



HAL
open science

Granulomatoses épithélioïdes du système nerveux central: série de 14 cas et revue de la littérature

Axel Chaminade

► **To cite this version:**

Axel Chaminade. Granulomatoses épithélioïdes du système nerveux central: série de 14 cas et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01061340

HAL Id: dumas-01061340

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01061340>

Submitted on 5 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Bordeaux Segalen
U.F.R. des sciences médicales

Année 2014

Thèse n° 3021

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE
D.E.S. de Médecine interne

Présentée et soutenue publiquement
le 23 avril 2014

par Axel CHAMINADE
né le 10 août 1981 à Antibes (06)

**GRANULOMATOSES ÉPITHÉLIOÏDES
DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**
Série de 14 cas et revue de la littérature

Directeur de thèse

M. le Professeur Jean-François Viallard

Jury

M. le Professeur Jean-Luc Pellegrin	Président
Mme. le Professeur Anne Vital	Juge
M le Professeur Igor Sibon	Juge
M le Professeur Hugues Loiseau	Juge
M le Professeur Wassilios Meissner	Juge
M le Professeur Jean-François Viallard	Juge

Rapporteur

M le Professeur Wassilios Meissner

Remerciements

**Monsieur le Professeur Pellegrin,
Professeur des Universités,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service au Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux
Doyen de l'UFR des sciences médicales, Bordeaux**

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de présider cette thèse.

Un semestre d'internat passé dans votre service m'a permis de découvrir et de mesurer votre savoir, votre sens critique et vos qualités humaines.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon admiration.

**Madame le Professeur Vital,
Professeur des Universités,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service au Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux**

Nous vous remercions chaleureusement pour le soutien et l'aide que vous nous avez apporté au cours de l'ensemble de ce travail.

Votre expertise et votre disponibilité ont été indispensables à sa réalisation.

**Monsieur le Professeur Loiseau,
Professeur des Universités,
Médecin des Hôpitaux,
Chef de service au Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux**

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Sibon,
Professeur des Universités,
Médecin des Hôpitaux,**

Nous vous remercions de l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté de faire parti de ce jury de thèse.

Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

**Monsieur le Professeur Viallard,
Professeur des Universités,
Médecin des Hôpitaux,**

En acceptant de diriger ce projet de thèse vous m'avez témoigné votre confiance, et j'espère sincèrement que ce résultat sera jugé suffisamment digne de celle-ci.

J'ai eu grand plaisir à mener ce travail avec vous et je vous remercie vivement pour tous les conseils que vous m'avez prodigué.

Trouvez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

**Monsieur le Professeur Meissner
Professeur des Universités,
Médecin des Hôpitaux,**

Vous avez accepté d'être le rapporteur de ce travail et nous vous en sommes très vivement reconnaissants.

Je tiens par ailleurs particulièrement à remercier M le Professeur Brochet, M le Professeur Liguouro, Mme le Professeur Longy-Boursier, M le Professeur Mercier, M le Professeur Morlat et M le Professeur Bonnet qui m'ont permis d'inclure leurs patients dans mon étude, ainsi que M le Professeur Dousset et le Mlle le Docteur Durieux pour leur contribution à la relecture des imageries de notre série de cas.

Je remercie également l'ensemble des médecins qui m'ont transmis leur savoir-faire et leur savoir-être au cours de mon internat, et notamment Mme le Professeur Dautre, Mme le Professeur Beylot-Barry, Mme le Professeur Rainfray, Mme le Professeur Salles, M le Professeur Kantor, M le Professeur Bonnefoi, Mme le Docteur Lazaro, Mme le Dr Greib, Mme le Dr Pham-Ledard, M le Dr Fauconneau, M le Dr Cogrel, Mme le Dr Pinganaud, M le Dr Bui, M le Dr Roubaud, M le Dr Italiano, M le Dr Desroches, Mme Le Dr Houede, M le Dr Duffau, Mme le Dr Zunic et M le Dr Winer.

Enfin, pour leur encouragements et leur aide au cours de ces 11 années d'étude de médecine, je remercie l'ensemble de ma famille. Sans leur soutien, matériel et moral, ce parcours n'aurait pas été réalisable.

Résumé en français :

Les granulomatoses épithélioïdes du système nerveux central (SNC) forment un ensemble de pathologies mal connues. En effet, leurs étiologies, leurs présentations clinique et radiologique, n'avaient, à notre connaissance, jamais fait l'objet d'une présentation synthétique. Il n'a jamais été proposé de conduite à tenir face à la découverte d'une granulomatose du SNC.

Nous rapportons 14 cas, pris en charge au Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, dans le cadre d'une étude rétrospective et descriptive sur une période de 11 ans. Cette étude est accompagnée de la présentation de 3 séries de granulomatoses du SNC publiées antérieurement, et d'une revue des différentes étiologies de granulomatose épithélioïde du SNC rapportées dans la littérature, notamment dans des cas isolés.

Dans notre série, un diagnostic étiologique a pu être retenu chez 13 patients : sarcoïdose dans 7 cas, tuberculose dans 3 cas, cryptococcose dans 2 cas et aspergillose dans 1 cas. Ce diagnostic étiologique était considéré comme certain, par identification formelle d'un agent pathogène au sein des granulomes, uniquement dans les 2 cas de cryptococcose, et était considéré comme probable dans les 11 autres cas. Chez 1 patient aucun diagnostic étiologique n'a pu être retenu. Le terrain, la présentation clinique et radiologique de ces cas était polymorphe.

Des caractéristiques semblent toutefois se dégager de la comparaison de notre série aux séries antérieures : coexistence fréquente de plusieurs symptômes au diagnostic (50 à 80% des cas), incluant le plus souvent une épilepsie (15 à 54,5%), des céphalées (29 à 31%), une atteinte des nerfs crâniens (7 à 75%) ou des troubles des fonctions supérieures (23 à 50%). Les anomalies radiologiques les plus fréquemment rapportées sont à type : de masses (36 à 43,5%), d'hydrocéphalie (14 à 58%), d'anomalies de signal à l'IRM (29 à 42%) et d'épaississement ou de réhaussement méningés (42 à 57%). Différents types d'anomalies radiologiques sont fréquemment associés chez un même patient (50 à 70%). Anatomiquement, les structures du SNC les plus souvent atteintes par l'inflammation granulomateuse sont : les méninges (50 à 64%), le parenchyme cérébral (9 à 43%) et la moelle spinale (14 à 45%).

Les deux étiologies les plus fréquentes de granulomatoses épithélioïdes du SNC dans les pays développés semblent être la sarcoïdose et la tuberculose. Les autres étiologies principales sont des parasitoses (notamment la neurocysticercose et la schistosomiase), des mycoses profondes (survenant le plus souvent sur un terrain d'immunodépression), la granulomatose de Wegener

et le déficit immunitaire commun variable.

Nous proposons une classification des granulomatoses épithélioïdes du SNC sur la base des structures anatomiques atteintes et une conduite à tenir étiologique face à la mise en évidence de ces entités. Cette orientation étiologique est fondée en premier lieu sur l'analyse du prélèvement ayant permis le diagnostic initial, puis sur les données de l'anamnèse et de l'examen clinique. Dans la plupart des cas, ces étapes doivent être complétées par la réalisation d'examens complémentaires orientés, à la fois à visée de diagnostic étiologique, mais aussi en vue de rechercher d'autres localisations d'une éventuelle granulomatose systémique . Dans les cas où aucune orientation étiologique formelle ne peut être retenue à l'issue de ces étapes, un traitement d'épreuve basé en première intention sur la corticothérapie ou sur un traitement antituberculeux doit être proposé. En nous basant sur nos résultats, nous présentons des critères pouvant permettre d'orienter ce choix.

Une description plus précise des lésions observés dans les cas rapportés de granulomatoses du SNC et de nouvelles études, comportant de plus larges effectifs, sont nécessaires à la meilleure compréhension de ces pathologies.

Titre en anglais :

Epithelioid granulomatosis of the central nervous system : report of 14 cases and review of the literature.

Résumé en anglais :

Epithelioid granulomatosis of the central nervous system (CNS) form a group of poorly understood diseases. Their etiologies, clinical and radiological presentations have, to our knowledge, never been the subject of a review. A way to manage the discovery of CNS granulomatosis has never been proposed.

We report 14 cases, seen at the university hospital of Bordeaux, in a retrospective and descriptive study over a period of 11 years. This study is accompanied by the presentation of 3 previously reported series of granulomatosis of the CNS, and a review of the various etiologies of epithelioid granulomatosis of the SNC reported in the literature, particularly as isolated cases.

In our serie, an etiologic diagnosis was retained in 13 patients : 7 cases in sarcoidosis, 3 cases of tuberculosis, 2 cases of cryptococcosis and 1 case of aspergillosis. The etiologic diagnosis was considered certain, as it was based on an unambiguous identification of a pathogen within granulomas, only in the 2 cases of cryptococcosis, and was considered probable in the 11 other cases. In 1 patient no etiologic diagnosis could be retained. The epidemiological characteristics, the clinical and radiological presentation of these cases were protean.

However, some facts seem to emerge as our serie is compared to previous series: frequent coexistence of several symptoms at diagnosis (50-80% of cases), including mostly epilepsy (15-54.5%), headache (29-31%), cranial nerve impairment (7-75 %) or higher cognitive functions disorders (23-50 %). Most frequently reported radiological abnormalities are: mass (36-43.5%), hydrocephalus (14-58 %), abnormal signal on MRI (29-42 %) and thickening or enhancement of the meninges (42-57%). Different types of radiological abnormalities are frequently associated in the same patient (50-70%). Anatomically, the CNS structures most commonly affected by granulomatous inflammation are: the meninges (50-64%), the brain parenchyma (9-43 %) and the spinal cord (14-45 %).

The two most common etiologies of epithelioid granulomatosis of the CNS in developed countries seem to be sarcoidosis and tuberculosis. The other main causes are parasitic diseases (mostly neurocysticercosis and schistosomiasis), systemic mycosis (usually occurring in immunodepressed patients), Wegener's granulomatosis and common variable immunodeficiency.

We propose a classification of epithelioid granulomatosis of the CNS, based on the anatomical structures involved, and a way to manage the discovery of these entities. The etiological orientation is based primarily on the analysis of the sample that allowed the initial diagnosis, and on the data provided by patient's history and clinical examination. In most cases, these steps must be completed by performing additional tests in order to both search direct etiological orientation and other locations of a possible systemic granulomatosis. In cases where no formal etiological orientation can be retained after these steps, a treatment based on corticosteroids or antituberculosis drugs should be considered. Based on our results, we propose criterias which could help to guide this choice.

A more detailed description of the lesions observed in the reported cases of granulomatosis of CNS and further studies are needed for better understanding of these diseases.

Mots-clés en français :

Granulomatoses, Granulome, Granulomatoses épithélioïdes, Système nerveux central, Cerveau, Méninges, Moelle spinale

Mot-clés en anglais :

Granulomatosis, Granulomatous, Granuloma, Epithelioid granulomatosis, Epithelioid granulomatous diseases, Central nervous system, Brain, Meninges, Spinal cord

Discipline :

Médecine interne

Table des matières :

INTRODUCTION.....	11
ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	12
I\ Définition des granulomatoses.....	12
II\ Éléments de physiopathologie des granulomatoses.....	15
III\ Les granulomatoses hors SNC.....	17
A\ Généralités.....	17
B\ Granulomatoses pulmonaires.....	18
C\ Granulomatoses hépatiques.....	20
D\ Granulomatoses rénales.....	21
E\ Granulomatoses mammaires.....	21
F\ Problématique des étiologies de granulomatoses.....	22
IV\ Les granulomatoses du SNC.....	22
V\ Problématique des vascularites granulomateuses du SNC.....	23
V\ Objectifs de notre travail.....	24
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	25
I\ Critères d'inclusion et d'exclusion, méthodologie de la recherche de cas.....	25
A\ Méthodologie de la recherche dans les dossiers du CHU basée sur le codage PMSI et des actes.....	26
B\ Méthodologie de la recherche dans les archives du service d'anatomopathologie par l'intermédiaire du système de code Adicap.....	27
II\ Données recueillies.....	28
III\ Méthodologie des revues de la littérature.....	29
RÉSULTATS.....	31
I\ Description d'une série de 14 cas de granulomatose épithélioïde du SNC.....	31
A\ Caractéristiques cliniques des patients.....	32
B\ Mode de découverte et de diagnostic des lésions de granulomatose du SNC.....	35
C\ Caractéristiques radio-pathologiques des patients.....	36
1\ Anomalies à l'imagerie.....	36
2\ Histologie.....	43
D\ Caractéristiques biologiques au diagnostic.....	47
E\ IDR et Quantiferon ^o	48
F\ Caractéristiques du LCR.....	48
G\ Mise en culture de la biopsie du SNC.....	49
H\ Caractéristiques du LBA.....	49
I\ Recherche de granulomatose systémique au diagnostic.....	50
1\ Bilan d'extension réalisé.....	50
2\ Autres localisations granulomateuses.....	50
J\ Diagnostics étiologiques, degré de certitude, arguments diagnostiques.....	51
K\ Traitements entrepris, réponse thérapeutique, suivi.....	54
1\ Traitements et réponse thérapeutique.....	54
2\ Patients traités par corticothérapie au long cours.....	58
3\ Suivi au long cours.....	58
II\ Revue de la littérature : séries antérieures de granulomatoses du SNC.....	60
A\ Série de granulomatoses du SNC de Zajicek et al.....	63
B\ Série de granulomatoses du SNC de Thomas et al.....	65
C\ Série de granulomatoses du SNC de Joseph et al.....	69

III\ Revue de la littérature : étiologies des granulomatoses épithélioïdes du SNC.....	71
A\ Sarcoïdose.....	71
B\ Étiologies infectieuses.....	78
1\ Tuberculose.....	78
2\ Autres infections mycobactériennes.....	82
3\ Parasitoses.....	83
4\ Mycoses.....	89
5\ Infections bactériennes.....	99
6\ Viroses.....	101
B\ Pathologies tumorales.....	102
1\ Pathologies malignes.....	102
2\ Tumeurs bénignes.....	105
C\ Pathologies dysimmunitaires.....	106
D\ Autres étiologies.....	109
E\ Granulomatoses épithélioïdes du SNC chez l'enfant.....	111
DISCUSSION.....	113
I\ Épidémiologie des granulomatoses épithélioïdes du SNC.....	113
II\ Terrain des granulomatoses épithélioïdes du SNC.....	113
III\ Présentation clinique des granulomatoses épithélioïdes du SNC.....	114
IV\ Aspects radiologiques des granulomatoses épithélioïdes du SNC.....	115
V\ Localisation histologique des granulomatoses épithélioïdes du SNC.....	116
VI\ Proposition de classification anatomo-radiologique des granulomatoses du SNC.....	117
VII\ Étiologies des granulomatoses épithélioïdes du SNC.....	119
VIII\ Proposition de conduite à tenir face à une granulomatose du SNC.....	120
CONCLUSION.....	129
Annexe 1. Détail des données recueillies pour chaque cas.....	130
Annexe 2. Échelle de handicap modifié d'Oxford (Modified Oxford Handicap Scale) . .	134
Bibliographie :	135

INTRODUCTION

Au cours de la dernière décennie, le Service de Médecine interne / Maladies infectieuses a été amené à prendre en charge plusieurs cas de granulomatose épithélioïde du système nerveux central (SNC), adressés par le service de Neurochirurgie du Professeur Loiseau.

La survenue de signes cliniques neurologiques avait conduit à la réalisation d'une imagerie du SNC, mettant en évidence des anomalies faisant évoquer une néoplasie intracrânienne.

Du fait de la mise en évidence, inattendue, de lésions de granulomatose épithélioïde à l'examen histologique du prélèvement biopsique, les patients nous ont été adressés pour réalisation d'un bilan étiologique et prise en charge thérapeutique.

À l'issue d'une première recherche bibliographique sur les granulomatoses du SNC, nous avons constaté :

- L'absence de publication de synthèse concernant leurs étiologies, ainsi que leur présentation clinique et radiologique
- L'absence de conduite à tenir existante face à la découverte de ces pathologies

Nous avons donc entrepris de réaliser une étude sur ce thème, dans le cadre d'un travail de thèse, en vue de combler ces lacunes.

Ce travail se propose de colliger les cas de granulomatose épithélioïde du SNC survenus au CHU de Bordeaux au cours des 11 dernières années, de faire une revue exhaustive de la littérature sur des cas identiques et de proposer une conduite à tenir face à la découverte de granulomes épithélioïdes du SNC.

ÉTAT DES CONNAISSANCES

I \ Définition des granulomatoses

Il existe peu d'articles de référence concernant la définition des granulomatoses. Celle-ci est histologique et correspond à la mise en évidence d'un type d'inflammation spécifique lors de l'examen anatomopathologique des tissus atteints, caractérisé morphologiquement par la présence de granulomes : formations cellulaires d'architecture focale, compacte et organisée, composés de cellules inflammatoires.

Les descriptions histologiques rapportent une variabilité des types de cellules inflammatoires pouvant être présentes au sein d'un granulome :

- Macrophages et leurs dérivés (cellules épithélioïdes, cellules géantes plurinucléées)
- Lymphocytes ou plasmocytes
- Polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles

Selon les cas, plusieurs types de cellules inflammatoires peuvent coexister au sein du même granulome, dans des proportions variables.

Toutefois, à ce jour, trois questions demeurent controversées :

- Un granulome peut-il, par définition, être formé de toute combinaison de cellules inflammatoires ?
- Une granulomatose est-elle définie par la présence de tout type de granulome dans un tissu ?
- La composition cellulaire d'un granulome est-elle spécifique de certaines étiologies particulières de granulomatose ?

Ainsi, pour Adams et al. (1976) un granulome doit, par définition, inclure des macrophages, mais pas nécessairement des cellules épithélioïdes¹. Cette définition exclut ainsi des granulomes les formations focales, compactes et organisées composées purement de lympho-plasmocytes ou de polynucléaires.

Williams et al. (1983) notent qu'une distinction entre granulome « à corps étranger » et « épithélioïde », basée sur la présence ou non de cellules épithélioïdes, est fréquemment réalisée par les pathologistes, mais acceptent les deux définitions comme d'authentiques granulomes².

Mukhopadhyay et al. (2010) limitent la définition du granulome aux agrégations compactes d'histiocytes, et les granulomatoses à l'ensemble des pathologies où de tels granulomes sont identifiés³.

À titre d'exemple et dans le cas particulier des granulomes hépatiques, quatre types ont ainsi pu être décrits⁴ :

- Granulome à corps étranger (comportant des inclusions de matériaux étrangers tels que le silicone ou des huiles minérales)
- Lipogranulome (vacuole de triglycérides entourée d'histiocytes et de macrophages)
- Granulome épithélioïde (avec présence possible de cellules géantes)
- Granulome lymphohistiocytaire (formé de macrophages et de plasmocytes sans cellules épithélioïdes)

Toutefois la pertinence de cette distinction a pu être critiquée sur l'argument d'une faible spécificité de ces différents aspects⁵.

Il est à noter que le granulome épithélioïde a pu être qualifié de « sarcoïdique » (*sarcoid-like*), en référence au granulome typique, épithélioïde et giganto-cellulaire retrouvé dans la sarcoïdose, notamment lorsqu'il ne contient aucune nécrose, comme c'est classiquement le cas dans le granulome tuberculeux.

En l'absence de consensus international sur ces questions, la définition des granulomes et granulomatoses « authentiques » demeure floue et source de controverses d'une publication à l'autre.

Ainsi, la granulomatose lymphomatoïde, une lymphoprolifération maligne B rare, dont l'appellation est liée à la présence inconstante de granulomes formés de cellules mononucléées non épithélioïdes dans les tissus atteints, n'a pas été reconnue comme une « véritable » granulomatose dans la synthèse que le Dr Colby de la Mayo Clinic a consacré en 2012 à l'histologie de cette entité⁶.

L'enjeu de cette controverse repose en pratique sur la valeur d'orientation diagnostique de la mise en évidence d'une granulomatose.

La réaction inflammatoire granulomateuse est en effet considérée comme spécifique, comparativement aux autres types d'inflammations, dans la mesure où sa mise en évidence par le pathologiste permet une orientation vers des étiologies particulières, contrairement aux autres formes d'inflammation, aspécifiques.

Or, s'il est communément admis que la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires dans un tissu est très évocatrice d'un nombre limité d'étiologies, dont la

sarcoïdose et la tuberculose sont les exemples les plus typiques dans les pays développés, cette spécificité peut être considérée comme plus incertaine concernant les autres formes de granulomes.

Dans cette optique, ne pas limiter la définition des granulomatoses aux granulomes épithélioïdes a ainsi pu être qualifié de « déraisonnable » par certains auteurs⁷.

Danila et al., dans leur étude récente consacrée à la valeur d'orientation diagnostique des caractéristiques histologiques de granulomes bronchiques, ne retiennent l'appellation de « granulome » qu'à la condition que des cellules épithélioïdes soient observées⁸.

Une fois encore, en l'absence de consensus international sur ce sujet, il paraît surtout essentiel de préciser les définitions utilisées dans chaque travail entrepris sur le thème des granulomatoses. De nombreuses publications utilisent en effet indifféremment, et sans les définir sur le plan histologique, les qualifications de « granulomatose », « réaction granulomateuse », « infiltration granulomateuse », « tissu de granulation », « réaction sarcoïdique », ce qui rend ces différents travaux difficiles à comparer et à colliger.

Les définitions adoptées dans notre travail sont ainsi les suivantes :

- Granulomes : formations cellulaires d'architecture focale, compacte et organisée, composées, au moins partiellement, de macrophages ou de leurs dérivés (incluant les cellules épithélioïdes ou les cellules géantes plurinucléées)
- Granulome épithélioïde : formations cellulaires d'architecture focale, compacte et organisée, composées, au moins partiellement, de cellules épithélioïdes
- Granulomatoses : pathologies caractérisées par la présence dans le tissu atteint de tout type de granulomes
- Granulomatoses épithélioïdes : pathologies caractérisées par la présence dans le tissu atteint de granulomes épithélioïdes

Notre étude portera, quant à elle, uniquement sur les granulomatoses épithélioïdes car nous espérons que ce choix pourra être jugé pertinent à la fois :

- Par les auteurs n'acceptant pas les autres définitions de granulomatoses
- Par les auteurs acceptant une définition plus large de ce concept, mais considérant que le type de cellules inflammatoires présent dans un granulome fournit une orientation étiologique importante
- Par les cliniciens et pathologistes confrontés au problème nosologique complexe posé par la mise en évidence d'une granulomatose épithélioïde, notamment de part les difficultés liées au diagnostic de sarcoïdose, et plus particulièrement dans sa forme localisée au SNC

III Éléments de physiopathologie des granulomatoses

Là encore, il existe peu de publications sur le thème de la physiopathologie des granulomatoses.

La formation des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires a toutefois fait l'objet de quelques descriptions¹, et est considérée comme étant initiée par l'activation de macrophages dans un tissu, amenant à la constitution d'un infiltrat inflammatoire formé de monocytes phagocytaires.

Cet infiltrat ne présente pas d'architecture particulière et peut évoluer de trois façons :

- Se disperser
- Persister sous forme d'infiltrat
- S'organiser en granulomes, initialement formés de macrophages sans cellules épithélioïdes (in vitro en 3 à 10 jours)

Ces granulomes macrophagiques peuvent ensuite, selon les cas, évoluer en granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaire (in vitro en 4 à 22 jours).

Les cellules épithélioïdes sont des cellules mononucléées de grande taille et de limites indistinctes, produit de l'activation des macrophages, dont l'aspect rappelle celui des cellules épithéliales. Elles n'ont plus de capacité de phagocytose, mais possèdent une importante activité sécrétoire extra-cellulaire de cytokines et d'enzymes (dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Les cellules géantes plurinucléées sont formées par la fusion de plusieurs macrophages et leur fonction demeure mal connue. Une distinction morphologique historique entre cellules géantes de « type Langhans » et de « type corps étranger » a pu être proposée, mais est actuellement abandonnée², compte tenu de l'absence :

- de caractéristiques fonctionnelles distinctes
- d'implication pour l'orientation étiologique des granulomes

On suppose que la formation d'un granulome épithélioïde résulte d'interactions complexes, mettant en jeu la réponse immunitaire à médiation cellulaire Th1 et une hyperactivation cellulaire B⁹.

Il a été fait l'hypothèse qu'elle pouvait être déclenchée par deux mécanismes, éventuellement associés^{1,10} :

- le contact avec un antigène spécifique
- une réaction d'hypersensibilité retardée

La persistance du granulome, par renouvellement continu des cellules qui le compose, serait ainsi conditionnée soit par persistance de l'agent ayant déclenché l'activation macrophagique, soit par celle de la réaction d'hypersensibilité. Ces mécanismes demeurent toutefois mal compris.

Ainsi, à titre d'exemple, il demeure difficile d'expliquer pourquoi certains patients présentant un déficit immunitaire commun variable (DICV), caractérisé par un déficit de la réponse immunitaire B, peuvent présenter une complication de ce syndrome à type d'atteintes granulomateuses épithélioïdes.

En effet, ce phénomène n'a jamais pu être relié à un contact avec des antigènes d'agents infectieux chez ces patients présentant pourtant des infections à répétitions, chez qui l'hypothèse d'une hyperactivation cellulaire B paraît par ailleurs peu probable.

Quelques auteurs ont toutefois postulé que les dysfonctionnements lymphocytaires existants chez les patients atteints de DICV pourraient favoriser la survenue des granulomes par le biais de plusieurs mécanismes¹⁰ :

- Diminution des lymphocytes B mémoires « switchés »
- Activation des lymphocytes T CD8
- Diminution des lymphocytes T CD4
- Anomalie de la réponse lymphocytaire T

III Les granulomatoses hors SNC

A Généralités

Lorsque l'étude histologique ne permet pas de mettre en évidence d'agent pathogène avec certitude, la découverte d'une granulomatose confronte souvent le clinicien à une situation difficile.

En effet, à la variété des étiologies à considérer (infectieuses, toxiques, auto-immunes, néoplasiques...), dont les traitements sont spécifiques, s'ajoute le problème diagnostique lié à la sarcoïdose, cause fréquente de granulomatose, pouvant intéresser tous les organes, mais dont le diagnostic demeure basé sur un faisceau d'arguments.

Les granulomatoses peuvent intéresser tous les organes, mais il est notable que les étiologies à considérer sont distinctes, en type et en fréquence, selon l'organe atteint.

Afin d'illustrer cette diversité nous présenterons, à titre d'exemple, les cas des granulomatoses pulmonaires, hépatiques, rénales et mammaires.

B\ Granulomatoses pulmonaires

Les granulomatoses pulmonaires comportent un grand nombre d'étiologies, notamment lorsque leur définition histologique n'est pas limitée aux granulomatoses épithélioïdes (Tableau 1).

Tableau 1 – Étiologies des granulomatoses pulmonaires, non limitées aux granulomatoses épithélioïdes (adapté de Mukhopadhyay et al.³, granulomatoses définies par la présence d'agrégats d'histocytes)

Granulomatoses pulmonaires d'étiologies infectieuses

Tuberculose

Mycobactéries atypiques

Histoplasmosse

Cryptococcose

Coccidioïdomycose

Blastomycose

Pneumocystose

Aspergillose

Dirofilaria

Granulomatoses pulmonaires d'étiologies non infectieuses

Sarcoïdose

Béryllose chronique

Pneumopathies d'hypersensibilités

Poumon du jacouzzi (Hot tub lung)

Pneumopathie interstitielle lymphoïde

Maladie de Wegener

Syndrome de Churg et Strauss

Pneumopathie d'aspiration

Granulomatose au talc (Talc granulomatosis)

Poumon rhumatoïde

Granulomatose bronchocentrique

Dans la série de 105 cas de granulomatoses épithélioïdes broncho-pulmonaires rapportée par Danila et al., les étiologies mises en évidence et leur fréquence ont été distinguées en fonction du caractère nécrotique ou non des granulomes⁸ (Tableau 2).

Tableau 2 – Étiologies d'une série de 105 granulomatoses épithélioïdes broncho-pulmonaires (adapté de Danila et al.⁸)

<u>Granulomatoses broncho-pulmonaires épithélioïdes sans nécrose</u>
Sarcoïdose (68%)
Tuberculose (12%)
Carcinome pulmonaire (4%)
Pneumopathie d'hypersensibilité (3%)
Lymphome (1,5%)
Myélome (1,5%)
Étiologie indéterminée (10%)
<u>Granulomatoses broncho-pulmonaires épithélioïdes avec nécrose</u>
Tuberculose (69,2%)
Mycoses (11,2%)
Sarcoïdose (8,4%)
Maladie de Wegener (5,6%)
Granulomatose sarcoïdosique nécrosante (2,8%)
Étiologie indéterminée (2,8%)

C\ Granulomatoses hépatiques

La fréquence des granulomes dans les séries anatomopathologiques récentes de biopsies hépatiques est d'environ 4%, mais a pu atteindre 15 % dans des séries plus anciennes⁵.

Aux États-unis, les quatre étiologies les plus fréquemment rapportées – lorsque la définition des granulomatoses n'est pas limitée aux granulomes épithélioïdes – sont la sarcoïdose, les infections à mycobactéries, la cirrhose biliaire primitive et les causes médicamenteuses. En Inde, la tuberculose représente 55 % des cas sur séries rétrospectives⁴.

Coash et al. ont présenté en 2012 une synthèse sur les granulomatoses hépatiques, distinguant les étiologies caractérisées par leur caractère épithélioïde⁴ (Tableau 3).

Tableau 3 – Étiologies des granulomatoses épithélioïdes hépatiques (Adapté de Coash et al.⁴)

<u>Granulomatoses hépatiques à prédominance épithélioïde</u> Sarcoïdose Tuberculose Histoplasmosse Leishmaniose Hépatite C CMV, EBV Maladie de Whipple
<u>Granulomatose hépatique avec rares cellules épithélioïdes</u> Mycobacterium avium Lèpre Rickettsioses

On note que cette publication présente la maladie de Whipple comme pourvoyeuse de granulomatose épithélioïde hépatique en s'appuyant sur un unique cas (Girardin et al.¹¹), rapportant la découverte d'une maladie de Whipple digestive certaine et d'une granulomatose épithélioïde hépatique sans agent pathogène identifiable, dont l'imputabilité au Whipple était évoquée mais non prouvée.

Selon G. Géri et P. Cacoub (2011), les caractéristiques histologiques des granulomes hépatiques, y compris la présence ou non de cellules épithélioïdes, sont toutefois considérées comme totalement aspécifiques et sans valeur d'orientation étiologique.

Pour ces deux auteurs, tout agrégat de cellules inflammatoires hépatique doit entraîner une démarche étiologique identique et faire rechercher en priorité les étiologies suivantes : cirrhose biliaire primitive, sarcoïdose, tuberculose, hépatites virales B et C, maladie des griffes du chat, schistosomiase, brucellose, fièvre Q et causes médicamenteuses⁵. Cette position n'est toutefois pas consensuelle¹².

D\ Granulomatoses rénales

Les néphropathies interstitielles granulomateuses (NIG) sont définies histologiquement comme des néphrites interstitielles dont les lésions inflammatoires sont formées de granulomes épithélioïdes, avec ou sans cellules géantes associées.

La fréquence des NIG sur les séries de biopsies rénales est de 0,5 à 0,9 %.

Leurs principales étiologies sont les causes médicamenteuses, les infections tuberculeuses et fongiques, la sarcoïdose, les gammopathies monoclonales, la maladie de Wegener et les NIG idiopathiques. Rarement, une NIG peut s'intégrer dans un syndrome TINU (néphropathie tubulo-interstitielle et uvéite)¹³.

De rares cas de granulomatose épithélioïde associée à des carcinomes rénaux primitifs ont été rapportés¹⁴.

Il est à noter que la pyélonéphrite xanthogranulomateuse, caractérisée par l'infiltration du parenchyme rénal par des macrophages avec inclusions lipidiques (cellules xanthomateuses), sans granulomes, ne présente pas les caractéristiques histologiques d'une granulomatose.

E\ Granulomatoses mammaires

Les principales étiologies de granulomatoses mammaires épithélioïdes sont la tuberculose, les mycoses, la sarcoïdose, la maladie de Wegener et la mastite granulomateuse idiopathique.

Cette dernière entité est peu fréquente mais notablement bien caractérisée.

Elle survient le souvent dans les 5 ans suivant une grossesse avec allaitement et se caractérise par une présentation clinique aspécifique de mastite, similaire à celle d'une mastite carcinomateuse ou d'un abcès mammaire. L'aspect à l'IRM est lui aussi aspécifique.

L'examen histologique met généralement en évidence une granulomatose épithélioïde et giganto-cellulaire, sans nécrose caséuse, parfois associée à des microabcès aseptiques et à une

nécrose adipocytaire.

Le traitement des mastites granulomateuses reste mal codifié et les principales options envisageables sont : l'abstention thérapeutique, une corticothérapie ou l'exérèse chirurgicale¹⁵.

F\ Problématique des étiologies de granulomatoses

Les étiologies des granulomatoses incluent donc à la fois :

- Des pathologies systémiques et fréquentes, qui peuvent être retrouvées indifféremment dans toutes les localisations, au premier rang desquelles on retrouve la sarcoïdose et la tuberculose
- Des étiologies spécifiques de certains organes, ou de fréquences très variables selon les localisations

En ce sens, il ne serait donc pas rigoureux d'attribuer sans réserve toutes les étiologies connues de granulomatose au cas particulier des granulomatoses du SNC, pour lesquelles très peu de données sont disponibles.

IV\ Les granulomatoses du SNC

Les granulomatoses du SNC demeurent peu étudiées à ce jour et se distinguent par une absence de publications de synthèse les concernant. À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible concernant leur étiologies spécifiques et leurs fréquences respectives.

Bien que quelques séries de neurosarcoïdoses du SNC confirmées par biopsies aient été rapportées, la présentation clinique, biologique et radiologique des granulomatoses du SNC, en tant qu'entité pathologique, n'a jamais été décrite.

Cette méconnaissance des granulomatoses du SNC tient probablement à deux facteurs principaux :

- La difficulté technique de la réalisation de biopsies du SNC, associée à un rapport bénéfice / risque de ce geste plus faible comparativement aux biopsies des autres organes
- Leur probable grande rareté.

Il est toutefois possible que cette difficulté technique soit à l'origine d'un biais responsable de cette impression de rareté.

Cependant, on peut observer que les vascularites du SNC, pourtant considérées comme rares et dont le diagnostic formel nécessite lui aussi une biopsie, ont fait l'objet d'un grand nombre de séries rapportées et d'articles de synthèse¹⁶⁻¹⁹, ce qui pourrait laisser penser que les granulomatoses du SNC forment une entité encore moins fréquente.

Il est aussi possible de faire l'hypothèse que les granulomatoses du SNC, dans les cas où elles s'intègrent dans un tableau de granulomatose systémique, sont rarement diagnostiquées avec certitude du fait de la plus grande facilité à biopsier les autres localisations de la maladie, entraînant ainsi l'apparente rareté de cette atteinte.

