

Année : 2023

Thèse N° : TM31

LA NEUROSARCOIDOSE A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : 01/12/2023

Par :

Madame **BAKKALI oumaïma**

Pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Médecine

Mots clés : Neurosarcoidose, leptoméningite, myélite, hydrocéphalie, IRM, granulome, biothérapie

Membres de jury :

Monsieur RACHID BELFKIH

Professeur de neurologie

Président du jury

Madame MYRIEM BOURKIA

Professeur de médecine interne

Directrice de thèse

Madame SANAA HAMMI

Professeur de pneumologie

Juge

Madame SIHAM RACHIDI ALAOU

Professeur de radiologie

Juge

Université Abdelmalik Essaadi

Faculté de médecine et de pharmacie de Tanger

DOYENS HONORAIRES

Pr Mohamed Nourdine El Amine El Alami : 2014-2019

ORGANISATION DECANALE

Doyen : Pr. Ahalat Mohamed

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques : Pr. Oulmaati Abdallah

Vice doyen chargée à la pharmacie : Pr. Chahboune Rajaa

Secrétaire générale : Mme. Hanane Hammiche

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

AHALLAT	Mohamed	Chirurgie générale
KHALLOUK	Abdelhak	Urologie
EL HFID	Mohamed	Radiothérapie
AIT LAALIM	Said	Chirurgie générale
SBAI	Hicham	Anesthésie-Réanimation
OULMAATI	Abdallah	Pédiatrie
LABIB	Smael	Anesthésie-Réanimation
MELLOUKI	Ihsane	Gastro-entérologie
CHATER	Lamiaa	Chirurgie pédiatrique
ALLOUBI	Ihsan	Chirurgie thoracique

ABOURAZZAK	Fatima Ezzahra	Rhumatologie
AGGOURI	Mohamed	Neuro-chirurgie
GALLOUJ	Salim	Dermatologie
EL MADI	Aziz	Chirurgie pédiatrique
SHIMI	Mohamed	Traumatologie - orthopédie
FOURTASSI	Maryam	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
BENKIRANE MTITOU	Saad	Gynécologie-Obstétrique
RISSOUL	Karima	Microbiologie- Virologie (Analyses Biologiques Médicales)
RAISSUNI	Zainab	Cardiologie
HAMMI	Sanaa	Pneumologie
NAJDI	Adil	Médecine Communautaire
HAJJIOUI	Abderazzak	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
SOUSSI TANANI	Driss	Pharmacologie
EL HANGOUCHE	Abdelkader Jalil	Cardiologie (Physiologie)
CHRAIBI	Mariame	Anatomie et Cycologie Pathologique
EL M'RABET	Fatima Zahra	Oncologie Médicale
BERRADA	Mohammed	Mathématiques appliquées

PROFESSEURS AGREGES

BOURKIA	Myriem	Médecine Interne
MADANI	Mouhcine	Chirurgie Cardio- Vasculaire

AGGOURI	Younes	Anatomie (Chirurgie Générale)
BENKACEM	Mariame	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
BELFKIH	Rachid	Neurologie
EL BAHLOUL	Meriem	Ophtalmologie
EL BOUSSAADNI	Yousra	Pédiatrie
KHARBACH	Youssef	Urologie
IDRISSI	Karima	Histologie-Embryologie- Cytogénétique
RKAIN	Ilham	Oto-Rhino-laryngologie
EL AMMOURI	Adil	Psychiatrie
RACHIDI ALAOUI	Siham	Radiologie
KHALKI	Hanane	Biochimie (Analyses Biologiques Médicales)
AIT BENALI	Hicham	Anatomie (Traumatologie Orthopédie)
ASSEM	Maryam	Néphrologie
MOTIAA	Youssef	Anesthésie-Réanimation
NYA	Samir	Médecine Légale
SELLAL	Nabila	Radiothérapie
REGRAGUI	Safae	Hématologie clinique
MOUSTAIDE	Houda	Gynécologie-Obstétrique
EI AOUAD	Noureddine	Chimie

PROFESSEURS HABILITES

CHAHBOUNE	Rajaa	Biologie moléculaire
ESSENDOUBI	Mohammed	Biophysique moléculaire
LAAMECH	Jawhar	Biochimie moléculaire

REMERCIEMENT :

Je souhaite ici rendre hommage et exprimer ma profonde gratitude à tous ceux, qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse et à son aboutissement.

Mes remerciements s'adressent tous d'abord à ma Rapporteuse de thèse, **Madame Meryem Bourkia**, Professeur de Médecine Interne, pour le temps qu'elle m'avait accordée, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie.

Je lui suis également reconnaissante pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse. Son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour moi.

J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela.

Chère Professeur, je garderais de vous l'image d'une femme dévouée et serviable, dont la présence rassure et la parole apaise.

Je m'adresse aussi :

A **Monsieur Rachid Belefkih**, Professeur de Neurologie ;

Je vous suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

A **Madame Sanae Hammi**, Professeur de Pneumologie ;

J'ai été touché par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans mon jury. Je tiens à vous assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A **Madame Rachidi Alaoui Siham**, Professeur de Radiologie ;

Je vous remercie de m'avoir honorée par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

DEDICACES :

Je rends grâce à Allah :

Le tout puissant, le très miséricordieux, pour m'avoir donné la chance et la force nécessaire, pour réaliser cet humble et modeste travail.

Je dédie ce modeste travail :

A mon père : **ANAS BAKKALI**

Permettez-moi de vous exprimer mon grand amour, mon attachement, et ma plus haute considération pour votre personne.

Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

Merci pour tes sacrifices le long de ces années, tu as toujours été pour moi la lumière qui me guide dans les moments les plus obscurs.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma mère : **AMINA BIRECH**

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Patiente, sereine et infatigable ; toi qui a consacré toute ta vie à moi, ce travail est le tien.

L'amour, la tendresse, la bonne éducation dont j'ai bénéficié de toi, ton soutien inestimable, moral, financier, tes bénédictions, ont fait ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ce jour être la récompense de tous les efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées. Que Dieu le tout puissant te donne santé, bonheur, et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon mari : **SAAD SELAMA**

Les mots m'ont toujours manqué pour exprimer toute l'admiration que j'ai pour toi. Tu as tout sacrifié pour me rendre heureuse. Une bouffée d'amour et de fierté m'envahit à tes côtés.

Quand tout espoir semblait perdu, quand ma réussite semblait utopique, il n'y avait que toi pour me redonner l'espoir et le courage nécessaire afin d'atteindre mon objectif.

Merci pour ton soutien inestimable, financier, matériel, moral et tes conseils aussi nobles, pour ma réussite.

Merci infiniment pour ton accompagnement.

A mes sœurs : **SOUKAINA ET SARA**

Je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre compréhension et votre générosité avec tous mes vœux de bonheur et de réussite.

Ce travail est le résultat de votre précieux soutien.

PLAN :

1	INTRODUCTION	1
2	ETUDE DE CAS	2
2.1	Matériel et méthode	2
2.1.1	TYPE D'ETUDE :	2
2.1.2	POPULATION ETUDIEE :	2
2.1.3	RECUEIL DES DONNEES :	2
2.2	Observation	2
3	DISCUSSION :	14
3.1	Historique (3)	14
3.2	Epidémiologie	15
3.2.1	INCIDENCE ET PREVALENCE GLOBALE	15
3.2.2	SELON L'AGE	15
3.2.3	SELON LE SEXE	15
3.2.4	SELON L'ETHNIE	16
3.3	Physiopathologie	16
3.3.1	FACTEURS GENETIQUES	16
3.3.2	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	17
3.3.3	FACTEURS INFECTIEUX	17
3.3.4	MECANISMES DE L'INFLAMMATION ET DE LA FORMATION DU GRANULOME	18
3.4	Manifestations cliniques	19
3.4.1	MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :	19
3.4.1.1	Atteinte des méninges :	20
3.4.1.2	Atteinte des nerfs crâniens :	21
3.4.1.3	Atteinte médullaire :	22
3.4.1.4	Atteinte du système nerveux central :	22
3.4.1.5	Atteinte du Système nerveux périphérique :	23
3.4.2	MANIFESTATIONS EXTRA-NEUROLOGIQUES :	24
3.4.2.1	Généraux :	24
3.4.2.2	Atteinte cutanée et muqueuse :	24
3.4.2.3	Atteinte ostéoarticulaire :	26
3.4.2.4	Atteinte rhinopharyngienne :	27

3.4.2.5	Atteinte ophtalmologique :	27
3.4.2.6	Atteinte pleuro pulmonaire :	28
3.4.2.7	Atteinte cardiovasculaire :	29
3.4.2.8	Atteinte gastro intestinale :	29
3.4.2.9	Atteinte ganglionnaire :	30
3.4.2.10	Atteinte rénale :	30
3.5	Paraclinique	30
3.5.1	BIOLOGIE :	30
3.5.1.1	Liquide céphalo-rachidien :	31
3.5.1.2	NFS et CRP :	32
3.5.1.3	Bilan hépatique et créatine phosphokinase:	33
3.5.1.4	ECA plasmatique:	33
3.5.1.5	Bilan phosphocalcique :	33
3.5.1.6	Bilan immunologique:	33
3.5.1.7	LBA:	33
3.5.2	ECHOGRAPHIE :	34
3.5.2.1	Echographie cardiaque :	34
3.5.2.2	Echographie abdominale :	34
3.5.3	RADIOLOGIE :	34
3.5.3.1	Radiographie thoracique :	34
3.5.3.2	Radiographie osseuse :	36
3.5.4	TDM :	37
3.5.4.1	TDM cérébrale :(3)	37
3.5.4.2	TDM pulmonaire:	37
3.5.4.3	TDM abdominopelvienne:	38
3.5.5	IRM :	39
3.5.5.1	IRM cérébrale et médullaire :(31)	39
3.5.5.2	IRM cardiaque :(26)	43
3.5.5.3	IRM abdominale (5).	44
3.5.5.4	IRM ostéoarticulaire (5)	44
3.5.6	Scintigraphie au Gallium (Ga) :(17)	44
3.5.7	PET SCAN.....	44
3.5.8	HISTOLOGIE :(23)	45
3.5.8.1	Biopsie cérébrale :(33)	45

3.5.8.2	Biopsie musculaire (35)	46
3.5.8.3	Endoscopie bronchique et LBA (23)	46
3.5.8.4	Biopsie cutanée et ganglionnaires (20)	47
3.5.8.5	BGSA	47
3.5.8.6	Biopsie cardiaque (19)	47
3.5.8.7	Biopsie conjonctival : (7).....	47
3.5.8.8	Biopsie digestive.....	48
3.5.8.9	Biopsie rénale (41)	48
3.5.9	Explorations fonctionnelles :	49
3.5.9.1	ECG :.....	49
3.5.9.2	EMG :.....	49
3.5.9.3	EFR :.....	50
3.6	Diagnostic différentiel (17).....	50
3.6.1	Lymphome et histiocytose :	50
3.6.2	Infections :.....	51
3.6.3	Syndrome uveomeninge :.....	51
3.6.4	La sclérose en plaque :	51
3.7	Evolution.....	52
3.8	Traitement :	53
3.8.1	Traitement pharmacologique :	54
3.8.1.1	Corticostéroïdes :	54
3.8.1.2	IMMUNOSUPPRESSEURS :	55
3.8.2	Traitement chirurgical :	58
3.8.3	Radiothérapie :.....	59
3.8.4	Traitement non pharmacologique :	59
3.8.5	Transplantation :.....	60
3.9	Pronostic et surveillance	62
3.9.1	Surveillance : (50)	62
3.9.1.1	Prise en charge de la carence en vitamine D.....	63
3.9.1.2	Imagerie.....	63
3.9.2	Pronostic	63
3.9.2.1	Atteinte pulmonaire	64
3.9.2.2	Atteinte extra-thoracique.....	64
3.9.2.3	Facteurs pronostiques.....	65

4	CONCLUSION :	66
5	RESUMES :	67
6	BIBLIOGRAPHIE :	73
7	SEREMENT :	77

LISTES DES TABLEAUX :

Tableau 1. Atteinte des structures oculaires et des annexes dans la sarcoïdose (à l'exception de l'uvéïte) (20)	28
Tableau 2. Classification radiologique de la sarcoïdose mediastino pulmonaire. (19).....	35
Tableau 3. Diagnostic différentiel de la neurosarcoïdose. (17)	52
Tableau 4. critères pronostiques de la sarcoïdose (23)	65

LISTE DES FIGURES :

Figure 1. IRM encéphalique en coupes coronales montrant un élargissement significatif des VL avec signes de résorption trans épendymaire.	5
Figure 2. IRM cérébrale en coupe axiale montrant un élargissement significatif des VL avec signes de résorption trans épendymaire.	6
Figure 3. IRM encéphalique en coupe sagittale montrant un élargissement significatif des VL avec signes de résorption trans épendymaire.	6
Figure 4. TDM thoracique en coupe axiale montrant la présence de multiples adénopathies médiastinales intéressant les chaînes 3A ; 2L ; 2R ; 6 ; 4R ; 5 ; 10L ; 7 dont la plus volumineuse siège au niveau de la chaîne 10L mesurant 12 mm de petit axe.	7
Figure 5. TDM thoracique en coupe coronale montrant la présence de multiples adénopathies médiastinales intéressant les chaînes 3A ; 2L ; 2R ; 6 ; 4R ; 5 ; 10L ; 7 dont la plus volumineuse siège au niveau de la chaîne 10L mesurant 12 mm de petit axe.	8
Figure 6. TDM cérébrale en coupe axiale après retrait du drain montrant une hydrocéphalie quadri-ventriculaire modérée avec des signes de résorption trans-épendymaire et une inondation hémorragique de la corne occipitale du ventricule latéral droit avec un trou de trépan frontal et pariétal droit.	12
Figure 7. TDM cérébrale en coupe axiale après la reprise de la dérivation montrant l'absence d'anomalie, hormis un aspect collabé du ventricule latéral gauche.....	13
Figure 8. modèle hypothétique de la pathogenèse de la sarcoïdose (11).....	19
Figure 9. lupus pernio (23)	25
Figure 10. nodule sous cutané au cours de la sarcoïdose. (23)	26

Figure 11.survie sans rechute ni progression chez les patients atteint de la neurosarcoidose en fonction du taux d'IL6 dans le LCR (28).....32

Figure 12. (A) ADP hilaire bilatérale (FLECHE) ;(B) ADP hilaire bilatérale avec atteinte parenchymateuse du lobe supérieur (FLECHE) ; (C) atteinte parenchymateuse isolée (FLECHE) ; (D) fibrose pulmonaire36

Figure 13.TDM thoracique en coupe axiale à haute résolution (a) fenêtre pulmonaire montrant des nodules parenchymateux pulmonaires bilatéraux de taille différente atténuant les tissus mous (flèches rouges) et un nodule sous pleural du coté droit (flèche verte) (b) fenêtre médiastinale montrant un ganglion lymphatique médiastinal paratrachéal droit légèrement élargi (flèche verte) (32)38

Figure 14.TDM abdominale en vue axiale et coronale montrant un rehaussement hétérogène diffus du foie (flèches bleues) et de multiples lésions nodulaires hypodenses disséminées dans la rate (flèches violettes). De multiples ganglions lymphatiques para-aortiques subcentimétriques sont également présents (flèches jaunes). (33)39

Figure 15.IRM cérébrale T1 avec contraste au gadolinium (a) coupe sagittale montrant un épaississement marqué et un rehaussement diffus au gadolinium de la tige pituitaire (flèche rouge) et du chiasma optique/hypothalamus (flèche verte) (b) coupe coronale montrant un épaississement leptoméningé bilatéral diffus et un rehaussement au gadolinium dans les lobes temporaux médians bilatéraux (flèches rouges). (32)41

Figure 16.myélite sarcoidosique. (18)43

Figure 17.Les images typiques d'atteinte de la moelle épinière dans la NS comprennent la myélite étendue longitudinalement, la myélite à segments courts, les lésions périvasculaires et leptoméningées, les lésions dures et leptoméningées de type mas et la radiculite lombosacrée. (8)43

Figure 18.Biopsies cérébrales de différents patients montrant un granulome sarcoïdal typique (flèches courtes) avec une cellule géante de type Langerhans (flèche longue). (36).....46

Figure 19.muqueuse gastrique présentant des granulomes non caséux (flèche noir) dans la lamina propria.(41)48

Figure 20. infiltrat cellulaire interstitiel avec granulome epithelioide gigantocellulaire (trichrome de MASSON x100) (43)	49
Figure 21. Traitement par étape de la neurosarcoidose (48)	60
Figure 22. Algorithme du traitement de la sarcoïdose (6)	61
Figure 23. stratégies thérapeutiques pour la NS selon la gravité de la maladie (18)	62

LISTE DES ABREVIATIONS :

AAN	: Anticorps Anti Nucléaires
ACTH	: Hormone Adrénocorticotrope
ADP	: Adénopathies
ALAT	: Alanine Aminotransférase
ANCA	: Anticorps Anti Nucléaires des Polynucléaires Neutrophiles
ASAT	: Aspartate Aminotransférase
ATCD	: Antécédents
AZA	: Azathioprine
BBS	: Besnier Boeck Schumann
BGSA	: Biopsie des Glandes Salivaires Accessoires
BK	: Bacille de Koch
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CMH	: Antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
CPK	: Créatine Phosphokinase
CRP	: Protéine C réactive
DLCO	: Capacité de Diffusion du Monoxyde de Carbone
EBV	: Virus d'Epstein Barr
ECA	: Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ECG	: ElectroCardioGramme
EEG	: ElectroEncéphaloGramme
EFR	: Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EMG	: ElectroMyoGramme
EPP	: Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
ETT	: Echocardiographie TransThoracique

FR	: Facteur rhumatoïde
FSH	: Hormone FolliculoStimulante
GAJ	: Glycémie à Jeun
GCS	: Score de Glasgow
GGT	: Gamma Glutamyl Transférase
GH	: Hormone gonadotrope
HBV	: Virus de l'Hépatite B
HLA	: Antigène des leucocytes humains
HMG	: Hépatomégalie
HSV	: Virus Herpès Simplex
HTIC	: HyperTension IntraCrânienne
HTP	: Hypertension Pulmonaire
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
LBA	: Lavage Broncho Alvéolaire
LCR	: Liquide CéphaloRachidien
LDH	: LacticoDeshydrogénase
MMF	: Mycophénolate Mofétil
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération Formule Sanguine
NGTI	: Néphrite Granulomateuse Tubulo-Interstitielle
NS	: Neurosarcoïdose
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PAL	: Phosphatases Alcalines
PCR	: Réaction de Polymérase en Chaîne
PDC	: Produit De Contraste

PET	: Tomographie par Emission de Positons
PNN	: Polynucléaires Neutrophiles
ROT	: Réflexes OstéoTendineux
SEP	: Sclérose En Plaques
SMG	: Splénomégalie
SNC	: Système Nerveux Central
SNP	: Système Nerveux Périphérique
TAP	: Thoraco-Abdomino-Pelvien
TCA	: Temps de Céphaline Activé
TDM	: TomoDensitoMétrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positons
TNF	: Facteur de Nécrose Tumorale
TSH	: Hormone ThyroStimuline
VG	: Ventricule gauche
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humain
VL	: Ventricules latéraux

1 INTRODUCTION

La sarcoïdose autrement dit la maladie de Biesnier-Boeck-Schaumann, est une maladie granulomateuse d'étiologie inconnue, qui peut toucher plusieurs organes notamment le poumon, les yeux, la peau et le système lymphatique, provoquant des tableaux cliniques variés.

Dr Jonathan Hutchinson-chirurgien et dermatologue anglais est le premier à décrire en 1869, une atteinte dermatologique associée à une atteinte rhumatologique après avoir éliminé la goutte et le rhumatisme psoriasique (1).

Actuellement, la confirmation du diagnostic de la sarcoïdose repose sur des critères cliniques et paracliniques dont l'histologie faite d'un granulome giganto-cellulaire sans nécrose caséuse tient la place principale, avec exclusion de toute autre cause de granulomes ou de tableau clinico-biologique similaire.

La neurosarcoïdose est une localisation rare de la maladie. Elle atteint le système nerveux central et le système nerveux périphérique chez 5 à 10% des patients atteints de sarcoïdose systémique. La moyenne d'âge est de 40-50 ans avec une légère prédominance féminine (2).

L'objectif de notre travail est d'étudier les particularités épidémiologiques, diagnostiques, évolutives et les stratégies thérapeutiques de la neurosarcoïdose à travers une étude de cas à la lumière des publications récentes de la littérature.

2 ETUDE DE CAS

2.1 Matériel et méthode

2.1.1 TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective comportant un cas de neurosarcoïdose suivi au service de Médecine Interne au CHU MOHAMED VI de TANGER sur une période de 5 ans allant de Septembre 2018 à Aout 2023.

2.1.2 POPULATION ETUDIEE :

Les critères d'inclusion sont :

- L'âge supérieur à 18 ans
- Une symptomatologie neurologique objectivée cliniquement
- La présence d'une lésion histologique compatible avec le diagnostic d'une sarcoïdose

Les critères d'exclusion sont les patients avec des dossiers incomplets.

2.1.3 RECUEIL DES DONNEES :

Les données ont été recueillies à partir de l'archive des dossiers des patients qui ont été hospitalisés et suivis au sein du Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique.

2.2 Observation

IDENTITE:

Il s'agit de la patiente L. Y âgée de 40 ans, divorcée et mère de 4 enfants, femme au foyer, de bas niveau socio-économique, originaire et habitant à Tanger.

La patiente est admise au Service de Médecine interne et d'Immunologie Clinique au CHU Mohammed VI le 12/03/2019 pour un trouble démentiel progressive.

ANTECEDENTS :

- Cholécysectomie en 2018
- Appendicectomie en janvier 2018
- Tuberculose pulmonaire chez le frère déclare guéri en 1998
- Père suivi pour Maladie de Parkinson depuis 2008

- Diabète familial (frère)
- Ménarche à 10 ans, cycle régulier, G3P3A0
- Antécédent de tabagisme passif

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Remonte à Juillet 2018 par l'installation progressive de céphalées en casque de type pulsatile avec vomissements, vertige, diplopie verticale fluctuante et ptosis de l'œil gauche. La patiente a été mise sous prednisone 20 mg et acétazolamide 250 mg en Aout 2018.

