (Troponine, BNP), il touche paradoxalement la femme jeune.

Ce variant assez méconnu de nos jours a été récemment décrit comme un nouveau syndrome neurocardiogénique [3].

Cette association étonnante qui nous rappelle les connexions intimes entre cœur et cerveau met en évidence une dysfonction VG sévère type TTC inversé dans un contexte neurologique aigue surtout quand il s'agit d'une hémorragie sous arachnoïdienne ou d'ischémie cérébrale, cette atteinte cardiaque typique disparaît au bout de quelques jours.

Plusieurs hypothèses ont été proposées notamment celle des catécholamines et l'hyperactivité sympathique avec une atteinte directe et toxique du myocarde.

Devant ce manque terrible de preuve solide le traitement du TTC inversé compliqué d'une insuffisance cardiaque reste controversé.

L'utilisation de nouveaux inotropes dont le mécanisme est différent de celui des catécholamines tels que la Milrinone a montré son efficacité dans ce cas [4].

# MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et analytique réalisée par l'analyse des dossiers de 04 patients ayant présenté un TTC inversé dans un contexte d'atteinte neurologique aiguë, suivis au service de cardiologie du Centre Hospitalier Robert Ballanger à Paris.

Les critères diagnostiques pour notre étude, regroupaient des éléments cliniques et paracliniques basées sur les données de la littérature et les recommandations internationales.

Les données recueillies dans les dossiers comportaient les éléments suivants :

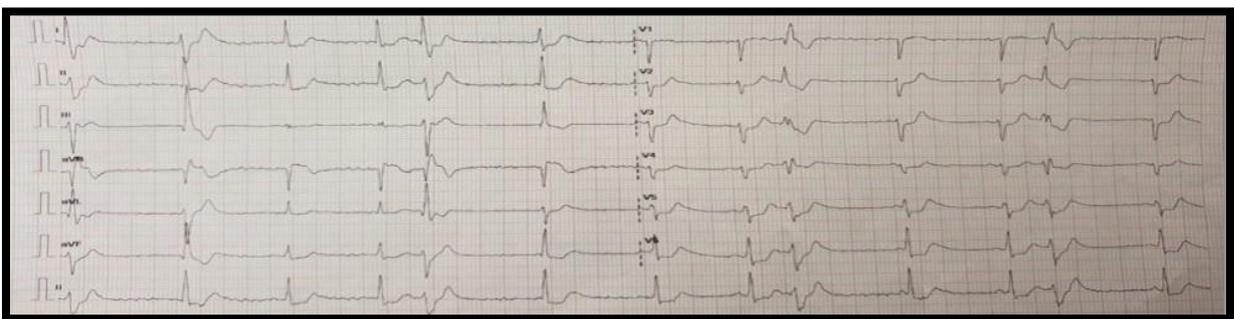
- **Epidémiologiques :**
  - Age
  - Sexe
  - ATCD et FDCVX
- **Cliniques :**
  - Signes cardiaque
  - Signes neurologiques
- **Paraclinique :**
  - Biologie
    - Troponine
  - Imagerie
    - ECG
    - ETT
    - Scanner ou IRM cérébrale
    - IRM cardiaque
- **Evolution :**
  - Sur le plan cardiaque
  - Sur le plan neurologique



- Pas de déformation thoracique.
- Absence de râles à l'auscultation
- **Examen abdominale :**
  - Abdomen souple
  - Pas d'HPMG ni de SMG.
- **Examen neurologique :**
  - Patiente consciente
  - Absence de déficit moteur ou sensitif.
  - Examen des paires crâniennes est sans particularité.

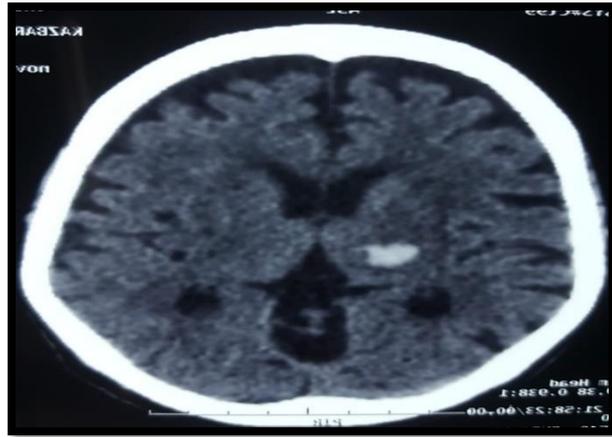
Le reste de l'examen est sans particularité.

- **Paraclinique :**
  - Troponine : élevée x 60 la normale
  - ECG décrit :
    - Rythme régulier sinusal à 75b/min.
    - PR à 140ms constant
    - Axe du cœur en place
    - Présence d'un sus décalage en AVR avec un sous décalage horizontal diffus.
    - Présence d'ESV à type de retard droit.



**Figure 1 : ECG d'admission**

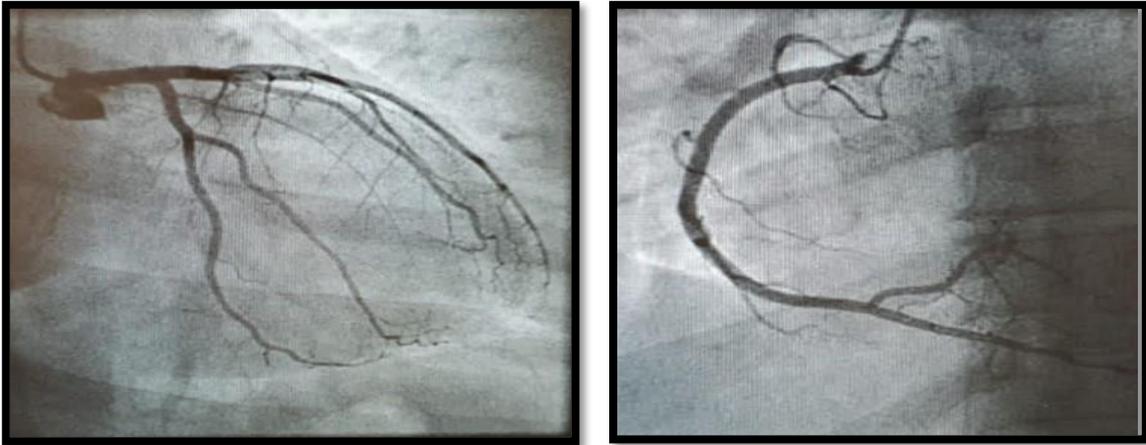
- Scanner cérébral a été réalisé en urgence mettant en évidence :
  - Un hématorne gauche capsulo-lenticulaire.



**Figure 2 : Scanner cérébrale**

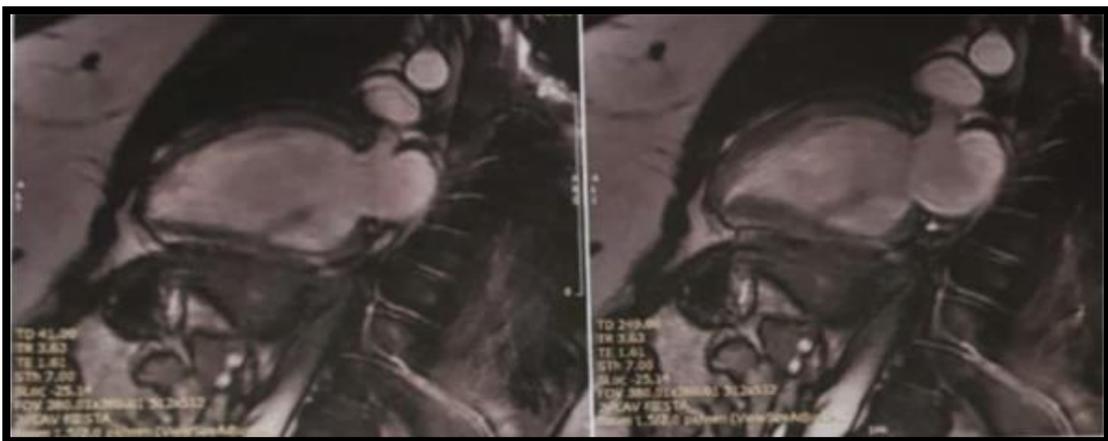
- Une échocardiographie montre :
  - Aspect de TAKO TSUBO inversé avec akinésie circonférentiel de la moitié basale du myocarde.
  - Bonne cinétique de l'apex avec une FEVG à 35% en SBP.
  - Pas de valvulopathies significatives.
  - PRVG élevée E/e' a 15 et E /a 2
  - Débit cardiaque conservée avec une ITV sous aortique à 18 cm
  - VD non dilaté de bonne fonction.
  - Oreillettes non dilatées.
  - Péricarde sec.
  - La patiente a été acheminée directement à la salle de cathétérisme cardiaque

- La coronarographie : Réseau coronaire normal.



**Figure 3 : Coronarographie**

- IRM cardiaque à confirmer le diagnostic :
  - o Cardiopathie de stress type TAKO TSUBO inversé avec une dysfonction VG a 40%.
  - o Absence d'œdème myocardique ou de prise de contraste intra myocardique pathologique.
  - o Pas de signe d'IDM ou de myocardite.



**Figure 4 : IRM CARDIAQUE**

- -  
-

- L'évolution a été marquée par la régression des signes congestifs sous diurétique et stabilité clinique et radiologique sur le plan neurologique.
- Le contrôle échocardiographie après 3 mois note une nette amélioration de la contraction segmentaire du VG avec une FEVG 60%.