De cette méconnaissance découle pour le clinicien et le pathologiste de réelles difficultés lorsqu'ils sont confrontés à la découverte d'une granulomatose du SNC.

C'est la raison pour laquelle nous avons réalisé une étude portant sur les granulomatoses épithélioïdes du SNC.

∩ Problématique des vascularites granulomateuses du SNC

Les vascularites granulomateuses sont définies histologiquement par l'association de granulomes à des lésions de vascularite.

Ces entités sont d'ores-et-déjà largement décrites dans la littérature consacrée aux vascularites, notamment dans le cadre des vascularites du SNC.

En effet, du fait du caractère inconstamment granulomateux de la vascularite cérébrale primitive, dont la dénomination historique en langue anglaise était *granulomatous angiitis* (actuellement remplacée par le concept plus large de *primary angiitis of the central nervous system*), les problématiques liées au diagnostic différentiel, à la présentation et aux étiologies des vascularites granulomateuses du SNC ont déjà été largement rapportées^{16,20,21}, et s'intègrent d'avantage dans le cadre des vascularites que dans celui des granulomatoses.

De ce fait il nous a paru nécessaire d'exclure les vascularites granulomateuses du SNC du champ de notre travail.

∩ Objectifs de notre travail

Du fait de la rareté supposée des granulomatoses du SNC, dont la prévalence et l'incidence n'ont, à notre connaissance, jamais pu être évaluées, une méthodologie rétrospective et descriptive semblait la mieux adaptée.

Notre objectif était de tenter de préciser les principales caractéristiques de ces entités :

- Leur terrain
- Leur présentation clinique et radiologique
- Leurs étiologies

Afin de proposer une conduite à tenir face à la découverte d'une granulomatose du SNC.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

I Critères d'inclusion et d'exclusion, méthodologie de la recherche de cas

Notre objectif était d'identifier rétrospectivement et de décrire les caractéristiques de l'ensemble des cas de granulomatose épithélioïde du SNC, prouvés par examen histologique, pris en charge au centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux de janvier 2002 à décembre 2013, soit sur une période de 11 ans.

Notre unique critère d'inclusion était l'authentification de la granulomatose épithélioïde du SNC par un examen histologique objectivant la présence de granulomes épithélioïdes étroitement regroupés et bien délimités, dans au moins un des tissus suivants : parenchyme cérébral, tronc cérébral, cervelet, hypophyse, moelle spinale, méninges intracrâniennes et intrarachidiennes, épendyme ou nerfs crâniens I et II.

Notre unique critère d'exclusion était la présence, à l'examen histologique, de lésions de vascularite associées aux granulomes épithélioïdes.

Les dossiers évalués selon ces critères ont été sélectionnés par le biais de trois sources :

- Une recherche dans les dossiers du CHU basée sur le codage des diagnostics d'hospitalisation PMSI et des actes CCAM
- Une recherche dans les archives du service d'anatomopathologie par l'intermédiaire du système de code Adicap
- Un appel de cas réalisé auprès des chefs de service d'anatomopathologie, médecine interne, neurologie, neurochirurgie, maladies infectieuses, médecine tropicale et hématologie

A\ Méthodologie de la recherche dans les dossiers du CHU basée sur le codage PMSI et des actes

La méthodologie de notre recherche PMSI reposait sur l'identification des dossiers ayant été codés avec les libellés CIM-10 et les codes d'actes CCAM suivants :

- « abcès et granulome intracrâniens et intrarachidiens » (libellé CIM-10 : G06)
ou « abcès et granulome intracrâniens et intrarachidiens au cours d'affections classées ailleurs » (CIM-10 : G07)
(total : 153 dossiers)
OU
- [« biopsie de lésion intracrânienne, par voie transcrânienne stéréotaxique » (Acte CCAM ACHB001) *ou* « biopsie de lésion intracrânienne, par craniotomie » (Acte CCAM ACHA002)] *ET* [au moins un des diagnostics suivants « sarcoïdose » (CIM-10 : D86), « tuberculose du système nerveux » (CIM-10 : A17), « infections dues à d'autres mycobactéries » (CIM-10 : A31), « lymphome de Hodgkin » (CIM-10 : C81), « lymphome folliculaire » (CIM-10 : C82), « lymphome non folliculaire » (CIM-10 : C83), « lymphome non hodgkinien, de type autre et non précisé » (CIM-10 : C85), « cryptococcose cérébrale » (CIM-10 : B45.1), « aspergillose » (CIM-10 : B44), « mycose sans précision » (CIM-10 : B49), « cysticerose du système nerveux central » (CIM-10 : B69), « schistosomiase » (CIM-10 : B65), « maladie de Wegener » (CIM-10 : M31.3), « déficit immunitaire commun variable » (CIM-10 : D83)]
(total : 82 dossiers)

B\ Méthodologie de la recherche dans les archives du service d'anatomopathologie par l'intermédiaire du système de code Adicap

Une recherche par l'intermédiaire du code Adicap²² (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologique) attaché à chaque dossier anatomo-pathologique pris en charge au CHU de Bordeaux a par ailleurs été réalisée. Les dossiers retenus concernaient des prélèvements issus du système nerveux (dont le digit n° 3 du code était « N ») et présentant au moins une des caractéristiques suivantes, telles que définies dans le dictionnaire des pathologies générales non tumorales :

- « inflammation granulomateuse épithélioïde (et/ou) folliculaire non tuberculeuse » (dont les digits n° 5 et 6 du code étaient 8 et 3)
- « tuberculose » (dont les digits n° 5 et 6 du code étaient 8 et 2)

II\ Données recueillies

Pour chaque cas inclus, les principales données recueillies ont été les suivantes (le détail des données recueillies est présenté dans l'Annexe 1) :

- Sexe, âge, existence d'un état d'immunodépression
- Antécédent de granulomatose épithélioïde connue, de sarcoïdose ou de tuberculose
- Symptomatologie clinique au diagnostic et mode d'installation
- Anomalies à l'imagerie du SNC
- Caractéristiques biologiques et du liquide céphalo-rachidien (LCR)
- Résultats de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et du dosage du Quantiferon[®]
- Topographie anatomique et caractéristiques des lésions de granulomatose à l'examen histologique
- Type de bilan de recherche d'autres localisations granulomateuses et résultats
- Caractéristiques du lavage broncho-alvéolaire (LBA)
- Diagnostic étiologique retenu
- Traitement initial, efficacité clinique et radiologique
- Traitement de 2^{ème} ligne en cas de récurrence après l'arrêt du traitement initial
- Durée du suivi, état clinique à l'issue du suivi (selon l'échelle de handicap modifié d'Oxford présentée en Annexe 2)

Les imageries du SNC ont été revues par un neuroradiologue n'ayant pas connaissance du dossier clinique des patients, à l'exception de leur âge (les anomalies de signal du parenchyme cérébral à l'IRM ayant été interprétées relativement à l'âge du patient).

Les traitements entrepris ont été réalisés par des équipes distinctes, de diverses spécialités, selon leurs habitudes de prise en charge.

La guérison a été définie comme la régression complète des symptômes et l'absence de récurrence de la maladie sans traitement après un délai de 12 mois.

III Méthodologie des revues de la littérature

Notre objectif était de réaliser deux revues de la littérature sur les thèmes suivants :

- Séries antérieures de cas de granulomatoses épithélioïdes du SNC authentifiés par biopsie
- Étiologies rapportées de granulomatoses épithélioïdes du SNC

Ce travail comportait plusieurs difficultés :

- Absence de publications antérieures de synthèse sur ces thèmes, d'où découlait notamment une impossibilité de définir *a priori* à quelles étiologies devaient se limiter nos recherches
- Hétérogénéité de la terminologie désignant les granulomatoses en anglais médical : *granulomatous disease, granulomatosis, sarcoid-like reaction, granuloma*
- Caractéristiques histologiques des cas rapportés rarement détaillées, avec fréquente absence de description du caractère épithélioïde ou non de la granulomatose

Nous avons ainsi réalisé une recherche bibliographique basée sur PubMed en croisant les deux séries de termes suivantes :

- *granulomatous, sarcoid-like, granuloma, granulomatosis* (tous les termes)
- *central nervous system, cerebral, intracerebral, intracranial, brain, cerebellum, meningeal, meningitis, spinal, intraspinal, intrarachidian, hypophysitis, hypophysis, optic nerve, optic neuritis* (un terme pour chaque recherche)

À titre d'exemple, la recherche "*central nervous system*"[All Fields] AND ("*granulomatous*"[All Fields] OR "*sarcoid-like*"[All Fields] OR "*granuloma*"[All Fields] OR "*granulomatosis*"[All Fields]), permettait de sélectionner 1175 références en date du 28/02/14.

Notre recherche de séries antérieures de granulomatoses du SNC, a inclus toutes les publications groupées d'au moins 3 cas prouvés par examen histologique, dont les données recueillies étaient présentées individuellement pour chaque patient. Nous avons exclu spécifiquement de cette recherche les quelques séries existantes limitées uniquement aux hypophysites granulomateuses, qui bénéficient déjà d'une littérature dédiée^{23,24}.

Concernant la recherche des causes de granulomatoses épithélioïdes, notre critère pour retenir une étiologie spécifique était la mise en évidence d'au moins 2 cas rapportés, pour lesquels l'imputabilité de la granulomatoses à l'étiologie considérée était :

- soit prouvée par la mise en évidence d'un agent pathogène spécifique au sein du granulome
- soit justifiée par des arguments d'imputabilité consensuels (notamment en termes de chronologie et de réponse à un éventuel traitement spécifique)

Les étiologies ayant pu être rapportées comme pourvoyeuses de granulomatoses du SNC mais ne remplissant pas nos critères ont été discutées.

RÉSULTATS

I Description d'une série de 14 cas de granulomatose épithélioïde du SNC

Notre première recherche, dans les dossiers du CHU basée sur le codage des diagnostics d'hospitalisation PMSI et des actes CCAM, nous a permis d'identifier 8 cas répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion (n° 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 14).

Indépendamment, notre seconde recherche, dans les archives du service d'anatomopathologie, par l'intermédiaire du système de code Adicap, nous a permis d'identifier 9 cas (n° 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11), dont 6 avaient donc déjà été mis en évidence par le biais de la recherche PMSI.

Il est intéressant de noter que, concernant les 2 cas identifiés par la recherche PMSI mais non retrouvés par la recherche Adicap :

- Une des biopsies avait été codée par la caractéristique « granulome périphérique à cellules géantes » (dont les digits n° 5, 6, 7 et 8 du code sont « 6924 » et qui est distincte d'« inflammation granulomateuse épithélioïde (et / ou) folliculaire non tuberculeuse » et de « tuberculose »)
- L'autre biopsie avait été codée par erreur comme provenant de l'« appareil bucco-dento salivaire » et non du système nerveux.

L'appel de cas, réalisé secondairement à ces deux recherches, nous a permis de retenir 3 cas supplémentaires (n° 10, 12, 13). Ces cas n'avaient pas été identifiés par notre recherche dans les dossiers du CHU car :

- Les services de médecine prenant en charge les patients au moment du diagnostic n'avaient pas coté les actes de biopsie
- Leur codage Adicap avaient été basé sur le diagnostic étiologique de la granulomatose (en l'occurrence sur le diagnostic de « mycoses » dont les digits n° 5 et 6 du code étaient 8 et 4) et non sur le caractère granulomateux de la lésion

Un total de 14 cas, répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion, a ainsi été identifié.

A\ Caractéristiques cliniques des patients

Les principales caractéristiques cliniques des 14 patients sont présentées dans le Tableau 4.

Le sex-ratio était de 1 (7 hommes et 7 femmes). L'âge moyen des patients était de 50 ans, avec des extrêmes allant de 28 à 92 ans.

Un seul patient était infecté par le VIH (7%) (cas n° 10) et 6 patients présentaient un état d'immunodépression connu (42%) (cas n° 2 : diabète, n° 8 : splénectomie, n° 9 : insuffisance rénale chronique dialysée, n° 10 : SIDA, n° 12 : syndrome néphrotique, n° 13 : hémopathie maligne).

Un seul patient présentait un antécédent de granulomatose connue (7%) (cas n° 14), découverte 2 ans et 7 mois avant la mise en évidence de la granulomatose du SNC. Il s'agissait d'une granulomatose ganglionnaire médiastinale, épithélioïde et giganto-cellulaire, avec présence de nécrose non caséuse, prouvée histologiquement, associée à une uvéite granulomateuse, objectivée par l'examen d'un ophtalmologue.

Le diagnostic étiologique retenu avait été celui d'une tuberculose, bien que l'ensemble des prélèvements alors réalisés n'aient pas permis de mettre en évidence de BAAR (bacille alcool-acido résistante) ou de *Mycobacterium tuberculosis* (notamment par le biais de l'examen direct et de la mise en culture de la biopsie ganglionnaire).

Ces atteintes ganglionnaires et ophtalmologiques avaient évolué favorablement sous traitement antituberculeux d'épreuve bien conduit et étaient considérées comme guéries lors de la mise en évidence de la granulomatose du SNC.

Ce patient était le seul à présenter un antécédent de tuberculose, probable, connue.

Aucun ne présentait d'antécédent de sarcoïdose connue.

Tableau 4 – Caractéristiques cliniques des patients

Cas (n°)	Sexe	Âge (années)	Immunodépression	Présentation clinique	Mode d'installation	Ancienneté des symptômes au diagnostic
1	H	59	Non	Epilepsie	Aigu	10 semaines
2	F	47	Oui (Diabète)	Céphalées Déficit neurologique focal (Hémi-parésie) Syndrome cérébelleux HTIC	Sub-aigu	1 semaine
3	H	28	Non	Epilepsie Troubles cognitifs Troubles neuro-psychiatriques	Aigu	1 semaine
4	H	59	Non	Déficit neurologique focal (Paraparésie)	Sub-aigu	2 semaines
5	F	47	Non	Atteinte d'un nerf crânien (II)	Sub-aigu	12 semaines
6	F	43	Non	Céphalées	Chronique	30 semaines
7	F	34	Non	Epilepsie	Aigu	82 semaines
8	H	47	Oui (Splénectomie)	Déficit neurologique focal (Monoparésie) Epilepsie	Aigu	3 semaines
9	H	48	Oui (Dialysé)	Déficit neurologique focal (Tétraparésie)	Sub-aigu	3 semaines
10	F	40	Oui (SIDA)	Céphalées Déficit neurologique focal (Hémi-parésie) Troubles neuro-psychiatriques	Sub-aigu	2 semaines
11	F	35	Non	Epilepsie Troubles cognitifs Troubles neuro-psychiatriques	ND	ND
12	H	65	Oui (Syndrome néphrotique)	Syndrome cérébelleux Troubles de la conscience	Sub-aigu	10 semaines
13	F	92	Oui (Hémopathie maligne)	Céphalées Troubles de la conscience Fièvre	Sub-aigu	8 semaines
14	H	62	Non	Déficit neurologique focal (Tétraparésie)	Sub-aigu	1 semaine

Abréviations : H = Homme, F = Femme, ND = non disponible
Mode d'installation : Aigu = moins de 24 heures, Sub-aigu = entre 24 heures et 2 mois, Chronique = plus de 2 mois

Tous les cas rapportés étaient symptomatiques au diagnostic (100%).

Il était noté les symptomatologies suivantes :

- Céphalées dans 4 cas sur 14 (29 %) (cas n° 2, 6, 10, 13)
- Épilepsie dans 5 cas (36 %) (cas n° 1, 3, 6, 7, 10)
- Déficit neurologique focal dans 5 cas (36 %) (cas n° 1, 3, 7, 8, 11)
- Atteinte d'un nerf crânien dans 1 cas (7 %) (cas n° 5) (atteinte du nerf optique)
- Syndrome cérébelleux dans 2 cas (14 %) (cas n° 2, 12)
- Syndrome d'hypertension intra-crânienne (HTIC) dans 1 cas (7 %) (cas n° 2)
- Troubles de la conscience dans 2 cas (14 %) (cas n° 12, 13)
- Troubles cognitifs dans 2 cas (14 %) (cas n° 3, 11)
- Troubles neuro-psychiatriques dans 3 cas (21 %) (cas n° 3, 10, 11)

Il n'a été rapporté aucun cas de syndrome méningé (0 %) et aucun cas d'insuffisance anté-hypophysaire ou de diabète insipide (0 %).

Un seul cas présentait une fièvre au diagnostic (7 %) (cas n° 13).

Le tableau clinique comportait un symptôme unique dans 7 cas (50 %) (cas n° 1, 4-7, 9, 14), et une association de symptômes dans les 7 autres cas (cas n° 2, 3, 8, 10-13).

Un seul cas s'est présenté sous la forme de céphalées isolées (7 %) (n° 6).

Le mode d'installation des symptômes était :

- aigu dans 4 cas sur 13 (31 %) (cas n° 1, 3, 7, 8) (installation e
- sub-aigu dans 9 cas sur 13 (69 %) (cas n° 2, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 14)
- chronique dans 1 cas sur 13 (8 %) (cas n° 6)

L'ancienneté des symptômes au diagnostic était de 12,7 semaines en moyenne, avec un écart allant de 1 à 82 semaines.

B\ Mode de découverte et de diagnostic des lésions de granulomatose du SNC

Le mode de découverte de nos cas de granulomatoses du SNC était stéréotypé :

- Dans tous les cas l'histoire de la maladie débutait par la survenue d'une symptomatologie clinique neurologique (100 %)
- Une imagerie du SNC (TDM et/ou IRM) a toujours été réalisée secondairement à ce point d'appel neurologique (100 %), mettant systématiquement en évidence au moins une anomalie radiologique (100 %)

Le prélèvement histologique ayant mis en évidence la granulomatose a été obtenu par biopsie ciblant une des anomalies radiologiques dans 11 cas sur 14 (79 %) (cas n° 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14) et par autopsie dans 3 cas sur 14 (21 %) (cas n° 9, 12, 13).

Le diagnostic de granulomatose du SNC n'avait jamais été évoqué sur les seules données de l'examen clinique (0 %). Il avait été évoqué, à l'imagerie, parmi d'autres diagnostics différentiels, dans 1 cas sur 14 par le radiologue, face à la mise en évidence d'anomalies de signal de la substance blanche à l'IRM (7 %) (cas n° 1).

Le diagnostic étiologique de la granulomatose avait été évoqué antérieurement à la biopsie ou à l'autopsie dans 1 cas sur 14 (7 %) : une cryptococcose avait été suspectée à juste titre face à un tableau de méningo-encéphalite chez une patiente VIH stade SIDA, dont les anomalies radiologiques à l'IRM étaient compatibles avec ce diagnostic (cas n° 10).

C\ Caractéristiques radio-pathologiques des patients

Les principales caractéristiques radio-pathologiques des 14 patients sont présentées dans le Tableau 5.

1\ Anomalies à l'imagerie

Des masses uniques du SNC étaient présentes dans 5 cas sur 14 (36 %) (cas n° 3, 4, 6, 7, 14) de localisation :

- Cérébrale dans 2 cas sur 14 (14 %) (cas n° 3, 7) (temporale gauche dans les deux cas) (avec extension au pédoncule cérébral gauche et aux noyaux gris centraux dans le cas n° 3) (Image 1)
- Méningée dans 2 cas sur 14 (14 %) (cas n° 4, 6) (rachidienne thoracique dans le cas n° 4 et frontale droite dans le cas n° 6)
- Intra-médullaire dans 1 cas sur 14 (7 %) (cas n° 14) (cervicale) (Image 2)

Aucun cas ne présentait des masses multiples.

Des anomalies de signal à l'IRM étaient mises en évidence dans 5 cas sur 14 (36 %) (cas n° 1, 2, 9, 10, 11), présentant les caractéristiques suivantes :

- Anomalies de signal unique localisée de la substance blanche cérébrale dans 1 cas sur 14 (7 %) (cas n° 10) (localisation frontale droite) (Image 3)
- Anomalie de signal unique de la substance blanche et grise dans 1 cas sur 14 (7 %) (cas n° 1) (localisation frontale droite) (Image 4)
- Anomalies de signal multiples cérébrales et cérébelleuses dans 1 cas sur 14 (7 %) (temporales bilatérales et cérébelleuses droites)
- Anomalie de signal unique cérébelleuse dans 1 cas sur 14 (7 %) (cas n° 2)
- Anomalie de signal unique médullaire cervicale dans 1 cas sur 14 (7 %) (cas n° 9)

Un aspect de leptoméningite (prise de contraste et/ou épaissement méningé s'enfonçant dans les sillons cérébraux ou soulignant le tronc cérébral) était retrouvé dans 4 cas sur 14 (28 %) (cas n° 1, 3, 9, 10), de topographie :

- Focale dans 3 cas (cas n° 1, 3, 9), de localisation frontale droite (cas n° 1), temporale gauche (cas n° 3) (Image 1) ou basi-frontale et du tronc cérébral (cas n° 9) (Image 4)
- Diffuse intra-crânienne dans 1 cas (cas n° 10) (Image 3)

Tableau 5 – Caractéristiques radio-pathologiques des patients

Cas (n°)	Anomalies radiologiques		Histologie		
	Types d'anomalies	Localisation	Localisation de la granulomatose (Source de la documentation)	Lésions de nécrose	Mise en évidence d'agent pathogène
1	Anomalie de signal unique de la substance blanche et grise à l'IRM Leptoméningite focale Réhaussement localisé	Frontale droite Frontale droite Tente du cervelet	Parenchyme cérébral (Biopsie cérébrale)	Absence	Non
2	Anomalie de signal parenchymateuse unique à l'IRM Hydrocéphalie Réhaussement localisé	Cérébelleuse 4 ^{ème} ventricule Paquets acoustico-faciaux	Parenchyme cérébelleux Méninges (Biopsie cérébelleuse et méningée)	Discrètes Situées à l'intérieur des granulomes	Non
3	Masse du parenchyme cérébral unique Leptoméningite focale	Temporale gauche Temporale gauche	Parenchyme cérébral Méninges (Biopsie cérébrale et méningée)	Discrètes Situées à l'intérieur des granulomes	Non
4	Masse méningée unique	Rachidienne thoracique	Méninges (Biopsie méningée)	Abondantes Occupant le centre de plusieurs granulomes	Non
5	Pachyméningite focale nodulaire Réhaussement localisé	Frontale droite Gaine du nerf optique droit	Nerf optique (Biopsie du nerf optique)	Abondantes Occupant le centre de plusieurs granulomes	Non
6	Masse méningée unique	Frontale droite	Méninges (Biopsie méningée)	Absence	Non
7	Masse cérébrale parenchymateuse unique	Temporale gauche	Parenchyme cérébral (Biopsie cérébrale)	Absence	Non
8	Pachyméningite focale	Pariétale gauche	Méninges (Biopsie cérébral et méningée)	Absence	Non
9	Épidurite Anomalie de signal médullaire unique à l'IRM Leptoméningite focale	Cervicale Cervicale Tronc cérébral et basi-frontale	Parenchyme du tronc cérébral Parenchyme de la moelle spinale Plexus choroïdes (Autopsie)	Extensives Située à l'extérieur des granulomes	Non
10	Leptoméningite diffuse nodulaire Anomalie de signal unique de la substance blanche à l'IRM	Intra-crânienne Frontale droite	Parenchyme cérébral (Biopsie cérébrale)	Extensives Située à l'extérieur des granulomes	Oui (Cryptocoques)
11	Anomalies de signal multiples de la substance blanche à l'IRM	Temporales bilatérales et cérébelleuse droite	Parenchyme cérébral (Biopsie cérébrale)	Absence	Non
12	Hydrocéphalie	Triventriculaire	Méninges Plexus choroïdes (Autopsie)	Absence	Oui (Cryptocoques)
13	Pachyméningite focale Réhaussement localisé	Base du crâne Hypophyse et Tige pituitaire	Parenchyme cérébral Méninges Parenchyme du tronc cérébral (Autopsie)	Absence	Oui (Éléments mycéliens)
14	Masse unique intra-médullaire	Cervicale	Parenchyme de la moelle spinale (Biopsie médullaire)	Abondantes Occupant le centre de plusieurs granulomes	Non

Un aspect de pachyméningite (prise de contraste et/ou épaissement méningé le long de la voûte crânienne ou des sinus duraux), focale, était retrouvé dans 3 cas sur 14 (21%) (cas n° 5, 8, 13) :

- Nodulaire, périphérique du nerf optique droit (cas n° 5)
- Pariétale gauche (cas n° 8)
- Localisée à la base du crâne (cas n° 13)

Une hydrocéphalie était retrouvée dans 2 cas sur 14 (14%) (cas n° 2 et 12) :

- Triventriculaire (cas n° 12)
- Localisée au 4^{ème} ventricule (cas n° 2) (Image 6)

D'autres anomalies, à type de réhaussement anormal (prise de contraste) à l'IRM, sans lésion morphologique sous-jacente visible, ne pouvant être incluses dans les catégories précédentes, ont été notées dans 4 cas sur 14 (29%) (cas n° 1, 2, 5, 13) :

- Réhaussement de la gaine du nerf optique droit (cas n° 5) (Image 7)
- Réhaussement des paquets acoustico-faciaux (cas n° 2)
- Réhaussement de la tente du cervelet (cas n° 1)
- Réhaussement de l'hypophyse et de la tige pituitaire (cas n° 13)

Un aspect d'épidurite était rapporté dans 1 cas sur 14 (7 %) (cas n° 9).

Dans 7 cas sur 14 un seul type d'anomalie était noté à l'imagerie du SNC (50 %) (cas n° 4, 6, 7, 8, 11, 12, 14) et plusieurs types associés dans les 7 autres cas (cas n° 1, 2, 3, 5, 9, 10, 12, 13).

Image 1 – Masse cérébrale et leptoméningite temporales gauches (IRM T1 – coronal)
(cas n° 3)

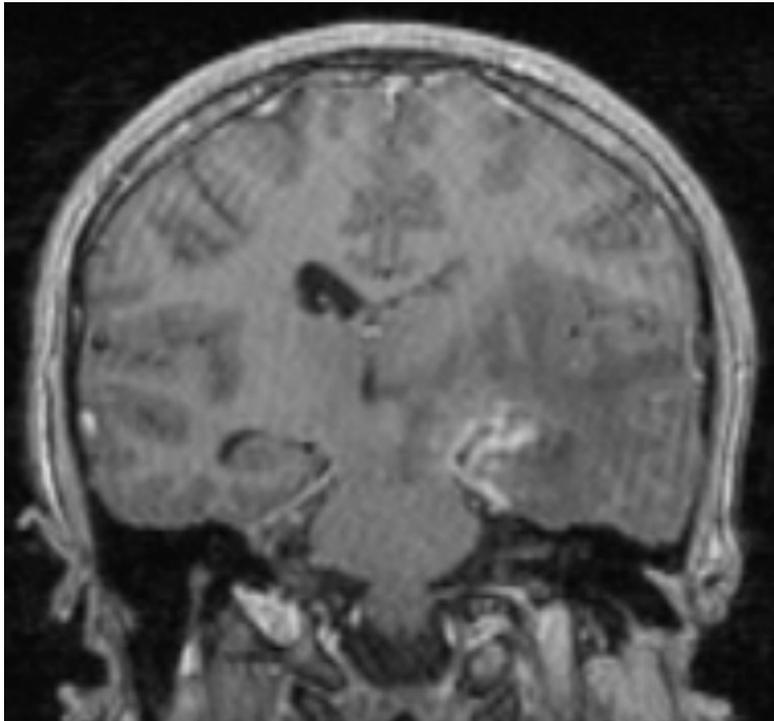


Image 2 – Masse intra-médullaire cervicale (IRM T1 injecté) (cas n° 14)

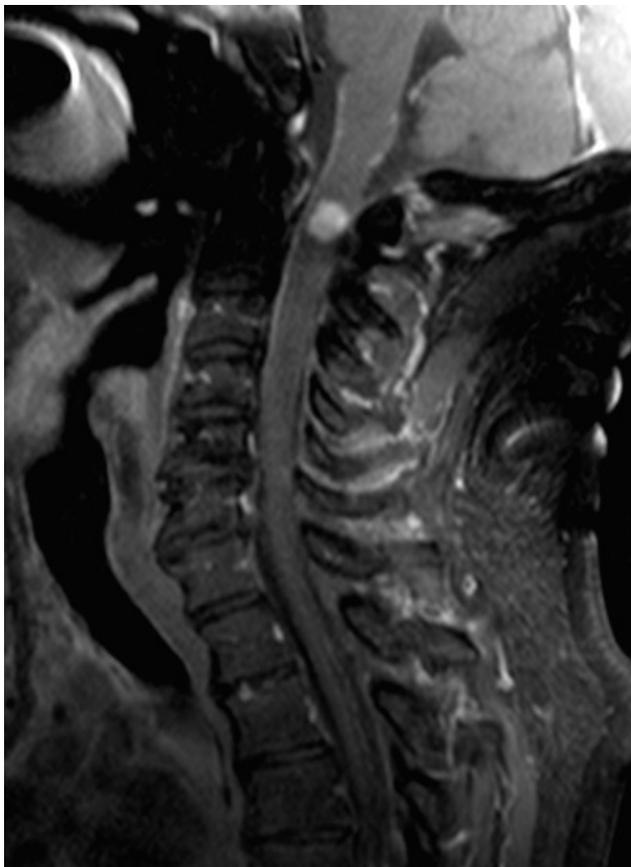


Image 3 – Anomalie de signal unique de la substance blanche cérébrale frontale droite et leptoméningite diffuse (IRM T1 FLAIR) (cas n° 10)

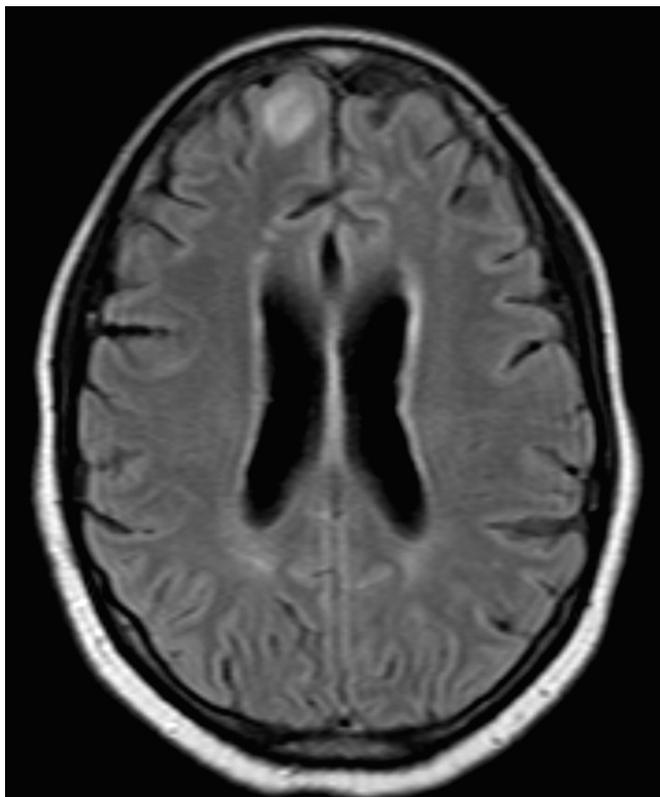


Image 4 – Anomalie de signal de la substance blanche et grise cérébrale frontale droite (IRM T2 – coronal) (cas n° 1)

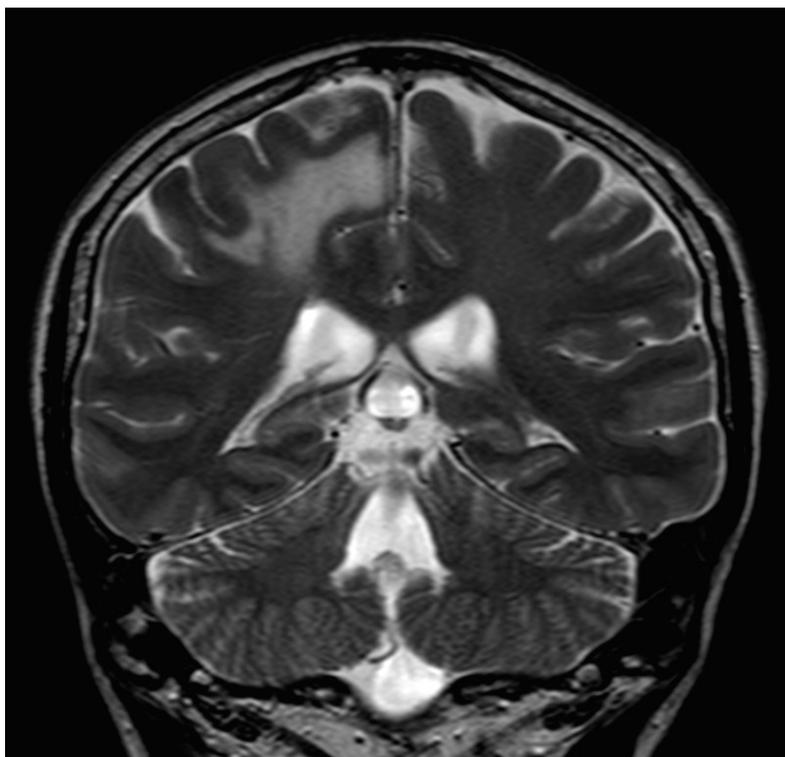


Image 5 – Leptoméningite du tronc cérébral et basi-frontale (IRM T1 injecté) (cas n° 9)

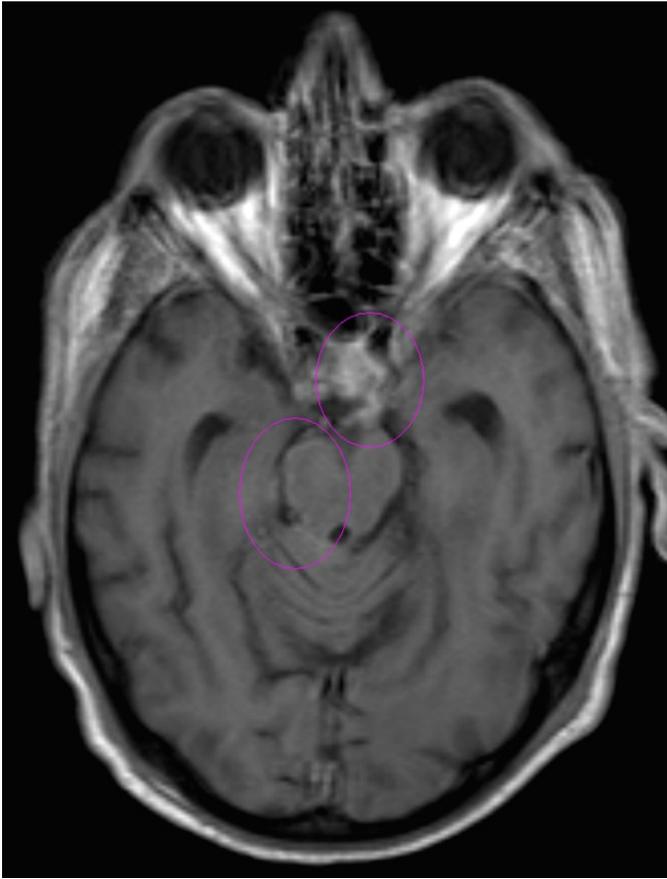


Image 6 – Hydrocéphalie du 4^{ème} ventricule (IRM FLAIR – axial) (cas n° 2)

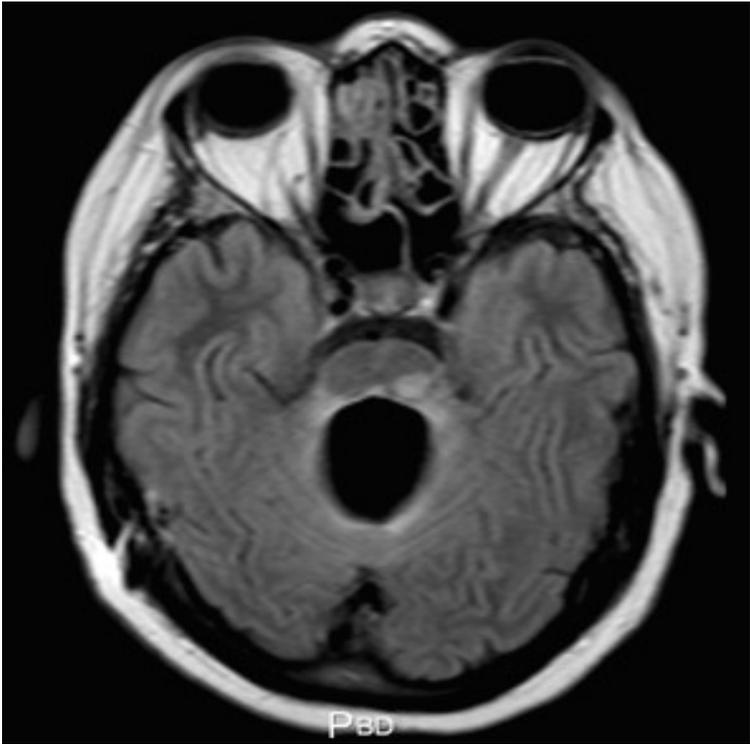
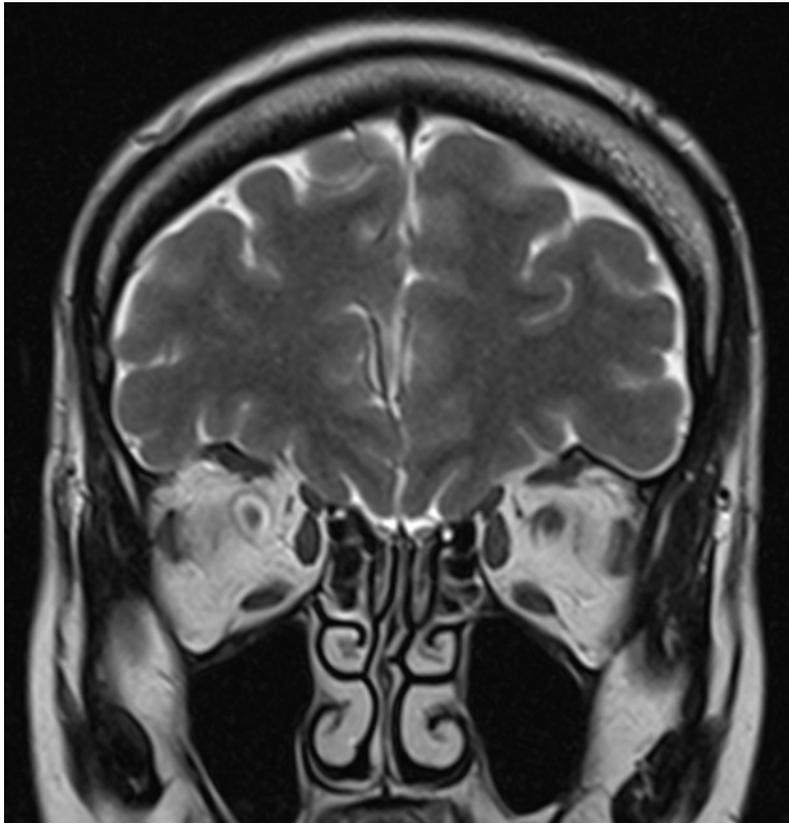


Image 7 – Réhaussement localisé de la gaine du nerf optique droit (IRM T2 – coronal)
(cas n° 5)



2\ *Histologie*

La totalité des cas rapportés présentait des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires à l'examen histologique (100%).

