



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
de Rabat



Année 2021

MS1192021

**MODES DE PRESENTATION DE L'ATTEINTE
CARDIAQUE DE LA SARCOIDOSE :
A propos de 14 cas**

Mémoire de fin d'études
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME NATIONAL
DE SPECIALITE EN MEDECINE INTERNE

Présenté par :

Dr. Ouiame AHRIKAT

Service de Médecine interne

Sous la direction de :

Pr Ammouri Wafa

Préambule



En m'apprêtant ces jours à postuler pour l'obtention du diplôme de médecin spécialiste en médecine interne, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mes remerciements sincères à mes maîtres qui m'ont accompagné et guidé tout au long de mon parcours de formation spécialisée en médecine interne, et pour qui j'ai un respect et un émerveillement sans égal. J'espère être à la hauteur de leur confiance.

**A notre maître, doyen, chef de Service et directeur de
diplôme, monsieur le Professeur**

MOHAMED ADNAOUI

Je voudrai vous signifier toute ma gratitude pour tout ce que vous avez mis en œuvre lors d'étapes clefs de mon cursus au Maroc et en France pour que je puisse les traverser dans les meilleures conditions possibles. Je vous suis amplement reconnaissante pour votre compréhension et votre suivi de proximité que je trouve exceptionnels.

Je tiens aussi à vous partager ma grande admiration pour vos qualités pédagogiques et humaines, votre rigueur scientifique ainsi que votre dynamisme.

.

A notre maître

Madame le Professeur ZOUBIDA TAZI-MEZALEK

Je tiens à vous exprimer mon profond respect pour vos compétences votre dynamisme, vos qualités pédagogiques et humaines inégalables.

Je tiens aussi à vous exprimer mes plus vifs remerciements pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre accessibilité exceptionnelles. Je ne saurais vous remercier de m'avoir épaulé, conseillé et guidé dès le début du résidanat et jusqu'à la fin du cursus.

A notre Maître

Monsieur le Professeur HICHAM HARMOUCHE

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude, mon respect et mon admiration pour votre bienveillance, vos qualités humaines et professionnelles incontestables, et vos encouragements tout au long de ma formation.

Merci pour l'énergie et le temps que vous mettez pour nous accompagner. Nous gardons de vous le souvenir d'un enseignant remarquable par sa modestie et son amabilité.

A notre Maître

Madame le Professeur MOUNA MAAMAR

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance et mon grand respect pour votre encadrement et vos conseils éclairés. Durant notre formation, vous avez su nous communiquer le sens de la responsabilité, la rigueur dans le travail, la persévérance dans l'effort et le dévouement aux patients. Votre empathie dans les rapports humains est source d'inspiration pour moi.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et ma profonde gratitude pour vos conseils, votre disponibilité, votre empathie et vos encouragements.

A notre Maître

Madame le Professeur WAFA AMMOURI

Je vous remercie pour votre encadrement pour que ce travail puisse voir le jour. Je vous suis reconnaissante pour votre accompagnement et votre support à réaliser les différents travaux et à participer aux manifestations scientifiques durant toute la période de formation.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et ma profonde gratitude pour votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements.

A notre Maître

Madame le Professeur MYRIEM BOURKIA

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude, mon respect et mon admiration. Je vous suis reconnaissante pour votre aide et vos conseils lors des moments difficiles du résidanat.

Je me souviendrai de toutes nos discussions cliniques autant agréables par le fond que par la forme. Nous regrettons tous votre départ.

A notre Maître

Madame le Professeur HAJAR KHIBRI

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude, mon respect et mon admiration. Dès votre arrivée dans l'équipe, vous avez occupé une place centrale grâce à votre ouverture aux autres, votre bienveillance et votre accessibilité. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux et une disponibilité de tous les instants.

A notre Maître

Madame le Docteur NAIMA MOUATASSIM

Durant notre formation, vous avez su nous communiquer la rigueur dans le travail, le sens de l'écoute et la discipline.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et ma profonde gratitude pour votre encadrement, votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements.

A Dr Aida SOUFIANI, merci pour votre amabilité, accessibilité, soutien et coopération. Vous êtes un model dans le dévouement aux patients.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de la Médecine A du CHU Ibn Sina, qui m'a accueilli avec bienveillance,

A mon fils, mon mari, mes parents et mes sœurs. A toute ma famille et mes amis.

Sommaire



| | |
|---|----|
| Préambule | 2 |
| Sommaire | 0 |
| Liste des abréviations | 3 |
| Liste des figures | 5 |
| Liste des tableaux..... | 7 |
| Introduction..... | 9 |
| Matériels et Méthodes | 11 |
| Résultats..... | 13 |
| Discussion..... | 24 |
| 1. Épidémiologie..... | 25 |
| 2. Atteinte anatomopathologique : | 26 |
| 3. Diagnostic | 27 |
| a. Circonstance de découverte..... | 27 |
| b. Signes cliniques | 28 |
| c. Explorations morphologiques et fonctionnelles..... | 30 |
| d. Biologie | 36 |
| e. Histologie | 37 |
| f. Démarche diagnostic..... | 37 |
| g. Critères du diagnostic..... | 41 |
| 4. Traitement..... | 46 |
| a. Objectifs | 46 |
| b. Moyen..... | 46 |
| c. Indication..... | 50 |
| d. Suivi et évaluation thérapeutique | 51 |

| | |
|---------------------|----|
| 5. Pronostic :..... | 54 |
| Conclusion | 56 |
| Résumé | 58 |
| Références..... | 62 |

Liste des abréviations

SC : Sarcoïdose cardiaque

ATCD : antécédant

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echographie transthoracique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

TEP scanner : tomographie par émission de positons

TV : Tachycardie ventriculaire

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

ECA enzyme de conversion de l'angiotensine

CMD : Cardiomyopathie dilatée

DAVD : Dysplasie arythmogène du ventricule droit

IS : Immunosuppresseurs

HRS : Heart Rhythm Society

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Prévalence de l'atteinte cardiaque | 14 |
| Figure 2: Répartition des patients avec atteinte cardiaque selon l'âge | 15 |
| Figure 3: Répartition selon l'âge des patients en fonction de la présence ou non de l'atteinte cardiaque | 15 |
| Figure 4: Répartition selon le sexe dans la population totale et chez les patients avec atteinte cardiaque | 16 |
| Figure 5: Répartition selon le délai de diagnostic | 17 |
| Figure 6 : Répartition des atteintes associées dans la population générale et chez les SC..... | 18 |
| Figure 7: aspect de cardiomyopathie à l'IRM cardiaque..... | 19 |
| Figure 8 : Courbe de survie sans événement selon les données de l'IRM..... | 34 |
| Figure 9 : Arbre décisionnel d'exploration morphologique [76] | 36 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Anomalie électriques et morphologiques | 21 |
| Tableau 2 : Critères diagnostic du JMHW:..... | 44 |
| Tableau 3 : Critères de définition selon la déclaration consensuelle de l'Heart Rhythm Society..... | 45 |
| Tableau 4 : Gestion des effets secondaires des traitements | 53 |

Introduction

La sarcoïdose est une maladie systémique granulomateuse de cause inconnue pléomorphe caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des granulomes immunitaires épithélioïdes et géantocellulaires. Tous les organes peuvent être atteints avec une prédilection pour les poumons et les ganglions lymphatiques.

Même si sa prévalence semble être en augmentation probablement grâce à l'amélioration des stratégies de dépistage, la localisation cardiaque est rare, souvent sous-diagnostiquée mais particulièrement grave. Le diagnostic des sarcoïdoses avec atteinte cardiaque reste un challenge devant des signes cliniques non spécifiques et la faible sensibilité et spécificité des moyens de diagnostic. La prise en charge est mal standardisée.

L'objectif poursuivi à travers ce travail est double :

- Décrire le profil sociodémographique, clinique, paraclinique et évolutif de la sarcoïdose cardiaque chez une population marocaine suivie dans un centre de référence de la prise en charge de la sarcoïdose sur une période de 9 ans.
- Faire une revue de la littérature concernant l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose.

Matériels et Méthodes

Notre étude est rétrospective et monocentrique descriptive portant sur 73 dossiers de patients suivis pour sarcoïdose au service de Médecine Interne.

L'ensemble des patients avec sarcoïdose cardiaque hospitalisé au service de Médecine Interne entre le premier janvier 2011 et le 31 décembre 2019 ont été inclus en deux temps :

- Une première sélection a été faite par recherche dans les registres d'hospitalisation et inclusion de tous patients dont le diagnostic d'entrée ou de sortie était la maladie de sarcoïdose. Nous avons recueilli à partir des dossiers médicaux les données socio-démographiques, les caractéristiques cliniques et paracliniques de la sarcoïdose cardiaque et des atteintes extracardiaques, le traitement réalisé ainsi que leur évolution.
- Nous avons ensuite retenu les patients qui présentaient une atteinte cardiaque selon les critères du ministère de la santé et de bien être Japonais ou de la HRS.

La collecte des données a été réalisée sur Excel et leur exploitation s'est faite avec la distribution Anaconda par le biais du langage Python.

Résultats

Parmi les 74 dossiers de patients suivis pour sarcoïdose dans le service de médecine interne du CHIS Rabat, le diagnostic d'une atteinte cardiaque a été retenu chez 14 patients (19,17%).

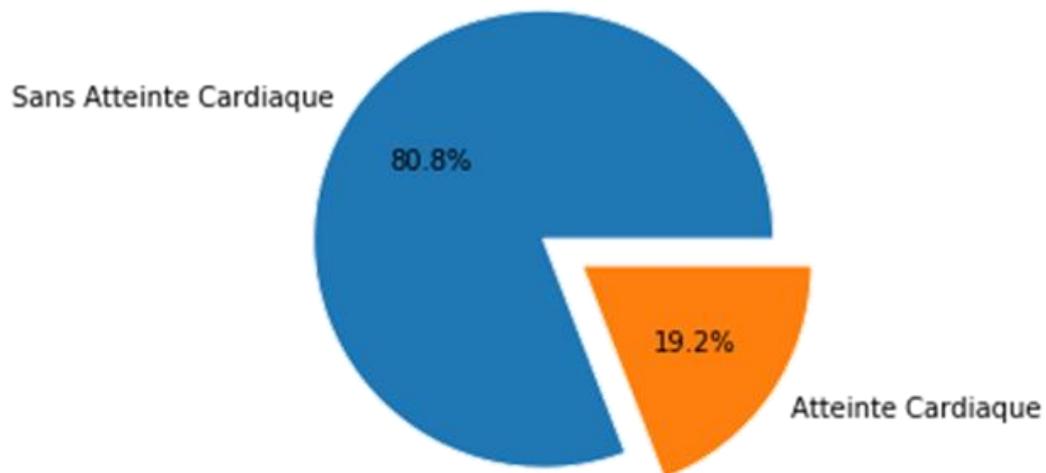


Figure 1 : Prévalence de l'atteinte cardiaque

L'âge moyen de nos patients avec atteinte cardiaque était de 51 ans (extrêmes : 35 – 81 ans). 70% des patients étaient âgé de plus de 40 ans. Il y'avait 3 patients âgés de plus de 65 ans.

L'âge moyen des patients suivis dans le même service qui ne présentent pas d'atteinte cardiaque était de 35 ans et 50% des patients sans atteinte cardiaque avaient moins de 40 ans.