## Observation N 2 :

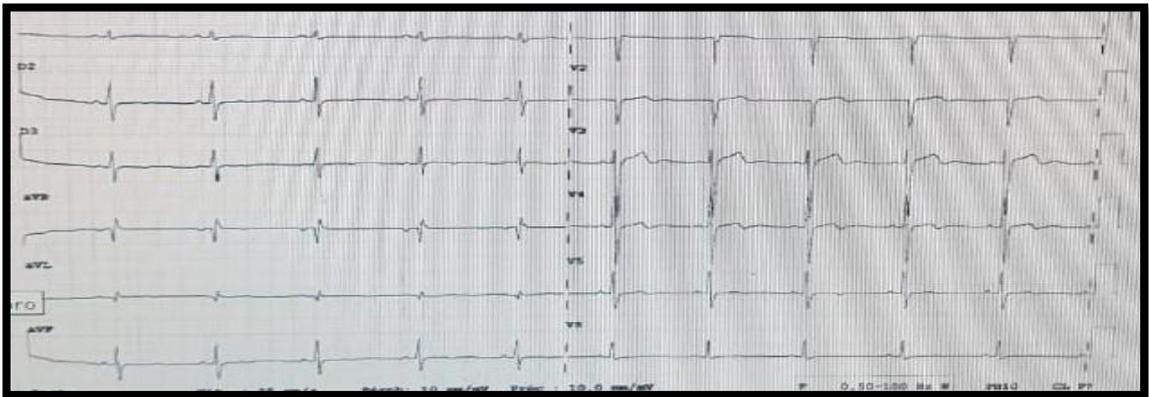
- **Identité:** Patiente âgée de 33ans, célibataire et assistante sociale.
- **Motif d'hospitalisation:** Détresse respiratoire aigüe.
- **FDCVX :** sans facteurs de risque cardiovasculaire notable
- **ATCD :**
  - Suivie pour sclérose en plaque depuis 6ans ayant fait plusieurs poussées dont la dernière remonte à 8mois, mise sous immunosuppresseurs (Azathioprine).
- **Histoire de la maladie :**
  - Remonte à une semaine par l'installation d'une dyspnée initialement stade II évoluant rapidement en orthopnée sans notion douleur thoracique.
  - Par ailleurs elle rapporte la notion de violentes céphalées diffuses associées à une photophobie et vomissements.
- **Examen clinique :**
  - L'examen à l'admission retrouve une Patiente polypnéique avec orthopnée, consciente avec des conjonctives normo-colorées.
  - Sur le plan hémodynamique : FC = 88b/min    PA : 100/60 mmgh  
Température : 37°
  - SAO2 à 78%.
  - Nuque souple
- **Examen cardiovasculaire :**
  - Bruits du cœur diminués, à rythme régulier.
  - Pas de souffles ni de bruits surajoutés.
  - Pas de signes d'insuffisance cardiaque droite.
  - Pouls périphériques présents et symétriques.
- **Examen pleuropulmonaire :**
  - Murmure vésiculaire bien perçu.
  - Pas de déformation thoracique.
  - Présence de râles crépitants diffus aux deux champs pulmonaires.
- **Examen abdominale :**
  - Abdomen souple
  - Pas d'HPMG ni de SMG.

- **Examen neurologique :**

- Présence d'une paralysie faciale isolée.
- Le reste de l'examen est sans particularité.

- **Paraclinique**

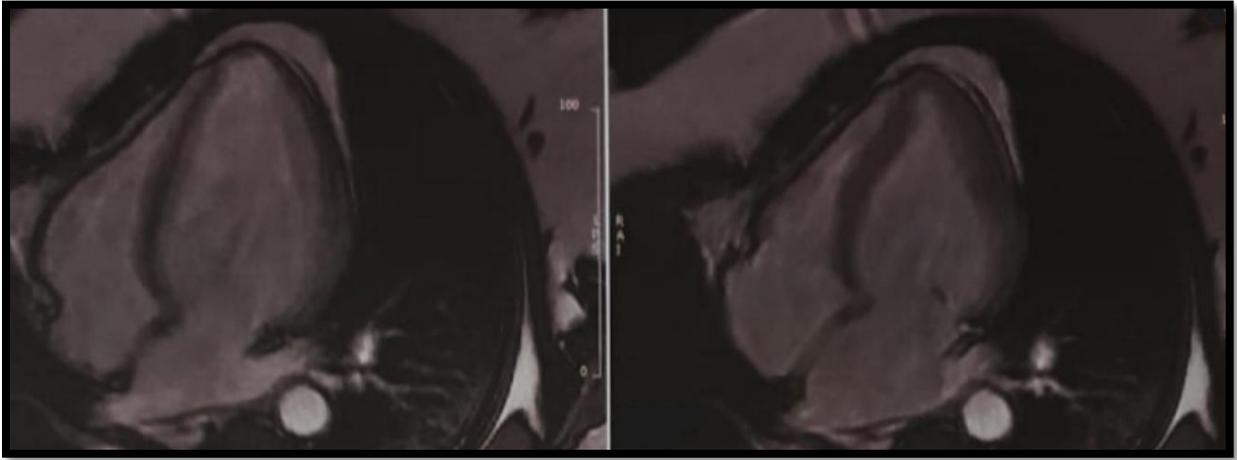
- ECG décrit :
  - Rythme régulier sinusal à 65b/min.
  - PR à 120 ms constant
  - Axe du cœur en place
  - Onde T plate en inférieur et en latéral avec des ondes bi phasique en antéro-septal



**Figure 5 : ECG d'admission**

- **Bilan biologique :** sans particularité en dehors d'une élévation modérée de la troponine.
- **Radio pulmonaire :** Syndrome alvéolo-interstitielle diffus.
- Echocardiographie :
  - VG non dilaté non hypertrophié avec une dysfonction VG sévère à 28% SBP : akinésie circonférentielle épargnant l'apex avec une hyperkinésie compensatrice.
  - Insuffisance mitrale grade II, PRVG élevée.
- Scanner cérébrale : en urgence montre un processus hémorragique avec deux plages hypodenses du centre semi-ovale droit.

- Ponction lombaire : liquide céphalo-rachidien normal
- Coronarographie : artères coronaires lisses
- IRM cardiaque : Aspect de TAKOTSUBO inversé



**Figure 6 : IRM CARDIAQUE**

- L'évolution a été marquée par une régression des signes cardiorespiratoires au 5ème
- Jours sous diurétiques et bolus de corticothérapie. A une semaine ETT a révélé une normalisation des troubles de la cinétique segmentaire avec FEVG à 67%. Sur le plan neurologique disparition de la paralysie faciale.

### Observation N 3 :

- **Identité :** Patient âgé de 49ans, marié père de 2 enfants agriculteur.
- **Motif d'hospitalisation :** Douleur thoracique au décours d'une crise convulsive
- **ATCD :** sans aucun ATCD notable.
- **Histoire de la maladie :**
  - Remonte au jour même de son admission par l'apparition d'une douleur thoracique intense en barre sans irradiation dans les suites d'une crise convulsive sans autres signes associés.
  - Par ailleurs le patient rapporte une notion d'engourdissement d'un hémicorps et des céphalées chroniques avec une baisse de l'acuité visuelle dans un contexte d'AMG et d'asthénie depuis moins de 5 mois.
- **Examen clinique :**
  - L'examen à l'admission retrouve une Patient conscient, eupneique ne souffrant plus avec des conjonctives normo-colorée .
  - Sur r le plan hémodynamique : FC = 64 b/min PA : 145/67 mmgh
- **Examen cardiovasculaire :**
  - Bruits du cœur bien perçus, à rythme régulier.
  - Pas de souffles ni de bruits surajoutés.
  - Pas de signes d'insuffisance cardiaque droite.
  - Pouls périphériques présents et symétriques.
- **Examen pleuropulmonaire :**
  - Murmure vésiculaire bien perçu.
  - Pas de déformation thoracique.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- **Examen neurologique :**
  - Pas de déficit sensitivomoteur
  - L'examen des paires crâniennes est sans particularité
  - Le reste de l'examen est sans particularité.
- **Paraclinique :**
  - Troponine à 50 x la normale
  - ECG décrit :

- Rythme régulier sinusal
- Axe en place
- PR conservée et constant
- Pas de trouble de la repolarisation
- Pas d'hypertrophie cavitaire.

- IRM cérébrale révélant :

Une lésion sous corticale occipitale gauche en hyper signal avec important œdème péri-lésionnel et effet de masse sur la corne occipitale du ventricule latéral gauche



**Figure 7 : IRM cérébrale**

- Echocardiographie :

Dysfonction VG sévère à 25% avec une Akinésie circonférentielle médiane et basal avec une cinétique conservée au niveau de l'apex.



**Figure 8 : Echocardiographie Trans thoracique (2 cavités)**

- Coronarographie : sans anomalie significatives
- IRM cardiaque : confirme le diagnostic du TAKO TSUBO inversé

Suite au diagnostic de la tumeur cérébrale le patient a refusé toute intervention chirurgicale ainsi que le contrôle et suivi cardiaque.

## Observation N 4 :

- **Identité :** Patiente âgée de 41 ans, mère de 5 enfants, infirmière.
- **Motif d'hospitalisation :** Douleur thoracique aiguë
- **FDRCX :**
  - Dyslipidémie sous statines
  - Diabète sous ADO
- **ATCD :** Aucun ATCD notable
- **Histoire de la maladie :**

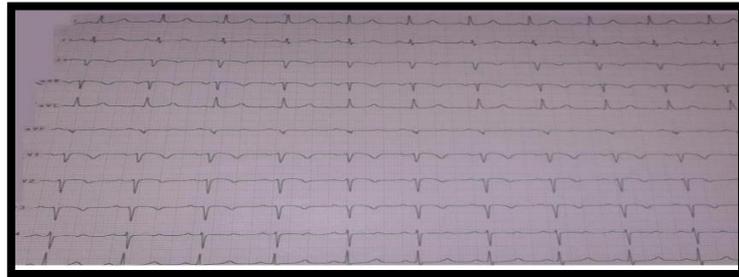
Remonte à deux jours avant sa consultation par l'installation d'une douleur thoracique brutale infarctoïde sans irradiation, prolongée associée à des bourdonnements d'oreilles et des phosphènes avec une lourdeur de la langue suite à un choc émotionnel (décès d'un membre de la famille).

- **Examen clinique :**
  - L'examen à l'admission retrouve une Patiente consciente, eupneïque, souffre toujours
  - Sur le plan hémodynamique : FC = 88 b/min PA : 210/100mmHg
- **Examen cardiovasculaire :**
  - Bruits du cœur bien perçus, à rythme régulier.
  - Pas de souffles ni de bruits surajoutés.
  - Pas de signes d'insuffisance cardiaque notamment droite.
  - Pouls périphériques présents et symétriques.
- **Examen pleuropulmonaire :**
  - Murmure vésiculaire bien perçu.
  - Pas de déformation thoracique.
  - Pas de râles à l'auscultation.
- **Examen neurologique :**

- Pas de déficit sensitivomoteur
- Le reste de l'examen est sans particularité.

