



**HAL**  
open science

# Neurosarcoïdoses : description d'une cohorte de 35 patients et rentabilité des examens complémentaires à visée diagnostique

Clément Richard

## ► To cite this version:

Clément Richard. Neurosarcoïdoses : description d'une cohorte de 35 patients et rentabilité des examens complémentaires à visée diagnostique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02183592

**HAL Id: dumas-02183592**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02183592>**

Submitted on 15 Jul 2019

**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 DE ROUEN

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

**THESE**

POUR LE

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

DIPLOME D'ETAT

**DISCIPLINE : NEUROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2019

Par

**Clément RICHARD**

Né le 05/07/1991 à Montivilliers.

Neurosarcoïdoses : description d'une cohorte de 35 patients et rentabilité des examens complémentaires à visée diagnostique

Dirigée par Mr le **Dr Bertrand BOURRE**

PRESIDENT DU JURY : Pr David MALTETE  
MEMBRES DU JURY : Pr Marie Laure WELTER  
Pr Ygal BENHAMOU

UNIVERSITÉ DE ROUEN  
FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

# **THESE**

POUR LE

## **DOCTORAT EN MÉDECINE**

DIPLOME D'ETAT

### **DISCIPLINE : NEUROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2019

Par

**Clément RICHARD**

Né le 05/07/1991 à Montivilliers.

Neurosarcoïdoses : description d'une cohorte de 35 patients et rentabilité des examens complémentaires à visée diagnostique

Dirigée par Mr le **Dr Bertrand BOURRE**

PRESIDENT DU JURY : Pr David MALTETE  
MEMBRES DU JURY : Pr Marie Laure WELTER  
Pr Ygal BENHAMOU

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTE DE ROUEN**

-----

DOYEN :

**Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS :

**Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoît VEBER**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatre
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoît <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mrme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mr Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS- MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**

**CB - Centre Henri Becquerel**

**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen**

*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

*“Pour tirer le meilleur parti des connaissances acquises, pour en extraire toute la richesse, il importe de ne pas s’y habituer trop vite, de se laisser le temps de la surprise et de l’étonnement.”*

*Hubert Reeves*

# REMERCIEMENTS

---

A mon Directeur de thèse, le Docteur Bertrand BOURRE,

Pour m'avoir proposé ce sujet,

Merci pour ta patience et ton encadrement pour ce travail,

Pour ta disponibilité et pour tout ce que tu m'as enseigné tout au long de mon internat,

Pour tes précieux conseils tant au plan professionnel que personnel,

Pour ton soutien sans faille dans mes projets,

Aux membres du Jury,

**Monsieur le professeur David MALTETE**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de votre accueil dans votre service et de m'avoir témoigné de votre confiance tout au long de mon internat. Merci pour votre enseignement de la neurologie. Pour vos retours d'expériences toujours enrichissants. Pour le partage de votre curiosité et de vos dernières réflexions qui nous permettent à nous aussi d'éveiller notre sens de l'étonnement et du questionnement. Recevez l'expression de mon profond respect.

**Madame le professeur Marie-Laure WELTER**

Pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'ai beaucoup appris à votre contact lors de mes quelques mois en neurophysiologie. Je garde en mémoire nos échanges toujours enrichissants aux travers de nos interprétations d'examens ou de nos pauses café.

**Monsieur le professeur Ygal BENHAMOU**

Pour avoir accepté avec tant d'enthousiasme de juger ce travail de thèse. J'ai énormément appris à ton contact et je voulais ici t'en remercier encore une fois. je garde un excellent souvenir de mon semestre en Médecine Interne. Merci de m'avoir fait découvrir cette discipline fascinante. Merci pour ton partage passionné, pour ton esprit critique, pour tes conseils et ta réelle disponibilité. Soit assuré de ma plus profonde reconnaissance.

A ma famille,

**A Julie**

Avec qui je partage ma vie,

A tout ce que l'on a déjà construit et ce qui est à venir

**A mes parents, ma sœur et mes grands parents**

Sans qui je ne serai probablement pas là, qui m'ont aidé à me construire, m'ont guidé depuis toujours

**A la (belle) famille Saint-Martin : Brigitte et Philippe, Laure Julien et les loulous, Christophe Thomas et Léna,**

Merci pour votre accueil dans votre famille, merci pour votre soutien dans les légères « tensions » occasionnées par les périodes de concours des études de médecine, merci pour tous ces moments sympathiques partagés.

## A mes amis et collègues de neurologie,

Merci à toute l'équipe de neurologues du CHU pour ce compagnonnage et ces bons moments passés ensemble ! Une chose est sûre ... Vous allez tous me manquer ! Je vous donne rendez-vous aux JNLF de Lyon l'année prochaine !

### **Au Dr Fleur Cohen Aubart,**

Pour m'avoir fait l'honneur de relire ce manuscrit et de me donner quelques conseils, merci pour votre bienveillance. Soyez assurée de ma plus profonde reconnaissance.

### **A Romain**

Ça fait longtemps maintenant mais je crois bien avoir le souvenir de ma première garde avec toi ! je dois te remercier pour tout ce que tu m'appris tout au long de mon internat. Merci pour tous ces moments de travail passés ensemble que ce soit en neurologie polyvalente ou en gardes, pour ta disponibilité et ta bienveillance. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, sincèrement. Mais merci également pour ces bons moments de conversations partagés à parler de tout et de rien autour d'un petit café parfois (et souvent) gourmand !

### **A Patrick**

Merci Patrick pour tous ces bons moments partagés « un peu partout » (UNP, HDJ, Consultations ... dans un couloir des urgences ... et même en vasculaire ;) ), merci pour ces repas partagés les soirs de garde, commandés à l'improviste chez le pizzaiolo du coin ! Merci pour ta bonne humeur et pour tes répliques devenues cultes !

### **A Evelyne, Aude et Ozlem**

J'ai eu la chance inédite de travailler avec vous pendant un semestre « et demis » ... lors de ma première année d'internat ... au cours de mon dernier semestre ... l'occasion pour moi de « boucler la bouche ». J'ai, grâce à vous, appris, dès mon plus jeune âge dans la neurologie, la rigueur de la neurologie vasculaire, une étape importante dans la formation de tout neurologue. J'ai pu y découvrir un monde passionnant et vivre avec vous les dernières révolutions neurologiques vasculaires. Puis je suis revenu vers vous en fin d'internat, je me souviendrai des lundi matin, comme d'un petit cadeau, la découverte de mon binôme pour la semaine ! Merci pour votre bienveillance, votre joie de vivre, ce fut très agréable de partager ces quatre années d'internat avec vous !

### **A Floriane**

J'ai eu la chance de te rencontrer dès mon externat ... tu as contribué à me donner goût à la neurologie c'est certain. Merci pour tout ce que tu m'as appris dans le monde de l'épileptologie. J'ai réellement découvert un domaine qui m'était en grande partie inconnu en te suivant en HDJ/HDS en consultation, en neurophysiologie et jusqu'en neurochirurgie ... ton dynamisme et ton expertise sont pour moi un modèle ! J'espère pouvoir te rencontrer lors de tes voyages lyonnais en réunion épileptologie !

### **Aux cognitiveurs : Aline Gulden et David**

Merci à tous les trois pour avoir démystifié cette discipline. Merci à toi Aline pour ces moments partagés dans la zenitude absolue même dans le chaos de DEVE ! Merci David pour toutes tes explications, pour tes petits cours improvisés sur un coin de table au grès de nos discussions. Encore désolé pour ta caricature au DDP, tu m'auras bien fait rire aussi dans ta réponse !

### **A Lucie, Anne Laure, Nathalie et Axel**

Merci pour votre initiation à la neurophysiologie, un autre monde à part entière de la neurologie que j'ai pu découvrir avec plaisir à vos contacts. Merci pour tout ce que vous m'avez appris ! Merci pour votre dynamisme, aux staffs improvisés ou aux réunions avec les neurologues libéraux qui contribuent à notre enseignement dans la bonne humeur. Merci également pour ces pauses agréables autour d'un petit café à refaire le monde !

### **Au trio d'Elbeuf : Laurent, Fabien et Pierre**

Vous m'avez appris à devenir un interne en neurologie et je vous dois beaucoup pour ça. Merci de votre patience et de la confiance que vous m'avez témoigné. Ce fut un plaisir de partager ces quelques mois avec vous, j'en garde un agréable souvenir ! Merci pour ces repas partagés à l'internat et de m'avoir fait découvrir votre deuxième cantine : le fameux ... *L'os à moelle*. Fier d'y avoir accueilli solennellement Chubaka et d'y avoir gravé dans le marbre les premières dédicaces avec Julie ! Merci à toi Fabien également pour tous ces agréables moments partagés les jeudis après-midi en ENMG.

### **A l'Équipe du Havre : Omar, Alexis, Adèle, Dr Cochin, Dr Vaschalde,**

Merci pour cet agréable semestre havrais. Les journées ont défilé plus vite que jamais, c'était un réel plaisir de partager ces moments avec vous. Il aura fallu un imprévu pour que je ne m'installe pas à la sortie de mon internat avec vous mais ce n'est je l'espère que partie remise !

### **A l'équipe d'Evreux : Cécile, Céline, Sofiane**

Pour ces petits moments partagés pendant mon internat lors de mon passage en neurophysiologie avec toi Cécile, la promo 2018 du DU mouvements anormaux avec toi Sofiane et globalement les gardes partagées avec vous tous !

### **A Damien et Nicolas**

Ou : Comment travailler dans la joie et la bonne humeur ! Merci à vous aussi pour toutes ces gardes partagées et pour tout ce que vous m'avez appris en neurophysiologie et en consultation !

### **Aux chefs de cliniques et assistants actuels**

A Lou, merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi. D'abord co interne où tu as su m'aider dans les moments difficiles à mon arrivée au CHU ... les premières gardes ... Tu as ensuite été ma chef en UNP et j'ai la chance de te retrouver en vasculaire pour ta 2<sup>e</sup> année de CCA. J'ai toujours été admiratif de ta rigueur, de tes raisonnements passionnés ... Merci pour tout ! Je repense avec nostalgie à tes « debriefing » pluriquotidiens et inopinés tellement enrichissants.

A Benjamin, merci à toi aussi pour ces moments partagés tout au long de ces années d'internat, merci pour tout ce que tu m'as appris toujours dans la bonne humeur ! J'ai été très heureux de partager ces moments avec toi.

### **Aux neurologues libéraux haut normands :**

Sophie, Jacques, Thibault, Laurent, Jérôme : Merci d'avoir accepté de nous accueillir pour un semestre en libéral, c'est une chance et un grand changement dans notre formation. Merci Audrey pour ton compagnonnage quand tu étais interne puis CCA ! Merci également pour ces soirées partagées notamment pendant les congrès !

### **Aux co-internes :**

Aux copains de promo Alexandre, Guillaume, Maxime, Elise, Clara, Morgane, Julie et Salimata et aux plus jeunes : Jean Lou, Gérald, Antoine, Anaïs, Mélina, Adèle, Raphaël, Jean Linda, Mathilde(s), PAF, Camille, Coline, Flora, Florian, Margaux, Laura. Merci pour tous ces petits moments partagés au quotidien mais aussi pour nos soirées du mardi et nos airbnb en congrès ! Heureux de savoir que vous aurez une belle chambre de garde à l'avenir !

**A toute l'équipe de neurologie et neurophysiologie** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : les IDE d'HDJ/HDS, UNP, UNV ! mais aussi l'ensembles des Kiné, AS, techniciennes !

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

Anti TNF $\alpha$	Anti Tumor necrosis factor alpha
AZA	Azathioprine
B2m	Beta 2 microglobuline libre sérique
BNP	Brain Natriurétique Peptide
CK	Créatine Kinase
CTC	Corticothérapie
CYC	Cyclophosphamide
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine de type I
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ENMG	Electro neuromyogramme
EPOST	Extra-pulmonary Physician Organ Severity Tool
EPS	électrophorèse des protéines sériques
18FDG TEP	18 FluoroDeoxyGlucose Tomographie par Emission de Position
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LBA	Liquide de Lavage Bronchoalvéolaire
LCR	Liquide céphalo rachidien
MMF	Mycophénolate Mofétil
MTX	Méthotrexate
NC	Nerf crânien
NS	Neurosarcoïdose
ns	Non significatif
PL	Ponction Lombar
SEP	Sclérose en plaques
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
TDM	Tomodensitométrie

# TABLE DES MATIERES

LE SERMENT D'HIPPOCRATE.....	13
REMERCIEMENTS.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	21
TABLE DES MATIERES .....	22
SOMMAIRE DES TABLEAUX.....	24
SOMMAIRE DES FIGURES.....	25
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>27</b>
A. ÉPIDEMIOLOGIE .....	28
B. FACTEURS DE PREDISPOSITION .....	29
C. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SARCOÏDOSE .....	30
D. PHÉNOTYPE CLINIQUE ET PARACLINIQUE DE LA SARCOÏDOSE (23) .....	34
1. <i>Les signes généraux</i> .....	34
2. <i>Les atteintes médiastino-pulmonaire</i> .....	34
3. <i>Les atteintes extra thoraciques de la sarcoïdose</i> .....	36
4. <i>Examens paracliniques d'orientation</i> .....	37
5. <i>Examens paracliniques permettant le diagnostic de granulomatose</i> .....	38
E. LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES DE LA SARCOÏDOSE.....	38
1. <i>Les données épidémiologiques</i> .....	38
2. <i>Les atteintes neurologiques centrales (tableau 3)</i> .....	38
3. <i>Les atteintes neurologiques périphériques</i> .....	40
4. <i>Les atteintes musculaires</i> .....	40
5. <i>Les signes associés à la neurosarcoïdose</i> .....	41
6. <i>Les examens complémentaires (Tableau 4)</i> .....	43
F. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE LA NEUROSARCOÏDOSE.....	46
G. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....	49
H. TRAITEMENT DE LA NEUROSARCOÏDOSE (23,29,49,54–57) (ANNEXE 5).....	50
I. LES FACTEURS PRONOSTIQUES (58) .....	51
J. SURVEILLANCE .....	52
<b>II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>54</b>
<b>III. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>55</b>
A. SELECTION DES PATIENTS .....	55
B. DONNEES RECUEILLIES .....	55
1. <i>Caractéristiques de la population</i> :.....	55
2. <i>Caractéristiques cliniques de la population</i> .....	56
3. <i>Caractéristiques paracliniques de la population</i> .....	56
4. <i>Classification des atteintes d'organes</i> .....	56
5. <i>Prise en charge thérapeutique de la population</i> .....	58
6. <i>Données de suivi et gestion des perdus de vues</i> .....	58
<b>IV. ANALYSES STATISTIQUES .....</b>	<b>60</b>
<b>V. RESULTATS .....</b>	<b>61</b>
A. DESCRIPTION DEMOGRAPHIQUE DE LA POPULATION .....	62
B. DIAGNOSTIC DE LA NEUROSARCOÏDOSE .....	64
1. <i>Diagnostic selon les critères de la conférence de consensus 2018</i> .....	64
2. <i>Délai entre le début de la maladie et l'atteinte neurologique de la sarcoïdose</i> .....	66
3. <i>Délai au diagnostic de l'atteinte neurologique de la sarcoïdose</i> .....	68
4. <i>Modalités du diagnostic de sarcoïdose</i> .....	68
C. CARACTERISTIQUES CLINIQUES .....	70
D. CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES.....	73

1.	<i>Caractéristiques biologiques</i> .....	73
2.	<i>Analyse du liquide cébrospinal (tableau 13)</i> .....	74
3.	<i>Caractéristiques radiologiques (tableau 14, 15)</i> .....	78
4.	<i>Caractéristiques électro-neuro-myographiques</i> .....	88
5.	<i>Autres caractéristiques paracliniques</i> :.....	89
6.	<i>Caractéristiques générales</i> .....	92
E.	DONNEES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	93
1.	<i>Corticothérapie</i> .....	93
2.	<i>Traitements immunosuppresseurs</i> .....	94
F.	DONNEES DE HANDICAP A LA FIN DU SUIVI DE LA NEUROSARCOÏDOSE.....	98
G.	ÉVOLUTION DES MODALITES DIAGNOSTIQUES AVEC LE TEMPS.....	98
H.	ÉTUDES COMPARATIVES EN SOUS-GROUPE.....	102
1.	<i>Atteinte neurologique révélatrice ou non</i> .....	102
2.	<i>Selon l'âge</i> .....	105
3.	<i>Selon le genre</i> .....	107
VI.	<b>DISCUSSION</b> .....	109
VII.	<b>CONCLUSION</b> .....	128
VIII.	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	129
IX.	<b>ANNEXES</b> .....	135
X.	<b>RESUME</b> .....	140
XI.	<b>SUMMARY</b> .....	141
XII.	<b>COMMUNICATIONS AFFICHEES</b> .....	142

# SOMMAIRE DES TABLEAUX

---

<b>TABLEAU 1: PRINCIPALES MANIFESTATIONS EXTRA PULMONAIRES (A L'EXCLUSION DES ATTEINTES NEUROLOGIQUES) DE LA SARCOÏDOSE</b> .....	36
<b>TABLEAU 2 : EXAMENS BIOLOGIQUES D'ORIENTATION DANS LE CADRE D'UNE SARCOÏDOSE</b> .....	37
<b>TABLEAU 3 : TABLEAU COMPARATIF DES PRINCIPALES REVUES DE LA LITTERATURE : CLINIQUE</b> .....	42
<b>TABLEAU 4 : TABLEAU COMPARATIF DES PRINCIPALES REVUES DE LA LITTERATURE : PARACLINIQUE</b> ..	45
<b>TABLEAU 5 : RESUME DES CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES PROPOSEES PAR LES DIFFERENTES SERIES DE LA LITTERATURE</b> .....	48
<b>TABLEAU 6 : RESUME DES PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA NEUROSARCOÏDOSE</b> .....	49
<b>TABLEAU 7 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA SARCOÏDOSE : LES PRINCIPAUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS. AZA : AZATHIOPRINE, MMF : MYCOPHENOLATE MOFETIL, MTX : METHOTREXATE, CYC : CYCLOPHOSPHAMIDE</b> .....	51
<b>TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION</b> .....	63
<b>TABLEAU 9 : COMPARAISON DES NEUROSARCOÏDOSES POSSIBLES VERSUS PROBABLE ET DEFINIE SELON LES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUES ET D'EVOLUTION</b> .....	65
<b>TABLEAU 10 : TABLEAU COMPARATIF DES CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES 1999, 2006 ET 2018. EFFECTIF (POURCENTAGE)</b> .....	66
<b>TABLEAU 11 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES</b> .....	72
<b>TABLEAU 12 : COMPARAISON DES EFFECTIFS DE PATIENTS PRESENTANT UNE ANERGIE TUBERCULINIQUE EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'UNE LYMPHOPENIE : EFFECTIF (%)</b> .....	73
<b>TABLEAU 13 : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES</b> .....	77
<b>TABLEAU 14 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION TOTALE (N=35) EN IMAGERIE CERVEBRALE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE CERVEBRALE</b> .....	87
<b>TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION TOTALE (N=35) EN IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE MEDULLAIRE</b> .....	88
<b>TABLEAU 16 : COMPARAISON DES RESULTATS OBTENU A L'ANALYSE DES BIOPSIES DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES EN FONCTION DU NOMBRE DE GLANDES SALIVAIRES PRELEVEES. A NOTER LA PRESENCE DE DONNEES MANQUANTES POUR LE 3E CAS DE BIOPSIE DE GLANDE SALIVAIRE POSITIVE.</b> .....	90
<b>TABLEAU 17 : COMPARAISON DES RESULTATS OBTENU A L'ISSUE DE LA FIBROSCOPIE BRONCHIQUE EN FONCTION DE SA REALISATION SOUS CORTICOTHERAPIE OU NON. GEGC : GRANULUME EPITHELIOÏDE ET GIGANTOCELLULAIRE.</b> .....	91
<b>TABLEAU 18 : DESCRIPTION DES TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS ET IMMUNOSUPPESSEURS INTRODUITS EN PREMIERE LIGNE.(PROPORTIONS EN %).</b> .....	93
<b>TABLEAU 19 : TABLEAU REPRESENTANT L'EVALUATION DE L'EFFICACITE CLINIQUE A 1 MOIS DE LA CORTICOTHERAPIE INITIALE ISOLEE</b> .....	94
<b>TABLEAU 20 : REPARTITION DES PATIENTS TRAITES PAR METHOTREXATE SELON LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE</b> .....	95
<b>TABLEAU 21 : REPARTITION DES PATIENTS TRAITES PAR CYCLOPHOSPHAMIDE SELON LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE</b> .....	96
<b>TABLEAU 22 : REPARTITION DES PATIENTS TRAITES PAR ANTI TNF SELON LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE</b> .....	97
<b>TABLEAU 23 : TABLEAU RESUMANT L'EVOLUTION DU HANDICAP DES PATIENTS A LA FIN DU SUIVI</b> .....	98
<b>TABLEAU 24 : TABLEAU COMPARATIF DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUE ET D'EVOLUTION SELON LE MODE DE REVELATION DE LA NEUROSARCOÏDOSE (INAUGURALE OU NON)</b> .....	104
<b>TABLEAU 25 : TABLEAU COMPARATIF DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUE ET D'EVOLUTION SELON L'AGE DE DEBUT DE LA NEUROSARCOÏDOSE</b> .....	106
<b>TABLEAU 26 : TABLEAU COMPARATIF DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES, PARACLINIQUE ET D'EVOLUTION SELON LE GENRE</b> .....	108
<b>TABLEAU 27 : TABLEAU COMPARATIF DE NOTRE ETUDE AVEC DES PRINCIPALES REVUES DE LA LITTERATURE : CLINIQUE</b> .....	124
<b>TABLEAU 28 : TABLEAU COMPARATIF DE NOTRE ETUDE AVEC DES PRINCIPALES REVUES DE LA LITTERATURE : PARACLINIQUE</b> .....	125