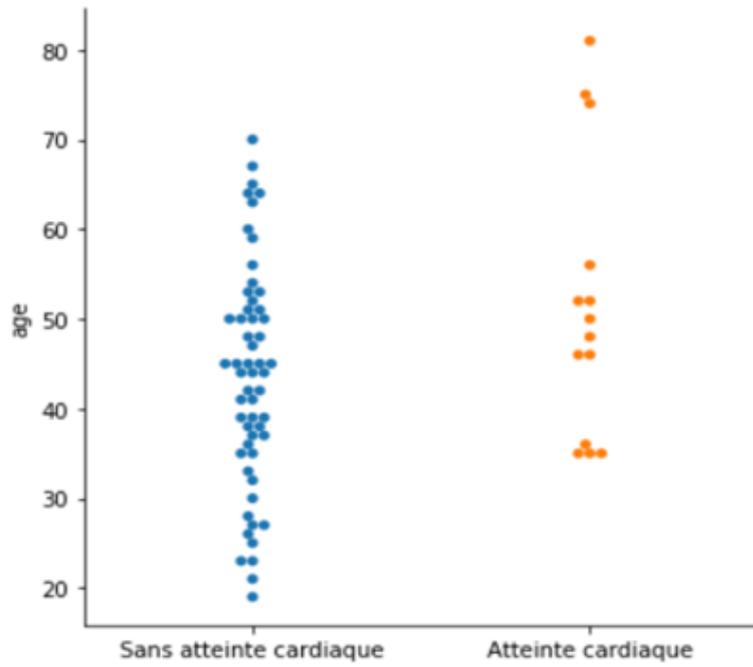


Figure 2: Répartition des patients avec atteinte cardiaque selon l'âge

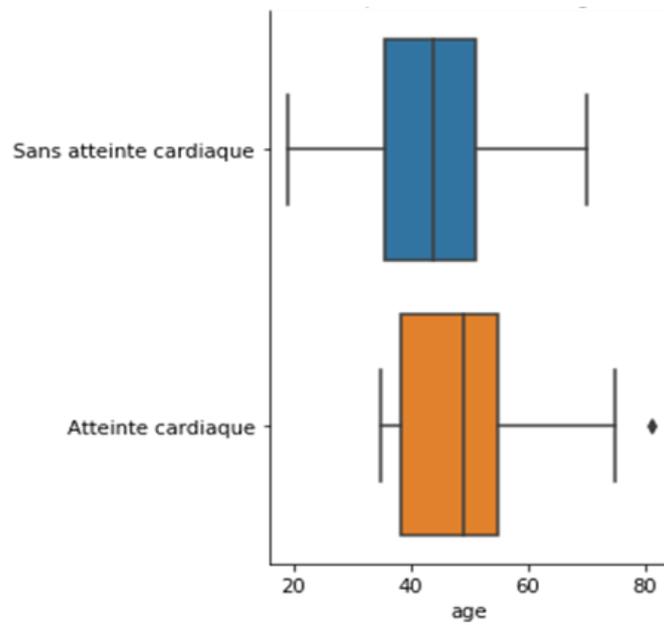


Figure 3: Répartition selon l'âge des patients en fonction de la présence ou non de l'atteinte cardiaque

Le sex-ratio F/H dans l'ensemble de la population était 7,2 (65F et 9H). L'atteinte cardiaque concernait 2 hommes et 12 femmes avec un sex-ratio (F/H) de 6.

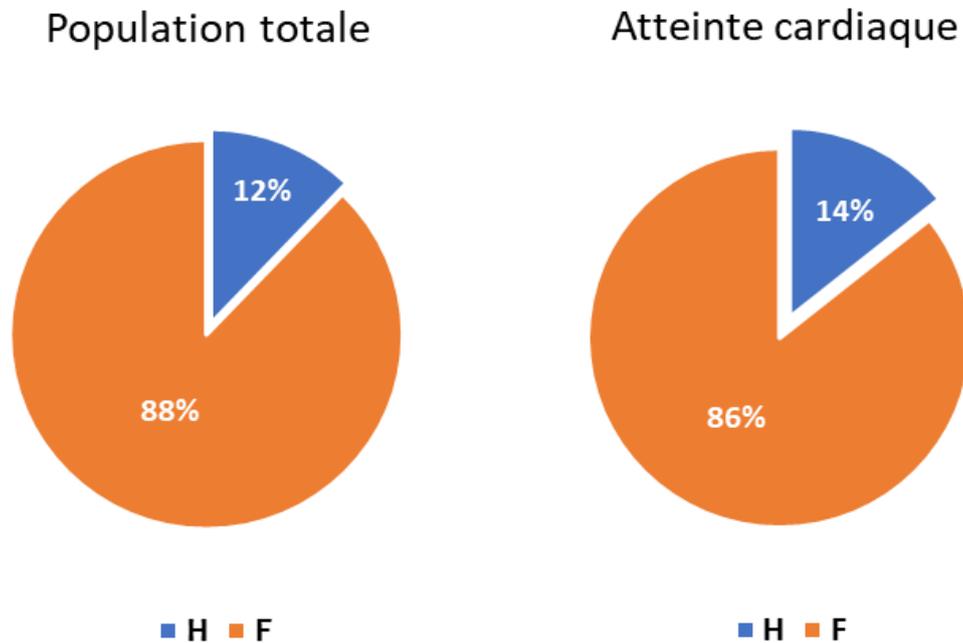


Figure 4: Répartition selon le sexe dans la population totale et chez les patients avec atteinte cardiaque

Parmi les 14 patients, l'atteinte cardiaque était présente au diagnostic dans 9 cas (64%), il n'y avait aucun cas de sarcoïdose cardiaque isolée. Chez les 5 autres patients, la sarcoïdose a été diagnostiquée lors du bilan d'extension initial chez 2 d'entre eux, et au cours d'une manifestation cardiaque tardive chez 3 autres patients.

Chez les 5 patients dont l'atteinte cardiaque n'était pas révélatrice de la sarcoïdose, la SC a été découverte lors du bilan initial chez 1 patient suivi pour atteinte oculaire de la sarcoïdose, 1 patient suivi pour atteinte neurologique, et 3 patients qui étaient suivis pour une atteinte pulmonaire.

La médiane du délai diagnostique de SC était de 19,5 mois alors que chez les patients qui ne présentaient pas d'atteinte cardiaque elle était de 12 mois.

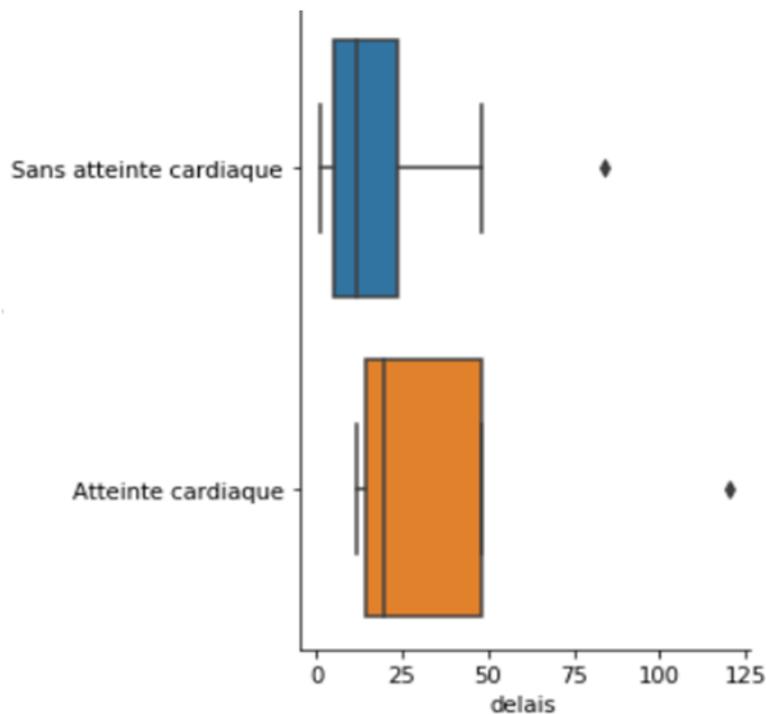


Figure 5: Répartition selon le délai de diagnostic

Sur le plan clinique, Les patients avec SC n'étaient pas différents du reste de la population en termes de localisation extracardiaque associées : l'atteinte pulmonaire était la plus fréquente, elle concernait 13 patients (92,8%), suivi de

l'atteinte oculaire chez 6 patients (42,8%) et l'atteinte cutanée 5 patients (35,7%).

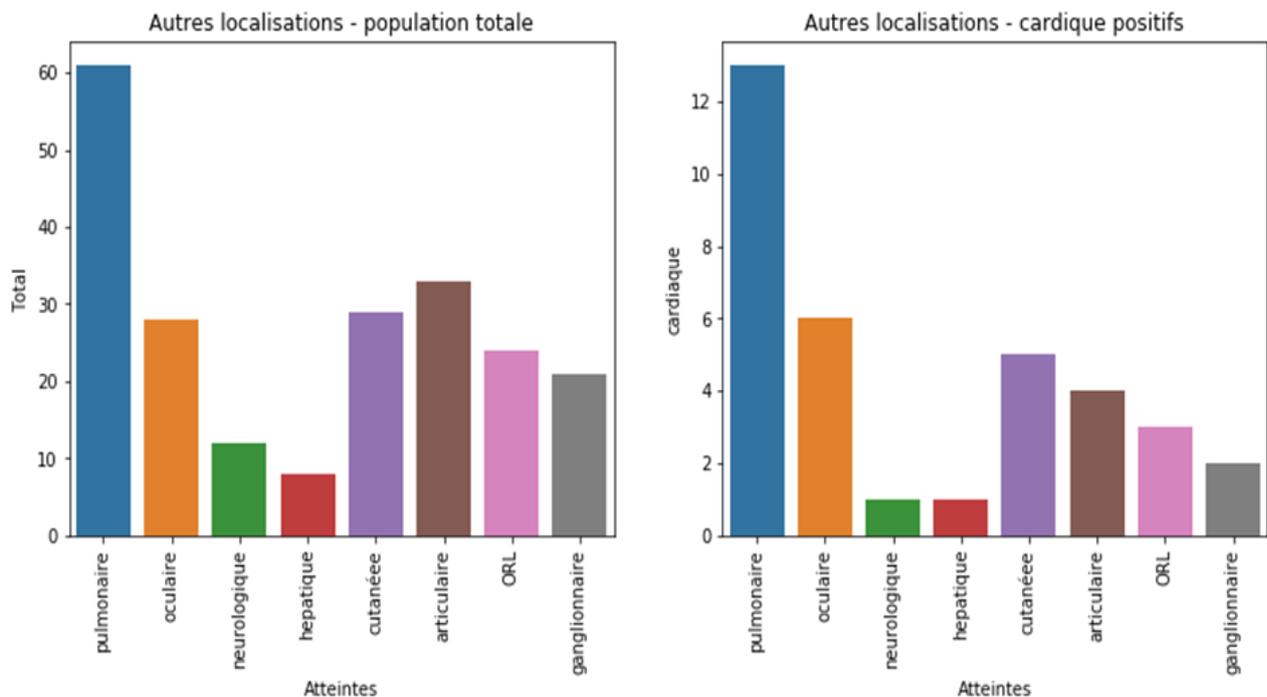


Figure 6 : Répartition des atteintes associées dans la population générale et chez les SC

Les signes d'appel cliniques chez les patients symptomatiques étaient : la dyspnée dans 9 cas (71,4%), les douleurs thoraciques dans 7 cas (50%) et des palpitations dans 4 cas (28,5%).

L'ECG était sans anomalie chez 5 patients, il montrait des troubles de rythme ventriculaire dans 4 cas et 1 cas de BAV.