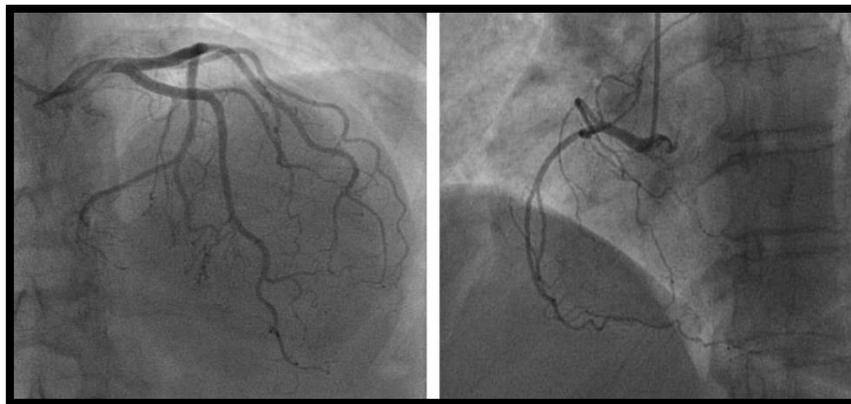
- **Paraclinique**

- ECG décrit : Présence d'onde T négative en Antéroseptoapical et en latéral bas avec un segment ST raide en inférieur.



**Figure 9 : ECG à l'admission**

- Echocardiographie : Dysfonction systolique VG modérée avec FEVG à 48%, avec akinésie circonférentielle des segments basaux épargnant l'apex.
- Un strain longitudinal global à -10%.
- Biologie : initialement troponine 100 x la normale
- Coronarographie : coronaires saines

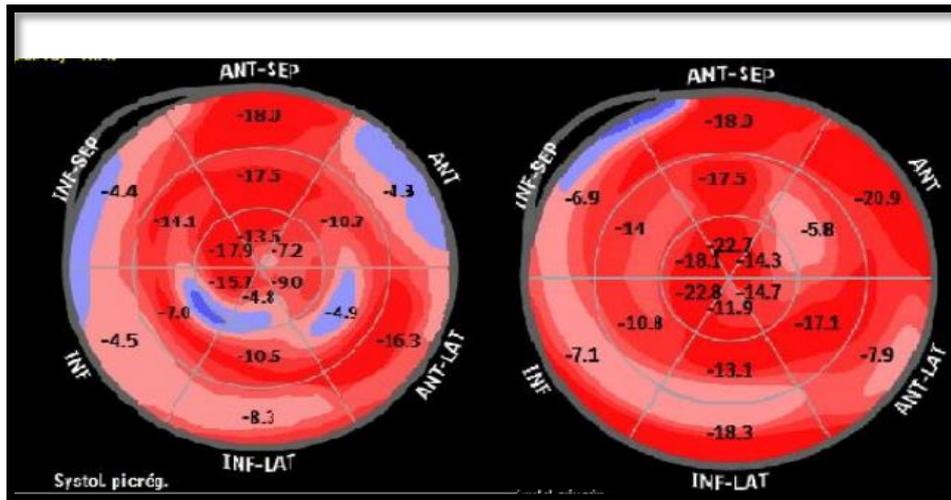


**Figure 10 : Coronarographie**

- Un scanner a été demandé a mis en évidence : AVCH non étendu.

L'évolution a été marquée par la régression spontanée de la douleur thoracique et la persistance d'une TA élevée d'où le diagnostic d'une HTA et la mise en route d'une bithérapie.

ETT de contrôle a mis en évidence une amélioration de la FEVG avec disparition des troubles de la cinétique et du strain longitudinal global.



**Figure 11 : STRAIN longitudinal**

Au 2<sup>ème</sup> jours et Au 23<sup>ème</sup> jours

Sur le plan neurologique : Disparition de la lourdeur de la langue ainsi que les signes neurosensoriels de l'HTA.

Le neurologue a préconisé une surveillance radiologique à distance.

Le tableau suivant résumera et comparera les différents paramètres clinique et paraclinique retrouvé respectivement dans les observations décrites ci-dessus.

	<b><u>Cas n° 1</u></b>	<b><u>Cas n°2</u></b>	<b><u>Cas n° 3</u></b>	<b><u>Cas n° 4</u></b>
<b>Présentation neurologique</b>	Hématome capsulo-leticulaire	Processus hémorragique	Lésion sous corticale + effet de masse	AVCH
<b>Age</b>	31 ans	33 ans	49 ans	41 ans
<b>Sexe</b>	Féminin	Féminin	Masculin	Féminin
<b>Facteur déclenchant</b>	Dispute familiale	-	-	Décès d'un proche
<b>Douleur thoracique</b>	+	-	+	+
<b>Dyspnée</b>	-	+	-	-
<b>OAP</b>	-	+	-	-
<b>Choc cardiogénique</b>	-	-	-	-
<b>Troponine</b>	X 60	X 10	X 50	X100
<b>BNP</b>	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait

<b>ECG :</b>				
<b>Inversion d'onde T</b>	-	-	-	+
<b>ETT :</b>	TTC inversé	TTC inversé	TTC inversé	TTC inversé
<b>-FEVG</b>	35%	28%	25%	48%
<b>-Insuffisance mitrale</b>	-	+	-	-
<b>-SAM</b>	-	-	-	-

**Tableau récapitulatifs paramètres cliniques et paracliniques**

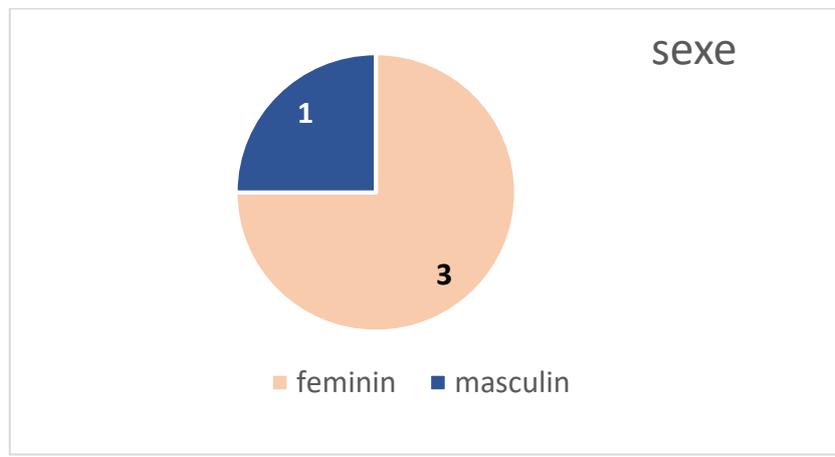
## **RESULTATS :**

### **1- Caractéristique de la population : Répartition selon l'âge :**

L'âge médian des patients fut de l'ordre de 38 ans avec des extrêmes de 31 ans à 49 ans ce qui confirme l'âge jeune de cette population étudiée.

### **2- Répartition selon le sexe :**

Dans notre étude on a noté une nette prédominance féminine qui rejoint les données de la littérature.

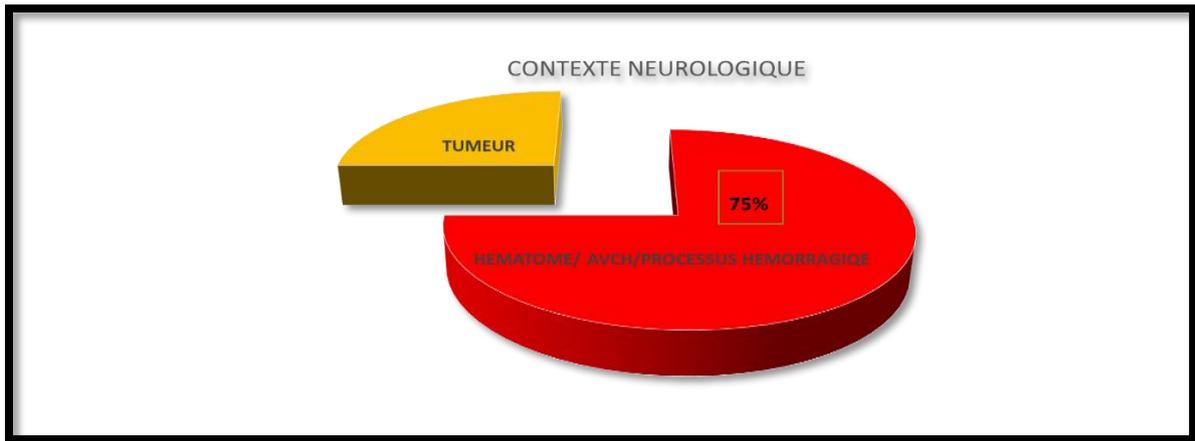


**Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe**

### **3- Données cliniques :**

#### **- Signes neurologiques :**

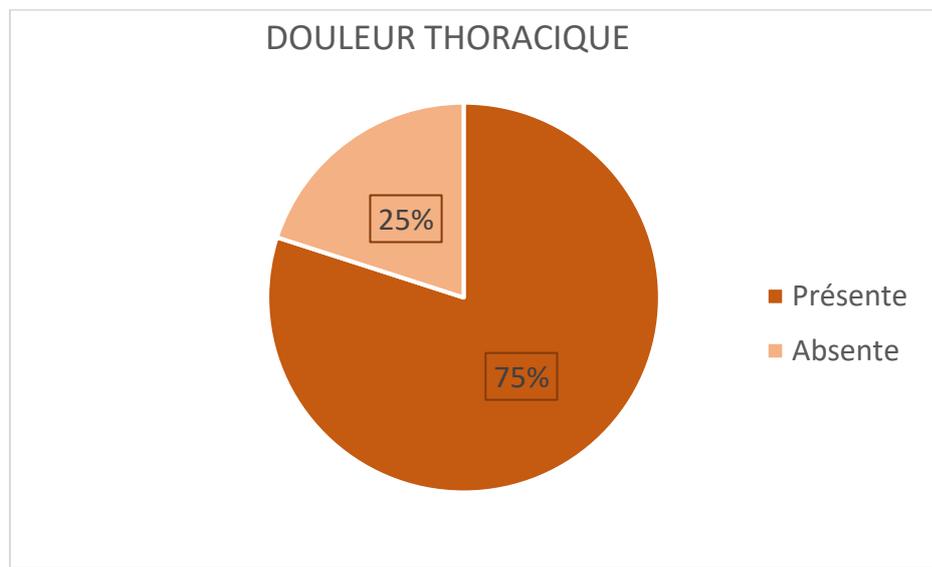
Tous nos patients ont présenté de multiples signes neurologiques à savoir en premier lieu des céphalées intenses dans un contexte aigu. La plupart avaient une hémorragie cérébrale.