Une absence complète de nécrose, à l'intérieur ou à l'extérieur des granulomes, était notée dans 7 cas sur 14 (cas n° 1, 6-8, 11-13) (Images 8 et 9).

Dans les autres 7 cas autres cas (50%) (cas n° 2-5, 9-10, 14), des lésions de nécrose ont été mises en évidence, et trois types de présentation ont été observés :

- Nécrose discrète, limitée et focale, située à l'intérieur des granulomes, dans 2 cas sur 7 (29%) (cas n° 2, 3)
- Granulomes centrés par de la nécrose dans 3 cas sur 7 (43%) (cas n° 4, 5, 14) (Image 10)
- Nécrose extensive située à l'extérieur des granulome dans 2 cas sur 7 (29%) (cas n° 9, 10)

Dans aucun cas la nécrose présente n'a pu être qualifiée de « caséuse » (0%).

La recherche d'agent pathogène a été réalisée dans l'ensemble des cas par examen histologique avec coloration standard par hématoxyline et éosine (HE) et des colorations de Ziehl, PAS et Grocott.

Un agent pathogène a été noté à l'examen histologique standard dans 3 cas (21%) (cas n° 10, 12, 13), avec mise en évidence d'agents fongiques.

Après colorations de PAS et Grocott ces éléments étaient évocateurs :

- De cryptocoques dans 2 cas (cas n° 10, 12) (Image 11)
- D'aspergillus dans 1 cas (cas n° 13)

La coloration de Ziehl n'a permis de mettre en évidence un agent pathogène dans aucun cas.

Image 8 – Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose associée, absence d'agent pathogène, coloration HE, parenchyme cérébral (bar = 100 µm) (cas n° 1)

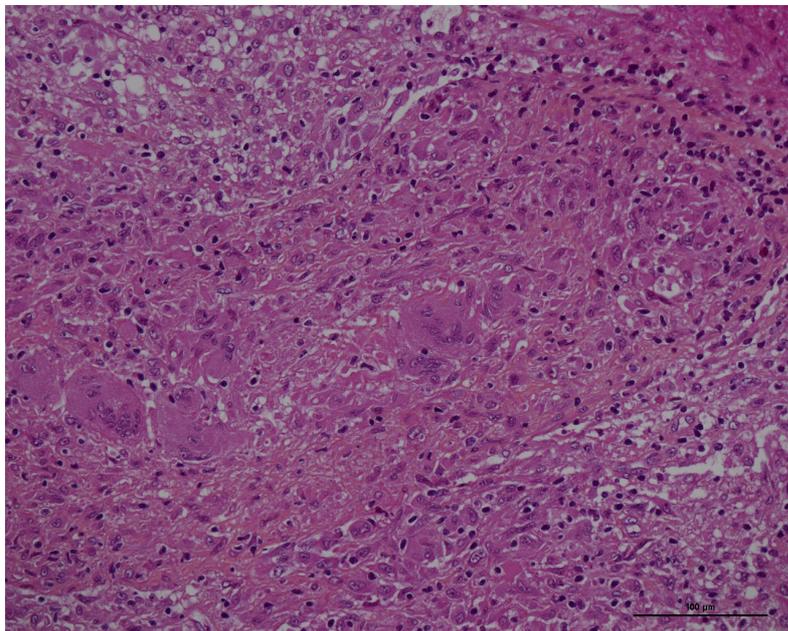


Image 9 – Granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécrose associée, absence d'agent pathogène, lésions de fibrose entourant les granulomes, coloration HE, méninges (bar = 100 µm) (cas n° 6)

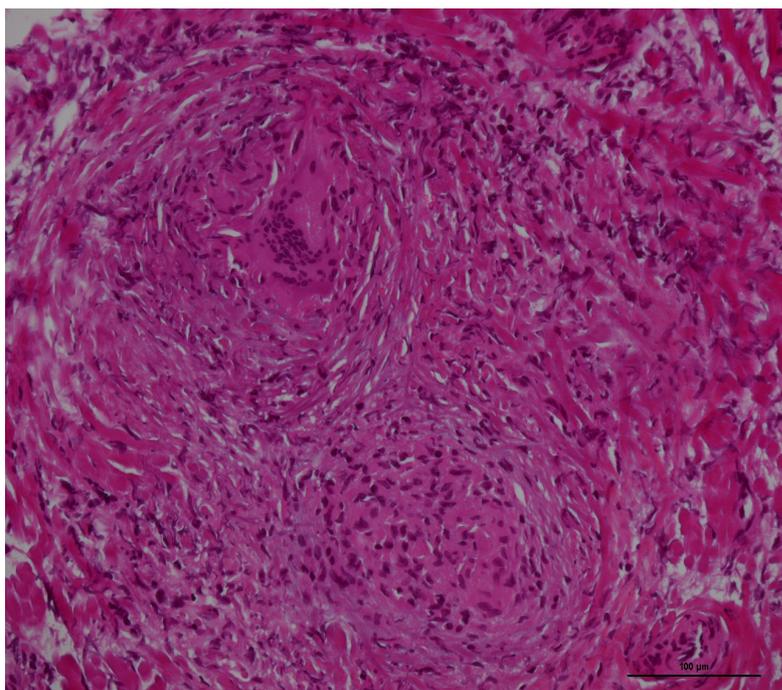


Image 10 – Granulome épithélioïde et gigan-to-cellulaire centré par de la nécrose, absence d'agent pathogène, coloration HE, nerf optique (bar = 100 µm) (cas n° 5)

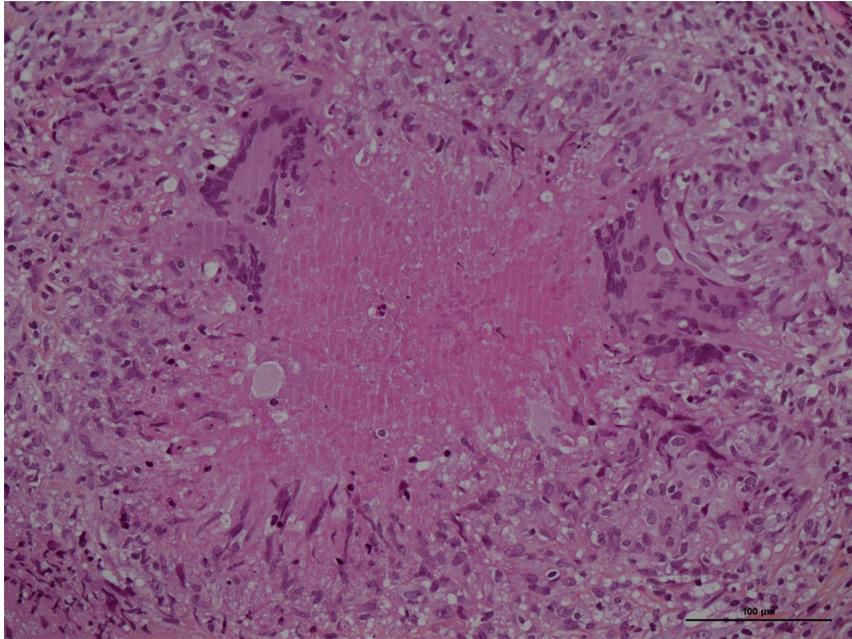
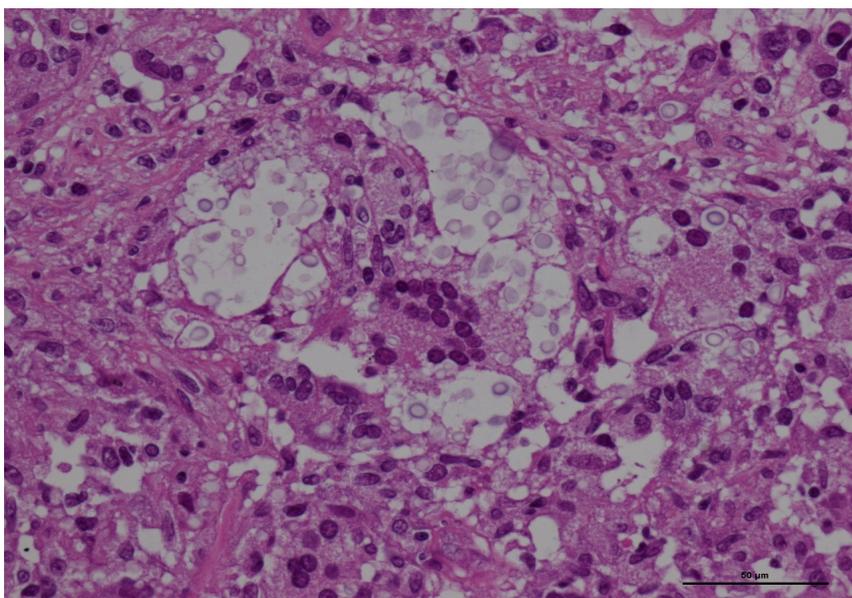


Image 11 – Granulome épithélioïde et gigan-to-cellulaire avec présence d'agents pathogènes à type de levures encapsulées (cryptocoques), coloration HE, parenchyme cérébral (bar = 50 µm) (cas n° 10)



Sur les prélèvements réalisés, les lésions granulomateuses étaient mises en évidence dans différentes structures anatomiques :

- Parenchyme cérébral dans 6 cas sur 14 (43%) (cas n° 1, 3, 7, 10, 11, 13)
- Parenchyme cérébelleux dans 1 cas sur 14 (7%) (cas n° 2)
- Parenchyme du tronc cérébral dans 2 cas sur 14 (14%) (cas n° 9, 13)
- Parenchyme de la moelle spinale dans 2 cas sur 14 (14%) (cas n° 9, 14)
- Plexus choroïdes dans 2 cas sur 14 (14%) (cas n° 9, 12)
- Méninges dans 7 cas sur 14 (50%) (cas n° 2-4, 6, 8, 12, 13)
- Nerf optique dans 1 cas sur 14 (7%) (cas n° 5)

Une atteinte granulomateuse de plusieurs structures anatomiques du SNC chez un même patient était notée dans 6 cas sur 14 (43%) (cas n° 2, 3, 8, 9, 12, 13).

D\ Caractéristiques biologiques au diagnostic

Les caractéristiques biologiques des patients sont présentées dans le Tableau 6.

Un syndrome inflammatoire biologique (défini par une CRP > 10 mg/l) était présent dans 3 cas sur 10 (30%) (cas n° 2, 4, 10).

Le taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sérique était normal (< 68 U/l) dans tous les cas (100%).

Une hypercalcémie (calcémie corrigée > 2,6 mmol/l) n'a jamais été mise en évidence (0%).

Une lymphopénie (lymphocytes < 1500 /mm³) était retrouvée dans 9 cas sur 11 (81%) (cas n° 1, 4-7, 10-12, 14).

Aucune anomalie de l'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) n'a été rapportée (0%).

Le taux des LDH sériques était toujours normal (0%).

Tableau 6 – Caractéristiques biologiques au diagnostic

Cas (n°)	CRP (mg/l)	ECA sérique (U/l)	Calcémie corrigée (mmol/l)	Lymphocytes (/mm ³)	EPP	LDH (U/l)
1	0	35	2,22	710	Normale	211
2	17	36	2,23	1690	Normale	191
3	0	15	2,29	1660	Normale	NR
4	60	20	NR	1440	Normale	NR
5	1	31	2,16	1330	NR	NR
6	0	22	2,22	1100	Normale	NR
7	0	23	2,34	560	Normale	NR
8	NR	NR	NR	NR	NR	NR
9	NR	NR	NR	NR	NR	NR
10	17	NR	2,58	640	NR	NR
11	1	30	2,25	1000	Normale	NR
12	1	NR	2,23	390	NR	NR
13	NR	NR	NR	NR	NR	NR
14	3	NR	2,32	640	NR	NR

Abréviations : NR = Non réalisé

E\ IDR et Quantiferon°

Une IDR à la tuberculine n'a été réalisée dans aucun cas des cas rapportés.

Un test de libération de l'interferon gamma de type Quantiferon° a été réalisé dans 8 cas sur 14 (57%) (cas n° 1-3, 5-7, 11-12), et était négatif dans tous les cas (100%).

F\ Caractéristiques du LCR

Les données de l'analyse du LCR étaient disponibles dans 7 cas sur 14, elles sont présentées dans le Tableau 7.

Une pléiocytose (nombre d'éléments $> 5 /\text{mm}^3$) était retrouvée dans 4 cas sur 7 (57%) (cas n° 1, 4, 10, 12), à prédominance lymphocytaire dans tous les cas (lymphocytes $> 50\%$).

Une hyperprotéïnorachie (protéïnorachie $> 0,4 \text{ g/l}$) était présente dans 5 cas sur 7 (71 %) (cas n° 1, 4, 10-12).

Une hypoglycorachie (glycorachie inférieure à 0,6 fois la glycémie veineuse) était notée dans 3 cas sur 7 (43%) (cas n° 4, 10, 12).

Dans les 4 cas de pléiocytose lymphocytaire un examen direct et une mise en culture ont été réalisés :

- dans 2 cas, l'examen direct a mis en évidence des levures encapsulées, d'aspect évocateur de cryptocoques, dont la mise en culture a confirmé la présence de *Cryptococcus neoformans* (cas n° 10, 12)
- dans les 2 autres cas, l'examen direct, y compris après coloration de Ziehl, et la mise en culture, y compris sur milieu de Löwenstein-Jensen, n'ont pas permis de mettre en évidence d'agent pathogène (cas n° 1, 4)

Il n'a jamais été réalisé de PCR (*polymerase chain reaction*) sur le LCR en vue de rechercher un agent infectieux, notamment tuberculeux.

Le dosage de l'ECA dans le LCR n'a jamais été réalisé.

Tableau 7 – Caractéristiques du LCR

Cas (n°)	Pléiocytose (éléments/mm ³)	Lymphocytes	Hyperprotéinorachie (g/l)	Hypoglycorachie	Examen direct	Cultures
1	Oui (23)	94 %	Oui (0,82)	Non	Négatif	Stériles
2	Non	-	Non	Non	-	-
4	Oui (420)	56 %	Oui (1,5)	Oui	Négatif	Stériles
5	Non	-	Non	Non	-	-
10	Oui (106)	88 %	Oui (1,64)	Oui	Cryptocoques	<i>C. neoformans</i>
11	Non	-	Oui (0,56)	Non	-	-
12	Oui (48)	98 %	Oui (4,93)	Oui	Cryptocoques	<i>C. neoformans</i>

Abréviations : NR = Non réalisé

G\ Mise en culture de la biopsie du SNC

Une mise en culture de la biopsie du SNC a été réalisée dans 3 cas (cas n° 1, 5, 7). Elle est restée stérile dans tous les cas, y compris sur milieu de Löwenstein-Jensen.

H\ Caractéristiques du LBA

Un LBA a été réalisé dans 4 cas sur 14 (cas n° 3, 5, 7, 11), dont les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Une alvéolite lymphocytaire (définie par une densité cellulaire > 150000/ml associée à un pourcentage de lymphocytes \geq à 15 %) a été mise en évidence dans 1 cas (25%).

Il n'a jamais été retrouvé de BAAR avec examen au Ziehl (0%), ni de rapport lymphocytaire CD4/ CD8 augmenté (> 3,5) (0%).

Tableau 8 – Caractéristiques du LBA

Cas (n°)	Densité cellulaire (/mm ³)	Lymphocytes (%)	Ziehl	Rapport CD4/CD8
3	280000	9	Absence de BAAR	1,5
5	160000	4	Absence de BAAR	NR
7	30000	-	Absence de BAAR	NR
11	190000	15	Absence de BAAR	NR

Abréviations : NR = Non réalisé

I\ Recherche de granulomatose systémique au diagnostic

1\ Bilan d'extension réalisé

Un bilan d'extension à la recherche d'autres localisations granulomateuses a été réalisé dans 10 cas sur 14 (cas n° 1-8, 11, 14), et a inclut les examens suivants :

- TDM thorax dans 10 cas sur 10 (100%)
- TEP-scan dans 2 cas sur 10 (20%) (cas n° 1, 3)
- Biopsies bronchiques et trans-bronchiques dans 1 cas sur 10 (10%) (cas n° 3)
- Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) dans 5 cas sur 10 (50%) (cas n° 1-3, 5, 7)
- Examen ophtalmologique dans 3 cas sur 10 (30%) (cas n° 1, 5, 7)

Dans 4 cas (cas n° 9, 10, 12, 13) aucun bilan d'extension n'a pas été entrepris, pour au moins une des raisons suivantes :

- Diagnostic étiologique fourni par la mise en évidence d'un agent pathogène à l'examen histologique
- Diagnostic de granulomatose du SNC réalisé lors d'une autopsie

2\ Autres localisations granulomateuses

D'autres localisations granulomateuses hors SNC ont été confirmées par examen histologique dans 3 cas sur 10 (30%) (cas n° 2, 3, 7) :

- Glandes salivaires accessoires dans 2 cas (20%) (cas n° 2 et 3)
- Ganglionnaire médiastinale dans 1 cas (10%) (cas n° 7)

Cette granulomatose ganglionnaire médiastinale avait été suspectée à l'imagerie par la mise en évidence d'adénopathies médiastinales au TDM, et confirmée par biopsie réalisée par médiastinoscopie.

Dans 2 autres cas une atteinte granulomateuse ganglionnaire médiastinale a été suspectée – par la présence d'adénopathies médiastinales au TDM thorax, associées à un hypermétabolisme au TEP-scan – mais n'a pas fait l'objet de biopsies (cas n° 1, 3).

Aucun examen réalisé par ailleurs n'a mis en évidence d'anomalies pouvant faire suspecter d'autres localisations granulomateuses.

J\ Diagnostics étiologiques, degré de certitude, arguments diagnostiques

Les diagnostics étiologiques retenus, leur degré de certitude et les arguments ayant permis de les établir sont présentés dans le Tableau 9.

Les diagnostic retenus ont été les suivants :

- Sarcoidose dans 7 cas sur 14 (50%) (cas n° 1-3, 6-8, 11)
- Tuberculose dans 3 cas (21%) (cas n° 4, 5, 14)
- Cryptococcose dans 2 cas (14%) (cas n° 10 et 12)
- Aspergillose invasive dans 1 cas (7%) (cas n° 13)
- Aucun diagnostic étiologique dans 1 cas (7%), faute d'élément d'orientation (cas n° 9)

Ces diagnostics n'ont été considérés comme des diagnostics de certitude que dans les 2 cas où des levures encapsulées très évocatrices de cryptococques étaient identifiées à l'examen histologique de la biopsie, à l'examen direct du LCR et formellement identifiées par culture du LCR (cas n° 10, 12) (14 % des cas).

Dans 1 cas des éléments mycéliens d'aspect évocateur d'aspergillus ont été retrouvés à l'examen histologique (cas n° 13), mais le prélèvement ayant été réalisé au cours d'une autopsie il n'a pas pu être pratiqué de mise en culture afin d'obtenir un diagnostic de certitude formel d'aspergillose invasive.

Il est à noter que, dans les autres cas, la réponse à des traitements spécifiques – corticothérapie ou antituberculeux – a pu être considérée comme un argument en faveur d'un diagnostic étiologique. Les traitements entrepris et les réponses observées sont détaillés dans la section suivante (Cf. infra).

Tableau 9 – Diagnostics étiologiques retenus, degré de certitude, arguments diagnostiques

Cas (n°)	Diagnostic étiologique retenu	Degré de certitude	Arguments diagnostiques			
			Histologie	LCR	Traitements	Autres
1	Sarcoïdose	Probable	Absence complète de nécrose Absence d'agent pathogène	-	-	-
2	Sarcoïdose	Probable	Absence d'agent pathogène	-	-	BGSA : Granulomatose
3	Sarcoïdose	Probable	Absence d'agent pathogène	-	Efficacité d'un traitement basé sur la corticothérapie	BGSA : Granulomatose
4	Tuberculose	Probable	Granulomes centrés par de la nécrose	-	Échec d'une corticothérapie Efficacité d'un traitement antituberculeux	-
5	Tuberculose	Probable	Granulomes centrés par de la nécrose	-	Efficacité d'un traitement antituberculeux	-
6	Sarcoïdose	Probable	Absence complète de nécrose Absence d'agent pathogène	-	Efficacité d'un traitement basé sur la corticothérapie	-
7	Sarcoïdose	Probable	Absence complète de nécrose Absence d'agent pathogène	-	Efficacité d'un traitement basé sur la corticothérapie	-
8	Sarcoïdose	Probable	Absence complète de nécrose Absence d'agent pathogène	-	Efficacité d'un traitement basé sur la corticothérapie	-
9	Aucun	-	-	-	-	-
10	Cryptococcose	Certain	Levures encapsulées	Culture : <i>C.neoformans</i>	-	-
11	Sarcoïdose	Probable	Absence complète de nécrose Absence d'agent pathogène	-	Efficacité d'un traitement basé sur la corticothérapie	LBA : Alvéolite lymphocytaire
12	Cryptococcose	Certain	Levures encapsulées	Culture : <i>C.neoformans</i>	-	-
13	Aspergillose	Probable	Éléments mycéliens d'aspect évocateur d' <i>Aspergillus</i>	-	-	-
14	Tuberculose	Probable	Granulomes centrés par de la nécrose	-	Efficacité d'un traitement antituberculeux	Antécédent de tuberculose probable

Abréviations : BGSA = glandes salivaires accessoires, LBA = lavage broncho-alvéolaire

Dans les cas où des diagnostics de sarcoïdose ou de tuberculose non documentée ont été retenus, des arguments ont été, arbitrairement, retenus comme venant étayer ces hypothèses.

Dans le cas des sarcoïdoses il s'agissait de :

- Granulomes présentant les caractéristiques suivantes sur le plan histologique : absence d'agent pathogène et/ou de présence complète de lésions de nécrose
- L'efficacité clinique et radiologique d'un traitement basé sur la corticothérapie
- La mise en évidence d'une granulomatose des glandes salivaires accessoires par BGSA
- La mise en évidence d'une alvéolite lymphocytaire par le LBA

La sarcoïdose était définie comme probable en cas de présence d'au moins 2 de ces critères chez un même patient.

Dans le cas des tuberculoses non documentées il s'agissait de :

- Granulomes caractérisés histologiquement par un centre nécrotique
- De l'efficacité clinique et radiologique d'un traitement antituberculeux
- De l'échec clinique et radiologique d'une corticothérapie
- D'un antécédent de tuberculose certaine ou probable

La tuberculose était définie comme probable en cas de présence d'au moins 2 de ces critères chez un même patient.

K\ Traitements entrepris, réponse thérapeutique, suivi

Les traitements entrepris, leur efficacité et les données du suivi au long cours sont présentés dans le Tableau 10.

1\ Traitements et réponse thérapeutique

Dans un seul cas le patient est décédé avant qu'un traitement puisse être débuté, le diagnostic de granulomatose du SNC, avec présence d'agent pathogène à type d'éléments mycéliens évocateurs d'aspergillose, ayant été porté à l'autopsie (cas n° 13).

Dans les 13 autres cas, un traitement a été débuté :

- Soit après le diagnostic de granulomatose du SNC dans 9 cas sur 13 (69%) (cas n° 1-4, 6-8, 11, 14)
- Soit avant ce diagnostic dans 4 autres cas (31%) (n° 5, 9, 10, 12)

Lorsque le traitement initial a été débuté uniquement après le diagnostic de granulomatose du SNC, ces traitements ont été :

- Corticothérapie seule dans 4 cas (cas n° 1, 3, 6, 11)
- Corticothérapie associée à un immunosuppresseur dans 2 cas (n° 7, 8)
- Corticothérapie associée à un immunosuppresseur et à la pose d'une dérivation ventriculaire dans 1 cas (n° 2)
- Traitement antituberculeux dans 2 cas (n° 4, 14)

Dans ces 9 cas il n'avait pas été mis en évidence d'agent pathogène à l'examen histologique et, notamment, pas de BAAR.

Dans les deux cas où le diagnostic de tuberculose probable avait néanmoins été retenu, l'évolution sous traitement antituberculeux s'est faite vers une régression partielle des signes cliniques et des anomalies radiologiques, sans récurrence après l'arrêt du traitement (cas n° 4, 14).

Tableau 10 – Traitements entrepris, réponse thérapeutique, suivi

Cas (n°)	Traitement initial 1 ^{ère} ligne	Réponse au traitement initial de 1 ^{ère} ligne		Traitement initial 2 ^{ème} ligne	Réponse au traitement initial de 2 ^{ème} ligne		Traitement au long cours	Durée du suivi au long cours	État clinique à l'issue du suivi (échelle d'Oxford modifiée)
		Clinique	Radiologique		Clinique	Radiologique			
1	Corticothérapie	Perdu de vue	Perdu de vue	-	-	-	-	-	-
2	Corticothérapie Cyclophosphamide IV Dérivation ventriculaire	Aggravation	Aggravation	Changement de dérivation ventriculaire	Perdu de vue	Perdu de vue	-	-	-
3	Corticothérapie	Régression complète	Régression complète	-	-	-	Corticothérapie (5 mg/j) Pas de tentative de sevrage	2 ans et 9 mois (33 mois)	0 (Asymptomatique)
4	Traitement antituberculeux	Régression partielle	Régression partielle	-	-	-	-	7 ans (84 mois)	2 (Handicap mineur)
5	Corticothérapie	Stabilité	Stabilité	Traitement antituberculeux	Régression partielle	Régression partielle	Traitement antituberculeux initial toujours en cours	3 mois	1 (Symptômes mineurs)
6	Corticothérapie	Régression partielle	Régression partielle	-	-	-	Corticothérapie (5 mg/j) Pas de tentative de sevrage	2 ans et 9 mois (33 mois)	2 (Handicap mineur)
7	Corticothérapie Cyclophosphamide IV	Régression complète	Régression complète	-	-	-	Corticothérapie (5 mg/j) Pas de tentative de sevrage	4 ans et 4 mois (52 mois)	0 (Asymptomatique)
8	Corticothérapie MPM	Régression partielle	Stabilité	-	-	-	Corticothérapie (7,5 mg/j) Pas de tentative de sevrage	7 ans et 6 mois (90 mois)	2 (Handicap mineur)
9	Antibiothérapie antibactérienne probabiliste	Décès	-	-	-	-	-	-	-
10	Traitement antifongique documenté	Aggravation	Aggravation	Traitement antifongique documenté Corticothérapie	Régression partielle	Régression complète	Traitement antifongique poursuivi au long cours	2 ans et 6 mois (30 mois)	3 (Handicap moyen)
11	Corticothérapie	Régression partielle	Régression complète	-	-	-	Sevrage de la corticothérapie après 15 mois. Récidive de lésions symptomatiques du SNC 3 ans plus tard avec suspicion de localisation ganglionnaire médiastinale associée. Traitement de la récidive par corticothérapie + MPM.	6 ans (72 mois)	2 (Handicap mineur)
12	Traitement antifongique documenté	Décès	-	-	-	-	-	-	-
13	Aucun	Décès	-	-	-	-	-	-	-
14	Traitement antituberculeux	Régression partielle	Régression partielle	-	-	-	-	1 an (12 mois)	2 (Handicap mineur)

Abréviations : IV = voie intra-veineuse, MPM = Mycophénolate mofétil

Dans les 7 autres cas où le diagnostic de granulomatose du SNC a été porté avant le début d'un traitement, le diagnostic de sarcoïdose avait été retenu, et un traitement incluant au moins une corticothérapie orale avait été débuté :

- Dans le cas n° 1, une corticothérapie seule a été introduite. La patiente a ensuite été perdue de vue.
- Dans le cas n° 2, une corticothérapie associée à des bolus de cyclophosphamide IV et à une pose de dérivation ventriculaire a été instaurée. L'évolution a été défavorable sur les plans clinique et radiologique. Cet échec a été attribué, au moins en partie, à un défaut de fonctionnement de la dérivation ventriculaire, qui a été changée, avec poursuite de la corticothérapie et du traitement immunosuppresseur. La patiente a ensuite été perdue de vue et son évolution est inconnue.
- Dans le cas n° 3, une corticothérapie seule a été introduite. Sous ce traitement une régression complète des signes cliniques et des anomalies radiologiques a été observée.
- Dans le cas n° 6, une corticothérapie seule a été introduite. Sous ce traitement une régression partielle des signes cliniques et des anomalies radiologiques a été notée.
- Dans le cas n° 7, un traitement par l'association d'une corticothérapie et, initialement de bolus de cyclophosphamide IV a été instauré. Une régression complète des signes cliniques et des anomalies radiologiques a été observée sous ce traitement.
- Dans le cas n° 8, une association de corticothérapie et de mycophénolate mofétil a été utilisée. Une régression partielle des signes cliniques et une stabilité des anomalies radiologiques a été observée sous ce traitement.
- Dans le cas n° 11, sous corticothérapie seule, une régression complète des signes cliniques et des anomalies radiologiques a été observée.

Lorsque le traitement initial a été débuté avant le diagnostic de granulomatose du SNC, les thérapeutiques utilisées ont été :

- Corticothérapie dans 1 cas (cas n° 5)
- Antibiothérapie antibactérienne probabiliste à large spectre dans 1 cas (cas n° 9)
- Traitement antifongique anti-cryptococcique documenté dans 2 cas (cas n° 10, 12) (orienté par la mise en évidence de levures encapsulées dans le LCR)

Dans le cas n° 5, sous corticothérapie, une stabilité dans du tableau clinique et biologique a été notée, sans amélioration.

Le diagnostic de granulomatose du SNC a ensuite été porté sur les données d'une biopsie, avec présence de granulomes centrés par des lésions de nécrose, sans mise en évidence d'agent pathogène (notamment tuberculeux).

La corticothérapie a alors été interrompue et remplacée par un traitement antituberculeux d'épreuve, à l'issue duquel a été observé une régression partielle des signes cliniques et des anomalies radiologiques. Il n'est pas survenu de récurrence à distance de l'arrêt du traitement.

Le diagnostic retenu a été celui d'une tuberculose.

Dans le cas n° 9, une antibiothérapie antibactérienne probabiliste à large spectre a été débutée, avec évolution rapide vers le décès du patient.

Le diagnostic de granulomatose du SNC, avec présence de lésions de nécroses étendues localisées à l'extérieur des granulomes et sans agent pathogène identifié, a été porté par l'autopsie. Il n'a pas pu être proposé de diagnostic étiologique dans ce cas.