L'ETT montrait un aspect de Shining écho dans 2 cas, des troubles de la cinétique dans 4 cas (30%), dont une CMD, une insuffisance cardiaque avec une FEVG < 50% dans 5 cas, une élévation de la PAPs dans 1 cas et un épanchement péricardique dans 2 cas.

La coronarographie a été réalisée chez 4 patients, elle ne montrait pas de signe de cardiopathie ischémique des gros troncs.

L'IRM cardiaque était anormale chez 9/10 patients (57 %). Elle montrait une myocardite dilatée chez une patiente (Figure 7) et une myocardite avec rehaussement tardif à l'injection du Gadolinium dans 6 cas, une myopéricardite dans 2 cas un et un aspect de fibrose focale dans 2 cas.

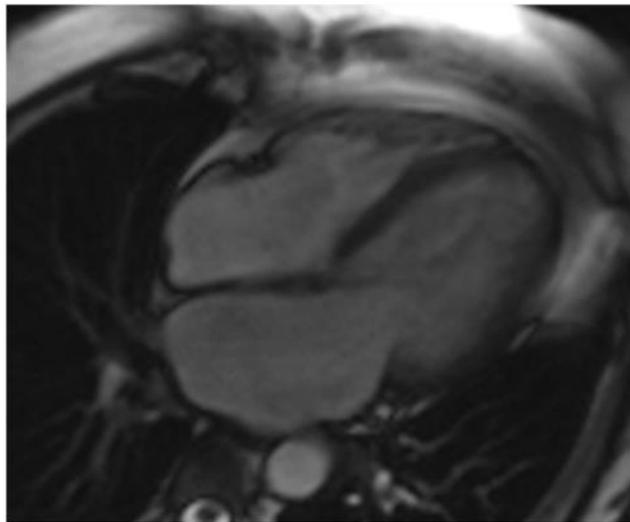


Figure 7: aspect de cardiomyopathie à l'IRM cardiaque

La scintigraphie myocardique au Thallium a été réalisée chez une patiente de 50 ans qui se présentait avec une MS à localisation pulmonaire, cutanée, et

hépatique et qui lors du bilan lésionnel initial avait une FEVG diminuée à 40% sans autre cause retrouvée. La coronarographie réalisée était normale. La scintigraphie ne montrait pas de lésion compatible avec une SC. L'IRM était normale également chez cette patiente.

Le PET scanner avec régime cardiaque n'a été réalisé chez aucun patient.

La preuve histologique avec mise en évidence du granulome épithélioïde et géantocellulaire était réalisée sur des prélèvements extracardiaques : 5 sur la BGSA, 3 sur biopsie cutanée, 4 sur biopsie bronchique et 2 biopsies ganglionnaires. Aucune biopsie cardiaque n'a été réalisée.

Sur le plan biologique, La CRP était normale chez 11 patients, elle était élevée chez 3 patients avec une moyenne de 13 mg/l [1 – 81 mg/l]. L'ECA n'était élevé que chez 6 patients. Aucun patient ne présentait de lymphopénie ni de trouble du bilan calcique.

| Exploration cardiaque | Nombre | Description |
|------------------------------------|---------------|--|
| Anomalies électriques | 5 | <ul style="list-style-type: none"> - Arythmie ventriculaire : 4 - Bloc auriculo-ventriculaire : 1 - Arythmie atriale - Anomalie de l'onde T : 1 - Anomalie de l'onde Q : 0 |
| Anomalies à l'ETT | 7 | <ul style="list-style-type: none"> - Dysfonction VG : 5 - Hypokinésie : 3 - Shining écho : 2 - Anomalie de relaxation : 1 - 2panchement péricardique : 2 - Epaissement septal : 0 |
| Anomalies à l'IRM cardiaque | 9 | <ul style="list-style-type: none"> - Rehaussement tardif : 7 - Myocardite dilatée : 1 - Dysfonction VD : 1 - Hypokinésie localisée : 1 - Fibrose focale : 1 - Epanchement péricardique : 2 |

Tableau 1 : Anomalie électriques et morphologiques

5 patients avaient un ATCD de tuberculose. La recherche de BK dans les crachats pendant 3 jours a été réalisée chez tous les patients au cours du bilan pré thérapeutique. Elle était négative chez 12 patients. Le diagnostic de

tuberculose pulmonaire a été posé devant des BK crachats positifs chez une patiente qui était suivie pour Sarcoïdose pulmonaire et oculaire, l'atteinte cardiaque était secondaire lors d'une rechute chez elle.

La recherche de BK dans le LBA a été réalisée chez 4 patients et était négative dans les 4 cas, et le dosage du Quantiferon a été réalisé chez 2 personnes et il était normal. L'IDR à la tuberculine était normale chez 2 patients, elle n'a pas été réalisée chez les autres patients.

Le traitement cardiologique a été utilisé chez tous les patients selon les indications cardiologiques. La mise en place d'un défibrillateur a été réalisée chez un patient. Aucun patient n'a eu recours à la transplantation cardiaque.

La corticothérapie a été prescrite chez tous les patients, 9 patients ont reçu un bolus de Méthylprednisolone puis relais oral et 4 patients ont reçu d'emblée Prednisone à 1 mg/kg/j avec décroissance progressive. Le patient chez qui le bilan pré thérapeutique avait montré une tuberculose pulmonaire a reçu une corticothérapie de courte durée.

Un traitement par immunosuppresseur a été prescrit en première ligne chez 8 patients : Le MTX dans 4 cas et l'Endoxan (cyclophosphamide) dans 4 cas. 2 patients ont été traité par Endoxan en deuxième ligne après échec de la corticothérapie seule.

Le relais du Cyclophosphamide s'est fait par Méthotrexate dans 5 cas et par Azathioprine dans 1 cas chez un patient présentant une atteinte neurologique associée. L'Adalimumab a été prescrit chez 2 patientes qui présentaient une atteinte ophtalmologique concomitante.

L'évolution était bonne chez 9 patients dont 2 ont reçu la corticothérapie seule.

Les rechutes ont été rapportés dans 3 cas :

- 2 cas d'échec de traitement initial par corticothérapie seule. Le traitement de deuxième ligne était le Cyclophosphamide.
- Une poussée oculaire a été vu chez un cas. Le traitement de deuxième ligne était l'Adalimumab.

Une patiente a été perdue de vue avant le traitement de fond.

Les effets secondaires de la corticothérapie ont été rapportés dans 5 cas :

- Diabète cortisonique dans 3 cas
- Ostéoporose dans 2 cas

Le délai moyen de recul était de 21 mois.

Discussion

1. Épidémiologie

La Sarcoïdose est une affection ubiquitaire dans le monde, la prévalence varie en fonction des zones géographiques et de l'ethnie, elle est trois fois plus fréquente et plus sévère chez les populations afro-caribéens et asiatique [2]. Nous ne disposons pas des données statistiques au Maroc.

L'estimation en Europe varie entre 5 et 20/100000 habitants, aux Etats unies l'incidence annuelle ajusté par âge a été estimé à 10.9/100000 habitants chez les américains blancs et 35.5/100000 habitants chez les afro-américains [61].

Parmi les patients atteint de Sarcoïdose systémique, la prévalence de l'atteinte cardiaque est estimée entre 5 et 20 % des cas de Sarcoïdose selon les études cliniques et autopsiques et selon les critères diagnostics retenus dans les études : elle est estimée entre 3 et 17% des cas dans les études se basant sur les critères cliniques, entre 9 et 59% sur les imageries et entre 20 et 27% sur les séries des autopsies [4,13-19,61,62]. Au Japon elle est particulièrement fréquente et représente la première cause de décès par Sarcoïdose. Une atteinte cardiaque est en effet retrouvée dans 58 % des cas de sarcoïdose systémique et serait ainsi la cause de 85 % des décès [6]. Dans notre étude, la prévalence était basée sur des critères cliniques et morphologiques, elle était de 19% ce qui rejoint les données de la population caucasienne.

L'âge de début de la Sarcoïdose varie dans 2/3 des cas entre 25 et 45 ans ; rarement avant 15 ans et après 60 ans [2]. Dans notre étude, l'âge de début de la SC était plus avancé (51 ans) ce qui comparable à une cohorte bordelaise de 14 patients [75]. Ceci peut s'expliquer par la non spécificité des signes d'appel et

des difficultés de dépistage de la SC qui sont à l'origine de sa manifestation à un stade avancé de la maladie.

Elle est discrètement plus fréquente chez la femme, le sexe ratio F/M est entre 1 et 1,5 [3]. L'atteinte cardiaque atteint plus particulièrement les femmes de plus de 50 ans atteintes de Sarcoïdose [6]. La prédominance des femmes atteintes de SC retrouvée dans notre étude est proportionnelle avec le sex-ratio de la population générale de MS.

2. Atteinte anatomopathologique :

L'atteinte cardiaque de la sarcoïdose peut concerner les différentes tuniques cardiaques de façon associée ou isolée, elle est définie par l'infiltration hétérogène par des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires classiquement sans nécrose caséuse. Elle concerne particulièrement le myocarde dont l'évolution naturelle s'articule en trois phases : œdème, infiltration granulomateuse et finalement fibrose post inflammatoire. Celle-ci aboutit par les phénomènes d'ischémie locale et de libération de médiateurs inflammatoires et à une fibrose myocardique irréversible [5].

L'infiltration granulomateuse a une prédilection pour la paroi libre du ventricule gauche (73%) avec possible insuffisance cardiaque, le septum et les voies de conduction qui s'y situent sont touchés dans 40% des cas responsable de troubles du rythme ventriculaire principalement favorisés par les cicatrices fibreuses [6,7]. Les troubles de conduction sont secondaires à l'infiltration granulomateuse des artères du nœud sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire qui engendre des troubles ischémiques au niveau du système de conduction [6,80]. La dysfonction diastolique associée à l'augmentation des pressions de

remplissage favorisant l'émergence de foyers arythmogènes. Ces données sont compatibles avec notre étude qui retrouve des troubles de rythme dans 36% des cas.

Le ventricule droit et les oreillettes sont plus rarement touchés, l'atteinte du ventricule droit témoigne probablement d'une extension plus importante de l'infiltration et est responsable d'un pronostic défavorable [8]. Elle peut d'ailleurs mimer une dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) [9].

L'atteinte péricardique spécifique est plus rare mais peut donner lieu à un épanchement compressif. Les atteintes des coronaires et valves cardiaques sont exceptionnelles [10]. Les études autopsiques ont démontré la répartition classiquement hétérogène en mosaïque des lésions cardiaques, l'infiltration massive occupant la majorité du myocarde témoigne de granulomes confluents avec risque de fibrose.

3. Diagnostic

a. Circonstance de découverte

L'atteinte cardiaque de la sarcoïdose peut être asymptomatique. La plupart des SC diagnostiqués par le clinicien concernent en fait des patients ayant une Sarcoïdose établie chez lesquels on met en évidence des troubles de rythme ou de la conduction de divers degrés sur un ECG systématique [7].

Atteinte cardiaque est révélatrice de la Sarcoïdose dans 17% des cas, elle se manifeste par des signes cliniques peu spécifiques : Palpitation, douleurs thoraciques, dyspnée, syncope, lipothymie... ou alors elle se traduit par : extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie, blocs auriculo-ventriculaires du 1er

et 2ème degré, BAV complet, cardiomyopathie progressive. Parfois le diagnostic ne se fait qu'au stade d'insuffisance cardiaque (5% des cas) survenant souvent chez des sujets jeunes. Dans notre étude l'atteinte cardiaque était révélatrice dans 64% ce qui est compatible avec l'âge de diagnostic plus avancé, cependant il n'y avait aucun cas de signe clinique grave ou de mort subite.