**Figure 13 : Répartition selon atteinte neurologique aigue**

- **Douleur thoracique :**

La douleur thoracique est un symptôme quasi constant dans le cadre du TTC inversé qui le plus souvent mime un syndrome coronaire aigu, un seul de nos malades ne l'a pas présenté.



**Figure 14 : Répartition selon la présence ou non de la douleur thoracique**

- **Dyspnée :**

Dans notre étude une seule patiente s'est présentée avec une dyspnée compliquée d'un OAP.

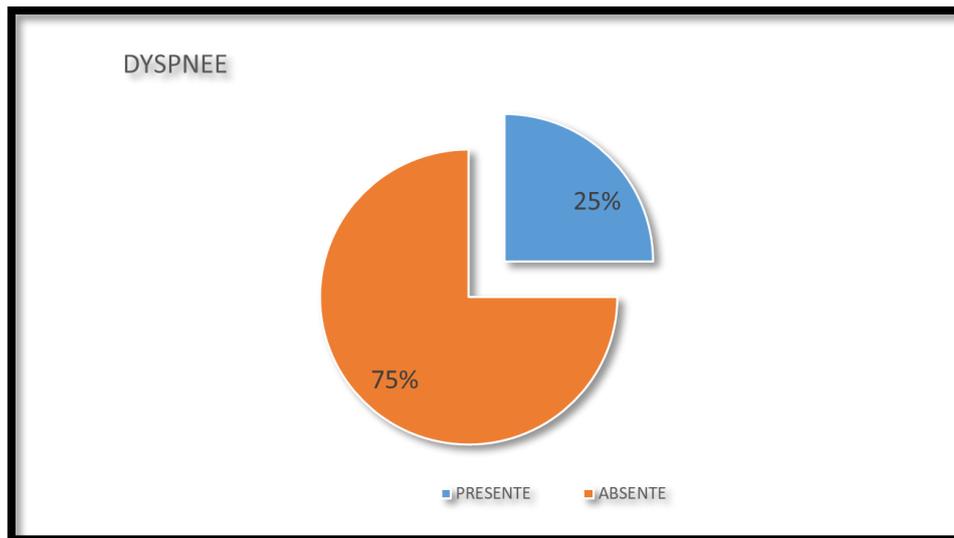


Figure 15 : Répartition selon la présence ou non de la dyspnée

- **Choc cardiogénique :**

Aucun de nos patients n'a été admis dans ce tableau clinique.

4- **Données paracliniques :**

- **Biologie :**

o **Troponine :**

Chez nos patients la troponine était souvent très élevée au-delà de 50 X la normale.

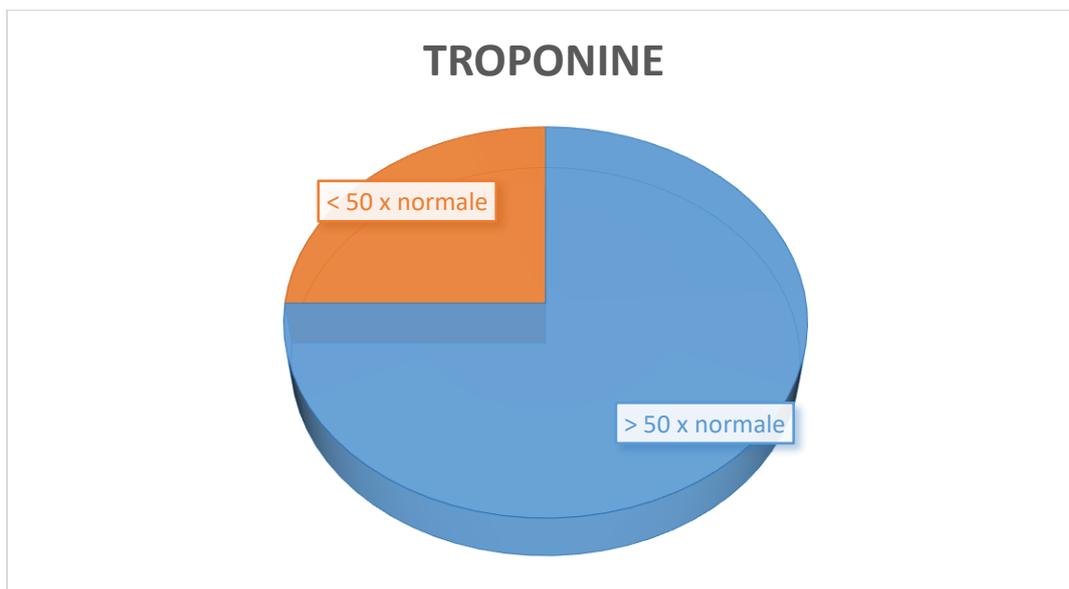


Figure 15 : Répartition selon le taux de la troponine

- **BNP :**

Le taux de BNP n'a pas été demandé pour aucun de nos patients

- **ECG :**

L'inversion des ondes T sur le plan électrique n'a été décrit qu'une seule fois.

- **ETT :**

Absence de IM aigue et de SAM chez tous nos patients

# DISCUSSION :

## 1-définition :

Le TTC inversé est un variant exceptionnel et méconnu de la cardiomyopathie de stress qui se présente sous forme d'une ballonnisation basale à la ventriculographie ou l'échocardiographie thoracique avec une dysfonction systolique du VG réversible en quelques jours.

Sa prévalence selon une étude réalisée par Ramaraj et al., détient la dernière place avec 2.2% contrairement à la forme classique qui elle est plus fréquente à 67% [2].

Bien que la clinique, l'évolution et le traitement sont pour la plupart des cas similaires entre les différents variants, les patients atteints de TTC inversée ont tendance à être plus jeunes que ceux qui ont d'autres types de TTC avec une nette prédominance féminine [5].

Un stress déclenchant peut-être présent chez les patients présentant la variante classique, mais quasi constant chez ceux de la variante inversée.

En outre, il existe d'autres différences entre ces sous types, les patients ayant présenté la forme inversée de la TTC ont tendance à avoir une prévalence nettement faible de dyspnée, d'œdème pulmonaire, ou de choc cardiogénique.

Sur le plan électrique, l'inversion d'onde T est moins fréquente chez le sous type inversé. De plus l'apparition d'une régurgitation mitrale aigue réversible, et du SAM (systolic anterior motion) à l'échocardiographie sont plutôt exceptionnel.

Dans le TTC inversé les niveaux sont significativement plus élevés de fraction kinase MB créatine

(CK-MB) et des troponines.

L'explication possible est que le la variante inversée de TTC à une plus grande ampleur du myocarde affecté comparé à la variante classique, où un plus petit segment apical est impliqué, et l'augmentation des marqueurs cardiaques, tels que CK-MB et la troponine, reflètent l'étendue de l'atteinte myocardique.

Malgré une plus grande masse de myocarde affecté, les patients atteints de TTC inversé ont une augmentation plus faible du terminal N peptide natriurétique (NT-proBNP) et de la prévalence de l'insuffisance cardiaque. Cela peut s'expliquer par l'emplacement anatomique du segment dysfonctionnel qui est basal et non apical [6,7].

Cette entité souvent négligée est différente non seulement par sa présentation clinique et biologique mais aussi par son contexte d'apparition qui est le plus souvent neurologique.

## **2-Epidemiologie**

Dans la littérature actuelle il n'existe pas de données épidémiologiques propres au TTC inversé, nous pouvons seulement déduire son incidence et sa prévalence à partir des statistiques publiées concernant globalement la cardiomyopathie de stress.

TTC représente 1 à 2 % du syndrome coronaires aigue à troponine positive [8]. Son incidence est variable avec le temps selon les études publiées. Le nombre estimé de cas de TTS dans le monde est entre 50 000 et 100 000 par an. Actuellement, aux Etats-Unis, le chiffre avoisine les 1,5- 2,2% de tous les SCA et 6-12% chez les femmes chez lesquelles on suspecte un SCA [6]. En Suisse, Eshtehardi P. et coll ont étudié une population de 2459 SCA dont la coronarographie a objectivé 41 cas de TTS, soit une incidence de 1,7% par an.

Cette variation d'incidence pourrait être due d'une part à une meilleure connaissance du TTS, d'autre part, à l'amélioration des moyens diagnostiques (biomarqueurs cardiaques, échocardiographie transthoracique, angiographie et IRM cardiaque). Dans les années à venir cette entité tendra à augmenter ; le milieu médical y étant plus sensibilisé.

Les études cliniques s'accordent sur une prédominance féminine de 81 à 100% avec un âge moyen de 65-68,5 ans. Une femme de plus de 55 ans à 5 fois plus de risque de développer un TTS qu'une femme plus jeune, et 10 fois plus qu'un homme concernant la forme classique. [9] Rappelant que dans la forme inversée c'est plutôt la femme jeune qui est paradoxalement le plus touché.

Le taux de mortalité hospitalière est de 2 à 5%, principalement en raison du choc cardiogénique réfractaire ou trouble de rythme à type de fibrillation ventriculaire.

## **3. Mécanismes physiopathologiques**

La cause exacte de la cardiomyopathie de stress ou TTC qu'elle soit classique ou inversée n'est à l'heure actuelle pas clairement établie.

L'apparition d'une telle cardiomyopathie dans un contexte cérébrale nous rappelle le lien intime entre ces deux organes. Bien que ces interactions entre cerveau et système cardiovasculaire apparaissent évidentes, elles restent imparfaitement connues, et leur importance sur la prise en

charge des patients victimes d'agression cérébrale aiguë demeure probablement encore sous-évaluée.

L'importance des conséquences cardiovasculaires suite à des agressions cérébrales est reconnue de longue date qu'ils s'agissent d'un traumatisme crânien, d'une hémorragie / ischémie cérébrale ou d'une épilepsie.

Nous allons mettre le point sur les différentes hypothèses proposées pouvant expliquer les conséquences cardiovasculaires lors des événements neurologiques les plus fréquents. Mais avant cela il est primordial de rappeler les connexions entre système nerveux centrale –système cardiovasculaires.