Dans le cas n° 10, le diagnostic de cryptococcose avait été porté par l'analyse du LCR, antérieurement au diagnostic de granulomatose et un traitement antifongique adapté avait été débuté.

Du fait d'une évolution défavorable sous ce traitement, avec aggravation des signes cliniques et des anomalies radiologiques, une biopsie du SNC a été réalisée, mettant en évidence une granulomatose avec présence d'agent pathogène à type de cryptocoques au sein des granulomes.

Le traitement antifongique a été poursuivi à l'identique et, dans l'hypothèse d'un syndrome de restauration immunitaire associé chez cette patiente infectée par le VIH au stade SIDA, une corticothérapie a été introduite, permettant, sous ce double traitement, une régression partielle des signes cliniques et une régression complète des anomalies radiologiques.

Un traitement antifongique au long cours a été poursuivi chez cette patiente.

Dans le cas n° 12, le diagnostic de cryptococcose avait également été porté par l'analyse du LCR, antérieurement au diagnostic de granulomatose, et un traitement antifongique adapté avait été débuté.

L'évolution sous ce traitement avait été rapidement défavorable, conduisant au décès du patient.

L'autopsie a mis en évidence une granulomatose du SNC avec présence d'agent pathogène à type de cryptocoques au sein des granulomes.

Il est possible que l'état de ce patient immunodéprimé dans un contexte de syndrome néphrotique, présentant une hydrocéphalie aiguë n'ayant pas été dérivée, ait évolué défavorablement de manière trop rapide pour avoir pu bénéficier de l'effet du traitement anti-cryptococcique.

2\ Patients traités par corticothérapie au long cours

Dans 5 cas, des patients ont été traités par corticothérapie au long cours dans le cadre de sarcoïdose, avec une durée de suivi moyenne de 60,7 mois (cas n° 3, 6-8, 11).

Un sevrage complet n'a été tenté que dans 1 seul cas (n° 11), après 15 mois de traitement.

Une récurrence de lésions du SNC associées à des signes cliniques neurologiques a été observée 3 ans plus tard, associée à des adénopathies médiastinales absentes au début de l'histoire de la maladie.

Une rechute de la sarcoïdose a été suspectée, avec atteintes du SNC et ganglionnaire médiastinale. Un nouveau traitement associant corticothérapie et mycophénolate mofétil a été débuté, permettant une régression partielle des signes cliniques et des anomalies radiologiques.

Dans les 4 autres cas de corticothérapie au long cours (n° 3, 6-8), et malgré l'absence de corticodépendance authentifiée, l'équipe médicale en charge de ces patients n'a pas tenté de poursuivre le sevrage en corticoïdes après avoir atteint un seuil de 5 à 7,5 mg /j.

Dans le cas n° 8, traité d'emblée par corticothérapie et mycophénolate mofétil, l'immunosuppresseur a été poursuivi au long cours, associé à une corticothérapie à la dose de 7,5 mg/j.

3\ Suivi au long cours

Lorsque le diagnostic de granulomatose n'a pas été réalisé dans le cadre d'une autopsie (cas n° 9, 12, 13), que le patient n'a pas été perdu de vue dans les suites immédiates de la prise en charge initiale (cas n° 1, 2) ou n'a pas été suivi plus de 6 mois du fait de la clôture du recueil de données (cas n° 5), le suivi moyen a été de 50,8 mois, avec des durées de suivi allant de 1 an à 7 ans et 6 mois.

Chez ces 8 patients suivis au long cours (cas n° 3, 4, 6-8, 10, 11, 14), un arrêt complet de tout traitement à l'issue de la totalité du suivi n'a été observé que dans 2 cas, correspondant à des patients traités initialement par antituberculeux (cas n° 4 et 14). Il n'a pas été noté de récurrence clinique ou radiologique à distance de l'arrêt de ce traitement, avec des durées de suivi respectives de 7 ans et de 1 an.

L'état clinique à l'issue de ce suivi (évalué par l'échelle de handicap modifiée d'Oxford) était :

- Asymptomatique dans 2 cas sur 8 (26%) (cas n° 3, 7)
- Persistance d'un handicap mineur dans 5 cas (63%) (cas n° 4, 6, 8, 11, 14)
- Persistance d'un handicap moyen dans 1 cas (13%) (cas n° 10)

Le diagnostic étiologique retenu initialement par les équipes en charge des patients n'a jamais été remis en cause à l'issue du suivi de ces 8 cas. Il n'a pas été noté d'apparition de nouvelles localisations granulomateuses au cours du suivi, à l'exception du cas n° 11, déjà détaillé.

II\ Revue de la littérature : séries antérieures de granulomatoses du SNC

Notre recherche nous a permis d'identifier 3 séries antérieures de granulomatoses du SNC, authentifiées par biopsie, satisfaisant à nos critères :

- Une série de 12 cas de granulomatoses épithélioïdes du SNC pour lesquelles le diagnostic de sarcoïdose a été retenu, rapportée par Zajicek et al.²⁵
- Une série de 11 cas de granulomatose du SNC sans agent pathogène identifié, dont le caractère épithélioïde ou non n'est pas précisé, rapportée par Thomas et al.²⁶
- Une série de 13 cas de granulomatoses du SNC pour lesquelles le diagnostic de sarcoïdose a été retenu, dont le caractère épithélioïde ou non n'est pas précisé, rapportée par Joseph et al.²⁷

Les principales caractéristiques des cas rapportés dans ces trois séries sont présentées dans le Tableau 11.

À notre connaissance, il n'a jamais été rapporté antérieurement de série de granulomatoses épithélioïdes du SNC équivalente à la notre, c'est à dire ayant inclus les étiologies pour lesquelles un agent pathogène était identifié ou suspecté.

Il est à noter que Cohen-Aubart et al.²⁸ ont rapportés une série de 31 cas de neurosarcoïdoses de la moelle spinale, dont 6 avaient été documentés par une biopsie de la moelle spinale, objectivant une granulomatose sans nécrose caséuse associée. Dans les 25 autres cas le diagnostic de neurosarcoïdose a été retenu sur la présentation radio-clinique, ainsi que par la mise en évidence, soit d'une granulomatose non caséuse d'un autre organe, soit d'une alvéolite lymphocytaire avec rapport CD4/CD8 > 3,5.

Les résultats de cette étude ne faisant pas l'objet d'une présentation individuelle de chaque cas, nous ne les avons pas retenus.

Tableau 11 – Caractéristiques des cas rapportés dans des séries antérieures de granulatoses du SNC

Cas (n°)	Sexe	Âge	Présentation clinique initiale	Anomalies à l'imagerie initiale	Localisation histologique de la granulatoses	Diagnostic retenu	
Série de Zakicek et al.							
1	31	M	Épilepsie				
2	55	M	Atteinte du II, Syndrome méningé, Troubles cognitifs				
3	38	M	Épilepsie				
4	49	M	Syndrome médullaire	<i>Données non rapportées individuellement :</i>			
5	28	M	Épilepsie, Troubles cognitifs	« Lésions parenchymateuses cérébrales » : 3 cas	<i>Données non rapportées individuellement :</i>		
6	55	F	Atteinte du II, Épilepsie, Troubles cognitifs	Prise de contraste méningée : 4 cas	Méninges : 6 cas	Sarcoïdose dans tous les cas (critère d'inclusion)	
7	49	M	Syndrome médullaire, Troubles cognitifs	Hydrocéphalie : 3 cas	Parenchymateuse cérébrale : 3 cas		
8	48	M	Atteinte du II, Atteinte du VI, Atteinte du VII	Anomalies de signal de la substance blanche : 2 cas	Spinale : 2 cas		
9	21	M	Atteinte du II, Atteinte du VI	« Atteinte du nerf optique » : 1 cas	Nerf optique : 1 cas		
10	44	F	Atteinte du VII, Troubles cognitifs	« Atteinte spinale » : 1 cas			
11	54	F	Atteinte du II				
12	40	F	Épilepsie				
Série de Thomas et al.							
1	17	F	Épilepsie, Ataxie, Céphalées, Atrophie optique, Hydrocéphalie, Troubles endocriniens	Hydrocéphalie, Masse cérébelleuse droite	Parenchyme cérébelleux (<i>Biopsie antemortem</i>) Méninges, Hypothalamus, Moelle spinale (<i>Autopsie</i>)		Sarcoïdose
2	62	M	Céphalées, Hydrocéphalie	Hydrocéphalie, Prise de contraste méningée	Méninges (<i>Biopsie antemortem</i>) Méninges, « Parenchyme », Vascularite granulomateuse (<i>Autopsie</i>)		« Granulatoses du SNC sans agent pathogène identifié inclassée »
3	22	M	Ataxie, Surdité, Hydrocéphalie, Troubles du comportement	Hydrocéphalie, Prise de contraste méningée	Méninges, «Parenchymes», «Nerfs crâniens» (<i>Autopsie</i>)		Sarcoïdose
4	52	M	Épilepsie, Céphalées, Hydrocéphalie, Paraparésie, Rétention urinaire	Hydrocéphalie, Masses cérébelleuses bilatérales	Parenchyme cérébelleux, Méninges (<i>Biopsie antemortem</i>)		« Granulatoses du SNC sans agent pathogène identifié inclassée »
5	NR	NR	NR	Hydrocéphalie, Masse hypothalamique, Prise de contraste méningée	Méninges (<i>Biopsie antemortem</i>) Moelle spinale (<i>Autopsie</i>)	« Granulatoses du SNC sans agent pathogène identifié inclassée »	
6	26	M	Paralysie du VII bilatérale, Neuropathie périphérique, Ataxie, Troubles du comportement	Absence d'anomalies	Moelle spinale (<i>Autopsie</i>)	Sarcoïdose	
7	31	M	Céphalées, Épilepsie, Ataxie, Hydrocéphalie	Hydrocéphalie, Prise de contraste méningée	Parenchyme cérébral (<i>Biopsie antemortem</i>) Meninges, Ventricules (<i>Autopsie</i>)	« Granulatoses du SNC sans agent pathogène identifié inclassée »	
8	31	M	Céphalées	Masses cérébrales frontales bilatérales, Prise de contraste méningée	Parenchyme cérébral (<i>Biopsie antemortem</i>)	Sarcoïdose	
9	27	F	Troubles endocriniens	NR	Tige pituitaire (<i>Biopsie antemortem</i>)	Sarcoïdose	

10	60	F	Atteinte du II, Atteinte du VII, Anosmie, Épilepsie, Céphalées, Démence, Hémiparésie	Masse hypothalamique	Méninges, « Parenchyme » (<i>Autopsie</i>)	Sarcoïdose
11	78	M	Épilepsie, Méningite	Infarctus de la capsule interne droite	Parenchyme cérébral, Plexus choroïdes, Vascularite (<i>Autopsie</i>)	« Granulomatose du SNC sans agent pathogène identifié inclassée »

Série de Joseph et al.

1	53	F	Diplopie, Troubles de la conscience, Vomissements	Hydrocéphalie, Prise de contraste méningée		
2	25	M	Céphalées, Ataxie, Troubles de la vision, Diplopie, Atrophie optique	Hydrocéphalie, Masse pituitaire, Prise de contraste méningée		
3	44	F	Ataxie, Vomissements	Hydrocéphalie, Prise de contraste méningée		
4	50	F	Ataxie, Épilepsie	Lésions de la substance blanche		
5	41	M	Céphalées, Troubles de la vision, Épilepsie, Troubles de la conscience, Vomissements	Hydrocéphalie		
6	37	M	Ataxie, Troubles neuro-psychiatriques, Vomissements	Hydrocéphalie, Lésions de la substance blanche		
7	39	M	Troubles de la vision, Troubles de la conscience, Atrophie optique	Lésions de la substance blanche, « Lésion de masse », Prise de contraste méningée	<i>Données non rapportées</i>	Sarcoïdose dans tous les cas (critère d'inclusion)
8	31	M	Hémiparésie	Lésions de la substance blanche, « Lésion de masse », Prise de contraste méningée		
9	54	M	Troubles de la vision	Lésions de la substance blanche, Prise de contraste méningée		
10	32	F	Céphalées, Hypopituitarisme	Masse pituitaire		
11	41	F	Vomissements	Hydrocéphalie, Lésion du 4 ^{ème} ventricule prenant le contraste		
12	26	M	Céphalées	Hydrocéphalie		
13	37	M	Paraparésie	Prise de contraste du cône terminal		

Abréviations : H = Homme, F = Femme, NR = Non rapporté

A\ Série de granulomatoses du SNC de Zajicek et al.

Zajicek et al.²⁵ ont rapporté en 1999 un total de 12 cas de granulomatose épithélioïde du SNC authentifiés par biopsie, chez lesquels le diagnostic de neurosarcoïdose a été retenu sur les 3 critères suivants (tous les critères) :

- Absence d'agent pathogène et de nécrose caséuse à l'examen histologique
- « Présentation clinique évocatrice de neurosarcoïdose »
- « Exclusion de l'ensemble des autres étiologies »

La méthodologie ayant permis de définir précisément ces 2 derniers critères n'est pas décrite dans ce travail. Il est toutefois précisé qu'ils ont été validés indépendamment par deux investigateurs.

Il s'agissait d'une étude rétrospective ayant inclus des patients pris en charge en Grande-Bretagne, dans les services de neurologie et de neurochirurgie d'un hôpital spécialisé dans les pathologies neurologiques (National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London) sur une durée de 5 ans, et dans le service de neurologie d'un second hôpital (Department of Neurology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge) sur une durée de 25 ans.

L'âge moyen des cas rapportés était de 42,6 ans, le sex-ratio de 2 hommes pour 1 femme.

Les présentations cliniques initiales les plus fréquentes étaient :

- Épilepsie dans 5 cas sur 12 (42%)
- Atteinte du nerf optique dans 5 cas sur 12 (42%)
- Troubles cognitifs dans 5 cas sur 12 (42%)
- Atteinte du VII dans 2 cas sur 12 (17%)
- Atteinte du VI dans 2 cas sur 12 (17%)
- Syndrome médullaire dans 2 cas sur 12 (17%)

Une présentation clinique par un symptôme neurologique unique était notée dans 5 cas sur 12 (42%), alors qu'une association de symptômes était notée dans 8 cas sur 12 (67%).

Une atteinte sarcoïdique était connue antérieurement au diagnostic de granulomatose du SNC dans 7 cas sur 12 (58%).

Les données de l'analyse de LCR étaient disponibles pour 8 patients et mettaient en évidence

les anomalies suivantes :

- Pléiocytose lymphocytaire dans 4 cas sur 8 (50%)
- Hyperprotéinorachie dans 6 cas sur 8 (75%)
- Synthèse intrathécale dans 1 cas sur 4 (25%)

Un taux d'ECA sérique élevé a été retrouvé dans 1 cas sur 8 (12,5%).

Le test de Kveim était positif dans 5 cas sur 6 (83%).

Des anomalies à la radiographie thoracique étaient notées dans 4 cas sur 12 (33%) et des anomalies évocatrices du diagnostic de sarcoïdose à la scintigraphie au gallium 67 dans 2 cas sur 2 (100%).

Les données radio-pathologiques suivantes sont fournies dans l'article mais ne sont pas rapportées à des patients précis.

Une IRM cérébrale et/ou de la moelle spinale a été réalisée dans 7 cas sur 12, mettant en évidence les anomalies suivantes :

- « Lésions parenchymateuses cérébrales » dans 3 cas (43%)
- Prise de contraste méningée dans 4 cas (57%)
- Hydrocéphalie dans 3 cas (43%)
- Anomalies de signal de la substance blanche dans 2 cas (29%)
- « Atteinte du nerf optique » dans 1 cas (14%)
- Atteinte spinale dans 1 cas (14%)

La topographie anatomique de la granulomatose sur les biopsies était :

- Méningée dans 6 cas sur 12 (50%)
- Parenchymateuse cérébrale dans 3 cas sur 12 (25%)
- Spinale dans 2 cas sur 12 (17%)
- Localisée au nerf optique dans 1 cas sur 12 (8%)

Il est à noter que Zajicek et al. font l'hypothèse d'un probable biais de recrutement du fait qu'un des praticiens ayant pris en charge ces cas était reconnu comme référent sur le thème des pathologies du nerf optique, expliquant ainsi possiblement la fréquence élevée d'atteinte clinique du II dans cette série.

Par ailleurs un doute est exprimé concernant sur la possibilité que les atteintes du VII décrites puissent être davantage liées à une atteinte de la glande parotide qu'à une atteinte du SNC.

B\ Série de granulomatoses du SNC de Thomas et al.

Thomas G et al.²⁶ ont rapporté en 1998 une série de 11 patients présentant une granulomatose du SNC prouvée par biopsie ou autopsie, sans agent pathogène identifié.

Le caractère épithélioïde ou non de ces granulomatoses n'était pas précisé.

Les patients chez qui un agent pathogène avait été mis en évidence par culture, coloration spéciale ou immunohistochimie étaient exclus du recueil.

Il s'agissait d'une étude rétrospective ayant inclus des patients pris en charge en Irlande, dans deux hôpitaux de Dublin (Beaumont hospital et Richmond hospital) sur une durée de 10 ans.

L'âge moyen au diagnostic était de 38,7 ans. Le sex-ratio était de 2,33 hommes pour 1 femme. Le mode de révélation était la survenue de signes cliniques neurologiques dans 81,8 % des cas, avec une association de plusieurs symptômes neurologiques au diagnostic dans 8 cas sur 10 (80%).

Les présentations cliniques initiales les plus fréquentes étaient (pourcentages calculés par les auteurs) :

- Céphalées (54,5%)
- Épilepsie (54,5 %)
- Atteinte des nerfs crâniens (54,5%)
- Troubles endocriniens (36,4%)
- Ataxie (36,4%)
- Troubles du comportement (27,3%)

La granulomatose du SNC avait été mise en évidence par réalisation d'une biopsie *antemortem* dans 7 cas sur 11. Lorsqu'elle n'avait pas été authentifiée du vivant du patient elle l'a toujours été à l'autopsie.

Il est notable que les données présentées dans cet article, notamment radiologiques et histologiques, ne soient pas homogènes dans leur terminologie et puissent être source d'ambiguïté, comme par exemple lorsque la localisation histologique de « parenchyme » est utilisée, sans précision de quel organe est concerné.

Des traductions littérales ont été utilisées, mais ne sont pas toujours satisfaisantes.

Une originalité de cette série est de rapporter des lésions de vascularite granulomateuse associées aux lésions de granulomatose dans plusieurs cas (2 cas rapportés dans les données fournies sous forme de tableau contre 4 cas décrits dans le corps du texte).

Lorsque les lésions de granulomatose n'étaient pas associées à des lésions de vascularite, les localisations histologiques retrouvées étaient (dans les limites de la précision des données fournies) :

- Méninges dans 7 cas sur 11 (64%)
- Parenchyme cérébral dans 1 cas sur 11 (9%)
- Parenchyme cérébelleux dans 2 cas sur 11 (18%)
- Hypophyse dans 2 cas sur 11 (18%)
- Moelle spinale dans 5 cas sur 11 (45%)
- Ventricules dans 1 cas sur 11 (9%)

Une association de plusieurs types de localisation chez un même patient était retrouvée dans 8 cas sur 11 (73%).

Une analyse du LCR a été réalisée chez 8 de ces patients et une pléiocytose lymphocytaire hyperprotéïnorachique et hypoglycorachique est rapportée dans tous les cas (100%).

Un dosage de l'ECA sérique a été réalisé chez 6 de ces patients. Il n'a jamais mis en évidence de taux élevé de l'ECA.

Les 11 patients avaient un taux de calcium dans les limites de la normale.

Un patient avait une calciurie élevée (cas n° 8) (il n'est pas précisé chez combien de patients ce dosage a été réalisé).

Deux patients présentaient un syndrome restrictif aux EFR (cas n° 6 et 10) (il n'est pas précisé quels autres patients ont pu bénéficier d'EFR).

Les anomalies retrouvées à l'imagerie du SNC de 10 patients sur 11 sont rapportées. Les plus fréquentes étaient (pourcentages calculés par les auteurs) :

- Hydrocéphalie (54,5%)
- Prise de contraste méningée (45,5%)
- Masses parenchymateuses cérébrales ou cérébelleuses (45,5%)

Dans 7 cas sur 10 (70%) plusieurs types anomalies radiologiques coexistaient chez un même patient.

Il est à noter que, bien que des atteintes histologiques spinales ou méningées intrarachidiennes aient été mises en évidence chez 5 patients, aucune anomalie radiologique intéressant ces topographies n'est rapportée (notamment le cas n° 6 dont l'imagerie est décrite

comme sans anomalies et qui présentait à l'autopsie une granulomatose de la moelle spinale). Il est possible que ces patients n'aient pas bénéficié d'une imagerie médullaire.

Sur le plan thérapeutique, l'ensemble des 11 patients a été traité par corticothérapie orale, et, par ailleurs :

- 4 patients ont nécessité la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale (cas non précisés)
- 3 patients ont reçu un traitement antituberculeux d'épreuve, interrompu lors de la confirmation de la stérilité des mises en culture (cas non précisés)
- 2 patients ont reçu de l'endoxan oral à visée d'épargne cortisonique (cas non précisés)

Le diagnostic de sarcoïdose a été retenu chez 6 des 11 patients (54,5%) (cas n° 1, 3, 6, 8, 9, 10). Ce diagnostic a été posé sur des critères « cliniques, radiologiques et histopathologiques » non précisés.

Quatre de ces patients sont décédés au cours du suivi (numéros de cas non précisés) :

- 1 patient de « complications neurologiques liées à la maladie »
- 1 patient de toxicité liée au traitement
- 2 patients de causes non liées à la sarcoïdose

Le délai moyen du diagnostic au décès de ces patient était de 6,2 années.

Chez les patients pour lesquels le diagnostic de neurosarcoïdose n'a pas pu être porté (cas n° 2, 4, 5, 7, 11) aucune étiologie n'a pu être retenue et Thomas et al. proposent pour caractériser la terminologie de « granulomatoses du SNC sans agent pathogène identifié inclassées ».

Ces cas présentaient les caractéristiques suivantes :

- Absence d'argument clinique ou radiologique évoquant une atteinte extra-neurologique
- Présentation clinique la plus fréquente : épilepsie (80%)
- Atteinte granulomatose médullaire dans tous les cas, authentifiée soit par biopsie, soit à l'autopsie

Quatre de ces patients sont décédés au cours du suivi, tous de complications liées à la maladie granulomateuse (cas n° 2, 5, 7, 11). Le délai moyen du diagnostic au décès était de 2,5 années.

Ces 4 patients sont présentés dans l'article comme ayant présentés une vascularite granulomateuse, bien que de telles données ne soient rapportées dans les caractéristiques histologiques des patients, présentées sous forme de tableau, que dans les cas n° 2 et 11.

Les auteurs font ici deux hypothèses :

- Ces patients présenteraient à la fois deux entités pathologiques distinctes : une vascularite granulomateuse du SNC et une vascularite granulomateuse du SNC
- Ces vascularites granulomateuses seraient des vascularites primitives du SNC

Thomas et al. en concluent notamment que leurs cas de granulomatose du SNC sans agent pathogène identifié inclassées correspondent probablement à une entité spécifique, présentant notamment les caractéristiques suivantes :

- « Pathologie limitée au SNC »
- « Pronostic plus péjoratif que les neurosarcoïdoses »
- « Association fréquente à une vascularite primitive du système nerveux central »

Ces conclusions sont sans doute discutables.

En effet, outre le fait que des agents pathogènes responsables de ces tableaux peuvent avoir échappés à leur investigation, il n'est notamment pas précisé si le diagnostic de maladie de Wegener a été évoqué et formellement écartée.

La terminologie de « granulomatose du SNC sans agent pathogène identifié inclassées », n'a, à notre connaissance, jamais été reprise dans la littérature, et il n'a pas non plus été rapporté de cas de présentation équivalente depuis.

C\ Série de granulomatoses du SNC de Joseph et al.

Joseph et al.²⁷ ont rapporté en 2008 une série de 30 cas de neurosarcoïdoses, dont 13 avaient été documentées histologiquement par mise en évidence d'une granulomatose du SNC par biopsie ou autopsie.

Il s'agissait d'une étude multicentrique rétrospective, ayant inclus des patients pris en charge dans neuf centres hospitaliers d'Angleterre et du Pays de Galles, sur une période de 12 ans.

Le diagnostic de neurosarcoïdose a été retenu sur la base des critères proposés par Zajicek (cf. Infra).

Aucune donnée sur les caractéristiques histologiques de ces 13 cas de neurosarcoïdose prouvés par biopsie du SNC n'est présentée dans cet article.

L'âge moyen des cas était de 39,2 ans. Le sex-ratio était de 1,6 hommes pour 1 femme. Les présentations cliniques initiales les plus fréquentes étaient :

- Vomissements (probablement dans le cadre de syndromes d'HTIC) dans 5 cas sur 13 (38%)
- Troubles de la vision, diplopie ou atrophie optique dans 5 cas (38%)
- Ataxie dans 4 cas (31%)
- Céphalées dans 4 cas (31%)
- Troubles de la conscience dans 3 cas (23%)
- Épilepsie dans 2 cas (15%)

La présentation clinique ne comportait qu'un seul symptôme dans 5 cas sur 13 (38%).

Tous les patients présentaient des anomalies à l'IRM cérébrale et/ou médullaire, dont les plus fréquentes étaient (pourcentage calculés par les auteurs) :

- Hydrocéphalies (58%)
- « Prise de contraste méningée ou de lésion parenchymateuse » (50%)
- « Lésions de la substance blanche » (42%)

Différents types d'anomalies coexistaient chez un même patient dans 8 cas sur 13 (62%).

Des anomalies étaient retrouvées à la radiographie standard dans 62 % des cas, notamment à type d'anomalies parenchymateuses et d'adénopathies hilaires bilatérales.

Lorsqu'il a été dosé, l'ECA sérique a été retrouvé élevé dans 1 cas sur 6 (17%).

L'analyse du LCR a été réalisée dans 5 cas et a mis en évidence les anomalies suivantes :

- Pléiocytose lymphocytaire dans 3 cas (60%)
- Hyperprotéinorachie dans 4 cas (80%)

Une synthèse intrathécale n'a été mise en évidence chez aucun patient (0%).

Le test de Kveim était positif chez 6 patients sur 8 (75%).

Le traitement ayant été entrepris chez ces patients n'a pas été précisé.

Il est notable que l'évolution de tous les cas rapportés se soit faite :

- Soit vers un degré plus ou moins sévère de handicap (77%)
- Soit vers le décès (23%)

Aucune cas de guérison ou de survie sans handicap n'a été rapportée.

III\ Revue de la littérature : étiologies des granulomatoses épithélioïdes du SNC

Si de nombreux cas de granulomatoses du SNC ont été rapportés dans la littérature, il n'existe à notre connaissance aucune revue systématique et critique de l'ensemble des étiologies décrites.

Un article sur les granulomatoses du SNC d'origine infectieuse, *Granulomatous Diseases of the Central Nervous System* écrit par da Rocha et al. (2005)²⁹, décrit en fait les caractéristiques radiologique à l'IRM d'infections pourvoyeuses de « granulomes » radiologiques (masses d'origine inflammatoire non tumorales).

Une des difficultés de ce travail était l'absence de consensus, d'un article à l'autre, sur la définition exacte d'une granulomatose. En effet, s'agissant de cas isolés ou de petites séries portant sur des étiologies précises, rapportés par des cliniciens (de spécialités médicales ou chirurgicales) ou des radiologues, les caractéristiques histologiques exactes des lésions sont souvent insuffisamment décrites, et limitées à des qualificatifs tels que : « réaction granulomateuse », « infiltrat granuleux », « granulomes inflammatoires », « réaction sarcoïdosi que ».

Le caractère épithélioïde des granulomes était rarement précisé. Enfin, la confusion entre « granulome » radiologique et granulomatose histologique était fréquente.

A\ Sarcoïdose

La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue, affectant préférentiellement les jeunes adultes de 20 à 40 ans, dont la localisation la plus fréquente est médiastino-pulmonaire. Aux États-unis d'Amérique, elle a pu être rapportée comme plus fréquente chez les sujets noirs (prévalence estimée à 10-50 sur 100000) que chez les caucasiens (10-20 sur 100000)²⁵. Son incidence globale est évaluée à 16,5 sur 100000 chez les hommes, et à 19 sur 100000 chez les femmes³⁰. Sur une série autopsique ayant inclus de manière systématique 60 % des patients décédés dans une ville suédoise, la fréquence du diagnostic post-mortem de la sarcoïdose a pu atteindre 641 sur 100000, ce qui est probablement lié au caractère fréquemment asymptomatique et donc sous-diagnostiqué de cette pathologie³¹.

La neurosarcoïdose se définit par l'atteinte sarcoïdosi que du système nerveux central et/ou périphérique. Elle peut soit s'intégrer dans une sarcoïdose systémique, soit être isolée. On

estime alors sa prévalence à moins de 0,2 sur 100000. La fréquence de l'atteinte neurologique clinique a été estimée à 5 % des patients ayant présenté une sarcoïdose et il est estimé qu'une neurosarcoïdose asymptomatique du SNC serait présente chez environ 10 % des patients présentant une sarcoïdose systémique. Sur séries autopsiques de patients ayant présenté une sarcoïdose connue, l'atteinte du système nerveux n'avait pas été diagnostiquée du vivant des patients dans 1 cas sur 2³².

La physiopathologie de la sarcoïdose demeure mal connue, notamment en l'absence de cause identifiée à ce jour. Une prédisposition génétique semble exister, des cas de sarcoïdose familiale ont en effet été décrits et une incidence plus élevée a été observée chez des jumeaux homozygotes par rapport aux jumeaux hétérozygotes³³. Des associations de cas sporadiques chez des groupes de pompiers ou d'infirmières semblent suggérer l'existence de facteurs environnementaux, actuellement non identifiés^{34,35}. L'hypothèse la plus classiquement proposée actuellement repose sur une réponse immune de type cellulaire inadaptée, médiée par les lymphocytes T, déclenchée par une exposition prolongée à un antigène encore inconnu, entraînant une réponse inflammatoire granulomateuse³³. Concernant l'atteinte du SNC dans la neurosarcoïdose, il a été suggéré un point de départ de la réaction granulomateuse localisé dans les leptoméninges avec extension aux autres structures par les espaces de Virchow-Robin^{36,37}. La plus grande taille de ces espaces à la base du cerveau explique alors potentiellement la prédilection des lésions de neurosarcoïdose pour les leptoméninges de cette région, avec atteinte fréquente de contiguïté de l'hypothalamus, du 3^{ème} ventricule, du nerf optique et des autres nerfs crâniens.

La présentation clinique des neurosarcoïdoses du SNC dépend de la localisation des lésions. Les signes cliniques les plus fréquents seraient les atteintes des nerfs crâniens (50%), suivis respectivement des manifestations suivantes :

- Céphalées (30%)
- Épilepsie (10%)
- Insuffisance hypophysaire (10%)
- Déficit neurologique focal (10%)
- Troubles neuro-psychiques (10%)
- Syndrome cérébelleux (10%)
- Hydrocéphalie (5%)
- Syndrome méningé (5%)

Ces symptômes neurologiques ne semblent pas différents selon que la neurosarcoïdose soit isolée ou incluse dans une sarcoïdose systémique. Ils inaugurent la maladie et précèdent d'éventuels signes d'une atteinte systémique dans 62 à 74 % des cas³⁸.

Le nerf facial (VII) semble le nerf crânien le plus fréquemment atteint, il est toutefois à noter que cette atteinte peut être secondaire soit à une atteinte du SNC soit à une atteinte de la glande parotide. La neurosarcoïdose peut aussi classiquement se présenter sous la forme d'une atteinte du II avec névrite optique³⁹.

Ces symptômes peuvent se présenter de manière aiguë, sub-aiguë ou chronique. Leur évolution spontanée semble indifféremment se faire vers l'amélioration ou l'aggravation. Des aggravations secondaires, survenant des années après des situations d'amélioration spontanée, ont été décrites.

L'aspect à l'imagerie des lésions de neurosarcoïdose est multiple et aspécifique. De nombreux exemples ont été rapportés de lésions de neurosarcoïdose du SNC ayant été confondues à l'imagerie avec des aspects considérés comme typiques de gliomes, méningiomes, tumeurs intrasellaires ou pathologies infectieuses du SNC⁴⁰. L'aspect radiologique le plus fréquemment retrouvé est un aspect de leptoméningite, soit à type d'épaississement diffus, soit à type de nodules, uniques ou multiples.

Des aspects de masses cérébrales intraparenchymateuses sont possibles, et sont plus particulièrement source d'erreurs diagnostiques du fait d'un aspect évocateur de pathologies tumorales.

Les aspects à l'IRM de neurosarcoïdoses cérébrales suivants ont été décrits :

- Anomalies méningées diffuses ou nodulaires (40%)
- Anomalies péri-ventriculaires ou de la substance blanche (40%)
- Lésions multiples supra- et/ou infra-tentorielles (35%)
- Masse unique intra-axiale (10%)
- Masse unique extra-axiale (5%).

Dans le cas des processus expansifs, la prise de contraste peut être diffuse ou périphérique.

Bien que rares, des aspects de réhaussement périventriculaire à l'IRM, ont également été décrits⁴¹.

L'aspect de leptoméningite de la base du crâne retrouvé dans la neurosarcoïdose est indiscernable de celui observé dans les méningites tuberculeuses, carcinomateuses, lymphomateuses, ainsi que dans d'autres infections virales ou fongiques.

Plus largement les anomalies méningées à l'IRM observées dans la neurosarcoïdose peuvent

aussi, selon leur présentation, faire discuter les diagnostics suivants : métastases méningées de tumeurs solides, méningiome, leucémie, plasmocytome et pachyméningite hypertrophique idiopathique⁴².

L'aspect d'anomalies périventriculaires et de la substance blanche à l'IRM, décrit dans la neurosarcoïdose, ne peut pas être distingué de celui observé dans la sclérose en plaques.

Celui des masses cérébrales extra-axiales sarcoïdosique est généralement identique à celui d'un méningiome.

Dans un contexte de suspicion de neurosarcoïdose un taux élevé d'ECA dans le sang ou le LCR est aspécifique de ce diagnostic, car ces anomalies ont aussi été rapportées au cours de pathologies aussi diverses que le syndrome de Guillain-Barré et certaines tumeurs ou pathologies infectieuses du SNC. Son dosage n'est pas recommandé à visée diagnostique⁴³. Il peut toutefois se justifier en vu du suivi, car, en cas de taux élevé au diagnostic, il semble exister une corrélation entre l'évolution de ce taux et celle de la maladie.

À l'examen du LCR, une pléiocytose lymphocytaire est retrouvée dans 50 à 70 % des cas et une hyperprotéïnorachie dans 40 à 70 % des cas. Une hypoglycorachie a été fréquemment rapportée. Le taux des gammaglobulines intrathécales peut être élevé et la présence de bandes oligoclonales peut être observée.

Une hypercalcémie et une hypercalicurie sont possibles.