L'évolution a été marquée par l'apparition progressive de troubles de la marche et de la statique avec des chutes fréquentes. Des troubles neurocognitifs se sont surajoutés faits de trouble démentiel avec une difficulté de concentration, une indifférence affective et un ralentissement psychomoteur. La patiente rapporte des hallucinations visuelles. Par ailleurs, des troubles sphinctériens faits d'incontinence urinaire et de diarrhée glaireuses et sanglantes ont fait leur apparition.

La TDM cérébrale réalisée est revenue normale puis une IRM cérébrale a été en faveur d'un élargissement significatif des ventricules latéraux avec signes de résorption trans-épendymaire débutante. La Ponction lombaire (PL) faite à 3 reprises objective une méningite lymphocytaire avec une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie. La 3^{ème} PL a objectivé une méningite à polynucléaires neutrophiles et à histiocytes faisant suspecter une méningite bactérienne à germe banale ou une infection granulomateuse. La patiente est alors mise sous quadrithérapie antituberculeuse le 05 Novembre 2018.

Une TDM thoracique faite le 08 Novembre 2018 a objectivé des adénopathies médiastinales sous carénaires.

Une biopsie par thoracotomie faite en Janvier 2019 a révélé un granulome épithélial giganto- cellulaire avec nécrose éosinophile.

En Novembre 2019, la patiente a bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale.

Examen général :

Patiente consciente, GCS 15/15, nuque souple, apyrétique, conjonctives légèrement décolorées

Taille : 161 cm, Poids : 80 kg, IMC : 30.9 kg/m², OMS : 3

TA : 103/72, fréquence cardiaque : 67 bpm, fréquence respiratoire : 20 cycles/min ,
SaO₂ : 98% à l'air ambiant.

Examen neurologique :

- La marche en ligne droite et la station debout sont possibles
- L'évaluation de la force musculaire globale montre que le patient tient le BARRE et ne tient pas le MANGAZZINI
- La force musculaire segmentaire est conservée aux 4 membres
- L'évaluation du tonus montre une roue dentée des 2 membres supérieurs plus marqué à droite avec tremblement fin des mains
- Les réflexes ostéotendineux sont présents aux 2 membres supérieurs, abolis au niveau rotulien et achilléen
- Le signe de Babinski est négatif
- La sensibilité tactile et thermique est conservée
- L'examen des paires crâniennes montre une limitation de verticalité vers le haut
- L'examen des fonctions supérieures objective un syndrome démentiel
- L'évaluation de la coordination : l'épreuve doigt nez et talon genou conservée

Examen pleuropulmonaire : normal

Examen cardiovasculaire : normal

Examen cutanéomuqueux : absence d'érythème noueux, d'aphtes

Examen de l'appareil locomoteur : normal

Examen abdominal : hépatomégalie à 20cm

Examen ganglionnaire : absence d'adénopathies

Examen thyroïdien : normal

Examen ORL : normal

Examen ophtalmologique : le fond d'œil montre des séquelles de vascularite

Examens paracliniques :

1. Imagerie :

- IRM cérébrale : Le 24/07/2018 : élargissement significatif des VL avec signes de résorption trans épendymaire débutante



Figure 1. IRM encéphalique en coupes coronales montrant un élargissement significatif des VL avec signes de résorption trans épendymaire.



Figure 2. : IRM cérébrale en coupe axiale montrant un élargissement significatif des VL avec signes de résorption trans épendymaire.

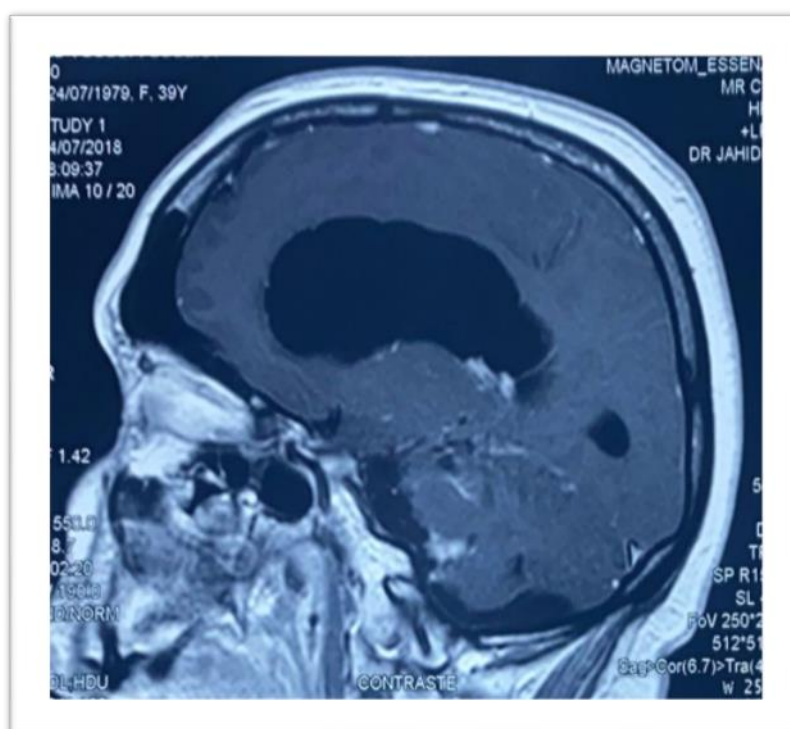


Figure 3. IRM encéphalique en coupe sagittale montrant un élargissement significatif des VL avec signes de résorption trans épendymaire.

- IRM médullaire du 05/10/2018 : normale
- TDM cérébrale sans particularité
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne du 08/11/2018 :
 - Présence de multiples adénopathies médiastinales intéressant les chaînes 3A ; 2L ; 2R ; 6 ; 4R ; 5 ; 10L ; 7 dont la plus volumineuse siège au niveau de la chaîne 10L mesurant 12 mm de petit axe
 - Multiples ganglions cervicaux et axillaires bilatéraux, infra centimétriques
 - Flèche hépatique à 21cm, foie de morphologie normale, de contours réguliers sans lésions focales.

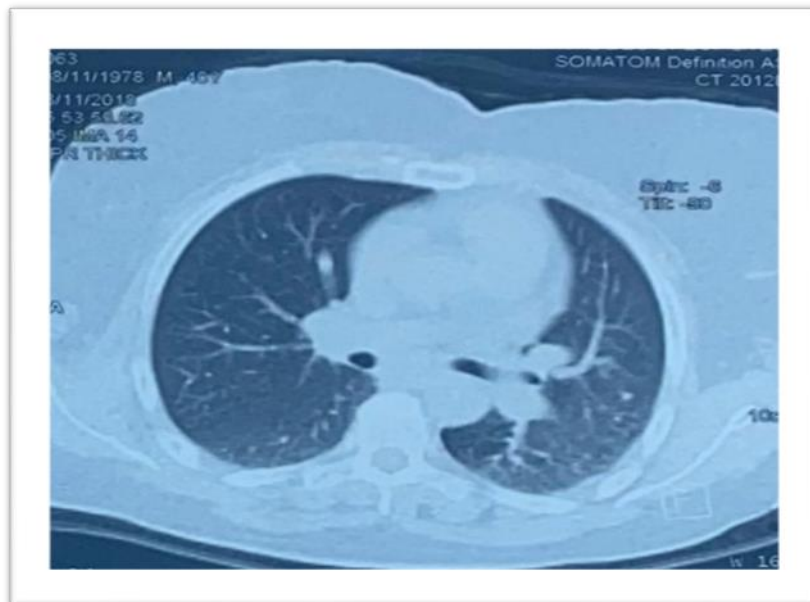


Figure 4. TDM thoracique en coupe axiale montrant la présence de multiples adénopathies médiastinales intéressant les chaînes 3A ; 2L ; 2R ; 6 ; 4R ; 5 ; 10L ; 7 dont la plus volumineuse siège au niveau de la chaîne 10L mesurant 12 mm de petit axe.

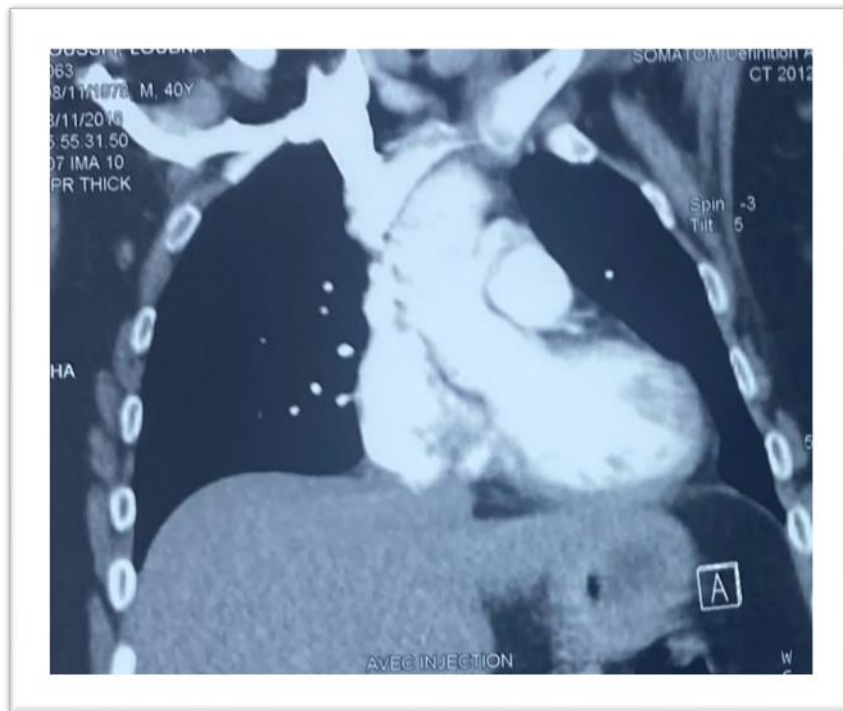


Figure 5. TDM thoracique en coupe coronale montrant la présence de multiples adénopathies médiastinales intéressant les chaînes 3A ; 2L ; 2R ; 6 ; 4R ; 5 ; 10L ; 7 dont la plus volumineuse siège au niveau de la chaîne 10L mesurant 12 mm de petit axe.

- Echographie cardiaque : sans particularité

2. Examens électrophysiologiques :

- Electromyogramme : normale
- Electroencéphalogramme : inscription de rares pointes lentes en frontal droit sans signes de généralisation
- Electrocardiogramme : normal

3. Examens endoscopiques

- Bronchoscopie : geste non toléré par la patiente

4. Biologie :

- Protéine C réactive : 3mg/l Vitesse de sédimentation : 30 mm

- Numération formule sanguine
 - Hémoglobine : 10,7g/dl
 - Volume globulaire moyen : 92,2 fl,
 - concentration corpusculaire : 32,4%
 - Globules blancs : $6,98 \times 10^9/l$
 - Plaquettes : $271000/mm^3$
- Enzyme de conversion d'angiotensine : 27 U/l
- Calcémie : 90mg/l
- Calciurie : 209 mg/24H
- Protéinurie de 24H : 0,1g/24H
- Protides totaux : 76g/l
- Albuminémie : 35g/l
- Electrophorèse des protéines plasmatiques : hypergammaglobulinémie : 20g/l
- Lactate Déshydrogénase : 212 UI/l
- Urée : 0,16g/l créatinémie : 5 mg/l
- Phosphorémie : 38 mg/l
- Bilan hépatique :
 - aspartate aminotransférases : 68UI/l
 - alanine aminotransférases : 96UI/l
 - gamma-glutamyl transférase : 202UI/l x5 la normale
 - phosphatases alcalines : 56UI/l
- Bilan de choléstase :
 - Bilirubine directe : 9mg/l
 - Bilirubine indirecte : 1mg/l
 - Biluribine totale : 8mg/l
- Hémostase : TP : 76% TCA patient/témoin : 1,11
- Liquide céphalorachidien :
 - PCR Cytomégalovirus, PCR M.tuberculosis, PCR Epstein Barr Virus, PCR Herpès simplex virus, antigène cryptocoque : négatifs
- Ionogramme sanguin
 - Na⁺ 139mmol/l
 - K⁺ 3,70mmol/l
- Glycémie à jeun : 1,15g/l Hémoglobine glyquée : 5,5%

- Folate sérique : 3 ng/ml
- Lipasémie : 37 U/l amylasémie : 44U/l
- Bilan immunologique :
 - Anti Neutrophil Cytoplasmic Antigen , Anticorps antinucléaires négatifs
 - Complément C3 et C4 non consommés
- Sérologies :
 - syphilis, Virus Hepatie B, Virus Hepatite C, Virus de l'immunodéficience humaine négatifs
- Bilans hormonaux :
 - hormone folliculo-stimulante, hormone lutéinisante, cortisol et prolactine sans anomalies

5. Examens histologiques

- Biopsie des glandes salivaires accessoires : sial adénite lymphocytaire focale grade 2 de Chisholm et Masson
- Biopsie d'adénopathie médiastinales : granulomes épithéliaux à cellules géantes avec nécrose éosinophile.

Conclusion :

Il s'agit de la patiente L. Y. âgée de 40 ans, hospitalisée pour trouble démentiel progressif chez qui l'examen clinique et paraclinique trouvent une hydrocéphalie avec un syndrome d'ADAMS HAKIM associés à des adénopathies médiastinales.

Traitement :

Bolus de méthylprednisolone 1g/j pendant 5 jours relayé par la prednisone 1mg/kg/j soit 60 mg/j

Methotrexate sous cutané à la dose de 15 mg/semaine arrêté pour cytolyse hépatique

Six bolus mensuels de cyclophosphamide 0.7g/m² de surface corporelle relayé par l'azathioprine 150 mg par jour

Acétazolamide 250 mg 2cpx3/j

Traitement anti tuberculeux ERIPK4 selon le protocole 4RHZE/2RH

Vaccination antipneumococcique et antigrippale le 21/03/2019

Evolution :

En 2022, la patiente présente une pneumonie légère à Sars-Cov-2

En Juin 2023, elle est hospitalisée pour un trouble de conscience fébrile. Le tableau clinique est celui d'une hypertension intracrânienne avec des céphalées en casque d'évolution progressive, des vomissements en jet et un flou visuel. L'examen montre une parésie du nerf abducens unilatéral.

A l'examen neurologique, on trouve une marche ébrieuse (ataxie cérébelleuse). La patiente ne tient pas le Mangazzini, les réflexes ostéotendineux sont abolis aux membres inférieurs. Le signe de Babinsky est positif.

La dérivation interne est retirée à cause de sa mal position,

La TDM cérébrale après le retrait du drain objective une hydrocéphalie quadri-ventriculaire modérée avec des signes de résorption trans-épendymaire et une inondation hémorragique de la corne occipitale du ventricule latéral droit avec un trou de trépan frontal et pariétal droit.

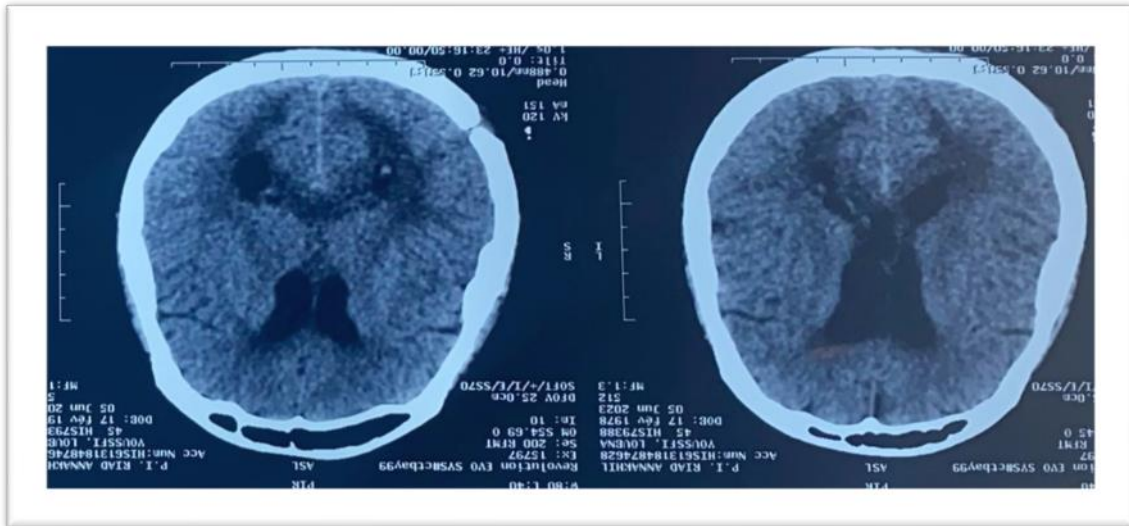


Figure 6. TDM cérébrale en coupe axiale après retrait du drain montrant une hydrocéphalie quadri-ventriculaire modérée avec des signes de résorption trans-épendymaire et une inondation hémorragique de la corne occipitale du ventricule latéral droit avec un trou de trépan frontal et pariétal droit.

La PL a révélé un liquide xanthochromique hyperprotéinorachie à 1,67g/l normoglycorachie à 0,47g/l avec une cytologie et une bactériologie négative.

Un fond d'œil fait en juillet est sans anomalies.

Après la reprise de la dérivation, la patiente a refait une TDM cérébrale qui a montré l'absence d'anomalie, hormis un aspect collabé du ventricule latéral gauche.

La patiente a gardé le protocole thérapeutique antérieure.

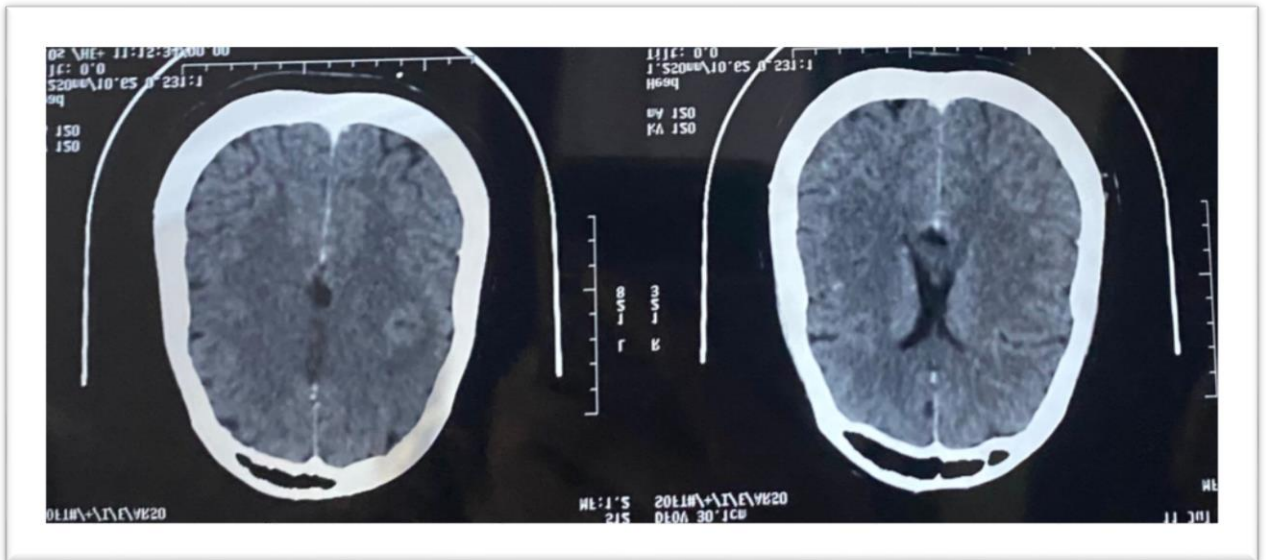


Figure 7. TDM cérébrale en coupe axiale après la reprise de la dérivation montrant l'absence d'anomalie, hormis un aspect collabé du ventricule latéral gauche.

3 DISCUSSION :

3.1 Historique (3)

L'histoire de la sarcoïdose remonte en 1877 où le chirurgien et dermatologue anglais Dr « **JONATHAN HUNCHINSON** » a décrit pour la première fois une lésion cutanée de la sarcoïdose. Le premier patient atteint de sarcoïdose présentait de multiples taches rouges en relief sur les pieds, les doigts et les bras.

En 1889, Dr « **Ernest Henri BESNIER** » décrit des lésions dermatologiques des extrémités, symétriques appelé « lupus pernio ».

En 1899, Dr « **CASER BOECK** » dermatologue norvégien réalise des études dermatologiques approfondies et utilise le premier le nom de la sarcoïdose systémique.

Les manifestations oculaires sont les premières manifestations extra-cutanées qui ont été décrites en 1909 par Dr « **HEERFORDT** », et les manifestations osseuses par Morosoff en 1908, Kinlock et Rider en 1910, et Jung Ling en 1919 (4).

En 1915, Dr « **Jürgen Nielsen SCHAUMANN** » effectue une étude sur les atteintes cutanées, ganglionnaires, osseuses et viscérales et cela lui a permis de confirmer le caractère systémique de BOECK. Il a proposé le nom de lymphogranulomatose bénigne.

Suite à cette découverte, Dr « **PAUTRIER et LAUGIER** », nommé la maladie « Besnier-Boeck-Schumann » ou B.B.S (5).

En 1937, Dr « **LOFGREN** » découvre une association entre l'érythème noueux et la sarcoïdose permettant la description du syndrome de LOFGREN.

En 1951, « **SONES et ISRAEL** » essaye l'action de la corticothérapie sur la BBS.

Dr « **CAROL JOHNSON JOHNS** » a organisé la première réunion internationale sur la sarcoïdose. La conférence, qui s'est tenue à la Johns Hopkins Medical School à Baltimore en 1984, a été suivie par 305 délégués de 29 pays.

En 1975, Dr « **LIEBERMAN** » remarque une augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) au cours de la maladie.

Une association voit le jour en 1987, la WASOG ou World Association of Sarcoïdoses and Other Granulomatosis Disorders. Elle a pour but de promouvoir la recherche scientifique dans cette maladie.

3.2 *Epidémiologie*

3.2.1 *INCIDENCE ET PREVALENCE GLOBALE*

La sarcoïdose est présente partout dans le monde.

L'incidence et la prévalence de la sarcoïdose varient selon les régions géographiques, l'âge, le sexe et les ethnies. L'incidence la plus élevée est observée dans les pays scandinaves et chez les afro-américains ; et l'incidence la plus faible est observée dans les pays asiatiques (6). La prévalence de la sarcoïdose varie de 0,04 à 64 cas pour 100 000 habitants dont la plus élevée est en FINLANDE avec 100 sur 100 000 cas. En France elle est de 20 sur 100 000 cas et rare en Amérique latine, Asie et l'Europe de l'Est (7).