### **3.1. Connexions système nerveux centrale –système cardiovasculaire :**

Les centres physiologiques de contrôle cardiovasculaires sont principalement localisés dans le tronc cérébral et l'hypothalamus. Le noyau du tractus solitaire (NTS) est le centre principal d'intégration pour le contrôle circulatoire. Il reçoit des afférences des barorécepteurs pour réguler l'activité des autres centres sympathiques et parasympathiques mis en jeu dans le baroréflexe. Le centre sympathique principal est situé dans la partie rostroventrolatérale du bulbe (RVLM). Son activité est modulée par le NTS et par les noyaux para ventriculaires de l'hypothalamus. Le NTS est également relié aux centres parasympathiques que sont le noyau dorsal du vague et le noyau ambigu. Mais certaines zones corticales sont également mises en jeu lors de l'activation du baroréflexe. Chez l'animal, l'activation du baroréflexe s'accompagne de modification d'activité de la région insulaire droite et de l'amygdale en IRM fonctionnelle [10]. L'importance fonctionnelle de certaines régions corticales dans la régulation du contrôle cardiovasculaire et leur rôle en pathologie neurologique ont fait l'objet de nombreux travaux. Il est possible avec l'électroencéphalogramme de cartographier la représentation corticale du cœur et d'évaluer l'effet d'un stress psychologique sur l'activité électro physiologique cérébrale et sur le cœur [11]. L'importance de l'atteinte cardiaque au cours de la souffrance neurologique aiguë est bien montrée par les études autoptiques dans lesquelles la fréquence des lésions myocardiques transmuraux est plus importante après un décès d'origine neurologique que d'une autre cause [12]. Expérimentalement chez le rat, la stimulation de la région insulaire provoque des troubles du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque [13]. En même temps, on peut mesurer une augmentation de la concentration de noradrénaline, témoignant d'une hyperactivité sympathique [14]. Chez l'homme, la région insulaire droite est

impliquée dans la régulation sympathique et la région insulaire gauche dans la régulation parasympathique de l'activité cardiaque. Une lésion d'une de ces zones provoque un déséquilibre de la balance sympathique/parasympathique pouvant expliquer des troubles du rythme cardiaque sévères [15]. Le noyau amygdalien, situé dans la partie interne du lobe temporal est directement connecté avec le NTS et le RVLM. Il a un rôle inhibiteur sur le NTS et activateur sur le RVLM, ce qui diminue l'activité parasympathique et augmente l'activité sympathique [16]. Les interactions entre ces différentes structures sont complexes et schématisées brièvement sur la Fig. 16.

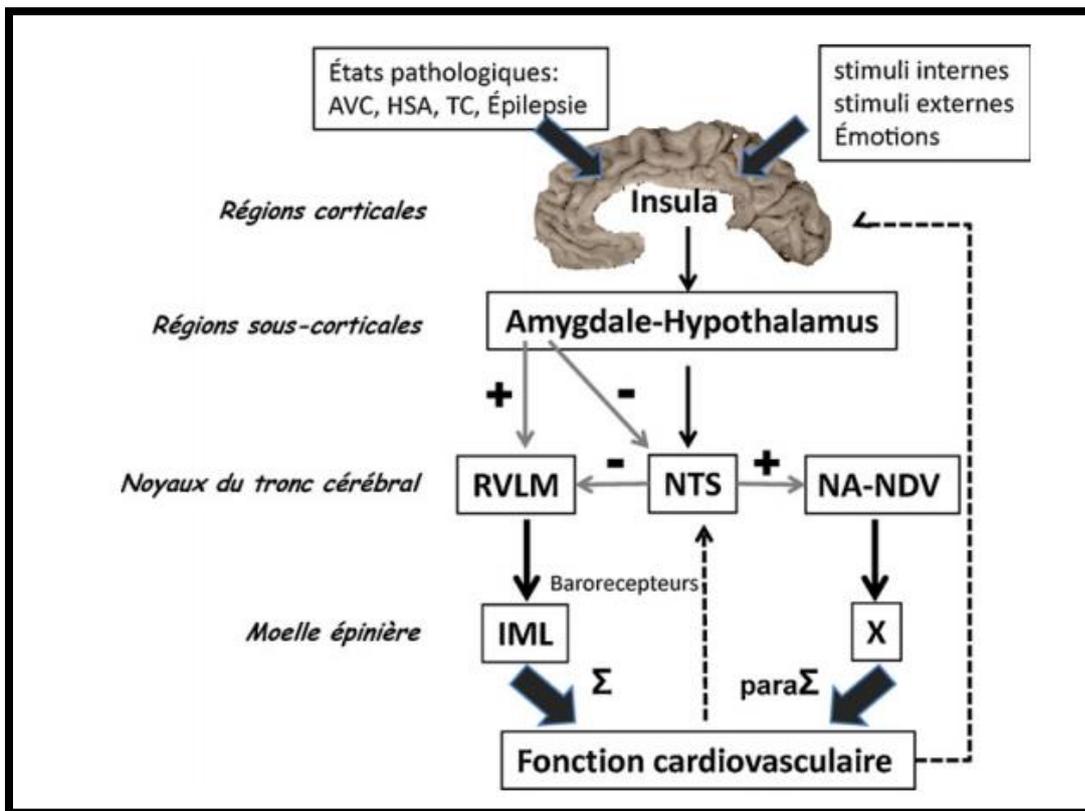


Figure 16 : Connexions système nerveux centrale –système cardiovasculaire

### 3.2. Hémorragie sous arachnoïdienne :

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) est certainement le modèle le mieux décrit d'interaction entre système cardiovasculaire et lésion cérébrale. Les modifications de l'ECG sont décrites depuis les années 1960. En 1977, Doshi et Neil-Dwyer montraient une association entre les lésions hypothalamiques et myocardiques après HSA dans une étude autopsique [17]. Les années suivantes ont permis de clarifier les relations de cause à effet entre cœur et cerveau et la fréquence des troubles cardiovasculaires.

Les modifications de l'ECG (anomalies du segment ST ou de l'onde T, ondes Q) sont très fréquentes, mais peu spécifiques (40 à 70 % des patients). L'augmentation des valeurs de troponine I est comprise entre 20 et 68 % selon les études avec une valeur moyenne de 34 % dans une méta-analyse. Cette élévation de troponine a été reliée au décès, à un mauvais pronostic neurologique, à des anomalies de la fonction myocardique ou à la survenue d'un vasospasme. Les troubles du rythme cardiaque surviennent chez 35 % des patients, mais sont le plus souvent peu graves. Les troubles du rythme graves, notamment ventriculaires, surviennent chez 5 à 8 % des patients. La fréquence des anomalies de la cinétique segmentaire du ventricule gauche est très variable dans la littérature, comprise en général entre 20 et 30 % des patients. La forme la plus sévère est l'atteinte myocardique de type « **Takotsubo** », rare, mais s'accompagnant d'une dysfonction myocardique globale sévère. La fonction diastolique a été peu étudiée, mais deux études récentes rapportent une incidence de 71 % et 89 % de dysfonction diastolique. L'hypotension peut être due à une vasodilatation artérielle périphérique, éventuellement associée à une hypovolémie observée chez 50 % des patients. L'existence d'une dysfonction cardiaque aggrave cette hypotension pour laquelle un traitement vasopresseur est délétère [18]. Un choc cardiogénique et un œdème pulmonaire peuvent être observés et sont favorisés par l'augmentation de post-charge secondaire à l'utilisation de vasopresseurs et au remplissage vasculaire [19]. L'hypoxémie est fréquente au cours des HSA graves. C'est une cause supplémentaire de dysfonction cardiaque. Une augmentation de la rigidité artérielle des gros troncs vasculaires a également été observée à la phase précoce de l'hémorragie méningée [20]. Une fois encore plusieurs études cliniques et expérimentales sont en faveur du rôle bénéfique de l'administration de b-bloquant à la phase aiguë de la décharge sympathique en réduisant l'agression myocardique et le syndrome inflammatoire qui y est associée [21,22].

Le mécanisme de l'atteinte cardiaque après HSA a été **relié à la décharge adrénérurgique** contemporaine de la rupture d'anévrisme intracrânien, qui est responsable dans un premier temps d'une hypertension artérielle suivie d'une éventuelle hypotension. Un modèle canin d'HSA par perforation de l'artère basilaire a montré une **augmentation importante des concentrations d'adrénaline et de noradrénaline lors de l'hémorragie**. En même temps la pression artérielle et le débit cardiaque augmentaient. Soixante minutes plus tard, le débit cardiaque diminuait alors que les enzymes cardiaques augmentaient [23]. Il s'agit donc d'une myocardite adrénérurgique dont le mécanisme est très proche de celui observé lors de la mort encéphalique.

### 3.3. AVC ischémique :

Environ 19 % des patients souffrent d'une complication cardiaque sévère dans les premières semaines après un AVC ischémique avec un maximum les trois premiers jours après l'AVC. Cela entraîne un décès d'origine cardiaque chez 4 % des patients [24]. Les facteurs de risque d'accident cardiaque sont des antécédents d'insuffisance cardiaque, un diabète, une créatinine supérieure à 115 mmol/L, un AVC grave, un allongement de l'espace QT. Parmi les complications cardiaques, l'infarctus du myocarde est une complication fréquente. Environ 2,3 % des patients hospitalisés pour AVC font un infarctus du myocarde pendant l'hospitalisation, ce qui entraîne un doublement de la mortalité hospitalière et de la mortalité à 1 an [25]. Une augmentation de la troponine est fréquente après AVC, retrouvée dans 5 à 34 % des patients. Cette élévation de la troponine est un facteur pronostique péjoratif autant sur la mortalité que sur l'évolution neurologique. Il est parfois difficile de faire la différence entre une augmentation « neurogénique » de la troponine et une ischémie myocardique. La région de l'insula droite est associée de manière fréquente à une élévation de la troponine, même en l'absence d'ischémie myocardique [26]. Dans une autre étude, c'était la région de l'insula gauche qui était associée statistiquement au risque de complication cardiaque après AVC [28]. Cette augmentation de la troponine est en général faible (< 1 ng/mL) alors qu'elle est beaucoup plus élevée en cas d'infarctus du myocarde, mais aucun seuil n'a pu être établi pour différencier une cytolyse myocardique neurogène d'une ischémie myocardique. L'insuffisance cardiaque est également une cause importante de mortalité d'origine cardiaque après un AVC [24]. Comme dans d'autres pathologies neurologiques aiguës, **une cardiomyopathie adrénergique peut survenir après un AVC ischémique**. Le syndrome de **Tako-Tsubo**, qui en est la forme la plus extrême et la plus typique, a été retrouvé chez 1,2 % des patients dans une étude [58]. Dans cette étude, la valeur de la troponine était normale chez la plupart des patients, mais la concentration sanguine de BNP était systématiquement élevée. L'ECG montre fréquemment un sus-décalage du segment ST puis la présence d'ondes T négatives en V3-V4.