La mise en évidence d'une alvéolite lymphocytaire avec rapport des lymphocytes CD4/CD8 > 3,5, a été évaluée comme ayant une valeur prédictive positive de 76 %, une sensibilité de 53 % et une spécificité de 94 % pour le diagnostic de sarcoïdose⁴⁴.

Dans une autre étude, et lorsque l'alvéolite lymphocytaire à prédominance de CD4+ est définie par une lymphocytose > 20 % et un rapport CD4/CD8 > 2, cette valeur prédictive positive a pu être évaluée comme supérieure à 90 %⁴⁵.

La scintigraphie au gallium 67 permet de rechercher l'ensemble des localisations d'une sarcoïdose, notamment au niveau des glandes salivaires accessoires et des glandes lacrymales, avec possible aspect des hyperfixations en « panda » évocatrice de l'étiologie sarcoïdosique.

La fréquence de mise en évidence d'une granulomatose des glandes salivaires accessoires avait été évaluée à 25 % des patients suspects de sarcoïdose en l'absence d'hyperfixation de ces glandes à la scintigraphie au gallium 67 contre 60 % en cas de fixation. L'intensité, le nombre et l'étendue des zones de fixation a aussi pu être corrélé à l'activité de la maladie⁴⁶.

L'intérêt pour cet examen a toutefois diminué depuis la généralisation du TEP-scan, dont l'intérêt pour le diagnostic et le suivi des sarcoïdose reste pourtant à préciser.

Il est à noter que le test de Kveim, qui consistait en l'inoculation intradermique chez le patient suspect de sarcoïdose d'extrait de la rate d'un patient présentant une sarcoïdose connue (le test étant considéré comme positif en cas de développement d'une granulomatose cutanée dans un délai de 4 à 6 semaines), est actuellement abandonné, car difficile à mettre en œuvre et à risque de transmission de pathologies infectieuses, dont la maladie de Creutzfeldt-Jacob liée au prion^{44,47}.

Le diagnostic de sarcoïdose implique la mise en évidence histologique d'une granulomatose sans nécrose ni agent pathogène associé. Dans le cas d'une neurosarcoïdose associée à une atteinte systémique, cette preuve anatomopathologique est généralement obtenue par la biopsie d'un organe autre que le système nerveux. En cas de neurosarcoïdose isolée, ou de tableau clinique ou radiologique douteux, une biopsie du système nerveux est nécessaire, notamment lorsque l'aspect radiologique des lésions fait évoquer en priorité une pathologie tumorale.

La technique utilisée en cas de localisation intra-crânienne est généralement la biopsie stéréotaxique, mais, dans le cas de certaines localisations ou en cas de complications nécessitant une prise en charge neurochirurgicale (hydrocéphalie, engagement), une biopsie à ciel ouvert peut parfois être réalisée.

Le granulome sarcoïdosique est constitué de cellules épithélioïdes et géantocellulaire, et constitue un exemple typique de « véritable » granulomatose.

L'absence de nécrose caséuse et d'agent pathogène sont indispensables pour évoquer le diagnostic de sarcoïdose, mais sont aspécifiques.

L'existence d'une nécrose limitée au sein des granulomes d'une authentique sarcoïdose est possible et ne remet pas en cause le diagnostic.

À notre connaissance il n'existe pas d'étude ayant évalué la valeur prédictive positive (VPP) ou négative (VPN) pour le diagnostic de sarcoïdose de la mise en évidence de granulomes épithélioïdes non nécrotiques dans des biopsies du SNC.

Dans le cas de granulomatoses épithélioïdes bronchopulmonaires non nécrotiques, ces valeurs ont pu être évaluées à respectivement 68 % (VVP) et 92 % (VPN)⁸.

Zajicek et al. ont proposé des critères diagnostiques de la neurosarcoïdose, présentés dans le Tableau 12²⁵.

Tableau 12 – Critères diagnostiques de la neurosarcoïdose (Zajicek et al.²⁵)

Neurosarcoïdose certaine : (Tous les critères)

- Présentation clinique évocatrice de neurosarcoïdose
- Biopsie du système nerveux mettant en évidence des granulomes de type sarcoïdosiq (formés d'un centre de cellules épithélioïdes et de macrophages, sans nécrose caséuse associée, entouré de lymphocytes, plasmocytes et mastocytes)
- Exclusion de tous les autres diagnostics possibles

Neurosarcoïdose probable : (Tous les critères)

- Présentation clinique évocatrice de neurosarcoïdose
- Signes d'inflammation du SNC (Hyperprotéinorachie / Pléiocytose / Synthèse intrathécale / Aspect IRM compatible avec une neurosarcoïdose)
- Exclusion des diagnostics différentiels
- Argument en faveur d'une sarcoïdose systémique (Biopsie d'un autre organe / Test de Kveim positif / Au moins 2 résultats d'examens évocateurs parmi la scintigraphie au Gallium, la radiographie thoracique ou le taux de l'ECA)

Neurosarcoïdose possible : (Tous les critères)

- Présentation clinique évocatrice de neurosarcoïdose
- Exclusion des diagnostics différentiels
- Critères pour une neurosarcoïdose certaine ou probable non remplis

En 2006, Marangoni et al.⁴⁴ ont proposé de modifier la définition d'une neurosarcoïdose « probable » de Zajicek et al. :

- En supprimant les critères du test de Kveim et du taux de l'ECA
- En remplaçant la radiographie thoracique par la TDM thoracique haute résolution
- En ajoutant le LBA avec détermination du ratio de lymphocytes CD4/CD8 pour la recherche d'argument en faveur d'une sarcoïdose systémique
- En ajoutant l'existence d'un ratio de lymphocytes CD4/CD8 > 5 dans le LCR comme un argument indirect en faveur du diagnostic

Ces critères comportent des limites évidentes. Tout d'abord, la nécessité d'exclure « tous les autres diagnostics possibles » afin de retenir un diagnostic de certitude se heurte à une mise en pratique difficile, notamment de part le nombre et la diversité de ces diagnostics différentiels

à envisager et l'absence de bilan standard minimal consensuel dont les résultats permettrait d'éliminer tout diagnostic différentiel avec certitude.

Ensuite, le caractère aspécifique de la présentation clinique des neurosarcoïdoses rend floue la notion de « présentation clinique évocatrice ».

Le traitement des neurosarcoïdoses n'a fait l'objet d'aucun essai prospectif contrôlé. Il est largement admis qu'il doit comporter une corticothérapie orale, basée sur une posologie initiale de prednisolone allant de 0,5 à 1 mg/kg/j. En cas d'efficacité clinique, généralement attendue en quelques semaines, une décroissance lente sera réalisée, éventuellement ajustée sur les données du suivi évolutif des lésions à l'IRM. En cas d'échec de la corticothérapie, ou de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur doit être introduit, basé notamment sur l'azathioprine, la cyclosporine A, le méthotrexate ou le cyclophosphamide. Il reste incertain de déterminer si des patients, et lesquels, peuvent bénéficier de l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur à la corticothérapie dès le début du traitement. Toutefois il est usuel de traiter les neurosarcoïdoses par l'association d'une corticothérapie et de bolus de cyclophosphamide dans les services de médecine interne en France. En cas de présentation initiale aiguë et sévère des bolus de méthylprednisolone IV à la dose de 1 g/j pendant 3 à 5 jours peuvent être réalisés⁴⁰.

B\ Étiologies infectieuses

À notre connaissance, il n'existe pas d'article de synthèse portant sur les granulomatoses du SNC d'origine infectieuse.

Il est notable que l'article de Gousseff et al., *Systemic granulomatosis of infectious origin*, présentant une orientation diagnostique selon les organes atteints par la granulomatose, n'en propose pas pour les granulomatose du SNC⁴⁸.

1\ Tuberculose

La tuberculose est une infection mycobactérienne aérobie cosmopolite à *Mycobacterium tuberculosis*, de transmission inter-humaine stricte par voie respiratoire.

En 2005 l'incidence mondiale de la tuberculose maladie était estimée à 8,8 millions de nouveaux cas par an, majoritairement localisés dans les pays en voie de développement.

La tuberculose du SNC représente 1 % de l'ensemble des cas de tuberculose et 6,3 % des tuberculoses extra-pulmonaires. Elle est plus fréquente chez les enfants et les sujets infectés par le VIH.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés : éthyliste, antécédent de pathologie maligne, de traitements immunosuppresseurs, personne ayant émigré depuis un pays en voie de développement.

À partir d'une primo-infection tuberculeuse pulmonaire une dissémination vers le SNC est possible, soit à partir d'un foyer pulmonaire, soit secondairement à partir d'un foyer extra-pulmonaire.

Le mécanisme de cette dissémination reste l'objet de controverses.

En effet, si un mécanisme hématogène direct a été incriminé dans la survenue de la méningite tuberculeuse aiguë, l'hypothèse d'une dissémination en deux temps reste la plus fréquemment retenue pour expliquer les différents tableaux de tuberculose du SNC, avec formations initiale de tubercules (foyers de Rich) asymptomatiques dans les méninges par voie hématogène, puis, secondairement, dissémination dans le SNC à partir de ces tubercules, entraînant la survenue d'une méningite sub-aiguë ou de tuberculomes.

Chez l'adulte la méningite tuberculeuse se présente typiquement par un syndrome méningé associé à un déficit neurologique focal, des troubles du comportement ou des

troubles de la conscience. Chez environ 10 % des patients on retrouve un antécédent de tuberculose connue. Les facteurs de risque sont identiques à ceux de la tuberculose en générale. La présence concomitante de lésions actives de tuberculose pulmonaire à l'examen radiographique standard est retrouvée dans 30 à 50 % des cas. Les tuberculomes du SNC sont des processus inflammatoires expansifs, pseudo-tumoraux, le plus souvent uniques mais parfois multiples. Leur présentation clinique est variable selon leur localisation, mais s'exprime le plus souvent par des céphalées, une épilepsie ou un tableau d'HTIC. La fièvre est inconstante. Des abcès cérébraux tuberculeux, bien que rares, sont possibles. Au niveau de la moelle spinale des tuberculomes ou des tableaux de radiculomyélites peuvent être observés⁴⁹. Des cas de ventriculite tuberculeuse, se traduisant à l'IRM par un réhaussement périventriculaire, sont décrits⁴¹. Enfin la tuberculose peut aussi être à l'origine d'une névrite optique³⁹.

Aucune caractéristique radiologique n'est pathognomonique de tuberculose du SNC. Les aspects de méningite tuberculeuse les plus fréquemment rapportés sont : une prise de contraste méningée de la base du crâne (leptoméningite), une hydrocéphalie ou des infarctus parenchymateux supra-tentorieux ou du tronc cérébral.

Lorsque la leptoméningite se complique d'une extension de la réponse inflammatoire au système ventriculaire des prises de contraste épendymaire ou des plexus choroïdes sont aussi classiquement rapportées.

L'hydrocéphalie d'origine tuberculeuse est généralement de type communiquant et secondaire au blocage de la résorption du LCR par des exsudats inflammatoires localisés dans les citernes sous-arachnoïdiennes de la base du crâne.

La pachyméningite tuberculeuse se caractérise radiologiquement par des lésions de la dure mère, focales ou diffuses, hyperdense au TDM, et, comparativement au signal du parenchyme cérébral, en iso-signal T1 et en iso ou hyposignal T2 à l'IRM.

Les tuberculomes, uniques ou multiples, se présentent généralement à l'imagerie comme des processus expansifs arrondis, ovalaires ou lobulaires, mal limités, avec prise de contraste homogène ou périphérique.

Leur localisation préférentielle chez l'adulte est parenchymateuse sus-tentorielle, notamment au niveau des lobes frontaux et pariétaux. Toutefois, toutes les localisations parenchymateuses du SNC sont observables (sous-tentorielles et médullaires), ainsi que des tuberculomes extra-parenchymateux localisés aux espaces arachnoïdiens, sous-duraux et épuraux.

Des aspects de miliaire tuberculeuse cérébrale peuvent être observés.

L'aspect radiologique des tuberculomes ne permet pas de les différencier avec certitude de leurs nombreux diagnostics différentiels et notamment des autres granulomatoses du SNC et des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires.

La diminution de la prise de contraste à l'imagerie des lésions de tuberculose du SNC est généralement retenue comme un signe de réponse thérapeutique. Toutefois des cas de majoration initiale de la prise de contraste méningée de la base du crâne sous traitement efficace, voire de persistance prolongée de cette prise de contraste ont été rapportés. Des séquelles à type d'atrophie ou de calcifications sont possibles mais inconstantes⁵⁰.

L'utilisation de techniques de spectroscopie IRM n'a pas permis de différencier radiologiquement des tuberculomes de lymphomes non-hodgkiniens du SNC⁵¹.

Dans la méningite tuberculeuse, la présence d'une pléiocytose (> 5 éléments /mm³), à prédominance lymphocytaire, est très diversement rapportée selon les séries, avec une sensibilité allant de 10 à 91 %⁴⁹. Une hyperprotéïnorachie (> 100 mg/dl) est rapportée dans 60 à 70 % des cas de tuberculose du SNC. Une hypoglycorachie (< 40 mg/dl) dans 70 à 85 % des cas. La mise en évidence de BAAR après coloration de Ziehl du LCR n'est possible que dans 0 à 10 % des cas. La culture de *Mycobacterium tuberculosis* sur LCR nécessite plusieurs semaines de culture sur milieu de Löwenstein-Jensen et n'est contributive que dans 30-70 % des cas. Les techniques de PCR *M. tuberculosis* commercialement disponibles présentent un intérêt compte-tenu de leur spécificité très élevée (94-100%), mais demeurent d'une sensibilité perfectible (49-85%) et leur négativité ne permet absolument pas d'éliminer le diagnostic de tuberculose du SNC⁵². Il est à noter qu'il a été proposé d'améliorer significativement la sensibilité de la recherche de BAAR après coloration de Ziehl du LCR par augmentation du volume de LCR examiné et par une durée plus longue du temps d'examen (6 ml de LCR examiné et 30 mn consacré à cet examen)⁵³.

La mesure de l'adénosine désaminase (ADA) dans le LCR n'est pas retenue comme un argument diagnostique consensuel du diagnostic de la tuberculose du SNC, compte tenu de son manque de spécificité et de l'absence de seuil pathologique clairement défini.

L'IDR à la tuberculine et les tests de libération de l'interferon gamma (Quantiferon-TB[®], T-spot.TB[®]), sont fréquemment utilisés en pratique clinique en France à visée d'aide au diagnostique des tuberculoses actives.

Toutefois, l'ensemble des données disponibles a permis de confirmer que leur négativité ne permet pas d'éliminer une tuberculose active alors que leur positivité n'impliquait pas

nécessairement l'existence d'une tuberculose active⁵⁴. Leur utilisation dans le diagnostic de tuberculose active n'est pas recommandé par l'OMS (2011)⁵⁵.

Il existe peu d'études sur les caractéristiques histologiques des lésions de tuberculose. Les granulomes tuberculeux sont typiquement épithélioïdes et giganto-cellulaires, caractérisés par la présence de nécrose, mais il est bien établi que celle-ci peut être totalement absente ou limitée dans d'authentiques tuberculoses.

Par ailleurs, il est à noter que la classique caractérisation de la nécrose comme « caséuse » (ayant l'aspect du fromage) dans les granulomes de la tuberculose est actuellement critiquée de part son faible intérêt pratique, et qu'il devient habituel de limiter l'analyse anatomopathologique à la description de l'abondance et la localisation des lésions de nécrose sans commenter leur aspect^{8,56}.

Il est aussi important de souligner qu'après coloration de Ziehl les BAAR sont rarement identifiés par l'examen histologique, et que le diagnostic formel est généralement possible uniquement par mise en culture de la biopsie³.

À notre connaissance il n'existe pas d'étude ayant évalué la valeur prédictive positive (VPP) ou négative (VPN) pour le diagnostic de tuberculose de la mise en évidence de granulomes épithélioïdes nécrotiques dans des biopsies du SNC. Dans le cas de granulomatoses épithélioïdes bronchopulmonaires nécrotiques, ces valeurs ont pu être évaluées à respectivement 69 % (VVP) et 88 % (VPN)⁸.

Une PCR tuberculose peut être réalisée sur une biopsie à l'état frais et présente le même intérêt et les mêmes limites que dans le cas du LCR, avec une importante spécificité, mais une faible sensibilité, ne permettant pas d'éliminer le diagnostic en cas de négativité.

La réalisation d'une PCR tuberculose sur des tissus déjà fixés au formaldéhyde et inclus en paraffine est possible, mais rarement disponible actuellement en pratique clinique du fait de contraintes techniques propres. La sensibilité de cette technique diminue toutefois fortement avec l'ancienneté des prélèvements du fait de la dégradation de l'ADN qu'ils contiennent, notamment après 2 ans.

En 2011, dans le cadre d'une série de 129 patients rapportés par Lee HS et al. les performances suivantes ont été obtenues : sensibilité 74,6%, spécificité 98,5%, valeur prédictive positive 97,9% et valeur prédictive négative 80,2%⁵⁷.

Le traitement de la tuberculose du SNC a fait l'objet de recommandations de la Société de maladies infectieuses américaine en 2003 et repose en première ligne sur une quadrithérapie antituberculeuse associant isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol pendant 2 mois, suivie de 7 à 10 mois de bithérapie par isoniazide et rifampicine (sous réserve d'une sensibilité du germe isolé à ces traitements). L'utilisation d'une corticothérapie associée continue de faire l'objet de controverse, mais demeure recommandée⁵⁸. Un traitement chirurgical associé de la tuberculose du SNC conserve quelques indications, notamment en cas d'hydrocéphalie ou d'abcès.

La mortalité associée à la tuberculose du SNC reste élevée : dans la synthèse réalisée par Rock et al. en 2008, des taux de 20 à 50 % de mortalités sous traitement bien conduits restent rapportés, mais sont probablement en partie liés à l'origine des cas considérés (pays en voie de développement)⁴⁹.

2\ Autres infections mycobactériennes

Mycobactérioses atypiques

De rares cas d'atteintes granulomateuses du SNC secondaires à des infections à mycobactéries atypiques ont été rapportés⁵⁹⁻⁶¹. Mais, à notre connaissance, le caractère épithélioïde de ces granulomes n'a jamais été précisé.

Aussi, et même si dans leur localisation pulmonaire les lésions granulomateuses associées aux mycobactérioses atypiques sont réputées identiques à celles retrouvées dans la tuberculose³, il paraît nécessaire d'attendre de nouvelles données avant d'inclure cette étiologie parmi les causes de granulomatose épithélioïdes du SNC.

Lèpre

À notre connaissance, il n'a jamais été rapporté de lésions granulomateuses du SNC attribuées à la lèpre.

3\ Parasitoses

Neurocysticercose

La neurocysticercose est une helminthiase du SNC causée par la larve du cestode *Taenia solium*. Le mode de contamination est lié au péril fécal et secondaire à l'ingestion d'œufs présents dans les selles humaines ou dans l'alimentation. La maladie est maintenant presque exclusivement limitée aux pays en voie de développement (Chine, Inde, Afrique subsaharienne, Amérique du sud et centrale) du fait des progrès de l'hygiène et de la surveillance vétérinaire des animaux d'élevage dans les pays développés. Dans les pays où elle est endémique, la neurocysticercose constitue la principale cause d'épilepsie. Il est à noter que la maladie conserve une prévalence modérée au Portugal et dans les pays d'Europe de l'est.

Après avoir été ingérés, les œufs migrent dans différents organes à partir du tube digestif, notamment dans le SNC et les muscles. Ils évoluent ensuite en larves, appelées cysticerques. Les cysticerques, en impasse parasitaire dans les organes humains, demeurent quiescents pendant des années et n'entraînent pas de réaction inflammatoire locale (cysticerques vésiculaires). La phase de dégénérescence qui précède leur décès entraîne au contraire une réaction inflammatoire, généralement symptomatique (cysticerques colloïdaux et granulaires). L'évolution finale se fait ensuite vers des calcifications séquellaires.

Dans le SNC les larves sont préférentiellement retrouvées dans le parenchyme cérébral mais peuvent aussi se localiser dans les méninges, les ventricules et la moelle spinale.

Le tableau clinique le plus fréquent est la survenue d'une épilepsie (70 % des cas), mais, selon le nombre et la localisation des cysticerques, on peut observer : déficits neurologiques focaux, syndrome d'HTIC, hydrocéphalie ou manifestations neuropsychiatriques.

À l'imagerie cérébrale les cysticerques vésiculaires sont visibles sous forme de kystes arrondis de petite taille, bien limités, ne prenant pas le contraste et sans œdème périphérique. Lorsque ces lésions incluent un nodule hyperdense, l'aspect est considéré comme pathognomonique de neurocysticercose.

Les cysticerques colloïdaux et vésiculaires apparaissent comme des lésions mal limitées entourées d'œdème, avec prise de contraste périphérique ou nodulaire, constituant un aspect de granulome cysticercoïde (« cysticercus granuloma »).

Dans de rares cas de localisations ventriculaires, un réhaussement périventriculaire peut être noté à l'IRM⁶².

La sérologie *T. solium* sur sang périphérique constitue une aide au diagnostic. Elle peut toutefois être source de faux négatifs en cas de localisation unique, de lésions déjà calcifiées, et de faux positifs chez des personnes déjà exposées à *T. solium* mais non infectées. En cas de neurocysticercose méningée, une hyperpression du LCR est retrouvée dans 21,1 % des cas, une pléiocytose dans 100 % des cas, avec présence de polynucléaires éosinophiles dans 94 % des cas, une hyperprotéinorachie dans 84,2 %, une hypoglycorachie dans 36,8 % des cas. La recherche d'anticorps anti-*Taenia* dans le LCR par technique ELISA est alors positive dans 94,7 % des cas.

Dans les neurocysticercoses parenchymateuses, une hyperpression du LCR est retrouvée dans 22,2 % des cas, une pléiocytose n'est jamais retrouvée (0%), une hyperprotéinorachie dans 27,8 %, une hypoglycorachie dans 5,6 % des cas. La recherche d'anticorps anti-*Taenia* dans le LCR par technique ELISA est positive dans 38,7 % des cas, et par technique d'hémagglutination passive dans 61,1 % des cas⁵².

Le diagnostic de neurocysticercose est généralement porté face à une présentation clinique compatible, une positivité de la sérologie *T. solium* et une imagerie cérébrale évocatrice. La biopsie de lésions du SNC n'est pas indispensable au diagnostic mais permet de mettre en évidence les larves elle-mêmes et retrouve, classiquement, une granulomatose épithélioïde, déclenchée par la mort du parasite⁶³⁻⁶⁶. La neurocysticercose a été présentée comme étant la cause la plus fréquente de granulomatose du SNC d'origine infectieuse avec la tuberculose^{29,67}.

Le traitement de la neurocysticercose est basé sur des antihelminthiques : praziquantel et albendazole, pour une durée allant généralement de 15 jours à 1 mois. Un traitement symptomatique anti-épileptique est associé en cas de crises convulsives⁶⁸.

Schistosomiase

La schistosomiase (ou bilharziose) est une helminthiase provoquée par des trématodes du genre *Schistosoma*. Elle est endémique en zone tropicale et sub-tropicale.

Les manifestations les plus habituelles sont digestives ou uro-génitales.

Une atteinte du SNC peut toutefois survenir dans les semaines suivant l'infection, dans moins de 5 % des cas, associée à *S. mansoni* (Afrique, Moyen-orient, Amérique latine et Antilles), *S. haematobium* (Afrique et Moyen-orient) et *S. japonicum* (Chine et Asie du sud-est). Elle résulte d'une réaction granulomateuse à la présence d'œufs, déposés suite à la migration aberrante de vers dans l'encéphale ou la moelle spinale.

Les infections à *S. mansoni* et *S. haematobium* sont associées à un tableau de myélopathie lombo-sacrée (myélite aiguë transverse ou myéloradiculopathie sub-aiguë) avec un œdème médullaire et des lésions intra-médullaires uniques ou multiples à l'imagerie. Les infections à *S. japonicum* se traduisent par une encéphalite aiguë avec mise en évidence d'une ou plusieurs masses cérébrales à l'imagerie.

L'encéphalite à *S. japonicum* est beaucoup plus fréquente (4 % des patients chinois hospitalisés pour schistosomiase⁶⁹) que la myélopathie à *S. mansoni* ou *S. haematobium* (environ 500 cas décrits depuis 1930⁷⁰).

Le diagnostic de présomption indirect peut être obtenu par la mise en évidence d'œufs de schistosomiase dans les urines (*S. haematobium*), dans les selles (*S. Mansoni*), sur des biopsies rectales (*S. mansoni*, *S. haematobium*) ou par une sérologie schistosomiase positive. Une hyperéosinophilie est fréquente.

Le diagnostic de certitude est obtenu par l'examen anatomopathologique d'une biopsie des lésions du SNC, avec mise en évidence des granulomes épithélioïdes, centrés sur des œufs de schistosomiase, visibles après coloration PAS et de Grocott⁷¹.

Le traitement des neuroschistosomiasés est basé sur un traitement antiparasitaire par Praziquantel et sur une corticothérapie à visée anti-œdémateuse.

Infections à amibes libres

Les infections à amibes libres du SNC sont des parasitoses rares, liées à des protozoaires cosmopolites, présents dans l'eau et la terre, de type *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* et *Balamuthia mandrillaris*. Seuls *Acanthamoeba* et *B. mandrillaris* sont pourvoyeurs de l'encéphalite granulomateuse amibienne, *N. fowleri* étant associée à un tableau de méningo-encéphalite amibienne primitive sans granulomatose du SNC.

L'encéphalite granulomateuse amibienne survient généralement chez des patients immunodéprimés, après dissémination hémotogène à partir d'une porte d'entrée respiratoire ou cutanée. On note toutefois plusieurs cas rapportés d'encéphalite granulomateuse amibienne à *B. mandrillaris* chez des patients immunocompétents, sans facteurs de risques individualisés.

Le tableau clinique est celui d'une encéphalite sub-aiguë ou chronique, pouvant être fébrile, parfois associée à des atteintes pulmonaires et cutanées. L'imagerie cérébrale met en évidence des lésions parenchymateuses multiples, à type d'anomalies de signal ou d'intensité, de masses cérébrales ou d'abcès, avec réhaussement périphérique inconstant.

Le diagnostic positif nécessite généralement la réalisation d'une biopsie cérébrale, car *Acanthamoeba* et *B. mandrillaris* ne sont qu'exceptionnellement mis en évidence dans le LCR⁷² (une pléiocytose à prédominance lymphocytaire peut être retrouvée). Cette difficulté explique que le diagnostic d'encéphalite granulomateuse amibienne soit souvent réalisé post-mortem.

L'examen anatomopathologique met classiquement en évidence des granulomes épithélioïdes et géiganto-cellulaires associés à des foyers de nécrose et d'hémorragie, ainsi que des kystes et des trophozoïtes amibiens après coloration PAS et de Grocott^{73,74}. L'identification du type *Acanthamoeba* ou *B. Mandrillaris* est possible par immuno-histochimie.

Le traitement de l'encéphalite granulomateuse amibienne n'est pas codifié et fait appel à des combinaisons empiriques de traitements antiparasitaires et antifongiques⁷⁵.

Le pronostic de cette infection est extrêmement sévère, avec seulement quelques cas de survie sous traitement rapportés⁷².

Maladie de Chagas

Chez le patient immunodéprimé la réactivation de la maladie de Chagas se caractérise par une atteinte du SNC à type de masses cérébrales ou de méningoencéphalite aiguë (75-90 % des cas) parfois associée à une myocardite aiguë.

Si la qualification de « granulomateuse » a pu, rarement, être utilisée pour décrire l'inflammation retrouvée dans la réactivation cérébrale de la maladie de Chagas⁷⁶, cette description n'est pas consensuelle.

En effet, il n'a, à notre connaissance, jamais été décrit de véritables granulomes épithélioïdes liés à la maladie de Chagas. De plus, dans sa synthèse récente consacrée à l'atteinte du SNC dans cette maladie, Pittella ne retient qu'un aspect histologique de « nodules » inflammatoires, sans utiliser la qualification de granulomatose⁷⁷.

La maladie de Chagas ne peut donc pas être retenue à ce jour comme une cause de granulomatose épithélioïde du SNC.

Toxoplasmose

Si l'un des premiers cas décrit de toxoplasmose cérébrale, en 1983, faisait état d'une « toxoplasmose granulomateuse nécrosante » découverte post-mortem chez un patient homosexuel de 35 ans dont l'état d'immunodépression restait alors mal élucidé, la description des caractéristiques histologiques de cette lésion ne permettent pas de retenir le diagnostic de granulomatose épithélioïde et giganto-cellulaire⁷⁸.

Aucun cas ayant repris cette dénomination n'a été rapporté depuis, bien que la toxoplasmose soit répertoriée comme une cause de granulomatose cérébrale dans l'article de da Rocha *et al.*. Il n'a pas été décrit de cas de granulomatose épithélioïde attribuée à une toxoplasmose cérébrale à notre connaissance.

Echinococcose

Bien qu'elle soit répertoriée comme une cause de granulomatose cérébrale dans l'article de da Rocha *et al.*, notre recherche bibliographique ne nous a permis de mettre en évidence de cas d'échinococcose du SNC dont l'analyse anatomopathologique des lésions ait mis en évidence une granulomatose épithélioïde du SNC.

Paludisme

Notre recherche bibliographique ne nous a permis de mettre en évidence de cas de neuro-paludisme dont l'analyse anatomopathologique des lésions ait mis en évidence une granulomatose épithélioïde du SNC.

Paragonimose

L'unique article ayant fait mention d'une granulomatose du SNC secondaire à une paragonimose ne décrit aucune lésion histologique permettant de retenir cette description⁷⁹. Bien qu'elle soit répertoriée comme une cause de granulomatose cérébrale dans l'article de da Rocha *et al.*, notre recherche bibliographique ne nous a permis de mettre en évidence de cas de paragonimose dont l'analyse anatomopathologique des lésions ait mis en évidence une authentique granulomatose du SNC.

4\ Mycoses

Histoplasmose

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* variant *capsulatum* est une mycose à champignon dimorphique, endémique en Amérique du nord et du sud, en Afrique subsaharienne, en Asie et en Océanie. La contamination se fait par inhalation de spores aéroportés de champignons présents dans les sols enrichis en fientes d'oiseaux et en guano de chauves-souris.

Suite à la contamination, un tableau de primo-infection pulmonaire aigu peut être observé. Puis, après un intervalle libre de plusieurs semaines à plusieurs années, une forme disséminée ou extra-pulmonaire isolée peut survenir, préférentiellement chez des patients immunodéprimés.

L'histoplasmose disséminée se caractérise par une atteinte buccale à type de lésion ulcérée et des atteintes multi-viscérales, dont une atteinte possible du SNC.

Depuis leur description princeps sur série autopsique en 1954, trois formes d'histoplasmoses cérébrales sont individualisées : méningite, masse parenchymateuse unique (« Histoplasmome ») et miliaire granulomateuse⁸⁰. Cette dernière forme se caractérise à l'imagerie par de multiples nodules cérébraux disséminés et par un aspect histologique de granulomatose proche de la tuberculose.

Le tableau clinique est celui d'une encéphalite sub-aiguë ou chronique, généralement fébrile (> 90 % des cas)⁸¹.

En cas d'histoplasmose disséminée le diagnostic peut être réalisé par mise en évidence du germe à l'examen direct d'une biopsie de localisation extra-neurologique après colorations de PAS ou Grocott, ou après culture sur milieux spéciaux tels que le milieu cœur-cerveau.

En cas d'histiocytose apparemment isolée du SNC, ou en cas de difficultés diagnostiques, divers examens peuvent être réalisés : mise en culture de sang périphérique, de BOM, de LCR, sérologie sur sang périphérique ou sur LCR, recherche d'antigène spécifique sur sang périphérique, urines ou LCR⁸².

Lorsqu'une biopsie du SNC est réalisée une granulomatose épithélioïde est classiquement retrouvée⁸³. Une nécrose caséuse, analogue à celle de la tuberculose, peut y être associée⁸⁴. L'aspect histologique des granulomes secondaires à l'histoplasmose est reconnu comme pouvant être indiscernable des granulomes tuberculeux³.

La mise en évidence de petites levures intracellulaires bourgeonnantes après colorations de Grocott ou PAS est caractéristique et permet de retenir le diagnostic⁸⁵. Une mise en culture de la biopsie cérébrale est possible. Un diagnostic par immuno-histochimie spécifique est réalisable mais n'est généralement pas nécessaire dans la mesure où l'examen histologique classique est le plus souvent contributif⁵⁶.

La prise en charge des histoplasmoses cérébrales repose sur un traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale avec relais par itraconazole ou fluconazole. Le taux d'échec du traitement atteint 20 %, et le taux de rechute 40 %⁸².

Il est à noter que plusieurs cas de miliaires granulomateuses cérébrales à *Histoplasma* ont été rapportées chez des patients français, non immunodéprimés, plusieurs années après leur séjour en zone d'endémie^{83,86,87}.

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* n'est pas pourvoyeuse de granulomatose du SNC.

Coccidioïdomycose

La coccidioïdomycose est une mycose à champignon dimorphique endémique dans les régions chaudes, sèches, désertiques et semi-désertiques du continent américain (y compris dans le sud-ouest des États-unis), résultant de l'inhalation d'arthrospores de *Coccidioides*, présents dans les poussières des sols arides.

Une pneumonie aiguë ou sub-aiguë peut être observée dans les semaines ou les mois suivant la contamination.

Une dissémination lympho-hématogène est ensuite possible, notamment au niveau du SNC, favorisée par un état d'immunodépression. Des localisations cutanées ou osseuses sont classiques, et l'atteinte du SNC est rapportée dans 50 % des cas de formes disséminées, le plus souvent précocement après l'infection. Tout organe peut être atteint au cours d'une coccidioïdomycose disséminée.

Le délai de survenue après la primo-infection peut s'étendre sur plusieurs années.

La présentation des coccidioïdomycoses du SNC est généralement celle d'une méningite chronique lymphocytaire fébrile, mais des tableaux de vascularite, d'abcès ou de masse cérébrale sont possibles. Une hyperéosinophilie associée peut être observée.

Le diagnostic repose en priorité sur la positivité de la sérologie coccidioïdomycose dans le

LCR. Le doublement du titre de la sérologie sur sang périphérique sur deux prélèvements consécutifs permet aussi de retenir le diagnostic⁸⁵. La sensibilité de la mise en culture du LCR est faible.

La biopsie cérébrale peut mettre en évidence des granulomes⁸⁸, mais, à notre connaissance, leur caractère épithélioïde éventuel n'a jamais été rapporté précisément. Il est toutefois possible qu'un défaut de description soit responsable de cette carence, dans la mesure où l'aspect histologique des granulomes secondaires à la coccidioïdomycose dans des localisations hors du SNC est reconnu comme pouvant être indiscernable de celui des granulomes tuberculeux³.