# SOMMAIRE DES FIGURES

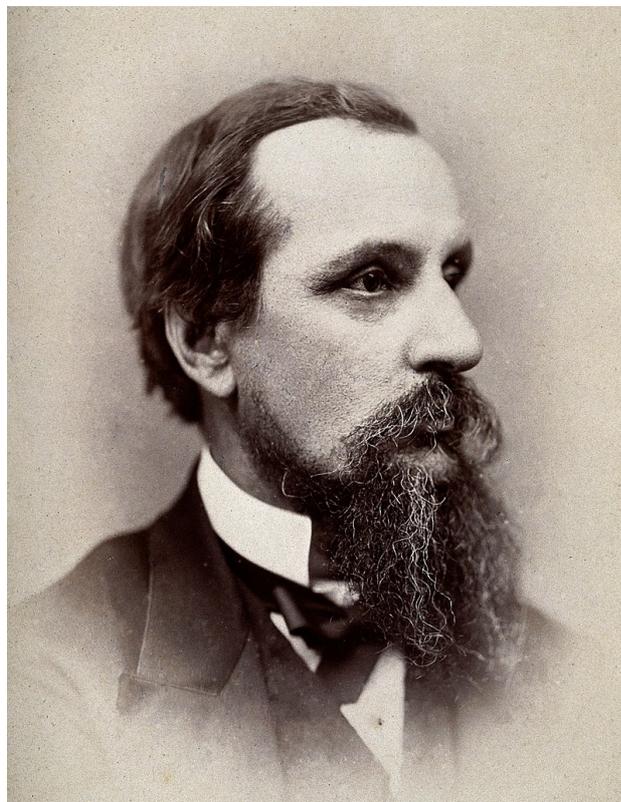
<b>FIGURE 1 : JONATHAN HUTCHINSON (1828 – 1913), MEDECIN ANGLAIS, PREMIERE DESCRIPTION DE LA SARCOÏDOSE SYSTEMIQUE</b> .....	27
<b>FIGURE 2 : HISTOGRAMME REPRESENTANT LE NOMBRE DE PUBLICATION SUR PUBMED PAR ANNEES CONCERNANT LA NEUROSARCOÏDOSE</b> .....	28
<b>FIGURE 3 : SCHEMATISATION DE L'ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE, DE SON ACTIVATION ET DE L'INTERRELATION DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE ET CELLULAIRE PAR LES CELLULES PRESENTATRICES D'ANTIGENE(7)</b> .....	31
<b>FIGURE 4 : IMMUNOPHENOTYPAGE D'UN GRANULOME EPITHELIOÏDE ET GIGANTOCELLULAIRE SANS NECROSE CASEEUSE MONTRANT LA PRESENCE DE MACROPHAGES CD 68 + (A) ET L'INFILTRATION PAR DES LYMPHOCYTES T CD3 + (B) ET DES LYMPHOCYTES B CD20 + (C). (16)</b> .....	31
<b>FIGURE 5 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SARCOÏDOSE (7)</b> .....	32
<b>FIGURE 6 : SCHEMATISATION DES ESPACES DE VIRCHOW ROBIN EXPLIQUANT LA DIFFUSION PERI VASCULAIRE INTRA PARENCHYMEUSE DES GRANULOMES (19)</b> .....	33
<b>FIGURE 7 : RADIOGRAPHIE ET TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE ILLUSTRANT LES QUATRE STADES D'ATTEINTE PULMONAIRE</b> .....	35
<b>FIGURE 8 : COUPE ANATOMOPATHOLOGIQUE D'UN GRANULOME EPITHELIOÏDE ET GIGANTOCELLULAIRE SANS NECROSE CASEEUSE COMPOSE DE CELLULES GEANTES (FLECHE BLANCHE), CELLULES EPITHELIOÏDES (FLECHES NOIRES) ET DE NECROSE FIBRINOÏDE (ASTERIX). COUPE EN MICROSCOPIE OPTIQUE X200 COLORATION HEO.</b> .....	46
<b>FIGURE 9 : DIAGRAMME DE FLUX</b> .....	61
<b>FIGURE 10 : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES : HISTOGRAMMES REPRESENTANT L'EFFECTIF DE LA POPULATION SELON L'AGE</b> .....	62
<b>FIGURE 11 : DIAGRAMME EN SECTEUR REPRESENTANT LA REPARTITION DE LA POPULATION TOTALE SELON LA DEFINITION DE LA NEUROSARCOÏDOSE. (EN %)</b> .....	64
<b>FIGURE 12 : HISTOGRAMME REPRESENTANT DANS LA POPULATION TOTALE, LA REPARTITION DES N=20 PATIENTS AYANT EU UNE PREUVE HISTOLOGIQUE DE SARCOÏDOSES SYSTEMIQUES AU DIAGNOSTIC INITIAL.</b> .....	69
<b>FIGURE 13 : BOXPLOT REPRESENTANT LES DELAIS DE REALISATION DE LA PONCTION LOMBAIRE SELON SES RESULTATS NORMAUX OU ANORMAUX (VARIABLES QUANTITATIVES EN MOIS EXPRIMEES EN QUARTILES) ..</b>	75
<b>FIGURE 14 : PATIENT PRESENTANT UNE NEUROSARCOÏDOSE REVELATRICE AVEC CLINIQUEMENT UN HOQUET REFRACTERE. SON IRM CEREBRALE MONTRAIT LA PRESENCE D'UN HYPERSIGNAL T2 FLAIR (A), AVEC PRISE DE CONTRASTE AU GADOLINIUM EN COUPE AXIALE (B) ET SAGITTALE (C) D'UNE ZONE BASTION DE LA NEUROSARCOÏDOSE, AU POURTOUR DU 4<sup>E</sup> VENTRICULE, PLUS PRECISEMENT AU NIVEAU DE L'AREA POSTREMA.</b> .....	79
<b>FIGURE 15 : IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE CEREBRALE MONTRANT LA PRESENCE D'UNE LESION INFILTRANTE TEMPORALE DROITE ET DES PEDONCULES CEREBRAUX EN T2 FLAIR (A) AVEC PRISE DE CONTRASTE LEPTOMENINGEE NODULAIRE CONFLUENTE PERI MESENCEPHALIQUE ET DE LA FACE INTERNE DU LOBE TEMPORAL AVEC UN CARACTERE INFILTRANT.</b> .....	80
<b>FIGURE 16 : IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE CEREBRALE AVEC INJECTION DE GADOLINIUM EN COUPE SAGITTALE MONTRANT DES PRISES DE CONTRASTE LEPTOMENINGEES MICRONODULAIRE PREDOMINANTE A LA BASE DU CRANE.</b> .....	80
<b>FIGURE 17 : IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE CEREBRALE SEQUENCE AVEC INJECTION DE GADOLINIUM MONTRANT LA PRESENCE D'UNE PRISE DE CONTRASTE LEPTOMENINGEE BILATERALE DU NERF VII (FLECHE)</b> .....	81
<b>FIGURE 18 : HISTOGRAMME EMPILE REPRESENTANT DANS LA POPULATION TOTALE, LA REPARTITION DES N=15 PATIENTS AYANT UNE ATTEINTE EN IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE DES NERFS CRANIENS (EFFECTIF).</b> .....	81
<b>FIGURE 19 : IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE CEREBRALE SEQUENCE T2 FLAIR COUPE TRANSVERSALE MONTRANT LA PRESENCE D'UNE ATTEINTE HYPOTHALAMIQUE EN HYPERSIGNAL.</b> .....	82
<b>FIGURE 20 : HYDROCEPHALIE TRIVENTRICULAIRE PAR STENOSE DE L'AQUEDUC DE SYLVIVUS. IL EXISTE UNE PRISE DE CONTRASTE LEPTOMENINGEE AU NIVEAU DE L'AQUEDUC DE SYLVIVUS (FLECHE)</b> .....	82
<b>FIGURE 21 : IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE CEREBRALE MONTRANT UN INFARCTUS RECENT PONTIQUE LATERAL GAUCHE EN HYPERSIGNAL DIFFUSION (A), RESTRICTION D'ADC (B) ET HYPERSIGNAL T2 FLAIR CHEZ UN PATIENT SUIVI POUR UNE SARCOÏDOSE PULMONAIRE</b> .....	84
<b>FIGURE 22 : IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE CEREBRALE MONTRANT LA PRESENCE D'UN HEMATOME SPONTANE SEMI RECENT DATANT DE PLUS DE 3 JOURS DE TOPOGRAPHIE TEMPORO POLAIRE DROIT SOUS CORTICAL, EN HYPERSIGNAL T1 (A) AVEC UN LISERE PERIPHERIQUE EN HYPOSIGNAL T2 FLAIR (B).</b> .....	84

<b>FIGURE 23 : EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES MONTRANT UNE PALEUR PAPILLAIRE (A), UN ŒDEME PAPILLAIRE (B), UN GRANULOME CHOROÏDIEN (C) AU FOND D'ŒIL. ŒDEME PAPILLAIRE EN ANGIOGRAPHIE RETINIENNE (D).</b>	89
<b>FIGURE 24 : HISTOGRAMME EMPILE REPRESENTANT DANS LA POPULATION TOTALE, LES RESULTATS DES DIFFERENTS EXAMENS COMPLEMENTAIRES REALISES (HORS BIOLOGIE ET IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE) VARIABLES QUALITATIVES EN EFFECTIF. TDM TAP : TOMODENSITOMETRIE THORACO ABDOMINO PELVIENNE, BGSA : BIOPSIE DES GLANDES CUTANÉES ACCESSOIRES, IRM : IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE, PET TDM : TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITON.</b>	92
<b>FIGURE 25 : ÉVOLUTION DES DELAIS DE PRISE EN CHARGE AU COURS DE L'ETUDE EN FONCTION DES ANNEES</b>	99
<b>FIGURE 26 : ÉVOLUTION DES MODALITES DIAGNOSTIQUES DE NEUROSARCOÏDOSE PENDANT L'ETUDE.</b>	100
<b>FIGURE 27 : ÉVOLUTION DU BILAN D'EXTENSION A LA RECHERCHE D'UNE SARCOÏDOSE SYSTEMIQUE PENDANT L'ETUDE.</b>	101
<b>FIGURE 28 : DIAGRAMME EN SECTEUR REPRESENTANT LA REPARTITION DE LA DES GROUPES 1 ET 2 SELON LA DEFINITION DE LA NEUROSARCOÏDOSE. (EN %)</b>	102
<b>FIGURE 29 : DIAGRAMME EN SECTEUR REPRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTS DE PLUS OU MOINS 40 ANS SELON LA DEFINITION DE LA NEUROSARCOÏDOSE. (EN %)</b>	105
<b>FIGURE 30 : DIAGRAMME EN SECTEUR REPRESENTANT LA REPARTITION DES HOMMES ET DES FEMMES SELON LA DEFINITION DE LA NEUROSARCOÏDOSE (EN %)</b>	107

## I. INTRODUCTION

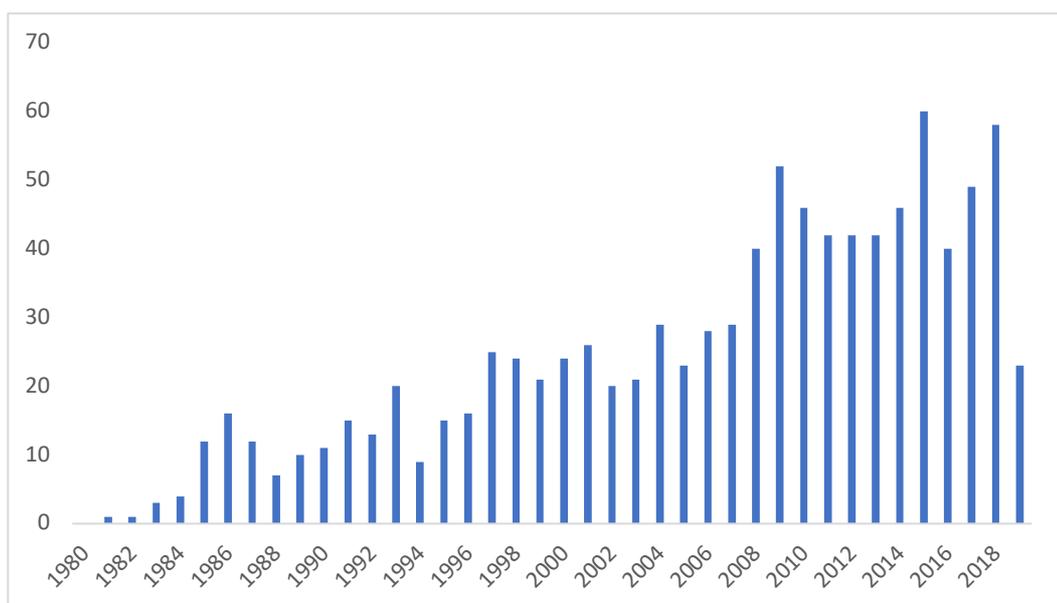
---

La sarcoïdose est une granulomatose multi-systémique de cause inconnue caractérisée par la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaire sans nécrose caséuse dans des organes variés. La première description de sarcoïdose systémique date de 1869 par le Dr Jonathan Hutchinson (**figure 1**). Il décrit initialement une atteinte dermatologique associée à une atteinte rhumatologique ne correspondant ni à une goutte ni à un rhumatisme psoriasique. De nos jours, le diagnostic repose sur un tableau clinique et radiologique compatible, une documentation histologique (sauf cas particuliers), et l'absence d'autre cause responsable de granulomes ou pouvant expliquer un tableau clinico-radiologique similaire. Si les atteintes médiastino pulmonaires sont présentes dans 90% des cas (1), les manifestations neurologiques sont cliniquement présentes chez 5% des patients. Elles sont probablement sous estimées car plus rares, souvent polymorphes et de diagnostic difficile. Elles doivent cependant être reconnues car pourvoyeuses d'une morbidité et accessibles à des traitements immunosuppresseurs (2,3).



**Figure 1 : Jonathan Hutchinson (1828 – 1913), médecin anglais, première description de la sarcoïdose systémique**

La neurosarcoïdose (NS) suscite un intérêt grandissant. Le nombre de publications dans Pubmed concernant la NS augmente avec le temps (**figure 2**). Cette constatation est probablement multifactorielle. Elle peut s'expliquer d'une part en lien avec les progrès de la médecine et notamment en neurologie avec une meilleure connaissance des maladies inflammatoires pouvant concerner le système nerveux central (SNC). Elle est possiblement également due à l'élaboration successive de différents critères diagnostic de NS. Parallèlement se sont greffés les progrès en imagerie médicale avec l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale puis de la médecine nucléaire et du 18 FluoroDeoxyGlucose Tomographie par Emission de Position scanner (18FDG TEP scanner). Les progrès pharmaceutiques avec l'apparition des biothérapies rendant accessibles les NS à un traitement efficace ont également naturellement induit un nouvel intérêt pour ces pathologies inflammatoires.



**Figure 2 : Histogramme représentant le nombre de publication sur Pubmed par années concernant la neurosarcoïdose**

### **A. Épidémiologie**

La prévalence de la sarcoïdose est environ 4-64/100 000 habitants. Sa prévalence, dans une étude de *Street et al* (2015) (3), selon la classification diagnostique de *Zajicek et al* 1999 (4), est inférieure à celle de la sclérose en plaque (SEP) mais elle serait équivalente aux maladies du spectre de la neuromyéélite optique (3). En pratique, cette classification n'est plus utilisée car peu spécifique, cette étude nous permet toutefois de souligner l'importance de la connaissance de ce diagnostic différentiel d'une pathologie très fréquente en neurologie.

La sarcoïdose affecte une population très large en termes de répartition géographique et d'âge. Elle est plus fréquente dans les pays du nord de l'Europe, de l'Afrique et de l'Amérique et décrit ainsi un gradient nord-sud. Elle est souvent plus sévère chez les sujets afro antillais. En Asie du sud-est, la sarcoïdose est plus rare mais les atteintes cardiaques semblent plus fréquentes (5) .

La sarcoïdose concerne préférentiellement les adultes de 25 à 45 ans (70%) avec un deuxième pic de fréquence chez les femmes aux alentours de 50 ans. Un lien avec des facteurs hormonaux est suspecté. Elle est plus rare chez les sujets de moins de 15 ans et ceux de plus de 70 ans. Le sexe ratio est de 1,20 (femme / homme).

## **B. Facteurs de prédisposition**

La sarcoïdose est une affection sporadique survenant chez des sujets ayant une prédisposition génétique (6).

Plusieurs arguments sont en faveur de l'existence de facteurs génétiques :

- Des cas de sarcoïdoses familiales ont été décrits avec un risque de développer la maladie 80 fois supérieure chez les jumeaux homozygotes. Une association entre les gènes du système HLA de classe I (HLA B8) et II (HLA DRB1 et DQB1) a été soulignée.
- Les allèles du système HLA de classe II sont associés au profil évolutif de la maladie. Ainsi, l'HLA DRB1\*03 serait associé aux formes spontanément résolutive alors que l'HLA DRB1\*14 ou DRB1\*15 seraient associés aux formes chroniques (5,7).
- Pour certains auteurs, les gènes codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine seraient associés à des taux variables d'ECA sanguin et représenteraient un facteur de risque de développer une sarcoïdose, mais cette entité est débattue (8,9).
- Certains gènes codant pour les récepteurs à la vitamine D seraient associés au risque de développer une sarcoïdose (10). Le gradient nord-sud dans la sarcoïdose serait alors inversé avec une forme plus sévère chez les populations plus exposées au soleil (Antilles, Afrique du nord).

Il a pu être identifié des facteurs de risques environnementaux organiques et inorganiques : l'exposition aux moisissures, insecticides et produits de la métallurgie. Récemment, des cas groupés de sarcoïdoses ont ainsi été détectés lors des attentats du World Trade Center en 2001. Le tabac semble être un facteur protecteur (11,12).

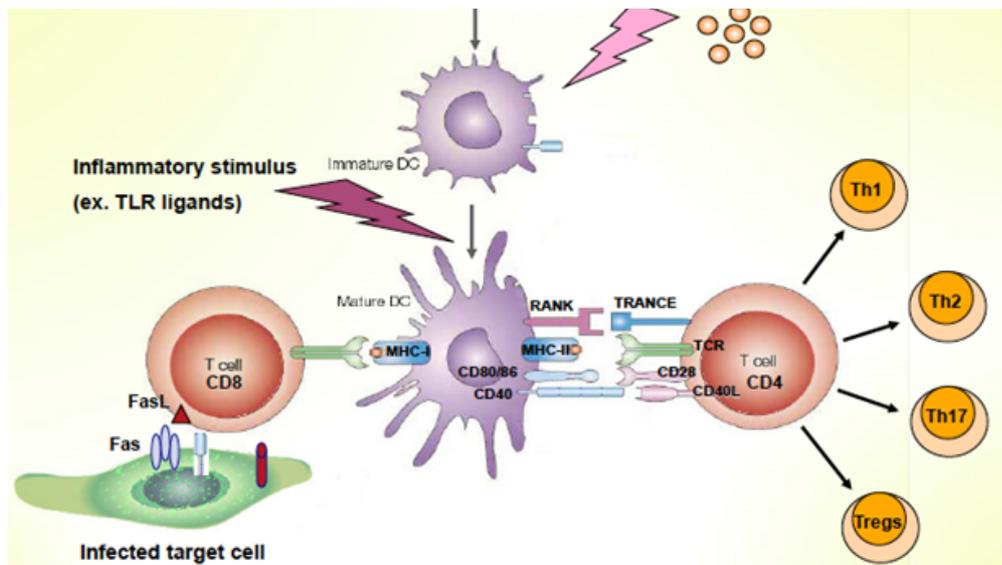
### C. Physiopathologie de la sarcoïdose

La physiopathologie de la sarcoïdose est encore inconnue. Elle surviendrait chez des sujets ayant une prédisposition génétique telle qu'énoncée ci-dessus, en association avec la présence de facteurs environnementaux probablement multiples, infectieux et/ou non infectieux. Il a été suspecté que ces facteurs environnementaux soient aéroportés du fait de la fréquence des atteintes pulmonaires et de la sphère ophtalmologique et ORL (13).

Les progrès de l'immunologie ont permis de dresser une ébauche possible de la physiopathologie de la sarcoïdose. Un ou plusieurs antigène(s) spécifique(s) activeraient via des « signaux de danger » l'immunité innée. Les signaux de danger peuvent être exogènes, les PAMS (Pathogen Associated Molecular Patterns) ou endogènes et libérés par les cellules en souffrance, les DAMS (Damages Associated Molecular Patterns) dont les Heat Shock Proteins. Ceux-ci sont reconnus par les Pattern Recognition Receptors (PRR) des macrophages, dont les TLR, induisant leur activation par les voies intracellulaires NF $\kappa$ B, MPK, PI3K/Akt, ou Jak/STAT.

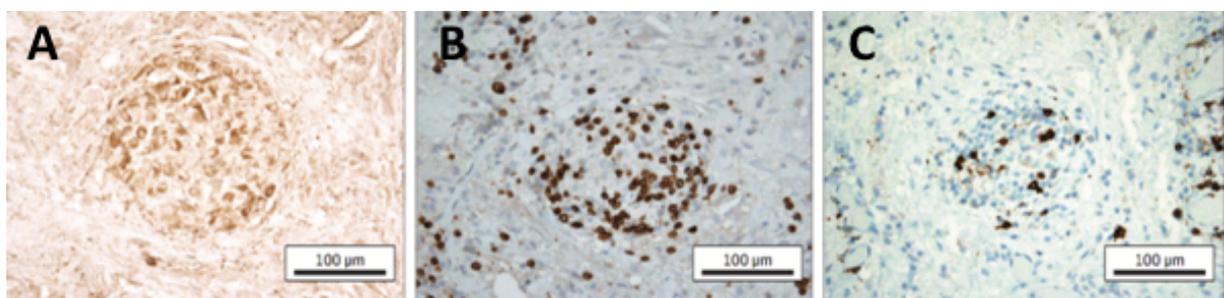
Les macrophages activés pourraient alors phagocyter l'antigène, surexprimer les molécules du système HLA I et II et produire de grandes quantités de cytokines de type Il-1, Il-6, Il-12, TNF $\alpha$  et moins d'Il 10. Via l'implication du complexe majeur d'histocompatibilité CMH II, ils présenteraient l'antigène aux lymphocytes naïfs par interaction CMH II – TCR (signal 1) et activeraient ainsi les lymphocytes T CD4. (14) (**Figure 3**). L'activation lymphocytaire se poursuit par l'interaction CD 80 – CD 28 et CD 40 – CD 40L (signal 2) et induit l'activation de la voie mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) (signal 3), régulateur central du métabolisme cellulaire en réponse aux facteurs environnementaux.

L'activation lymphocytaire est préférentiellement polarisée vers une différenciation Th1 dans la sarcoïdose. Les lymphocytes Th1 sont caractérisés par un profil de sécrétion représenté majoritairement par l'Il-2, l'IFN gamma, le TNF $\alpha$  induisant une réponse immune préférentiellement cellulaire (15). Le TNF est ainsi impliqué dans la formation mais aussi le maintien du granulome.