L'incidence de la neurosarcoïdose est de 1 sur 100 000 en France. Son incidence est de 5 à 15 % des cas, elle est sous-estimée (8).

3.2.2 *SELON L'ÂGE*

La sarcoïdose peut survenir en tout âge. Deux pics sont notés. Le premier entre 20 et 29 ans, qui représente 70% des cas et le second pic est en péri ménopause vers 65 à 69 ans.

L'âge moyen est de 40-55 ans avec un pic chez les hommes jeunes en 30-50 ans et chez les femmes en 50-60 ans (7).

On note que la neurosarcoïdose s'observe à un âge beaucoup plus avancé que la sarcoïdose extra-neurologique, particulièrement chez les caucasiens (5).

3.2.3 *SELON LE SEXE*

L'incidence varie en fonction du sexe ; mais une prédominance féminine a été décrit dans la plupart des séries (9).

Le risque de cumuler la sarcoïdose selon les études récentes est de 1,2% pour les hommes et de 1,6% pour les femmes. Si on cumule le sexe et la race, le risque devient 0,7% chez l'homme et 1% chez la femme de race blanche, et de 2,1% chez l'homme et de 2,7% chez la femme de race afro-américaine.

Chez les femmes caucasiennes, une atteinte du système nerveux central, oculaire et/ou musculaire prédominant, contrairement aux femmes de race noire, où aucune prédominance de localisation n'est notée mais une gravité franche et une évolution vers la rechute ont été observées.

3.2.4 SELON L'ETHNIE

Aux Etats-Unis, l'incidence de la sarcoïdose systémique est environ trois fois plus élevée chez les afro-américains que chez les caucasiens, et est plus élevée que dans toute autre race. Il est important de noter que les manifestations de la maladie et les résultats cliniques varient également. Les patients d'ethnie africaine ont tendance à être plus jeunes et à avoir de moins bons résultats cliniques. Leur taux de mortalité est 12 fois plus élevé que celui des caucasiens, ils présentent des atteintes extra-pulmonaires et des taux d'hospitalisation plus élevée (10).

3.3 Physiopathologie

Après la première description clinique de la sarcoïdose qui date plus de cent ans, la pathogenèse exacte demeure inconnue, plusieurs causes ont été démontrées.

L'hypothèse actuelle montre que la sarcoïdose atteint les personnes prédisposant génétiquement exposées à des Antigènes multiples notamment les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 2 qui vont induire une réponse inflammatoire et immunitaire exagérée aboutissant à la formation du granulome (11).

La compréhension de la pathogenèse de la sarcoïdose repose sur les études de la sarcoïdose pulmonaire.

3.3.1 FACTEURS GENETIQUES

Selon la race et l'origine ethnique, il existe une variabilité du risque de susceptibilité à la sarcoïdose ;

La plupart des gènes de susceptibilité associés identifiés jouent un rôle dans la réponse immunitaire. Cependant, certains haplotypes augmentent le risque de phénotypes spécifiques, notamment le syndrome de LOFGREN associés aux individus porteurs du HLA DRB1 0301(8).

Le CMH de type 2 situé sur le bras court du chromosome 6 semble être capable d'induire la maladie surtout dans les formes familiales.

Plusieurs antigènes ont été retrouvés :

Les plus exprimés dans la sarcoïdose cliniquement sont : HLA DRB1 et HLA DQB1.

Les allèles responsables de la sarcoïdose pulmonaire sont : DRB1*12 et DRB1*14.

Dans Les formes chroniques on retrouve les allèles : DRB1*07, DRB1*14, DRB1*15.

Certaines études portant sur le polymorphisme du gène ECA n'ont pas pu conclure à son implication dans la maladie.

D'autres part, certaines études ont démontré une relation significative entre le polymorphisme du gène TNF α et le polymorphisme des gènes CMH et l'expression clinique de la maladie (12).

3.3.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Plusieurs études ont démontré une relation entre les facteurs environnementaux et la sarcoïdose chez les sujets génétiquement sensibles, notamment dans certaines professions : agriculteurs et pompiers aux Etats-Unis et certains foyers géographiques notamment au Japon, et sur l'île de Man.

Aucun toxique environnemental n'a pu être identifié avec certitude ; mais certaines expositions professionnelles (exposition à des insecticides et des moisissures) suggèrent une relation possible (11).

Seul le tabac a été retrouvé comme ayant une relation inverse extrêmement fréquente.

La sarcoïdose est moins fréquente chez les fumeurs actifs, particulièrement chez les grands consommateurs de cigarettes. Chez ces derniers, on peut observer des atteintes pulmonaires très trompeuses. Elles sont rapidement hypoxémiantes et donnent une image radiographique de verre dépoli diffus prédominant alors que cette présentation est très inhabituelle en cas de sarcoïdose chez les non-fumeurs. (13)

3.3.3 FACTEURS INFECTIEUX

Les mycobactéries sont les agents infectieux les plus fréquemment associés à la sarcoïdose mais aussi les virus (HBV, rétrovirus), et les bactéries (mycoplasma, chlamydia pneumoniae) (11).

Une recherche très sensible de la mycobactérie par PCR n'a pas trouvé de trace du *Mycobacterium Tuberculosis* au sein du granulome sarcoidosique (7).

3.3.4 MECANISMES DE L'INFLAMMATION ET DE LA FORMATION DU GRANULOME

La formation des granulomes non caséux entraîne une perturbation de l'architecture des tissus à l'origine d'un dysfonctionnement des organes.

Les macrophages épithélioïdes et les lymphocytes T CD4⁺ forment les granulomes.

Les cellules T CD4⁺ ont la capacité de sécréter l'IL-2 et l'interféron gamma caractéristiques d'une réponse Th1, qui jouent un rôle dans la prolifération et la cytotoxicité des cellules immunitaires.

Les macrophages avec certaines cytokines inflammatoires (IL-18) expriment le TNF α , en stimulant les cellules T CD4⁺ naïves et forment les granulomes (8).

Plusieurs chémokines, MCP-1, RANTES, MIP-1, MIG, IL-8 et l'ostéopontine sont produites dans les poumons. Ces chémokines contribuent probablement au recrutement des lymphocytes T, des monocytes et des granulocytes vers les sites inflammatoires de la sarcoïdose.

Les études montrent une augmentation de la production d'IL-12 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Une production exagérée peut entraîner une sarcoïdose chronique avec atteinte interstitielle fibrosante. D'autres cytokines interviennent l'IL-8 et le TNF α (11).

Cependant, la production des lymphocytes T CD8⁺ et IL-10 permet une résolution chez 60% en deux à cinq ans.

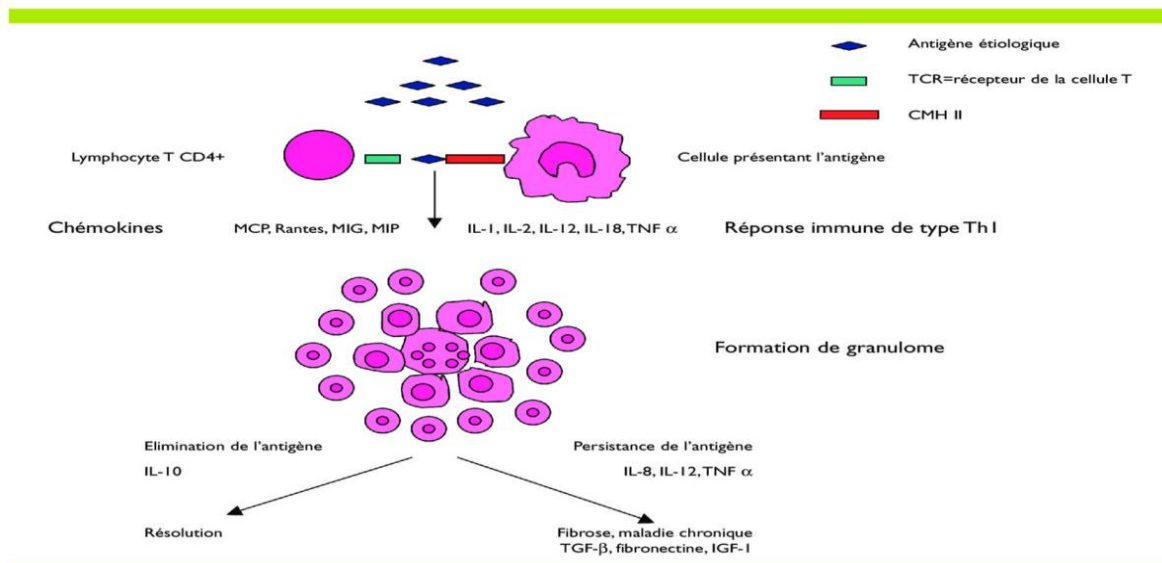


Figure 8.modèle hypothétique de la pathogénèse de la sarcoïdose (11)

3.4 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont multiples, dépendent de la localisation du granulome expliquant le caractère systémique de la maladie.

Dans un tiers des cas, la maladie est de découverte fortuite radiologiquement ; et dans deux tiers des cas, les patients sont symptomatiques.

3.4.1 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

L'atteinte est présente dans 5 à 15% des séries de cas de sarcoïdose. Plusieurs atteintes peuvent être observées, notamment l'atteinte des nerfs crâniens et rachidiens, du système nerveux central et des méninges.

L'hypothalamus, l'hypophyse et le chiasma optique sont des sites de prédilection de la neurosarcoïdose (14).

La paralysie faciale est la manifestation la plus observée dans la NS dans 42 à 73% des cas

Dans 18 à 66% des cas, l'atteinte du SNC se manifeste par des céphalées, troubles neuropsychiatriques, atteinte de l'axe hypothalamo- hypophysaire, crises d'épilepsie, hydrocéphalie, myélite et ischémie cérébrale.

L'atteinte du SNP dans 4 à 40% des cas se manifeste sous forme de mononeuropathie, polyneuropathie, polyradiculonévrite et en dernier une atteinte musculaire.

3.4.1.1 Atteinte des méninges :

L'inflammation méningée est l'une des atteintes les plus observées chez 16 à 64% des cas (15). L'atteinte des leptoméninges est l'atteinte inflammatoire initiale retrouvée chez presque 100% des autopsies de la NS.

Les pachyméninges (dure mère) ou les leptoméninges (pie mère et arachnoïde) (15) sont affectés. Un syndrome méningé aigu apparaît et peut parfois persister jusqu'à devenir un syndrome méningé chronique (8). Dans 20% des cas, l'atteinte méningée se manifeste par une pachyméningite à la TDM ou IRM et/ou une méningite aseptique lymphocytaire aiguë ou chronique à la PL.

Dans notre pays endémique, la méningite tuberculeuse est le premier diagnostic qui se pose devant ce tableau chronique et souvent le traitement antituberculeux est démarré devant des arguments cliniques gravissimes, en l'absence de preuve bactériologique (16).

La leptoméningite avec une composante nodulaire s'observe le plus souvent, répond bien au traitement immunosuppresseur mais peut se compliquer d'un dysfonctionnement des nerfs crâniens, de crise d'épilepsie, ou d'une hydrocéphalie dans les formes chroniques (8).

La pachyméningite beaucoup moins rare, se présente sous deux aspects différents :

- Aspect nodulaire, si une partie de la lésion semblait être volumineuse
- Aspect lisse, si l'épaississement et l'élargissement dural sont uniformément lisses dans toute la lésion (15).

Les atteintes méningées sont souvent asymptomatique, et se manifestent biologiquement par une méningite aseptique dans 8 à 64% des cas de NS (5). La ponction lombaire du liquide céphalorachidien montre :

- Un liquide à prédominance lymphocytaire
- Hyperprotéinorachie dans 76% des cas
- Hypo glycorachie

- Une augmentation significative des T helpers et donc une élévation du rapport CD4/CD8
- Bandes oligo-clonales à l'immunoélectrophorèse.

3.4.1.2 Atteinte des nerfs crâniens :

L'atteinte des nerfs crâniens se voit chez 24 à 73% des cas de la NS ;

Elles peuvent s'associer fréquemment aux atteintes centrales, mais aussi aux atteintes périphériques,

Les nerfs crâniens les plus touchés sont le facial VII (10-34 %), les oculomoteurs III/VI/IV (10-12 %), le trijumeau V. (17)

- L'atteinte du nerf facial est l'atteinte la plus fréquente de la NS, unilatérale dans 65% et bilatérale dans 35% (3); cette atteinte peut être associée à une uvéite, une parotidite fébrile réalisant le syndrome de HEERFORDT (12).
- L'atteinte optique provoque une névrite optique subaiguë. Elle se manifeste par une baisse d'acuité visuelle, une dyschromatopsie ou des douleurs aux mouvements oculaires. Elle est plus susceptible d'être bilatérale que unilatérale et peut atteindre le chiasma optique ou produire une neuropathie optique compressive(8).
- L'atteinte du nerf vestibulocochléaire VIII (3-11 %) unilatéral avec un dysfonctionnement vestibulaire ou une surdité se voit dans les leptoméningites à la base du cerveau fréquemment.
- Les troubles oculomoteurs et sensitifs faciaux s'observent généralement dans les atteintes des nerfs oculomoteurs et du trijumeau.

L'inflammation épineurale et perineurale du nerf lui-même ou la pression causée par l'inflammation granulomateuse dans le parenchyme cérébral ou les leptoméninges sont maintenant la pathogénie largement acceptée pour les neuropathies crâniennes, y compris la paralysie faciale. (18)

3.4.1.3 Atteinte médullaire :

La myélite associée à la sarcoïdose est de mauvais pronostic, survient chez 27% des cas de la NS ; c'est une atteinte chronique avec des rechutes nécessitant un traitement immunosuppresseur prolongé.

Le diagnostic est souvent retardé en raison du tableau clinique. Une IRM médullaire voire un TEP scan doivent être réalisés pour identifier les anomalies caractéristiques de la sarcoïdose chez les patients avec une myélite de cause inconnue.

La biopsie de la moelle épinière ne devrait être envisagée que si aucun site de biopsie n'a été identifié au TEP scan ou si aggravation des symptômes malgré un traitement empirique ou si une suspicion de malignité (19).

Elle se manifeste par des tableaux de paraplégie ou tétraplégie, de myélite transverse ou du syndrome de la queue de cheval (20).

3.4.1.4 Atteinte du système nerveux central :

La sarcoïdose peut toucher n'importe quelle partie du système nerveux, l'hydrocéphalie représente 6 à 30% des cas de la NS.

Elle se manifeste par des céphalées, un ralentissement psychomoteur, des troubles urinaires et de la marche et parfois peut-être asymptomatique de découverte fortuite.

L'hydrocéphalie est soit le plus souvent obstructive due à une obstruction de l'écoulement du quatrième ventricule ou l'aqueduc cérébral en raison d'une méningite chronique, comme elle peut être aiguë nécessitant une dérivation du LCR en urgence. L'altération de la résorption du LCR est responsable aussi de la survenue d'hydrocéphalie (18).

La mortalité est élevée à 75% lorsque l'hydrocéphalie est associée à une atteinte du nerf facial ou chez les patients qui présentent des crises épileptiques(21) .

Les crises épileptiques s'observent dans 14 à 22% des cas dans les atteintes intra-parenchymateuses.

Les formes pseudo tumorales représentent 42% des cas autopsiques, elles sont asymptomatiques dans plus de 75% des cas.

L'atteinte hypothalamo-hypophysaire avec un dysfonctionnement neuro-endocrinien s'observe dans 10 à 25% des cas, dont le diabète insipide central est la manifestation la plus fréquente.

L'hypopituitarisme antérieur est le site le plus touché (LH/FSH 89%, TSH 67%, GH 50%, ACTH 49%)(8). L'hyperprolactinémie est rare, peut donner un syndrome d'hyperprolactinémie suite à une compression ou interruption de la tige pituitaire(5).

Dans l'atteinte de la post-hypophyse, il s'observe un syndrome polyurie-polydipsie, une hyperphagie, une prise de poids et des troubles thermiques(1).

La dépression s'observe dans 60 à 66% des cas. La psychose se développe chez 20% des cas (8). Elles peuvent être liées à un granulome en situation frontale ou être secondaires à des troubles endocriniens, une hydrocéphalie, une hypercalcémie (5).

Quelques revues de la littérature ont rapporté des troubles mnésiques, des bouffées délirantes ou un syndrome démentiel.

De rares cas d'atteinte vasculaires (0,6%) d'origine ischémique, peuvent se voir le plus souvent chez le patient de sexe masculin d'origine européenne.

L'atteinte granulomateuse siège essentiellement sur les artères de petit calibre, et rarement les artères de moyen calibre, notamment l'artère sylvienne. Les mécanismes sont multiples : angiopathie granulomateuse, vascularite secondaire ou nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire (1).

Quelques cas de thrombophlébite cérébrale, d'hémorragie méningée, de syndrome parkinsonien et d'encéphalite multifocale progressive sont exceptionnellement rapportés.

3.4.1.5 Atteinte du Système nerveux périphérique :

Une atteinte du SNP s'observe dans 15 à 20% des cas, bien que l'incidence réelle est plus élevée, responsable de la neuropathie axonale et pseudo démyélinisante.

L'atteinte est le plus souvent chronique est due à l'accumulation du granulome dans le parinervé ou l'épinèvre (polyradiculonévrite chronique, polyradiculonévrite).(1)

Cette méningo-radiculite donne à l'analyse du LCR une méningite lymphocytaire.

Une atteinte des petites fibres intra-épidermiques a été décrite dans certaines revues.

Dans une étude en 2017, 25% des cas atteints de sarcoïdose associée à une atteinte des petites fibres avaient une autre étiologie ou une étiologie supplémentaire avec un EMG normal.(8)

Des cas de Guillain barré, de polyneuropathie sensitive moteur, mono-multinévrite notamment du nerf sciatique a été rapporté dans la littérature.(5)

Plus de la moitié des patients sont asymptomatiques durant les atteintes musculaires qui sont reconnues lors de la réalisation d'une biopsie musculaire.

4 types d'atteinte musculaire ont été décrits : (8)

- Nodulaire dans 27% des cas, elle est récidivante et rémittente
- Myopathie aiguë, subaiguë dans 58,8% des cas
- Myopathie chronique progressive des muscles proximaux des membres inférieurs fréquente surtout chez les femmes
- Neurogène et myogène mixte dans 10% des cas

3.4.2 MANIFESTATIONS EXTRA-NEUROLOGIQUES :

3.4.2.1 Généraux :

La fièvre chronique, l'amaigrissement, les sueurs nocturnes sont des symptômes fréquemment vus au cours de la NS.

L'asthénie profonde est le signe le plus souvent observé dans 50 à 70% des cas. (22)

3.4.2.2 Atteinte cutanée et muqueuse :

L'atteinte cutanée s'observe dans 25% des cas sous forme de papules, plaques ou de nodules sous cutané, de cicatrices ou de lupus pernio.

Le lupus pernio se manifeste sous forme de plaques violacées et indurées. Elle affecte généralement les joues, nez et les lobes des oreilles, en aile de papillon, plus fréquent chez les femmes âgées et de race noire.

L'atteinte cutanée peut se manifester dans le tissu cicatriciel, sur les sites traumatisés et les corps étrangers incrustés telle que les tatouages. (22)

L'érythème noueux est le signe le plus fréquent et non spécifique ; il constitue avec la fièvre et l'arthrite bilatérale et la bilatérale hilaire bilatérale : LE SYNDROME DE LOFGREN chez 70-80% des cas.(6)

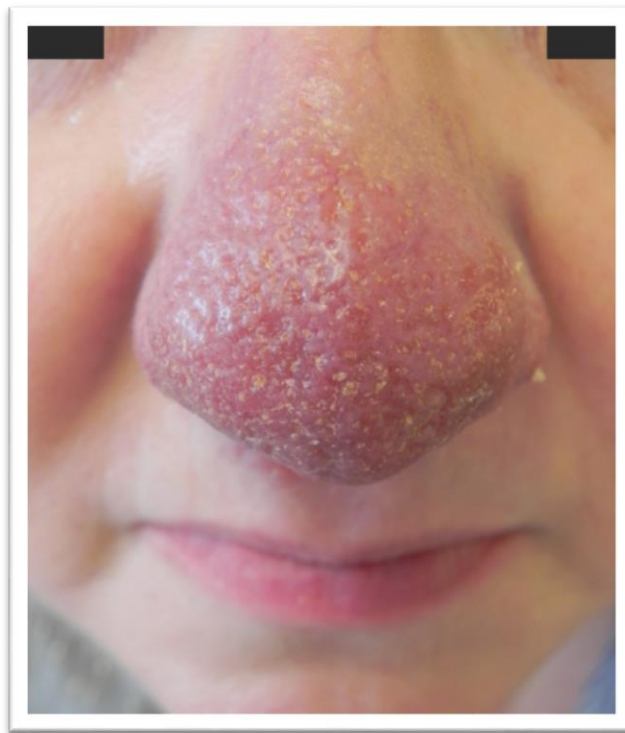


Figure 9.lupus pernio (23)



Figure 10.nodule sous cutané au cours de la sarcoïdose. (23)

3.4.2.3 Atteinte ostéoarticulaire :

Elle est observée dans 10-35% des cas.

Les arthralgies sont la manifestation la plus courante au cours de la sarcoïdose ; elles sont symétriques et touchent surtout les grosses articulations notamment les chevilles,

Les arthrites aiguës et chroniques sont rares au cours de la maladie dont la biopsie synoviale est parfois nécessaire.(11)

L'atteinte articulaire au cours du syndrome de LOFGREN se manifeste par des oligo ou polyarthrites symétriques, aiguës et fébriles touchant les grosses articulations des membres inférieurs.(5)

L'atteinte osseuse correspond à une atteinte des phalanges, des os du carpe et du tarse, cette atteinte touche 1 à 15% des cas.

Elle est associée à une atteinte des pâties molles, avec une infiltration des téguments et une déformation progressive.

La dactylite sarcoidosiques est la manifestation osseuse présente dans 90% des cas, intéressant surtout les os de la main.

On note aussi d'autres atteintes notamment du bassin, du crâne et du rachis.(5)

3.4.2.4 Atteinte rhinopharyngienne :

Une atteinte ORL symptomatique est vue dans 10-15% des cas. Elle siège au niveau du larynx dans 0,5 à 1,4%, au niveau des glandes salivaires principale dans le syndrome de HEERDFORT et MIKULICZ dans 5 à 10% des cas, et en naso-sinusien dans 1 à 4%.