La mise en évidence de sphérules avec endospores après coloration H&S, de Gomori-Grocott ou PAS permet le diagnostic de certitude⁸⁵. Un diagnostic par immuno-histochimie spécifique est réalisable mais n'est généralement pas nécessaire dans la mesure où l'examen histologique classique est le plus souvent contributif⁵⁶.

Le traitement de première intention des coccidioïdomycoses du SNC est le Fluconazole oral, qui sera généralement poursuivi à vie⁸⁹.

Paracoccidioïdomycose

La paracoccidioïdomycose est une mycose à champignon dimorphique due au *Paracoccidioides brasiliensis*. Elle est endémique en Amérique centrale et du sud, où elle est la mycose systémique la plus fréquente. La contamination s'effectue généralement par voie respiratoire, après inhalation de spores, probablement d'origine tellurique.

Une pneumonie aiguë ou sub-aiguë, généralement bénigne, peut faire suite à la contamination, généralement chez des sujets jeunes (10 à 30 ans). Après plusieurs mois ou années, une forme systémique sévère peut survenir, avec atteinte possible du SNC, préférentiellement chez les adultes d'âge mûr (30 à 50 ans)⁹⁰.

L'atteinte pulmonaire est alors la plus fréquente.

La paracoccidioïdomycose atteint majoritairement des patients immunocompétents, bien qu'un état d'immunodépression soit un facteur favorisant la sévérité de l'infection⁹¹.

Les tableaux cliniques de neuroparacoccidioïdomycose les plus fréquemment rapportés sont : déficit neurologique focal moteur (50%), HTIC (49%), crise convulsive (25%), signes cérébelleux (22%) et troubles cognitifs (21%), généralement non fébriles.

L'aspect typique à l'imagerie cérébrale est généralement celui de lésions parenchymateuses

(89%) souvent multiples, sus ou sous-tentorielles, principalement à type de lésions en cocarde ou de masses. Une atteinte méningée est possible (11%)⁹².

L'isolement d'éléments levuriformes dans le LCR, puis l'identification de *Paracoccidioides brasiliensis* par mise en culture sur milieu de Sabouraud et sur gélose au sang incubée à 37 °C permettent le diagnostic. Celui-ci peut aussi être retenu à partir d'un prélèvement ou d'une biopsie réalisé à partir d'une localisation extra-neurologique dans le cadre d'une atteinte systémique.

Lorsqu'une biopsie cérébrale est réalisée, le diagnostic de certitude peut être retenu par l'identification de grandes levures à partir desquelles ont bourgeonné de multiples levures filles en « roue de timonier » (« pilot wheel ») après coloration HE, de Gomori-Grocott ou PAS⁸⁵. La présence d'une granulomatose à l'examen histologique est très fréquente (jusqu'à 100 % des cas sur une série de 13 patients⁹³). Toutefois, à notre connaissance, leur caractère épithélioïde éventuel n'a jamais été rapporté précisément.

Le traitement de première intention de la neuroparacoccidioïdomycose est le fluconazole oral, poursuivi en entretien pendant une durée totale de 1 an⁹².

Blastomycose

La blastomycose est une mycose à champignon dimorphique de type *Blastomyces dermatitidis*, endémique en Amérique du nord et centrale, et sporadique en Afrique, en Inde et au Moyen-Orient. La contamination s'effectue principalement par inhalation de spores d'origine tellurique et parfois par voie transcutanée suite à un traumatisme. La pratique d'activités en milieu sauvage est un facteur de risque de contamination.

La forme clinique la plus classique est celle d'une pneumonie sub-aiguë ou chronique survenant dans les semaines suivant la contamination, pouvant se compliquer d'une dissémination systémique. Une atteinte extra-pulmonaire d'emblée après contamination est possible, généralement limitée à un organe. Une réactivation de la maladie peut aussi survenir des années après la contamination initiale. Dans tous les cas une atteinte du SNC peut survenir (5-10 % des cas de formes systémiques)⁹⁴. La blastomycose atteint majoritairement des patients immunocompétents.

Les deux formes principales de neuroblastomycose sont la méningite chronique (lymphocytaire ou à prédominance de PNN) et la masse cérébrale (unique ou multiple). Des

présentations médullaires ou à type d'abcès cérébral sont possibles. En cas de méningite, un aspect de leptoméningite peut être noté à l'imagerie⁹⁵.

La sensibilité de la culture du LCR est faible. Il a pu être rapporté de manière isolée que la réalisation du prélèvement de LCR au niveau des ventricules cérébraux permettait d'obtenir une amélioration importante de cette sensibilité⁹⁶. Les sérologies blastomycose existantes ont une sensibilité trop faible pour être utilisées en pratique clinique. La recherche d'antigène spécifique dans le LCR ou dans d'autres prélèvements est en cours d'évaluation⁹⁷.

La biopsie cérébrale est donc souvent nécessaire au diagnostic de neuroblastomycose, s'il n'a pas pu être obtenu par prélèvement ou biopsie d'un autre site. La mise en évidence de levures bourgeonnantes à parois épaisses et base large après coloration de PAS et Grocott permet le diagnostic de certitude⁸⁵. Un diagnostic par immuno-histochimie spécifique est réalisable mais n'est généralement pas nécessaire dans la mesure où l'examen histologique classique est le plus souvent contributif⁵⁶. Une granulomatose peut être retrouvée^{94,95,98}, mais, à notre connaissance, leur caractère épithélioïde éventuel n'a jamais été rapporté précisément, ce qui peut être lié à un défaut de description.

Le traitement de la neuroblastomycose comprend un traitement d'attaque par Amphotéricine B IV, puis un entretien par antifongique triazole oral⁹⁵.

Aspergillose

L'aspergillose est une mycose à champignons filamenteux du genre *Aspergillus*, cosmopolite. Les *Aspergillus* se développent sur la matière organique présente dans le sol. La contamination s'effectue par inhalation de spores, très fréquents dans l'environnement extérieur comme à l'intérieur des bâtiments. L'aspergillose englobe plusieurs entités très différentes, avec notamment l'aspergillose invasive, l'aspergillose pulmonaire broncho-allergique et les aspergillomes.

L'aspergillose du système nerveux central survient essentiellement sur terrain immunodéprimé, mais a été rapportée dans quelques cas chez des patients immunocompétants. Elle est le plus souvent secondaire à une aspergillose invasive systémique, mais peut aussi se présenter de manière isolée⁹⁹.

La présentation clinique, aspécifique, le plus souvent fébrile, inclut notamment la survenue d'un déficit neurologique focal, d'une crise convulsive ou de troubles de la conscience^{100,101}.

L'imagerie retrouve typiquement une masse ou un abcès cérébral. Un accident vasculaire cérébral secondaire à une vascularite, à la rupture d'un anévrisme mycotique ou à une atteinte de la carotide est possible, et, dans de rares cas, une atteinte méningée a été rapportée^{99,101}.

Le diagnostic d'aspergillose du SNC peut être suspecté lorsque le dosage de l'antigène galactomannane *aspergillus* est positif dans le sérum. L'antigène 1,3-β-d-glucane peut aussi être dosé, mais il n'est pas spécifique du type de mycose invasive en cause. La possibilité de réaliser ces dosages dans le LCR et d'avoir recours à la PCR a été envisagée, mais n'est pas encore validée en pratique clinique¹⁰¹. Le diagnostic de certitude n'est obtenu que par la réalisation d'une ponction ou d'une biopsie du SNC avec mise en culture sur milieu de Sabouraud. L'analyse histologique peut mettre en évidence des éléments levuriformes filamenteux après coloration par PAS ou de Gomori-Grocott, une granulomatose peut être observée¹⁰²⁻¹⁰⁴, pouvant être classiquement épithélioïde^{102,105}.

Le traitement des aspergilloses du SNC est mal codifié. Des associations d'antifongiques, telles que la caspofungine associée à l'itraconazole, au voriconazole ou à l'amphotéricine B liposomiale ont été proposées¹⁰¹. La mortalité est très élevée, y compris sous traitement antifongique, et a pu être rapportée comme dépassant 90 %⁹⁹.

Mucormycose

La mucormycose (ou zygomycose) est une mycose à champignons filamenteux du genre *Zygomycetes* (principalement de l'ordre des *Mucorales*), cosmopolites, d'origine tellurique.

Chez des patients immunocompétents, une contamination par voie transcutanée suite à un traumatisme est possible, responsable essentiellement de mucormycoses cutanées limitées.

Chez des patients immunodéprimés (diabète, hémopathies malignes et corticothérapie au long cours notamment) une contamination par inhalation de spore peut survenir, à l'origine de formes rhino-cérébrales, pulmonaires et cutanées principalement.

La forme rhino-cérébrale se présente sous la forme d'une cellulite péri-orbitaire associée à une sinusite.

Les signes cliniques évocateurs de mucormycose sont : un escarre nécrotique facial, la paralysie de plusieurs nerfs crâniens, une baisse d'acuité visuelle, des céphalées. La fièvre est inconstante (50 % des cas).

L'imagerie met en évidence des anomalies aspécifiques à type d'œdème des muqueuses, de

comblement de l'ethmoïde, de destruction des tissus péri-orbitaires et de lyse osseuse. Une extension intra-durale et des complications à type de thrombophlébite cérébrale sont classiques¹⁰⁶.

Plusieurs cas de mucormycoses cérébrales isolées primitives ont été décrits^{107,108}.

Une dissémination hématogène avec localisation cérébrale secondaire à partir d'une localisation extra-neurologique est possible. Le diabète décompensé et la corticothérapie au long cours sont les comorbidités les plus fréquemment associées à la localisation rhino-cérébrale.

Le diagnostic de mucormycose cérébrale est généralement obtenu par réalisation d'une biopsie. L'analyse histologique peut mettre en évidence des éléments levuriformes filamenteux après coloration par PAS ou de Gomori-Grocott, la présence d'hyphes larges en forme de rubans irréguliers non cloisonnés permettant de suspecter le diagnostic de mucormycose. Il peut exister une granulomatose cérébrale¹⁰², possiblement épithélioïde¹⁰⁷. Des techniques d'identification par immuno-histochimie et PCR ont été développées, mais ne sont pas encore utilisables en pratique clinique. La mise en culture mycologique permet l'identification du type de Zygomycetes et le diagnostic de certitude¹⁰⁹.

Le traitement de la mucormycose rhino-cérébrale doit être débuté très rapidement du fait d'un mauvais pronostic vital, il associe une prise en charge chirurgicale avec excision des tissus infectés et un traitement antifongique le plus souvent basé sur l'amphotéricine B liposomiale¹¹⁰.

Cryptococcose

La cryptococcose est due à une levure encapsulée du genre *Cryptococcus*, ubiquitaire, présente dans les sols contaminés par les fientes d'oiseaux. La cryptococcose survient essentiellement sur un terrain immunodéprimé, notamment chez les patients présentant une infection à VIH évoluée.

Après contamination des sujets humains par inhalation, une atteinte pulmonaire symptomatique peut, rarement, être notée.

La présentation la plus classique de la cryptococcose après dissémination est celle d'une méningo-encéphalite sub-aiguë. Le diagnostic est alors réalisé par l'isolement de la levure dans le LCR, après coloration à l'encre de Chine ou mise en culture sur milieu de Sabouraud. La recherche de l'antigène cryptococcique dans le LCR ou le sérum peut permettre le

diagnostic lorsque la mise en évidence de la levure n'a pu être obtenue. On observe classiquement à l'analyse du LCR une pléiocytose lymphocytaire avec hypoglycorachie et hyperprotéinorachie. La recherche d'antigène cryptococcique par test au latex dans le LCR a une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 %. La mise en évidence de *C. neoformans* par culture est possible dans 70 à 90 % des cas⁵².

Toutefois, des cas de masses cérébrales ou spinales liées à une infection par *Cryptococcus* ont été rapportés, associées à une présentation clinique aspécifique incluant déficit neurologique focal et crise convulsive. Il est alors notable que l'analyse du LCR et la recherche d'antigène cryptococcique aient pu être non contributive, et que seule la réalisation d'une biopsie cérébrale avec mise en évidence des levures par coloration à l'encre de chine (les cryptocoques sont aussi identifiables par colorations HE, PAS et Grocott), puis mise en culture ait pu permettre le diagnostic^{111,112}.

Un diagnostic par immuno-histochimie spécifique est réalisable mais n'est généralement pas nécessaire dans la mesure où l'examen histologique classique est le plus souvent contributif⁵⁶. L'examen histologique peut retrouver une granulomateuse¹⁰². À notre connaissance, le caractère épithélioïde des granulomes associés à la cryptococcose dans le SNC n'avait pas encore été décrit précisément, bien qu'il ait déjà été rapporté à plusieurs reprises dans des localisations pulmonaires^{113,114}.

Une granulomateuse cérébrale peut être présente aussi en cas de simple méningite à cryptocoque, mais n'est généralement pas objectivée du fait de l'absence de réalisation d'une biopsie méningée. Il est ainsi intéressant de noter que, sur une série autopsique datant de 1996 rapportant les caractéristiques anatomopathologiques de 27 patients décédés d'une méningite à cryptocoque, une granulomateuse cérébrale ait été fréquemment retrouvée chez les sujets non infectés par le VIH et dans aucun cas chez les patients atteints par le VIH¹¹⁵. Sur une série autopsique de 2009, incluant 45 cas de patients décédés de cryptococcose systémique avec atteinte du SNC, des lésions granulomateuses du SNC étaient retrouvées dans 30 % des cas¹¹⁶. La prise en charge des infections à cryptocoque a fait l'objet de recommandations par la Société américaine de maladies infectieuses, mises à jour en 2010. La prise en charge initiale de la méningo-encéphalite cryptococcique repose dans la plupart des cas sur l'association amphotéricine B et flucytosine pendant 2 semaines, avec relais par fluconazole pendant au moins 8 semaines. En cas de masse cérébrale cryptococcique le traitement peut être initié par de l'amphotéricine B liposomiale pendant 6 semaines, avec relais par fluconazole pendant 6 à 18 mois. En cas d'œdème cérébral ou de syndrome de masse une corticothérapie et une prise en charge chirurgicale doivent être discutées¹¹⁷.

Mycoses à champignons noirs

Les mycoses à champignons noirs (ou mycoses « à dématiés »), caractérisées par la présence dans les tissus de filaments isolés pigmentés associés à des éléments fongiques foncés, vésiculeux, avec ou sans cellules fumagoïdes, recouvrent plusieurs ensembles de mycoses : phæohyphomycoses, chromoblastomycoses et mycétomes à grains noirs. Ces mycoses sont toutes originaires du sol et des végétaux en décomposition et surviennent le plus souvent – mais non exclusivement – sur terrain immunodéprimé, après inhalation ou traumatisme cutané minime. Les phæohyphomycoses sont cosmopolites et peuvent mettre en cause plus de 130 espèces de champignons parmi les classes des Dematiaceae, des Coelomycètes et des Ascomycètes. Les chromoblastomycoses, provoquées par certains Ascomycètes – majoritairement *Fonsecaea pedrosoi* et *Cladophialophora carrionii* – ne sont retrouvées qu'en zone tropical et sub-tropicale¹¹⁸, de même que les mycétomes à grains noirs, provoqués notamment par *Madurela mycetomi*. Si l'atteinte du SNC est classique dans les phæohyphomycoses, elle est exceptionnelle dans les chromomycoses¹¹⁹ et dans les mycétomes à grains noirs¹²⁰.

Les phæohyphomycoses cérébrales sont de présentation le plus souvent primitive et isolées, sous forme d'abcès cérébral, de méningites et parfois de masse cérébrale. La lésion typique présente un centre hypodense avec réhaussement périphérique¹²¹.

En cas d'atteinte méningée il est possible d'observer une coloration du LCR selon l'espèce de champignon en cause : noire en cas d'infection à *Exophiala spp*, vert à marron en cas d'infection à *R. mackenziei*, et jaune marron dans les infections à *C. bantiana*.

Des anomalies du LCR sont fréquemment retrouvées, y compris en l'absence d'atteinte méningée : hypoglycorachie, hyperprotéïnorachie et, parfois, pléiocytose à éosinophiles¹²¹.

Le diagnostic de mycose à champignons noirs est porté sur le LCR ou sur une biopsie par la mise en évidence d'éléments fongiques par l'examen direct avec colorations de Gram, à l'hydroxyde de potassium ou au calcofluor, ou sur l'examen histologique après coloration PAS ou HE. L'identification précise du pathogène en cause repose sur la mise en culture en laboratoire de mycologie spécialisé sur milieux particuliers tels que le milieu cerveau-cœur ou le milieu pomme de terre-dextrose gélosé¹²².

L'examen histologique met fréquemment en évidence une granulomatose¹²¹, parfois associée à une vascularite à cellules géantes¹²¹. À notre connaissance, le caractère épithélioïde des granulomatoses du SNC secondaire aux mycoses à champignons noirs n'a jamais été décrit précisément.

La prise en charge thérapeutique repose sur l'exérèse chirurgicale associée à un traitement antifongique prolongé mal codifié¹²¹.

Candidose

Les candidoses sont des mycoses à levures de type *Candida*, dont l'espèce la plus fréquente est *C. albicans*, mais dont environ 200 autres espèces ont été décrites. Les circonstances les plus fréquemment associées aux candidoses systémiques sont le terrain d'immunodépression (particulièrement en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques), les contextes de chirurgie lourde et d'infections bactériennes sévères (notamment lorsqu'elles sont traitées par une antibiothérapie à large spectre).

De mécanisme principalement hématogène, les candidoses du SNC, sont de localisation essentiellement cérébrales, plus rarement méningées ou vascularitiques et exceptionnellement spinales.

La présentation clinique est celle de signes neurologiques aspécifiques, le plus souvent à type de céphalées fébriles. En cas de candidoses parenchymateuses du SNC de l'adulte les lésions observées sont généralement des lésions abcédées disséminées.

La réalisation d'hémocultures, notamment sur systèmes spécifiques (type Isolator^o), peut permettre la mise en évidence du *Candida* dans 50 % des candidoses systémiques.

La détection d'antigène sur sang périphérique de type β -D-glucan ou mannane *Candida* peut constituer une aide au diagnostic par leur forte valeur prédictive négative, permettant d'éliminer le diagnostic tant que la détection est négative.

L'analyse du LCR peut mettre en évidence une pléiocytose modérée, associée à une hyperprotéinorachie et à une hypoglycorachie.¹²³

L'examen histologique après colorations PAS et de Grocott, permet l'identification d'éléments bourgeonnants et de pseudo-filaments évocateurs dans 70 % des cas¹²⁴, et peut retrouver une granulomatose^{102,103}, dont le caractère épithélioïde n'a, à notre connaissance, jamais été décrit précisément. La culture de la biopsie, sur milieux de Sabouraud, permet le diagnostic de certitude.

Le traitement standard des candidoses du SNC est basé sur l'association d'amphotéricine B liposomiale et de flucytosine.¹²⁵

5\ Infections bactériennes

Nocardiose

La nocardiose est une infection causée par une bactérie aérobie gram-positif du genre *Nocardia*, survenant majoritairement, mais non exclusivement sur terrain immunodéprimé. La nocardiose peut être localisée à un organe, le plus fréquemment aux poumons, ou être responsable d'une atteinte systémique. Une atteinte du SNC est rapportée dans 9 % des cas. En janvier 2014, Anagnostou et al. ont rapportés 5 cas de nocardiose du SNC et ont analysé les caractéristiques de l'ensemble des 84 cas rapportés précédemment dans la littérature jusqu'en 2013 : bien que de rares cas de granulome au sens radiologique aient été rapportés, il n'a pas été identifié de cas de granulomatose du SNC liée à une nocardiose^{125,126}.

Syphilis

Un cas de granulomatose cérébrale attribuée à une syphilis tertiaire a été rapporté, mais la description histologique fournie ne met pas en évidence d'authentique lésion granulomateuse épithélioïde et géantocellulaire¹²⁷.

Les gomme cérébrales syphilitiques sont formées d'un infiltrat de cellules inflammatoires, qui ne sont pas organisées en granulomes¹²⁸. Bien qu'elle soit répertoriée comme une cause de granulomatose cérébrale dans l'article de da Rocha *et al.*, il ne semble pas que la syphilis puisse s'accompagner d'une authentique granulomatose du SNC.

Lyme

Deux articles rapportent des lésions granulomateuses attribuées à une maladie de Lyme neurologique. Le premier rapporte le cas d'un patient atteint d'une maladie de Lyme ayant développé une tumeur de l'angle ponto-cérébelleux dont la biopsie a mis en évidence un « tissu de granulation »¹²⁹. Le second rapporte le cas d'un patient atteint d'une maladie de Lyme ayant présenté une thrombophlébite cérébrale dont l'analyse met en évidence une péri-vascularite granulomateuse¹³⁰. Bien qu'elle soit répertoriée comme une cause de granulomatose cérébrale dans l'article de da Rocha *et al.*, il ne semble pas que la maladie de

Lyme puisse s'accompagner d'une authentique granulomatose épithélioïde giganto-cellulaire du SNC.

Whipple

La question de savoir si la maladie de Whipple peut s'accompagner d'une authentique granulomatose épithélioïde et giganto-cellulaire demeure controversée. En effet, si de telles lésions ont été rapportées chez des patients atteints de maladie de Whipple, il semble toutefois que l'agent pathogène *Tropheryma whipplei* n'ait jamais pu être mis formellement en évidence au sein des granulomes, et la possibilité d'authentiques sarcoïdoses concomitantes de maladies de Whipple a été suggérée. Par ailleurs, à notre connaissance, il ne semble pas que des lésions granulomateuses épithélioïdes et giganto-cellulaires du SNC aient été décrites chez des patients atteints de Whipple^{131,132}.

De nouvelles données semblent donc nécessaires avant d'inclure la maladie de Whipple parmi les causes de granulomatoses du SNC.

6\ *Viroses*

Herpès virus simplex

L'herpès virus simplex (HSV) est un virus à ADN de la famille des *herpesviridae*, de transmission interhumaine stricte, responsable le plus souvent d'infections cutanéomuqueuses bénignes, mais pouvant aussi être à l'origine d'une encéphalite aiguë ou d'atteintes systémiques.

Un total de 9 cas d'encéphalites chroniques à herpès simplex ont été rapportées, toujours chez des enfants, et la terminologie d' « encéphalite granulomateuse chronique à herpès simplex » a pu être proposée en fonction de la mise en évidence histologique de granulomes. Cette entité survient à distance d'une encéphalite aiguë à HSV survenue au cours des 2 premières années de vie, et correspond à une récurrence de l'infection se traduisant par des signes cliniques neurologiques chroniques, notamment à type d'épilepsie, et des anomalies aspécifiques de l'imagerie cérébrale.

Histologiquement, la présence de granulomes sur les biopsies réalisées a été inconstamment rapportée, mais leur caractère épithélioïde ou non, n'a, à notre connaissance, jamais été précisé. Ces granulomes sont toutefois caractérisés par la présence d'une nécrose centrale, non caséuse, et par des calcifications focales. Le diagnostic est généralement affirmé sur la positivité de la PCR HSV réalisée sur les lames de biopsie. Le traitement de l'encéphalite granulomateuse chronique à herpès simplex repose sur un traitement anti-viral par aciclovir¹³³. À ce jour, et dans la limite des quelques cas rapportés, il ne paraît pas possible de retenir l'encéphalite granulomateuse chronique à herpès simplex comme une cause de granulomatose épithélioïde du SNC.

B\ Pathologies tumorales

1\ Pathologies malignes

Granulomatose lymphomatoïde

La granulomatose lymphomatoïde est un syndrome lymphoprolifératif B rare, lié à l'EBV, individualisé au sein de la catégorie « autres lymphomes B à grandes cellules » de la classification OMS 2008. Elle atteint le plus fréquemment le poumon, mais peut aussi présenter des localisations cutanées ou du SNC. La localisation pulmonaire comporte typiquement l'association d'une pneumopathie interstitielle réticulonodulaire et de nodules parenchymateux multiples, généralement bilatéraux. Les lésions cutanées prennent classiquement la forme de nodules cutanés ou sous-cutanés, pouvant s'ulcérer.

L'atteinte du SNC se présente à l'imagerie par une ou plusieurs masses cérébrales ou méningées, généralement sus-tentorielles, de présentation clinique aspécifique. Une analyse du LCR peut alors mettre en évidence une pléiocytose lymphocytaire avec protéinorachie.

Le seul examen permettant le diagnostic est l'examen histologique d'une biopsie, mettant en évidence un infiltrat cellulaire polymorphe angiocentrique et angiodestructeur envahissant la paroi vasculaire jusqu'à la lumière, souvent associé à des plages de nécrose, plus ou moins larges. L'infiltrat est composé surtout de cellules mononucléées, majoritairement des petits lymphocytes, et d'un nombre variable de grands lymphocytes dits « atypiques » en raison d'atypies morphologiques (noyau multilobé, grande taille). Ces cellules atypiques sont souvent agrégées et forment un ou plusieurs foyers monomorphes autour et dans la paroi des vaisseaux. Il s'y associe habituellement des plasmocytes et des histiocytes. Les autres cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, cellules géantes multinucléées) sont généralement absentes. L'immunohistochimie montre que les cellules atypiques sont des lymphocytes B CD20+ au sein de petits LT CD3+, réactionnels. Il est possible de mettre en évidence, de manière inconstante, de l'ARN d'EBV au sein des lymphocytes B atypiques¹³⁴. D'après Katzenstein *et al.*, les deux caractéristiques histologiques les plus évocatrices de granulomatose lymphomatoïde seraient : un infiltrat cellulaire mixte mononucléé de grands et petits lymphocytes envahissant la paroi vasculaire ; un nombre variable de grands lymphocytes B atypiques CD20+ au milieu de nombreux petits LT CD3+¹³⁵.

Le terme de granulomatose a été utilisé pour décrire certains aspects histologiques de la granulomatose lymphomatoïde, du fait du regroupement possible des cellules mononucléées en granulomes¹³⁶⁻¹³⁸.

Toutefois, contrairement à ce que le nom de cette entité laisserait supposer, et, comme le souligne Colby dans son article *Current histological diagnosis of lymphomatoid granulomatosis*, la granulomatose lymphomatoïde n'est pas une véritable granulomatose (« Lymphomatoid granulomatosis is [...] composed of a mixed population of lymphoreticular cells lacking true granulomatous features. »)⁶. Il n'a en effet jamais été rapporté de cas de granulomes épithélioïdes associés à une granulomatose lymphomatoïde.

Lymphome cérébral primitif

À notre connaissance, il n'a été décrit qu'un seul cas de lésion granulomateuse du SNC rapportée comme secondaire à un lymphome cérébral primitif. La présentation initiale était une masse granulomateuse des cavités nasales avec extension à la fente sphénoïdale et au sinus caverneux, révélée par un syndrome douloureux et des signes neurologiques focaux, considérée et traitée initialement comme une maladie de Wegener. Malgré une bonne réponse initiale au traitement comportant une corticothérapie, l'évolution à distance a été défavorable, conduisant au décès du patient. Une autopsie a été réalisée, mettant en évidence une infiltration périvasculaire lymphomateuse localisée au parenchyme cérébral adjacent au sinus caverneux. Il s'y associait une vascularite granulomateuse de la carotide interne et de l'artère cérébrale postérieure homolatérale ainsi qu'une infiltration granulomateuse méningée adjacente à ces lésions, dont le caractère épithélioïde n'était pas précisé¹³⁹.

Il ne peut être exclu que ce cas unique, rapporté en 1988 et concernant un patient pris en charge cinq ans auparavant, ait en réalité été une granulomatose lymphomatoïde. En l'attente d'éventuelles nouvelles données il ne paraît pas possible de retenir le lymphome cérébral primitif comme une cause de granulomatose épithélioïde du SNC.

Autres lymphomes et tumeurs solides

L'existence d'une granulomatose associée à la maladie de Hodgkin a été fréquemment rapportée¹⁴⁰. Toutefois, déterminer si une granulomatose mise en évidence concomitamment à un lymphome correspond à une authentique réaction inflammatoire secondaire à la

lymphoprolifération ou si elle s'intègre dans le cadre d'une pathologie distincte mais associée (typiquement une sarcoïdose) demeure difficile à trancher.

En 1986, H. Brincker a rapporté les cas de 17 patients présentant la coexistence d'un lymphome et d'une granulomatose, considérée comme une sarcoïdose. Il est à noter qu'aucun des 17 cas rapportés ne mentionne l'existence d'une atteinte granulomatose du SNC ou signes cliniques évocateurs d'une telle atteinte. Le fait que, chez 15 de ces patients, une sarcoïdose chronique active ait précédé de plusieurs mois voire années la survenue d'un lymphome lui a fait évoquer l'existence d'un « syndrome sarcoïdose-lymphome »¹⁴¹, qui ne semble pas avoir été repris depuis, hormis par l'auteur lui-même¹⁴², lequel a par ailleurs évalué qu'une réaction granulomateuse était présente dans 4.4% des carcinomes, 13.8% des maladies de Hodgkin et 7.3% des lymphomes non hodgkiniens¹⁴³.

Ces chiffres semblent toutefois contestables. Ainsi une synthèse recensant un total de 96 cas de lymphomes associés à une granulomatose ganglionnaire ou médullaire, rapportait une fréquence de cette association estimée entre 0,1 à 6 %¹⁴⁴. Dans une série de 91 patients présentant une maladie de Hodgkin, tous splénectomisés par laparotomie, et chez qui des biopsies hépatiques systémiques ont été réalisées, 17 présentaient une granulomatose splénique ou hépatique. Il a pu être évoqué que la présence d'une telle granulomatose pouvait représenter un facteur de bon pronostic du lymphome¹⁴⁵, mais un suivi au long cours n'a pas confirmé cette hypothèse¹⁴⁶.

Il a été rapporté de rares cas de carcinomes associés à une granulomatose, généralement localisée dans les ganglions lymphatiques de drainage, et, si un lien direct a pu être suspecté, son mécanisme reste hypothétique. Les hypothèses d'une réaction de défense dirigée contre les cellules tumorales, d'une réaction tissulaire aspécifique à des embols tumoraux ou encore une réaction immunitaire aux substances sécrétées par les cellules tumorales dans le système lymphatique ont ainsi été émises¹⁴⁷.

Une étude rétrospective monocentrique ayant inclus 715000 patients ayant subi une BOM ou une biopsie ganglionnaire a rapporté 37 cas de patients présentant à la fois une tumeur solide et une granulomatose « sarcoid-like », 3 cas de maladie de Hodgkin associée à une granulomatose et un total de 5 patients ayant présenté une association entre une granulomatose et une leucémie lymphoïde chronique. Chez 2 de ces 5 patients la granulomatose s'est avérée être secondaire à une infection ganglionnaire mycobactérienne (1 cas de tuberculose et 1 cas de mycobactériose atypique), chez les 3 autres le diagnostic de sarcoïdose a été retenu¹⁴⁴.

L'ensemble de ces données doit probablement amener à considérer les pathologies malignes

comme une cause rare de granulomatose, y compris épithélioïde. Toutefois, aucun cas de granulomatose épithélioïde du SNC associée à une pathologie maligne n'a pu être identifié par notre revue de la littérature, et il ne paraît pas possible de retenir cette étiologie à ce jour. Cette situation peut toutefois faire redouter un biais de documentation de notre part et une grande vigilance peut être recommandée avant que la publication de nouvelles données ne permette de trancher formellement cette question.

2\ Tumeurs bénignes

Méningome

Un unique cas de granulomatose épithélioïde du SNC associée à un méningiome a été identifié par notre recherche bibliographique, publié par Vlodavsky et al. en 2004. Il s'agit d'un cas rapporté dans une lettre à l'éditeur, bien documenté sur le plan histologique, décrivant le cas d'un méningiome avec réaction inflammatoire périphérique incluant des granulomes épithélioïdes à centre nécrotique¹⁴⁸. Il n'avait été réalisé aucune recherche complémentaire à visée de diagnostic différentiel de l'origine de cette granulomatose. Du fait du caractère isolé, à notre connaissance, de ce cas dans la littérature, il paraît prématuré d'inclure les méningiomes comme une cause possible de granulomatose épithélioïde du SNC, en l'attente de la publication de nouvelle données.

C\ Pathologies dysimmunitaires

Maladie de Wegener (Granulomatose avec polyangéite)

La maladie de Wegener est une vascularite systémique des petits vaisseaux. Tous les organes peuvent être concernés, mais les atteintes les plus classiquement observées sont : ORL à type de sinusite et de rhinite chronique, pulmonaire à type de pneumopathie infiltrative et de nodules parenchymateux et rénale à type de glomérulonéphrite extra-capillaire. La maladie de Wegener est habituellement caractérisée par la mise en évidence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), avec une fluorescence cytoplasmique diffuse (c-ANCA), de type anti-protéinase 3 (anti-PR3). La réalisation d'une biopsie avec mise en évidence de lésions de vascularite granulomatose nécrosante des petits vaisseaux permet de retenir le diagnostic face à un tableau général évocateur.

Une atteinte neurologique est présente dans 22 à 54 % des cas, le plus souvent de type périphérique (mononévrite multiple, neuropathie distale, atteinte des nerfs crâniens), mais aussi centrale dans 7 à 11 % des cas¹⁴⁹. Les atteintes du SNC dans la maladie de Wegener incluent principalement des tableaux de méningites (généralement diffuse et intra-crânienne mais pouvant aussi être intra-râchidienne et/ou localisée¹⁵⁰), d'encéphalite¹⁵¹ ou d'hypophysite¹⁵².

Trois mécanismes ont été décrits comme pouvant entraîner une atteinte du SNC dans la maladie de Wegener : vascularite du SNC, extension par contiguïté au SNC d'une atteinte granulomateuse adjacente (généralement sinusienne) et lésion granulomatose isolée du SNC¹⁵³.

À l'imagerie cérébrale, l'anomalie méningée la plus fréquente est l'épaississement focal ou diffus de la dure-mère, parfois nodulaire. Des anomalies de signal de la substance blanche cérébrale ou du tronc cérébral sont possibles, à type d'hypersignaux FLAIR et T2, très rarement une masse cérébrale peut être observée.

Enfin, une atteinte de l'hypophyse n'est pas rare et se traduit par des anomalies de signal (disparition de l'hypersignal T1 de la post-hypophyse, hyposignal de la post-hypophyse), un réhaussement de la tige pituitaire ou de l'antéhypophyse, ou une masse hypophysaire¹⁵⁴.

L'atteinte du SNC dans la maladie de Wegener fait rarement l'objet d'une documentation histologique, du fait de la présence habituelle concomitante d'autres sites biopsiables.

Lorsqu'une telle biopsie est réalisée les lésions les plus fréquemment retrouvées sont : vascularite cérébrale, granulomatose épithélioïde ou lésions inflammatoires aspécifiques. Si

une histologie classique de vascularite granulomateuse (lésions prédominantes de vascularite avec quelques lésions granulomateuses associées) peut être retrouvée, des cas de lésions de granulomatose épithélioïde sans vascularite identifiée ou associées à des lésions discrètes de vascularite ont toutefois été rapportés¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Ainsi, dans la série de 26 patients rapportée par Di Comite et al., ayant présenté une atteinte méningée de Wegener documentée par biopsie, une granulomatose sans vascularite associée ou associée à une vascularite discrète a été mise en évidence dans 61,5 % des cas, une vascularite prédominante dans 7,7 %, une coexistence de granulomatose et de vascularite dans 15,4 % et une inflammation lymphocytaire aspécifique dans 11,5 % des cas¹⁵⁰.