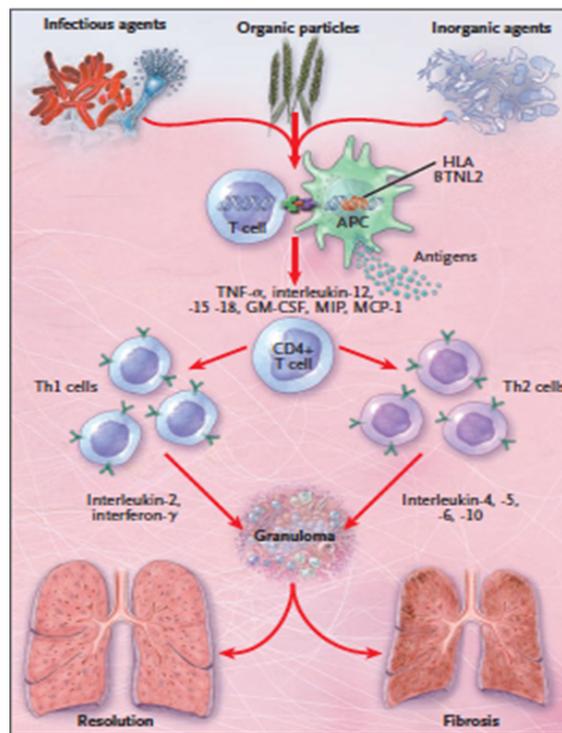


**Figure 3 : Schématisation de l'organisation du système immunitaire, de son activation et de l'interrelation de l'immunité adaptative et cellulaire par les cellules présentatrices d'antigène(7)**

L'agent antigénique causal et la pérennisation de l'inflammation cellulaire entraîneraient alors une accumulation de macrophages puis la formation d'un « granulome épithélioïde et gigantocellulaire de petite taille, compacte » lorsque s'y associent des macrophages hautement différenciés (cellules épithélioïdes et des cellules géantes) ainsi que des lymphocytes polyclonaux. « L'absence de nécrose caséuse » s'explique par l'absence de dégradation de l'agent causal. Le centre du granulome est essentiellement constitué de lymphocytes T CD4 alors que la périphérie de lymphocytes T CD8 (**figure 4**). Le granulome involue spontanément ou évolue en fibrose (nécrose fibrinoïde) du fait d'une modification du profil inflammatoire de type Th2 induisant un environnement riche en interleukine 4, 5, 6, 10 (**Figure 5**) (7)



**Figure 4 : Immunophénotypage d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséuse montrant la présence de macrophages CD 68 + (A) et l'infiltration par des lymphocytes T CD3 + (B) et des lymphocytes B CD20 + (C). (16)**

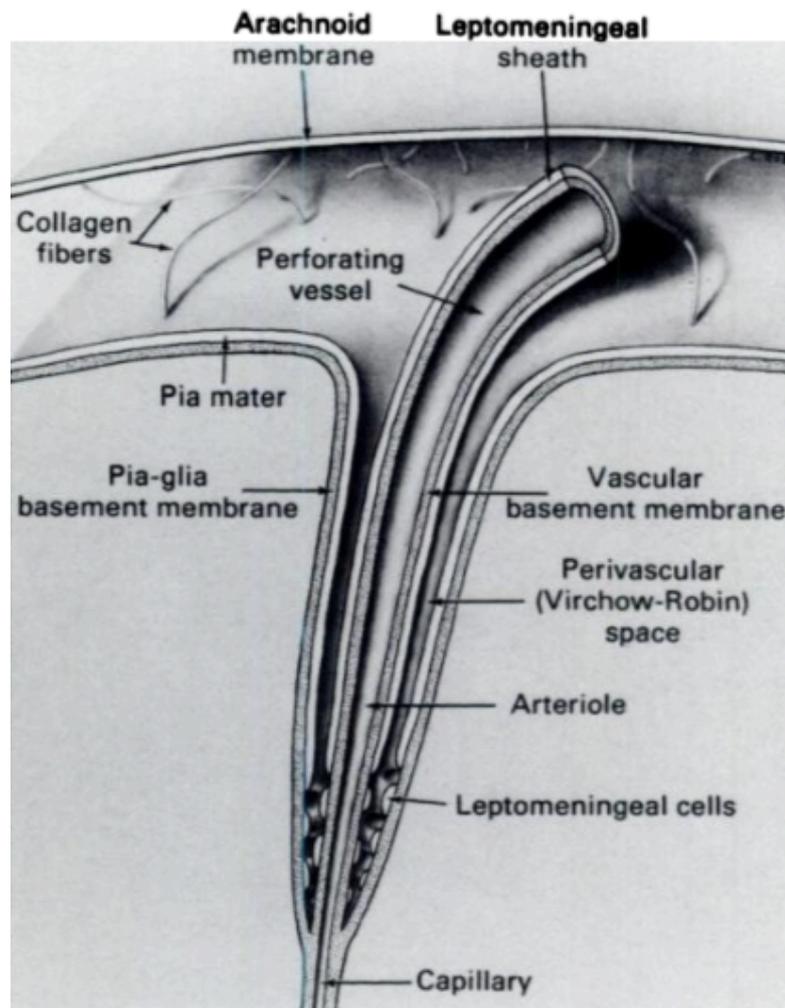


**Figure 5 : Physiopathologie de la sarcoïdose (7)**

Certains auteurs ont supposé d'après les études anatomopathologiques qu'à partir d'une porte d'entrée hypothétique ORL, l'infiltration granulomateuse pourrait débuter par une atteinte méningée de la base du crâne. L'atteinte méningée intéresserait par extension la tente du cervelet, la faux du cerveau, la vallée sylvienne puis se propager par contiguïté à l'hypothalamus, l'hypophyse, le système ventriculaire, l'épiphyse (17), les chiasmas et nerfs optiques en avant puis vers le bas, extension possible au niveau médullaire jusqu'aux racines de la queue de cheval.

L'inflammation pourrait également se propager depuis l'espace sous arachnoïdien vers les espaces de Virchow Robin en péri vasculaire puis vers le parenchyme cérébral (**figure 6**) (18,19). Cette diffusion via les espaces péri-vasculaires expliquerait les atteintes intra parenchymateuses avec la prédominance des granulomes et de l'inflammation en périphérie des artérioles et veinules mais aussi les possibles lésions vasculaires cérébrales. A l'extrême, les granulomes peuvent localement développer des masses pseudo tumorales (20).

La chronicisation de l'inflammation, associée à un environnement cytokinique différent, conduit à des réactions de fibrose notamment au niveau méningé du fait de l'infiltration de fibroblastes de la production de collagène donnant place à des pachyméningites chroniques (21,22).



**Figure 6 : Schématisation des espaces de Virchow Robin expliquant la diffusion peri vasculaire intra parenchymateuse des granulomes (19)**

Les études biochimiques ont également permis d'améliorer la compréhension de la sarcoïdose. Les cellules épithélioïdes produisent l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type I (ECA). Elles contiennent également une enzyme (hydroxylase) responsable de la production de 1-25 hydroxycalciférol, lui-même responsable de l'hypercalcémie (initialement révélée par une hypercalciurie).

L'accumulation des lymphocytes dans les granulomes se ferait au dépend du sang circulant et serait responsable de la lymphopénie. L'augmentation de la sécrétion des gammaglobulines ainsi que l'augmentation du taux de B2microglobuline serait lié à l'activation des lymphocytes B par les T CD4. (14)

## **D. Phénotype clinique et paraclinique de la sarcoïdose (23)**

### *1. Les signes généraux*

L'asthénie est souvent rapportée (70%). Elle est probablement multifactorielle : variation pondérale (prise de poids sous corticoïdes ou dénutrition), dépression, troubles du sommeil, dysthyroïdie. Elle est indépendante de l'activité de la maladie (5).

### *2. Les atteintes médiastino-pulmonaire*

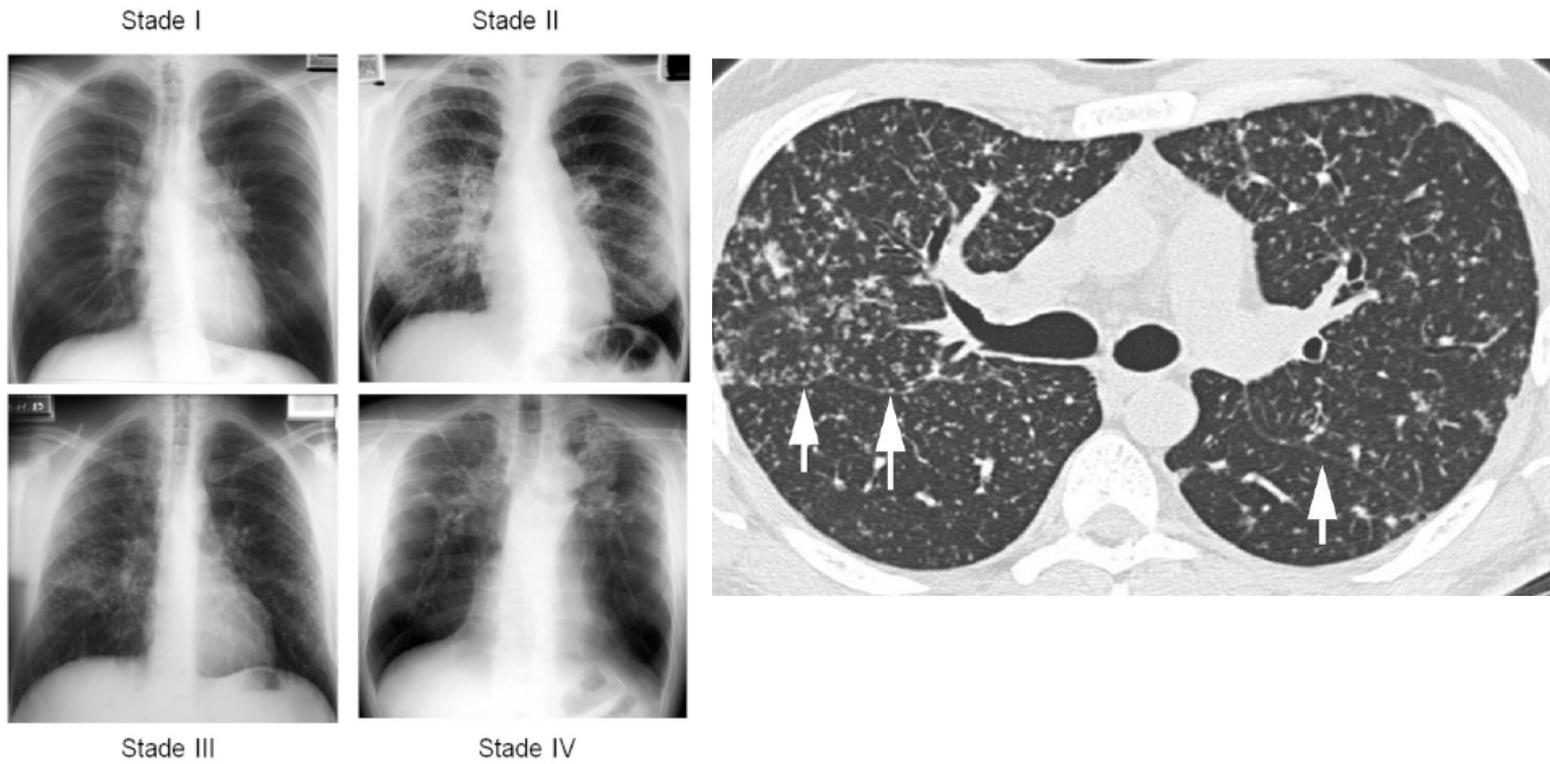
L'atteinte médiastino-pulmonaire est présente dans plus de 90% des cas. Elle est souvent pauci symptomatique, se manifestant par une toux isolée chronique. Ces signes fonctionnels pulmonaires frustes contrastent avec les lésions radiographiques.

La radiographie est le plus souvent anormale (90%). Il existe cinq stades radiographiques (24) **(Figure 7) :**

- Stade 0 : radiographie thoracique normale,
- Stade 1 : adénopathies médiastinales,
- Stade 2 : adénopathies médiastinales associées à un infiltrat pulmonaire
- Stade 3 : infiltrats pulmonaires sans adénopathie,
- Stade 4 : fibrose pulmonaire.

La tomодensitométrie (TDM) thoracique haute résolution permet de retrouver dans 90% des cas des arguments en faveur d'une pneumopathie interstitielle diffuse et / ou des adénopathies médiastinales. En cas de TDM anormale, il est recommandé de poursuivre les investigations par une médiastino scopie ou endoscopie bronchique avec biopsies (16).

Le 18FDG TEP scanner aurait avec une sensibilité de 97% dans la détection des adénopathies médiastinales dans une série de 31 patients. Celle-ci semble être confirmée par d'autres études. Sa sensibilité est supérieure à celle de la scintigraphie au gallium, examen irradiant, ce dernier n'est plus réalisé en pratique. Il est recommandé de réaliser un 18FDG TEP scanner à la recherche d'une atteinte pulmonaire ou extra pulmonaire biopsiable notamment en cas de TDM thoracique normale (16).



**Figure 7 : Radiographie et tomodensitométrie thoracique illustrant les quatre stades d'atteinte pulmonaire.**

*Tomodensitométrie thoracique objectivant une atteinte parenchymateuse pulmonaire : micronodules de distribution lymphatique le long des scissures (flèches)*

### 3. Les atteintes extra thoraciques de la sarcoïdose

Les manifestations extra pulmonaires peuvent être isolées (rares) ou non, révélatrices ou apparaître dans l'évolution de la maladie (très rares et justifiant la recherche d'un diagnostic différentiel). Elles sont souvent au premier plan. (5)

Les atteintes extra thoraciques sont résumées dans le tableau ci-dessous. (**Tableau 1**)

<b>Organe cible</b>	<b>Clinique</b>	<b>Examens complémentaires</b>
Dermatologiques (25 – 35%)	Lésions spécifiques : sarcoïdes (polymorphe, lupus pernio, phénomène de Koebner) Lésions non spécifiques : érythème noueux.	Examen dermatologique Biopsie de lésions spécifiques.
Ophthalmologique (25) (15 à 30%)	Uvéite antérieure (précipités rétrodesmétiques, nodules iriens de Koeppe), intermédiaire, postérieure. Rétinite « en tache de bougie », Vascularite rétinienne, Sarcoïdome.	Examen ophtalmologique systématique (Lampe à fente, fond d'œil) Biopsie nodule conjonctival.
Rhumatologique (10 à 30%) Ganglionnaire	Poly arthralgie (arthrite) touchant les grosses articulations, symétriques, migratrices, fugaces. Adénopathie superficielle (15%) : ferme, indolore, non inflammatoire, ou profonde	Échographie, TDM TAP Biopsie ganglionnaire
Hépatosplénique (15%)	Hépatomégalie (20%), splénomégalie Rarement : signes d'insuffisance hépatocellulaire / hypertension portale	Bilan hépatique, TP TDM TAP Ponction biopsie hépatique
Cardiaque (26) (5%)	Cardiopathie restrictive Troubles de la conduction : Bloc auriculo – ventriculaire, bloc de branche. Troubles du rythme	BNP, ECG, Holter ECG, ETT systématique. Discuter IRM cardiaque et /ou 18FDG TEP scanner en 2e intention.
Rénale (2%)	Hypertension artérielle, syndrome œdémateux	Créatinine, protéinurie, ECBU, Échographie Ponction biopsie rénale
Exocrine ORL	Syndrome sec oculobuccal Obstruction nasale, épistaxis	BGSA Examen ORL, TDM Sinus

**Tableau 1: Principales manifestations extra pulmonaires (à l'exclusion des atteintes neurologiques) de la sarcoïdose**

#### 4. Examens paracliniques d'orientation

Il n'existe actuellement pas de biomarqueur de la sarcoïdose permettant de poser le diagnostic. Un certain nombre d'anomalies biologiques orientent toutefois vers le diagnostic. Les examens biologiques d'orientation sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous (**Tableau 2**). Ils peuvent être classés selon qu'ils évaluent l'activité de la maladie ou l'atteinte d'organe.

<b>Signe d'activité de la maladie</b>	<b>Atteinte d'organe cible</b>
Anergie tuberculinique	Cytolyse hépatique
Lymphopénie prédominante sur les CD4	Créatine Kinase (CK)
Phénotypage lymphocytaire : Expansion des T régulateurs	Créatinine, sédiment urinaire, protéinurie
Syndrome inflammatoire biologique (syndrome de Löfgren)	Liquide de lavage broncho alvéolaire (LBA) : Phénotypage lymphocytaire avec rapport CD4 / CD8 > 3,5
Hypergammaglobulinémie poly clonale	Brain Natriurétique Peptide (BNP), Troponine (faible sensibilité en pratique)
Élévation de la Beta 2 microglobuline libre sérique (B2m)	
Élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type I (ECA)	
Troubles du métabolisme phosphocalcique : hypercalciurie, hypercalcémie, augmentation de la 1,25OH vitamine D.	
<b>Origine mixte</b>	
Thrombopénie périphérique	
- Séquestration en cas de splénomégalie	
- Consommation en cas de purpura thrombopénique immunologique	
Thrombopénie centrale (localisation à la moelle osseuse)	

**Tableau 2 : Examens biologiques d'orientation dans le cadre d'une sarcoïdose**

L'élévation de l'ECA est inconstante (25-50% des cas). Les études ancillaires avaient déjà démontré la faible sensibilité / spécificité du dosage de l'ECA. Il n'est pas recommandé d'utiliser l'ECA comme critère diagnostique de la NS (16).

Le liquide de lavage broncho alvéolaire peut retrouver typiquement une alvéolite lymphocytaire avec une grande valeur diagnostique du phénotypage lymphocytaire si le rapport CD4/CD8 dépasse 3,5 (50% des cas) cependant non spécifique de la sarcoïdose parmi les autres granulomatoses pulmonaires.

### 5. Examens paracliniques permettant le diagnostic de granulomatose

Dans tous les cas, la recherche d'une documentation histologique est indispensable et apporte un degré de confiance plus important au diagnostic de granulomatose. La réalisation de biopsies doit être si possible orientée. Les biopsies conjonctivales systématiques ne sont pas rentables pour le diagnostic (16).

## **E. Les atteintes neurologiques de la sarcoïdose**

### 1. Les données épidémiologiques

Les atteintes neurologiques de la sarcoïdose sont rares (5 à 15%) selon les critères diagnostiques utilisés, souvent révélatrices (50 à 70% des cas selon une méta analyse de 2018) et sont parfois l'unique localisation de la sarcoïdose (10 à 19%) (16,27,28). Les atteintes neurologiques sont parfois peu symptomatiques. Des études anatomopathologiques suggèrent en réalité une atteinte infra clinique bien plus fréquente (25%).

La population atteinte de neurosarcoïdose est en moyenne plus âgée que celle débutant une sarcoïdose systémique. Enfin, l'extension neurologique d'une sarcoïdose systémique survient le plus souvent dans les deux ans suivant le début de la maladie (29). L'atteinte neurologique peut être centrale, périphérique ou musculaire (30).

### 2. Les atteintes neurologiques centrales (tableau 3)

Les atteintes du système nerveux central (SNC) sont plus fréquentes que les atteintes du système nerveux périphérique (SNP) : 85% versus 15%. La présentation clinique dépend de la topographie des granulomes avec une corrélation clinique/imagerie qui est imparfaite (19).

#### Les atteintes méningées

Elles peuvent être responsables de diverses présentations cliniques telles que : céphalées, troubles cognitifs, troubles psychiatriques détaillées ci-dessous.

#### Céphalées

Les céphalées sont un signe fréquent (37%) (31). Elles sont définies par les critères IHS suivants :

- A. Toutes céphalées remplissant le critère C ;
- B. Le diagnostic de neurosarcoïdose a été posé ;
- C. Une preuve de causalité est établie par au moins deux éléments parmi les suivants :

1. Les céphalées sont apparues en relation temporelle avec le début de la neurosarcoïdose ;
  2. Au moins un des éléments suivants parmi :
    - a. Les céphalées s'aggravent significativement en relation avec l'aggravation de la neurosarcoïdose
    - b. Les céphalées sont significativement améliorées en parallèle de l'amélioration de la neurosarcoïdose
  3. Les céphalées sont associées à l'atteinte d'au moins un nerf crânien.
- D. Absence d'argument pour un diagnostic différentiel.

L'apparition de céphalées inhabituelles résistantes aux antalgiques de pallier I ou la présence d'un œdème papillaire bilatéral doivent faire évoquer une hypertension intracrânienne.

#### Les atteintes des nerfs crâniens

L'atteinte des nerfs crâniens (NC) est souvent présente. Tous les NC peuvent être atteints mais l'atteinte des nerfs VII uni ou bilatérale, V, VIII et II sont les plus fréquentes. L'atteinte du nerf II est souvent associée à une uvéite postérieure et aux atteintes hypothalamo-hypophysaires (4,32).

#### Les atteintes parenchymateuses

Sont classés parmi les atteintes parenchymateuses le déficit sensitivo-moteur de topographie encéphalique, ataxie cérébelleuse, épilepsie décrites ci-dessous.

#### Épilepsie

Les crises d'épilepsie sont expliquées par la présence de granulomes méningés ou corticaux. Leur prévalence est estimée à 15%. L'épilepsie est alors lésionnelle et secondaire à la présence d'une masse intra-axiale, d'une atteinte méningée ou d'une hydrocéphalie.

#### Les atteintes neuro endocriniennes

L'une des atteintes centrales de prédilection est celle de la région hypothalamo hypophysaire (9%) résultant en une insuffisance antéhypophysaire (hypothyroïdie, hypogonadisme) avec cliniquement une dysfonction érectile et/ou baisse de libido, un syndrome aménorrhée galactorrhée. Une atteinte post hypophysaire (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique) peut se manifester par un syndrome polyuro-polydipsique, une hyperphagie, une prise de poids, des troubles de la régulation thermique (29).

### Les atteintes neurologiques vasculaires

Il a également été décrit dans de rares cas des atteintes vasculaires (0,6%) d'origine ischémique, plus rarement hémorragique. Des cas de thromboses veineuses cérébrales ont été décrits et seraient probablement plus en lien avec le risque thrombotique augmenté au cours de la sarcoïdose qu'avec une atteinte spécifique de NS. Le plus souvent, ces événements thrombotiques surviennent chez des sujets masculins et d'origine européenne. Les lésions vasculaires atteignent le plus souvent les artères de moyen calibre par différents mécanismes : angiopathie granulomateuse, vascularite secondaire ou nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire (33–36).

### Les atteintes médullaires

Les atteintes médullaires (18%) évoluent souvent très progressivement (16). Elles sont typiquement de topographie cervico thoracique, transverses et extensives, souvent œdémateuses. Un phénomène de Koebner peut survenir au contact de hernies discales (37).

### 3. Les atteintes neurologiques périphériques

Les atteintes neurologiques périphériques sont plus rares (14-21%) (16). Elles sont le plus souvent chroniques et dues à l'accumulation de granulomes dans l'épinèvre ou le périnèvre (polyradiculonévrite chronique, méningoradiculite) (29)

Typiquement, la neuropathie associée à la sarcoïdose est une polyneuropathie longueur dépendante ou une polyradiculonévrite chronique. Elle est le plus souvent axonale mais des neuropathies pseudo-démyélinisantes ont été décrites. De même, elle semble être plus souvent sensitive que motrice. (38)

Les autres types de neuropathies (mono neuropathie multiples, neuronopathie sensitive ou motrice, méningoradiculite, plexopathie) sont possibles mais plus rares (39).

### 4. Les atteintes musculaires

Les atteintes musculaires de la sarcoïdose sont extrêmement rares (1%). Quatre présentations cliniques sont individualisées : forme nodulaire, forme myopathique subaiguë ou forme myogène chronique progressive, forme mixte neurogène et myogène (29)

### 5. Les signes associés à la neurosarcoïdose

Certaines manifestations cliniques non spécifiques sont fréquemment associées à la neurosarcoïdose dont la fatigue ainsi que le « brain fog » défini par *Stern et al* en 2018 comme étant des troubles cognitifs mineurs (ralentissement psychique, troubles de la concentration et de l'attention). Elles doivent faire rechercher une explication alternative à l'atteinte neurologique de la sarcoïdose (dépression, anxiété, trouble du sommeil, hypothyroïdie, infections) (16,40). Les troubles cognitifs chez un sujet jeune doivent faire évoquer une NS en cas de signe neurologique associé tels qu'un syndrome pyramidal, une paraparésie spastique, une abolition du réflexe pupillaire afférent, une crise convulsive, une neuropathie périphérique, myopathie ou tout signe d'atteinte extra neurologique (41). Leur amélioration sous anti TNF $\alpha$  serait non spécifique et en lien avec la régression de l'inflammation et du stress oxydatif selon certains auteurs (42).

Clinique	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogbo 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki. 2012 (54)	Méta- analyse 2018 (16)
Effectif	33	50	35	26	37	71	68	40	24	27	21	48	30	54	197	30	70	
Po / Pb / D	-	- / - / 5	0 / - / -	- / - / 12	0/89/11	- / 65 /	0 / 72 /	-	44 / 52 /	-	19/52/28	0/75/25	0/57/43	22/61/17	23 / 69 /	1/99/0	21/77/2	
F/H	21/12	32/18	18/17	14/12	16/21	47/24	32/36	20/20	15/9	14/13	9/12	31/17	14/16	40/14	101/96	20/10	47/23	
Age de début	30	44	44	44	41	-	39	41	38	42	41	-	41	41	39	48	41	
Caucasien	5/28	-	32/3	11/14	49/48	28/43	-	35/5	-	-	14/81	-	29/1	-	110/85	29/1	-	
Asie / africain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Délais dg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
NS inaugurale	48	48	31	-	-	-	62	50	52	74	52	-	70	-	70	-	-	50-70
Atteinte neurologique	30	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Atteinte centrale	18	78	40	-	48	22	62	60	62	62	-	-	-	85	85	33	85	
Céphalées	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27	17	-	-	37	
Troubles cognitifs	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27	
Épilepsie	0	-	-	39	-	7	-	15	-	-	14	-	9	17	-	20	20	14
Signe focal	-	-	-	-	-	-	21	-	-	-	-	-	-	-	53	-	-	50
encéphalique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18 (15-21)
Atteinte médullaire	6	10	26	-	8	-	28	17	17	3	43	-	10	24	19	-	29	
Atteinte NC	73	42	40	54	52	55	72	27	25	42	29	67	80	63	37	56	66	55 (52-58)
II	17	24	3	-	16	12	38	-	-	8	14	13	37	24	10	3	-	21 (18-24)
VII	36	76	92	12	58	55	19	12,5	-	-	9	-	13	11	-	46	-	24 (21-27)
VIII	21	29	8	-	26	5	10	-	-	-	5	-	-	-	-	13	-	-
multiples PC	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28
Atteinte HTHP	15	-	-	-	-	8	-	0,5	-	-	-	-	-	2	0	3	9	
Atteinte SNP	6	22	40	46	24	4	0	20	-	48	5	-	-	2	13	10	8	17 (14-21)

**Tableau 3 : Tableau comparatif des principales revues de la littérature : clinique**

## 6. Les examens complémentaires (Tableau 4)

### a) *Analyse du liquide céphalo rachidien (LCR)*

L'analyse du LCR permet de chercher des signes d'inflammation intrathécale et de chercher des arguments en faveur d'un diagnostic différentiel. Le LCR est normal dans environ 30% des cas et n'élimine pas le diagnostic, de même, le LCR peut être anormal bien que l'IRM ne soit pas pathologique.