Trois quarts des patients se présentent par une voix rauque. Une dyspnée inspiratoire est présente dans 38 à 90% des cas et une dysphagie dans 38 à 46.7%.

Les atteintes de sinus se manifestent par des rhinorrhées 70%, obstruction nasal 90%, épistaxis 30% et anosmie 70%. LAWSON ET AL a les classifie en 4 groupes : atrophique, hypertrophique, destructive et associe à l'hypertrophie nasale. (22)

Une atteinte de thyroïde est extrêmement rare, dans 1 à 4%. Il s'agit le plus souvent d'un goitre ou d'un nodule bénin.

3.4.2.5 Atteinte ophtalmologique :

C'est le premier signe de la maladie chez 20% des patients. L'atteinte oculaire est présente chez 25-50% des cas de sarcoïdose.

L'uvéite antérieure est la manifestation la plus fréquente mais tous les structures oculaires peuvent être touchées notamment les conjonctives, les paupières, les glandes lacrymales, les voies optiques et/ou visuelles.(6)

Cette uvéite est bilatérale dans 75 à 90% (22) et se présente souvent dans le syndrome de HEERDFORDT.

L'atteinte du segment postérieur est rare et se manifeste par une périphlébite rétinienne. (24)

Tableau 1.Atteinte des structures oculaires et des annexes dans la sarcoïdose (à l'exception de l'uvéïte) (20)

Localisation	Description
Glandes lacrymales et système de drainage lacrymal 10-69%	Souvent Localisation 15-31%. L'élargissement des glandes lacrymales est moins fréquent, le diagnostic peut être fait sur une biopsie de glandes lacrymales.
Orbite	Femmes de plus de 50 ans. Inflammation diffuse de l'orbite, généralement orbite, généralement entrainer un ptosis, limitation des mouvements oculaires et diplopie. La paralysie du nerf oculaire peut résulter d'une atteinte du 3eme,4eme et 6eme nerfs crâniens.
Paupière	Granulome
Conjonctivites 6-40%	Paupière
Sclérotique <3%	Sclérotique : inflammation diffuse, plaque ou nodule, le diagnostic peut être réalisée avec biopsie d'un nodule scléral.
Cornée	Kératite interstitielle (extrêmement rare)
Nerf optique 1-5%	Neuropathie optique++, granulome, névrite optique rétrobulbaire avec une prédominance chez les femmes caucasiennes. Fréquemment associée d'uvéïte et de la NS. Le pronostic est défavorable et des troubles visuels permanents peuvent survenir. L'acuité visuelle est réduite chez environ un tiers des cas. Les patients atteint de la névrite optique ont une sarcoïdose chronique, et les stéroïdes sont couramment utilisés comme traitement.
Autres manifestations neuro-ophtalmiques	Rare : syndrome de HORNER, pupille tonique et atteinte du tractus optique

3.4.2.6 Atteinte pleuro pulmonaire :

L'atteinte pleuropulmonaire survient à un moment donne chez presque tous les patients atteints de sarcoïdose.(25)

C'est une atteinte du poumon et/ou des ganglions lymphatiques médiastinaux/hilaires. (6)

80 à 90% des cas de la sarcoïdose, se manifeste par la toux, la douleur thoracique et la dyspnée, même si 60% des patients sont asymptomatiques. L'atteinte pulmonaire peut disparaître spontanément ou évoluer vers la fibrose conduisant à une diminution progressive de la fonction pulmonaire. (7)

La toux est fréquente, le plus souvent non productive. La dyspnée, rare au début, se rencontre souvent dans les formes avancées et les douleurs thoraciques peuvent être liées à de volumineuses adénopathies intrathoraciques. (26)

Chez plus de la moitié des patients, l'examen clinique est normal, des râles crépitant peuvent être retrouvés chez 15% des cas (7).

L'hippocratisme digital est exceptionnel.(12)

3.4.2.7 Atteinte cardiovasculaire :

L'atteinte est rare et mortelle dans 50% des cas atteints de sarcoïdose par la fibrose myocardique causée par l'infiltration granulomateuse au niveau du septum interventriculaire et du ventricule gauche et cela provoque des arythmies ventriculaires, des blocs cardiaques, une insuffisance cardiaque ou une mort subite (12).

Elle est asymptomatique, retrouvée dans 83% des cas d'autopsie, et s'observe chez 2 à 7% des cas de sarcoïdose(6).

Elle se manifeste par des syncopes, des lipothymies, de palpitations et de douleurs thoraciques ; comme elle peut être asymptomatique.

3.4.2.8 Atteinte gastro intestinale :

Elle représente 10% des cas de sarcoïdose multi systémique, et est symptomatique dans moins 1% des cas (5).

L'estomac est l'organe le plus touché, responsable de syndrome douloureux abdominaux, d'hémorragies digestives ou d'entéropathies.

L'atteinte de l'œsophage, de l'intestin et du colon sont exceptionnels.

L'atteinte hépatique est retrouvée dans 50 à 80% des biopsies hépatiques. Il peut s'agir d'une hépatomégalie molle et indolore, d'une hypertension portale ou d'une atteinte biliaire diffuse intrahépatique (12).

La splénomégalie est retrouvée dans 10% des cas connus sarcoïdiques, et peut être à l'origine d'un hypersplénisme (11).

3.4.2.9 Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire représente 33% des cas, (27)

Des adénopathies périphériques de localisation axillaires, cervicales, épitrochléennes et inguinales palpables indolores, fermes et mobiles sont retrouvées chez un tiers des patients.

Des adénopathies abdominales péri-aortiques et péri-portales de quelques centimètres ont été décrites dans la littérature (5).

Des adénopathies médiastinales se caractérisent par une atteinte des ganglions lymphatiques broncho pulmonaires, trachéo bronchiques et paratrachiaux et s'observe à la radiographie thoracique dans 50% des cas. (25)

3.4.2.10 Atteinte rénale :

Elle se manifeste par plusieurs formes. La néphrite interstitielle granulomateuse est la forme la plus observée qui évolue vers l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, retrouvée chez 13% des autopsies.

La plupart des patients ont déjà des hypercalcémies et de l'hypercalciurie responsable de néphrocalcinose et néphrolithiase.

Cette atteinte est souvent asymptomatique d'où la nécessité de la rechercher avant l'installation de l'insuffisance rénale sévère.

D'autres atteintes glomérulaires telles que la néphropathie membranaire, la glomérulonéphrite mésangiale proliférative, la néphropathie à IgA ou les atteintes tubulaires sont rares (22).

3.5 Paraclinique

3.5.1 BIOLOGIE :

Les modifications biologiques sont dues aux plusieurs mécanismes : (3)

- Atteinte granulomateuse de la moelle osseuse
- Séquestration des cellules sanguines dans la rate
- Destruction immunologique des éléments du sang périphériques.

Jusqu'à présent ça n'existe pas de test spécifique pour la sarcoïdose, mais des tests multiples sont recommandés notamment une numération formule sanguine, Protéine C réactive, tests hépatiques et rénaux, dosage du calcium et vitamine D ; dosage des IgG totales et les sous classes IgG, IgM, IGA, et des biomarqueurs associés à la sarcoïdose tels qu'enzyme de conversion d'angiotensine, récepteur soluble de l'IL2 alpha.

La substance amyloïde A et la VS et certaines cytokines telles que le TNF alpha sont élevés dans la sarcoïdose mais ne sont pas largement pratiqués.

En outre, le test de l'interféron gamma pour éliminer une infection par M. tuberculosis et les sérologies des autres infections doivent être pratiqués dans le bilan initial (6).

3.5.1.1 Liquide céphalo-rachidien :

Le LCR était actif dans la majorité des cas, une majorité modérée, à prédominance lymphocytaire, une élévation des protéines, des neutrophiles peuvent être présents en phase aigüe.

La neurosarcoïdose est l'une des pathologies les plus rares qui provoque une hypoglycorachie, surtout en cas de la leptoméningite, un taux inférieur à 20 mg/dl fait craindre une cause bactérienne, fongique ou maligne inconnue.

Les bandes oligoclonales et un taux élevée d' IgG peuvent être observer dans 20-40% des cas, et témoigne de la sévérité de la maladie. (8)

Dans notre pays endémique, la méningite tuberculeuse est le premier diagnostic qui se pose devant une méningite chronique pour cela une PCR BK dans le LCR semble nécessaire pour éliminer ce diagnostic, ayant une sensibilité dans 18-100% des cas. (16)

Certains études tendent à rechercher des biomarqueurs tels que le rapport CD4/CD8 et interleukine IL6 qui sont élevés en cas de la neurosarcoïdose par opposition aux autres maladies inflammatoires du système nerveux central. Une concentration élevée d'interleukine 10 semble être un marqueur fiable du lymphome.

Une concentration de IL6 >50pg/ml témoigne d'une rechute de la maladie et un mauvais pronostic

Le rapport CD4/CD8 est utile pour le diagnostic et le pronostic des patients atteints de la neurosarcoïdose, dont un rapport >5 témoigne d'une maladie active.(28)

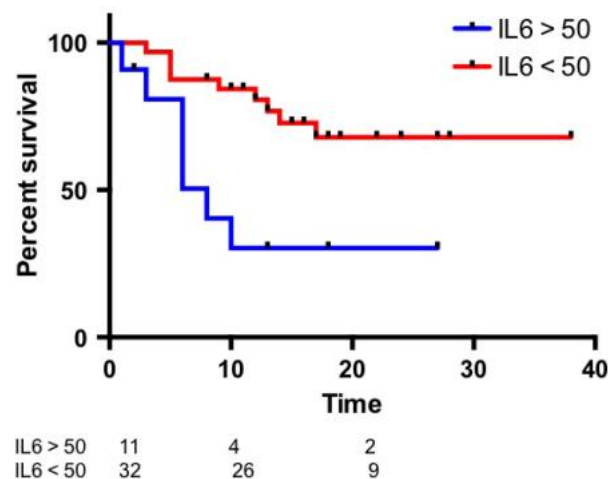


Figure 11. survie sans rechute ni progression chez les patients atteints de la neurosarcoidose en fonction du taux d'IL6 dans le LCR (28)

La valeur de l'interleukine 2 dans le LCR est limitée dans le diagnostic de la neurosarcoidose car elle peut être augmentée dans d'autres pathologies notamment inflammatoires, infectieuses ou auto immunes.(19)

Le dosage d'enzyme de conversion d'angiotensine est bien que plus spécifique 94-95% que dans le sérum, sont plutôt insensibles 24-55%. une enzyme de conversion d'angiotensine élevée s'observe chez 55% des patients de la neurosarcoidose et 13% chez les patients atteints des infections du système nerveux central et les tumeurs malignes , Son intérêt est dans le suivi de la maladie et du traitement. (14)

3.5.1.2 NFS et CRP :

5 à 35% des cas présentent une éosinophilie, mais aucun mécanisme n'est encore été prouvé.

Une leucopénie (Taux inférieur à 3000/mm³) est fréquente, 28-41% des cas.

La lymphopénie est fréquente chez 40% des cas, caractérisé par un taux de CD4 diminué et un rapport CD4/CD8 supérieur à 2.

Une anémie s'observe dans 5-20%.

Une thrombopénie est exceptionnelle 1,3% et due probablement aux mécanismes immunitaires (anticorps anti plaquettes) et à la séquestration (Splénomégalie, pancytopenie) (3)

La Protéine C réactive est retrouvée élevée dans les formes aiguës fébriles ou en cas du syndrome de Löfgren.(5)

3.5.1.3 Bilan hépatique et créatine phosphokinase:

Une augmentation des phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transférase et des transaminases orientent vers une atteinte hépatique, une cytolyse s'observe chez 70% des cas.

Une légère augmentation de la créatine phosphokinase s'observe dans les formes chroniques de l'atteinte musculaire.(5)

3.5.1.4 ECA plasmatique:

ECA est un marqueur biologique avec une grande valeur diagnostique mais pas l'idéal car il est ni sensible ni spécifique.

Le taux d'ECA est positif chez 60% des cas atteints de sarcoïdose pulmonaire (8) et positif que dans 27% des cas extra pulmonaires.

Le taux est le reflet de l'infiltration granulomateuse et de son activité.(5) et Il nous renseigne essentiellement sur le suivi évolutif sous traitement et le pronostic. (11)

D'autres affections où on trouve une élévation d'ECA tel que diabète sucré, hypothyroïdie, lymphome. (14)

3.5.1.5 Bilan phosphocalcique :

Une hypercalciurie s'observe chez 40 à 60% des cas, hypercalcémie et une augmentation de la 1,25OH Vit D sont des anomalies retrouvées en cas de perturbation du bilan phosphocalcique.(1)

3.5.1.6 Bilan immunologique:

Dans 30-80% des cas, on retrouve une hypergammaglobulinémie polyclonale chez 50% des cas (5) et certains cas on retrouve la présence des anticorps (FR, AC anti nucléaires)(11), et une augmentation du beta2 microglobuline et du lysosome dans le LCR et le sérum qui reste douteuse. (14)

3.5.1.7 LBA:

Le lavage est la procédure la moins invasive qui montre une lymphocytose avec un ratio CD4/CD8 supérieur à 3,5 chez plus de 50% des cas(22), Ce ratio a une faible sensibilité 54% ; et une forte spécificité de 94-95% et qui a une grande valeur diagnostique.

D'autres granulomateuses peuvent donner cette alvéolite lymphocytaire telle que beryllose, asbestose et la tuberculose.

3.5.2 ECHOGRAPHIE :

3.5.2.1 Echographie cardiaque :

C'est l'imagerie initiale pour le dépistage d'une atteinte cardiaque ou en cas de suspicion, elle permet de détecter les anomalies régionales du mouvement de la paroi, des anévrysmes, un amincissement du septum basal, une dilatation du VG et l'altération de la fonction systolique ou diastolique. (29).

3.5.2.2 Echographie abdominale :

C'est l'examen de routine à la recherche des anomalies hépatiques, une splénomégalie et les adénopathies abdominaux,

L'échographie abdominale est nécessaire à la recherche de l'hypertension portale retrouvé chez 3-20% des cas, syndrome de Budd-chiarri, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive ou ictère obstructif.(22)

3.5.3 RADIOLOGIE :

3.5.3.1 Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique a un intérêt diagnostique, pronostic et pour le suivi.

La probabilité d'une rémission spontanée décroît de 60-80% du stade 1, à 50-60% du stade 2, à moins de 30% du stade 3.(11)

Cinq stades sont détectés par la radiographie thoracique, mais pas de corrélation entre les stades et le profil histologique pulmonaire.(5)

Les lésions typiquement retrouvés sont : (30)

- ADP intra thoraciques sont hilaires bilatérales symétriques homogènes et non compressives, souvent médiastinales parfois laterotrachiales droite.
- Aspect micronodulaire diffus dans le médiastin supérieur et moyen en cas d'atteinte parenchymateuse.
- Opacités parenchymateuse rétractiles avec ascension des hiles pulmonaires, distorsion bronchovasculaire, parfois des masses pseudo tumorales peri hilaires ou aspect en rayon du miel ; en cas de fibrose

Tableau 2.Classification radiologique de la sarcoïdose mediastino pulmonaire. (22)

STADE 0	Radiographie thoracique normale
STADE 1	ADP hilaires bilatérales
STADE 2	ADP hilaires bilatérales avec atteinte parenchymateuse pulmonaire
STADE 3	Atteinte parenchymateuse pulmonaire sans atteinte ADP hilaires bilatérales
STADE 4	Fibrose pulmonaire

STADIFICATION RADIOLOGIQUE : (3)

STADE 0 : 5 à 10% des cas présentent une radiographie thoracique normale. Les études n'ont pas confirmé si ce stade correspond à un stade précoce ou tardif de la sarcoïdose.

STADE1 : 50% des cas présentent ce stade, correspond à des adénopathies hilaires bilatérales et se caractérise par une atteinte des ganglions lymphatiques broncho pulmonaires, trachéo bronchiques et paratrachiaux et parfois on note un espace translucide entre les adénopathies et le bord cardiaque.

60-80% des cas atteints ont une rémission complète en 2 ans.

STADE2 : 25 à 30% des patients de sarcoïdose, correspond à des adénopathies hilaires bilatérales avec atteinte parenchymateuse souvent est bilatérale.

Généralement, les patients sont asymptomatiques.

70% des patients à ce stade ont une rémission complète contrairement chez 30% des cas évoluent vers le stade 3.

STADE3 : représente 15% des cas de la maladie, correspond à une atteinte parenchymateuse isolée, c'est une atteinte reticulonodulaire, acineuse ou alvéolaire.

L'atteinte reticulonodulaire est l'atteinte la plus fréquente se manifeste par des opacités linéaires, et des micronodules de 3-5 mm, et les atteintes acineuses ou alvéolaires se manifestent par une atteinte segmentaire ou lobaire avec bronchogramme peut être visible

STADE4 : 20% des patients, correspond à une fibrose irréversible avec rétraction hilaires, formation des bulles et un emphysème des bases.

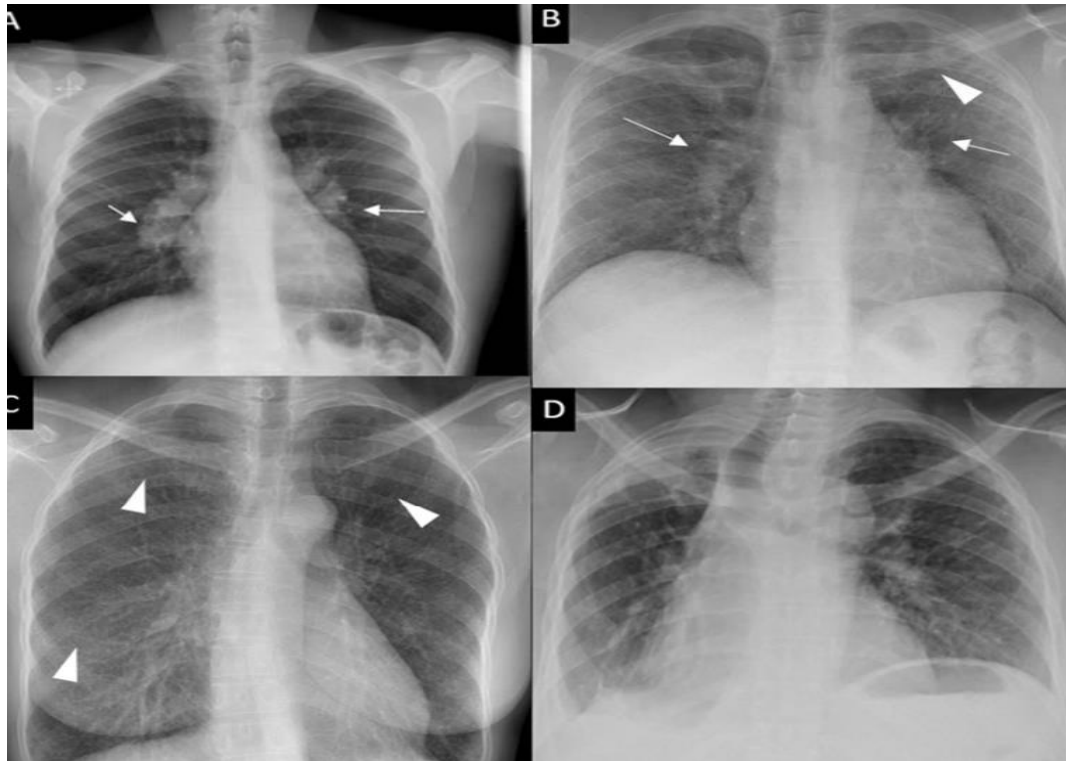


Figure 12. (A) ADP hilare bilatérale (FLECHE) ;(B) ADP hilare bilatérale avec atteinte parenchymateuse du lobe supérieur (FLECHE) ; (C) atteinte parenchymateuse isolée (FLECHE) ; (D) fibrose pulmonaire

3.5.3.2 Radiographie osseuse :

Souvent de découverte fortuite, (5,31)

- La dactylite est la forme la plus rencontrée correspond à une forme kystique conscrée, avec lacunes pseudokystiques confluentes au niveau des phalanges distales des mains.
- Des lésions lytiques avec généralement une atteinte des parties molles au niveau des os longs ou plats ; Ces lésions font un diagnostic différentiel avec les métastases.
- Une synovite avec œdème des parties molles témoigne d'une atteinte articulaire, mais l'absence de synovite n'élimine pas l'atteinte articulaire notamment le syndrome de LOFGREN.
- Atteinte du rachis exactement la charnière dorsolombaire se manifeste par une lésion lytique corporéale et/ou pédiculaire, tassement vertébral et image de fuseau paravertébral pseudo pottique.
- Des images de condensation s'observe essentiellement au niveau du bassin et du rachis.

3.5.4 TDM :

3.5.4.1 TDM cérébrale :(3)

Une TDM cérébrale avec injection de produit de contraste est normale chez 30% des patients, Alors qu'elle peut montrer une atteinte méningée, des masses parenchymateuses, des nodules ou des plaques, des lésions periventriculaires de la substance blanche et une hydrocéphalie obstructive/communicante chez les autres.

Ces lésions peuvent être observées également au cours des méningites carcinomateuses, bactériennes ou fongiques.

3.5.4.2 TDM pulmonaire:

Plus sensible que la radiographie thoracique, a un intérêt diagnostique surtout en cas de la sarcoidose atypique, surveillance et l'évaluation de la réponse du traitement.(5)

Elle comprend la même classification de la radiographie thoracique.