Il est à noter qu'il a été rapporté un cas de maladie de Wegener révélé par une localisation cérébrale isolée associée à une élévation du titre des ANCA et dont l'évolution vers une forme systémique a finalement fait retenir, tardivement, le diagnostic¹⁵⁸.

Le traitement de la maladie de Wegener avec atteinte du SNC est similaire à celui de la forme systémique de la maladie et repose sur un traitement d'attaque par corticothérapie associée à des bolus de cyclophosphamide IV, à l'issue desquels un relais par corticothérapie et traitement immunosuppresseur oral est généralement réalisé. Le rituximab constitue maintenant une option thérapeutique.

Syndrome de Churg-Strauss (Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite)

Le syndrome de Churg-Strauss est une vascularite systémique des petits vaisseaux, caractérisé dans sa forme classique par une atteinte pulmonaire comprenant un asthme tardif, une hyperéosinophilie et la présence d'ANCA. Une atteinte neurologique est fréquente, présente dans 20 à 50 % des cas¹⁵⁹, mais atteignant principalement le SNP et rarement le SNC (moins de 10 % des cas)¹⁶⁰. L'atteinte du SNC à type de vascularite cérébrale, pouvant être granulomateuse, et généralement révélée par un accident vasculaire cérébral, est classique bien que rare¹⁶⁰. Toutefois, à notre connaissance, il n'a jamais été rapporté de lésions de granulomatose du SNC sans vascularite, ou associées à de discrètes lésions de vascularite, attribuées à un syndrome de Churg-Strauss. Un unique cas de « méningite granulomateuse » dans un syndrome de Churg-Strauss a été rapporté par Tokumaru et al. (2002), sur des arguments radiologiques, mais n'a pas été confirmé par biopsie¹⁶¹.

Maladie de Horton (Artérite à cellules géantes)

La maladie de Horton est une vascularite des gros vaisseaux, atteignant classiquement les artères temporales, ainsi que l'aorte et ses collatérales. Les atteintes du SNC y sont rares, à type d'infarctus survenant dans le territoire vertébro-basillaire, d'épilepsie et de troubles neuro-psychiatriques. Chez ces patients, une vascularite cérébrale, notamment carotidienne, peut être retrouvée, avec présence de cellules géantes¹⁶². Toutefois, à notre connaissance, il n'a jamais été décrit de granulomatose du SNC s'inscrivant dans le cadre d'une maladie de Horton.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie intestinale chronique inflammatoire, caractérisée histologiquement, mais de manière inconstante, par la présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires. Une atteinte extra-digestive neurologique est possible, rapportée avec une fréquence variant de 2 à 33 % des patients, à type d'épilepsie, d'AVC, de céphalées, de neuropathie périphérique et de troubles neuro-psychiatriques^{163,164}. La physiopathologie de cette atteinte demeure mal élucidée, mais, à notre connaissance, il n'a jamais été décrit de granulomatose du SNC attribuée à une maladie de Crohn.

D\ Autres étiologies

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Le DICV regroupe un ensemble hétérogène de déficits immunitaires primitifs caractérisés un défaut de production d'anticorps spécifiques, un déficit en IgG associé à un déficit en un autre isotype de gammaglobulines (IgM ou IgA) et des infections à répétitions, généralement diagnostiqué entre 20 et 40 ans. Sa prévalence est estimée à 1 sur 25000-50000, mais pourrait être sous-estimée¹⁶⁵.

Il est maintenant bien établi qu'une granulomatose systémique spécifique peut accompagner le DICV, et constitue un facteur de mauvais pronostic dans cette pathologie¹⁶⁶.

Le diagnostic de DICV peut être retenu face à un tableau associant infections à répétitions, hypogammaglobulinémie (avec déficit en IgG associé à un déficit en IgM et/ou IgA), après avoir éliminé les autres causes d'hypogammaglobulinémie, notamment secondaires chez l'adulte.

Histologiquement les lésions granulomateuses du DICV sont identiques à celles observées dans la sarcoïdose avec mise en évidence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, sans nécrose associée ni agent pathogène identifiable.

Bien que rare, des localisations granulomateuses du SNC dans le DICV ont été rapportés et authentifiés par biopsie¹⁶⁷. Ainsi, dans la série de 37 cas de DICV avec granulomatose rapportée par Ardeniz et al. (2009), 2 patients présentaient des localisations granulomateuses cérébrales, associées à une atteinte pulmonaire, ganglionnaire et cutanée dans un cas, et à une atteinte hépatique dans l'autre¹⁶⁸. Il est probable que la fréquence des granulomatoses du SNC associées au DICV soit sous-estimée de part les difficultés de réalisation des biopsies dans cette localisation.

Le traitement de la granulomatose associée au DICV n'est pas codifié et demeure problématique puisqu'il repose sur une corticothérapie ou un immunosuppresseur, dont la balance risque / bénéfice dans un contexte de déficit immunitaire doit être soigneusement pesée¹⁶⁸.

La prise en charge du DICV lui-même repose sur une supplémentation en immunoglobulines polyclonales.

Pachyméningite hypertrophique idiopathique

La pachyméningite hypertrophique idiopathique (PHI) se caractérise par des lésions inflammatoires hypertrophiantes idiopathiques des pachyméninges, d'évolution fibrosante. Sur l'imagerie cérébrale elle se présente comme un épaissement méningé dural focal ou diffus, isolé. Sur le plan histologique les lésions inflammatoires de la PHI peuvent inclure, entre autres, des cellules épithélioïdes, mais ne sont pas agrégées en granulomes^{169,170}. Leur aspect radiologique constitue toutefois un diagnostic différentiel de celui des pachyméningites granulomateuses.

Granulomatoses du SNC d'origine iatrogène

Si des granulomes à corps étrangers du SNC peuvent être fréquemment retrouvés dans les suites d'interventions neurochirurgicales ou de traumatismes crâniens, leur aspect histologique, contenant des particules biréfringentes et ne comportant jamais de cellules épithélioïdes, permet de les distinguer des granulomatoses épithélioïdes.

Concernant de possibles granulomatoses du SNC d'origine médicamenteuse, le manque de données ne permet pas à ce jour d'établir ou non leur existence. Par analogie avec les granulomatoses rénales, hépatiques ou pulmonaires, pour lesquelles des causes médicamenteuses sont bien établies, cette possibilité doit être évoquée de principe, mais à ce jour aucune publication n'a rapporté de tels cas pour le SNC¹⁷¹.

Granulomatose du SNC sans agent pathogène identifié inclassée

Thomas et al.²⁶ ont regroupé sous la dénomination de granulomatose du SNC sans agent pathogène identifié inclassée cinq cas de granulomatose du SNC, dont le caractère épithélioïde ou non n'était pas précisé, caractérisés par un tropisme limité au SNC, un pronostic plus péjoratif que les neurosarcoïdoses et une association fréquente à une vascularite primitive du système nerveux central. Cette dénomination n'a, à notre connaissance, jamais été reprise dans la littérature et des cas équivalents n'ont pas été rapportés par d'autres auteurs. Des données supplémentaires semblent nécessaires avant d'inclure cette entité parmi les étiologies de granulomatoses épithélioïdes du SNC.

E\ Granulomatoses épithélioïdes du SNC chez l'enfant

Chez l'enfant, les granulomatoses du SNC sont considérées comme encore moins fréquentes que chez l'adulte, et peu de données sont disponibles. Les quatre causes principales de granulomatose cérébrales (intracrâniennes non méningées) chez les enfants ont été rapportées comme étant la sarcoïdose, la tuberculose, l'encéphalite granulomateuse chronique à Herpes simplex et le granulome à plasmocytes¹³³. Comme vu précédemment, l'encéphalite granulomateuse chronique à Herpes simplex ne semble pas pouvoir être retenue comme une cause de granulomatose épithélioïde du SNC. Le granulome à plasmocyte correspond quant à lui à une prolifération inflammatoire pseudo-tumorale non clonale de plasmocytes, d'étiologie indéterminée, ne présentant pas les caractéristiques d'une granulomatose épithélioïde¹³³.

Au total, les étiologies de granulomatose épithélioïde du SNC identifiées à l'issue de notre revue de la littérature sont présentées dans le Tableau 13.

Nous avons distingué :

- Les étiologies certaines et bien documentées
- Les étiologies probables, dans lesquelles la documentation du caractère épithélioïde de la granulomatose fait défaut, mais pour qui un biais de description des cas rapportés peut être fortement suspecté du fait de cas bien établis pour d'autres localisations d'organes
- Les étiologies possibles, dont le lien entre la granulomatose épithélioïde et l'étiologie considérée demeure controversée ou dont le caractère possiblement épithélioïde est douteux

Tableau 13 – Étiologies de granulomatoses épithélioïdes du SNC

<p><u>Étiologies certaines</u></p> <p>Sarcoïdose</p> <p>Tuberculose Cysticercose, Schistosomiase, Infections à amibes libres (<i>Acanthamoeba</i>, <i>B. mandrillaris</i>) Histoplasmosse, Paracoccidioïdomycose, Aspergillose, Mucormycose</p> <p>Maladie de Wegener (Granulomatose avec polyangéite)</p> <p>DICV</p> <p><u>Étiologies probables</u></p> <p>Coccidioïdomycose, Cryptococcose</p> <p><u>Étiologies possibles</u></p> <p>Paracoccidioïdomycose, Blastomycose, Mycoses à champignons noirs, Candidose Maladie de Whipple</p> <p>Pathologies tumorales : lymphomes, tumeurs solides, méningiomes</p>
--

Il est à noter que la cryptococcose, si elle est présentée ici comme une cause seulement probable de granulomatose épithélioïde du SNC, semble devoir, au final, être classée parmi les étiologies certaines de part les 2 cas que nous avons rapporté dans notre série.

DISCUSSION

Du fait du faible nombre de données concernant les granulomatoses épithélioïdes du SNC nous considérerons comme comparables les résultats de notre série et ceux issus des trois séries antérieurement rapportées. Cette démarche est toutefois critiquable, d'une part car notre travail et celui de Zajicek sont les seuls à avoir inclus spécifiquement des granulomatoses épithélioïdes, et d'autre part parce que car notre série est la seule à avoir inclus des granulomatoses avec mise en évidence d'agent pathogène et des cas de tuberculose probable. Ces réserves doivent amener à pondérer l'ensemble des conclusions issues de cette comparaison, en l'attente de la publication de nouvelles données.

I\ Épidémiologie des granulomatoses épithélioïdes du SNC

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer la prévalence et l'incidence des granulomatoses épithélioïdes du SNC. De part le faible nombre de séries rapportées, notamment comparativement aux séries de vascularites du SNC, il est toutefois évident qu'il s'agit d'une entité rare. Il est aussi probable que leur fréquence soit variable selon les régions du monde, compte-tenu des différences d'incidence des étiologies infectieuses pouvant être impliquées d'une région à l'autre.

II\ Terrain des granulomatoses épithélioïdes du SNC

Les granulomatoses du SNC semblent des pathologies plus fréquentes chez l'adulte d'âge mûr : l'âge moyen des patients étant de 50 ans dans notre série, et de 42,6 ans, 38,7 ans et 39,2 ans dans les séries antérieures.

Le sex-ratio dans notre série était de 1/1. Il était de 2/1, 2,33/1 et 1,6/1 dans les séries antérieures. Cette prédominance masculine est étonnante compte tenu de la forte prévalence étiologique des neurosarcoïdoses dans l'ensemble des cas considérés (pathologie considérée comme légèrement plus fréquente chez les femmes). Nous n'avons pas d'explication à cette prédominance masculine, qui demanderait à être confirmée par d'avantage de données.

La fréquence des patients immunodéprimés dans notre série était de 42 %, ce qui est sans doute à mettre en relation avec le fait que la plupart des étiologies infectieuses de

granulomatose du SNC (notamment la tuberculose et les mycoses profondes) sont plus fréquentes sur ce terrain.

Les données de notre série pourraient laisser supposer que les granulomatoses du SNC surviennent le plus souvent hors de tout antécédent de granulomatose d'un autre organe (93 % des cas dans notre série). Il est toutefois possible que ces données soient biaisées : en effet il est envisageable que les patients présentant un antécédent de granulomatose connu se voient moins fréquemment proposer la réalisation d'une biopsie du SNC, notamment, par exemple, lorsque des symptômes neurologiques surviennent chez un patient ayant un antécédent de sarcoïdose. On note en outre que dans la série présentée par Zajicek, 58 % des patients présentaient un antécédent connu de sarcoïdose. Il ne paraît donc pas possible de conclure actuellement sur cette question.

III\ Présentation clinique des granulomatoses épithélioïdes du SNC

La présentation clinique typique des granulomatose du SNC semble être la survenue de symptômes neurologiques isolés (100 % des cas dans notre série, 81,3 % dans la série de Thomas et al.) sur un mode aigu ou sub-aigu (respectivement 31 et 69 % des cas dans notre série). Leurs manifestations cliniques sont polymorphes et aspécifiques, étant probablement dépendantes de la localisation des lésions granulomateuses.

Les présentations cliniques les plus fréquentes semblent être :

- Épilepsie : 15 à 54,5 % des cas (Notre série : 36 %, Zajicek et al. : 42 %, Thomas et al. : 54,5 %, Joseph et al. : 15%)
- Céphalées : 29 à 31 % des cas (Notre série : 29 %, T et al. : 54,5 %, J et al. : 31%)
- Atteinte d'un nerf crânien : 7 à 75 % des cas (Notre série : 7 %, Z et al. : 75 %, T et al. : 54,5 %, J et al. : 38%)
- Troubles cognitifs, troubles neuro-psychiatriques ou troubles de la conscience : 23 à 50 % des cas (Notre série : 50 %, Z et al. : 42 %, T et al. : 27,3 %, J et al. : 23 %)

D'autres manifestations cliniques à type d'ataxie, de déficit neurologique focal, de syndrome d'HTIC, de syndrome méningé ou de troubles endocriniens par atteinte de l'hypophyse sont possibles.

On note que plusieurs symptômes neurologiques sont fréquemment associés chez un même patient au diagnostic : 50 à 80 % des cas (Notre série : 50 %, Z et al. : 67 %, T et al. : 80 %, J et al. : 62%).

L'existence d'un tableau fébrile semble rare : 1 seul cas dans notre série, correspondant à une probable aspergillose invasive, aucun cas rapporté dans les autres séries.

IV\ Aspects radiologiques des granulomatoses épithélioïdes du SNC

L'aspect à l'imagerie des granulomatoses du SNC est lui aussi polymorphe et aspécifique, à l'origine d'un diagnostic radiologique généralement erroné.

Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont :

- Masses (processus expansif) : 36 à 43,5 % des cas (Notre série : 36 %, Z et al. : 43 %, T et al. : 43,5 %)
- Hydrocéphalie : 14 à 58 % des cas (Notre série : 14 %, Z et al. : 43 %, T et al. : 54,5 %, J et al. : 58%)
- Anomalies de signal à l'IRM : 29 à 42 % (Notre série : 36 %, Z et al. : 29 %, J et al 42%)
- Leptoméningite, pachyméningite ou réhaussement méningé non spécifié : 42 à 57 % (Notre série : 42 %, Z et al. : 57 %, T et al. : 45,5 %)

D'autres anomalies plus rares à type de réhaussements localisés non méningés, d'aspect d'abcès cérébral ou péri-dural sont par ailleurs rapportées.

Plusieurs types d'anomalies radiologiques sont fréquemment associées chez un même patient : 50 à 70 % des cas (Notre série : 50 %, T et al. : 70 %, J et al. : 62%).

Les principaux aspects radiologiques des granulomatoses épithélioïdes du SNC sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 – Principaux aspects à l'imagerie des granulomatoses épithélioïdes du SNC

<p>Processus expansif unique ou multiple du parenchyme cérébral, cérébelleux, du tronc cérébral, de l'hypophyse, de l'épendyme, de la moelle spinale ou du nerf optique</p> <p>- avec possible prise de contraste diffuse ou périphérique</p>
<p>Anomalies de signal à l'IRM du parenchyme cérébral, cérébelleux, du tronc cérébral, de l'hypophyse, de l'épendyme, de la moelle spinale ou du nerf optique</p>
<p>Aspect de pachyméningite ou de leptoméningite, focal ou diffus</p> <p>Processus expansif méningé, unique ou multiple</p>
<p>Hydrocéphalie</p>
<p>Réhaussement localisé sans lésion morphologique sous-jacente</p>
<p>Aspect d'abcès cérébral</p> <p>Aspect d'abcès péri-dural</p>

∩ Localisation histologique des granulomatoses épithélioïdes du SNC

La localisation histologique des granulomatoses épithélioïdes du SNC est très variable d'un patient à l'autre.

Les principales localisations sont :

- Les méninges : 50 à 64 % des cas (Notre série : 50 %, Z et al. : 50 %, T et al. : 64 %)
- Le parenchyme cérébral : 9 à 43 % (Notre série : 43 %, Z et al. : 25 %, T et al. : 9 %)
- La moelle spinale : 14 à 45 % (Notre série : 14 %, Z et al. : 17 %, T et al. : 45 %)

D'autres localisations sont possibles : parenchyme cérébelleux, du tronc cérébral, plexus choroïdes, ventricules, hypothalamus, nerf optique.

L'atteinte de plusieurs localisations anatomiques chez un même patient au diagnostic est fréquente : 43 à 73 % des cas (Notre série : 43 %, T et al. : 73 %)

VI Proposition de classification anatomo-radiologique des granulomatoses du SNC

En nous basant sur notre expérience et notre revue de la littérature, il paraît possible de proposer une classification des granulomatoses du SNC sur des bases anatomo-radiologiques en fonction de la topographie de l'atteinte inflammatoire.

Ainsi, il nous paraît pertinent de distinguer :

- Les « encéphalites granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau du parenchyme cérébral, pouvant correspondre radiologiquement à un processus expansif cérébral unique ou multiple ou à des anomalies de signal cérébrales à l'IRM.
- Les « méningites granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau des méninges, pouvant correspondre radiologiquement à des aspects de leptoméningite, pachyméningite, diffuses ou focales, à des processus expansifs méningés ou à des prise de contraste méningées.
- Les « cérébellites granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau du parenchyme cérébelleux, pouvant correspondre radiologiquement à un processus expansif cérébelleux ou à des anomalies de signal cérébelleuses à l'IRM.
- Les « rhombencéphalites granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau du tronc cérébral, pouvant correspondre radiologiquement à un processus expansif ou à des anomalies de signal à l'IRM du tronc cérébral
- Les « hypophysites granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau de l'hypophyse, pouvant correspondre radiologiquement à un processus expansif ou à des anomalies de signal à l'IRM de l'hypophyse
- Les « ventriculites granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau de l'épendyme ou des plexus choroïdes, pouvant correspondre radiologiquement à une hydrocéphalie, un réhaussement péri-ventriculaire à l'IRM ou à un processus expansif épendymaire.
- Les « myélites granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau de la moelle spinale, pouvant correspondre radiologiquement à un processus expansif ou à des anomalies de signal à l'IRM de la moelle spinale.

- Les « névrites optiques granulomateuses », définies par la présence de lésions histologiques de granulomatose au niveau du nerf optique, pouvant correspondre radiologiquement à un processus expansif ou à des anomalies de signal à l'IRM du nerf optique.

Ces différentes atteintes topographiques peuvent être associées chez un même patient. Ainsi, à titre d'exemple l'association d'une atteinte granulomateuse cérébrale et méningée chez un même patient pourra être qualifiée de « méningo-encéphalite granulomateuse ».

On rappelle notamment que les hypophysites granulomateuses constituent d'ores-et-déjà une entité pathologique reconnue, bénéficiant d'une littérature spécifique^{23,24}.

Par ailleurs, en cas de présence de lésions histologiques de vascularite associées à la granulomatose, la dénomination générique de « vascularite granulomateuse du SNC » semble à préférer, du fait d'une orientation vers des étiologies spécifiques, quelle que soit la topographie de l'atteinte.

À notre connaissance il n'a jamais été proposé une telle classification systématisée des granulomatoses du SNC, basée sur la topographie de l'atteinte inflammatoire. Elle pourrait permettre d'uniformiser les données obtenues à partir de futurs cas ou séries de granulomatoses du SNC. Il est par ailleurs probable que, sous réserve qu'un nombre suffisant de données puisse être exploité, certaines manifestations cliniques et certaines étiologies puissent être associées plus fréquemment à certains de ces tableaux anatomo-radiologiques. Il est également envisageable que certaines atteintes soient responsables d'un pronostic vital ou fonctionnel plus péjoratif.

VII/ Étiologies des granulomatoses épithélioïdes du SNC

Les résultats de notre étude et notre recherche bibliographique nous ont permis de retenir les étiologies principales de granulomatose épithélioïdes du SNC présentées dans le Tableau 15.

Tableau 15 – Principales étiologies des granulomatoses épithélioïdes du SNC

Pathologies inflammatoires et auto-immunes	Sarcoïdose Maladie de Wegener (Granulomatose avec polyangéite)
Pathologies infectieuses	Tuberculose Cysticercose, Schistosomiase, Infections à amibes libres Histoplasmosse, Blastomycose, Aspergillose, Mucormycose, Cryptococcose
Autres	DICV

Il est probable que les étiologies les plus fréquentes de granulomatoses épithélioïdes du SNC dans le monde soient la sarcoïdose, la tuberculose, certaines parasitoses spécifiques dont la neurocysticercose et la schistosomiase et les mycoses profondes. Dans les pays développés la sarcoïdose et la tuberculose sont probablement très largement dominantes, mais une attention particulière doit être portée aux mycoses profondes, notamment chez les patients immunodéprimés.

Il est bien évidemment possible que la liste que nous proposons soit incomplète, et ce pour trois raisons principales :

- Certaines étiologies rares de granulomatose épithélioïde du SNC ont pu échapper à notre recherche bibliographique
- Il est possible que nous ayons exclu à tort certaines étiologies granulomatose du SNC en les considérant comme non épithélioïdes, alors que leur caractère épithélioïde n'a peut être pas été décrit dans les publications existantes
- Certaines étiologies de granulomatoses demeurent actuellement controversées

La publication de nouveaux cas de granulomatose du SNC, décrivant précisément leurs caractéristiques histologiques, permettra notamment de mettre à jour notre liste.

Nous rappelons que la plus grande vigilance doit, à notre sens, être recommandée concernant de possibles étiologies malignes qu'il est possible que notre travail n'ait pas réussi à mettre en

évidence, et qui ne peuvent être formellement exclues des étiologies des granulomatoses épithélioïdes du SNC à ce jour.

VIII\ Proposition de conduite à tenir face à une granulomatose du SNC

En nous basant sur l'ensemble de nos résultats nous proposons une conduite à tenir face à la découverte d'une granulomatose épithélioïde du SNC.

1^{ère} étape : Orientation à partir de l'analyse du prélèvement ayant permis de porter le diagnostic de granulomatose épithélioïde du SNC

Le rôle du pathologiste, après avoir porté le diagnostic de granulomatose épithélioïde, est fondamental pour l'orientation du diagnostic étiologique et repose en premier lieu sur :

- La recherche d'un agent pathogène après coloration standard HE, puis colorations spéciales de Ziehl, PAS et Grocott (BAAR, parasites, éléments mycéliens)
- La recherche de lésions de nécrose et leur caractérisation (topographie et abondance)
- La recherche d'autres types de lésions spécifiques (vascularite, proliférations tumorales)

La recherche de BAAR sur une biopsie de granulomatose du SNC a probablement une faible sensibilité, mais leur mise en évidence dans ce contexte possède une très forte valeur d'orientation diagnostique.

La mise en évidence d'éléments parasitaires a valeur de diagnostic de certitude (cysticerques, œufs de schistosomiase, kystes et trophozoïtes amibiens).

La découverte d'éléments mycéliens a aussi une valeur d'orientation étiologique majeure. Le diagnostic de certitude du type de mycose sur le seul aspect histologique n'est toutefois formellement possible que dans les cas suivants : histoplasmoses (petites levures intracellulaires bourgeonnantes), coccidioïdomycose (présence de sphérules avec endospores), paracoccidioïdomycose (grandes levures à partir desquelles ont bourgeonné de multiples levures filles en « roue de timonier ») et blastomyose (levures bourgeonnantes à parois épaisses et base large).

Pour les autres mycoses une orientation basée sur l'examen morphologique peut toutefois être proposée et possède une grande valeur dans ce contexte, par exemple dans le cas de la

cryptococcose, dont l'aspect de levure encapsulée est très évocateur.

Lorsqu'il n'a pas été mis en évidence d'agent pathogène, la recherche et la caractérisation d'éventuelles lésions de nécrose constitue probablement un élément d'orientation significatif mais non spécifique. Il est notamment probable que, dans ce contexte, une nécrose abondante au sein des granulomes soit un argument en faveur d'une tuberculose, alors que l'absence complète de nécrose soit évocatrice de sarcoïdose.

Si une partie du prélèvement est disponible à l'état frais, des mises en culture mycobactériologique et mycologique sont à recommander systématiquement, ainsi que la réalisation d'une PCR tuberculose.

La PCR tuberculose peut toutefois être réalisée y compris si le prélèvement a déjà été fixé au formaldéhyde et inclus en paraffine. Cette indication reste à évaluer dans cette indication mais est probablement à recommander en cas de disponibilité de la technique du fait de son importante spécificité.

La place de l'immunohistochimie n'est pas établie dans le diagnostic étiologique des granulomatoses du SNC, faute de données existantes. Ces techniques ayant toutefois été évaluées pour le diagnostic des mycoses systémiques en général¹⁷², il est possible qu'elles puissent constituer une aide au diagnostic de ces étiologies, notamment lorsqu'un agent pathogène de type élément mycélien a été identifiée à l'examen histologique standard mais n'a pas permis de retenir un diagnostic de certitude. Dans le cas des encéphalites granulomateuses amibiennes, l'identification du type *Acanthamoeba* ou *B. mandrillaris* est d'ores-et-déjà possible par immuno-histochimie.

D'éventuelles lésions associées à type de vascularite doivent être recherchée, orientant alors plutôt la prise en charge vers celle d'une vascularite du SNC.

Enfin, du fait d'une association classique entre les granulomatoses épithélioïdes d'autres organes et certaines pathologies malignes, la recherche de cellules atypiques orientant vers une tumeur solide ou un lymphome doit être réalisée de principe, mais la possibilité d'une association entre ces entités et une granulomatose épithélioïde du SNC reste incertaine.

L'ensemble des analyses à réaliser sur le prélèvement initial du SNC est résumé dans le tableau 16.

Tableau 16 – Éléments d'orientations issus de l'analyse du prélèvement ayant permis de porter le diagnostic de granulomatose épithélioïde du SNC

<p><u>Recherche d'éléments histologiques d'orientation :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Recherche d'agent pathogène (colorations HE, Ziehl, PAS et Grocott)• Recherche et caractérisation de lésions de nécrose• Recherche d'autres types de lésions spécifiques (vascularite, proliférations tumorales) <p><u>En cas de disponibilité de prélèvement à l'état frais :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Mise en culture (mycobactériologie, mycologie)• PCR tuberculose• Immunohistochimie (notamment pour confirmation d'un type particulier de mycose après mise en évidence d'éléments mycéliens) <p><u>Examens pouvant être envisagés y compris sur un prélèvement déjà fixé au formaldéhyde et inclus en paraffine :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• PCR tuberculose• Immunohistochimie (notamment pour confirmation d'un type particulier de mycose après mise en évidence d'éléments mycéliens)

2^{ème} étape : Orientation à partir de l'anamnèse et l'examen clinique

L'anamnèse doit s'attacher à rechercher un antécédent connu de granulomatose et plus particulièrement de tuberculose ou de sarcoïdose, les facteurs de risque de tuberculose, la notion d'un contage tuberculeux, un terrain d'immunodépression, la notion de séjour à l'étranger récent ou ancien.

Les étiologies de granulomatoses épithélioïdes du SNC probablement plus fréquentes en cas de terrain d'immunodépression sont présentées dans le tableau 17, et les orientations diagnostiques en cas de séjour à l'étranger dans le tableau 18.

Tableau 17 – Étiologies de granulomatoses épithélioïdes du SNC probablement plus fréquentes en cas de terrain d'immunodépression

Tuberculose
Infections à amibes libres
Aspergillose
Mucormycose
Cryptococcose
Histoplasmosse (si séjour en Amérique du nord et du sud, en Afrique sub-saharienne, en Asie ou en Océanie)

Tableau 18 – Orientations diagnostiques particulières en cas de séjour à l'étranger

<u>Patient ayant séjourné dans des pays en voie de développement :</u>
Tuberculose, Neurocysticercose
<u>Patient de retour d'Afrique, d'Amérique latine ou des Antilles depuis quelques semaines et présentant une myélite granulomateuse :</u>
Neuroschistosomiase à <i>S. mansoni</i> ou à <i>S. haematobium</i>
<u>Patient de retour de Chine et d'Asie du sud-est depuis quelques semaines et présentant une encéphalite granulomateuse :</u>
Neuroschistosomiase à <i>S. japonicum</i>
<u>Patient immunodéprimé ayant séjourné en Amérique du nord et du sud, en Afrique subsaharienne, en Asie ou en Océanie :</u>
Histoplasmosse

L'examen clinique doit s'attacher à rechercher des arguments en faveur d'autres localisations granulomateuses, notamment à type de lésions cutanées inflammatoires (granulomatose cutanée), adénopathies (granulomatose ganglionnaire), organomégalie (granulomatose hépatique ou splénique), œil rouge (uvéite granulomateuse), anomalies du

sédiment urinaire (néphropathie interstitielle granulomateuse).

La fièvre semble rare dans les granulomatoses du SNC, y compris en cas d'étiologie infectieuse et notamment de tuberculose. Il semble toutefois qu'elle soit plus fréquemment décrite en cas d'origine fongique et pourrait alors constituer un élément d'orientation.

S'il a pu être suggéré que, face à un tableau neurologique survenant dans un contexte de sarcoïdose connue, une atteinte des nerfs crâniens II et VII était évocatrice de neurosarcoïdose, il n'est pas évident que ce même type d'atteinte puisse orienter vers une sarcoïdose face à une granulomatoses du SNC.

Les principaux éléments d'orientation à rechercher par l'anamnèse et l'examen clinique sont résumés dans le Tableau 19.

Tableau 19 – Principaux éléments d'orientation à rechercher par l'anamnèse et l'examen clinique

Antécédent de granulomatoses connue (notamment sarcoïdose ou tuberculose)
Terrain d'immunodépression
Facteurs de risque de tuberculose (VIH, éthyliste, antécédent de pathologie maligne, de traitements immunosuppresseurs, statut de migrant depuis un pays en voie de développement)
Contage tuberculeux
Séjour à l'étranger récent ou ancien
Recherche de lésions cutanées inflammatoires, d'adénopathies, d'organomégalie, d'œil rouge, d'anomalies du sédiment urinaire
Fièvre

3^{ème} étape : Examens complémentaires

En l'absence d'orientation évidente à l'issue des étapes suivantes, la réalisations d'examens complémentaires systématiques est nécessaire en vu de deux objectifs principaux :

- la recherche d'arguments directs en faveur d'une étiologie
- la recherche d'une granulomatose systémique

À visée étiologique directe la réalisation d'une analyse du LCR peut être recommandée afin de rechercher une pléiocytose lymphocytaire justifiant la réalisation d'un examen direct avec coloration de Ziehl systématique et examen à l'encre de chine, d'une mise en culture mycobactériologique et mycologique et d'une PCR tuberculose. Il est à noter que la mise en évidence d'une pléiocytose lymphocytaire, éventuellement hypoglycorachique, n'est probablement pas un élément d'orientation dans ce contexte puisque ces anomalies peuvent accompagner aussi bien une sarcoïdose qu'une tuberculose.

Un TDM thoracique peut aussi être réalisé chez tous les patients, notamment à la recherche d'anomalies parenchymateuses évocatrices de tuberculose (caverne ou séquelles) ou de sarcoïdose (pneumopathie infiltrative diffuse). Dans ce contexte la valeur d'orientation fournie par la mise en évidence d'adénopathies médiastinales est plus douteuse, toutefois celles-ci feront suspecter une autre localisation granulomateuse pouvant faire d'objet d'un nouveau prélèvement à visée étiologique.

Une BGSA est aussi à envisager systématiquement de part la facilité de réalisation de ce geste et d'une probable forte valeur d'orientation en faveur d'une sarcoïdose en cas de mise en évidence d'une granulomatose des glandes salivaires accessoires.

La bronchoscopie avec LBA, détermination du rapport lymphocytaire CD4/CD8, coloration de Ziehl et mise en culture mycobactériologique, biopsies bronchiques et transbronchiques systématiques sont aussi probablement à recommander. La mise en évidence d'une granulomatose broncho-pulmonaire permettra de renouveler la démarche étiologique sur ces prélèvements. Une mise en culture mycobactériologique et une PCR tuberculose pourront être réalisées.

Enfin, une recherche d'ANCA, dont la positivité devra faire évoquer une maladie de Wegener, une électrophorèse des protéines plasmatiques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie s'inscrivant dans le cadre d'un DICV, de même qu'une évaluation des fonctions rénales et hépatiques afin de dépister d'autres atteintes granulomateuses, pourront être réalisées chez tous les patients.

Il est à noter que le dosage de l'ECA plasmatique pourra être réalisé, non pas à visée d'aide au

diagnostic étiologique, mais en vu de son intérêt dans le suivi en cas de taux élevé au diagnostic.

Par ailleurs d'autres examens peuvent être envisagés au cas par cas dans cette situation.

La réalisation d'un TEP-scan pourrait ainsi permettre d'identifier d'autres localisations granulomateuses potentielles pouvant guider de nouveaux prélèvements à visée étiologique. Son intérêt, comparativement au coût élevé de cet examen, reste toutefois à évaluer.

Un examen ophtalmologique systématique peut aussi être envisagé, y compris en l'absence de point d'appel clinique, à la recherche d'une uvéite granulomateuse pouvant faire l'objet d'une biopsie de vitré avec réalisation d'une PCR tuberculose.

Le dosage du Quantiferon^o peut être réalisé, sous réserve d'une interprétation critique et pondérée, et fournir un argument en faveur ou en défaveur d'une tuberculose.

Chez tous les patients immunodéprimés et en l'absence d'autre orientation, une sérologie cryptococcose peut être proposée.