Le LCR retrouve typiquement dans 50 à 70% des cas des signes non spécifiques d'inflammation tels qu'une méningite lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et hypoglycorachie, une élévation de l'index gamma et la présence de bandes oligo-clonales spécifiques du LCR.

L'élévation de la cellularité et l'hypoglycorachie sont des marqueurs d'activité de la maladie. L'hyperprotéinorachie est possiblement en lien avec une rupture de la barrière hémato encéphalique (11). Globalement, ces anomalies sont plus fréquemment rencontrées en cas d'atteinte leptoméningée en IRM (43). La présence de bandes oligo-clonales spécifiques du LCR s'expliquerait en partie par une rupture de la barrière hémato encéphalique mais surtout par une synthèse intrathécale. Un argument en faveur d'une neurosarcoïdose par opposition à la sclérose en plaques est la possibilité de diminution voire disparition de la synthèse intrathécale sous traitement (44,45).

L'élévation de l'ECA dans le LCR est possible mais peu discriminante par rapport aux autres maladies inflammatoires. Son intérêt dans le diagnostic de la NS est controversé et ne fait pas parti des critères diagnostiques (16). Selon *Zajicek et al*, le meilleur marqueur serait un « ACE index » en analogie avec l'index IgG (4).

Du fait de l'absence de spécificité des examens complémentaires, certaines études tentent de rechercher de nouveaux biomarqueurs diagnostiques tels que le phénotypage lymphocytaire ou les interleukines 6 et 10, significativement augmentés en cas de neurosarcoïdose par opposition aux autres maladies inflammatoires du SNC. Ces biomarqueurs sont encore au stade de la recherche et ne sont pas réalisés en pratique courante (46,47).

### *b) IRM cérébrale*

L'IRM cérébrale avec séquences injectées est considérée comme un examen clé pour le diagnostic de neurosarcoïdose (16). Elle présente l'intérêt d'une sensibilité élevée (18,48).

#### *Inflammation diffuse*

L'IRM cérébrale montre parfois des hypersignaux de substance blanche de topographie évocatrice (30 – 70% selon les études, **tableau 4**) : atteinte des nerfs optiques, du plancher du V4, du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux, de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

#### *Inflammation focale*

Il existe souvent un rehaussement leptoméningé typiquement micronodulaire pouvant être confluent après injection de gadolinium (19 – 60%, selon les études, **tableau 4**).

#### *Hydrocéphalie*

Une hydrocéphalie peut être observée (9%) et doit faire penser au diagnostic dans le cas d'une présentation initiale car elle impose une prise en charge neurochirurgicale urgente(16). L'hydrocéphalie peut être non communicante en cas de sténose de l'aqueduc de Sylvius par des granulomes ou communicante en cas de méningite chronique.

### *c) IRM médullaire*

L'IRM médullaire révèle souvent des prises de contraste méningées ou une myélite typiquement transverse et extensive posant la question d'un diagnostic différentiel avec les maladies du spectre NMOSD. La topographie cervico thoracique ainsi que les prises de contraste sous piales, nodulaires, postérieures, irrégulières doivent faire évoquer le diagnostic. Le « signe du trident » caractéristique de la neurosarcoïdose est décrit mais rarement trouvé associant une prise de contraste sous piale circonférentielle bilatérale et un hypersignal de topographie médiane. Dans ce contexte, l'absence d'anticorps anti aquaporine 4 ou anti-MOG est importante à vérifier.

LCR	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogu 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki. 2012 (54)	Meta- analyse 2018 (16)
Normale	-	30	30	-	-	27	19	-	-	-	54	-	33	-	31	-	-	-
Cell	56	42	56	-	83	-	55	48	-	-	45	55	43	62	53	23	55	-
Prot	61	56	61	-	67	-	73	41	-	-	45	72	52	57	58	23	73	-
Gly	13	10	13	-	-	-	4	2	-	-	9	25	18	17	9	-	-	-
BOC	-	14	-	-	-	-	37	0	-	-	-	-	11	9	-	50	100	-
ECA	-	58	-	-	-	-	33	44	-	-	-	25	27	19	28	-	25	-
CD4/CD8	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IRM	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogu 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki. 2012 (54)	Meta- analyse 2018 (16)
Normale	-	-	-	-	30	35	-	-	-	29	11	-	11	11	-	35	-	-
HSSB	-	-	-	-	-	-	43	-	-	57	29	-	38	30	56	50	70	-
PDC méningée	-	-	-	-	-	-	38	37	-	32	-	-	53	19	68	28	60	-
Hydrocéphalie	9	-	3	38	-	-	6	-	-	-	5	6	27	-	8	-	0	9
Profilis évolutif	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogu 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki. 2012 (54)	Meta- analyse 2018 (16)
Guérison	-	-	46	-	-	-	-	28	-	44	-	-	1	-	2	32	-	-
Amélioration	-	-	46	-	-	-	-	22	-	11	-	-	-	-	9	-	-	-
Stabilisation	-	22	4	-	-	-	-	40	-	37	-	-	-	-	-	-	-	-
Aggravation	14	18	4	-	-	-	71	10	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Décès	-	-	0	-	-	-	-	0	-	0	-	-	-	-	5	-	-	-

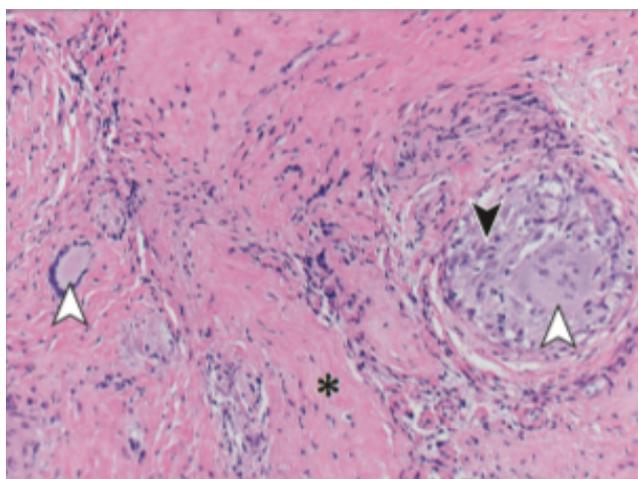
**Tableau 4 : Tableau comparatif des principales revues de la littérature : paraclinique**

*N* : Effectif de la population, *F/H* : nombre de femmes/hommes, *NC* : atteinte des nerfs crâniens, *P* : atteinte parenchymateuse, *Me* : atteinte méningée, *MS* : atteinte médullaire, *LCR* : Liquide céphalo rachidien, *Cell* : cellularité, *Prot* : protéinorrhachie, *Gly* : glycorrachie, *BOC* : présence de bandes oligo clonales, *IRM* : Imagerie par résonance magnétique, *Po* : possible, *Pb* : probable *D* : définie, *NA* : informations manquantes

## F. Stratégie diagnostique de la neurosarcoïdose

Le diagnostic de sarcoïdose doit être supporté par la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaire compacts et de petite taille, sans nécrose caséuse ni agent pathogène et après élimination des autres causes de granulomatoses. Les critères diagnostiques de la sarcoïdose incluent :

- Un tableau clinico-radiologique compatible,
- Une documentation histologique (**figure 8**),
- L'exclusion des autres causes de granulomatose notamment la tuberculose et des autres pathologies pouvant donner un tableau clinico radiologique équivalent.



**Figure 8 : Coupe anatomopathologique d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséuse** composé de cellules géantes (flèche blanche), cellules épithélioïdes (flèches noires) et de nécrose fibrinoïde (astérix). Coupe en microscopie optique x200 coloration HEO.

Du fait de la prévalence des atteintes extra-neurologiques en cas de neurosarcoïdose, la stratégie diagnostique consiste en la recherche d'une atteinte extra-neurologique même asymptomatique (49) et l'élimination des diagnostics différentiels.

Le bilan minimal recommandé pour le diagnostic positif (16) comprend :

- Biologie : NFS, bilan hépatique et rénal, ionogramme sanguin avec calcémie, CK. Bilan infectieux. Bilan immunologique dont une électrophorèse des protéines sériques (EPS - dosage des gammaglobulines). L'ECA, la CRP, l'IL-2 n'ont pas de valeur diagnostique mais peuvent avoir un intérêt individuel.
- Consultation ophtalmologie
- TDM thoracique
- 18FDG TEP

Jusqu'à présent, malgré les nombreuses séries de cas et critères diagnostiques établis, aucun consensus n'a été validé. Plusieurs critères diagnostiques ont été proposés notamment depuis *Zajicek et al* en 1999 (**tableau 5**). Ces critères initiaux ont été les plus utilisés et parfois modifiés par la suite selon les grandes séries de la littérature émanant de centres experts. Ceux-ci sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Un consensus d'experts en 2018 (16) a proposé de nouveaux critères du fait de plusieurs constats :

- Difficultés diagnostiques et de l'atteinte neurologique potentiellement isolée. Plus il y a d'organes atteints, plus la probabilité diagnostique de sarcoïdose systémique est forte.
- Atteinte du SNC et / ou SNP
- La documentation histologique est nécessaire mais souvent difficile car invasive en cas d'atteinte neurologique isolée. La présence d'un granulome systémique ne signifie pas nécessairement que l'atteinte neurologique est liée à la sarcoïdose (50)
- La présence de granulomes n'est pas spécifique de la sarcoïdose.
- L'histologie de la granulomatose du SNC est souvent atypique, « incomplète », rarement constituée de cellules géantes et parfois uniquement marquées par une infiltration de cellules monocytaires et lymphocytaires.
- L'introduction d'un traitement immunosuppresseur, pour une atteinte neurologique suspectée être isolée, risque de restreindre les possibilités de confirmation d'une atteinte systémique de sarcoïdose.
- La réponse au traitement est un argument supplémentaire en faveur du diagnostic. Une résistance au traitement doit faire réévaluer le diagnostic y compris en cas de sarcoïdose documentée histologiquement sur un organe extra neurologique. Toutefois, l'absence de réponse à la corticothérapie ne permet pas d'écarter le diagnostic du fait de l'existence de sarcoïdoses réfractaires. En effet, la réponse à la corticothérapie est souvent moindre dans le cas des atteintes neurologiques. La réponse initiale au traitement ne permet également pas d'exclure un diagnostic alternatif type néoplasie ou infection (51)

Le diagnostic de neurosarcoïdose doit être pondéré selon son degré de certitude, degré selon lequel l'introduction d'un traitement et la réévaluation diagnostique dépendront. La possibilité d'un processus infectieux ou néoplasique non diagnostiqué à la phase initiale doit rester une obsession.

Auteurs (année)	NS possible	NS probable	NS hautement probable ou définie	Commentaire
<b>Zajicek 1999 (4)</b>	Tableau compatible avec LCR (protéinorrhachie, cellularité ou BOC) et/ou IRM anormal sans preuve histologique	Tableau clinique compatible avec : - atteinte neurologique prouvée par LCR anormal et/ou IRM positive - ET atteinte systémique prouvée par histologie ou au moins deux critères parmi : Scintigraphie au Gallium, TDM thoracique ou élévation de l'angiotensine convertase.	Idem avec histologie du système nerveux compatible	Faible spécificité des critères indirects d'atteinte systémique
<b>Marangoni 2006 (51)</b>	Tableau compatible avec LCR ( <b>dont Index gamma et BOC</b> ) et/ou IRM anormal sans preuve histologique	Tableau clinique compatible avec : - Atteinte neurologique prouvée par LCR anormal ou IRM anormale - ET atteinte systémique prouvée par histologie et/ou au moins deux critères parmi : scintigraphie au gallium, TDM thoracique ou <b>rapport CD4/CD8 &gt; 3,5 dans le LBA ou &gt; 5 dans le LCR</b>	Idem avec histologie du système nerveux compatible	Faible spécificité des critères indirects d'atteinte systémique ou centrale
<b>Judson 2014 (1)</b>	Épilepsie ou trouble cognitifs à IRM et LCR normaux.	Tableau clinique compatible (méningé, atteinte des PC ou paralysie faciale isolée, HTHP médullaire) à IRM et LCR normaux.	Tableau clinique compatible à IRM et/ou LCR anormal	<b>Classification utilisée en population présentant une sarcoïdose systémique pour études cliniques</b>
<b>Stern 2014 (52)</b>	Tableau compatible avec LCR et/ou IRM anormal sans preuve histologique	Tableau clinique compatible preuve d'une sarcoïdose systémique par l'histologie.	- Idem avec histologie du système nerveux compatible - et/ou ou critères de NS probables avec <b>réponse au traitement</b> à 6 mois - 1 an de suivi	Faible spécificité des critères indirects d'atteinte centrale
<b>Stern 2018 (16)</b>	Tableau clinique compatible avec preuve d'une atteinte neurologique par LCR : ( <b>dont Index gamma, BOC, Pression ouverture</b> ), IRM et <b>EMG</b> sans preuve histologique	Tableau clinique compatible preuve d'une sarcoïdose systémique par l'histologie.	Idem avec histologie du système nerveux compatible : - <b>type a : sarcoïdose extra neurologique certaine</b> - <b>type b : Absence de preuve d'une sarcoïdose systémique (NS isolée)</b>	

**Tableau 5 : Résumé des classifications diagnostiques proposées par les différentes séries de la littérature**

## G. Diagnostics différentiels

La présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires est un critère diagnostique de la NS. Cependant celui-ci n'est pas systématique et peut être retrouvé dans diverses affections (tableau 6) :

- **Néoplasiques**
- **Infectieuses**
- Inflammatoires
- Déficit immunitaire commun variable
- Exposition à des corps étrangers

Un bilan large (16) à la recherche d'un diagnostic différentiel est donc indispensable.

<b>DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS</b>	
Infections	Virus : VIH, JC, CMV, VZV, Bactéries : méningites bactériennes, <b>tuberculose et autres mycobactéries atypiques, lyme, syphilis, whipple</b> , lèpre Parasites : <b>Toxoplasmose</b> , cysticercose, schistosomiase Fongique : coccidioidomycose, histoplasmosse, cryptococcose, spirothricose, blastomycose
Cancers	<b>Lymphome, méningite carcinomateuse, gliomes</b> , tumeur germinale, craniopharyngiome, <b>histiocytose</b> .
Inflammations	<b>Sclérose en plaques</b> , pathologies du spectre des neuromyérites optiques, encéphalomyélite aiguë disséminée, Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), astrocytopathies auto-immunes Lupus systémique, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Behcet, Maladie de Vogt Koyanagi Harada, Maladie associée aux IgG 4 Vascularite primitive du SNC, vascularite systémique Hypophysite lymphocytaire
Immunodéficience	Déficit immunitaire commun variable
Hypotension intracrânienne	
Fistule artério veineuse dures.	

**Tableau 6 : Résumé des principaux diagnostics différentiels de la neurosarcoïdose**

## H. Traitement de la neurosarcoïdose (23,29,48,53–56) (Annexe 5)

La sarcoïdose systémique avec atteinte sévère d'un organe justifie une corticothérapie 0,5mg/kg/j suivi d'une décroissance progressive avec pour objectif 10mg/j à 12 mois. Le traitement initial de la neurosarcoïdose repose sur une corticothérapie plus ou moins relayée par un immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique ou afin d'en augmenter l'efficacité.

La corticothérapie est le traitement de référence. Elle est habituellement introduite à 1 mg/kg/j en cas d'atteinte sévère de la sarcoïdose avec déficit moteur ou troubles sphinctériens (48), par voie IV en cas d'urgence. L'absence de réponse à la corticothérapie seule n'est pas rare dans les atteintes neurologiques de sarcoïdose (jusqu'à 70%) par opposition aux autres atteintes d'organe. Par ailleurs, des rechutes sont fréquemment notées lors de la décroissance de la corticothérapie dès 20-25 mg/j

Le traitement immunosuppresseur peut être proposé à visée d'épargne cortisonique afin de diminuer la posologie à 0,1 mg/kg/jour et d'améliorer le contrôle de la maladie, bien qu'il n'existe pas de démonstration formelle de son utilité. Les immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 7**). L'Azathioprine (AZA) est utilisée par analogie aux atteintes pulmonaires de la sarcoïdose même si aucune étude ne l'a évalué spécifiquement dans la NS. Le Mycophénolate Mofétil (MMF) est parfois utilisé mais son efficacité semble moindre que celle du Méthotrexate (MTX) pour le contrôle des poussées. La durée du traitement doit être prolongée en raison du risque de rechute élevé à l'arrêt. Il est en général donné pendant au moins 2 ans.

	Posologie	Commentaires
AZA	2 mg/kg/j soit 50 – 200 mg /j PO	Délai d'efficacité : 3 à 6 mois. Considérer le génotypage de la Thiopurine 5-Methyltransferase afin de prédire la réponse au traitement. Surveillance : NFS, Bilan hépatique / semaine pendant 2 mois puis tous les 2 mois
MMF	500-2000 mg/jour	Délai d'efficacité : 3 à 6 mois Surveillance : NFS 1/sem. pendant 1 mois puis 2/mois pendant 1 mois puis 1/mois.
MTX	10-25 mg / sem. PO ou SC	Délai d'efficacité : 3 - 6 mois. Associé à une supplémentation en folate. Surveillance : NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique / mois pendant 3 mois puis / 3 mois
CYC	50-150 mg/j PO  500-1200 mg / 4 sem. IV	Délai d'efficacité : 3 mois Préférer la voie IV pour sa tolérance. Son indication est limitée par ses effets indésirables au traitement des neurosarcoïdoses réfractaires ou aux atteintes cardiaques. Surveillance : NFS, bilan rénal et hépatique, ECBU toutes les 2-4 semaines.
Anti TNF $\alpha$	3-5 mg/kg J1- J15 puis / 1 à 2 mois	Délais d'efficacité : 15 jours à 3 mois. Indiquée dans les formes sévères de neurosarcoïdose. L'effet est uniquement suspensif. Apparition possible d'anticorps dirigés contre l'anti TNF $\alpha$ dont le rôle bloquant n'est pas démontré. Surveillance : Bilan standard avant chaque perfusion

**Tableau 7 : Prise en charge thérapeutique de la sarcoïdose : Les principaux traitements immunosuppresseurs.** AZA : Azathioprine, MMF : Mycophénolate mofétil, MTX : méthotrexate, CYC : Cyclophosphamide

## **I. Les facteurs pronostiques (57)**

Les facteurs de bon pronostic sont :

- Au plan de la neurosarcoïdose :
  - Méningite aigüe,
  - Atteinte du nerf VII,
  - Atteinte du SNP.
- Au plan de la Sarcoïdose systémique :
  - Début avant 40 ans, origine européenne,
  - Antécédent familial de sarcoïdose d'évolution favorable
  - Uvéite antérieure aigüe, Érythème noueux
  - Radiographie thoracique : stade I

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Au plan de la neurosarcoïdose
  - Méningite chronique
  - Hydrocéphalie
  - Atteintes médullaires
- Au plan de la Sarcoïdose systémique :
  - Début après 40 ans, origine africaine noire ou antillaise
  - Antécédent familial de sarcoïdose grave,
  - Sarcoïdose chronique,
  - Radiographie thoracique : Stades III et IV
  - La dissémination extra thoracique.

Les patients présentant une sarcoïdose ont une espérance de vie diminuée par rapport à la population générale. Le décès survient en général du fait d'atteintes pulmonaires sévères fibrosantes et moins fréquemment des suites d'une atteinte cardiaque, neurologique centrale ou hépatique. Il existe également un risque accru de lymphome et de complications thrombo emboliques.

## **J. Surveillance**

Le suivi de la maladie n'est pas standardisé. Cliniquement, plusieurs scores ont été utilisés dans la littérature afin de suivre l'évolution des patients présentant une atteinte neurologique de sarcoïdose :

- RANKIN (58) initialement développé pour l'évaluation du handicap au décours des accidents vasculaires cérébraux mais utilisé dans les études sur la NS (**Annexe 1**)
- Expanded Disability Status Scale (EDSS) (59) initialement développée pour l'évaluation du handicap en cas de sclérose en plaques mais utilisé dans différentes études de cohorte de sarcoïdose avec une bonne corrélation au profils évolutif des patients (13) (**Annexe 2**)
- Extra-pulmonary Physician Organ Severity Tool (ePOST) (60) score développé pour évaluer les atteintes extra pulmonaires de sarcoïdose, utilisée par certains auteurs pour évaluer la réponse aux antiTNF $\alpha$  dans la NS (**Annexe 3**)
- L'IRM cérébrale est un outil d'évaluation de la réponse thérapeutique en particulier par la recherche de la persistance d'une prise de contraste (18,22).

Les critères pour affirmer la guérison de la sarcoïdose sont, en l'absence de traitement, la disparition de tous les signes cliniques radiographiques et biologiques en rapport avec la maladie. Lorsqu'un traitement est nécessaire, un recul de trois ans après son arrêt et sans rebond est recommandé (5).

D'après les données de la littérature, les atteintes neurologiques dans le cadre de la sarcoïdose sont donc une entité rare et parfois sévère. Elles peuvent révéler la sarcoïdose. Leur identification puis leur certitude diagnostique est rendue souvent difficile par leur présentation clinique, biologique et morphologique polymorphe et aspécifique. Il existe seulement une dizaine de grandes séries dans la littérature. Les études antérieures étaient pour la plupart de faible effectif et grevées de biais. De plus, les critères diagnostiques ont été récemment mis à jour pendant la rédaction de ce manuscrit. A notre connaissance, aucune série de la littérature ne les a encore appliqués. En l'absence de biomarqueur diagnostique spécifique, d'algorithme de prise en charge consensuelle permettant d'accélérer le diagnostic positif, les examens complémentaires sont souvent multipliés et de faible efficacité. La recherche de biomarqueur reste indispensable dans l'analyse de séries de cas afin d'améliorer nos connaissances et de peut-être ajuster les algorithmes de prise en charge diagnostique comme le conseillaient déjà en 1999 *Zajicek et al.* Le diagnostic repose sur une documentation histologique via des prélèvements plus ou moins invasifs et pas toujours contributifs. A l'aire où l'adage « Time is brain » initialement utilisé en neurologie vasculaire passe dans le domaine inflammatoire avec la notion de fenêtre thérapeutique à l'image de la sclérose en plaque, la notion de délais devient une préoccupation de plus en plus importante. Le diagnostic de neurosarcoïdose pouvant devenir un véritable challenge, les délais diagnostiques variables devraient probablement être réduits le plus possible afin, peut-être, d'introduire les immunosuppresseurs plus précocement. Même si, de nos jours, aucune démonstration n'est faite de l'intérêt d'une prise en charge précoce, la question de la potentielle amélioration de la qualité de vie de nos malades traitée précocement reste ouverte.