La SC est responsable de Mort subite 23% à 66% des cas [7,15], elle peut être précédée par un effort. Le diagnostic de SC ne se fait dans ce cas que dans le Post mortem [12, 62]. Parmi 346 transplantations cardiaques, l'analyse histologique a conclu sur le cœur explanté de 10 patients à la présence de granulomes typiques de sarcoïdose, le diagnostic n'avait été porté chez aucun des 10 patients avant la transplantation. Ces patients avaient entre 18 et 55 ans [5].

b. Signes cliniques

La SC peut toucher toutes les tuniques du cœur, les manifestations cardiaques dépendent de la localisation, de l'extension des lésions granulomateuses et de la formation éventuelle de cicatrices fibreuses [11]. Les principales manifestations cliniques sont au nombre de trois :

- Les troubles de la conduction comprenant les blocs atrioventriculaires au premier plan (26-62 %) et les blocs de branche (12-61 %) [32,34,62]. Le BAV complets secondaires à une SC survient à un âge moins avancé que les BAV secondaires à d'autres causes [21]. Le bloc sino-auriculaire a également été rapporté mais très peu spécifique.

- Les troubles de rythme : dominés par les troubles de rythme ventriculaire. La prévalence de TV est élevée (2 à 42 %) des patients [20,80]. Une fibrillation auriculaire, un flutter auriculaire et des tachycardies atriales et des troubles de repolarisation sont observés chez un tiers de la population atteinte de SC [20,80]. Les troubles de rythme ventriculaire était la manifestation la plus fréquente dans notre étude (28%) alors que le BAV ne concernait qu'un seul patient.
- Les cardiomyopathies se manifestent par l'insuffisance cardiaque gauche congestive d'installation généralement subaiguë. La dysfonction systolique du ventricule gauche, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou la dysfonction du ventricule droit favorisée par la pneumopathie [20,21] 10 à 30 % des patients avec SC présentent des symptômes d'IC progressive [20,21,35], responsable du décès dans 25 à 75 % des cas.

Les atteintes péricardiques : Jusqu'à 20 % des patients avec SC présentent un épanchement péricardique détectable à l'échocardiographie transthoracique ou de façon moins fréquente sous forme de péricardite [21]. La péricardite peut être récidivante ou donner un tableau de tamponnade.

Autres manifestations cliniques ont été rapportées mais de façon très rare : l'insuffisance mitrale, les douleurs angineuses typiques ou non souvent de repos, manifestation thrombo-embolique secondaire aux troubles de rythme.

c. Explorations morphologiques et fonctionnelles

La biopsie endo myocardique reste le seul moyen pour confirmer l'envahissement myocardique par les granulomes épithélioïdes. Le caractère invasif, le risque associé de morbi-mortalité, le rendement diagnostique faible (10-25 %), même dans les cas les plus sévères avec cardiopathie dilatée rend le recours à un outil diagnostique spécifique et non invasif impératif. L'imagerie cardiaque occupe de ce fait une place primordiale dans la démarche diagnostic de la SC.

a) *Echographie transthoracique :*

Les anomalies échographiques se voient parfois chez les sujets asymptomatiques avec ECG normal, néanmoins les patients qui ont des anomalies morphologiques du VG ont beaucoup plus souvent des signes électriques.

A l'échographie cardiaque, l'atteinte cardiaque peut se traduire par [6,62]

- Une dilatation du VG (30% des cas) associé à un pronostic défavorable voir œdème et hypertrophie ventriculaire. On peut noter également des troubles de la contraction segmentaire et hypokinésie focale ou diffuse visible en en systole en temps réel,
- Une dysfonction systolique avec altération de la FEVG, 50% des patient ayant une FEVG normale au repos présente une réponse anormale à l'effort,
- Une dysfonction diastolique secondaire à l'hypertrophie dans le cadre d'une cardiomyopathie mais non spécifique,

- Un épaissement des parois,
- Un anévrisme ventriculaire à paroi amincie,
- Amincissement des parois et du septum basal
- Un épanchement péricardique
- Signe d'HTAP [62]

Ces anomalies restent toutefois non spécifiques de la SC. L'ETT reste un examen simple, accessible et peu coûteux. Ses limites sont la non reproductibilité des résultats opérateur dépendante, appareil dépendante et patient dépendante.

b) Scintigraphie myocardique

La scintigraphie myocardique est moins fréquemment réalisée. Elle permet d'explorer la microcirculation coronarienne. Elle montre des hypofixations hétérogènes et mal systématisées de la perfusion qui sont fréquente au cours de la SC [62].

La scintigraphie au Sestamibi est plus performante qu'au Thallium 201. Les lésions ne s'aggravent pas à l'effort et l'injection de Dipyridamole peut faire régresser partiellement ou totalement les défauts de perfusion observés à l'état de base témoignant d'une vasoconstriction de la microcirculation coronaire relevant la levée du vasospasme localisée induit par la sécrétion au niveau des granulomes intra myocardique. Cette amélioration de l'imagerie scintigraphique sous Dipyridamole a un grand intérêt car elle s'oppose à ce qui est observé en cas d'anomalie coronarienne commune, et elle constitue un facteur prédictif de réponse au traitement corticoïde. La stabilité des lésions est un marqueur de

fibrose. L'étude simultanée de la FEVG apporte un élément pronostic supplémentaire.

De ce fait, la scintigraphie de perfusion myocardique à un intérêt diagnostic et pronostic au cours de la SC, cependant une scintigraphie de perfusion myocardique normale n'exclue pas une SC, et les images ne sont pas spécifiques. Dans notre étude, La normalité de la scintigraphie au Thallium chez une patiente suivi pour sarcoïdose extracardiaque prouvé histologiquement et qui a présenté une altération de la FEVG par rapport à son âge sans autre cause évidente conforte ces données.

Il s'agit d'un examen irradiant et onéreux qui garde sans intérêt chez les patients porteur d'un de stimulateur ou défibrillateur non IRM-compatible.

c) IRM cardiaque

L'IRM cardiaque est une exploration prometteuse dans la SC, elle présente une bonne sensibilité (75%-100%) et spécificité (76.9%-78%) dans *la détection et le diagnostic* des lésions de sarcoïdose myocardique comparativement aux critères de la HSR [61]. Elle permet en plus une excellente résolution spatiale. Elle permet en outre de visualiser les zones hypokinétiques grâce aux séquences ciné. Un autre intérêt de l'IRM cardiaque réside dans *le guidage des sites de prélèvement* pour la biopsie endo myocardique quand elle est envisagée. Dans notre étude, elle a permis de dépister la SC chez deux patients chez qui l'ETT était normale alors que l'IRM était en faveur d'une myocardite.

Différents types d'anomalies détectées en fonction de phase précoce ou chronique de la maladie [17-19,26] :

En phase précoce inflammatoire elle peut mettre en évidence :

- Un œdème myocardique en hypersignal T2 rehaussé précocement après injection de Gadolinium en T1. Lorsqu'il s'accompagne d'un centre de signal diminué il reflète la présence probable de lésion granulomateuse,
- Un épaissement focal du myocarde
- Une anomalie focale de la cinétique

En phase chronique cicatricielle :

- Un amincissement focal du myocarde sans rehaussement sur la séquence Gadolinium en T1 évoquant fortement une lésion fibreuse
- Une anomalie focale de la cinétique
- La prise de contraste tardive : Marqueur du risque d'arythmie et de mort subite

Ces anomalies sont différentes des anomalies rencontrées lors d'une ischémie par atteinte des gros troncs qui consistent, en une prise de contraste diffuse, plutôt sous-endocardique, avec un myocarde d'épaisseur normale ou aminci, l'ensemble étant systématisé à un territoire coronarien. L'IRM joue de ce fait un *rôle dans le diagnostic différentiel*.

La cartographie T2 permet de mieux étudier, segment par segment, l'œdème de la paroi dont on pense qu'il pourrait refléter l'infiltration granulomateuse potentiellement réversible [27]. Les prises de contraste tardives sont plutôt liées à de la fibrose irréversible, elles constituent donc un *éléments pronostic* important avec effet sur la survie sans événement cardiovasculaire démontrée [61].

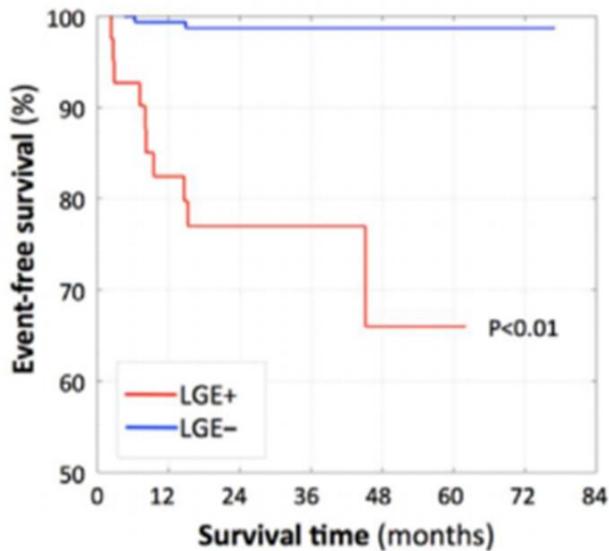


Figure 8 : Courbe de survie sans événement selon les données de l'IRM

Aucune de ces images n'est spécifique d'une sarcoïdose cardiaque. Les études sur la sensibilité et la spécificité de l'IRM cardiaque sont limitées méthodologiquement car le comparateur (critères du ministère de la Santé japonais) comporte lui-même l'IRM cardiaque dans les critères diagnostiques.

Les performances de l'IRM cardiaque resteraient inférieures à la TEP TDM [62]. Un examen IRM normal ne permet pas d'exclure une SC, de plus elle est contre indiquée chez les patients porteurs de stimulateur ou défibrillateur non IRM-compatible. Dans ces cas, la TEP / TDM est une alternative considérable.

d) TEP / TDM au 18F-FDG

La tomographie par émission de positron au 18F-fluorodeoxyglucose occupe de plus en plus une place importante dans la prise en charge de la sarcoïdose en générale et dans l'atteinte cardiaque.

Il est au mieux couplé à une étude de la perfusion par le rubidium. Sa sensibilité atteint 89% et sa spécificité 78% dans une métaanalyse récente [24]. Il permet de donner une information sur l'extension et l'activité inflammatoire proportionnelle à l'accumulation du 18F-FDG dans les macrophages et les lymphocytes activés à haute activité glycolytique et d'évaluer l'activité de la maladie [68].

Ainsi, un régime spécifique préalable hyperprotéique et hyperlipidique, pauvre en hydrates de carbone et jeun stricte la veille est indispensable, il permet de réduire au maximum la captation myocardique physiologique du glucose, en supprimant la sécrétion d'insuline [28,29]. Il existe des faux positifs avec une fixation diffuse du myocarde, souvent liée à un défaut du régime ou à une cardiopathie dilatée ischémique ou non

La lésion décrite classiquement est l'hypermétabolisme hétérogène de la paroi myocardique focal ou focal sur un fond diffus dit « Patchy » qui est assez évocatrice de la SC et prédit un risque d'événement cardiaque ou de décès de façon significative [68].