L'atteinte parenchymateuse la plus souvent retrouvée est des micronodules moins de 5mm à contours nets confluentes, bilatéraux au niveau des lobes supérieurs selon une distribution lymphatique. Ils prédominent dans la zone périlobulaire et parfois s'accompagne de réticulations septales.(30)

Dans 20% des cas, une évolution est possible vers la confluence des micronodules donnant des condensations pseudo alvéolaires <GALAXY SIGN> avec une atteinte périphérique des lobes supérieurs et moyens, rarement donnant des images de verre dépoli.(31)

La TDM thoracique a un grand intérêt dans le diagnostic précoce de la fibrose notamment bronchéctasies, distorsion des scissures et image en rayon de miel ; et les complications notamment la greffe aspergillaire réalisant une image en grelot.(30)

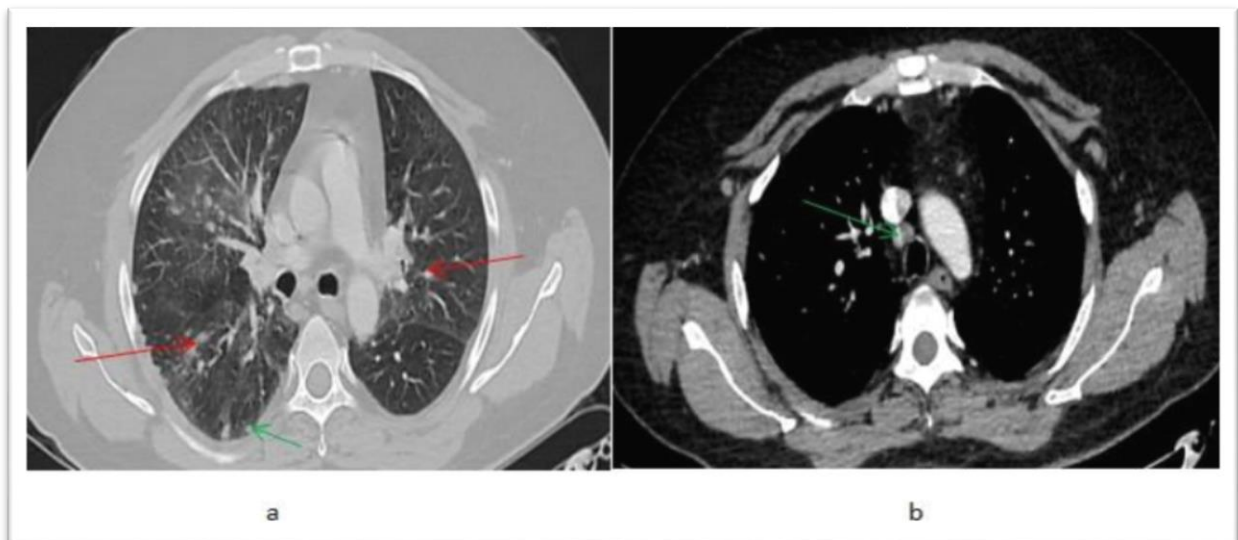


Figure 13. TDM thoracique en coupe axiale à haute résolution (a) fenêtre pulmonaire montrant des nodules parenchymateux pulmonaires bilatéraux de taille différente atténuant les tissus mous (flèches rouges) et un nodule sous pleural du côté droit (flèche verte) (b) fenêtre médiastinale montrant un ganglion lymphatique médiastinal paratrachéal droit légèrement élargi (flèche verte) (32)

3.5.4.3 TDM abdominopelvienne:

L'estomac est l'organe le plus touché dans l'atteinte digestive au cours de la sarcoidose, l'imagerie n'est pas spécifique, peut montrer un épaississement, ulcérations faisant évoquer une maladie de Chron, infection fongique ou tuberculeuse, ou un cancer. (5)

L'hépatosplénomégalie est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée à la TDM, et des granulomes parenchymateux faite de multiples nodules hypodenses faisant évoquer des causes tumorales notamment le lymphome. (31)

Les adénopathies intra ou retro péritonéales sont multiples, de petite taille et confluentes.

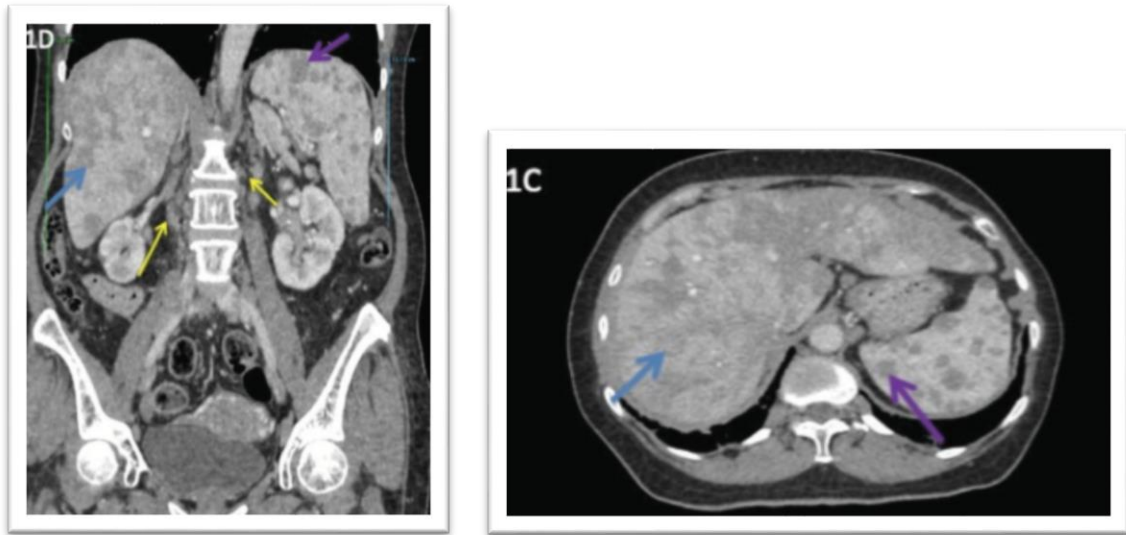


Figure 14. TDM abdominale en vue axiale et coronale montrant un rehaussement hétérogène diffus du foie (flèches bleues) et de multiples lésions nodulaires hypodenses disséminées dans la rate (flèches violettes). De multiples ganglions lymphatiques para-aortiques subcentimétriques sont également présents (flèches jaunes). (33)

3.5.5 IRM :

3.5.5.1 IRM cérébrale et médullaire : (34)

L'IRM avec ou sans gadolinium est l'examen de choix grâce à la détection précise de la topographie des lésions (20); et a un intérêt dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et informe pour la décision clinique ;

L'IRM cérébrale et médullaire a une sensibilité rapportée atteignant 90% ;Cependant leur sensibilité est significativement réduite après une exposition aux glucocorticoïdes.(18)

Les lésions de la neurosarcoidose se rehaussent généralement après l'injection du gadolinium et peuvent être associées à un effet de masse et un oedème. (20)

L'IRM met en évidence l'atteinte des méninges et du parenchyme en T1 ;et de la substance blanche périventriculaire en T2/FLAIR, moelle épinière et de l'hypothalamus.(3)

3.5.5.1.1 Atteinte cérébrale :

3.5.5.1.1.1 1) atteinte parenchymateuse :

L'atteinte parenchymateuse se manifeste par de multiples lésions périventriculaires de la substance blanche, non réhaussées, avec un hypersignal en T2. Ces lésions peuvent être observées dans les atteintes vasculaires ou d'autres lésions de la substance blanche faisant évoquer les diagnostics différentiels.

Le rehaussement des masses parenchymateuses sont souvent observées, souvent associées à une atteinte leptoméningée, faisant un hypersignal en T2 ; confondue avec les tumeurs primaires ou métastatiques.

3.5.5.1.1.2 2) atteinte leptoméningée :

L'atteinte leptoméningée est l'atteinte la plus fréquente du système nerveux central, rencontrée dans 40% des cas, se manifeste par un rehaussement et un épaississement des leptoméniges en T1.

L'atteinte leptoméningée est différée de l'atteinte dural par l'atteinte des sillons corticaux et des espaces périvasculaires ou des citernes de la base du cerveau, qui peuvent être vus également dans la tuberculose et lymphome touchant les leptoméniges.

3.5.5.1.1.3 3) atteinte de l'axe hypothalamo hypophysaire :

L'atteinte de l'axe hypothalamo hypophysaire peuvent être observée avec l'atteinte des leptoméniges ou isolée, qui se manifeste par un épaississement et un rehaussement en T1.

L'imagerie de l'atteinte hypophysaire rehaussée au gadolinium se manifeste soit par une hypertrophie asymétrique de l'hypophyse avec déviation du pédoncule comme le cas d'un adénome, soit hypertrophie symétrique de l'hypophyse et du pédoncule hypophysaire comme le cas d'une hypophysite lymphocytaire soit par une IRM normale de l'hypophyse. (14)

3.5.5.1.1.4 4) hydrocéphalie

Représente 5-12% des cas avec une atteinte du système nerveux central, elle peut s'agir soit d'un type communicant du probablement à une altération de la résorption du LCR, associée à une atteinte durale ou de la leptoméninge ; soit d'un type obstructif le plus fréquemment.

3.5.5.1.1.5 5) atteinte des nerfs crâniens :

Il y a une discordance entre la clinique de la neuropathie et l'imagerie,

L'imagerie montre souvent les signes de la neuropathie optique qui se manifeste par l'atteinte du chiasma optique et les segments intraorbitaires des nerfs optiques qui peut être uni ou bilatérale.

L'atteinte des nerfs crâniens se rehaussent après injection du gadolinium en séquences T1.

3.5.5.1.1.6 6) atteinte durale :

Des masses durales focales ou un épaississement dural diffus peut s'observer radiologiquement en cas d'atteinte durale ; ces lésions se rehaussent en séquences T1.

L'atteinte de la leptoméninge peut se voir rarement en cas d'atteinte durale.

3.5.5.1.1.7 7) atteinte cérébrovasculaire :

L'infarctus cérébral peut être une rare manifestation de la neurosarcoidose, du à l'infiltrat granulomateux périvasculaire ; un hypersignal en T2 de la substance blanche sans rehaussement est considéré comme une atteinte vasculaire.

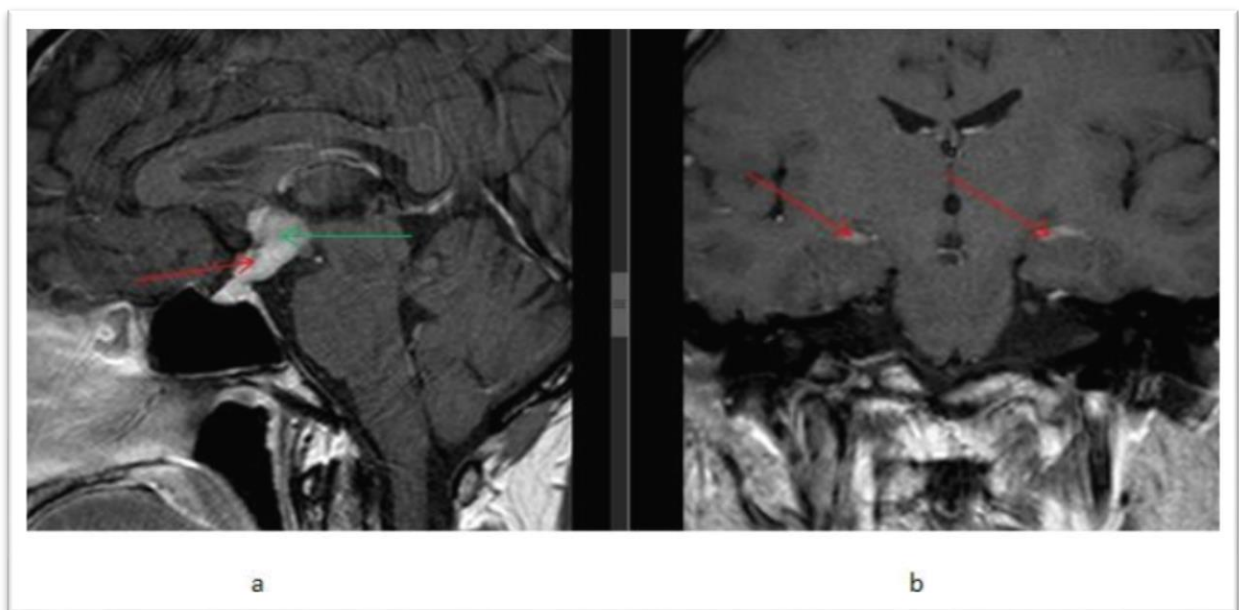


Figure 15.IRM cérébrale T1 avec contraste au gadolinium (a) coupe sagittale montrant un épaississement marqué et un rehaussement diffus au gadolinium de la tige pituitaire (flèche rouge) et du chiasma optique/hypothalamus (flèche verte) (b) coupe coronale montrant un épaississement leptoméningé bilatéral diffus et un rehaussement au gadolinium dans les lobes temporaux médians bilatéraux (flèches rouges). (32)

3.5.5.1.2 Atteinte médullaire :

L'intramédullaire, intradural extramédullaire, extradural et discovértébrales sont des sites qui peuvent être atteints en cours de la neurosarcoidose ; qui se manifeste par le déficit sensitivomoteur.

3.5.5.1.2.1 1) atteinte intramédullaires :

Chez moins de 1% des cas atteints de la sarcoidose, généralement cette atteinte n'est pas isolée ni en première temps, elle concerne généralement le rachis cervico dorsal.

A l'IRM, en T2 les atteintes s'observent en hypersignal contrairement en T1 ; et un rehaussement linéaire après injection de PDC.

JUNGER et ses collègues ont classifié les lésions intramédullaires reconnues en IRM en 4 stades selon le principe que le rehaussement au gadolinium traduit une inflammation active. (20)

- Stade 1 : rehaussement linéaire des leptoméniges.
- Stade 2 : inflammation se propage dans les espaces de Virchow-Robin entraînant une atteinte de la moelle avec un rehaussement diffus de la moelle.
- Stade 3 : moelle de taille normale avec un rehaussement unifocal ou multifocal.
- Stade 4 : atrophie de la moelle avec absence de rehaussement.

3.5.5.1.2.2 b)2) atteinte extramédullaire extradural :

elle est représentée par l'infiltration de la leptoméninge qui représente plus de 60% de l'atteinte médullaire, cette infiltration se rehausse en IRM en T1 sous la forme d'un rehaussement linéaire leptoméningé ou de petits nodules.



Figure 16.myélite sarcoidosique. (18)



Figure 17.Les images typiques d'atteinte de la moelle épinière dans la NS comprennent la myélite étendue longitudinalement, la myélite à segments courts, les lésions périvasculaires et leptoméningées, les lésions dures et leptoméningées de type mas et la radiculite lombosacrée. (8)

3.5.5.2 IRM cardiaque :(29)

C'est une méthode pour le dépistage ou d'évaluation des patients atteints de sarcoidose, elle a une sensibilité et une spécificité élevées pour détecter l'oedème myocardique, les anomalies de perfusion et la cicatrisation. Elle est également un utile pour détecter les zones à biopsier.

L'IRM est capable de détecter l'œdème et l'inflammation avec l'ajout d'une imagerie pondérée en T2.

Après injection du gadolinium, les lésions sont souvent localisées dans les segments basal, septal et latéral du VG et des muscles papillaires.

3.5.5.3 IRM abdominale (5)

L'IRM abdominale met en évidence une hépatomégalie avec des nodules hépatiques qui s'observent en hyposignal en T1 et T2, et une irrégularité de la veine porte ou les branches des veines sus hépatiques.

3.5.5.4 IRM ostéoarticulaire (5)

L'intérêt de l'IRM est discuté au cours des atteintes rachidiennes et pariétale thoracique, qui se rehausse avec un hyposignal en T1 et hypersignal en T2, qui peuvent être confondus avec les métastases osseuses.

3.5.6 Scintigraphie au Gallium (Ga) : (20)

Une scintigraphie du corps entier peut montrer une augmentation de la captation.

L'absorption de gallium peut être liée à une maladie du système nerveux central chez moins de 5% des patients atteints de neurosarcoïdose, mais peut témoigner de la présence d'une maladie systémique chez 45% patients présentant une atteinte du système nerveux central.

Quelques sites où se localise le processus inflammatoire et néoplasique peut absorber le gallium mettant un diagnostic différentiel avec la sarcoïdose.

3.5.7 PET SCAN

Le PET SCAN est une technique plus sensible que la scintigraphie au gallium d'une sensibilité de 90% (7) pour la visualisation des sites extranuraux de la sarcoïdose inflammatoire active se prêtant à une biopsie diagnostique, pour la détection de lésion cliniquement silencieuses telles que la sarcoïdose oculaire ou cardiaque et pour évaluation de la réponse thérapeutique. (14)

Quelques indications ont été posées qui sont limitées : (30)

- Rechercher un site de sarcoïdose qui est facilement biopsiable.
- Rechercher le degré d'activité de la maladie dans les stades 4 radiologiquement
- Recherche du mécanisme d'une fatigue profonde inexplicée.
- Rechercher l'atteinte cardiaque.

Une méta-analyse a démontré que le PET SCAN a une sensibilité de 79-100% et une spécificité de 38-100%. (5)

3.5.8 HISTOLOGIE : (26)

Les sites à biopsier doivent être hiérarchiser selon leur caractère plus au moins invasif, leur rentabilité diagnostique et les sites atteints : Lésion cutanée, ADP périphérique et nodule conjonctival.

Compte tenu de la prévalence de l'atteinte pulmonaire , les prélèvements réalisés au cours d'une endoscopie bronchique ont un bon rendement diagnostique et sont envisager en absence de lésions superficielles.

En deuxième intention on privilège :

- Biopsie hépatique
- BGSA avec une rentabilité à 40%
- Biopsie transbronchique
- Ponction a l'aiguille des ganglions médiastinaux guidées par écho-endoscopie
- Mediastinoscopie

La biopsie pulmonaire est rarement réalisable.

3.5.8.1 Biopsie cérébrale : (35)

L'hydrocéphalie, la détérioration rapide des fonctions neurologiques ,les lésions massives ,les paralysies multiples des nerfs et l'hypertrophie de l'hypophyse sont des exemples qui indiquent clairement la nécessité d'une biopsie du SNC.

La biopsie cérébrale est réalisable soit par une biopsie stéréotaxique soit par endoscopie ; avec un but de cibler la lésion avec un risque neurologique lie au prélèvement minimal.

Cette biopsie permet de poser un diagnostic définitif de la neurosarcoidose, mais n'est indiquée que lorsque les autres sites usuels n'ont pas permettre d'établir le diagnostic avec certitude.

La biopsie cérébrale stéréotaxique est la méthode courante pour le diagnostic dont l'avantage est une utilisation simple avec une durée courte de 20 minutes ;d'autre cote, elle ne pourra pas garantir la certitude lors des petites tailles des lésions et aussi de gérer la situation en cas de saignement.

De même, l'existence d'une lésion radiologiquement : de grande taille, plus superficielle, en zone non fonctionnelle justifie la réalisation de la biopsie stéréotaxique.

La biopsie par endoscopie est une alternative intéressante, elle permet de repérer les limites entre les tissus sains et pathologiques, de cibler avec précision sur le tissu pathologique et

également de contrôler in situ le saignement par coagulation endoscopique ; En outre elle nécessite une anesthésie générale avec une durée plus longue de 45 minutes.

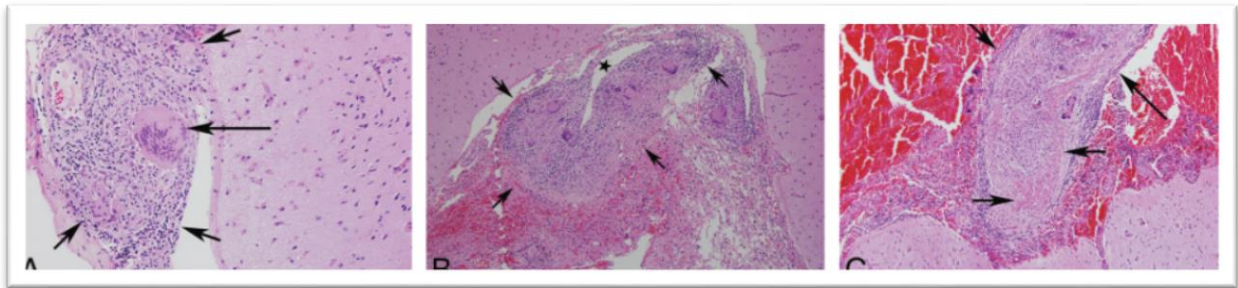


Figure 18. Biopsies cérébrales de différents patients montrant un granulome sarcoïdal typique (flèches courtes) avec une cellule géante de type Langerhans (flèche longue).
(36)

3.5.8.2 Biopsie musculaire (37)

En cas d'atteinte musculaire, la biopsie musculaire est l'examen clé pour le diagnostic, montrant systématiquement la présence de granulomes musculaires.

3.5.8.3 Endoscopie bronchique et LBA (26)

Lors de la réalisation de l'endoscopie bronchique, elle relève en dehors d'une endoscopie normale, une muqueuse dite « en fond d'œil » et plus rarement des granulations blanchâtres évocatrices des bronches proximales.

La rentabilité des biopsies bronchiques est relativement élevée, 60 % en moyenne, à condition d'effectuer au moins trois prélèvements par patient. Les biopsies transbronchiques ont une meilleure sensibilité (88 %), mais au prix de complications iatrogènes potentiellement importantes. (7)

Elle permet en première intention de réaliser des prélèvements histologiques :

- Biopsies étagées d'éperons bronchiques proximaux.
- Le lavage broncho alvéolaire LBA qui montre une alvéolite lymphocytaire modérée 20-50% a lymphocytes T CD4+ et un rapport CD4/CD8 >3,5 augmente

Le LBA permet de renseigner sur certaines caractéristiques malgré l'absence d'atteinte pulmonaire, l'augmentation du rapport CD4/CD8 à une faible sensibilité 55%, et une forte spécificité de 95% ; elle est particulièrement élevée dans le syndrome de LOFGREN et la sarcoïdose aiguë. (38)

En deuxième intention, La ponction à aiguille des ganglions médiastinaux et les biopsies trans-bronchiques peuvent être discutées.

La médiastinoscopie est actuellement très rarement réalisée mais en cas de sa réalisation sous anesthésie générale permet de poser un diagnostic histopathologique dans près de 100%.

3.5.8.4 Biopsie cutanée et ganglionnaires (23)

La peau est particulièrement bien accessible à la biopsie,

La biopsie incisionnelle est préférable à la biopsie par rasage car le granulome peut être superficiel et/ou profond dans le derme ou dans le tissu sous-cutané.

Les biopsies des lésions spécifiques montrent des GRANULOMES NUS, des agrégats non caséux d'histiocytes épithélioïdes sans cellules inflammatoires ;

Des cellules géantes de type LANGERHANS sont souvent retrouvées et présentent parfois des corps astéroïdes (inclusions éosinophiles en étoile) dans leur cytoplasme ou des corps de Schaumann.