Le but de notre étude est de décrire les caractéristiques des patients ayant présenté une neurosarcoïdose, pris en charge au CHU de Rouen, afin de mieux connaître leur phénotype clinique, biologique, radiologique en vue d'une stratégie de prise en charge diagnostique plus efficace.

## II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

---

L'objectif principal de l'étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques d'une cohorte rétrospective de patients présentant une atteinte neurologique de sarcoïdose certaine, probable ou possible en appliquant les critères de consensus 2018.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier si certaines caractéristiques démographiques, cliniques ou paracliniques, étaient associées à des profils cliniques particuliers et d'évaluer la rentabilité des examens complémentaires.

### III. MATERIEL ET METHODE

---

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, monocentrique effectuée au CHU de Rouen de 1992 à 2018.

Cette étude a obtenu au préalable l'accord du comité d'éthique local de recherche sur données existantes – hors loi Jardé (CERDE-HLJ).

#### A. Sélection des patients

Les données ont été recueillies de manière systématique via l'analyse des dossiers des patients hospitalisés au CHU de Rouen au sein des services de neurologie, médecine interne, pneumologie et ophtalmologie pour une sarcoïdose. Les patients ont été identifiés à l'aide du code CIM 10 dans les différents services sus-cités. Chacun des référents surspécialisés dans le domaine inflammatoire nous a adressé une liste de patient avec potentiellement une atteinte neurologique.

Le critère d'inclusion était le suivant : recrutement systématique de tous patients ayant présenté une atteinte neurologique de sarcoïdose définie, probable, possible selon les critères de *Stern et al* (2018), au CHU de Rouen entre le 1<sup>er</sup> janvier 1992 et le 1<sup>er</sup> décembre 2018

Le critère d'exclusion était le suivant : patients présentant des arguments pour un diagnostic différentiel dans l'évolution de la maladie.

#### B. Données recueillies

Les données suivantes étaient recueillies pour chaque patient :

##### 1. Caractéristiques de la population :

Données épidémiologiques dont âge, sexe, ethnie, date des premiers signes de la maladie, des premiers signes neurologiques, du diagnostic de sarcoïdose, d'introduction du traitement par corticoïdes et immunosuppresseur.

## 2. Caractéristiques cliniques de la population

- Signes d'atteinte du SNC, SNP, musculaire
- Signes cliniques d'atteintes extra neurologiques.

## 3. Caractéristiques paracliniques de la population

- Biologie (NFS, CRP, ionogramme sanguin, bilan phosphocalcique, CK, bilan hépatique, EPS, ECA, « bilan immunologique », « bilan endocrinien » dont un dosage des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire)

Sous le vocable « bilan immunologique » était retenue toute anomalie parmi les dosages effectués en dehors de l'EPS et ECA : anticorps anti-nucléaire, anti-nucléaire soluble, facteur rhumatoïde, dosage des fractions du complément C3, C4, CH50, cryoglobuline

- LCR (cellularité, protéinorachie, glycorachie, recherche de bandes oligoclonales spécifiques du LCR)
- IRM cérébrale et / ou médullaire avec séquences injectées

## 4. Classification des atteintes d'organes

Une atteinte du système nerveux répondait aux critères de la conférence de consensus 2018 (16)

Une atteinte du SNC était définie par une atteinte méningée, parenchymateuse, hypothalamohypophysaire, des NC, médullaire.

- Les atteintes méningées étaient définies cliniquement par la présence de céphalées, troubles cognitifs, troubles psychiatriques
  - o Les troubles cognitifs acquis étaient définis sur la base des tests neuropsychologiques.
- Les atteintes parenchymateuses étaient définies par la présence de signe de focalisation neurologique de topographie encéphalique, la présence de crises convulsives ou d'altération de la vigilance (non expliquées par une crise convulsive).
- Les atteintes médullaires étaient définies cliniquement par la présence de déficit moteur et/ou sensitif de topographie médullaire ou la présence de troubles vésico-sphinctériens
- Les atteintes hypothalamo-hypophysaires étaient définies cliniquement par la présence d'un syndrome polyuro-polydipsique, d'une hyperphagie, d'une dysfonction érectile ou de troubles de la libido, un syndrome aménorrhée galactorrhée, d'une prise de poids ou d'un trouble de la régulation thermique. L'ensemble de ces anomalies devaient être confirmée biologiquement et en l'absence de prise de corticoïdes pour être retenues.

Un signe ophtalmologique était attribué à une atteinte des nerfs optiques si l'un des éléments suivants était présents : hypersignal du nerf optique en IRM cérébrale, signe indirect d'atteinte du nerf optique au fond d'œil (pâleur papillaire, œdème papillaire, atrophie papillaire).

Le LCR était pathologique si au moins l'un des éléments suivants était présent (4,61):

- Hypercellularité > 5/mm<sup>3</sup>
- Hyperprotéinorachie > 0,45 g/L
- Hypoglycorachie < 0,4 g/L
- Présence de bandes oligoclonales spécifiques du LCR

L'IRM cérébrale ou médullaire était pathologique dès lors qu'une lésion compatible avec le diagnostic était trouvée en T2 FLAIR ou T1 après injection de gadolinium.

Une atteinte médiastinopulmonaire possible était retenue sur avis spécialisé et si l'un des éléments suivants était pathologique parmi :

- Radiographie thoracique confirmée par le TDM Thoracique ou 18FDG TEP scanner
- Fibroscopie bronchique

L'analyse des EFR n'avait pas été retenue compte tenu des facteurs de confusion potentiels et de l'absence d'ajustement possible compte tenu du faible effectif de l'étude.

Une atteinte cardiaque possible était retenue sur avis spécialisé si l'un des éléments était compatible :

- Holter ECG
- ETT
- IRM cardiaque
- 18FDG TEP

Une atteinte hépatique possible était retenue si au moins l'un des éléments ci-dessous était présent :

- Cytolyse ou cholestase
- Hépatomégalie confirmée à la TDM et sans autre explication

Une atteinte endocrinienne possible était définie par la présence :

- En cas d'atteinte symptomatique, la présence cliniquement de signes d'insuffisance anté ou post hypophysaire, de dysthyroïdie (devant être confirmée par les examens biologiques)
- Biologiquement par toute anomalie de l'axe hypothalamohypophysaire non expliquée par un traitement (corticothérapie)
- Morphologiquement par une atteinte IRM hypothalamohypophysaire

Une atteinte musculaire possible était définie par au moins l'un des éléments ci-dessous :

- Cliniquement la présence de signes d'un syndrome myogène
- Biologiquement par l'élévation des CK en dehors d'un contexte de crise convulsive
- Morphologiquement par des anomalies de signal en IRM ou au 18FDG TEP
- Biopsie neuromusculaire.

#### 5. Prise en charge thérapeutique de la population

Il était noté pour chacun la prise en charge thérapeutique selon qu'elle consiste en la prise de corticoïdes et / ou immunosuppresseurs.

L'efficacité était évaluée par trois scores de handicap clinique et par l'IRM cérébrale ou médullaire selon le tableau clinique :

- Score de RANKIN
- Score EDSS
- Score ePOST dont l'item neurologie est individualisé
- IRM : prise de contraste

Les relais par des traitements de 2<sup>e</sup> ligne n'étaient pris en compte dans les analyses que s'ils étaient justifiés par une rechute neurologique.

#### 6. Données de suivi et gestion des perdus de vues.

Les différents profils évolutifs des patients étaient résumés en 6 stades :

- Rémission = régression complète des symptômes (RANKIN = 0, EDSS = 0, ePOST neuro = 0 et IRM = absence de prise de contraste) après au moins deux ans de traitement.
- Amélioration significative = La régression du handicap clinique était notée par la diminution de 2 points sur au moins l'un des scores cliniques.
- Amélioration = La régression du handicap clinique était notée par la diminution de 1 point sur au moins l'un des scores cliniques et sur la disparition d'une prise de contraste au gadolinium

- Stabilisation = ce profil évolutif était retenu en cas de stabilité des scores clinique et de l'IRM.
- Aggravation = la majoration de 1 point de l'un des scores de handicap clinique ou l'apparition d'une prise de contraste à l'IRM secondaire à une progression du handicap ou une poussée.
- Les formes évoluant par poussées étaient individualisées
- Décès

Les patients en rupture de suivi au CHU de Rouen étaient différenciés selon que le motif de celui-ci était connu ou non. Lors du recueil des données, les patients qui n'avaient pas assisté à la dernière consultation de suivi étaient chacun contactés par voie téléphonique. Si un patient avait déménagé lors du suivi dans une autre région, avec l'accord oral de celui-ci, les dossiers médicaux étaient importés et analysés afin de limiter l'impact des biais de sélection dans notre étude. En revanche, si le motif de perte de vue était inconnu, que le patient n'était pas joignable, en rupture de suivi médical y compris auprès du médecin traitant celui-ci était considéré comme perdu de vue pour notre étude.

## IV. ANALYSES STATISTIQUES

---

Les résultats sont présentés à l'aide de moyenne et d'écart-type pour les variables quantitatives, à l'aide d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives. Les résultats sont décrits pour la population d'étude, et pour chaque groupe.

Plusieurs analyses comparatives ont été effectuées en sous-groupes. Ainsi nous avons comparé successivement :

- Les NS possibles aux NS définies et probable,
- Les NS inaugurales (groupe 1) aux NS secondaires (groupe 2) à une sarcoïdose systémique
- Les patients selon l'âge de début de la NS (supérieur ou inférieur à 40 ans)
- Les patients selon le genre

Nous avons comparé les sous-groupes en analyses univariées à l'aide du test de Student pour les variables quantitatives, et à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> (ou test exact de Fisher) pour les variables qualitatives.

Nous n'avons pas réalisé de tests multivariés compte tenu de l'effectif.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R : A language and environment for statistical computing, R Core Team (2018), R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

## V. RESULTATS

---

45 patients ont été identifiés au CHU de Rouen (**figure 9**).

Cinq patients ont été exclus en raison de l'absence d'atteinte neurologique de leur sarcoïdose (atteinte ophtalmologique isolée)

Cinq patients ont été exclus en raison d'arguments en faveur d'un diagnostic différentiel dans l'évolution : 3 scléroses en plaques, 1 histiocytose inclassée et 1 déconditionnement à l'effort.

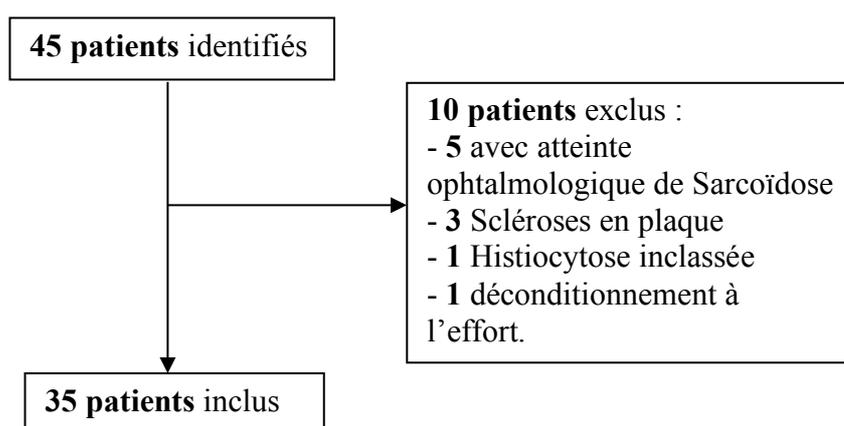
Au total, 35 patients ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 19 étaient issus du service de neurologie, 11 de médecine interne et 5 de pneumologie. Les patients du service d'ophtalmologie avaient déjà été identifiés dans les autres services.

Parmi les sujets inclus, 24 (68,6%) révélaient la maladie par une atteinte neurologique (groupe 1) et 11 (31,4%) présentaient des signes neurologiques dans l'évolution d'une sarcoïdose systémique connue (groupe 2).

Les patients ont été suivis sur une médiane de 34,5 mois (intervalle interquartile 94,7 mois)

Quatre patients (11,4%) ont été perdus de vue dont deux pour raison non connue, les deux autres ayant déménagé dans une autre région.

Aucun décès n'a été déclaré parmi les patients inclus.



***Figure 9 : Diagramme de flux***

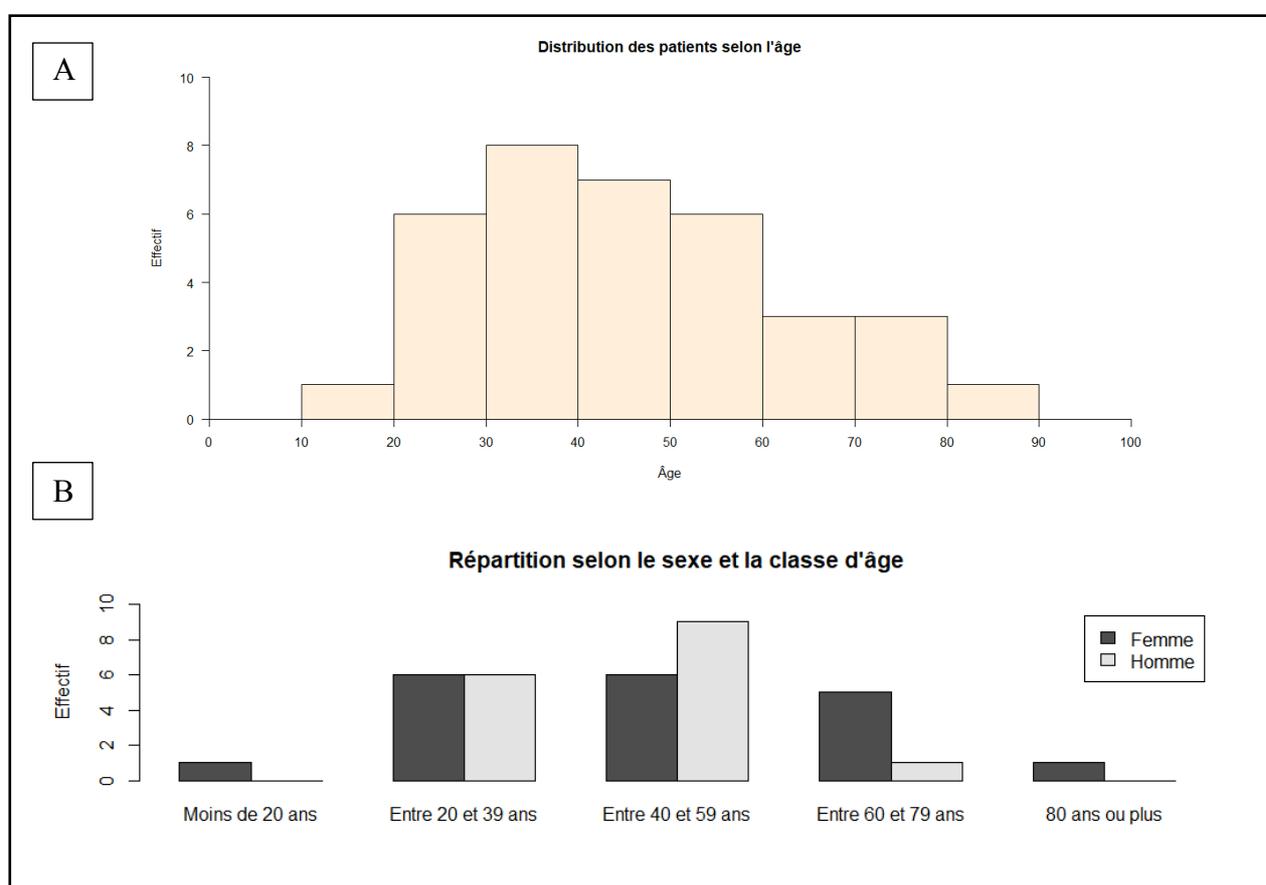
## A. Description démographique de la population

Les caractéristiques démographiques de notre population sont présentées dans le tableau ci-dessous (**tableau 8**).

L'âge médian de début de la maladie était 45,7 ans (IQR 23,3 mois). Une majorité de patient (42,9%) avait un début des symptômes entre 30 et 50 ans. Il était noté une prédominance féminine 19 (54,3%), soit un sexe ratio (femme / homme) de 1,19. Cette tendance à une prédominance féminine était notamment constatée aux âges extrêmes (**figure 10**).

La majorité des patients (74,3%) étaient d'origine européenne.

73,5 % de la population n'avait jamais fumé.



**Figure 10 : Données épidémiologiques : histogrammes représentant l'effectif de la population selon l'âge**

*A/ Histogramme représentant la répartition de la population en fonction de l'âge de début de la NS (en classe d'âge). B/ Répartition de la population en fonction du sexe et de l'âge de début de la NS*

	<i>Population totale (n=35)</i>
<b>Sexe</b>	
<i>Homme</i>	16 (45,7)
<i>Femme</i>	19 (54,3)
<b>Age (années)</b>	
<i>Inférieur à 40 ans</i>	15 (42,9)
<i>Supérieur à 40 ans</i>	20 (57,1)
<b>Ethnie</b>	
<i>Caucasienne</i>	26 (74,3)
<i>Antillaise/africaine</i>	9 (25,8)
<b>Tabac</b>	
<i>Fumeur</i>	9 (26,5)
<i>Non-fumeur</i>	25 (73,5)
<b>Antécédent de traitement par immunosuppresseur</b>	
<i>Oui</i>	4 (11,4)
<i>Non</i>	31 (88,6)
<b>Diagnostic de certitude</b>	
<i>Défini</i>	4 (11,4)
<i>Probable</i>	17 (48,6)
<i>Possible</i>	14 (40,0)
<b>NS apparemment isolée cliniquement</b>	<b>19 (54,3)</b>
<b>Argument paraclinique pour une sarcoïdose systémique</b>	<b>35 (100,0)</b>
Atteinte de 2 organes	6 (17,1)
Atteinte de 3 organes	3 (40,0)
Atteinte de 4 organes	9 (25,7)
Atteinte de 5 organes	7 (20,0)
<b>Arguments pour une atteinte neurologique (PL, IRM, ENMG)</b>	<b>33 (94,3)</b>
<b>Documentation histologique de sarcoïdose systémique</b>	<b>20 (57,1)</b>
<b>Délai début de la maladie - diagnostic</b>	
<i>Inférieur a 1 mois</i>	9 (25,7)
<i>Entre 1 et 3 mois</i>	8 (22,9)
<i>Entre 3 mois et 12 mois</i>	10 (28,6)
<i>Plus de 12 mois</i>	8 (22,9)

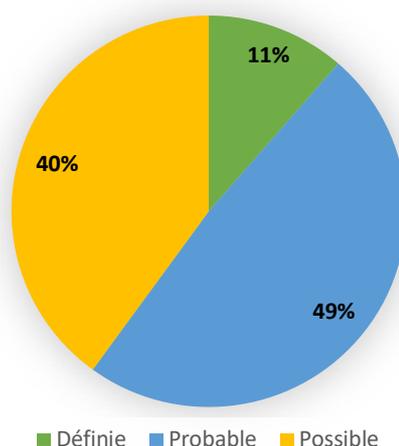
**Tableau 8 : caractéristiques démographiques de la population**

Résultats des variables qualitatives en pourcentage, des variables quantitatives en médiane ( $\pm$  écart type. PL : ponction lombaire, IRM : imagerie par résonance magnétique, ENMG : électroneuromyogramme

## B. Diagnostic de la neurosarcoïdose

### 1. Diagnostic selon les critères de la conférence de consensus 2018.

Dans notre étude, la proportion de neurosarcoïdose définie était de 4/35 (11,4%), probable 17/35 (48,6%) et possible 14/35 (40,0%) (**figure 11**).



**Figure 11 : Diagramme en secteur représentant la répartition de la population totale selon la définition de la neurosarcoïdose. (en %)**

Les patients présentant une NS possible étaient comparables à ceux présentant une NS définie ou probable concernant les éléments suivants (**tableau 9**) :

- Démographiques : Age, Sexe, Ethnie, Tabac,
- Manifestations paracliniques
- Évolution clinique

En accord avec la classification diagnostique, la prévalence des arguments en faveur d'une inflammation neurologique ou de sarcoïdose systémique avaient tendance à être moins fréquente dans le groupe NS possible.

Les patients dans le groupe NS possible semblaient avoir plus fréquemment une atteinte des NC ainsi qu'une atteinte ophtalmologique par rapport aux patients du groupe NS probable/définie.

	NS définie/probable (n = 21)	NS possible (n = 14)	p value
<b>Âge (%)</b>			0,29
≤ 40 ans	11 (52,4)	4 (28,6)	
> 40 ans	10 (47,6)	10 (71,4)	
<b>Sexe (%)</b>			0,48
Femme / Homme (ratio)	12 / 9 (1,33)	10 / 4 (2,5)	
<b>Tabagisme</b>	6 (28,6)	3 (23,1)	0,71
<b>Ethnie (%)</b>			0,26
Caucasienne	14 (66,7)	12 (85,7)	
Antillaise/Africaine	7 (33,3)	2 (14,3)	
<b>Délai moyen signes neurologiques / diagnostic, en mois (écart-type)</b>	10,7 (18,1)	5,8 (10,3)	
<b>NS inaugurale</b>	15 (71,4)	9 (64,3)	0,72
<b>Altération de l'état général (%)</b>	11 (52,4)	6 (42,8)	0,73
<b>Manifestations neurologiques</b>			
Atteinte méningée (%)	12 (57,1)	5 (35,7)	0,3
Atteinte parenchymateuse (%)	7 (33,3)	3 (21,4)	0,7
Atteinte médullaire (%)	5 (23,8)	2 (14,3)	0,67
Atteinte de nerfs crâniens (%)	8 (38,1)	12 (85,7)	<b>0,007</b>
Atteinte HTHP (%)	2 (9,5)	2 (14,3)	1
Atteinte du SNP (%)	2 (9,5)	2 (14,3)	1
<b>Manifestations extra-neurologiques</b>	13 (61,9)	9 (64,3)	1
Atteinte pulmonaire (%)	1 (4,8)	2 (14,3)	1
Atteinte ophtalmologique (%)	1 (4,8)	8 (57,1)	<b>0,001</b>
<b>Biologie</b>			
Lymphopénie	(n = 21)	(n = 14)	
	14 (66,7)	11(78,6)	0,7
ECA > 68 UI/L	(n = 19)	(n = 14)	
	6 (31,6)	8 (57,1)	0,15
Calcémie > 2,6 mmol/L	(n = 19)	(n = 14)	
	3 (15,8)	3 (21,4)	0,66
<b>LCR (%)</b>	(n = 11)	(n = 10)	
Anormal	10 (90,9)	8 (80,0)	0,59
<b>IRM (%)</b>	(n = 19)	(n = 13)	
Anormale	17 (89,5)	9 (69,2)	0,19
<b>Arguments atteinte neurologique</b>	21 (100,0)	12 (85,7)	0,15
<b>Documentation histologie systémique</b>	18 (85,7)	2 (14,3)	5,48
<b>Évolution clinique</b>			
Rémission	3 (14,3)	3 (21,4)	0,66
Aggravation	3 (14,3)	0 (0)	0,25
Évolution par poussées	10 (47,6)	3 (21,4)	0,16

**Tableau 9 : comparaison des neurosarcoïdoses possibles versus probable et définie selon les caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques et d'évolution.**

En comparaison aux critères diagnostics antérieurs, notamment de *Zajicek et al* en 1999 puis de *Marangoni et al* 2006, les critères diagnostics de *Stern et al* 2018 étaient plus stringents avec une majoration de 11,5% puis de 5,7% des cas de NS possible au dépend des cas de NS probable (**tableau 10**).