Il présente un intérêt pronostique : marqueur de risque de TV et de mort subite, en particulier si atteinte du VD et Intérêt dans le suivi thérapeutique : La persistance d'un hypermétabolisme cardiaque est corrélée à une évolution péjorative [82]. Par ailleurs, la réussite de l'examen dépend du régime spécifique avec glycémie basse qui est difficile à obtenir en l'occurrence dans le contexte de la corticothérapie.

L'utilisation combinée de la TEP / TDM au 18F-FDG et de l'IRM cardiaque permet notamment d'optimiser la détection de l'atteinte cardiaque en permettant

une meilleure distinction des lésions granulomateuses actives (positivité de l'IRM et de la TEP / TDM) et des lésions fibreuses (positivité de l'IRM et négativité de la TEP / TDM) et d'éliminer une atteinte cardiaque d'autre étiologique avec une valeur prédictive négative de 80% [29,59]. Un consensus d'expert pluridisciplinaire propose recommande un arbre décisionnel d'hierarchisation de ces examens devant une suspicion de SC [76].

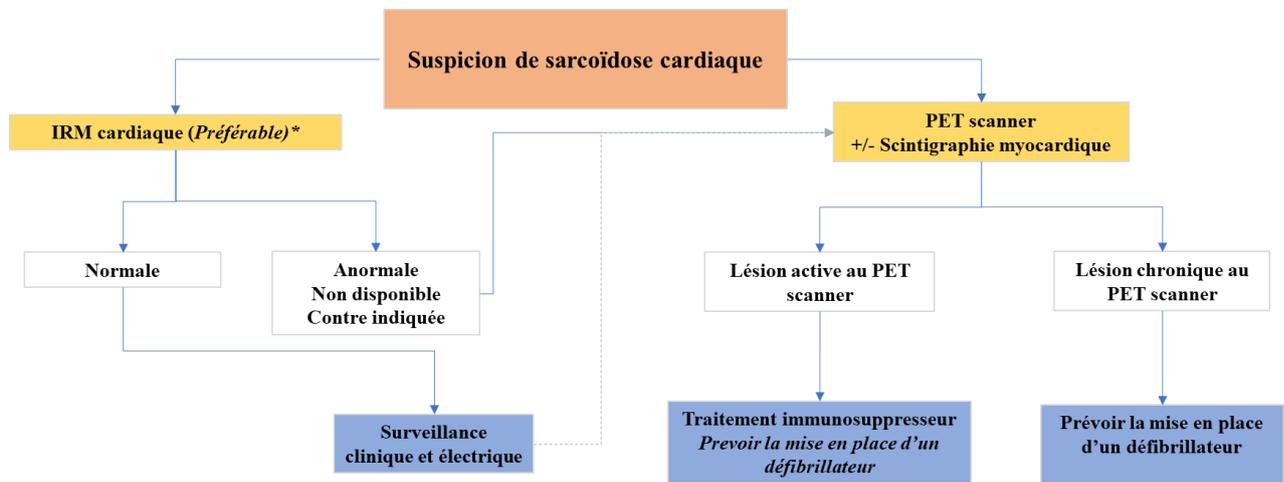


Figure 9 : Arbre décisionnel d'exploration morphologique [76]

d. Biologie

Aucun examen biologique n'est spécifique de la sarcoïdose :

- Il n'y a peu ou pas de syndrome inflammatoire ;
- Une élévation sérique de l'ECA est inconstante ;
- Les troubles calciques sont souvent absents.

Sur le plan cardiaque, les biomarqueurs tel que l'ECA, lysozyme, calciurie, interleukine, interféron, BNP, troponine ultrasensible, sont souvent élevés chez les patients avec SC mais leurs sensibilités et leurs spécificités sont basses, néanmoins les marqueurs immunologiques tel que SAA, TGF beta et microARN sont en cours d'évaluation[9]. Aucun de ces marqueurs n'est utilisé actuellement en pratique courante.

e. Histologie

En plus de son caractère invasif et du risque associé de morbi-mortalité, le rendement diagnostique de la biopsie endo-myocardique reste faible (10-25 %) même dans les cas les plus sévères avec cardiopathie dilatée à cause de la répartition hétérogène des lésions. De plus, elle ne permet pas l'évaluation de l'extension de la maladie. La rentabilité de la biopsie peut être amélioré par l'orientation des lésions suspectes à l'IRM

Les sites de prélèvements biopsiques extracardiaques doivent être hiérarchisés selon leur caractère plus ou moins invasif, leur rentabilité diagnostique et les sites atteints : On privilégie les sites d'accès aisé telle que les lésions cutanées, adénopathies périphériques, biopsies des glandes salivaires accessoires,

f. Démarche diagnostic

Le diagnostic précoce de la SC demeure un challenge devant la variabilité et de la rareté de la présentation clinique et faute de test diagnostic de dépistage formel, L'ECG a une sensibilité limitée et l'ETT reste non spécifique.

Le diagnostic de SC repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, qui doit notamment exclure les causes infectieuses ou autres granulomatoses. En pratique, la question de savoir s'il existe une atteinte cardiaque de la sarcoïdose se pose dans 3 situations [8,17,19,23,24] :

- Lorsque le diagnostic de la MS est établi et prouvé histologiquement, le screening de la SC est d'une importance capitale,
- Lorsque la MS n'est pas préalablement diagnostiquée et devant un contexte clinique spécifique,
- Lors de la découverte de granulomes sur une biopsie myocardique ou un cœur explanté.

Diagnostiquer une atteinte cardiaque devant une Sarcoïdose extracardiaque

Cette situation est la plus fréquente. Le screening initial de l'atteinte cardiaque systématique par des examens peu invasifs permet l'évaluation de l'atteinte cardiaque et doit inclure un interrogatoire ciblé de symptômes cardiaques et la réalisation d'un ECG et d'une ETT [34,63]. Le Holter ECG des 24h est réalisé en cas d'anomalie à l'ECG, il a une valeur pronostic en mettant en évidence la fréquence des troubles de rythme ventriculaires, ça place en absence d'anomalie ECG n'est pas encore établie. En présence d'une ou plusieurs anomalies, la réalisation d'une imagerie complémentaire par IRM cardiaque et/ou TEP / TDM au 18F-FDG doit être envisagée. La question de l'intérêt de la réalisation en première intention d'une IRM cardiaque n'est actuellement pas tranchée [82].

Lorsqu'un patient ayant une sarcoïdose extracardiaque diagnostiquée présente des signes cliniques, électriques ou morphologiques d'atteinte cardiaque, la question de l'étiologie granulomateuse ou non de la cardiopathie doit se poser, car l'aspect des anomalies électriques et morphologiques n'est pas spécifique de la SC. L'IRM cardiaque peut être suggestive de l'origine granulomateuse de ces lésions lorsqu'elles sont diffuses, transmurale non sans systématisation vasculaire. Ces anomalies sont différentes des anomalies rencontrées lors d'une ischémie par atteinte des gros troncs qui consistent, en une prise de contraste plutôt systématisée à un territoire coronarien, sous-endocardique, avec un myocarde d'épaisseur normale ou aminci. Toutefois, ces éléments d'orientation ne sont pas constants ni spécifiques et des explorations coronariennes doivent être pratiquées chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou âgés de plus de 40–50 ans dans le but de l'exclusion d'une maladie coronarienne commune, premier diagnostic différentiel, nécessitant une prise en charge spécifique. Ce qui souligne l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire avec une bonne coordination entre internistes et cardiologues.

La démarche diagnostic vise également à évaluer l'impact de l'atteinte cardiaque sur la fonction myocardique, le rythme cardiaque et les voies de conduction. La part des lésions actives et fibreuses doit aussi être évaluée. Le TEP scanner a son intérêt pour rechercher une atteinte granulomateuse active.

Diagnostiquer une Sarcoïdose révélée par une atteinte cardiaque

Devant un tableau cardiologique évocateur d'atteinte myocardique isolée chez un sujet jeune, La question est de connaître les situations nécessitant de

rechercher une sarcoïdose et savoir quels examens réaliser. Les cardiologues sont alors au premier plan. Les manifestations les plus évocatrices sont le BAV du sujet jeune, une myocardiopathie non ischémique et non familiale et devant un tableau de DAVD [69,82].

L'existence d'une atteinte microcirculatoire mise en évidence sur un examen cardiaque nucléaire avec vasodilatateur (scintigraphie myocardique avec injection de Persantine en l'absence de contre-indication) constitue un argument d'orientation bien que non spécifique. L'aspect de l'hypermétabolisme sur le 18FDG TEP scanner peut-être un autre élément orientant en dernier recours.

Dans ces situations où l'on suspecte une sarcoïdose cardiaque, un examen clinique exhaustif et un bilan systématique doit être réalisé à la recherche d'autre localisation de la maladie. La déclaration de de l'HRS recommande en effet la réalisation d'un CT thoracique et d'une imagerie cardiaque avancée chez les patients âgés de moins de 60 ans avec un BAV II de type Mobitz II ou de type III, ainsi que la poursuite du bilan diagnostique par une biopsie extracardiaque ou cardiaque [74].

Bien que la sarcoïdose soit définie comme une maladie systémique, il existe d'authentiques localisations cardiaques isolées aux confins du spectre de la sarcoïdose, celle-ci étant classiquement définie comme une maladie multisystémique [20,22]

Découverte « fortuite » de granulome sans nécrose sur une biopsie endomyocardique ou un cœur explanté

Cette situation est la plus rare. La découverte de granulomes dans le myocarde doit faire discuter principalement La myocardite à cellules géantes

idiopathique [61] qui est une entité bien distincte : il s'agit d'une myocardite sévère de présentation aiguë avec nécrose myocardique, présence de cellules géantes sans granulome, absence d'atteinte extracardiaque d'évolution rapidement défavorable.

Une granulomatose myocardique peut se voir également en cas de rhumatisme articulaire, Takayasu, granulomatose avec polyangéite, endocardite infectieuse, helminthes, tréponématoses, tumeurs et lymphomes).

g. Critères du diagnostic

Les premières directives, publiées par le ministère de la Santé et du Bien-être japonais (JMHW) en 1993 (*Tableau 2*) [63,64], établissent le diagnostic de SC histologiquement établies, lorsqu'une biopsie endo-myocardique montre la présence du granulome sans nécrose caséuse. Ces critères ont été révisés en 2006 permettant le diagnostic de SC cliniquement établies en présence d'un critère majeur et un ou plusieurs critères mineurs cliniques et/ou données d'imageries d'atteinte cardiaque lorsqu'une sarcoïdose extracardiaque a été prouvée histologiquement. Il est néanmoins important de souligner que ces critères n'intègrent pas le 18FDG-TEP scanner [63,65].

Parallèlement, d'autres directives ont été développées en 1999 [63, 66] par les instituts américains de la Santé et mises à jour en 2014 par l'Organisation mondiale pour la sarcoïdose et les autres maladies granulomateuses (WASOG) à partir d'une enquête Delphi, la définition d'une atteinte cardiaque hautement probable (> 90 %), probable (50–90 %) et possible (< 50 %) [33].

Enfin, l'Heart Rhythm Society (HRS) a publié, en 2014, une déclaration consensuelle aboutissant à la définition de deux différentes stratégies diagnostiques [67]. Dans le premier cas, le diagnostic de SC repose sur la preuve histologique d'une infiltration granulomateuse lors d'une biopsie myocardique, en l'absence d'autre cause identifiable. Dans le deuxième cas, le diagnostic de SC est essentiellement clinique avec une confirmation histologique de sarcoïdose extracardiaque et la présence d'au moins un à sept critères cliniques et /ou d'imagerie, sans autres explications possibles (*Tableau 3*).