### 3.4. Epilepsie :

L'épilepsie peut, elle aussi, avoir des conséquences cardiovasculaires habituellement médiées par une **perturbation du système nerveux autonome** [27,28]. A la phase aiguë, des épisodes de tachycardie sont habituellement rapportés. La survenue de bradycardie ou de bradyarythmie semble moins fréquente. Ils seraient en rapport avec une stimulation du cortex insulaire et de

l'amygdale. Des troubles conductifs et des morts subites ont également été rapportés [27]. La mort subite chez l'épileptique « Sudden unexpected death » est une complication qui semble avoir été sous-estimée et pourrait atteindre une incidence de 6 à 9 pour 1000 patients/année dans certaines populations. Les causes de survenue de cette mort subite sont multiples, mais une aggravation des crises ou des crises mal contrôlées par le traitement sont des facteurs de risque constamment retrouvés. Des facteurs respiratoires sont souvent associés. Ils sont fréquents dans la période postcritique et un œdème pulmonaire est parfois retrouvé à l'autopsie des patients. En outre, l'hypercapnie contemporaine des troubles respiratoires peut favoriser l'apparition de troubles du rythme. Une élévation enzymatique [28] et des **altérations des myofilaments des cardiomyocytes a été retrouvée** [29]. Comme dans les autres pathologies cérébrales aiguës, des syndromes de **Tako-Tsubo** ont été rapportés après une crise d'épilepsie [30]. Ces troubles cardiaques surviennent immédiatement après la crise et peuvent conduire au décès en l'absence d'une prise en charge rapide. Une diminution de l'expression des canaux potassiques Kv4 pourrait être impliquée dans les anomalies rythmiques observées [31]. Une diminution de la variabilité de l'intervalle R-R est également rapportée chez des patients présentant une épilepsie chronique réfractaire [31]

### 3.5. La mort encéphalique :

Les progrès réalisés dans le domaine de l'immunosuppression sont à l'origine d'un développement important des programmes de transplantation d'organes. Simultanément, la raréfaction des donneurs potentiels et la nécessité d'étendre les programmes de prélèvement en direction des « donneurs limites » sont à l'origine d'un regain d'intérêt considérable pour les conséquences cardiovasculaires de la mort encéphalique [17]. La survenue d'une instabilité hémodynamique et d'une dysfonction myocardique chez des sujets indemnes de toute pathologie cardiovasculaire préexistante est à l'origine des concepts de dysfonction d'organes secondaires à **des perturbations neuroendocriniennes** [12–14]. Cependant, très rapidement, la mise en évidence d'une libération directe intra myocardique à partir des terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques, de quantité très importante de noradrénaline [15] et de neuropeptide Y [16] a permis de démontrer **l'existence d'une agression myocardique directe à la faveur de la survenue de l'orage sympathique accompagnant le passage en état de mort encéphalique** [17]. Les travaux expérimentaux ont permis de démontrer l'existence d'un véritable « mismatch » entre les besoins en oxygène myocardique et l'oxygène délivré en rapport avec une augmentation brutale du travail myocardique [18] associés à une limitation du recrutement de la réserve coronaire [19,20]. **A cette phase initiale d'agression**

**catécholergique**, succède le plus souvent une période d'instabilité hémodynamique associant une baisse de la contractilité ventriculaire gauche et une vasodilatation périphérique

La physiopathologie exacte responsable de la survenue de cette cardiomyopathie dans ce contexte est à nos jours non élucidée, néanmoins la seule hypothèse qui semble convaincre les comités scientifiques serait une activation excessive du système hormonal adrénomédullaire provoquant une stimulation exagérée du système nerveux sympathique et donc une concentration des catécholamines plasmatiques en excès, vraisemblablement responsable du TTC par un effet toxique sur le muscle cardiaque.

Les arguments physiopathologiques appuyant cette première théorie sont les suivantes :

-Un spasme des artères coronariennes péricardiques provoqué par le surplus de catécholamines serait à l'origine d'une baisse du débit sanguin et donc d'une ischémie. Cependant, la recherche de ce dernier lors de l'élévation du segment ST à l'ECG n'a jamais pu être objectivée à la coronarographie.

-Des spasmes micro vasculaires diffus induits par les catécholamines plasmatiques en excès.

-Une toxicité directe sur les myocytes, induite par les catécholamines, provoquant une sidération ou stunning myocardique.

Les catécholamines sont reconnues comme source de radicaux libres ayant un effet toxique direct sur les myocytes responsable d'une baisse de leur vitalité. La présence à l'histologie des biopsies myocardiques de nécroses avec des bandes de contraction va dans le sens de cette dernière hypothèse

L'atteinte privilégiée de l'apex pourrait être expliquée par la densité plus importante des récepteurs adrénérgiques au niveau des segments apicaux, qui paraît contradictoire dans le cas du TTC inversé.

Depuis la description de ce nouveau variant inversé plusieurs facteurs notamment l'âge, la ménopause semble jouer un rôle très important dans la quantité et la distribution de ces récepteurs au niveau du myocarde [10], pouvant expliquer l'atteinte basale chez certains patients.

La seconde étiologie évoquée est l'hypothèse d'un infarctus du myocarde avorté. Une étude sur cinq patients avec un diagnostic de TTC a permis de révéler, à l'ultrason intravasculaire, une plaque d'athérosclérose rompue de la portion moyenne de l'artère coronaire descendante

antérieure gauche non visible à la coronarographie, le reste des coronaires étant saines [32]. Le fait que les patients reçoivent rapidement un traitement antiagrégant, voire antithrombotique pourrait permettre une lyse rapide d'un éventuel thrombus qui serait de ce fait non visualisable à la coronarographie.

L'excès de catécholamines circulantes ne serait alors pas toujours à l'origine du TTC comme pensé jusque-là. Toutefois, dans le TTC, la zone du myocarde atteinte est plus grande que la zone vascularisée par une seule artère coronaire, ce qui parle plutôt contre cette théorie. Cependant, Ibanez et coll rapportent que les patients atteints du TTS présenteraient une variation anatomique avec une artère coronaire descendante antérieure gauche surdéveloppée. Ils suggèrent donc que l'atteinte étendue du ventricule gauche puisse être expliquée par la seule atteinte de cette artère.

Plus récemment, une troisième hypothèse a été avancée. En effet, Eshtehardi et coll. [33] ont objectivé une variation saisonnière dans l'incidence du TTS qui serait légèrement plus fréquent durant les mois d'hiver. Cela pourrait être dû au fait que les spasmes micro vasculaires coronariens sont plus fréquents par temps froid ou pourraient également être liés à des infections virales notamment au Parvovirus B19 plus fréquent durant cette saison.

Le TTS ne serait donc pas déclenché uniquement par des stress émotionnels ou physiques. D'autres facteurs environnementaux participeraient à sa genèse.

Enfin, l'hypothèse d'une dysfonction endothéliale due à une carence en œstrogènes post ménopause est avancée pour expliquer la prédominance féminine du syndrome dans sa forme classique [34].

## **4-Présentation clinique :**

La présentation clinique du TTC inversé est similaire à celle du TTC classique mais avec quelques différences qui ont été décrites auparavant.

- La présentation clinique habituelle est celle d'un syndrome coronaire aigu.
- La majorité des patients présente une douleur thoracique d'allure angineuse qui, cependant, peut être absente.

- On peut avoir un tableau de :

- Dyspnée
- Tableau d'insuffisance cardiaque
- Syncope cas de trouble du rythme
- mort subite exceptionnelle

-La majorité des patients présente une douleur thoracique angineuse accompagnée d'anomalies électrocardiographiques de l'onde T et du segment ST.

-Un stress est retrouvé dans la majorité des cas ( $\approx 80\%$ ) : Il peut s'agir d'un stress émotionnel, ou physique.

-Ce stress peut aussi être minime ou succéder à une accumulation de stress

## **5- Diagnostic**

Le diagnostic de cardiomyopathie de Takotsubo est un diagnostic d'élimination. Devant un tableau clinique de syndrome coronaire aigu, même si le diagnostic de Takotsubo est évoqué, il convient de considérer qu'il s'agit jusqu'à preuve du contraire d'un syndrome coronaire aigu.

Devant toute suspicion de syndrome coronaire aigu, les premiers examens complémentaires sont l'électrocardiogramme et le dosage biologique des marqueurs cardiaques (CPK, troponine).

### **5.1. ECG :**

Les anomalies électriques sont non spécifiques et fluctuent dans le temps. On peut mettre en évidence à l'admission soit :

-Un sus-décalage de ST plutôt diffus (sauf en V1).

-Des ondes T inversées, symétriques et profondes surtout dans la forme classique.

Ces anomalies gagnent toutes les dérivations et persistent pendant plusieurs semaines. De façon inconstante, on peut noter :

- Des ondes Q en V1---V2---V3 ou VL,
- Un intervalle QT long et/ou allongement de l'intervalle P---R.
- Un sous---décalage de ST ou un BBG possible mais exceptionnels.
- Une onde J possible

De plus, quand on compare l'ECG initial, dans le takotsubo :

- les ondes Q de nécrose sont plus fréquentes.
- Le nombre de dérivations avec sus---décalage de ST est plus élevé.
- La déviation du segment ST plus concave.
- Le miroir en territoire inférieur est plus rare.
- Les ondes T sont moins amples.
- L'intervalle QTc est plus long.

A distance l'électrocardiogramme se normalise.

## **5.2. Biologie :**

Les dosages des CPK et de la troponine sont faits de manière routinière, puisque la présentation clinique est habituellement celle d'un SCA.

Il existe une discordance entre la faible élévation des marqueurs cardiaques et l'importance de la dysfonction ventriculaire gauche (Pic moyen de CPK = 600 UI/l, pic moyen de troponine I est à 7 µg/l) dans la forme classique, contrairement à la forme inversée où les marqueurs cardiaques sont très élevés.

Le dosage des catécholamines n'est pas habituellement fait, sauf s'il existe une suspicion de phéochromocytome.