3.5.8.5 BGSA

La biopsie des glandes salivaires accessoires est un geste simple et peu invasif dans le diagnostic, et permet d'éviter des biopsies agressives et dangereuses notamment du foie, rein ou des adénopathies profondes dans 30-50% des cas. (39)

La BGSA a une sensibilité entre 19-58% pour le diagnostic de la sarcoïdose, et montre une sialadénite lymphocytaire le plus souvent selon la classification de CHISHOLM ET MASON. (40)

La réalisation d'une BGSA dans la neurosarcoïdose, sans forte suspicion clinique, biologique et radiologique de la NS, n'est pas une stratégie diagnostique pertinente, et une BGSA négative ne permet pas d'exclure le diagnostic. (40)

La BGSA n'a aucun intérêt en l'absence de signe de sarcoïdose pulmonaire ou ganglionnaire. (40)

3.5.8.6 Biopsie cardiaque (22)

La biopsie endomyocardique est une méthode invasive et a une faible sensibilité 30% pour la preuve histopathologique.

3.5.8.7 Biopsie conjonctivale : (7)

Le rendement de la biopsie conjonctivale pratiquée à l'aveugle varierait de 0 à 45 % et de ce fait, cette pratique est controversée. Cependant, la biopsie de nodules conjonctivaux permettrait de

mettre en évidence un granulome dans 67 % des cas et souligne l'intérêt de la biopsie conjonctivale réalisée en première intention dans une démarche diagnostique.

3.5.8.8 Biopsie digestive

Une revue de la littérature de la sarcoïdose gastrique a montré une variabilité significative des résultats endoscopiques et souvent l'infiltration granulomateuse est souvent parcellaire et peut passer inaperçue à la biopsie. (41)

La ponction biopsie hépatique a été rapporté en cours des atteintes hépatiques et a montré des granulomes hépatiques sous 4 variantes : granulomes non caséeux, granulomes caséeux, les granulomes à anneau de fibrine et des lipogranulomes.

Ces granulomes sont caractérisés par des agrégats des cellules histiocytaires épithélioïdes et des cellules géantes multi nucléés, avec des lymphocytes et des dépôts de fibrine principalement à la périphérie. Ces lésions sont dispersées dans le parenchyme hépatique préférentiellement en periportal et portal. (42)

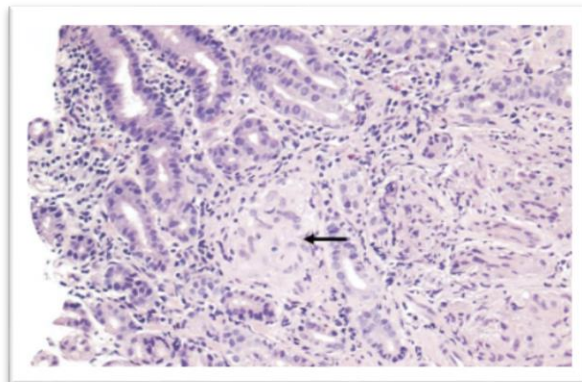


Figure 19.muqueuse gastrique présentant des granulomes non caséeux (flèche noir)
dans la lamina propria.(41)

3.5.8.9 Biopsie rénale (43)

Parmi les atteintes parenchymateuses, la néphrite granulomateuse tubulo-interstitielle (NGTI) représente l'atteinte classique de la sarcoïdose qui évolue vers la fibrose interstitielle qui représente un pronostic majeur et une caractéristique précoce de la maladie.

La néphrite granulomateuse tubulo-interstitielle consistent en un infiltrat cellulaire interstitiel et une inflammation tubulaire avec la présence des granulomes qui n'est pas systématique. Ils

étaient rapportés chez 13 des 17 patients de la série de Rajakariar et al., et chez 37 des 47 patients de celle de Mahevas et al.

Plus rarement parmi les atteintes glomérulaires, la glomérulonéphrite extra membraneuse qui est plus fréquemment observée, une néphropathie à dépôts mesangiaux d'IgA, une glomérulopathie à dépôts d'IgM, hyalinose segmentaire et focale, amylose AA et une néphropathie à lésions glomérulaire minimales.

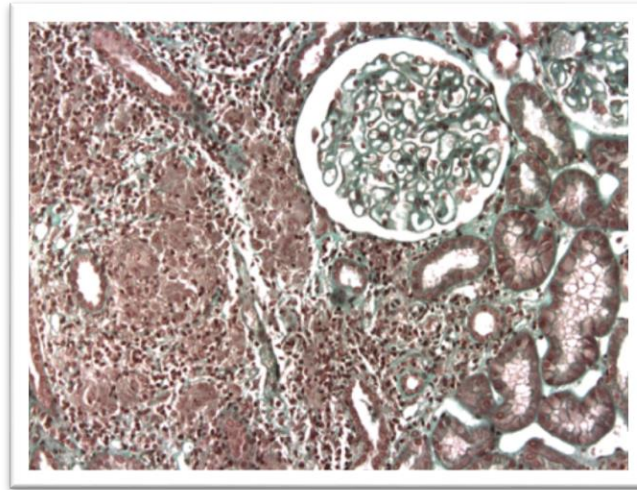


Figure 20.infiltrat cellulaire interstitiel avec granulome epithelioide gigantocellulaire (trichrome de MASSON x100) (43)

3.5.9 Explorations fonctionnelles :

3.5.9.1 ECG :

L'anomalie la plus courante est le bloc auriculo ventriculaire dans 45% des cas, d'autres anomalies peuvent se voir notamment des ondes Q (pseudo infarctus), du segment ST et de l'onde T.(22)

Les anomalies dépend essentiellement du degré d'infiltration et de la localisation granulomateuse.

Holter ECG est utile pour dépister une atteinte cardiaque de la sarcoïdose.(5)

3.5.9.2 EMG :

En cas d'une atteinte musculaire, un EMG doit être pratiqué dont une atteinte myogène isolée s'observe au cours de la forme myopathique chronique, au contraire des autres formes où l'EMG est normal. (5)

3.5.9.3 EFR :

La fréquence de ces anomalies dépend du stade radiologique.

Les volumes pulmonaires peuvent être diminuer à tous les stades. (11) Une réduction de la capacité de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone(DLCO), s'observe fréquemment chez les patients du stade 0/1 radiologiquement.(12)

3.6 Diagnostic différentiel (20)

La neurosarcoïdose a été associée à pratiquement toutes les présentations neurologiques connues et doit donc être considérée comme un diagnostic à évoquer devant toute affection neuro-inflammatoire, lorsqu'il existe des signes associés de maladie systémique.

Presque tous les syndromes neurologiques ont été décrits avec la sarcoïdose.

Lorsqu'une présentation neurologique survient dans le cadre d'une sarcoïdose systémique, le diagnostic est généralement facile à établir.

Les diagnostics différentiels avec la NS sont les autres affections granulomateuses, la sclérose en plaques et les syndromes uveoméniges.

L'IRM cérébrale est la technique de l'imagerie privilégiée pour différencier la neurosarcoïdose des autres affections neurologiques notamment la sclérose en plaque. (22)

3.6.1 Lymphome et histiocytose :

Le lymphome et le syndrome histiocytaire sont difficilement distingués cliniquement de la neurosarcoïdose mais facilement différenciés histologiquement.

La maladie d'Erdheim-Chester, une histiocytose à cellules non langerhansiennes, présente fréquemment une atteinte du SNC et est généralement diagnostiquée à tort comme une neurosarcoïdose.

La maladie de Rosai-Dorfman, qui se caractérise par une infiltration histiocytaire du tissu lymphoïde, est une maladie systémique qui touche fréquemment l'orbite et le nasopharynx et, dans des cas rares, elle présente des manifestations neurologiques imitant la neurosarcoïdose.

Devant ces conditions particulières, un diagnostic histologique doit faire appel pour distinguer la neurosarcoïdose.

3.6.2 Infections :

Il est important d'éliminer les infections bactériennes en premier notamment la tuberculose, brucellose et la neuro-syphilis ;et d'autres infections fongiques comme histoplasmoses, cryptococcose et maladie de Lyme et des infections parasitaires comme la toxoplasmose.

Les infections virales peuvent être prises en compte notamment l'herpès qui est atypique avec une atteinte multi systémique en particulier la rétine et l'uvéïte ; le cytomégalovirus et le VIH.

3.6.3 Syndrome uveoméninque :

Il s'agit de la maladie de BECET, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la granulomatose de WEGENER, les syndromes auto-immuns et les lymphomes.

La présence d'une uvéïte associée à la sclérose en plaque reste l'indication la plus fréquente d'un bilan diagnostique de la neurosarcoïdose.

3.6.4 La sclérose en plaque :

Différencier entre la SEP et la NS peut être difficile, car il n'existe encore pas un moyen de confirmer ou d'exclure la NS ; il est clair que la plupart des critères diagnostiques ont été posés de manière incorrecte et ont permis de classer certains patients par erreur dans la NS.

Les risques liés à la prise en charge de la NS avec des corticostéroïdes à long terme ou des agents immunosuppresseurs sont bien connus, mais les implications de l'incertitude diagnostique sont particulièrement pertinentes avec la mise de traitement de fond efficace pour la SEP.

Tableau 3.Diagnostic différentiel de la neurosarcoidose. (17)

Atteintes	Tableaux cliniques
SEP et myélite optique	Particulièrement lorsqu'il est associé à l'uvéite, l'uvéite peut être antérieure, intermédiaire ou postérieure.
Vascularite du SNC	Granulomatose de WEGENER, polyarthrite noueuse, syndrome de Churg et Strauss
Syndrome uveoménin	Maladie de BECET, maladie de VogtKoyanagiHarada, granulomatose de WEGENER.
Lymphome du SNC	Peut-être un lymphome du SNC isolé ou lymphome systémique avec atteinte du SNC.
Syndrome d'histiocytose	Histiocytose focale et généralisée, ErdheimChester, maladie de RosaiDorfman.
Autres atteintes granulomateuses	Vascularite, lymphome
infections	Tuberculose, brucellose, histoplasme, paracoccidioidomycose, cryptococcose, maladie de Lyme, neurosyphilis, toxoplasmose, atteinte herpétique chez les immunodéprimés

3.7 Evolution

L'évolution de la neurosarcoidose est très variable selon les patients, avec des formes monophasiques (environ deux tiers des patients) (44) ou au contraire chroniques ou compliquées de multiples rechutes.(17)

L'évolution à long terme de la NS n'a pas été clairement définie. Néanmoins, certaines généralisations sont possibles sur la base d'observations de personnes traitées : (44)

- ➔ Les patients souffrants d'une paralysie périphérique du nerf facial tendent à s'améliorer en l'espace de deux à quatre semaines. La plupart des autres mono neuropathies crâniennes suivent une évolution similaire.
- ➔ La neuropathie optique peut s'améliorer en quelques semaines, bien qu'une pleiocytose chronique asymptomatique puisse persister.
- ➔ Les lésions de masse méningées ou parenchymateuses ont souvent une évolution prolongée, bien que certaines d'entre elles se résorbent avec le temps.

- ➔ Les endocrinopathies s'améliorent rarement avec l'immunosuppression, par conséquent un traitement hormonal substitutif chronique est généralement nécessaire .
- ➔ Les symptômes végétatifs hypothalamiques peuvent répondre au traitement mais se résolvent rarement spontanément.
- ➔ L'encéphalopathie/vasculopathie de la sarcoïdose est typiquement progressive, avec des périodes d'amélioration et de détérioration
- ➔ Le contrôle des crises n'est généralement pas difficile tant que le processus inflammatoire sous-jacent est maîtrisé.
- ➔ L'hypertrophie ventriculaire peut être asymptomatique ou provoquer une détérioration aiguë ou chronique.
- ➔ Les atteintes neuropathies et myopathies périphériques ont tendance à être chroniques et progressives, bien que des remissions soient possibles.

Selon une étude publiée récemment, le risque de rechute neurologique à 5 et 10 ans était respectivement 45% et 54%, alors que celui de rechute non neurologique était 12% et 18% ; les facteurs indépendamment associés au risque de rechute étaient la présence de symptômes encéphaliques en particulier, l'hydrocéphalie. (17)

3.8 Traitement :

L'objectif du traitement de fond de la NS est de réduire ou de prévenir les lésions dues aux effets néfastes de l'inflammation granulomateuse (8).

À l'heure actuelle, les régimes pharmacologiques pour le traitement de la neurosarcoïdose ne sont pas normalisés, car aucun essai prospectif, randomisé et contrôlé n'a été réalisé.

Les corticostéroïdes sont les médicaments de choix pour traiter la NS. Si le traitement par corticostéroïdes échoue ou doit être interrompu en raison d'effets indésirables, ils existent d'autres options telles que le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, l'azathioprine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, la thalidomide et les anti-TNF.

La réponse aux médicaments alternatifs est relativement lente par rapport aux corticostéroïdes, par conséquent les corticostéroïdes doivent presque toujours être administrés en cas de NS aiguë menaçant le pronostic. (45)

Les corticostéroïdes réduisent l'inflammation mais l'agent immunosuppresseur l'empêche de réapparaître. (46)

La NS étant une maladie grave et débilitante avec une forte propension aux lésions irréversibles, un traitement rapide et optimal de ces patients est crucial. Le traitement est pratiquement toujours justifié en cas de la NS, car il est peu probable que l'activité de la maladie régresse spontanément. L'intensité et le type de traitement dépendent souvent de la gravité de la présentation. (47)

Les traitements axés sur la gestion des symptômes et la rééducation sont également importants dans la prise en charge globale des patients atteints de la NS. (8)

3.8.1 Traitement pharmacologique :

3.8.1.1 Corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes constituent la base du traitement de toutes les maladies granulomateuses, l'inflammation répond aux corticostéroïdes mais rechute facilement si le traitement est réduit trop rapidement. Certains malades nécessitent des doses très élevées pour maintenir une réponse au traitement. Avec le temps, la maladie s'améliore et la dose peut être réduite sans rechute. (46)

Dans les formes sévères de la NS, une dose IV pulsée de méthylprednisolone, 1 g par jour pendant 3 à 5 jours, suivi d'une diminution prolongée des glucocorticoïdes par voie orale (en ajustant la vitesse et la durée de la diminution progressive en fonction de la gravité, du risque, de la tolérabilité, de la réponse clinique et de la réponse à l'imagerie est souvent nécessaire.

Dans les formes moins sévères de la NS, la prednisone à 1 mg/kg/j ou des doses bio-équivalentes dans d'autres formulations de glucocorticoïdes peuvent être efficaces.

Dans les formes légères à modérées de la NS, une monothérapie de prednisone 0,5 mg/kg/j peut être suffisante, et lorsque la réponse clinique et l'imagerie sont adéquates, la prednisone peut être diminuée progressivement sur plusieurs mois. (8) L'échec de la monothérapie est fréquent en raison de la gravité de la maladie ou de la toxicité de la prednisone à forte dose utilisée dans la NS. Dans une étude, plus de 80% des patients sont passés à un traitement de deuxième ou de troisième intention. (48).

Selon une étude, sur 39% des patients traités par prednisone seule au début de la maladie, 67% d'entre eux ont échoué. Cependant, ce traitement s'est avéré plus efficace chez les patients souffrant d'une paralysie du nerf facial. Les patients traités par la prednisone associée à une immunosuppression standard en première intention s'en sortent généralement bien, quelle que

soit leur présentation, à l'exception de ceux atteints d'une maladie du parenchyme cérébral et/ou hydrocéphalie, qui répondent mieux à l'ajout d'infliximab ou de cyclophosphamide. (8)

En général, les patients présentant une maladie leptoméningée isolée, une paralysie du nerf facial ou une maladie de l'hypophyse se sont bien comportés sous monothérapie de corticostéroïdes, avec un rétablissement complet et sans rechute clinique.

Il est possible que les corticostéroïdes améliorent les symptômes grâce à leurs propriétés anti inflammatoires systémiques, mais qu'ils ne modifient pas ou ne traitent pas les changements cellulaires sous-jacents ou la pathologie de la NS. (49)

La durée de traitement n'est pas définie mais il est maintenu au long cours, pendant plusieurs années (au moins 12- 36 mois), avec comme objectif d'obtenir la plus faible dose de corticoïdes possible (< 7 mg/jour) ; à l'exception du paralysie du nerf facial qui ne nécessite qu'une diminution sur 1 à 3 mois. (18)

3.8.1.2 IMMUNOSUPPRESSEURS :

Un certain nombre d'agents d'épargne stéroïdienne ont été utilisés dans le traitement de la NS, notamment l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, l'hydroxychloroquine, le cyclophosphamide et les inhibiteurs du TNF. Le choix de ces traitements est basé sur le jugement clinique, les comorbidités, la littérature disponible, y compris les observations du traitement de la sarcoïdose systémique. Une étude rétrospective de 2016 portant sur 40 patients atteints de NS a suggéré une plus grande efficacité du méthotrexate par rapport au mycophénolate. Une autre étude rétrospective de 234 patients atteints de NS en 2017 a noté un risque de rechute plus faible chez les patients traités par méthotrexate, cyclophosphamide ou infliximab et un risque de rechute plus élevé avec le mycophénolate. Les agents tels que l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil peuvent prendre plusieurs mois à agir avant d'atteindre leurs pleins effets immunosuppresseurs. Ainsi il est nécessaire de continuer à administrer des glucocorticoïdes par voie orale. Un suivi clinique et radiologique étroit est important lors de la diminution progressive des glucocorticoïdes, étant donné la réapparition fréquente de l'activité de la maladie à l'arrêt des stéroïdes. (8)

3.8.1.2.1 METHOTREXATE :

Le méthotrexate est l'agent d'épargne stéroïdienne le plus largement utilisé dans la sarcoïdose. Dans l'une des rares séries de cas examinant l'utilisation du MTX spécifiquement pour la NS, le taux de réponse était 63%. Plus récemment, des patients atteints de NS et traités au MTX ont été sevrés avec succès et sont passés à la prednisone dans la moitié des cas et ont conservé ce traitement pendant des années. (48)

La littérature suggère que les agents modificateurs de la maladie sont généralement insuffisants pour instaurer une rémission sans rechute en cas de maladie active du SNC. Une étude rétrospective a suggéré que le MTX (dose médiane de 20mg/semaine, intervalle de 10 à 30 mg/semaine) n'était pas suffisant pour prévenir les rechutes dans la NS. Il a été associé à un taux de rechute plus faible et à un délai médian avant la rechute (47 vs 79% et 28 vs 11 mois). La rechute s'est produite à 12,5 mg de prednisone. (47)

Le MTX s'associe à un traitement de secours à base de folate, la dose étant modifiée en fonction de l'effet sur la maladie, de la dose de corticostéroïdes et de la prévalence des effets indésirables. (46)

Les effets secondaires potentiels du MTX comprennent l'hépatite, la mucosite, l'irritation gastro-intestinale, la suppression de la moelle osseuse et la pneumonie. L'administration conjointe d'acide folique peut réduire la probabilité de ces effets secondaires.(18)

3.8.1.2.2 AZATHIOPRINE :

Dans une grande étude, l'azathioprine était aussi efficace que le méthotrexate mais associé à une toxicité plus importante. (48)

De même, les lignes directrices le considèrent également comme l'agent d'épargne des stéroïdes de deuxième ligne, bien que les preuves soient relativement limitées(18).

Les doses recommandées varient de 50 à 200 mg/j. Vorselaar et al. ont publié une étude rétrospective comparant le MTX et AZA et n'ont pas trouvé de différences significatives dans la réduction de la dose de glucocorticoïdes ou dans les paramètres fonctionnels. Cependant, la fréquence des infections était plus élevée chez les patients traités par l'AZA (35 contre 18%).

En outre, des données récentes ont montré que l'AZA pouvait également être bien toléré pendant la grossesse(50).

3.8.1.2.3 CYCLOPHOSPHAMIDE

Le cyclophosphamide est un agent alkylant. Son efficacité dans la NS a été suggérée par des rapports de cas et des séries de cas(18).

Le cyclophosphamide intraveineux s'est avéré efficace compte tenu de son profil de tolérance dans le traitement de la neurosarcoïdose réfractaire à une dose de 500 à 1000 mg toutes les 2-3 semaines, mais moins que infliximab. (48)

Il reste très intéressant en cas d'incertitude diagnostique notamment en cas de neuropathie optique faisant discuter la possibilité d'une maladie démyélinisante contre-indiquant l'emploi d'anti-TNF. (17)

Il a plus d'effets secondaires, notamment des infections graves, mais il est associé à une fréquence de rechute réduite.(46)

3.8.1.2.4 MYCOPHENOLATE MOFETYL :

Le MMF, un autre agent de deuxième intention à faible teneur en stéroïdes après le MTX, présente un profil de toxicité différente de MTX et pourrait être plus rapidement efficace dans le traitement de la NS. Cependant, dans une étude, le MMF a été associé à un taux de rechute significativement plus élevé lorsque la prednisone a été retirée. (48)

Il s'est avéré efficace pour traiter la maladie affectant le SNC mais pas la myopathie sarcoidosique (44).

Une étude rétrospective a montré que le MMF et le MTX étaient initialement aussi efficaces l'un que l'autre dans le traitement de la NS, mais qu'au fil du temps, le taux de rechute était plus élevé avec le MMF(50). Par contre, les effets secondaires étaient plus marqués avec le MTX qu'avec le MMF(44).

3.8.1.2.5 HYDROXYCHLOROQUINE

La chloroquine et hydroxychloroquine, cette dernière présentant une toxicité oculaire moindre, sont des agents immunomodulateurs connus à l'origine comme médicaments antipaludiques. L'hydroxychloroquine est utilisée comme traitement de première intention pour les atteintes cutanées et a des effets bénéfiques sur l'hypercalcémie, chez certains patients souffrant de polymyalgie/arthralgie et d'asthénie.(6)

La chloroquine est généralement 250 mg deux fois par jour et l'hydroxychloroquine à 200 mg deux fois par jour. Dans une petite série rétrospective, seuls 2 patients sur 12 n'ont pas répondu à l'ajout de chloroquine et d'hydroxychloroquine. A des doses plus élevées, les deux médicaments peuvent provoquer une ototoxicité irréversible et une rétinopathie (Bernstein et al. 1963) et nécessite une surveillance régulière (20).