	<i>Zajicek 1999</i>	<i>Marangoni 2006</i>	<i>Stern 2018</i>
NS définie	4 (11,4)	4 (11,4)	4 (11,4)
NS probable	23 (65,7)	19 (54,3)	<b>17 (48,6)</b>
NS possible	<b>8 (22,8)</b>	12 (34,3)	<b>14 (40,0)</b>

**Tableau 10 : Tableau comparatif des classifications diagnostiques 1999, 2006 et 2018. Effectif (Pourcentage)**

## 2. Délai entre le début de la maladie et l'atteinte neurologique de la sarcoïdose

Le délai entre le début de la maladie et l'atteinte neurologique dans la population totale était en moyenne de 17,9 mois (écart type : 51,8 mois)

Au total, 24 (68,6%) patients étaient révélateurs de la maladie et 11 (31,4%) présentaient une NS secondaire. La majorité des atteintes neurologiques secondaires survenait dans les six premiers mois après le début de la sarcoïdose systémique avec 8/11 (72,7%) nouveaux cas soit 32/35 (91,4%). A fortiori, elles survenaient dans les trois premiers mois chez 6/11 (54,5%) nouveaux cas soit 30/35 (85,7%) patients. Trois (8,6%) patients ont déclaré une atteinte neurologique de sarcoïdose tardive, au-delà de 2 ans :

- Le premier à 3 ans du diagnostic de sarcoïdose : il s'agissait d'un patient ayant présenté à l'âge de 40,9 ans une sarcoïdose systémique ostéoarticulaire et pulmonaire certaine prouvée par biopsie ostéotendineuse et traitée par une corticothérapie systémique associée au Plaquenil. Progressivement, à environ 3 ans du diagnostic de sarcoïdose systémique, étaient apparues, sous Plaquenil, de manière insidieuse, des dysesthésies des membres inférieurs devenant douloureuses. Ces troubles sensitifs se sont intégrés dans un tableau de myélopathie plus complet avec un déficit moteur et des troubles vésico sphinctériens dont le début était difficile à préciser. Ce tableau insidieux pourrait expliquer un début des signes neurologiques rapporté au-delà des deux ans du diagnostic de sarcoïdose systémique et le retard diagnostic. La preuve de l'inflammation du SNC a été apportée par la ponction lombaire et l'IRM médullaire. Il a été successivement

traité par 6 cures d'Endoxan relayées par Méthotrexate. Son évolution a été marquée par une nouvelle poussée médullaire justifiant un relais par anti TNF (22 cures) et globalement une stabilisation clinique à 3,4 ans de suivi.

- Le deuxième à 7 ans : Patiente ayant présenté à l'âge de 71,8 ans une uvéite intermédiaire découverte à l'occasion du traitement chirurgical d'une cataracte. Il s'agissait d'une sarcoïdose ophtalmique et médiastinale certaine prouvée histologiquement par biopsie d'adénopathie médiastinale et justifiant l'introduction de corticoïdes. A l'âge de 79,3 ans, suite à une dégradation de son acuité visuelle, a été diagnostiquée une rechute neurologique par atteinte du nerf optique vue au fond d'œil. L'IRM et la PL n'avaient pas été réalisées du fait de l'âge. En l'absence de preuve d'une inflammation du SNC, la NS était alors possible. Plusieurs traitements immunosuppresseurs ont été successivement introduits (Imurel, anti TNF, Méthotrexate) mais mal tolérés puis arrêtés du fait de la stabilité clinique. A noter que la datation de l'atteinte du nerf optique était rendue difficile par les séquelles ophtalmologiques (uvéite, cataracte) associées.
- Le troisième à environ 25 ans : Patient de 51 ans présentant une sarcoïdose systémique non prouvée histologiquement avec atteinte pulmonaire, ganglionnaire et endocrinienne. Il a ensuite développé de multiples complications sous corticoïdes : pneumocystose et cryptococcose neuro méningée avec hydrocéphalie traitée par DVE. Lors de l'arrêt de la corticothérapie, en contexte de cryptococcose neuro méningée traitée efficacement (titre d'antigène dans le LCR régressif) est apparue une neurosarcoïdose possible révélée par une AEG associée à des troubles cognitifs dont la preuve d'une inflammation du SNC a été apportée par le LCR et l'IRM cérébrale. Le bilan d'extension avait retrouvé des signes d'activité de la sarcoïdose : une lymphopénie et une élévation de l'ECA. Aucun traitement immunosuppresseur n'a été introduit du fait de la dissociation radio clinique. Le patient est resté stable à 5 ans de suivi.

### 3. Délai au diagnostic de l'atteinte neurologique de la sarcoïdose

Le délai diagnostique médian de la sarcoïdose dans la population totale était de 4 mois (écart type : 15,5 mois). La majorité de nos patients était diagnostiquée dans l'année suivant les premiers signes neurologiques dont environ 9 (25,7%) avant 1 mois, 8 (22,9%) entre 1 et 3 mois et 10 (28,6%) entre 3 et 12 mois.

### 4. Modalités du diagnostic de sarcoïdose

Le diagnostic de neurosarcoïdose définie était, par définition, posé lorsque le tableau neurologique était compatible avec l'existence d'une documentation d'une inflammation du SNC et la mise en évidence d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse sur l'analyse histologique d'un tissu du système nerveux.

D'après les recommandations d'expert de 2018, les patients présentant une NS définie étaient classés en :

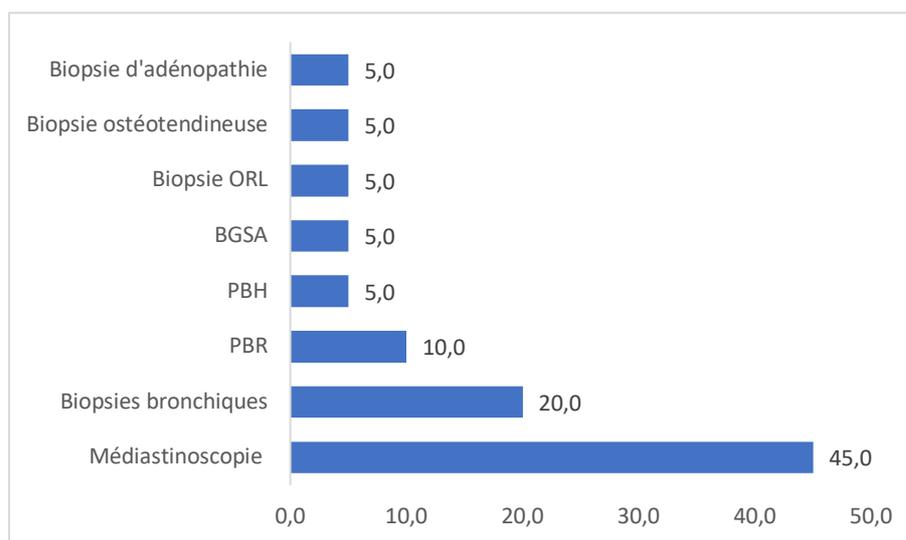
- Type a : présence d'une documentation histologique de l'atteinte systémique : 1 (2,8%)
  - o Une patiente présentant un tableau d'hydrocéphalie tri ventriculaire par sténose de l'aqueduc de Sylvius traitée par ventriculostomie avec biopsie cérébro-méningée positive.
  
- Type b : absence de documentation histologique d'atteinte systémique (NS isolée) : 3 (8,6%)
  - o Une patiente asymptomatique avec découverte d'une masse frontale droite sur une IRM cérébrale de contrôle pour un adénome à prolactine traité
  - o Une patiente présentant une atteinte des nerfs crâniens V2 et VI dont une masse centrée sur le nerf V2 a été biopsié.
  - o Une patiente traitée par interféron pour une hépatite chronique C et développant une polyneuropathie axonale longueur dépendante justifiant la réalisation d'une biopsie neuromusculaire.

Le diagnostic de neurosarcoïdose probable dans la population était porté, par définition, par l'apport d'une documentation histologique de la présence de granulomes systémiques avec un tableau neurologique compatible. Le plus souvent, la présence de granulomes était identifiée

grâce à une médiastinoscopie avec biopsie d'adénopathie médiastinale 8/17 (47,0%).

Parmi l'ensemble des 20/35 (57,1%) patients ayant obtenu une preuve histologique de sarcoïdose systémique (**figure 13**), indépendamment de la classification diagnostique définie / probable / possible de chaque patient :

- C'est la médiastinoscopie pour biopsie d'adénopathie médiastinale qui a apporté le plus fréquemment la documentation d'une granulomatose systémique au diagnostic. Elle était systématiquement orientée par la TDM thoracique et ses résultats étaient positifs dans 100% des cas. Elle permettait d'apporter des arguments histologiques chez 9/20 (45,0%) des patients avec une sarcoïdose systémique prouvée soit 9/35 (25,7%) des patients de notre cohorte. Une confirmation de la présence d'adénopathies médiastinales métaboliquement actives avait été attendue avant la chirurgie pour deux des neuf patients candidats à la médiastinoscopie augmentant le délai de réalisation de celle-ci.
- Les autres modalités permettant de poser avec certitude le diagnostic de sarcoïdose systémique sont résumées dans l'histogramme suivant (**figure 12**). Nous pouvons souligner la prévalence des biopsies bronchiques positives 4/20 (20,0%) parmi l'ensemble des patients à sarcoïdose systémique prouvée soit 4/35 (11,4%) de la cohorte.



**Figure 12 : Histogramme représentant dans la population totale, la répartition des n=20 patients ayant eu une preuve histologique de sarcoïdoses systémiques au diagnostic initial.**

Résultats rendus en % sur les 20 patients ayant bénéficié d'une histologie systémique positive. Seul le premier examen dans le temps ayant prouvé la présence d'un GEGC pour chaque patient était retenu pour ce graphique. PBH : Ponction Biopsie Hépatique, BGSA : Biopsie de glande salivaire accessoire, Ponction Biopsie Rénale

### C. Caractéristiques cliniques

Dans notre étude, la présentation neurologique de la sarcoïdose était très polymorphe. Retenons par ordre de fréquence décroissante :

- L'atteinte méningée chez 17 (48,6%) patients dont les céphalées (100%), les troubles cognitifs (11,8%) et les troubles psychiatriques (11,8%).
  - o Tous avaient des céphalées dont 94,1% étaient sensibles aux antalgiques de pallier I. Le seul patient qui n'avait pas répondu aux antalgiques de pallier I présentait une NS définie avec hydrocéphalie chronique par sténose de l'aqueduc du Sylvius.
  - o Deux patients de 38 et 54 ans présentaient des troubles cognitifs acquis. Tous deux avaient une dépression dont un traitée par psychotrope. Ils ont tous les deux présenté des tests neuropsychologiques retrouvant des troubles mnésiques (difficultés d'encodage et de récupération).
  
- L'atteinte des NC chez 20 (57,1%) patients : le principal NC atteint dans notre population était la VIIe 10/35 (28,6%) puis IIe 9/35 (25,7%) puis VIIIe 4/35 (11,4%). On notait aussi la prévalence des atteintes multiples des NC 6/35 (17,1%)

En particulier, l'atteinte des nerfs optiques était rarement inaugurale (3 patients soit 33,3%) et souvent associée à une atteinte ophtalmologique (6 patients soit 66,7%). Les patients avec atteinte des NO étaient souvent symptomatiques (7 patients soit 77,8%), souvent bilatérale (55,5%), avec une baisse d'acuité visuelle dont 5 (55,5%) était sévère avec une acuité visuelle < 3/10. L'atteinte était systématiquement progressive et prolongée plus de 3 semaines. Aucun patient ne présentait de douleur. Six patients parmi eux avaient eu une évaluation de leur champ visuel, il était systématiquement altéré.

- Atteinte parenchymateuse présente chez 10 (28,6%) patients dont :
  - o La présence non spécifique d'épilepsie 3/35 (8,6%), de troubles de la vigilance initiaux hors comitialité 1/35 (2,8%), de déficit sensitif 2/35 (5,7%), moteur 1/35 (2,8%) ou d'une ataxie cérébelleuse 2/35 (5,7%).
  - o Trois patients présentaient des crises d'épilepsies inaugurales :
    - Deux crises focales (sans généralisation secondaire) lésionnelles dans le cadre de NS probable.

- Une crise généralisée d'emblée provoquée en contexte d'hypercalcémie associée à un bilan (IRM et PL) anormal. Le diagnostic de NS possible avait été posé en accord avec une RCP de médecine interne du fait de l'absence de preuve systémique de sarcoïdose malgré une atteinte de 5 organes.
  - L'atteinte hypothalamo-hypophysaire retrouvée chez 4 patients (11,4%) dont le syndrome polyuro polydipsique, la dysfonction érectile et la perte de libido.
  - L'atteinte médullaire chez 7 patients (20,0%). Les myélites étaient souvent associées à des douleurs (50,0%) et à des troubles vésico sphinctériens (66,7%).

Les atteintes du SNP 4 (11,4%) et musculaire (pseudo-myopathique) 1 (2,9%) étaient plus rares.

Les atteintes neurologiques étaient fréquemment isolées cliniquement au diagnostic 19/35 (37,1% des cas). Cependant, l'ensemble de nos patients présentait une atteinte d'au moins deux organes au diagnostic après réalisation du bilan à la recherche d'une atteinte systémique. Aucun patient n'avait d'atteinte neurologique strictement isolée même si 3 (8,6%) NS définie répondaient à cette définition (type b).

Autrement dit, les atteintes extra neurologiques étaient présentes au diagnostic chez l'ensemble de nos patients et symptomatiques chez 16 (45,7%) d'entre eux. Les atteintes extra neurologiques les plus fréquentes étaient médiastino-pulmonaires chez 32 (91,4%) patients. Globalement, 12 patients (34,3%) avaient une atteinte ophtalmologique et 9 d'entre eux (75,0%) étaient symptomatiques soit 9/35 patients (25,7%) de la cohorte.

Les symptômes neurologiques et extra neurologiques sont présentés dans le tableau ci-dessous (**tableau 11**)

	<i>Population (n=35)</i>
<b>Altération de l'état général (%)</b>	17 (48,6)
<b>Manifestations neurologiques (%)</b>	
<i>Atteinte du système nerveux central</i>	<b>32 (91,4)</b>
<i>Atteinte méningée</i>	17 (48,6)
<i>Atteinte parenchymateuse cérébrale</i>	10 (28,6)
<i>Atteinte médullaire</i>	7 (20,0)
<i>Atteinte des nerfs crâniens</i>	<b>20 (57,1)</b>
<i>Atteinte hypothalamo-hypophysaire</i>	4 (11,4)
<i>Atteinte du système nerveux périphérique</i>	4 (11,4)
<i>Atteinte musculaire</i>	2 (5,7)
<b>Manifestations extra-neurologique (%)</b>	
<i>Atteinte pulmonaire</i>	<b>26 (74,3)</b>
<i>Symptomatique</i>	5 (14,3%)
<i>Atteinte ganglionnaire, hépatosplénique</i>	<b>31 (85,7%)</b>
<i>Symptomatique</i>	7 (20,0%)
<i>Atteinte ophtalmologique</i>	<b>12 (34,3)</b>
<i>Symptomatique</i>	9 (25,7%)
<i>Atteinte des glandes salivaires</i>	5 (8,6%)
<i>Symptomatique</i>	1 (2,8%)
<i>Atteinte rhumatologique</i>	6 (17,1)
<i>Symptomatique</i>	3 (8,6%)
<i>Atteinte cutanée</i>	1 (2,8%)
<i>Atteinte cardiaque</i>	1 (2,8%)
<i>Symptomatique</i>	0 (0)
<i>Atteinte néphrologique</i>	2 (5,7%)
<b>Évaluation du handicap au diagnostic</b>	
<i>RANKIN</i>	
0 à 1	21 (60,0)
2 à 3	14 (40,0)
<i>EDSS</i>	
0 à 3	26 (74,3)
3 à 6	9 (25,7)
<i>EPOST neurologique</i>	
0 à 3	27 (79,4)
4 à 6	7 (20,6)

**Tableau 11 : Caractéristiques cliniques**

## D. Caractéristiques paracliniques

### I. Caractéristiques biologiques

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées étaient par ordre de fréquence décroissante :

- Anergie tuberculique à l'IDR (87,5%)
- Lymphopénie (71,4%)
- Élévation de la B2 microglobuline (62,5%)
- Élévation de l'angiotensine convertase circulante (42,0%). Parmi ceux dont l'ECA n'était pas augmentée, un patient (5,3%) était sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Anomalie du bilan endocrinien (axe hypothalamo-hypophysaire) (40,0%)
- Présence de stigmates d'auto immunité (24,0%) dont 3 (50,0%) anticorps anti-nucléaires positifs à titre significatif, 2 (66,7%) cryoglobulines positives polyclonales de type III (en contexte d'hépatite chronique C associée dans un cas)
- Hypergammaglobulinémie polyclonale (18,5%). Parmi l'ensemble des patients n'ayant pas d'hypergammaglobulinémie, 5 (22,7%) étaient déjà sous une corticothérapie.

Concernant l'intradermo réaction à la recherche d'une anergie tuberculique : en s'abstenant des deux IDR (14,3%) réalisées sous corticoïdes, nous pouvions remarquer l'absence d'association entre l'anergie tuberculique et la lymphopénie ( $p = 1$ ). (**tableau 12**)

	Anergie tuberculique	Absence d'anergie tuberculique
Présence d'une lymphopénie	7 (58,3)	2 (100)
Absence de lymphopénie	5 (41,7)	0 (0)

**Tableau 12 : Comparaison des effectifs de patients présentant une anergie tuberculique en fonction de la présence ou non d'une lymphopénie : Effectif (%)**

## 2. Analyse du liquide cébrospinal (tableau 13)

Vingt et un (60,0%) patients avaient bénéficié d'une ponction lombaire pour analyse du LCR.

Les motifs de non réalisation étaient :

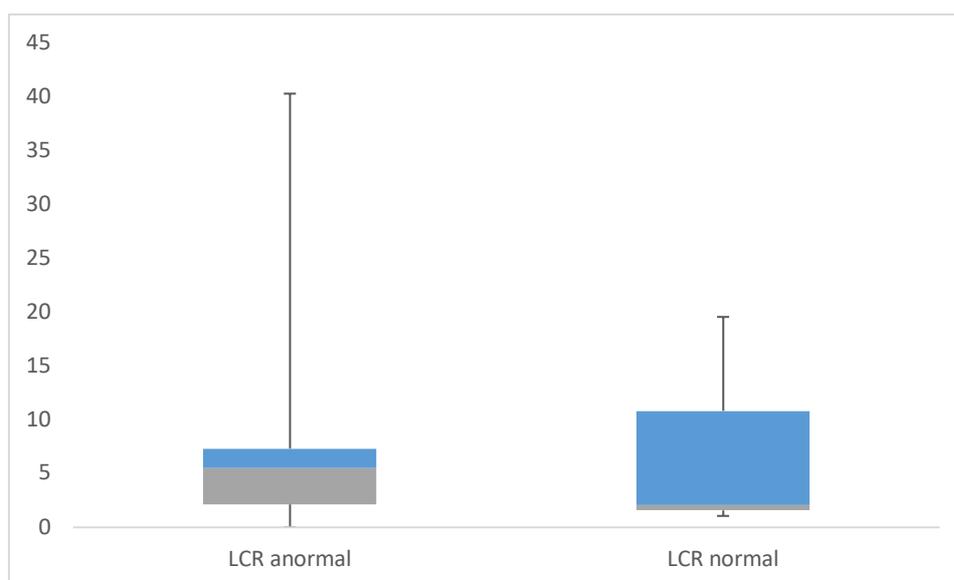
- L'absence supposée d'indication à la ponction lombaire du fait de :
  - o La documentation d'une sarcoïdose atteignant le SNC (7,1%) ou SNP (7,1%)
  - o La présence d'une inflammation du SNC en association à une sarcoïdose systémique certaine : NS probable (50,0%)
- La présence d'une contre-indication à la PL chez un patient (7,1%) : masse cérébrale rattachée à une NS définie prouvée par l'analyse histologique de la masse traitée chirurgicalement.
- Un échec de réalisation de la PL (7,1%)
- Un refus du patient (7,1%)

Le LCR retrouvait typiquement une pléiocytose lymphocytaire (47,6%), hyperproteinorrhachie (71,4%), hypoglycorrachie 28,6%. L'index gamma était augmenté dans 22,2% des cas et la présence de bandes oligo clonales spécifiques du LCR était retrouvée dans 38,5% des cas. Un dosage de l'ECA avait été réalisé chez 6 patients (28,6%). Celui-ci était augmenté à plus de 25 UI/L pour 3 (50,0%) d'entre eux.

La pléiocytose lymphocytaire était en moyenne composée de 36,2 éléments / mm<sup>3</sup> avec des valeurs variant de 6 à 103/mm<sup>3</sup>. 4/21 (19,0%) des patients ayant eu une PL présentaient une cellularité supérieure à 50/mm<sup>3</sup>. Si les délais de réalisation de la ponction lombaire à partir du premier évènement neurologique étaient similaires entre les patients ayant une cellularité supérieure à 50/mm<sup>3</sup> et ceux pour lesquels celle-ci est inférieure, nous pouvions noter que 4/19 (21,0%) parmi ces derniers étaient déjà sous corticoïdes au moment du geste. Il n'y avait pas de différence significative selon les critères démographiques, cliniques, morphologiques et d'évolution entre ces patients. La présence d'une cellularité > 5/mm<sup>3</sup> avait tendance à être associée à la présence d'une hypoglycorrachie (p = 0,06). L'hypoglycorrachie semblait plus fréquente chez les patients évoluant par poussée bien que la différence ne soit pas significative (67,0% versus 27,0% avec p = 0,14). L'hypoglycorrachie n'était pas associée au pronostic des patients. Il n'y avait notamment pas plus de patient présentant une majoration de leur handicap en cas d'hypoglycorrachie (17,0% versus 13,0% avec p = 1,0).

Nous pouvons noter que 4 (19,0%) patients étaient déjà sous traitement par corticoïdes au moment de la réalisation de la ponction lombaire. Parmi eux, 50% avaient un LCR normal dont un patient NS probable avec une atteinte des NC une IRM montrant des signes d'activité avec prises de contraste leptoméningée. Le deuxième patient présentait une NS possible avec cliniquement une atteinte parenchymateuse à type d'ataxie cérébelleuse et une IRM cérébrale avant introduction du traitement et médullaire après traitement, toute deux normales. Par ailleurs, nous pouvons noter que les deux patients à LCR anormal sous corticoïdes avaient une cellularité normale < 5 éléments /mm<sup>3</sup>.

La comparaison des LCR normaux et anormaux ne retrouvait pas de différence significative en termes de délais de réalisation de la ponction lombaire (**figure 13**). Toutefois, nous pouvons noter une tendance à la réalisation plus précoce de la PL chez les patients pour laquelle elle est normale (médiane de 2,1 mois après le premier signe neurologique versus 5,5 mois pour les patients pour lesquels le LCR est anormal).



**Figure 13 : Boxplot représentant les délais de réalisation de la ponction lombaire selon ses résultats normaux ou anormaux** (variables quantitatives en mois exprimées en quartiles)

Parmi les patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire, 3 (14,3%) avaient un LCR normal. Ces trois patients avaient tous eu une analyse complète de leur LCR sauf deux pour lesquels la recherche de bandes oligoclonales n'avait pas été effectuée.

Pour mémoire,

- Une patiente de 21 ans ayant présenté une NS possible révélatrice d'une sarcoïdose systémique certaine avec atteinte de 4 organes. L'atteinte neurologique inaugurale associait des céphalées, une ataxie cérébelleuse ainsi qu'une atteinte de multiples NC (V, VII et VIII) dont la preuve de l'origine inflammatoire centrale n'était pas corroborée par l'IRM cérébrale et médullaire ni par l'analyse du LCR réalisée 2 mois après le début des symptômes. Une corticothérapie prolongée a été introduite puis des immunosuppresseurs en raison de poussées systémiques.
  