## **5.3. Echocardiographie :**

L'échocardiographie permet de :

- Evoquer le diagnostic : Cependant, sa fiabilité non parfaite ne permet de distinguer une cardiomyopathie de Takotsubo d'une occlusion coronaire que dans 72 % des cas lorsque l'on ne connaît pas le contexte clinique et l'ECG. Ainsi, l'échocardiographie de contraste permet d'améliorer la pertinence de l'échocardiographie en posant le diagnostic de cardiomyopathie de Takotsubo dans 96 % des cas. L'utilisation d'un agent de contraste spécifique permet une meilleure visualisation de la cinétique ventriculaire, mais cela ne peut être fait qu'après avoir exclu le diagnostic de cardiopathie ischémique. En comparaison, la ventriculographie biplan permet le diagnostic dans 97 % des cas.

- Rechercher des complications pouvant survenir à la phase aiguë tel que :

- Thrombus apical exceptionnel
- Insuffisance mitrale et son mécanisme (la présence d'un gradient intraVG par SAM peut entraîner une IM significative)
- Gradient intra VG
- Dysfonction Ventriculaire droite associée à l'atteinte cardiaque Gauche dans 30% des cas avec une présentation clinique plus sévère (état de choc et IC) : étude VD difficile, intérêt du doppler tissulaire, déformation de la paroi libre du VD.

-L'échocardiographie permet également de monitorer à la phase aiguë les patients en IC, voire en état de choc qui peut être secondaire à la dysfonction VG majeure ou à l'apparition d'un gradient intra VG

En cas d'état de choc cardiogénique secondaire à un gradient intra VG ; les inotropes positifs sont à éviter car risque de majorer le gradient et d'auto entretenir l'état de choc.

-Réaliser un suivi de la FEVG et s'assurer de la récupération de la fonction ventriculaire gauche.

L'ETT doit être réalisée à la phase aiguë, puis avant la sortie de l'hôpital afin de s'assurer d'un début de récupération.

Dans la très grande majorité, à un mois, les troubles de la cinétique segmentaire disparaissent, il faut savoir que la récupération de la fonction contractile du VG est asymétrique.

\*A la phase aiguë (à J0, J1), l'atteinte est circulaire, avec une atteinte symétrique des différentes portions moyennes et apicales du VG (dans la forme typique).

\* A une semaine, la récupération a déjà débuté et des portions moyennes récupèrent plus rapidement que d'autres, donnant un aspect « asymétrique » et pouvant faire évoquer le diagnostic de cardiopathie ischémique avec occlusion de l'interventriculaire antérieure.

#### **5.4. L'IRM :**

Intérêt capital dans la confirmation du diagnostic de la cardiomyopathie de stress lors d'une incertitude diagnostique. C'est une méthode non invasive qui permet en plus de préciser les différents sous type du TTC.

Elle permet d'une part, de visualiser les troubles de la cinétique segmentaire VG qui ne correspondent pas à un territoire coronaire et d'évaluer les fonctions systoliques ventriculaires droite et gauche et d'autre part, d'exclure la présence de foyers de nécrose (il n'existe pas de rehaussement tardif de gadolinium contrairement à l'infarctus du myocarde).

Limites : faible disponibilité avec réalisation de l'examen plusieurs jours après la phase aiguë, lors de la phase de récupération.

#### **5.5. Angiographie :**

-Objective :

- des artères coronaires normales ou l'absence de sténose coronarienne significative, permettant d'exclure un SCA par thrombose coronarienne aiguë.
- Ventriculographie : image typique de ballooning apical du VG en systole avec hypo ou akinésie du segment apical du VG et hyperkinésie compensatrice des segments basaux (forme typique) et l'inverse dans la forme inversée comme son nom l'indique.

Lorsqu'ils sont réalisés, les tests de provocation du spasme par maléate de méthyl ergométrine ou par l'actylcholine ne sont positifs que dans 1/3 des cas

#### **5.6. Scintigraphie myocardique :**

Scintigraphie au thallium 201 et au technétium 99 montrent à la phase aiguë : zones d'hypofixation de la région apicale s'améliorant en quelques jours

#### **5.7. Biopsie endomyocardique :**

Elle n'est pas réalisée en routine.

Elle met en évidence une altération cellulaire réversible associant :

-> Vacuolisation, désorganisation des protéines contractiles et des anomalies morphologiques mitochondriales sans critère de nécrose cellulaire par mécanisme oncotique ou apoptotique

## **6-Complications, évolution et pronostic**

À la phase aiguë, des complications peuvent survenir et par ordre de fréquence, on retrouve :

- l'insuffisance cardiaque
- l'insuffisance mitrale
- la dysfonction ventriculaire droite
- le gradient intraventriculaire gauche
- la survenue de troubles du rythme (atrial ou ventriculaire)
- le choc cardiogénique
- le thrombus intraventriculaire gauche (avec ses complications thromboemboliques).

La mortalité intra hospitalière est de l'ordre de 2 à 3 %. Concernant le pronostic à long terme, les premières études sont contradictoires (pronostic similaire à la population générale versus faible augmentation de la mortalité).

La phase de récupération peut débuter dès le premier jour et durer quelques semaines. À la fin de la première semaine, la fraction d'éjection ventriculaire gauche s'améliore habituellement et la majorité des patients ont une récupération complète à un mois. Par contre, la persistance d'une dysfonction ventriculaire gauche séquellaire doit remettre en cause le diagnostic de cardiomyopathie de Takotsubo. Il est donc primordial d'effectuer un suivi échocardiographie des patients afin de confirmer avec certitude le diagnostic de cardiomyopathie de Takotsubo.

La cardiomyopathie de Takotsubo peut récidiver et on estime que le taux annuel de récurrence est de l'ordre de 1 à 2 %.

## 7-Traitement

Il n'existe pas de recommandations en matière de gestion thérapeutique de cette pathologie, mais il convient plutôt de se baser sur les consensus d'experts publiés.

Il est important de rappeler que la physiopathologie est complexe et imparfaitement comprise, mais la théorie des catécholamines reste la plus acceptée.

En effet, plusieurs études ont démontré l'effets paradoxale des traitements sympathomimétiques quel que soit leurs mécanisme d'actions lors des insuffisances cardiaques compliquant un TTC et qui sont dose dépendantes [33,34].

D'autres études ont montré le bénéfice des sympathomimétique dont le mécanisme est indépendant de la stimulation des Beta récepteurs tels que la Milrinone qui est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type III qui empêche la dégradation du mono phosphate cyclique d'adénosine (CAMP) dans la cellule, conduisant à une augmentation intracellulaire calcium et donc la contractilité myocardique, ayant une bonne tolérance mais garde néanmoins des effets indésirables.

Dans le cas d'installation de troubles de rythme chez un patient stable les bêtabloquants trouvent toutes leurs efficacités, Par contre chez un patient instable il convient plutôt d'utiliser le Levosimendan qui est un cardiotonique, son action résulte d'une sensibilisation de la troponine C à l'action du calcium. Il est indisponible à l'hôpital, coûteux et rarement utilisé en USI.

Mais en pratique la prise en charge initiale des patients suspects de cardiomyopathie de Takotsubo doit être celle du syndrome coronaire aigu, jusqu'à exclusion du diagnostic de syndrome coronaire aigu. Même si aucune étude n'a évalué la thérapeutique à la phase aiguë du Takotsubo, en raison de cette dysfonction ventriculaire gauche, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont largement prescrits, jusqu'à la récupération complète de la fonction contractile [36,37].

La prescription au long cours des bêtabloquants n'est pas actuellement recommandée, car jusqu'à présent, aucune étude n'a démontré son intérêt sur la récurrence. Des études avec un nombre limité de patients ont suggéré l'intérêt de la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion au long cours, mais en état actuel, il est difficile de préconiser l'utilisation après la récupération de la fonction contractile ventriculaire gauche.

Enfin, le diagnostic de cardiomyopathie de Takotsubo est essentiel à poser car un diagnostic erroné de syndrome coronaire aigu va entraîner la prescription d'une double anti-agrégation plaquettaire au long cours, avec un risque hémorragique non négligeable chez des patients âgés.

# CONCLUSION

Le TTC inversé est une entité rare et énigmatique qui jusqu'à maintenant négligé par les praticiens de santé, ce qui le rend facilement sous diagnostiqué.

Son apparition fortement lié à une atteinte neurologique aigue et notamment au phéochromocytome, fait de lui un sujet de recherche excitant.

Notre étude rappelle les caractéristiques de cette forme de description atypique à savoir le profil de nos patients, la présentation clinique, ainsi que la paraclinique (Biologie / ECG / ETT), et finalement essaye d'éclaircir la cause de sa survenue après un évènement neurologique aigue.

Bien qu'il soit différent de la forme classique, la physiopathologie complexe et imparfaitement comprise est commune, elle appui l'hypothèse des catécholamines.

La prise en charge de cette cardiomyopathie suscite beaucoup de discussions, car l'utilisation des sympathomimétique est controversé.

En absence de données et de preuves solides, la thérapeutique repose surtout sur l'utilisation des BB et des IEC à court terme.

Une meilleure connaissance de ce sous type permettra un diagnostic précis et rapide, et une prise en charge correcte.

Dans les années à venir cette entité tendra probablement à augmenter ; le milieu médical y étant plus sensibilisé, et pourquoi pas élucider de nouvelles pistes de sa physiopathologie.

# RESUME

**TITRE :** Takotsubo inversé : Un nouveau syndrome neuro-cardiogénique

**AUTEUR :** Srfi Dania

**MOTS CLE :** Takotsubo inversé – Syndrome neurocardiogénique – Profil clinique – ventricule gauche -Segment basal –Segment apical- Connexion système nerveux central et système cardiovasculaire – Catécholamine- Prise en charge –Milrinone.

Le TTC inversé est un variant rare et méconnu dans le milieu médical, il représente 2,2 % de toutes les formes de cette pathologie complexe.

Définit par une dysfonction systolique transitoire du ventricule gauche, secondaire à des troubles de la cinétique segmentaire type hypokinésie circonférentielle basale et hyperkinésie apicale compensatrice.

Le contexte de son apparition est très particulier, et le plus souvent lié à une atteinte neurologique pure, cependant il peut aussi apparaître lors d'un phéochromocytome et d'une consommation excessive d'alcool et de cannabis.

De multiples hypothèses ont été citées dans la littérature afin d'élucider son mécanisme énigmatique, mais seul l'hypothèse des catécholamines fait preuve solide.