3.8.1.2.6 INHIBITEURS DU TNF :

Le facteur de nécrose tumorale alpha joue un rôle important dans le développement du granulome sarcoidosique. Il est important d'exclure toute infection tuberculeuse active ou latente avant de commencer le traitement anti TNF alpha. (50)

Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des anti-TNF en première intention. Ces dernières années, de nombreuses séries rétrospectives ont montré des résultats prometteurs des anti-TNF notamment dans les formes pulmonaire et extra-pulmonaire chroniques réfractaires.

Dans une étude rétrospective, l'infliximab qui est l'agent biologique de choix de la NS (18) était associé à une diminution du risque de rechute de toute localisation avec une tendance pour les rechutes uniquement neurologiques. Il s'agit d'un traitement suspensif qui n'empêche pas la survenue de rechutes à l'arrêt du traitement. (17)

L'infliximab a prouvé son efficacité avec une réponse complète ou partielle de 89%, 69%, 77% et 71% pour les atteintes cutanées, oculaires, du SNC notamment l'atteinte pachy/leptoméningée résistant au traitement (46) et multi-systémiques, respectivement. (50)

L'utilisation de l'infliximab nécessite une perfusion intraveineuse de 3-5 mg/kg du poids idéal au début, puis périodiquement lors du suivi de l'évolution clinique (44) ; il est souvent poursuivi quelques années voire plusieurs années. (8)

Par ailleurs, les données sont beaucoup moins nombreuses sur l'utilisation de l'adalimumab dans la neurosarcoïdose. Quelques séries de faible effectif montrent également des résultats encourageants mais les données sont insuffisantes à l'heure actuelle. (17)

L'adalimumab est administré par voie sous cutanée et bien que son taux d'effets indésirables soit inférieur à celui de l'infliximab, le pourcentage de réponse est plus faible. Il est utilisé chez les patients qui ont eu des réactions sévères avec l'infliximab. Son efficacité a été observée en cas de sarcoïdose cutanée et oculaire avec une réponse complète ou partielle de 50 et 77%, la dose recommandée est de 40 mg toutes les 2 semaines. (50)

3.8.2 Traitement chirurgical :

Une intervention neurochirurgicale est parfois nécessaire pour traiter des complications mettant en jeu le pronostic vital, par exemple la résection de masses tissulaires granulomateuses pseudo-tumorales comprimant la moelle épinière, le nerf optique ou le tronc cérébral.

Il n'est pas rare qu'un diagnostic de neurosarcoïdose soit posé après analyse histologique des tissus prélevés dans le cadre d'une intervention chirurgicale d'urgence.

L'indication la plus fréquente d'une intervention chirurgicale est la dérivation du LCR pour gérer l'hydrocéphalie symptomatique chez les patients atteints de méningite granulomateuse chronique. (20)

Le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi immédiatement après la pose de la dérivation pour traiter le processus inflammatoire sous-jacent. L'inflammation due à la NS entraînent souvent l'obstruction de la dérivation, ce qui nécessite de multiples révisions de la dérivation. (44)

3.8.3 Radiothérapie :

Des rapports font état de radiothérapie chez des patients atteints de neurosarcoïdose réfractaire avec une maladie focale de la colonne vertébrale ou une atteinte plus étendue du cerveau.(20)

Cette modalité a également été parfois nécessaire pour les patients atteints d'une maladie aigue mettant en jeu le pronostic vital.

L'immunosuppression est généralement poursuivie pendant la radiothérapie, bien qu'à des doses moins intense.(44)

L'efficacité de cette option est non encore démontrée en l'absence d'essais randomisés. (20)

3.8.4 Traitement non pharmacologique :

Les traitements pharmacologiques de la sarcoïdose peuvent également contribuer à une fatigue et au dysfonctionnement cognitif, directement ou en raison d'effets secondaires tels que la prise de poids. Une approche multidisciplinaire comprenant des stratégies d'adaptation, la réduction du stress, la gestion du poids et l'exercice physique peuvent être bénéfiques pour les patients atteints de sarcoïdose. (47)

La neuro-réhabilitation et l'offre de programmes d'exercices dans la communauté sont bien sur une partie essentielle du traitement, en particulier lorsque le patient récupère ses fonctions neurologiques. Les aides psychologiques et sociales sont des aspects extrêmes importants de la prise en charge. (51)

Les déficiences endocrines doivent être corrigées. L'hypothyroïdie hypothalamique doit être exclue si le patient présente une maladie du SNC au-delà d'un déficit d'un seul nerf. Le dosage du T4 est nécessaire car les dosages sériques du TSH peuvent être normaux ou faibles.

Le déficit en testostérone est souvent cliniquement silencieux et doit être recherché chez les patients présentant des symptômes ou d'autres signes de l'atteinte hypothalamique ou hypophysaire. Le traitement d'un déficit en testostérone par ailleurs occulte peut contribuer à préserver la masse musculaire et osseuse. (44)

3.8.5 Transplantation :

Au stade terminal de la maladie, l'allogreffe des poumons, rein, cœur et foie peut être la dernière chance. En cas d'immunosuppression à long terme par les glucocorticoïdes au-delà de 20 mg/j pendant plus d'un mois avec un facteur immuno-compromettant supplémentaire (maladie immunosuppressive et prédisposante), la prophylaxie contre PNEUMOCYSTIS JIROVECI à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole 160/800 mg trois fois par semaine est recommandée. (6)

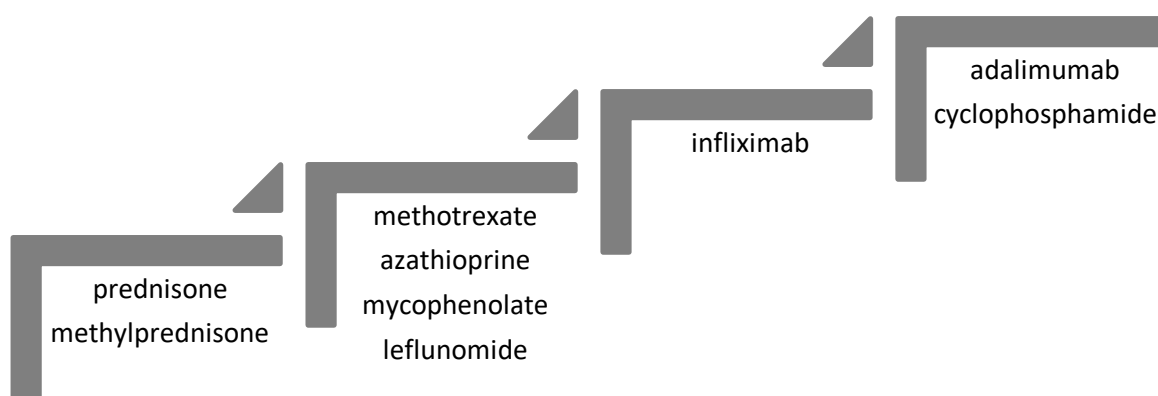


Figure 21.Traitement par étape de la neurosarcoïdose (48)

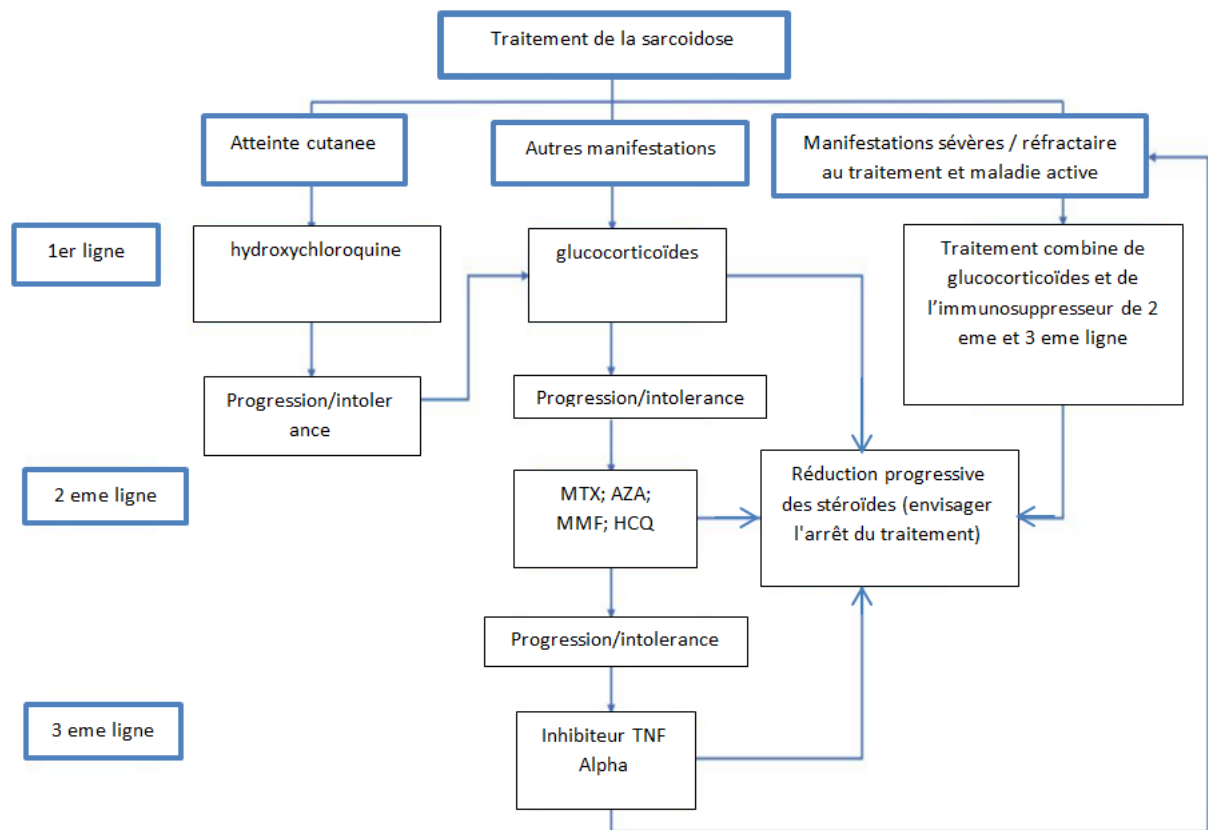


Figure 22.Algorithme du traitement de la sarcoïdose (6)

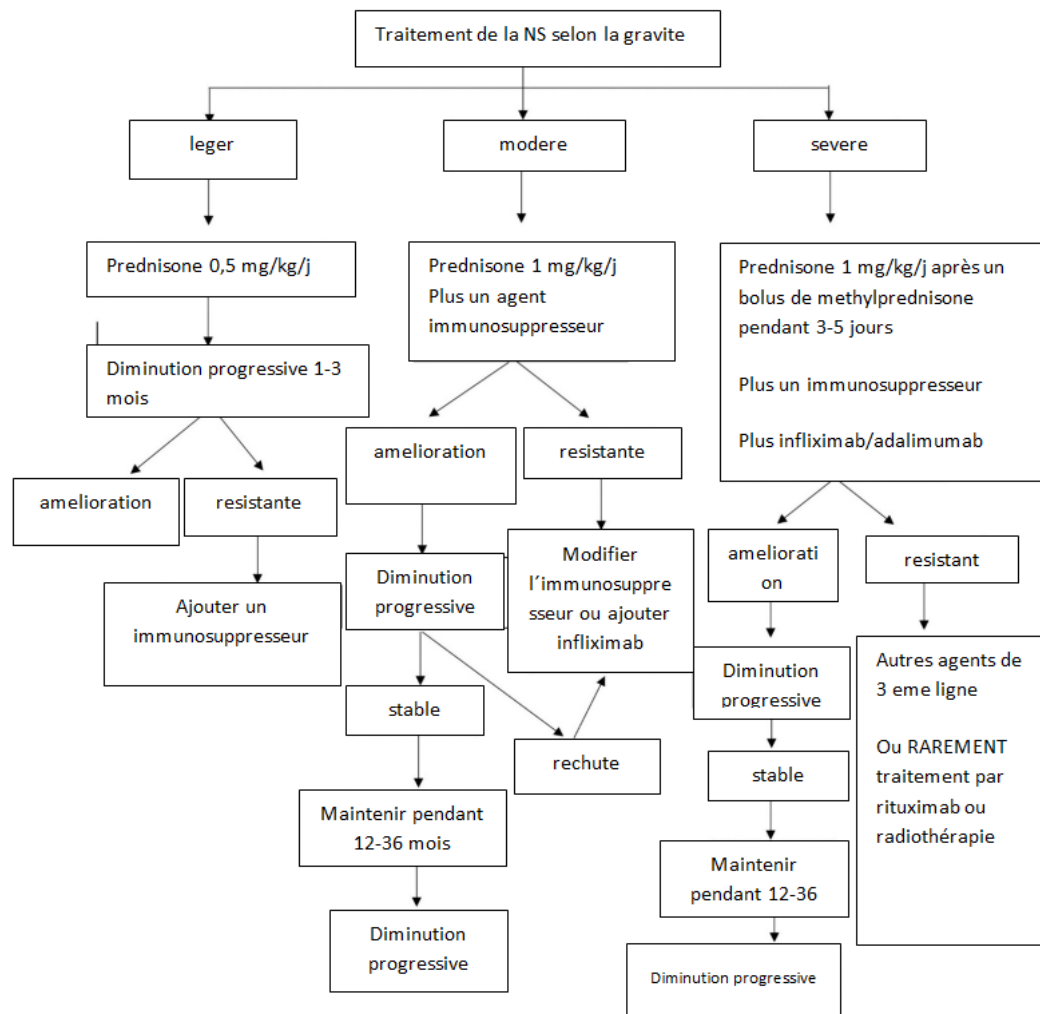


Figure 23.stratégies thérapeutiques pour la NS selon la gravité de la maladie (18)

3.9 Pronostic et surveillance

3.9.1 Surveillance : (51)

L'objectif thérapeutique chez de nombreux patients est une rémission complète, et chez d'autres une suppression de la réponse neuroinflammatoire. Le suivi thérapeutique comprend l'anamnèse, l'examen clinique et généralement l'IRM avec ou sans contraste, qui permet de détecter une aggravation ou une récurrence de la maladie. (8)

Les stéroïdes et les thérapies immunosuppressives nécessitent une surveillance sanguine régulière des globules blancs et des plaquettes, de la fonction hépatique et rénale, et de la glycémie. Ces contrôles sont effectués deux fois par mois pendant les six premières semaines, au fur et à mesure de l'augmentation des doses, puis tous les mois pendant un an. La dose de

l'immunosuppresseur dépend du profil des effets secondaires et des résultats sanguins, il est rare d'induire une lymphopénie sévère et si cela se produit, la dose doit être ajustée.

En cas d'administration prolongée des stéroïdes, il est important de surveiller le déficit en immunoglobulines.

Les patients sous infliximab doivent subir des analyses sanguines à chaque perfusion pour s'assurer que le risque d'infection est faible, ainsi qu'une évaluation des taux sériques et des anticorps toutes les trois doses pendant toute la durée du traitement.

3.9.1.1 Prise en charge de la carence en vitamine D

10% des patients atteints de la sarcoïdose active présentent une sensibilité à la vitamine D ; causée par une régulation extra rénale de la 1,25 vitamine D qui conduit à une augmentation de l'absorption du calcium par l'intestin et une hypercalcémie. Les patients sous traitement ont un faible risque d'hypercalcémie si la vitamine D est administrée en cas de carence en D2 ou D3, mais ceux dont la maladie est apparue récemment peuvent être sensibles. La prescription de suppléments de vitamine D aux patients atteints de sarcoïdose doit être faite avec précaution.

3.9.1.2 Imagerie

Les patients dont l'imagerie est anormale doivent subir des examens répétés, y compris un renforcement du contraste, tous les trois mois jusqu'à ce que les anomalies disparaissent, puis à nouveau à l'arrêt du traitement, afin d'identifier la récurrence de la maladie.

- ➔ Chez un patient présentant des anomalies à l'IRM avec un bon état clinique, la répétition de l'imagerie 2 à 4 mois après le début du traitement est nécessaire. La fréquence de surveillance par IRM peut être ensuite progressivement espacée dans le temps en fonction de la réponse thérapeutique. (8)
- ➔ En l'absence des anomalies à l'IRM ou en cas de changements à l'IRM d'étiologie inconnue, ou en cas de discordance radio-clinique, la fréquence de l'IRM peut être progressivement espacée en fonction de la réponse thérapeutique. (8)

3.9.2 Pronostic

L'atteinte neurologique est associée à une morbi mortalité importante. Le pronostic des patients est de même très différent selon l'atteinte neurologique présentée.

Les paralysies faciales sont habituellement de bon pronostic même si elles peuvent parfois se compliquer de spasmes ou de contractures. Les atteintes parenchymateuses ou médullaires et les neuropathies optiques sont en général plus souvent compliquées de rechutes.(17)

Historiquement, environ 10% des patients meurent des suites directes du processus inflammatoire ou de son traitement ; les stratégies de prise en charge actuelles ont considérablement amélioré le taux de survie des patients. Ces patients à haut risque présentent généralement une maladie parenchymateuse du SNC, ou une hydrocéphalie et sont souvent profondément immunodéprimés en raison du traitement. Les patients atteints de sarcoïdose sont exposés au risque du cancer en particulier le lymphome, en raison de la maladie ou du traitement immunosuppresseur autres que les glucocorticoïdes. (44)

3.9.2.1 Atteinte pulmonaire

Le principal risque évolutif est l'évolution vers des lésions fibrosantes avec :

- développement d'une insuffisance respiratoire chronique avec éventuellement une hypertension pulmonaire (HTP du groupe 5) et une insuffisance cardiaque droite, éléments de mauvais pronostic
- risque d'infection aspergillaire chronique avec hémoptysies.
- principale cause de mortalité par sarcoïdose en occident.

3.9.2.2 Atteinte extra-thoracique

Certaines peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel d'un organe voire le pronostic vital, si elles sont méconnues ou non traitées.

Par exemple :

- Une atteinte oculaire peut se compliquer d'une diminution importante et irréversible de l'acuité visuelle (voire de cécité).
- Une atteinte cardiaque ou neurologique peut engager le pronostic vital.

Certaines localisations sont source de morbidité importante (atteinte hépatique, atteinte cutanée).

3.9.2.3 Facteurs pronostiques

Tableau 4.critères pronostiques de la sarcoïdose (26)

	Défavorables	Favorables
Majeurs	- Début après 40 ans - Chronicité - Stades 3 et 4 radiologiquement - Syndrome obstructif aux EFR - Atteintes neurologiques et cardiaque et osseuse, lupus pernio, uvéite et hypercalcémie chronique, néphrocalcinose.	- Erythème noueux - Forme aiguë - Stade 1 asymptomatique
Mineurs	- Origine afro-caribéenne - Atteinte multiviscérale - Progression rapide	

4 CONCLUSION :

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse systémique de cause inconnue, qui touche souvent les poumons et le système lymphatique.

L'atteinte neurologiques appelée « NEUROSARCOIDOSE » peuvent se présenter sous forme de neuropathies crâniennes et se produire de manière isolée ou associée à d'autres manifestations systémiques.

Ces manifestations se produisent chez environ 5 à 15% des cas, et principalement chez les femmes âgées entre 30 et 40 ans.

Elle peut affecter n'importe quelle partie du système nerveux, d'où une présentation hétérogène. De nombreux symptômes sont non spécifiques et courants dans la population générale.

L'IRM cérébrale et/ou rachidienne, l'analyse du LCR et l'EMG sont des tests couramment utilisés pour l'évaluation initiale de la neurosarcoïdose.

Le diagnostic de la neurosarcoïdose est généralement établi sur la base de la présence d'une sarcoïdose extra-neurologique prouvée par biopsie, la présentation clinique et l'interprétation des tests non invasifs. La biopsie étant souvent peu pratique pour les lésions du SNC.

Le traitement de la neurosarcoïdose est généralement nécessaire car la rémission spontanée est rare. Les glucocorticoïdes sont la pierre angulaire du traitement, et des agents biologiques ou des agents d'épargne stéroïdienne sont souvent nécessaires en cas des atteintes graves.

Cependant on manque encore de données solides pour confirmer l'efficacité de ces médicaments. Des études plus contrôlées sont encore nécessaires pour établir leur efficacité.

5 RESUMES :

TITRE DE LA THESE. Neurosarcoïdose à propos d'un cas et revue de la littérature

AUTEUR. BAKKALI OUMAIMA

INTRODUCTION. La neurosarcoïdose peut être observée chez près de 10% des patients atteints de sarcoïdose. Il est souvent difficile d'établir un diagnostic de la neurosarcoïdose en raison de l'hétérogénéité des présentations cliniques, qui sont parfois non spécifiques, et de l'inaccessibilité de la confirmation tissulaire.

OBJECTIF. Etudier les particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives et les stratégies de traitement d'une étude de cas de neurosarcoïdose en comparaison avec la littérature.

METHODE ET MATERIEL. Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective comportant un cas de neurosarcoïdose suivi au service de médecine interne au CHU de MOHAMED VI de TANGER sur une période de 5 ans allant de septembre 2018 à Aout 2023.

OBSERVATION. Il s'agit d'une patiente âgée de 40 ans, antécédents de cholécystectomie et Appendicectomie en 2018, tuberculose pulmonaire chez le frère en 1998, père suivi pour PARKINSON et notion de tabagisme passif, présente en 2018 une HTIC faite de céphalées en caque de type pulsatile avec vomissements et vertiges aggravées par la diplopie verticale fluctuante avec ptosis de l'œil gauche ;l'évolution a été marquée par des troubles statiques et de la marche, des troubles neurocognitifs et des troubles sphinctériens dont la IRM cérébrale a été en faveur d'une hydrocéphalie, et une PL qui a objectivé une méningite lymphocytaire hyperproteïnorrhée hypoglycorachique ; le diagnostic de **tuberculose méningée** a été retenu et la patiente a bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritoneale et mise sous quadrithérapie antituberculeuse le 05 Novembre 2018.

Devant la non amélioration, une TDM pulmonaire a été en faveur des adénopathies médiastinales sous carénaires dont une biopsie par thoracotomie a révélé un **granulome épithéliaux géoantocellulaire avec nécrose caséuse**.

Donc un traitement médicale a été initié fait de Bolus de méthylprednisolone 1g/j pendant 5 jours relayé par la prednisone 1mg/kg/j soit 60 mg/j associée à un traitement de fond fait de methotrexate sous cutané à la dose de 15 mg/semaine arrêté pour cytolyse hépatique, pour cela elle a été traitée par six bolus mensuels de cyclophosphamide 0.7g/m² de surface corporelle relayé par l'azathioprine 150 mg par jour.