- Une patiente de 39 ans ayant présenté une NS possible inaugurale d'une sarcoïdose systémique avec atteinte de 2 organes. Il s'agissait d'un syndrome de la fente sphénoïdale avec une atteinte de multiples NC (III, IV, V1, VI) dont la preuve d'une inflammation du SNC était apportée par l'IRM cérébrale. Il n'y avait pas de preuve d'une granulomatose systémique. L'évolution a été spontanément favorable.
  
- Un patient de 41 ans a été inclus dans l'étude pour une NS probable avec preuve IRM de l'inflammation du SNC sur un terrain de sarcoïdose pulmonaire connue et prouvée histologiquement. Il avait développé progressivement un hoquet réfractaire avec atteinte de l'area postrema à l'IRM cérébrale non visualisée sur la première imagerie. Du fait de sa présentation initiale atypique et lente, la ponction lombaire a été réalisée un an après le début des symptômes. Son évolution avait été favorable sous corticoïdes puis anti TNF alpha.

	<i>Population (n = 35)</i>
<i>Anergie à l'IDR</i>	(n = 16) <b>14 (87,5)</b>
<i>Lymphopénie</i>	(n = 35) <b>25 (71,4)</b>
<i>Syndrome inflammatoire (CRP&gt;30 mg/l)</i>	(n = 35) 2 (5,7)
<i>Hypergammaglobulinémie poly clonale</i>	(n = 27) 5 (18,5)
<i>CPK</i>	(n = 17) 2 (11,8)
<i>Calcémie &gt; 2,6 mm</i>	(n = 32) 6 (17,6)
<i>Calciurie &gt; 7 mm/24h</i>	(n = 9) 2 (22,2)
<i>Cytolyse hépatique &gt; 2N</i>	(n = 34) 2 (5,9)
<i>Insuffisance rénale Cl &lt; 60 mL/min</i>	(n = 35) 2 (5,7)
<i>ECA &gt; 68 UI/L</i>	(n = 33) <b>14 (42,4)</b>
<i>B2 microglobuline &gt; 1,8 mg/L</i>	(n = 8) 5 (62,5)
<i>Bilan immunologique</i>	(n = 23) 6 (24,0)
<i>Bilan endocrinien</i>	(n = 35) 14 (40,0)
<b>LCR</b>	
<i>Anormal</i>	(n = 21) <b>18 (85,7)</b>
<i>Cellularité &gt; 5 mm<sup>3</sup></i>	(n = 21) <b>10 (47,6)</b>
<i>Protéinorrhachie &gt; 0,45 g/L</i>	(n=21) <b>15 (71,4)</b>
<i>Glycorrachie &lt; 0,4 g/L</i>	(n = 21) 6 (28,6)
<i>Index gamma &gt; 0,7</i>	(n = 18) 4 (22,2)
<i>BOC</i>	(n = 14) <b>5 (38,5)</b>

**Tableau 13 : caractéristiques biologiques**

*IDR : Intra Dermo Réaction à la tuberculine, CRP = C Réactive protéine, CPK = Créatine Phospho Kinase, LCR = liquide céphalo rachidien, BOC = Bandes Oligo Clonales.*

### 3. Caractéristiques radiologiques (tableau 14, 15)

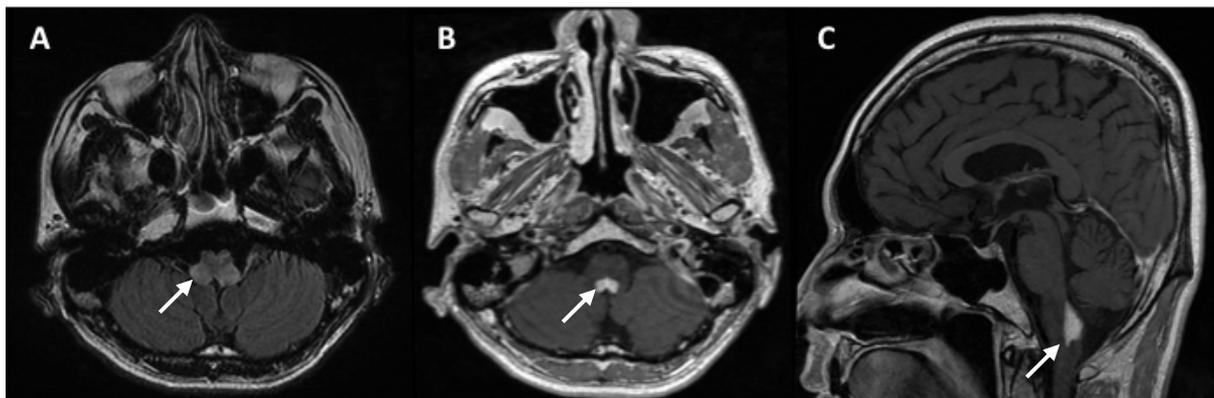
L'IRM cérébrale était disponible pour 32 des 35 (91,4%) patients. Parmi l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une exploration morphologique du SNC, celle-ci était partielle (IRM cérébrale ou médullaire) chez 26 (76,5%) patients.

Les trois patients (8,6%) qui n'avaient pas eu d'IRM cérébrale étaient caractérisés par :

- Le premier patient, âgé de 30 ans, présentait une neurosarcoïdose probable révélatrice d'une sarcoïdose multi systémique prouvée par biopsie d'adénopathie médiastinale. L'atteinte neurologique consistait en une myélite aiguë transverse extensive prouvée par l'IRM médullaire. L'imagerie cérébrale ainsi que la ponction lombaire n'avaient donc pas été effectuées. Plusieurs traitements immunosuppresseurs (Méthotrexate puis Infiximab) ont permis une stabilisation clinique à 12 ans de suivi.
- Le deuxième patient, qui, à l'âge de 63 ans et sous interféron pour une hépatite chronique C, développait une polyneuropathie axonale longueur dépendante justifiant la réalisation d'une biopsie neuromusculaire. Il s'agissait d'une neurosarcoïdose certaine avec atteinte du SNP et révélatrice d'une sarcoïdose multi systémique et traitée par une corticothérapie seule pendant 2 ans permettant une amélioration clinique à 10 ans de suivi.
- Le troisième patient à l'âge de 26 ans a présenté une atteinte de NC V2 et VI dont une masse centrée sur le nerf V2 a été biopsiée révélant une neurosarcoïdose certaine multi systémique. traitée par une corticothérapie associée au Plaquénil. Il était discuté un relais par anti TNF au moment de la rédaction de ce manuscrit en raison d'une corticodépendance en dépit de l'amélioration clinique à 9 ans de suivi.

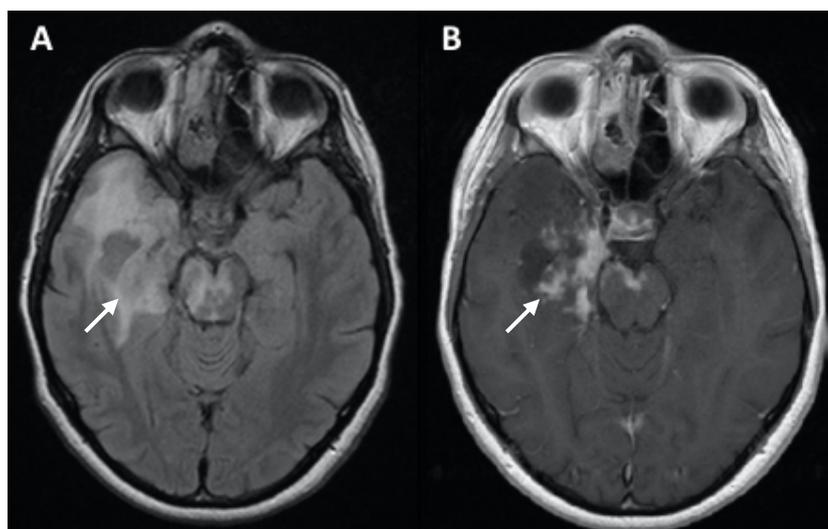
L'IRM cérébrale était anormale chez 26 (81,2%) patients. Elle retrouvait la présence d'une inflammation diffuse caractérisée par des hypersignaux de substance blanche chez 26 (81,2%) patients et /ou une inflammation focale caractérisée par des prises de contraste au gadolinium chez 22 (84,6%) patients. L'inflammation était le plus souvent plurifocale dans 19 (73,1%) cas.

Les hypersignaux de substance blanche étaient le plus souvent sus tentoriels chez 19 (73,1%) patients de topographie périventriculaire 13 (72,2%), cortico sous corticale 10 (58,8%) ou de substance blanche profonde 7 (38,9%). Parmi les atteintes périventriculaires, retenons dans cet ordre les topographies préférentielles : ventricules latéraux (90%), 3<sup>e</sup> ventricule (30%), 4<sup>e</sup> ventricule (10%) (**figure 14**). Les hypersignaux étaient moins fréquemment localisés en sous tentoriel 3 (11,5%) dont 2 (66,7%) au niveau du tronc cérébral et 3 (100%) au niveau des pédoncules cérébelleux.

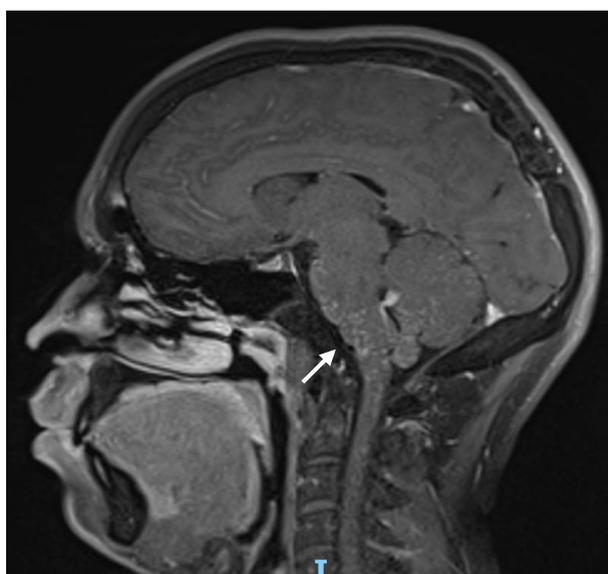


***Figure 14 : Patient présentant une neurosarcoïdose révélatrice avec cliniquement un hoquet réfractère.*** Son IRM cérébrale montrait la présence d'un hypersignal T2 FLAIR (A), avec prise de contraste au gadolinium en coupe axiale (B) et sagittale (C) d'une zone bastion de la neurosarcoïdose, au pourtour du 4<sup>e</sup> ventricule, plus précisément au niveau de l'aréa postréma (flèche blanche).

Les lésions inflammatoires focales incluait des prises de contraste essentiellement méningées. Les prises de contrastes étaient plus souvent leptoméningées que pachyméningées : 12 (54,5%) versus 8 (36,4%) cas. Elles étaient rarement associées (17%) L'inflammation focale était parfois caractérisée par une prise de contraste des NC chez 12 (57,1%) ou intra parenchymateuse chez 7 (33,3%) patients. (**figure 15, 16**).



**Figure 15 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale montrant la présence d'une lésion infiltrante** temporale droite et des pédoncules cérébraux en T2 FLAIR (A) avec prise de contraste leptoméningée nodulaire confluyente péri mésencéphalique et de la face interne du lobe temporal avec un caractère infiltrant (flèches blanches).

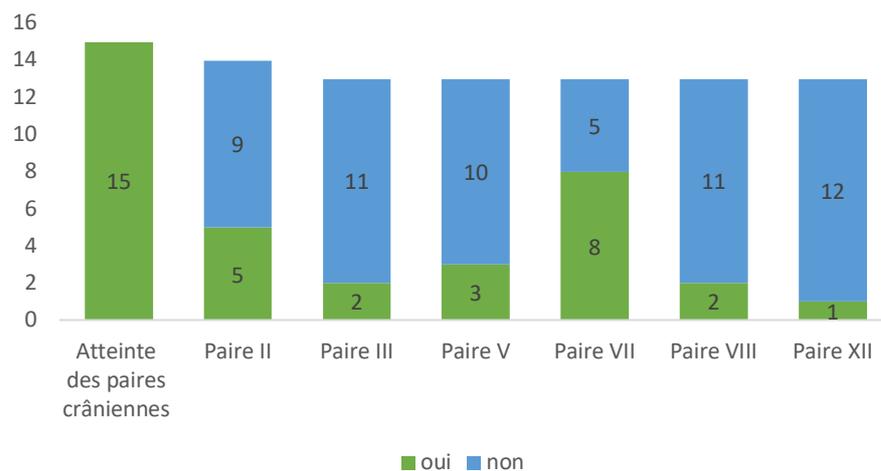


**Figure 16 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale avec injection de gadolinium en coupe sagittale montrant des prises de contraste léptoméningées micronodulaire prédominante à la base du crâne.** (flèche blanche)

Les NC étaient anormaux chez 15 (57,7%) patients. Les NC pathologiques les plus souvent rencontrés étaient par ordre décroissant : le nerf VII chez 8 patients (61,5%), l'association de plusieurs PC (47,0%) puis le nerf optique chez 6 (40,0%) d'entre eux dont un associé à une atteinte chiasmatique. Elles étaient remarquables par un élargissement du nerf chez 3 (21,4%), un hyper signal T2 chez 6 (42,9%), ou une prise de contraste pour 12 (80,0%) avec extension leptoméningée en regard chez 8 (57,1%) patients (**figure 17, 18**).

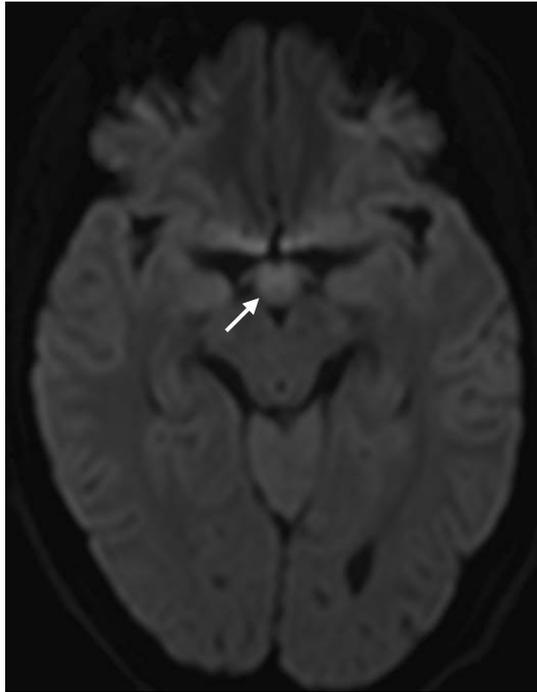


**Figure 17 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale séquence avec injection de gadolinium montrant la présence d'une prise de contraste leptoméningée bilatérale du nerf VII (flèches blanches)**



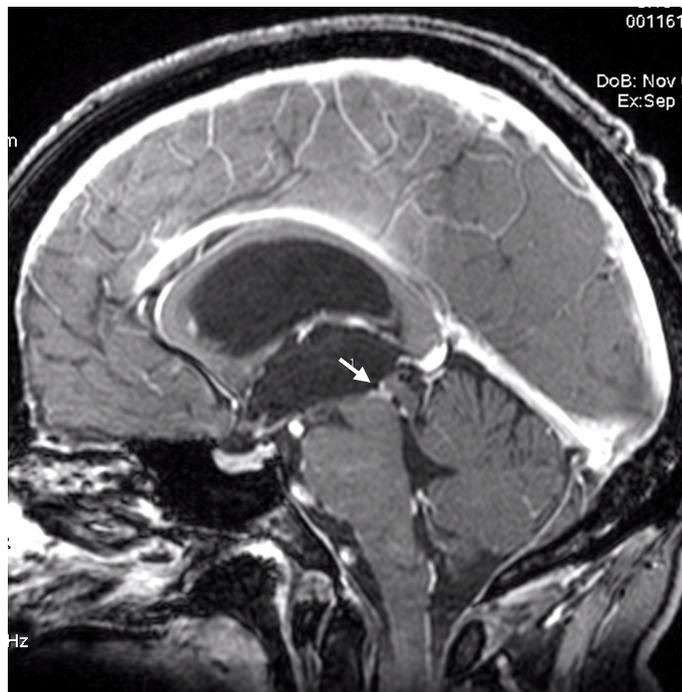
**Figure 18 : Histogramme empilé représentant dans la population totale, la répartition des n=15 patients ayant une atteinte en imagerie par résonance magnétique des nerfs crâniens (effectif).**

L'IRM cérébrale retrouvait une atteinte hypothalamo hypophysaire chez 9 (25,7%) des patients via un élargissement de la tige pituitaire chez 7 (77,8%), hypoT1 6 (85,7%), un hyperT2 5 (83,3%) ou une prise de contraste chez 8 (88,9%) d'entre eux (**figure 19**).



**Figure 19 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale séquence T2 FLAIR coupe transversale montrant la présence d'une atteinte hypothalamique en hypersignal (flèche blanche).**

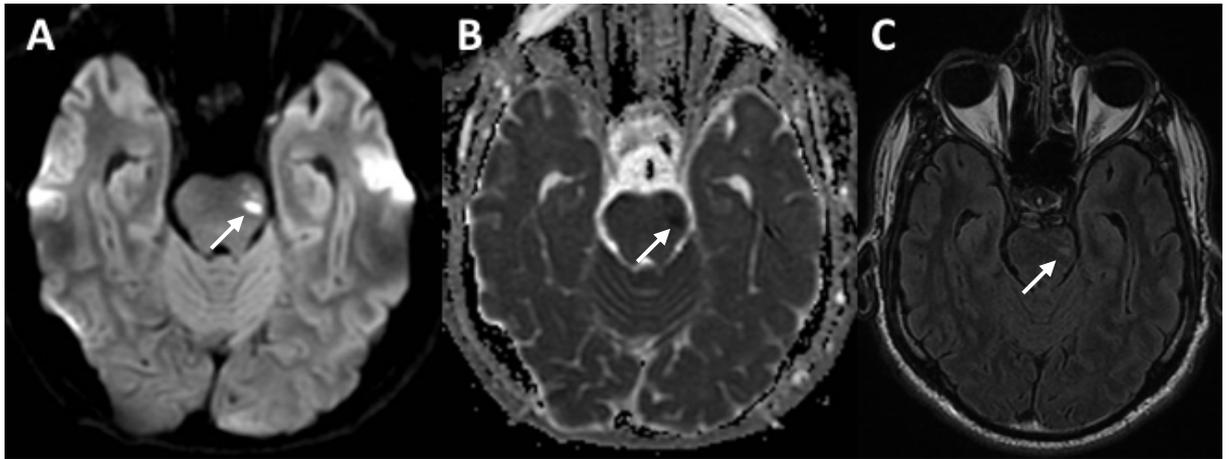
Une hydrocéphalie était retrouvée chez 2 (8,9%) patients, dont une non communicante par sténose de l'aqueduc de Sylvius (**figure 20**).



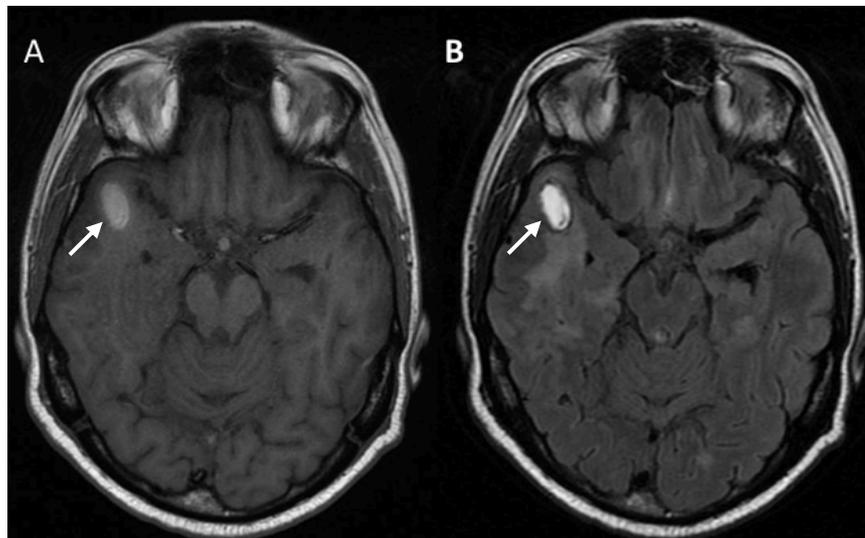
**Figure 20 : hydrocéphalie triventriculaire par sténose de l'aqueduc de Sylvius. Il existe une prise de contraste leptoméningée au niveau de l'aqueduc de sylvius (flèche blanche)**

L'IRM cérébrale retrouvait des lésions vasculaires chez 2 patients (7,7%) dont un infarctus et un hématorne intra parenchymateux spontané.

- Le premier patient était âgé de 43 ans sans facteur de risque vasculaire, ni antécédent familial connu (**figure 21**). Il était suivi pour une sarcoïdose systémique médiastino pulmonaire symptomatique certaine, prouvée histologiquement par biopsie d'adénopathie médiastinale, non traitée. Il a présenté, 18 mois plus tard, une atteinte neurologique probable dont la preuve de l'inflammation était apportée par l'IRM cérébrale et l'analyse du LCR. L'atteinte neurologique était caractérisée par des céphalées initiales soulagées par des antalgiques de palier I et une altération de l'état général. Puis, 6 mois après, il a présenté un infarctus protubérantiel par occlusion de l'artère protubérantielle latérale secondaire à une micro angiopathie dont l'origine inflammatoire était soutenue par la présence d'une lymphopénie, d'une méningite lymphocytaire avec hyperproteinorrhachie et hypoglycorrachie ainsi que la présence d'hypersignaux de substance blanche périventriculaire et d'une prise de contraste leptoméningée en IRM cérébrale. Un traitement par corticothérapie générale associée à une anti agrégation plaquettaire a été introduit. Le patient a récupéré de son déficit neurologique et n'a pas présenté de rechute sous traitement à 4 mois de suivi.
- Le deuxième patient âgé de 35 ans, aux antécédents de tabagisme actif, était suivi pour une neurosarcoïdose probable (**figure 22**). L'atteinte neurologique associant un syndrome cérébelleux, des myalgies et une dysfonction érectile était révélatrice d'une sarcoïdose systémique avec atteinte médiastino pulmonaire prouvée par l'histologie d'une biopsie d'adénopathie médiastinale. La preuve de l'inflammation neurologique était apportée par la ponction lombaire (méningite lymphocytaire avec hyperproteinorrhachie et hypoglycorrachie associé à la présence de bandes oligoclonales) et l'IRM cérébrale (hypersignaux de substance blanche, prise de contraste leptoméningées et des NC III et VII, atteinte hypothalamo hypophysaire). Puis, 11 mois après l'introduction de la corticothérapie, une majoration de l'ataxie cérébelleuse a induit la découverte fortuite d'un hématorne spontané temporal droit motivant la majoration de la posologie de la corticothérapie systémique puis l'ajout de Méthotrexate. Dans l'évolution, le Méthotrexate a été arrêté du fait de l'apparition d'une pneumopathie interstitielle diffuse puis le patient a été perdu de vue malgré la réapparition d'une activité IRM de la sarcoïdose avec prises de contraste intraparenchymateuses.