Notre étude tient à rappeler la particularité de sa présentation clinique (Prévalence de la dyspnée, OAP, Choc cardiogénique) et paraclinique (Troponine, BNP) notamment le profil paradoxalement jeune des patients, elle met le point sur les connexions intimes entre système nerveux et système cardiovasculaire, et met aussi en exergue la difficulté du choix des moyens thérapeutiques lors d'une insuffisance cardiaque associée.

L'utilisation de nouvelles modalités thérapeutiques à base d'inotrope dont le mécanisme est différent des catécholamines (Milrinone) a démontré son efficacité mais ne fait pas encore l'unanimité au sein des comités scientifiques.

Ce variant assez atypique mérite encore une meilleure connaissance afin d'améliorer son diagnostic précoce et de développer d'autres pistes de recherche en ce qui concerne sa physiopathologie.

# ABSTRACT

**TITLE:** Inverted Takotsubo: A New Neurocardiogenic Syndrome

**AUTHOR:** Srifi Dania

**KEY WORDS:** Inverted Takotsubo - Neurocardiogenic syndrome - Clinical profile - left ventricle - Basal segment - Apical segment - Central nervous system and cardiovascular system connection - Catecholamine - Support - Milrinone.

Inverted TTC is a rare and unknown variant in the medical field, it represents 2.2% of all forms of this complex pathology.

Defined by a transient systolic dysfunction of the left ventricle, secondary to segmental kinetics disorders such as basal circumferential hypokinesia and compensatory apical hyperkinesia.

The context of its appearance is very particular, and most often linked to pure neurological damage, however it can also appear during a pheochromocytoma and excessive consumption of alcohol and cannabis.

Multiple hypotheses have been cited in the literature in order to elucidate its enigmatic mechanism, but only the hypothesis of catecholamines provides solid evidence.

Our study would like to recall the particularity of its clinical presentation (Prevalence of dyspnea, OAP, Cardiogenic shock) and paraclinical (Troponin, BNP) in particular the paradoxically young profile of the patients, it highlights the intimate connections between the nervous system and the cardiovascular system, and also highlights the difficulty of choosing therapeutic means in associated heart failure.

The use of a new therapeutic modality based on an inotrope whose mechanism is different from catecholamines (Milrinone) has demonstrated its effectiveness but is not yet unanimous among scientific committees.

This rather atypical variant still deserves better knowledge in order to improve its early diagnosis and to develop other avenues of research regarding its pathophysiology.

## ملخص

**العنوان:** تاكوتسوبو المقلوب: متلازمة عصبية قلبية جديدة

**المؤلف:** السريفي دانية

**الكلمات الرئيسية:** تاكوتسوبو المقلوب - المتلازمة القلبية العصبية المقلوبة - الملف السريري - البطين الأيسر - الجزء القاعدي - الجزء القمي - اتصال الجهاز العصبي المركزي ونظام القلب والأوعية الدموية - كاتيكولامين - الدعم - ميلرينون

تاكوتسوبو المقلوب هو متغير نادر وغير معروف في المجال الطبي ، فهو يمثل 2.2 ٪ من جميع أشكال هذا المرض TTC المعقد.

يُعرّف بخلل وظيفي انقباضي عابر في البطين الأيسر ، وهو ثانوي لاضطرابات حركية قطعية مثل نقص الحركة المحيطة القاعدي وفرط الحركة التعويضي القمي

إن سياق مظهره خاص جداً ، وغالبًا ما يكون مرتبطًا بأضرار عصبية نقيه ، ومع ذلك يمكن أن يظهر أيضًا أثناء ورم القواتم والاستهلاك المفرط للكحول والقنب الهندي

تم الاستشهاد بفرضيات متعددة في الأدبيات من أجل توضيح آليتها الغامضة ، ولكن فقط فرضية الكاتيكولامينات توفر أدلة قوية

paraclinic و (، الصدمة القلبية OAPانتشار ضيق التنفس ، ) تود دراستنا أن نتذكر خصوصية عرضها السريري على وجه الخصوص المظهر الجانبي الشاب للمرضى ، فهي تسلط الضوء على الروابط الحميمة بين (BNPتروبونين ، ) الجهاز العصبي و أمراض القلب والأوعية الدموية ، كما يسלט الضوء على صعوبة اختيار الوسائل العلاجية المرتبطة بفشل القلب

لقد أثبت استخدام طريقة علاجية جديدة تعتمد على مؤثر في التقلص العضلي تختلف آليته عن الكاتيكولامينات فعاليتها ولكن لم يتم الإجماع بعد بين اللجان العلمية (Milrinone)

لا يزال هذا المتغير غير النمطي يستحق معرفة أفضل من أجل تحسين التشخيص المبكر وتطوير طرق أخرى للبحث فيما يتعلق بعلم وظائف الأعضاء المرضية

## REFERENCES

- [1] Aizawa K, Suzuki T. Takotsubo cardiomyopathy. Japanese perspective. *Heart Fail Clin* 2013;9:243–7.
- [2] 2. Kaoukis A, Panagopoulou V, Mojibian HR, Jacoby D. Reverse takotsubo cardiomyopathy associated with the consumption of an energy drink. *Circulation* 2012;125:1584-5.
- [3] Sylvestre Maréchaux\*, Paul Fornesb , Stéphanie Petitc , Catherine Poissonc , Didier Theveninc , Thierry Le Tourneaua , Philippe Assemand , Patrick Brunevalb , Pierre-Vladimir Ennezat .Pathology of inverted Takotsubo cardiomyopathy 2007.
- [4] Mazzeo AT, Micalizzi A, Mascia L, Scicolone A, Siracusano L. Brain-heart crosstalk: the many faces of stress-related cardiomyopathy syndromes in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):803e815. [http:// dx.doi.org/10.1093/bja/aeu046](http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu046). 8. Redmond M, Knapp C, Salim M, S
- [5] Ramaraj R, Movahed MR. Reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy (reverse left ventricular apical ballooning syndrome) presents at a younger age compared with the mid or apical variant and is always associated with triggering stress. *Congest Heart Fail*. 2010;16:284–286.
- [6] Song BG, Chun WJ, Park YH, et al. The clinical characteristics, laboratory parameters, electrocardiographic, and echocardiographic findings of reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy: comparison with mid or apical variant. *Clin Cardiol*. 2011;34:693–699. 4. Song BG,
- [7] Park SJ, Noh HJ, et al. Clinical characteristics, and laboratory and echocardiographic findings in takotsubo cardiomyopathy presenting as cardiogenic shock. *J Crit Care*. 2010;25:329–335.
- [8] Deshmukh A, Kumar G, Pant S, et al. Prevalence of takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164:66..
- [9] Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2012;164: 66–71 e1

- [10] Henderson LA, Richard CA, Macey PM, Runquist ML, Yu PL, Galons JP, et al. Functional magnetic resonance signal changes in neural structures to baroreceptor reflex activation. *J Appl Physiol* 2004;96:693–703.
- [11] Gray MA, Taggart P, Sutton PM, Groves D, Holdright DR, Bradbury D, et al. A cortical potential reflecting cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:6818–23.
- [12] Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke* 1984;15:990–3.
- [13] Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? *Brain Res* 1991;550:115–21
- [14] Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin* 1992;10:16776.
- [15] Oppenheimer SM, Saleh TM, Wilson JX, Cechetto DF. Plasma and organ catecholamine levels following stimulation of the rat insular cortex. *Brain Res* 1992;569:221–8.
- [16] Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:450–6.
- [17] Doshi R, Neil-Dwyer G. Hypothalamic and myocardial lesions after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:821–6.
- [18] Behrouz R, Sullebarger JT, Malek AR. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:303–7.
- [19] Temes RE, Tessitore E, Schmidt JM, Naidech AM, Fernandez A, Ostapkovich ND, et al. Left ventricular dysfunction and cerebral infarction from vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13:359–65.
- [20] Papanikolaou J, Makris D, Karakitsos D, Saranteas T, Karabinis A, Kostopanagiotou G, et al. Cardiac and central vascular functional alterations in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2011;1: 223–32.
- [21] Kawaguchi M, Utada K, Yoshitani K, Uchino H, Takeda Y, Masui K, et al. Effects of a short-acting [beta]1 receptor antagonist landiolol on hemodynamics and tissue injury markers

in patients with subarachnoid hemorrhage undergoing intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:230–9.

[22] Kato H, Kawaguchi M, Inoue S, Hirai K, Furuya H. The effects of beta-adrenoceptor antagonists on proinflammatory cytokine concentrations after subarachnoid hemorrhage in rats. *Anesth Analg* 2009;108:288–95.

[23] Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke* 2002;33:1671–6.

[24] Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2295–302.

[25] Liao J, O'Donnell MJ, Silver FL, Thiruchelvam D, Saposnik G, Fang J, et al. Inhospital myocardial infarction following acute ischaemic stroke: an observational study. *Eur J Neurol* 2009;16:1035–40. [26] Jensen JK, Atar D, Mickley H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007;99:867–70.

[27] Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010;19:455–60.

[28] Simon RP. Heart and lung in the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010;19:167–71.

[29] Eskandarian R, Asghari N, Darban M, Ghorbani R. Cardiac troponin levels following complicated and uncomplicated epileptic seizures. *Archi Med Res* 2011;42:439–42.

[30] Metcalf CS, Poelzing S, Little JG, Bealer SL. Status epilepticus induces cardiac myofilament damage and increased susceptibility to arrhythmias in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H2120–7.

[31] Stollberger C, Wegner C, Finsterer J. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia* 2011;52:e160–7.

[32] Bealer SL, Little JG, Metcalf CS, Brewster AL, Anderson AE. Autonomic and cellular mechanisms mediating detri

[33]. Paur H, Wright PT, Sikkell MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a b2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(6):697e706. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591>.

- [34]. Shao Y, Redfors B, Ståhlman M, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(1):9e22. <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfs161>.
- [35]. Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, et al. Novel rat model reveals important roles of  $\beta$ -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1943e1950. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.092>. mental cardiac effects of status epilepticus. *Epilepsy Res* 2010;91:66–73
- [36]. Mager G, Klocke RK, Kux A, Höpp HW, Hilger HH. Phosphodiesterase III inhibition or adrenoreceptor stimulation: milrinone as an alternative to dobutamine in the treatment of severe heart failure. *Am Heart J.* 1991;121(6 Pt 2): 1974e1983.
- [37]. Tariq S, Aronow WS. Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):29060e29068. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms161226147>.
- [38]. Boland TA, Lee VH, Bleck TP. Stress-induced cardiomyopathy. *Crit Care Med.* 2015;43(3):686e693. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000851>.