Les anomalies électriques prises en compte étaient un bloc de branche complet, la présence d'une onde Q inexplicée dans au moins 2 dérivation, un bloc auriculo-ventriculaire du 2e (Mobitz II) ou 3edegré, une cardiopathie ou BAV répondant au traitement stéroïdien et/ou immunosuppresseur, une TV soutenue inexplicée.

Les anomalies échocardiographiques prises en compte étaient une anomalie de la cinétique segmentaire, un anévrisme, un épaissement septal basal, ou une fraction d'éjection du ventricule gauche < 40 % (*Tableau 4*).

Les critères de la HRS [27] soulignent également l'intérêt de :

- La présence du rehaussement tardif à l'IRM dans la stratification du risque cardiaque
- la présence d'une captation à la scintigraphie au Gallium 67
- la présence d'une captation myocardique de type « Patchy » à la TEP/TDM au 18FDG

La détermination de la part active de la sarcoïdose a une importance relative en égard à l'importance des lésions cicatricielles qui sont source d'insuffisance

cardiaque, de troubles du rythme et de la conduction. Elles ont probablement un intérêt pour guider le traitement même si celui-ci n'a pas démontré son intérêt dans la prévention de l'évolution vers la fibrose.

Actuellement, les critères diagnostic du ministère japonais de la Santé et du Bien-être social (JMHW) et la déclaration de consensus d'experts de la Heart Rhythm Society (HRS) sur la CS sont les critères les plus couramment utilisées pour diagnostiquer la SC. Cependant, ils reposent principalement sur des avis d'experts et l'absence de définition, unanimement reconnue et évaluée lors d'études prospectives, constitue une importante lacune de puissance diagnostic.

Ces critères sont utiles pour les patients avec SC avancé, Cependant, ils restent insuffisants pour détecter les patients avec signes mineurs de SC tel qu'une dégradation mineure de la FEVG par rapport à l'âge, l'épanchement péricardique et l'arythmie atrial. La description non détaillée ou l'absence de description de certains critères tel que le caractère spontané ou induit des TV, l'aspect permanent ou paroxystique des BAV, la technique d'exploration de la FEVG et l'absence de réversibilité de la scintigraphie à l'injection du Dipyridamole... Constituent une limite à la puissance et la standardisation de ces critères.

L'émergence et l'utilisation accrue de nouvelles techniques d'imagerie telles que l'IRM cardiaque et la tomographie par émission de positons peuvent fournir des informations précieuses pour un diagnostic précis et une évaluation de la réponse au traitement chez un patient SC.

Critères de sarcoïdose cardiaque du ministère de la Santé japonais.

Critères majeurs

1. BAV de haut degré
2. Amincissement du septum interventriculaire
3. Scintigraphie gallium positive
4. Fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50%

Critères mineurs

1. Anomalie électrique : arythmie ventriculaire (TV, ESV fréquentes ou multifocales), déviation axiale ou onde Q anormale
 2. Anomalie échographique : trouble de la cinétique segmentaire, anévrisme ventriculaire, amincissement de la paroi ventriculaire
 3. Défaut de perfusion en scintigraphie
 4. Prise de contraste tardive à l'IRM
 5. Biopsie myocardique anormale mais non spécifique (fibrose interstitielle ou infiltration monocytaire au moins modérée)
-

ESV : extrasystole ventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire. La sarcoïdose cardiaque est définie : (1) histologiquement si la biopsie endomyocardique montre du granulome sans nécrose, (2) cliniquement s'il existe une sarcoïdose extracardiaque prouvée histologiquement et 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs.

Tableau 2 : Critères diagnostic du JMHW:

TEP/TDM: tomographie par émission de positons couplée à une tomodynamométrie; ¹⁸F-FDG: fluorodésoxyglucose marqué au fluor-18.

Stratégie de diagnostic histologique

Confirmation histologique d'une infiltration granulomateuse lors d'une biopsie myocardique, en l'absence d'autres causes identifiées

Stratégie de diagnostic clinique

Diagnostic de probable sarcoïdose cardiaque (SC) en cas de:

- Confirmation histologique d'une infiltration granulomateuse lors d'une biopsie extracardiaque
- Positivité en présence d'au moins un critère suivant:
 - une cardiomyopathie ou un bloc atrioventriculaire (BAV) répondant au traitement stéroïdien et/ou immunosuppresseur
 - une baisse inexplicée de la FEVG <40%
 - une tachycardie ventriculaire soutenue (spontanée ou induite) inexplicée
 - un BAV II de type Mobitz II ou de type III
 - la présence d'une captation myocardique de type «patchy» à la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG (selon un pattern compatible avec la SC)
 - la présence d'un foyer de rehaussement tardif à l'IRM cardiaque (selon un pattern compatible avec la SC)
 - la présence d'une captation à la scintigraphie au gallium 67 (selon un pattern compatible avec la SC)
- Exclusion d'autres causes de manifestation cardiaque

Tableau 3 : Critères de définition selon la déclaration consensuelle de l'Heart Rhythm Society

4. Traitement

a. Objectifs

Les objectifs du traitement sont :

- D'abord, de mettre le patient à l'abri de la mort subite
- Faire régresser les symptômes
- Bloquer le processus inflammatoire
- Eviter l'évolution vers la fibrose myocardique irréversible.

b. Moyen

Le traitement des atteintes cardiaques de la sarcoïdose comporte, d'une part, l'immunosuppression et, d'autre part, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme. L'objectif de l'immunosuppression est de supprimer les lésions granulomateuses actives mais également d'empêcher l'évolution vers des cicatrices fibreuses.

a) Corticothérapie

L'intérêt d'un traitement stéroïdien a été démontré sur la réponse cardiaque et sur la survie globale dans plusieurs études malgré l'absence actuelle de consensus concernant le choix, l'initiation, la posologie et la durée optimale du traitement. 10 études impliquant plus de plus de 5 patients ont étudié l'intérêt du traitement par corticostéroïdes sur les manifestations et les complications de

la SC [32,35,36,39–45]: Les BAV s'améliorent dans 47 % des cas sous corticostéroïdes [35]. La FEVG est stabilisée ou améliorée par les corticostéroïdes. Ce bénéfice concerne les forme active histologiquement ou d'après la scintigraphie myocardique et semble disparaître lorsque la lésion est au stade avancé ou lorsque la charge cicatricielle est élevée, notamment lorsque la fonction ventriculaire gauche est sévèrement altérée [69,70] ou lorsqu'il existe des troubles du rythme liés aux cicatrices fibreuses qu'aux lésions granulomateuses [43].

Les corticostéroïdes demeurent donc le traitement de première ligne dans cette atteinte, la précocité de l'instauration de la corticothérapie est impérative, La posologie prescrite dans cette localisation de la MS est de 1 mg/kg/j d'équivalent Prednisone, même si certaines études n'ont pas montré d'avantages clairs de doses supérieures à 30 mg par jour [35,46].

Les effets secondaires les plus connus sont : le syndrome de cushing, l'ostéoporose, la cataracte, l'HTA, le diabète, les infection la labilité émotionnelle et les troubles psychiatriques.

b) Immunosuppresseurs

Aucun immunosuppresseur n'a fait la preuve d'un intérêt en termes de survie ni d'événement cardiaque dans les atteintes cardiaques de sarcoïdose, bien qu'ils soient couramment utilisés dans cette indication.

En l'absence de schéma thérapeutique consensuel, le choix de l'IS dépend de l'urgence thérapeutique, du risque fonctionnel et vital, et de l'association

d'autres localisations. Dans notre étude, nous avons associé un traitement IS aux corticostéroïdes chez 11 patients dont 8 en première ligne devant la gravité des manifestations cardiaques.

a. Le méthotrexate

Il peut être utilisé à visée d'épargne cortisonique à la dose de 5 à 20 mg par semaine par voie orale ou injectable[53]. Dans le cas de patient à risque élevé d'effets secondaires des corticostéroïdes, il est recommandé de l'introduire précocement [54]. Une étude ouverte a démontré le bénéfice de l'association méthotrexate et faible dose de corticoïdes (5 à 15 mg par jour) comparés à des corticoïdes seuls sur la fonction ventriculaire gauche et le dosage de NT-proBNP à 3 ans [52], mais pas sur le diamètre télédiastolique du ventricule gauche. Le taux de réussite du MTX en association au corticoïdes était estimé à 92% contre 75% en cas de corticothérapie seule et de 85% en association au Cyclophosphamide[71].

b. Le Cyclophosphamide

le cyclophosphamide à la dose de 500 mg /m² de surface corporelle. Les taux de succès sont variables [35,55]. Une cohorte française de 130 patients avec SC rapporte une meilleure efficacité du Cyclophosphamide par rapport au Méthotrexate habituellement utilisé [74]. Nous avons choisi d'utiliser le cyclophosphamide devant des indications extracardiaques associées avec bonne évolution cardiologique.

c. Autres immunosuppresseurs

D'autres immunosuppresseurs ont également été utilisés, en particulier :

- L'azathioprine à la dose de 50 à 200 mg par jour, en traitement d'attaque ou en relais du Cyclophosphamide. Dans notre travail, l'azathioprine était en relais à l'Endoxan chez un patient présentant une atteinte neurologique associée.
- Le Mycophenolate mofétil a été utilisé chez un nombre de patients restreints à la dose de 1000 à 3000 mg en 2 prises.

Les autres immunosuppresseurs ont rarement été rapportés : Thalidomide, Cyclosporine et Leflunomide dans les études récentes

d. Anti-TNF alpha

Dans les atteintes cardiaques réfractaires au cours de la sarcoïdose le traitement par anti-TNF alpha a été rapporté et l'infliximab a pu être utilisé avec succès [56,57]. La posologie était de 3 à 5 mg/Kg toutes les deux semaines au début puis toutes les 4 à 8 semaines. Il faut cependant rappeler qu'une altération sévère de la fraction d'éjection constitue une contre-indication à la prescription d'anti-TNF alpha en raison du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Nous avons utilisé l'Adalimumab chez 2 patients , l'évolution était bonne.

c) Traitement cardiologique

Le traitement cardiologique est indispensable mais reste symptomatique et insuffisant. Il fait intervenir des traitements médicamenteux : Diurétiques, Aldactone, Digitaliques, Antiarythmiques, Bêtabloquants, IEC, AA2, Inhibiteurs calciques et Traitement anticoagulant

d) Traitement interventionnel

Les thérapies interventionnelles telles que les défibrillateurs de cardioversion implantables sont généralement recommandées pour les patients atteints de CS clinique indépendamment du traitement immunomodulateur, sans délai lorsque l'indication est retenue [48–50].

Les indications sont posées par similitude aux autres cardiopathies, bien qu'il n'y ait pas de bénéfice formellement démontré sur la survie dans les sarcoïdoses cardiaques. Le consensus d'experts [34] encourage l'implantation d'un défibrillateur plutôt qu'un simple pacemaker en cas d'indication de celui-ci le risque élevé d'événement rythmique en présence de trouble de conduction [51]. Ainsi, les dernières recommandations proposent l'implantation d'un défibrillateur implantable chez tout patient ayant une SC en raison du risque très élevé de TV et MS à courte terme (25-50 % à trois ans) [34].

c. Indication

La corticothérapie est systématique lorsque le diagnostic de SC est posé, En cas d'échec ou de cortico-dépendance à une dose supérieure à 10 mg/jour d'équivalent de prednisone, les immunosuppresseurs peuvent être proposés. Les recommandations reposent principalement sur de petites études d'observation. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser l'utilisation des thérapies immunosuppressives dans cette population de patients.