Enfin lorsqu'une schistosomiase ou une histoplasmosse peuvent être envisagées du fait de l'anamnèse mais n'ont pu être affirmées par la mise en évidence d'agents pathogènes sur le matériel biopsique, d'autres examens à visée étiologique peuvent être indiqués. En cas de suspicion de schistosomiase : sérologie, recherche d'œufs de bilharziose dans les selles ou les urines. En cas de suspicion d'histoplasmosse : mise en culture de sang périphérique, de BOM, de LCR, sérologie sur sang périphérique ou sur LCR, recherche d'antigène spécifique sur sang périphérique, urines ou LCR.

Le Tableau 20 récapitule l'ensemble des examens complémentaires indiqués face à une granulomatose épithélioïde du SNC.

Tableau 20 – Proposition de bilan complémentaire face à une granulomatose épithélioïde du SNC

Examens recommandés :

Analyse du LCR

TDM thoracique

BGSA

Bronchoscopie : LBA, biopsies bronchiques / transbronchiques

Électrophorèse des protéines plasmatiques

ANCA

Créatininémie, Bilan hépatique complet

Examens pouvant être envisagés, y compris en l'absence de point d'appel :

TEP-scan

Examen ophtalmologique

Quantiféron°

Examens pouvant être envisagés en cas de situations particulières :

patient immunodéprimé : Sérologie cryptococcose

uvéite granulomateuse : Biopsie de vitré avec PCR tuberculose

suspicion d'histoplasmose : mise en culture de sang périphérique, BOM, sérologie histoplasmose sur sang périphérique ou sur LCR, recherche d'antigène spécifique sur sang périphérique, urines ou LCR

suspicion de schistosomiase : sérologie schistosomiase, recherche d'œufs de bilharziose dans les selles ou les urines

4^{ème} étape : Conduite à tenir face à une granulomatose épithélioïde du SNC sans orientation étiologique formelle à l'issue de l'ensemble du bilan réalisé

L'absence d'orientation étiologique formelle à l'issue d'un bilan étiologique bien conduit est probablement une situation fréquente face à la mise en évidence d'une granulomatose épithélioïde du SNC et amènera généralement à évoquer, par argument de fréquence probable, les diagnostics de sarcoïdose et de tuberculose. Un traitement d'épreuve, basé sur la corticothérapie ou sur un traitement antituberculeux, doit alors être envisagé.

Dans cette situation nous proposons les éléments d'orientation présentés dans le Tableau 21, dont aucun n'est évidemment suffisant pour retenir formellement l'un ou l'autre diagnostic.

Tableau 21 – Éléments d'orientation face à une granulomatose épithélioïde du SNC d'étiologie indéterminée à l'issue du bilan réalisé

Arguments en faveur d'une sarcoïdose :

- Antécédent de sarcoïdose
- Granulomes dépourvus d'agent pathogène
- Granulomes totalement dépourvus de lésions de nécrose
- BGSA mettant en évidence une granulomatose
- Efficacité d'un traitement d'épreuve basé sur la corticothérapie
- Échec d'un traitement d'épreuve antituberculeux

Arguments en faveur d'une tuberculose :

- Antécédent de tuberculose
- Terrain immunodéprimé
- Granulomes à centre nécrotique
- Efficacité d'un traitement d'épreuve antituberculeux
- Échec d'un traitement d'épreuve basé sur la corticothérapie

CONCLUSION

Les granulomatoses épithélioïdes du SNC forment des entités rares, de définition histologique, paraissant intéresser majoritairement une population d'adultes d'âge mûr et caractérisées par une présentation clinique et radiologique polymorphe et aspécifique.

Cette diversité est probablement en partie liée à la variété des structures anatomiques et des localisations pouvant être le siège de l'inflammation granulomateuse.

Il est notable que plusieurs structures anatomiques distinctes soient fréquemment atteintes simultanément chez un même patient.

De la même façon que dans les granulomatoses des autres organes, l'orientation étiologique repose en premier lieu sur la recherche d'un agent pathogène au sein des granulomes.

Cette recherche semble toutefois non contributive dans la majorité des cas, ce qui est vraisemblablement à mettre en rapport avec l'hypothèse que les deux principales étiologies de granulomatose du SNC soient la sarcoïdose et la tuberculose, et que *Mycobacterium tuberculosis* soit difficilement mis en évidence sur des prélèvements réalisés dans ces localisations. Une démarche diagnostique rigoureuse est alors nécessaire, incluant la recherche d'autres localisations granulomateuses. Chez les sujets immunodéprimés, une attention particulière doit être probablement être portée à la recherche d'une mycose profonde. D'autres étiologies plus rares doivent aussi être envisagées telles que la maladie de Wegener, le DICV, et certaines parasitoses en cas de séjour récent en zone d'endémie.

Compte tenu du peu de données disponibles, de nouvelles études, multicentriques, et, si possibles, prospectives, sont nécessaires afin d'améliorer nos connaissances de ces entités et d'optimiser la conduite à tenir pratique face à la découverte d'une granulomatose épithélioïde du SNC. De nouveaux cas rapportés, décrivant précisément les caractéristiques histologiques des granulomes observés, sont aussi indispensables et permettront notamment de préciser le cadre étiologique de ces entités.

Annexe 1. Détail des données recueillies pour chaque cas

Sexe

Âge au diagnostic

Statut d'infection VIH

État d'immodépression connu (défini par l'existence des antécédents suivants : VIH stade SIDA, splénectomie, hémopathie maligne, tumeur solide, diabète, dialyse, syndrome néphrotique, cirrhose, transplantation d'organe, déficit immunitaire primitif, traitement par chimiothérapie anti-néoplasique, immunosuppresseur, anti-CD20, anti-TNF α)

Antécédent connu de granulomatose épithélioïde authentifiée par histologie

Antécédent connu de sarcoïdose ou de tuberculose

Entrée dans la maladie par une symptomatologie neurologique (oui/non)

Imagerie du SNC réalisée secondairement à l'existence d'un point d'appel clinique neurologique (oui/non)

Mise en évidence d'une ou plusieurs anomalies à l'imagerie du SNC initiale (oui/non)

Origine du prélèvement histologique ayant mis en évidence la granulomatose (biopsie, autopsie)

Diagnostic de granulomatose suspecté antérieurement au diagnostic histologique (sur des arguments cliniques : oui/non, sur des arguments radiologiques : oui/non)

Diagnostic étiologique de la granulomatose suspecté antérieurement au diagnostic histologique (sur des arguments cliniques : oui/non, sur des arguments radiologiques : oui/non)

Caractéristiques des anomalies à l'imagerie du SNC (type d'anomalies et topographie)

Symptomatologie clinique au diagnostic

Présence de fièvre au diagnostic (oui/non) (définie par la constatation d'au moins 2 pics d'hyperthermie > 38°)

Mode d'installation de la symptomatologie clinique (définie comme aigu si installation en moins de 24h, sub-aigu entre 24h et 2 mois, chronique si supérieur à 2 mois)

Ancienneté de la symptomatologie au diagnostic de granulomatose (en semaines)

Taux de CRP (mg/l)

Taux d'ECA sérique (U/l)

Calcémie corrigée (mmol/l)

Taux de lymphocytes sanguins (/mm³)

Caractéristiques de l'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) (définie comme « normale » en l'absence d'hypogammaglobulinémie, de gammopathie polyclonale, de gammopathie monoclonale)

Résultat de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine

Résultat du dosage du Quantiferon^o

Caractéristiques du LCR :

- Nombres d'éléments (/mm³)
- Pourcentage de lymphocytes
- Protéïnorachie (g/l)
- Existence d'une hypoglycorachie (définie comme une glycorachie inférieure à 0,6 fois la glycémie veineuse)
- Examen direct
- Résultats de la mise en culture (bactériologique, mycobactériologique et mycologique)

Résultat de la mise en culture mycobactériologique et mycologique de la biopsie du SNC

Topographie anatomique des lésions de granulomatose (selon les données histologiques)

Caractéristiques histologiques de la granulomatose : présence de granulomes épithélioïdes, présence de cellules géantes plurinucléées, présence de lésions de nécrose, caractère caséux de la nécrose, topographie de la nécrose, mise en évidence d'un agent pathogène (en colorations standards, de Ziehl, de PAS et Grocott)

Bilan d'extension réalisé au diagnostic, parmi les examens suivants :

- TDM thorax
- PET-Scan
- Scintigraphie au gallium 67
- Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)
- Lavage broncho-alvéolaire (LBA)
- Biopsies bronchiques ou trans-bronchiques
- Examen ophtalmologique

Caractéristique du LBA :

- Densité cellulaire (/mm³)
- Pourcentage de lymphocytes
- Recherche de BAAR après coloration de Ziehl
- Rapport CD4/CD8 des lymphocytes

Biopsies bronchique et trans-bronchique : mise en évidence d'une granulomatose épithélioïde (oui/non), recherche de BAAR après coloration de Ziehl

Mise en évidence d'autres localisations granulomateuses au diagnostic (suspectée / confirmée par histologie)

Diagnostic étiologique retenu, degré de certitude (certain/probable/possible)

Arguments diagnostiques

Diagnostic de granulomatose avant le traitement initial de 1^{ère} ligne et de 2^{ème} ligne (oui/non)

Type de traitement initial de 1^{ère} et 2^{ème} ligne

Efficacité clinique (aggravation, stabilité, rémission partielle ou rémission complète)

Efficacité radiologique (aggravation, stabilité, rémission partielle ou rémission complète)

Immunosuppresseur associé à la corticothérapie initiale, durée de la corticothérapie initiale, réponse à la corticothérapie initiale

Durée du suivi (en mois)

Récidive après l'arrêt du traitement initial (oui/non)

Traitement de 2^{ème} ligne en cas de récurrence après l'arrêt du traitement initial

État clinique à l'issue du suivi (selon l'échelle de handicap modifié d'Oxford – cf Annexe 2),

Diagnostic étiologique revu au cours du suivi

Mise en évidence d'autres localisations granulomateuses au cours du suivi

Annexe 2. Échelle de handicap modifié d'Oxford

(Modified Oxford Handicap Scale)

0 = Asymptomatique

1 = Symptômes mineurs ne limitant pas les activités de la vie courante

2 = Handicap mineur avec symptômes responsables de quelques limitations des activités de la vie courante mais ne remettant pas en cause l'autonomie du patient

3 = Handicap moyen avec symptômes responsables de limitations significatives des activités de la vie courante et empêchant une autonomie complète

4 = Handicap modérément sévère avec symptômes empêchant totalement l'autonomie du patient mais ne nécessitant pas la présence constante d'un tiers

5 = Handicap sévère responsable d'une dépendance totale nécessitant la présence d'un tiers jour et nuit

6 = Décès.

Bibliographie :

- 1 Adams DO. The granulomatous inflammatory response. A review. *Am J Pathol* 1976; **84**: 164–91.
- 2 Williams GT, Williams WJ. Granulomatous inflammation--a review. *J Clin Pathol* 1983; **36**: 723–33.
- 3 Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; **134**: 667–90.
- 4 Coash M, Forouhar F, Wu CH, Wu GY. Granulomatous liver diseases: a review. *J Formos Med Assoc* 2012; **111**: 3–13.
- 5 Geri G, Cacoub P. [Hepatic granulomas]. *Rev Med Interne* 2011; **32**: 560–6.
- 6 Colby TV. Current histological diagnosis of lymphomatoid granulomatosis. *Mod Pathol* 2012; **25 Suppl 1**: S39–42.
- 7 Wight DGD. Granulomatous Disorders. In: Atlas of Liver Pathology. , Springer Netherlands, 1993: 130–4.
- 8 Danila E, Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern Med* 2008; **47**: 2121–6.
- 9 James DG. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. *Postgrad Med J* 2000; **76**: 457–65.
- 10 Pavic M, Pasquet F, Fieschi C, Malphettes M, Sève P. Granulomatoses au cours des déficits immunitaires primitifs de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne* 2013; **34**: 154–8.
- 11 Saint-Marc Girardin MF, Zafrani ES, Chaumette MT, Delchier JC, Métreau JM, Dhumeaux D. Hepatic granulomas in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1984; **86**: 753–6.
- 12 Flamm SL. Granulomatous liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; **16**: 387–96.
- 13 Joss N, Morris S, Young B, Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 222–30.
- 14 Narasimhaiah DA, Manipadam MT, Aswathaman K, Krishnamoorthy S. Renal cell carcinoma associated with granulomatous reaction. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; **22**: 1211–4.
- 15 Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W, Rodriguez M. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Case Reports and Review of Literature. *J Gen Intern Med* 2010; **25**: 270–3.
- 16 Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun* 2014. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.007.

- 17 Adams HP Jr. Cerebral vasculitis. *Handb Clin Neurol* 2014; **119**: 475–94.
- 18 Geri G, Saadoun D, Guillevin R, *et al.* Central nervous system angiitis: a series of 31 patients. *Clin Rheumatol* 2014; **33**: 105–10.
- 19 De Boysson H, Faivre A, Pagnoux C. [Cerebral vasculitides]. *Presse Med* 2012; **41**: 1071–83.
- 20 Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molloy E, Calabrese LH. Primary angiitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 561–72.
- 21 Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; **21**: 10–8.
- 22 Adicap. Thésaurus de la codification Adicap. Index raisonné des lésions. Édition 2003, Version 5. Disponible sur : http://www.adicap.asso.fr/public_web/thesaurus/Adicap_v5-03.pdf .
- 23 Hunn BHM, Martin WG, Simpson S Jr, McLean CA. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary* 2013. doi:10.1007/s11102-013-0510-4.
- 24 Püschel W, Wernert N, Hinkeldey K, Klein M, Brittner-Flemmer V, Remberger K. [Granulomatous hypophysitis. Report of three cases and review of the literature]. *Pathologie* 1992; **13**: 100–3.
- 25 Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, *et al.* Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. *QJM* 1999; **92**: 103–17.
- 26 Thomas G, Murphy S, Staunton H, O'Neill S, Farrell MA, Brett FM. Pathogen-free granulomatous diseases of the central nervous system. *Hum Pathol* 1998; **29**: 110–5.
- 27 Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; **80**: 297–304.
- 28 Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D, *et al.* Spinal cord sarcoidosis: clinical and laboratory profile and outcome of 31 patients in a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2010; **89**: 133–40.
- 29 Da Rocha AJ, Maia ACM Jr, Ferreira NPDE, do Amaral LLF. Granulomatous diseases of the central nervous system. *Top Magn Reson Imaging* 2005; **16**: 155–87.
- 30 Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; **2**: 46.
- 31 Hägerstrand I, Linell F. The prevalence of sarcoidosis in the autopsy material from a Swedish town. *Acta Med Scand Suppl* 1964; **425**: 171–4.
- 32 Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 1993; **43**: 372–6.
- 33 Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1224–34.

- 34 Hills SE, Parkes SA, Baker SB. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man--2: Evidence for space-time clustering. *Thorax* 1987; **42**: 427–30.
- 35 Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**: 974–80.
- 36 Mirfakhraee M, Crofford MJ, Guinto FC Jr, Nauta HJ, Weedn VW. Virchow-Robin space: a path of spread in neurosarcoidosis. *Radiology* 1986; **158**: 715–20.
- 37 Williams DW 3rd, Elster AD, Kramer SI. Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990; **14**: 704–7.
- 38 Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, *et al.* Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology* 2001; **57**: 927–9.
- 39 Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic Neuritis, its Differential Diagnosis and Management. *Open Ophthalmol J* 2012; **6**: 65–72.
- 40 Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001; **248**: 363–72.
- 41 Guerini H, Helie O, Leveque C, Adem C, Hauret L, Cordoliani YS. [Diagnosis of periventricular ependymal enhancement in MRI in adults]. *J Neuroradiol* 2003; **30**: 46–56.
- 42 Pickuth D, Heywang-Köbrunner SH. Neurosarcoidosis: evaluation with MRI. *J Neuroradiol* 2000; **27**: 185–8.
- 43 Dale JC, O'Brien JF. Determination of angiotensin-converting enzyme levels in cerebrospinal fluid is not a useful test for the diagnosis of neurosarcoidosis. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 535.
- 44 Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol* 2006; **253**: 488–95.
- 45 Cottin V. [Pulmonary sarcoidosis: Diagnostic challenges]. *Rev Med Interne* 2011; **32**: 93–100.
- 46 Alavi A, Palevsky HI. Gallium-67-citrate scanning in the assessment of disease activity in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1992; **33**: 751–5.
- 47 Bouvry D, Uzunhan Y, Naccache J-M, Nunes H, Brillet P-Y, Valeyre D. [Atypical sarcoidosis]. *Rev Med Interne* 2008; **29**: 46–53.
- 48 Gousseff M, Mechaï F, Lecuit M, Lortholary O. [Systemic granulomatosis of infectious origin]. *Rev Med Interne* 2008; **29**: 15–27.
- 49 Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008; **21**: 243–61.
- 50 Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, *et al.* Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003; **13**: 1876–90.

- 51 Jayasundar R, Raghunathan P, Banerji AK. Proton MRS similarity between central nervous system non-Hodgkin lymphoma and intracranial tuberculoma. *Magn Reson Imaging* 1995; **13**: 489–93.
- 52 Machado L dos R, Livramento JA, Vianna LS, Machado L dos R, Livramento JA, Vianna LS. Cerebrospinal fluid analysis in infectious diseases of the nervous system: when to ask, what to ask, what to expect. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2013; **71**: 693–8.
- 53 Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 378–9.
- 54 Pai M, Denkinger CM, Kik SV, *et al.* Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; **27**: 3–20.
- 55 World Health Organization. 2011. Policy statement: use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. .
- 56 El-Zammar OA, Katzenstein A-LA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology* 2007; **50**: 289–310.
- 57 Lee HS, Park KU, Park JO, Chang HE, Song J, Choe G. Rapid, Sensitive, and Specific Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex by Real-Time PCR on Paraffin-Embedded Human Tissues. *J Mol Diagn* 2011; **13**: 390–4.
- 58 American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; **52**: 1–77.
- 59 Flor A, Capdevila JA, Martin N, Gavaldà J, Pahissa A. Nontuberculous mycobacterial meningitis: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1996; **23**: 1266–73.
- 60 Sariol CA, Galib Y, Pantoja P, *et al.* Fatal granulomatous meningoencephalitis associated to mycobacterium mucogenicum-like microorganism: a case report. *P R Health Sci J* 2009; **28**: 276–80.
- 61 Cegielski JP, Wallace RJ Jr. Central nervous system infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Infect Dis* 1997; **25**: 1496–7.
- 62 Martinez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G, *et al.* MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; **10**: 1011–9.
- 63 Fica C A, Castro S M, Soto S A, Flores M C, Oelker B C, Weitzel T. [Neurocysticercosis: an neglected disease in Chile]. *Rev Chilena Infectol* 2012; **29**: 72–81.
- 64 Garg RK, Karak B. Neurocysticercosis presenting as midbrain syndrome. *J Assoc Physicians India* 2000; **48**: 533–5.
- 65 Restrepo BI, Alvarez JI, Castaño JA, *et al.* Brain granulomas in neurocysticercosis patients are associated with a Th1 and Th2 profile. *Infect Immun* 2001; **69**: 4554–60.
- 66 Alvarez JI, Colegial CH, Castaño CA, Trujillo J, Teale JM, Restrepo BI. The human nervous tissue in proximity to granulomatous lesions induced by Taenia solium metacestodes displays an active response. *J Neuroimmunol* 2002; **127**: 139–44.

- 67 Lu Z, Zhang B, Qiu W, Hu X. Disseminated intracranial tuberculoma mimicking neurocysticercosis. *Intern Med* 2011; **50**: 2031–4.
- 68 Del Brutto OH. Neurocysticercosis: a review. *ScientificWorldJournal* 2012; **2012**: 159821.
- 69 Chen M, Mott K. Progress in assessment of morbidity due to *Schistosoma japonicum* infection : a review of recent literature. *Trop Dis Bull* 1988; **85**: R1–R56.
- 70 Carod-Artal FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; **102**: 107–16.
- 71 Ross AG, McManus DP, Farrar J, Hunstman RJ, Gray DJ, Li Y-S. Neuroschistosomiasis. *J Neurol* 2012; **259**: 22–32.
- 72 Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; **50**: 1–26.
- 73 Perez MT, Bush LM. Fatal amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris* in an immunocompetent host: a clinicopathological review of pathogenic free-living amebae in human hosts. *Ann Diagn Pathol* 2007; **11**: 440–7.
- 74 Bodi I, Dutt N, Hampton T, Akbar N. Fatal granulomatous amoebic meningoencephalitis due to *Balamuthia mandrillaris*. *Pathol Res Pract* 2008; **204**: 925–8.
- 75 Khan NA. Granulomatous Amoebic Encephalitis: Clinical Diagnosis and Management. *American Journal of Infectious Diseases* 2005; **1**: 79–83.
- 76 Di Lorenzo GA, Pagano MA, Taratuto AL, Garau ML, Meli FJ, Pomsztein MD. Chagasic granulomatous encephalitis in immunosuppressed patients. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *J Neuroimaging* 1996; **6**: 94–7.
- 77 Pittella JEH. Central nervous system involvement in Chagas disease: a hundred-year-old history. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; **103**: 973–8.
- 78 Wongmongkolrit T, McPherson SL, El-Naggar A, *et al.* Acute fulminant toxoplasma meningoencephalitis in a homosexual man. *Acta Neuropathol* 1983; **60**: 305–8.
- 79 Singh TS, Khamo V, Sugiyama H. Cerebral paragonimiasis mimicking tuberculoma: First case report in India. *Trop Parasitol* 2011; **1**: 39–41.
- 80 Shapiro JL, Lux JJ, Sproffkin BE. Histoplasmosis of the central nervous system. *Am J Pathol* 1955; **31**: 319–35.
- 81 Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine (Baltimore)* 1990; **69**: 244–60.
- 82 Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 844–52.
- 83 Hadi M, Boncoeur-Martel MP, Bouteille B, *et al.* [Cerebral miliary granulomatosis with *Histoplasma capsulatum* in an HIV seronegative patient]. *Rev Neurol (Paris)* 1999; **155**:

231–3.

- 84 Pavic M, Le Pape E, Debourdeau P, *et al.* Granulomatoses systémiques pseudosarcoïdiques d'étiologie déterminée et non tuberculeuse. Étude de 67 observations. *La Revue de médecine interne*; **29**: 5–14.
- 85 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 1813–21.
- 86 Blanchard C, Nicolas X, Zagnoli F, Granier H, Talarmin F, Bellard S. Miliare cérébrale à *Histoplasma capsulatum* chez un patient séro-négatif pour le VIH. *Revue Neurologique* 2007; **163**: 740–2.
- 87 Nicolas X, Granier H, Laborde J-P, *et al.* [Disseminated and central nervous system *Histoplasma capsulatum* infection mimicking neoplasm: difficulties in diagnosis, failure in management]. *Rev Med Interne* 2003; **24**: 389–93.
- 88 Komotar RJ, Clatterbuck RE, Komotar JR. Coccidioidomycosis of the brain, mimicking en plaque meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; **74**: 806.
- 89 Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, *et al.* Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 1217–23.
- 90 Pedroso VSP, Lyon AC, Araújo SA, Veloso JMR, Pedroso ERP, Teixeira AL. Paracoccidioidomycosis case series with and without central nervous system involvement. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; **45**: 586–90.
- 91 Cataño JC, Aguirre HD. Disseminated paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 2013; **88**: 407–8.
- 92 Pedroso VSP, Vilela M de C, Pedroso ERP, Teixeira AL. [Paracoccidioidomycosis compromising the central nervous system: a systematic review of the literature]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; **42**: 691–7.
- 93 Fagundes-Pereyra WJ, Carvalho GTC, Góes A de M, das Chagas Lima e Silva F, de Sousa AA. [Central nervous system paracoccidioidomycosis: analysis of 13 cases]. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; **64**: 269–76.
- 94 López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ. Blastomycosis. *Clin Dermatol* 2012; **30**: 565–72.
- 95 Bariola JR, Perry P, Pappas PG, *et al.* Blastomycosis of the central nervous system: a multicenter review of diagnosis and treatment in the modern era. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 797–804.
- 96 Kravitz GR, Davies SF, Eckman MR, Sarosi GA. Chronic blastomycotic meningitis. *Am J Med* 1981; **71**: 501–5.
- 97 Saccante M, Woods GL. Clinical and laboratory update on blastomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; **23**: 367–81.

- 98 Ward BA, Parent AD, Raila F. Indications for the surgical management of central nervous system blastomycosis. *Surg Neurol* 1995; **43**: 379–88.
- 99 Muñoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspects. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; **12**: 24–39.
- 100 Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Ann Neurol* 1985; **18**: 574–82.
- 101 Mattiuzzi G, Giles FJ. Management of intracranial fungal infections in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology* 2005; **131**: 287–300.
- 102 Dubey A, Patwardhan RV, Sampth S, Santosh V, Kolluri S, Nanda A. Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature. *Surg Neurol* 2005; **63**: 254–260; discussion 260.
- 103 Sharma BS, Khosla VK, Kak VK, *et al*. Intracranial fungal granuloma. *Surg Neurol* 1997; **47**: 489–97.
- 104 Murthy JM, Sundaram C, Prasad VS, Purohit AK, Rammurti S, Laxmi V. Aspergillosis of central nervous system: a study of 21 patients seen in a university hospital in south India. *J Assoc Physicians India* 2000; **48**: 677–81.
- 105 Sundaram C, Murthy JMK. Intracranial Aspergillus granuloma. *Patholog Res Int* 2011; **2011**: 157320.
- 106 Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; **54 Suppl 1**: S23–34.
- 107 Han SR, Choi CY, Joo M, Whang CJ. Isolated cerebral mucormycosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2007; **42**: 400–2.
- 108 Gollard R, Rabb C, Larsen R, Chandrasoma P. Isolated cerebral mucormycosis: case report and therapeutic considerations. *Neurosurgery* 1994; **34**: 174–7.
- 109 Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyiannis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis* 2012; **54 Suppl 1**: S55–60.
- 110 Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; **18**: 556–69.
- 111 Eric Searls D, Sico JJ, Bulent Omay S, Bannykh S, Kuohung V, Baehring J. Unusual presentations of nervous system infection by *Cryptococcus neoformans*. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; **111**: 638–42.
- 112 Shen C-C, Cheng W-Y, Yang M-Y. Isolated intramedullary cryptococcal granuloma of the conus medullaris: case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2006; **38**: 562–5.
- 113 Miyazaki E, Tsuda T, Onizuka O. [Immunohistochemical analysis of granulomatous lung lesion in primary pulmonary cryptococcosis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991;

- 29: 444–51.
- 114 Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Kohno T, Motoi N, Yoshimura K. Clinical features and high-resolution CT findings of pulmonary cryptococcosis in non-AIDS patients. *Respir Med* 2006; **100**: 807–12.
- 115 Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996; **27**: 839–47.
- 116 Klock C, Cerski M, Goldani LZ. Histopathological aspects of neurocryptococcosis in HIV-infected patients: autopsy report of 45 patients. *Int J Surg Pathol* 2009; **17**: 444–8.
- 117 Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 291–322.
- 118 Chabasse D. Mycoses à champignons noirs : chromoblastomycoses et phaeohyphomycoses. *EMC - Maladies infectieuses* 2011; **8**: 1–13.
- 119 Vyas MC, Joshi YR, Bhargava N, Joshi KR, Tanwar RK. Cerebral chromoblastomycosis--a rare case report of cerebral abscess and brief review of literature--a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2000; **43**: 81–5.
- 120 Beeram V, Challa S, Vannemreddy P. Cerebral mycetoma with cranial osteomyelitis. *J Neurosurg Pediatr* 2008; **1**: 493–5.
- 121 Li DM, de Hoog GS. Cerebral phaeohyphomycosis--a cure at what lengths? *Lancet Infect Dis* 2009; **9**: 376–83.
- 122 Revankar SG, Sutton DA. Melanized Fungi in Human Disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; **23**: 884–928.
- 123 Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. *EMC - Maladies Infectieuses* 2005; **2**: 119–39.
- 124 Lelarge P, Mariot J. [Systemic candidiasis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; **11**: 558–75.
- 125 Taieb F, Méchaï F, Lefort A, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lortholary O. [Management of candidemia and invasive candidiasis]. *Rev Med Interne* 2011; **32**: 173–80.
- 126 Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 2003; **41**: 4497–501.
- 127 Hadrane L, Waterkeyn F, Ghijssels L, Dhaene N, Gille M. [Neurosyphilis revealed by a multiple cranial neuropathy: magnetic resonance imaging findings]. *Rev Neurol (Paris)* 2008; **164**: 253–7.
- 128 Fargen KM, Alvernia JE, Lin CS, Melgar M. Cerebral syphilitic gummata: a case presentation and analysis of 156 reported cases. *Neurosurgery* 2009; **64**: 568–575; discussion 575–576.
- 129 Mokry M, Flaschka G, Kleinert G, Kleinert R, Fazekas F, Kopp W. Chronic Lyme disease with an expansive granulomatous lesion in the cerebellopontine angle. *Neurosurgery*

- 1990; **27**: 446–51.
- 130 Lauer M, Stölze K, Hatz HJ, Helmke K, Löffler W. [Granulomatous thrombophlebitis in Lyme borreliosis--case report]. *Immun Infekt* 1990; **18**: 57–8.
- 131 Heffner DK. Whipple's disease and sarcoidosis. *Lancet* 2007; **370**: 738–739; author reply 739.
- 132 Gschwantler M, Dzirlo L, Müller C. Whipple's disease and sarcoidosis – Authors' reply. *The Lancet* 2007; **370**: 739.
- 133 Adamo MA, Abraham L, Pollack IF. Chronic granulomatous herpes encephalitis: a rare entity posing a diagnostic challenge. *J Neurosurg Pediatr* 2011; **8**: 402–6.
- 134 De Boysson H, Geffray L. [Lymphomatoid granulomatosis.]. *Rev Med Interne* 2012. doi:10.1016/j.revmed.2012.08.017.
- 135 Katzenstein A-LA, Doxtader E, Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. *Am J Surg Pathol* 2010; **34**: e35–48.
- 136 González-Darder JM, Vera-Román JM, Pseudo-Martínez JV, Cerdá-Nicolás M, Ochoa E. Tumoral presentation of primary central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; **153**: 1963–70.
- 137 Kagawa K, Ishida T, Okada H. [Primary central nervous system lymphomatoid granulomatosis: a case report]. *No Shinkei Geka* 2011; **39**: 883–9.
- 138 Schmidt BJ, Meagher-Villemure K, Del Carpio J. Lymphomatoid granulomatosis with isolated involvement of the brain. *Ann Neurol* 1984; **15**: 478–81.
- 139 Borenstein D, Costa M, Jannotta F, Rizzoli H. Localized isolated angiitis of the central nervous system associated with primary intracerebral lymphoma. *Cancer* 1988; **62**: 375–80.
- 140 Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J, Dorfman RF. Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease: clinical correlations in 55 previously untreated patients. *Cancer* 1978; **41**: 562–7.
- 141 Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; **54**: 467–73.
- 142 Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and malignant disease: causality or coincidence? *Sarcoidosis* 1989; **6**: 31–43.
- 143 Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986; **13**: 147–56.
- 144 Brunner A, Kantner J, Tzankov A. Granulomatous reactions cause symptoms or clinically imitate treatment resistance in small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia more frequently than in other non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Pathol* 2005; **58**: 815–9.
- 145 O'Connell MJ, Schimpff SC, Kirschner RH, Abt AB, Wiernik PH. Epithelioid granulomas in Hodgkin disease. A favorable prognostic sign? *JAMA* 1975; **233**: 886–9.

- 146 Abrams J, Pearl P, Moody M, Schimpff SC. Epithelioid granulomas revisited: long-term follow-up in Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 1988; **11**: 456–60.
- 147 Fujii T, Tabe Y, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Adenocarcinoma of Ascending Colon Associated with Sarcoid Reaction in Regional Lymph Nodes. *Case Rep Gastroenterol* 2010; **4**: 118–23.
- 148 Vlodavsky E, Konstantinesku M, Pery-Eran A, Zaaroor M. Meningioma with extensive necrotizing granulomatous changes: possible mimic of inflammatory dural lesions. *Histopathology* 2004; **44**: 406–8.
- 149 Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 2006; **85**: 54–65.
- 150 Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, Tresoldi M, Sabbadini MG. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006; **24**: S60–64.
- 151 Konaté A, Le Falher G, Crozat-Grosleron S, Rivière S, Le Quellec A. [Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: a monocentric study of 14 cases]. *Rev Med Interne* 2004; **25**: 183–8.
- 152 Goyal M, Kucharczyk W, Keystone E. Granulomatous Hypophysitis due to Wegener's Granulomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; **21**: 1466–9.
- 153 Gupta V, Sharma AK, Sureka RK, Bhuyan SK, Singh PK. Chronic meningitis with multiple cranial neuropathies: A rare initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; **16**: 411–3.
- 154 Silvera S, Vignaux O, Legmann P. Imagerie des atteintes ORL et cérébrales de la granulomatose de Wegener. *La Presse Médicale* 2007; **36**: 913–21.
- 155 Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, *et al.* P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. *Neuropathology* 2000; **20**: 23–30.
- 156 Hayakawa M, Nishijima M, Inui K, *et al.* [A case of Wegener's granulomatosis with pachymeningitis]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009; **47**: 314–9.
- 157 López-Rodríguez R, García-González J, Campos-Franco J, Mallo-González N, Alende-Sixto MR. [Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: report of one case]. *Rev Med Chil* 2007; **135**: 913–6.
- 158 Ossi E, Rossanese A, Casagrande F, Rotilio A, Mingrino S, Poci C. Predictive value of ANCA in atypical primary brain localization of Wegener's granulomatosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; **19**: 78–80.
- 159 Asakura K, Muto T. [Neurological involvement in Wegener's granulomatosis]. *Brain Nerve* 2013; **65**: 1311–7.
- 160 Sommerville RB, Noble JM, Vonsattel JP, Delapaz R, Wright CB. Eosinophilic vasculitis in an isolated central nervous system distribution. *BMJ Case Rep* 2009; **2009**.

doi:10.1136/bcr.08.2008.0832.

- 161 Tokumaru AM, Obata T, Kohyama S, *et al.* Intracranial meningeal involvement in Churg-Strauss syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; **23**: 221–4.
- 162 Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988; **38**: 352–9.
- 163 Elsehety A, Bertorini TE. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J* 1997; **90**: 606–10.
- 164 Jaussaud R, Deville JF. [Central neurologic manifestations of Crohn disease]. *Rev Med Interne* 1999; **20**: 527–30.
- 165 Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy* 2013; **27**: 260–5.
- 166 Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; **5**: 370–5.
- 167 Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Res Ther* 2012; **14**: 223.
- 168 Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009; **133**: 198–207.
- 169 Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004; **62**: 686–94.
- 170 Riku S, Kato S. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neuropathology* 2003; **23**: 335–44.
- 171 Vital Durand D, Durieu I, Rousset H. [Toxic or drug-induced granulomatous reactions]. *Rev Med Interne* 2008; **29**: 33–8.
- 172 Jensen HE, Schönheyder HC, Hotchi M, Kaufman L. Diagnosis of systemic mycoses by specific immunohistochemical tests. *APMIS* 1996; **104**: 241–58.