En 2022, la patiente présente une pneumonie légère à Sars-Cov-2.

En 2023, l'évolution a été marquée par un trouble de conscience fébrile dont l'examen clinique trouve une ataxie cérébelleuse, une TDM cérébrale après retrait du drain a objectivé une hydrocéphalie quadri ventriculaire modérée avec signe de résorption transependymaire et une inondation hémorragique de la corne occipitale du ventricule latéral droit avec un trou de trépan frontal et pariétal droit. Et une PL a révélé un liquide xanthochromique avec une hyperproteinorachie et normoglycorachie ainsi une cytologie et bactériologie négative.

La dérivation interne a été retirée à cause de sa malposition, après la reprise de la dérivation, la TDM cérébrale de contrôle était sans anomalie avec sonde de dérivation en place donc la patiente a conservé le protocole thérapeutique antérieure.

CONCLUSION. La neurosarcoidose est une maladie hétérogène rare, et en raison de la morbidité associée à la biopsie de système nerveux central ; le diagnostic dépend de la manière dont le clinicien interprète la probabilité des diagnostics différentiels basés sur les antécédents du patient, les résultats cliniques, les résultats de la neuro-imagerie et les analyses du LCR et du sérum.

MOTS-CLES. Neurosarcoidose, leptoméningite, myélite, hydrocéphalie, IRM, granulome, biothérapie

ABSTRACT

TITLE OF THESIS. Neurosarcoidosis: a case report and review of the literature

AUTHOR. BAKKALI OUMAIMA

INTRODUCTION. Neurosarcoidosis may be observed in up to 10% of patients with sarcoidosis. It is often difficult to establish a diagnosis of neurosarcoidosis because of the heterogeneity of clinical presentations, which are sometimes nonspecific, and the inaccessibility of tissue confirmation.

OBJECTIVE. To study the epidemiological, diagnostic, therapeutic and evolutionary particularities and treatment strategies of a case study of neurosarcoidosis in comparison with the literature.

METHOD AND MATERIAL. This is a descriptive, retrospective study including one case of neurosarcoidosis followed in the internal medicine department at the MOHAMED VI University Hospital of TANGER over a 5-year period from September 2018 to August 2023.

OBSERVATION. This is a 40-year-old patient, history of cholecystectomy and appendectomy in 2018, pulmonary tuberculosis in the brother in 1998, father followed for PARKINSON and notion of passive smoking, presents in 2018 a HTIC made of headache in caque of pulsatile type with vomiting and dizziness aggravated by fluctuating vertical diplopia with ptosis of the left eye ; the evolution was marked by static and gait disorders, neurocognitive disorders and sphincter disorders, for which the brain MRI was in favor of hydrocephalus, and an LP which objectified a lymphocytic meningitis hyperproteinorachia hypoglycorachia; the diagnosis of meningeal tuberculosis was retained and the patient benefited from a ventriculo-peritoneal shunt and put on anti-tuberculosis quadritherapy on November 05, 2018.

In the absence of improvement, a pulmonary CT scan revealed medial subcarinal adenopathies, and a thoracotomy biopsy revealed a giganto-cellular epithelial granuloma with caseous necrosis.

Medical treatment was therefore initiated with boluses of methylprednisolone 1g/d for 5 days, followed by prednisone 1mg/kg/d, i.e. 60 mg/d, combined with background

treatment with subcutaneous methotrexate at a dose of 15 mg/week, which was discontinued due to hepatic cytolysis. She was then treated with six monthly boluses of cyclophosphamide 0.7g/m² body surface area, followed by azathioprine 150 mg daily.

In 2022, the patient developed mild Sars-Cov-2 pneumonia.

In 2023, the evolution was marked by a febrile disorder of consciousness, with clinical examination finding cerebellar ataxia, a cerebral CT scan after drain removal objective moderate quadri ventricular hydrocephalus with sign of transependymal resorption and hemorrhagic flooding of the occipital horn of the right lateral ventricle with a right frontal and parietal trepan hole. And an LP revealed xanthochromic fluid with hyperproteinorachia and normoglycorachia as well as negative cytology and bacteriology.

The internal shunt was removed due to malposition, and after resumption of the shunt, the follow-up cerebral CT scan was without abnormality with the shunt probe in place, so the patient maintained the previous therapeutic protocol.

CONCLUSIONS. Neurosarcoidosis is a rare heterogeneous disease, and because of the morbidity associated with central nervous system biopsy; diagnosis depends on how the clinician interprets the likelihood of differential diagnoses based on patient history, clinical findings, neuroimaging results and CSF and serum analyses.

KEYWORDS. Neurosarcoidosis, leptomeningitis, myelitis, hydrocephalus, MRI, granuloma, biotherapy

ملخص

العنوان: الغزناوية العصبية حول حالة واحدة واستعراض المراجع

المؤلف: أميمة البقالي

المقدمة: يمكن أن تظهر النيوروساركويدوز في حوالي 10% من المرضى المصابين بالساركويدوز. غالبًا ما يكون من الصعب تشخيص النيوروساركويدوز بسبب تنوع العروض السريرية والتي قد تكون أحيانًا غير محددة، وصعوبة التأكيد النسيجي.

الهدف: دراسة السمات الوبائية والتشخيصية والعلاجية والتطورية، واستراتيجيات علاج حالة من النيوروساركويدوز مقارنة مع الأدب الطبي.

الطريقة والمواد: دراسة وصفية رجعية تتضمن حالة من النيوروساركويدوز تمت متابعتها في قسم الطب الباطني في مستشفى محمد السادس في طنجة على مدى فترة 5 سنوات من سبتمبر 2018 إلى أغسطس 2023.

المراقبة: المريضة تبلغ من العمر 40 عامًا، لديها تاريخ من استئصال المرارة وزائدة الدودة في عام 2018، وتاريخ في عام لدى شقيقها للسسل الرئوي في عام 1998، ووالدها يعاني من مرض باركنسون وتعرضت للتدخين غير المباشر 2018، ظهرت أعراض ارتفاع ضغط الدم الداخلي بما في ذلك صداع نبضي مع القيء والدوار مع تفاقم النظر الثنائي الرأسي التقلبي مع انخفاض الجفن في العين اليسرى. شهدت التطورات اضطرابات في الاستقرار والمشي، واضطرابات عصبية إدراكية واضطرابات في العضلات التي أظهرت الرنين المغناطيسي للدماغ وجود توسع في الدماغ، والتحليل اللومفاوي أظهر وجود التهاب ليفي مع زيادة في البروتين وانخفاض في الجلوكوز. تم تشخيص التهاب السحايا السلي وخضعت المريضة لتصريف دماغي إلى التجويف البطني وتم وضعها تحت العلاج الرباعي للسسل في 5 نوفمبر 2018.

أمام عدم التحسن، تشير الصورة بالتصوير بالتصوير المقطعي للصدر إلى وجود عقد لمفاوية تحت الرئوية، وأظهرت فحص النسيج بواسطة الفتح الصدري وجود غدة تمثيلية عملاقة مع تنخر جبلي. بدأت العلاج بجرعات عالية من الميثيل بريدنيزولون (1 جم/يوم لمدة 5 أيام) تم تعويضه بالبريدنيزولون (1 ملغ/كغ/يوم أي 60 ملغ/يوم) بالإضافة إلى العلاج الأساسي بالميتوتريكسات تحت الجلد بجرعة 15 ملغ/أسبوع تم توقيفها بسبب تلف الكبد، لذلك تمت معالجتها بست جرعات شهرية من السيكلوفوسفاميد (0.7 جم/م² سطح الجسم) تم تعويضها بالأزاثيوبرين بجرعة 150 ملغ يوميًا.

في عام 2022، أصيبت المريضة بالتهاب رئوي خفيف بفيروس كورونا المستجد

(SARS-CoV-2).

في عام 2023، كان التطور مميّزًا بفقدان الوعي الحميد مع فحص سريري يكتشف اضطرابًا في التنسيق الحركي، وبعد سحب الأنبوب، أظهرت صورة الرنين المغناطيسي للدماغ وجود توسع في الدماغ وعلامات امتصاص عبر الجدار الجداري مع فيضان دموي في قاع الحجرة الخلفية للبطين الجانبي الأيمن مع ثقب في الجمجمة الجبهية والجدار الباريتالي

الأيمن. أظهرت فحص الليكوسيت المستقيض سائلاً صفراوي اللون مع زيادة في البروتين وتوازن طبيعي للجلوكوز، بالإضافة إلى سيتولوجيا وبكتيريولوجيا سلبية. تم سحب الفتحة الداخلية بسبب موقعها السيء، وبعد إعادة الفتحة، كان الفحص بالرنين المغناطيسي للدماغ بدون تشوهات مع وجود الأنبوب في المكان، لذا استمرت المريضة في البروتوكول العلاجي السابق.

الختام: النيوروساركويدوز هي مرض نادر ومتنوع، ونظرًا للمضاعفات المرتبطة بفحص الأعصاب المركزي، يعتمد التشخيص على كيفية تفسير الطبيب لاحتمالات التشخيص التفصيلية استنادًا إلى تاريخ المريض، والنتائج السريرية، ونتائج التصوير العصبي، وتحاليل السائل النخاعي والدم.

الكلمات الرئيسية: الغرناوية العصبية، الليبتوميننجيت، التهاب النخاع الشوكي، توسع في الدماغ ، التصوير بالرنين المغناطيسي ، الورم الحبيبي، العلاج الحيوي

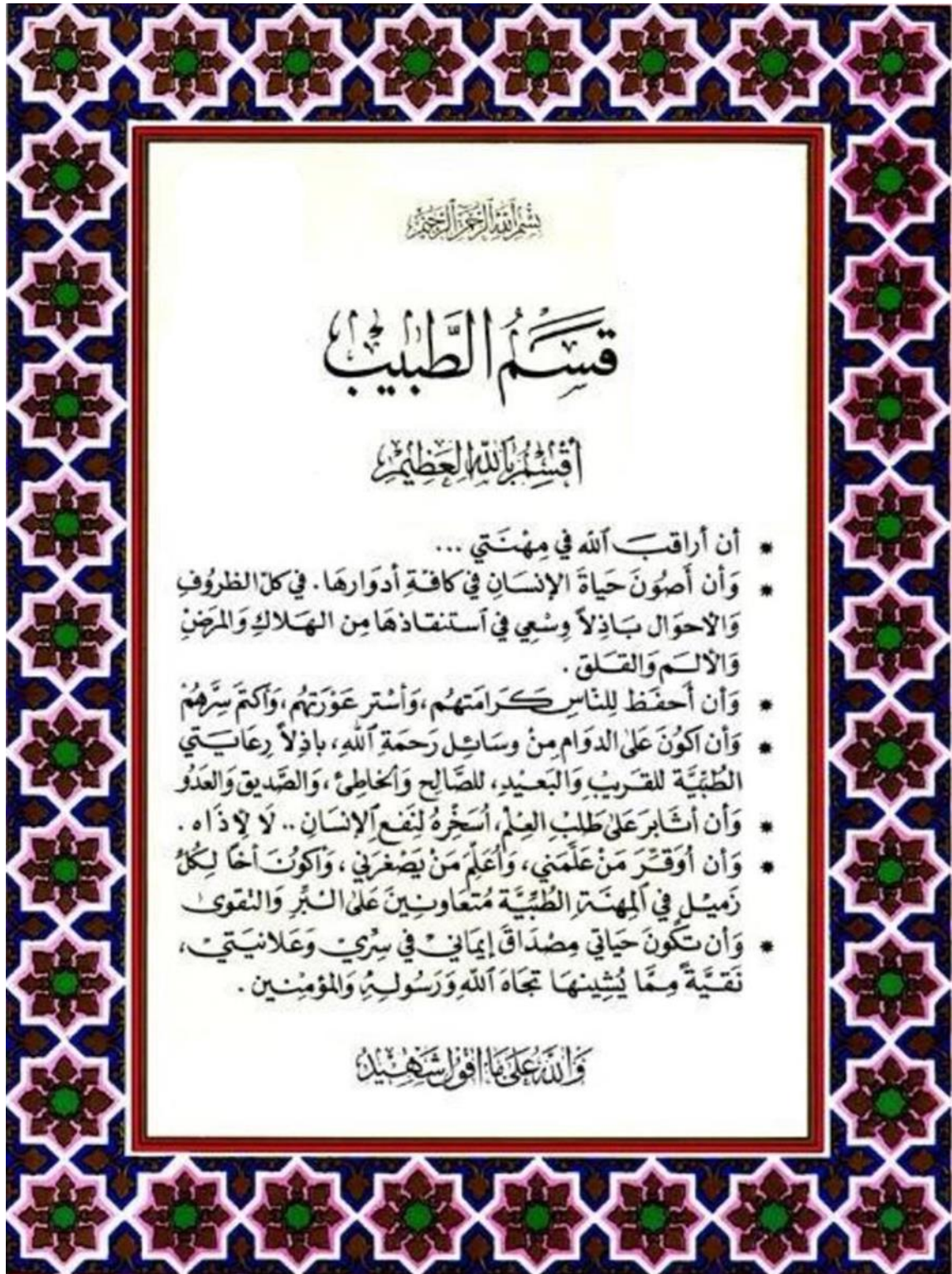
6 BIBLIOGRAPHIE :

1. Maltete PD, Welter PML, Benhamou PY. PRESIDENT DU JURY : MEMBRES DU JURY : . 2019;
2. Børhaug E, Vedeler CA. Neurosarcoidosis - a patient series. Tidsskr Den Nor Legeforening.
3. Mihailovic-Vucinic V, Sharma OP. Atlas of sarcoidosis: pathogenesis, diagnosis, and clinical features. New York: Springer; 2005. 117 p.
4. Sarcoidosis (Rafael Pila Pérez) (z-lib.org).pdf.
5. these rabat 2019.pdf.
6. Franzen DP, Brutsche M, Nilsson J, Böni C, Daccord C, Distler O, et al. Sarcoidosis – a multisystem disease. Swiss Med Wkly. 14 janv 2022;152(0102):w30049-w30049.
7. Salah S, Abad S, Brézin AP, Monnet D. Sarcoïdose. J Fr Ophtalmol. mars 2019;42(3):303-21.
8. Bradshaw MJ, Pawate S, Koth LL, Cho TA, Gelfand JM. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation. nov 2021;8(6):e1084.
9. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: Epidemiology and Prognosis.
10. Affan M, Mahajan A, Rehman T, Kananeh M, Schultz L, Cerghet M. The effect of race on clinical presentation and outcomes in neurosarcoidosis. J Neurol Sci. oct 2020;417:117073.
11. Bart DPA, Zuber JP. J.-P. Zuber F. Spertini A. Leimgruber P.-A. Bart. Rev Médicale Suisse. 2005;
12. these 2022 marrakech.pdf.
13. Chapelon-Abric C. Épidémiologie de la sarcoïdose et ses facteurs de risque génétiques et environnementaux. Rev Médecine Interne. 1 juill 2004;25(7):494-500.
14. Berntsson SG, Elmgren A, Gudjonsson O, Grabowska A, Landtblom AM, Moraes-Fontes MF. A comprehensive diagnostic approach in suspected neurosarcoidosis. Sci Rep. 21 avr 2023;13(1):6539.
15. Chakales PA, Herman MC, Chien LC, Hutto SK. Pachymeningitis in Biopsy-Proven Sarcoidosis: Clinical Course, Radiographic Findings, Response to Treatment, and Long-term Outcomes. Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation. nov 2022;9(6):e200028.
16. Santos A, Desgranges F, Jovanovic M, Anichini A, Kritikos A, Dunet V, et al. Discussing Challenges in Diagnosis of Tuberculous Meningitis and Neurosarcoidosis. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. mai 2022;49(3):445-51.
17. Desbois AC, Shor N, Chapelon C, Maillart E, Touitou V, Cacoub P, et al. Atteinte neurologique de la Sarcoïdose : stratégies diagnostiques et thérapeutiques actuelles. Rev Médecine Interne. mars 2023;44(3):123-32.

18. Ungprasert P, Sukpornchairak P, Moss BP, Ribeiro Neto ML, Culver DA. Neurosarcoidosis: an update on diagnosis and therapy. *Expert Rev Neurother*. 3 août 2022;22(8):695-705.
19. Nolte JYC, Ten Dam L, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical characteristics and outcome of neurosarcoidosis-associated myelitis: A retrospective cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol*. juin 2022;29(6):1763-70.
20. Sarcoidosis (etc.) (z-lib.org).pdf.
21. Jovanović D. Unusual Clinical Course of Neurosarcoidosis Manifested with Acute Hydrocephalus. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2021 [cité 7 mars 2023]; Disponible sur: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=378131
22. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 31 mars 2021;10(4):766.
23. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. oct 2020;41(05):689-99.
24. Sarac E, Erzurum SA, Arif A. An Unusual Presentation of Neurosarcoidosis. *Am J Case Rep* [Internet]. 24 août 2022 [cité 7 mars 2023];23. Disponible sur: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/937125>
25. Bernardinello N, Petrarulo S, Balestro E, Cocconcelli E, Veltkamp M, Spagnolo P. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Diagnostics*. 28 août 2021;11(9):1558.
26. item_211_SARCOIDOSE_2021_ex_item_207.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2020/11/item_211_SARCOIDOSE_2021_ex_item_207.pdf
27. Byg KE, Illes Z, Sejbaek T, Nguyen N, Möller S, Lambertsens KL, et al. A prospective, one-year follow-up study of patients newly diagnosed with neurosarcoidosis. *J Neuroimmunol*. août 2022;369:577913.
28. Chazal T, Costopoulos M, Maillart E, Fleury C, Psimaras D, Legendre P, et al. The cerebrospinal fluid CD 4/ CD 8 ratio and interleukin-6 and -10 levels in neurosarcoidosis: a multicenter, pragmatic, comparative study. *Eur J Neurol*. oct 2019;26(10):1274-80.
29. Ramirez R, Trivieri M, Fayad ZA, Ahmadi A, Narula J, Argulian E. Advanced Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Med*. juill 2019;60(7):892-8.
30. item_207_SARCOIDOSE-d.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_207_SARCOIDOSE-d.pdf
31. Ohana M. Imagerie de la Sarcoidose.
32. Balcha TE, Woldeyohannes AM, Aboye G. Imaging Findings of Concomitant Pulmonary and Central Nervous System Sarcoidosis: A Case Report. 2022;32(3).
33. Hon SA. Hepatic Sarcoidosis: Diagnostic approach and management. 2021;76(6).

34. Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging Manifestations of Neurosarcoidosis. *Am J Roentgenol.* févr 2004;182(2):289-95.
35. Baussart B, Lepeintre JF, Tadié M. Biopsie endoscopique diagnostique d'un cas de neurosarcoïdose. *Neurochirurgie.* sept 2006;52(4):371-5.
36. Bathla G, Watal P, Gupta S, Nagpal P, Mohan S, Moritani T. Cerebrovascular Manifestations of Neurosarcoidosis: An Underrecognized Aspect of the Imaging Spectrum. *Am J Neuroradiol.* juill 2018;39(7):1194-200.
37. Balageas A, Sanguinet F, Lequen L, Delbrel X. Sarcoïdose musculaire : à propos d'un cas avec atteinte des muscles et des fascias et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* 1 nov 2013;34:706-12.
38. Pasche A, Braunschweig R. Utilité clinique du lavage bronchoalvéolaire. *Rev Médicale Suisse.* 2012;
39. Michon-Pasturel U, Hachulla E, Bloget F, Labalette P, Hatron P, Devulder B, et al. Place de la biopsie de glandes salivaires accessoires dans le syndrome de Löfgren et les autres formes de sarcoïdose. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 1996;17(6):452-5.
40. Fournier N, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Streichenberger N, Vukusic S, Marignier R, et al. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of neurosarcoidosis. *Eur Neurol [Internet].* 1 mars 2023 [cité 13 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/529920>
41. Hassan D, Weit N, Patel N. Symptomatic Gastric Sarcoidosis in a Patient with Pulmonary and Neurosarcoidosis: A Case Report. *Am J Case Rep [Internet].* 3 oct 2022 [cité 21 mars 2023];23. Disponible sur: <https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/936578>
42. Kumar M, Herrera JL. Sarcoidosis and the Liver. *Clin Liver Dis.* mai 2019;23(2):331-43.
43. Stehlé T, Boffa JJ, Lang P, Desvaux D, Sahali D, Audard V. Atteintes rénales de la sarcoïdose. *Rev Médecine Interne.* sept 2013;34(9):538-44.
44. Neurologic sarcoidosis - UpToDate.pdf.
45. Jovanović D. Unusual Clinical Course of Neurosarcoidosis Manifested with Acute Hydrocephalus. *Acta Clin Croat [Internet].* 2021 [cité 21 juin 2023]; Disponible sur: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=378131
46. Kidd DP. Neurosarcoidosis: clinical manifestations, investigation and treatment. *Pract Neurol.* mai 2020;20(3):199-212.
47. Voortman M, Stern BJ, Saketkoo LA, Drent M. The Burden of Neurosarcoidosis: Essential Approaches to Early Diagnosis and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2020;41(05):641-51.
48. Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Curr Opin Neurol.* juin 2019;32(3):475-83.

49. Arun T, Palace J. Effects of immunotherapies and clinical outcomes in neurosarcoidosis: a retrospective cohort study. *J Neurol.* juill 2021;268(7):2466-72.
50. Sellarés J, Francesqui J, Llabres M, Hernandez-Gonzalez F, Baughman RP. Current treatment of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* sept 2020;26(5):591-7.
51. Kidd DP. Management of neurosarcoidosis. *J Neuroimmunol.* nov 2022;372:577958.



أطروحة رقم : TM31

سنة 2023

الغرناوية العصبية حول حالة واحدة واستعراض المراجع

أطروحة قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023/12/01

من طرف

السيدة اميمة البقالي

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الرئيسية: الغرناوية العصبية، الليبتوميننجيت، التهاب النخاع الشوكي، توسع في الدماغ ، التصوير بالرنين المغناطيسي ، الورم الحبيبي، العلاج الحيوي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس لجنة التحكيم

السيد رشيد بلفقيه

أستاذ في علم الأعصاب

مديرة الأطروحة

السيدة مريم بورقية

أستاذة في الطب الباطني

عضوة

السيدة سناء حمي

استاذة في امراض الرئة

عضوة

السيدة سناء الرشيد العلوي

استاذة في علم الاشعة