La supériorité de la bithérapie associant corticostéroïdes et immunosuppresseurs a été suggéré dans des séries rétrospectives de nombres

limités et semble réduire le risque de survenue d'une rechute cardiaque par rapport à une corticothérapie seule [72]. Dans une série française du CHU de Bordeaux incluant 14 patients avec SC, l'association d'une corticothérapie à un traitement immunosuppresseur induit un taux de réponse de 78 % environ [75]. Le choix de l'immunosuppresseur dépend de la sévérité l'atteinte cardiaque et de l'association d'autres localisation de la MS. Les immunosuppresseurs les plus rapporté sont le Méthotrexate et le cyclophosphamide sans hiérarchisation possible dans l'absence d'études comparatives.

Les anti TNF alpha ont démontré leur efficacité dans la MS mais leur place dans la SC n'est pas clairement définie, elle est rapportée de plus en plus dans des études observationnelles qui reste de nombre limité, Dans une cohorte française de 20 patients, le traitement par anti-TNF alpha a permis d'obtenir une réponse complète et partielle pour 75 % patients atteints de sarcoïdose cardiaque réfractaire aux immunosuppresseurs, avec une épargne cortisonique significative [73].

d. Suivi et évaluation thérapeutique

La dégression ultérieure progressive de la corticothérapie n'est pas standardisée, le maintien ultérieur d'une dose prolongée d'entretien adaptée à chaque cas est souvent nécessaire. La durée de traitement reste discutée, la majorité des auteurs s'accordent pour un traitement pendant au minimum 24 mois [47]. Le traitement doit être monitoré étroitement avec un suivi sur le plan cardiologiques et internistes par une équipe expérimentée et multidisciplinaire. Le suivi cardiologique dépend des manifestations cardiaques, il est basé sur l'ECG, l'ETT, la scintigraphie, l'IRM voire le PET scanner.

Le délai de réponse est habituellement entre 4 et 12 semaines. Une adaptation du poste de travail doit être recommandée en cas de métier à risque. La pratique intensive de sport doit être déconseillée.

Le suivi des patients doit viser également la prévention et la gestion des effets indésirables en fonction des thérapeutiques utilisées.

| Traitement | Effets secondaires | Bilan |
|------------------------------|---|--|
| Corticoïdes | Diabète, HTA, ostéoporose, Cataracte, Infections, syndrome de cushing, troubles psychiatrique et labilité émotionnelle... | Poids, pression artérielle, glycémie, densité minérale osseuse. |
| Méthotrexate | Toxicité rénale, toxicité hépatique, toxicité hématologique, pneumopathie interstitielle, diarrhée, alopecie, infections | Tous les 3 mois : Fonction rénale, bilan hépatique, Formule sanguine. |
| Cyclophosphamide | Cystite hémorragique, aménorrhée, néoplasie, toxicité hématologique, alopecie, infections | -ECBU mensuel, bonne hydratation -Tous les 1-3 mois : Bilan hépatique, Formule sanguine. |
| Azathioprine | Toxicité hépatique, leucopénie, thrombopénie, infections, néoplasie cutanée, ulcération orale, myalgie. | -Avant début du traitement : recherche de la mutation TPMT conseillée -Suivi Tous les 1-3 mois : - Fonction rénale, bilan hépatique, Formule sanguine. |
| Leflunomide | Toxicité hépatique, éruption cutanée, HTA, tératogénicité, alopecie, diarrhée. | Tous les 1-3 mois : Bilan hépatique, Formule sanguine. |
| Mycophenolate Mofétil | Tératogénicité, infection opportuniste, éruption cutanée, néoplasie cutanée, lymphome, toxicité hématologique, | Tous les 3 mois : Fonction rénale, bilan hépatique, Formule sanguine. |
| Infliximab | Réactivation d'une tuberculose, Infection, lymphome, fatigue, dyspepsie, HTA, céphalée, réaction d'hypersensibilité. | -Avant traitement : éliminer une tuberculose latente, NFS mensuelle |

Tableau 4 : Gestion des effets secondaires des traitements

5. Pronostic :

La localisation cardiaque au cours de la sarcoïdose engage le pronostic vital. Les atteintes cardiaques constituent la première cause de décès chez les patients ayant une sarcoïdose au Japon (85%) et la seconde aux États-Unis (13 – 25%) après les atteintes pulmonaires [3,4].

- Les éléments pronostic défavorables connus actuellement sont :
- La présence d'un rehaussement tardif à l'IRM ou aux anomalies au 18FDG-TEP scanner [8,17,19,25, 38],
- La classe NYHA [35],
- L'atteinte du VD [55]
- La dilatation ventriculaire gauche [35],
- Une dysfonction ventriculaire gauche inférieure à 50 % [35],
- La présence d'un BAV et de troubles du rythme [36,37],
- Une stimulation ventriculaire programmée positive [37].

L'intérêt de la TEP/TDM au 18F-FDG dans l'évaluation du pronostic a été suggérée dans des études récentes [55], Le pronostic des patients présentant inflammatoire actif différait clairement de ceux présentant un état cicatriciel avec une prévalence de décès ou de TV de l'ordre de 40 % à trois ans contre 10 % dans les deux autres groupes. Ainsi, le contrôle de l'activité inflammatoire apparaît déterminant dans la survie des patients.

L'évolution et le pronostic de la maladie sont étroitement liés à l'instauration d'un traitement précoce et adapté. Plusieurs études montrent que la SC est de bon pronostic sous corticoïdes seuls ou associés à un immunosuppresseur, les rechutes sont fréquentes même sous traitement immunosuppresseur [71, 72].

Dans une cohorte de 130 patients avec SC de l'hôpital Pitié-Salpêtrière l'association d'une corticothérapie à un traitement immunosuppresseur montre un taux global de guérison de 73 % et de survie à cinq ans de 91 % [74]. L'absence de guérison était significativement associée à une durée de traitement corticoïde inférieure à 24 mois. Notre série se caractérise par un bon pronostic. L'instauration systématique d'un traitement par corticostéroïdes associé à un traitement IS dans 60% des cas pourrait en être l'explication. Il n'y avait aucun décès ni événement clinique grave. Les rechutes concernaient surtout les patients sous corticothérapie seule, ils ont bien évolué sous majoration des corticoïdes et association d'un traitement IS de deuxième ligne, avec la réserve d'un recul limité à 21 mois. L'utilisation des nouvelles techniques d'imagerie pour l'évaluation thérapeutique n'était pas accessible facilement.

Conclusion

L'atteinte cardiaque de la sarcoïdose est une localisation grave qui engage le pronostic vital. Le diagnostic reste un défi en raison de symptômes non spécifiques voir absents et aussi pour la faible sensibilité / spécificité des techniques d'imagerie de première intention ainsi que l'absence de consensus décisionnel.

L'utilisation de l'IRM cardiaque et de la TEP / TDM au 18F-FDG a permis d'améliorer considérablement la détection de la SC en particulier lors de l'utilisation combinée des deux techniques. Elles ont démontré un intérêt dans le diagnostic différentiel, l'évaluation pronostic et le suivi thérapeutique.

L'évolution et le pronostic de la SC sont étroitement liés au diagnostic précoce et à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur rapide et adapté. Enfin, les indications de traitements restent mal codifiées. La prise en charge pluridisciplinaire est indispensable avec une bonne concertation entre le cardiologue, le spécialiste de la sarcoïdose, le radiologue et le médecin nucléaire.

Nos résultats montrent que la SC est de bon pronostic sous corticoïdes seuls ou associés à un immunosuppresseur. Les limites de notre étude sont le caractère rétrospectif et monocentrique ainsi que le faible effectif de la population étudiée.

Des études prospectives avec un effectif plus importants sont souhaitables afin de confirmer ces résultats.

Résumé

Résumé

Intitulé : Modes de présentation de l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose: à propos de 14 cas

Auteur : Ouiame Ahrikat

Mots clés : Sarcoïdose, Sarcoïdose cardiaque, granulomatose

La sarcoïdose est une maladie systémique granulomateuse de cause inconnue qui peut toucher plusieurs organes de façon isolée ou associée. La localisation cardiaque est rare, souvent sous-diagnostiquée mais particulièrement grave. La prise en charge reste un défi l'absence de recommandations standardisées quant au diagnostic et traitement. Notre travail a pour objectif de décrire le profil de cette atteinte chez des patients de Médecine Interne au Maroc.

Matériel et méthodes : C'est une étude monocentrique rétrospective sur une période de 9ans. Les patients qui répondaient aux critères du ministère de la santé japonais ou de la HRS ont été inclus. Nous avons recueilli les données démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers d'hospitalisation.

Résultats : 14 patients patients ont été inclus dont 2 hommes et 12 femmes . La prévalence était 19,17%. L'âge moyen était 51 ans. Le sex-ratio était 12F/2H. La médiane du délai diagnostique était 19 mois. L'atteinte cardiaque était initial dans 9 cas. Le signe clinique le plus fréquent était la dyspnée (n=9). L'ECG était anormal dans 5 cas, l'ETT dans 7 cas et l'IRM dans 9 cas. La corticothérapie a été prescrite chez tous les patients (9 cas de bolus de Méthylprednisolone). les immunosuppresseurs ont été utilisés en première intention chez 8 patients: 4 Méthotrexate et 4 Endoxan. L'Adalimumab a été utilisée chez 2 cas. Le pacemaker a été posé chez un patient. L'évolution était : bonne chez 9 patients, rechute chez 2 patients et échec chez un patient. Le délai moyen de recul était de 21 mois.

Conclusion : Le pronostic de la sarcoïdose cardiaque est lié à la précocité du diagnostic. Le traitement reste mal codifié. Dans notre série, l'évolution était bonne avec le traitement par corticothérapie seule ou associée à un immunosuppresseur.

Abstract

Title: Representation modes of cardiac sarcoidosis: 14 cases studie

Author: Ouiame Ahrikat

Key words: sarcoidosis, cardiac sarcoidosis, granulomatosis

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown cause that can affect multiple organs in isolation or in combination. Cardiac sarcoidosis is rare, often underdiagnosed, but serious. Therapeutic management remains a challenge due to the lack of standardized recommendations for diagnosis and treatment. Our work aims to describe the profile of the disease as seen in a single internal medicine department in Morocco.

Tools and methods: This is a retrospective, monocentric study over a 9-year period. Patients who met Japanese health ministry or HRS criteria were included. We collected demographic, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutive data from hospitalization records.

Results : 14 patient patients were selected, including 2 men and 12 women. The prevalence was 19.17%. The average age of the patients was 51. The sex ratio was 12W / 2M. The median time for diagnosis was 19 months. Cardiac involvement was initial in 9 cases. The most common clinical sign was dyspnea (n = 9). The electrocardiogram (ECG) was abnormal in 5 cases, the echocardiography in 7 cases and the MRI in 9 cases. Corticosteroid therapy was prescribed in all patients (9 cases of methylprednisolone). An immunosuppressant was used as a first-line treatment in 8 patients: 4 Methotrexate and 4 Endoxans. Adalimumab has been used in 2 cases. The pacemaker was implanted in a patient. The outcome was good in 9 patients. We have noted one treatment failure and two relapses. The median follow-up time was 21 months.

Conclusion : The prognosis of cardiac sarcoidosis is linked to the early diagnosis. The treatment remains poorly codified. In our series, treatment with corticosteroid therapy alone or in combination with an immunosuppressant had a good outcome.

ملخص

العنوان : مظاهر السار كويد القلبي : دراسة حول 14 حالة

الكاتبة: وئام احريكات

الكلمات الرئيسية : السار كويد، السار كويد القلبي، الأورام الحبيبية

السار كويد هو مرض نظامي يتصف بتجمع خلايا شبه ظاهرية على شكل أورام حبيبية في أي جزء من الجسم، سببه غير معروف. السار كويد القلبي مرض نادر، صعب التشخيص و خطير. لا يزال تشخيصه و علاجه يشكل تحدي بسبب انعدام توصيات واضحة و ممنهجة. هدف هذه الدراسة هو وصف تجلياته لدى مرضى مصلحة طب باطني في المغرب.

المنهجية : هذه دراسة رجعية أحادية المركز، تشمل المرضى المصابين بمرض السار كويد القلبي الذين تم استشفائهم في قسم الأمراض الباطنية خلال مدة 9 سنوات. تم إدراج الحالات التي تستجيب لمعايير التشخيص المحددة من طرف وزارة الصحة اليابانية أو منظمة نبض القلب.

النتائج : شمل هذا البحث 14 حالة منهم 12 امرأة و رجلان. معدل الانتشار كان %19,7. متوسط السن كان 51 سنة، متوسط مدة التشخيص كان 19 شهرا. كانت إصابة القلب أولية في 9 حالات و كانت صعوبة التنفس أهم الأعراض في 9 حالات. النتائج كانت غير طبيعية في تخطيط القلب لدى 5 أشخاص، في تصوير صدى القلب لدى 7 أشخاص ، الرنين المغناطيسي لدى 9 أشخاص. تم استعمال الكورتيكويد لدى جميع المرضى. الأدوية المثبطة للمناعة استعملت كخط علاجي أول في 8 حالات. تم تركيب منظم ضربات القلب لدى شخص واحد. التطور كان : جيد لدى 9 أشخاص، انتكاس لدى مريضان و فشل لدى مريض واحد. متوسط التتبع كان 21 شهرا.

خلاصة : مأل مرض السار كويد القلبي مرتبط بسرعة التشخيص و العلاج. في هذه الدراسة كانت نسبة المآل الإيجابي مرتفعة مع الجمع بين الكورتكويد و مثبطات المناعة.

Références

- [1] Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):736–55.
- [2] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383(9923):1155–67.
- [3] Durmus Kocak N, Gungor S, Akturk UA, Yalcinsoy M, Kavas M, Oztas S, et al. Analysis of age distribution and disease presentation of 1269 patients with sarcoidosis. *Eurasian J Med* 2017; 49:161–6.
- [4] Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993;43(7–8):372–6
- [5] Roberts WC, Chung MS, Ko JM, Capehart JE, Hall SA. Morphologic features of cardiac sarcoidosis in native hearts of patients having cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2014;113(4):706–12.
- [6] Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, Fruie T, Shigematsu N, Izumi T, et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:455–69.
- [7] Roberts WC, McAllister Jr HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am J Med* 1977;63(1):86–108.
- [8] Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):329–36.
- [9] Chia PL, Subbiah RN, Kuchar D, Walker B. Cardiac sarcoidosis masquerading as arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2012;21(1):42–5.

- [10] Tavora F, Cresswell N, Li L, Ripple M, Solomon C, Burke A. Comparison of necropsy findings in patients with sarcoidosis dying suddenly from cardiac sarcoidosis vs dying suddenly from other causes. *Am J Cardiol* 2009;104(4):571-7.
- [11] Aubart F, Diebold B, Dhote R, Weinmann P, Valeyre D. [Cardiac sarcoidosis]. *Rev Mal Respir* 2003;20(6 Pt 3):S45-9.
- [12] Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper Jr LT, Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009;157(1):9-21.
- [13] Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993;103(1):253-8.
- [14] Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119(2):167-72.
- [15] Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58(6):1204-11.
- [16] Soejima K, Yada H. The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20(5):578-83.
- [17] Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zurn C, Kramer U, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(4):501-11.
- [18] Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 2008;133(6):1426-35.
- [19] Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009;120(20):1969-77.
- [20] Houston BA, Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis : Clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;

- [21] Ipek E, Demirelli S, Ermis E, Inci S. Sarcoidosis and the heart : A review of the literature. *Intractable Rare Dis Res* 2015;4: 170-80.
- [22] Chang TI, Chi NH, Chou NK, Tsao CI, Yu HY, Chen YS, et al. Isolated cardiac sarcoidosis in heart transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(4):903–6.
- [23] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116(19):2216–33.
- [24] Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012;53(2): 241–8.
- [25] Isiguzo M, Brunken R, Tchou P, Xu M, Culver DA. Metabolism-perfusion imaging to predict disease activity in cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28(1):50–5.
- [26] Ichinose A, Otani H, Oikawa M, Takase K, Saito H, Shimokawa H, et al. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(3):862–9.
- [27] Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, Kamakura S, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2014;100(15):1165-1172
- [28] Harisankar CN, Mittal BR, Agrawal KL, Abrar ML, Bhattacharya A. Utility of high fat and low carbohydrate diet in suppressing myocardial FDG uptake. *J Nucl Cardiol* 2011;18(5):926–36.
- [29] Soussan M, Brillet PY, Nunes H, Pop G, Ouvrier MJ, Naggara N, et al. Clinical value of a high-fat and low-carbohydrate diet before FDG-PET/CT for

- evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2013;20(1): 120–7.
- [30] Freeman AM, Curran-Everett D, Weinberger HD, Fenster BE, Buckner JK, Gottschall EB, et al. Predictors of cardiac sarcoidosis using commonly available cardiac studies. *Am J Cardiol* 2013;112(2):280–5.
 - [31] Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: a Delphi study. *Chest* 2012;141(1):154–62.
 - [32] Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(3):303–9.
 - [33] Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: an update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31(1):19–27. (=54)
 - [34]] Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11(7):1305–23.
 - [35] Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001;88(9):1006–10.
 - [36] Kato Y, Morimoto S, Uemura A, Hiramitsu S, Ito T, Hishida H. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20(2):133–7.
 - [37] Mehta D, Mori N, Goldbarg SH, Lubitz S, Wisnivesky JP, Teirstein A. Primary prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(1):43–8.
 - [38] Smedema JP, Snoep G, vanKroonenburghMP, van GeunsRJ, DassenWR, Gorgels AP, et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis

- assessed at 2 university medical centers in the Netherlands. *Chest* 2005;128(1):30–5.
- [39] Okamoto H, Mizuno K, Ohtoshi E. Cutaneous sarcoidosis with cardiac involvement. *Eur J Dermatol* 1999;9(6):466–9.
 - [40] Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DL, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):315–34
 - [41] Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy inpatients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005;95(1):143–6.
 - [42] Futamatsu H, Suzuki J, Adachi S, Okada H, Otomo K, Ohara T, et al. Utility of gallium-67 scintigraphy for evaluation of cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22(3–4):443–8.
 - [43] Banba K, Kusano KF, Nakamura K, Morita H, Ogawa A, Ohtsuka F, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2007;4(10):1292–9.
 - [44] Kudoh H, Fujiwara S, Shiotani H, Kawai H, Hirata K. Myocardial washout of ^{99m}Tc-tetrofosmin and response to steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Ann Nucl Med* 2010;24(5):379–85.
 - [45] Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Takayama H, Katoh T, Mizuno K. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16(2):140–7.
 - [46] Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2011;4(3):303–9.
 - [47] Lynch 3rd JP, Hwang J, Bradfield J, Fishbein M, Shivkumar K, Tung R. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35(3):372–90.

- [48] Betensky BP, Tschabrunn CM, Zado ES, Goldberg LR, Marchlinski FE, Garcia FC and al. Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2012;9(6):884–91.
- [49] Kron J, Sauer W, Schuller J, Bogun F, Crawford T, Sarsam S, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Europace* 2013;15(3):347–54.
- [50] Schuller JL, Zipse M, Crawford T, Bogun F, Beshai J, Patel AR, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(9):925–9.
- [51] Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, Ito H. Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015;115(4):505–9.
- [52] Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, Ikezoe K, Handa T, Ito Y, et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med* 2014;53(23):2761.
- [53] Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D and al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(5):545–61.
- [54] Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17(1):60–6.
- [55] Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, and al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015;131(7):624–32.
- [56] Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26(11):2001–3.
- [57] Barnabe C, McMeekin J, Howarth A, Martin L. Successful treatment of cardiac sarcoidosis with infliximab. *J Rheumatol* 2008;35(8):1686–7.

- [58] Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr H, Bresnitz EA. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1885–9.
- [59] Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, Mohiddin SA, Sekhri N, Porter JC, Booth HL, Garrett E, Patel RS, Pavlou M, Groves AM, Elliott PM. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(7):757-767.
- [60] Kengo F Kusano and al. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart* 2016;3:184-90.
- [61] Jian Liang Tan, Hee Kong Fong, Edo Y Birati, Yuchi Han. Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2019;3:513-522
- [62] Perez IE, Garcia MJ, Taub CC. Multimodality imaging in cardiac sarcoidosis: is there a winner? *Curr Cardiol Rev* 2016;12:3–11.
- [63]J Kron KA. Ellenbogen Cardiac sarcoidosis : Contemporary review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015 (26)
- [64] H Hiraga K Yuwai M Hiroe Guideline for diagnosis of cardiac sarcoidosis : Study report on diffuse pulmonary diseases from the Japanese Ministry of Health and Welfare. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare 1993
- [65] Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis. *Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2007;27:89-102.
- [66] MA Judson RP Baughman AS Teirstein ML Terrin H. Yeager Defining organ involvement in sarcoidosis : The ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999 (16)
- [67] DH Birnie WH Sauer MA. Judson Consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart* 2016 (102)
- [68] R Blankstein M Osborne M Naya Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014 (63)

- [69] N Hamzeh DA Steckman WH Sauer MA. Judson Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol* 2015 (12)
- [70] CZI Chiu S Nakatani G Zhang Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005
- [71] F Cohen Aubarta, H Nunesc, Z Ammoura et al. Sarcoïdose cardiaque : avancées diagnostiques et thérapeutiques. *La Revue de médecine interne* 2017 ; 38 :28–35
- [72] T Ballul 1, K Sacre1 et al. Traitement de la sarcoïdose cardiaque : comparaison d'une monothérapie par corticoïdes contre une corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur. *La Revue de médecine interne* 2018 ;39 :A23–A102
- [73] D Puyraimond-Zemmour, A C Chapelon, D Bouvry, M Ruivard, M Andre, L Perard, D Saadoun, P Sève, P Cacoub. Les anti-TNF alpha, un traitement efficace et bien toléré dans la sarcoïdose cardiaque : une cohorte rétrospective de 20 patients. *La Revue de médecine interne* 2017 ;38 :A28–A108
- [74] D Sènea, C Chapelon-Abrica, D Saadouna, P Cluzel b, A Mathiana, B Wechslera, N Costedoat-Chalumeau, J Harochea, D Boutin-Le Thi Huonga, J-C Piette a, P Cacoub, Z Amouraa. Sarcoïdose cardiaque: traitement et facteurs pronostiques à partir d'une série de 130 patients. *La Revue de médecine interne* 2010 ;31 : S35–S83
- [75] M Ducours, I Machelart, C Greib, E Riviere, G Tlili, F Picard, J L Pellegrin, J F Viillard, E Lazaro. Profil clinique, paraclinique et évolutif de patients affectés d'une sarcoïdose cardiaque au CHU de Bordeaux : étude rétrospective incluant 14 patients. *La Revue de médecine interne* 2019 ;40 : A30–A104
- [87] A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging* 2017;18:1073–1089.