**Figure 21 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale montrant un infarctus récent pontique latéral gauche en hypersignal diffusion (A), restriction d'ADC (B) et hypersignal T2 FLAIR chez un patient suivi pour une sarcoïdose pulmonaire (flèches blanches).**



**Figure 22 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale montrant la présence d'un hématome spontané semi récent datant de plus de 3 jours de topographie temporo polaire droit sous cortical, en hypersignal T1 (A) avec un liseré périphérique en hyposignal T2 FLAIR (B) (flèches blanches).**

Parmi les 32 patients ayant eu une IRM cérébrale, 19 (59,4%) ont eu également une exploration du LCR. Seuls 4 (12,5%) patients ont eu la ponction lombaire dans le mois précédant la réalisation de l'IRM cérébrale dont deux (6,2%) pour lesquels on retrouvait une prise de contraste lepto- ou pachyméningée.

Seuls 6 (17,1%) patients avaient une IRM cérébrale normale. Parmi eux, quatre (66,7%) avaient également bénéficié d'une IRM médullaire dont une (25,0%) normale. De même, cinq parmi eux (83,3%) avaient bénéficié d'une analyse du LCR dont un (20,0%) était normal. Au total, quatre (66,7%) de ces patients avaient au moins une preuve de l'inflammation du SNC ou SNP par au moins un examen parmi : LCR, IRM cérébrale ou médullaire, ENMG. Un patient (16,7%) n'avait aucune preuve d'inflammation du système nerveux sur l'ensemble de ces examens. Le dernier patient (16,7%) n'avait bénéficié d'aucun examen complémentaire. Nous avons jugé pertinent de rappeler le cas de ces deux derniers patients :

- La première patiente était âgée de 21 ans au diagnostic et présentait une neurosarcoïdose possible avec atteinte neurologique inaugurale associant des céphalées, une ataxie cérébelleuse ainsi qu'une atteinte de multiples NC (V, VII et VIII) dont la preuve de l'origine inflammatoire centrale n'était pas corroborée par l'IRM cérébrale ou médullaire, ni par l'analyse du LCR. Le bilan biologique montrait une lymphopénie isolée. Il a été mis en évidence une sarcoïdose systémique avec atteintes pulmonaire, cutanée et digestive, toutes trois confirmées par l'histologie, puis rhumatologique. Les manifestations neurologiques ont évolué favorablement sous corticothérapie prolongée pendant 10 ans, arrêtée à l'occasion d'une grossesse avec reprise évolutive de la maladie systémique justifiant l'introduction de multiples traitements immunosuppresseurs successivement Méthotrexate, Plaquénil puis Anti TNF alpha en raison de l'atteinte rhumatologique sévère.
- Le deuxième patient a débuté sa maladie à l'âge de 71 ans. Il s'agissait d'une sarcoïdose systémique certaine prouvée par une biopsie d'adénopathie médiastinale avec atteinte neurologique possible du fait de l'absence de preuve d'une inflammation neurologique. Pour mémoire, sa maladie débutait par une uvéite intermédiaire découverte à l'occasion du traitement chirurgical d'une cataracte et dont le bilan avait mis en évidence une adénopathie médiastinale ayant fait l'objet d'une médiastinoscopie et d'un traitement par corticoïdes. Ce n'est que deux années après que le patient a présenté une névrite optique justifiant l'introduction de multiples immunosuppresseurs. Les examens complémentaires n'avaient pas été réalisés du fait du terrain et du refus de la patiente quant aux examens invasifs. Tous les traitements ont été arrêtés pour intolérance puis une abstention thérapeutique compte tenu de la stabilité du patient et de son âge.

L'IRM médullaire avait été réalisée chez 10/35 (28,6%) patients dont quatre patients avec atteinte médullaire symptomatique. Les six autres patients avaient bénéficié d'une IRM médullaire dans le cadre d'un bilan d'extension à la recherche d'argument en faveur d'une NS. Elle retrouvait typiquement une myélite aiguë chez 4 patients (40,0%). La myélite était transverse (50,0%), extensive (50,0%), œdémateuse chez 3 (75,0%) patients. Elle était en particulier aiguë transverse, extensive et œdémateuse pour 2 (50,0%) d'entre eux. La myélite était au moins de topographie cervicale et thoracique pour l'ensemble des patients (100%) et étendue à l'ensemble du cordon médullaire pour deux (50,0%) d'entre eux. Nous avons noté un phénomène de Koebner parmi les deux patients présentant une hernie discale associée. Un (14,9%) patient présentait une méningoradiculite, celle-ci était caractérisée par un hyper signal T2 des racines associées à un œdème et à une prise de contraste leptoméningée au contact.

A noter qu'une patiente n'avait pas eu d'exploration IRM cérébrale ou médullaire sur décision collégiale du fait de faisceaux d'arguments multiples permettant de poser le diagnostic de sarcoïdose systémique avec atteinte neurologique possible et d'introduire un traitement. Pour mémoire, cette patiente a débuté sa maladie à l'âge de 26 ans avec progressivement une atteinte de 6 organes : érythème noueux associé à une atteinte rhumatologique (arthralgie des grosses articulations) et médiastinale puis une atteinte ophtalmologique et neurologique possible (méningoradiculite aseptique) de la sarcoïdose dont la preuve de l'inflammation a été apportée par la ponction lombaire avec une hypercellularité. La biologie montrait une anergie tuberculique, une élévation de l'ECA, Par la suite est apparue une atteinte pulmonaire avec ECA augmentée. Le diagnostic de sarcoïdose systémique a été retenu du fait de l'ensemble de ces éléments malgré l'absence de preuve histologique. Un traitement par corticoïdes seul a été introduit pendant 2 ans permettant une guérison de sa sarcoïdose.

	<i>Population (n=35)</i>
<b>IRM cérébrale réalisée (%)</b>	32 (91,4)
<b>Atteinte vasculaire (%)</b>	
<i>Non</i>	24 (92,3)
<i>Oui</i>	2 (7,7)
<b>Inflammation (%)</b>	
<i>Non</i>	0 (0,0)
<i>Oui</i>	<b>26 (81,2)</b>
<b>Atteinte plurifocale (%)</b>	
<i>Non</i>	7 (26,9)
<i>Oui</i>	<b>19 (73,1)</b>
<b>Atteinte des noyaux gris centraux (%)</b>	
<i>Non</i>	23 (88,5)
<i>Oui</i>	3 (11,5)
<u>Hyposignal T1 de la substance blanche (%)</u>	
<i>Non</i>	19 (82,6)
<i>Oui</i>	4 (17,4)
<u>Hypersignal de substance blanche (%)</u>	
<i>Non</i>	7 (26,9)
<i>Oui</i>	<b>19 (73,1)</b>
<u>Hypersignal T2 de la substance blanche sus-tentorielle (%)</u>	
<i>Non</i>	7 (26,9)
<i>Oui</i>	<b>19 (73,1)</b>
<u>Hypersignal T2 de la substance blanche sous-tentorielle (%)</u>	
<i>Non</i>	23 (88,5)
<i>Oui</i>	3 (11,5)
<u>Prise de contraste T1 (%)</u>	
<i>Non</i>	4 (15,4)
<i>Oui</i>	<b>22 (84,6)</b>
<b>Leptoméningée (%)</b>	
<i>Non</i>	10 (45,5)
<i>Oui</i>	12 (54,5)
<b>Pachyméningée (%)</b>	
<i>Non</i>	14 (63,6)
<i>Oui</i>	8 (36,4)
<b>Atteinte des nerfs crâniens (%)</b>	
<i>Non</i>	11 (42,3)
<i>Oui</i>	15 (57,7)
<b>Masse (%)</b>	
<i>Non</i>	21 (80,8)
<i>Oui</i>	5 (19,2)
<b>Effet masse (%)</b>	
<i>Non</i>	2 (40,0)
<i>Oui</i>	3 (60,0)
<b>Atteinte hypothalamo-hypophysaire (%)</b>	
<i>Non</i>	26 (74,3)
<i>Oui</i>	9 (25,7)
<b>Hydrocéphalie (%)</b>	
<i>Non</i>	23 (92,0)
<i>Oui</i>	2 (8,0)

**Tableau 14 : caractéristiques de la population totale (n=35) en imagerie cérébrale par résonance magnétique cérébrale**

	<i>Population (n=35)</i>
IRM médullaire réalisée (%)	
<i>Non</i>	25 (71,4)
<i>Oui</i>	10 (28,6)
<b>Myélite (%)</b>	
<i>Non</i>	6 (60,0)
<i>Oui</i>	<b>4 (40,0)</b>
Partielle / transverse (%)	
<i>Partielle</i>	2 (50,0)
<i>Transverse</i>	2 (50,0)
Myélite extensive (%)	
<i>Non</i>	1 (25,0)
<i>Oui</i>	3 (75,0)
Œdème (%)	
<i>Non</i>	1 (25,0)
<i>Oui</i>	3 (75,0)
Prise de contraste (%)	
<i>Non</i>	1 (33,3)
<i>Oui</i>	2 (66,7)
Atteinte des leptoméninges (%)	
<i>Non</i>	1 (25,0)
<i>Oui</i>	3 (75,0)
<b>Méningoradiculite (%)</b>	
<i>Non</i>	6 (85,7)
<i>Oui</i>	<b>1 (14,3)</b>

**Tableau 15 : caractéristiques de la population totale (n=35) en imagerie par résonance magnétique médullaire**

#### 4. Caractéristiques électro-neuro-myographiques

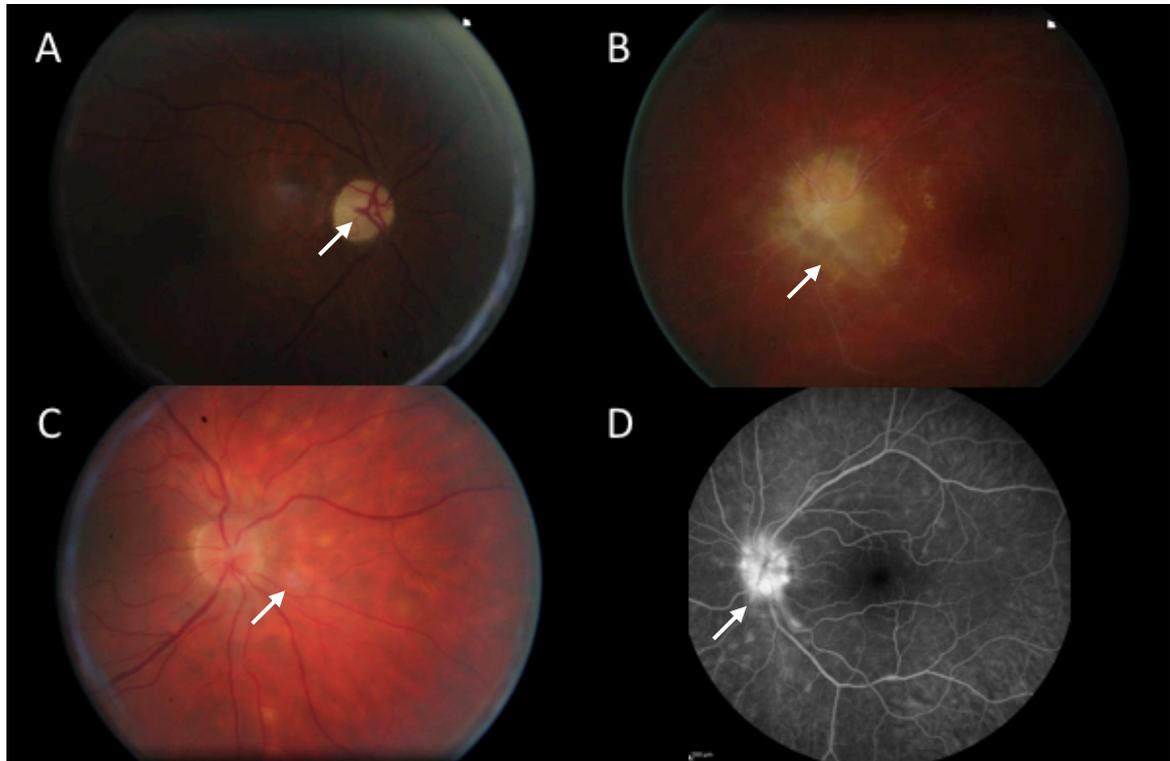
Dix (34,5%) patients ont bénéficié d'un EMG. Parmi ceux-ci, 4 (40%) étaient anormaux. Ils retrouvaient pour tous une neuropathie longueur dépendante. Parmi ces patients, tous présentaient une preuve neurologique d'inflammation associée au niveau du SNC par l'IRM cérébrale et ou la ponction lombaire et un patient avait une atteinte neurologique périphérique prouvée par une biopsie neuromusculaire.

5. Autres caractéristiques paracliniques :

- Lampe à fente avec analyse des chambres antéro-postérieure et fond d'œil

Un examen ophtalmologique avait été réalisé chez 23 (65,7%) patient (**figure 23**). Il était anormal chez 12 (52,2%) d'entre eux et révélait :

- Des signes indirects d'atteinte des nerfs optiques chez 9 patients (75,0%), bilatéraux chez 5 d'entre eux (55,5%) :
  - Pâleur papillaire : 4/12 (33,3%)
  - Œdème papillaire : 2/12 (16,7%)
  - Atrophie papillaire : 2/12 (16,7%)
  - Granulome de la tête du nerf optique 1/12 (8,3%)
- Des signes d'atteinte ophtalmologiques chez 11 patients (91,7%), bilatéraux chez 8 patients d'entre eux (72,7%) dont par ordre de fréquence décroissant :
  - Uvéite antérieure aigue : 4/12 (33,3%)
  - Panuvéite : 4/12 (33,3%)
  - Périphlébite : 2/12 (16,7%)
  - Granulome choroïdien : 1/12 (8,3%)



**Figure 23 : Examens ophtalmologiques** montrant une pâleur papillaire (A), un œdème papillaire (B), un granulome choroïdien (C) au fond d'œil. Œdème papillaire en angiographie rétinienne (D).

- Radiographie thoracique

La radiographie thoracique a été réalisée chez 28 (82,4%) patients. Elle était anormale chez 18 (64,3%) patients et retrouvait :

- Stade 1 : 11 (61,1%)
- Stade 2 : 6 (33,3%)
- Stade 3 : 0 (0%)
- Stade 4 : 1 (5,5%)

- Tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne

La TDM TAP avait été réalisée chez l'ensemble des patients de notre cohorte. Elle était anormale chez 31 (88,6%) patients. Elle retrouvait le plus souvent des adénopathies médiastinales et/ou hilaires, chez 29 (82,8%) patients puis des nodules pulmonaires chez 15 (42,8%) ou des lésions en verre dépoli chez 8 (22,8%) patients.

- Biopsie des glandes salivaires accessoires (Annexe 4) :

La biopsie des glandes salivaires avait été réalisée chez 27 (77,1%) patients dont 3 (11,1%) avaient permis la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. Parmi l'ensemble des patients à biopsie de glande salivaire négative, 2 (8,3%) étaient sous une corticothérapie (**tableau 16**).

Nombre de GS	1	2	3	Au moins 4
Nb de patient	6 (22,2)	10 (33,0)	4 (14,8)	5 (18,5)
GEGC	0	1	0	1
Chisholm 3-4	0	0	NC	0

**Tableau 16 : Comparaison des résultats obtenus à l'analyse des biopsies de glandes salivaires accessoires en fonction du nombre de glandes salivaires prélevées. A noter la présence de données manquantes pour le 3<sup>e</sup> cas de biopsie de glande salivaire positive.**

Le faible effectif ne nous a pas permis de réaliser d'analyse statistique mais n'avons pas remarqué de majoration de découverte de granulome en fonction du nombre de glandes prélevées.

- Fibroscopie bronchique (tableau 17)

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 18 (51,4%) patients. Un examen macroscopique, un lavage broncho alvéolaire ainsi qu'une biopsie étaient systématiquement réalisés.

Nous pouvions noter que sept (38,9%) patients présentaient des signes macroscopiques d'inflammation des muqueuses bronchiques. Quatorze (77,8%) patients présentaient au moins une anomalie du LBA ou à la biopsie. Le liquide de lavage broncho alvéolaire révélait une alvéolite lymphocytaire avec un rapport CD4/CD8 > 3,5 chez 11 patients (61,1%). Une biopsie bronchique avait été réalisée chez 17 (94,4%) patient révélant des granulomes chez 5 (29,4%) d'entre eux.

La réalisation de la fibroscopie après l'initiation de la corticothérapie était significativement associée à la présence d'une muqueuse bronchique non inflammatoire à l'examen macroscopique. Il n'y avait pas de différence significative de l'analyse du LBA et des biopsies chez les patients ayant réalisé la fibroscopie avant ou après l'introduction de la corticothérapie (tableau 17).

	Présence d'une corticothérapie	Absence de corticothérapie	P value
<b>Examen macroscopique</b>			<b>0,002</b>
Anormal	0	7	
Normal	9	2	
<b>CD4 / CD8</b>			1
> 3,5	2	9	
< 3,5	1	5	
<b>GEGC</b>			0,5
Oui	1	4	
Non	1	11	

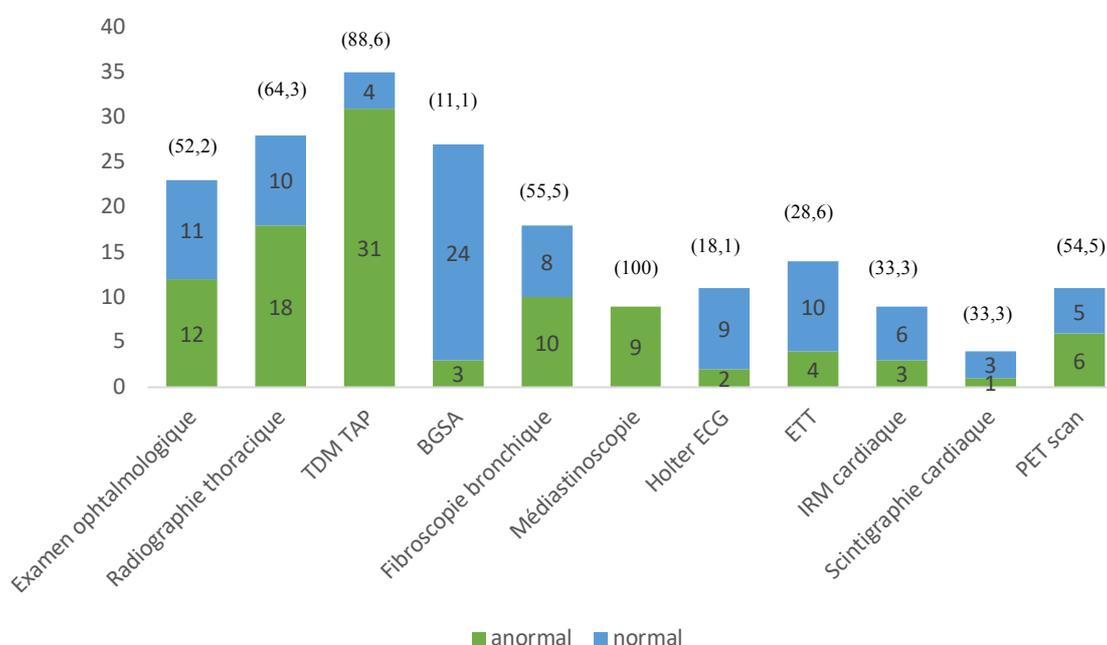
**Tableau 17 : Comparaison des résultats obtenu à l'issue de la fibroscopie bronchique en fonction de sa réalisation sous corticothérapie ou non. GEGC : Granulome épithélioïde et géantocellulaire.**

- Explorations cardiaques :

Le holter ECG, l'ETT, l'IRM cardiaque, la scintigraphie cardiaque ont retrouvé dans cet ordre des anomalies (bradycardies sinusales) chez 2/11 (18,1%), 4/15 (42,9%), 3/9 (33,3%), ¼ (25,0%). L'atteinte cardiaque était finalement retenue chez 1/35 (2,8%) patient.

Les examens complémentaires les plus souvent anormaux étaient par ordre de fréquence décroissante (**figure 24**) :

- Médiastinoscopie orientée par la TDM thoracique (100%)
- TDM TAP (88,6%)
- Radiographie thoracique (64,3%)
- Radiographie thoracique (64,3%)
- Fibroscopie bronchique (55,5%)
- 18 FDG TEP (54,5%)



**Figure 24 : Histogramme empilé représentant dans la population totale, les résultats des différents examens complémentaires réalisés (hors biologie et imagerie par résonnance magnétique)** Variables qualitatives en effectif. TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco Abdomino Pelvienne, BGSA : Biopsie des Glandes Cutanées Accessoires, IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique, PET TDM : Tomographie par Émission de Positron.

6. Caractéristiques générales

Deux patients (5,7%) ont présenté un évènement thrombo embolique veineux dont un ayant présenté une embolie pulmonaire associée à une thrombose veineuse profonde initiale. Le deuxième patient a présenté une thrombose veineuse cérébrale dans l'évolution de la maladie.

## E. Données de prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique était résumée dans le tableau ci-dessous (**Tableau 18**).

	<i>Population n=35</i>
<b>Corticoïdes</b>	30 (85,7)
<b>Immunosuppresseur</b>	17 (48,6)
<i>Méthotrexate</i>	13 (37,1)
<i>Azathioprine</i>	2 (5,7)
<i>Endoxan</i>	3 (8,6)
<i>Anti TNF</i>	0 (0)

**Tableau 18 : Description des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs introduits en première ligne. (Proportions en %).**

### 1. Corticothérapie

Dans notre population, 30/35 (85,7%) patients ont reçu un traitement par corticoïdes.

Les trois patients non traités présentaient une :

- Neurosarcoïdose probable du groupe 1 chez une personne âgée avec contre-indication aux corticoïdes et traitée par anti TNF $\alpha$ .
- Neurosarcoïdose possible du groupe 2 avec hydrocéphalie et LCR en faveur, traitée chirurgicalement puis perdue de vue.
- Neurosarcoïdose possible avec syndrome de la fente sphénoïdale et pachyméningite de régression spontanée.

Le délai entre le diagnostic de neurosarcoïdose et l'introduction du traitement était pour le groupe 1, en moyenne de 18 (écart type : 15) mois.

Un traitement d'attaque était réalisé par bolus de 1g/j chez 8/30 (26,7%) patients pendant 3 ou 5 jours (respectivement 32,5% et 62,5%) relayé par un traitement de fond dont la posologie médiane était 0,9 +/- 0,2 mg/kg/j. Chez les patients qui n'ont pas bénéficié de bolus de corticoïdes, le traitement de fond était débuté à une posologie similaire de 0,9 +/- 0,3 mg/kg/j.

Plusieurs protocoles de décroissance de la corticothérapie ont été pratiqués jusqu'à obtenir une dose minimale efficace. La décroissance était rapide -10mg par semaine jusqu'à une posologie de 20mg/j, -5mg par semaine jusque 10mg/j puis -1mg par semaine pour 5 patients (16,7%). Six patients (20%) ont bénéficié d'une décroissance plus lente soit -10mg toutes les 2 semaines

au-delà de 20mg/j, -2mg tous les mois au-delà de 15 mg/j puis -1mg tous les mois. Enfin, 10 patients (33,3%) ont suivi un schéma de décroissance très progressif à raison de -5mg toutes les deux semaines au-delà de 20mg / j puis -2,5 mg toutes les deux semaines au-delà de 10 mg/j puis -1mg par mois en deçà.

Vingt-six patients (74,3%) ont eu une corticothérapie initiale isolée. L'évaluation de l'efficacité clinique à 1 mois était résumée dans le tableau ci-dessous. Nous pouvons noter la présence de données manquantes pour l'un de ces patients (**tableau 19**)

	<i>Population traitée par corticothérapie initiale isolée (n=25)</i>
<i>Amélioration significative</i>	8 (0,32)
<i>Amélioration</i>	12 (0,48)
<i>Stabilisation</i>	5 (0,2)
<i>Poussée</i>	0 (0)
<i>Aggravation</i>	0 (0)

**Tableau 19 : Tableau représentant l'évaluation de l'efficacité clinique à 1 mois de la corticothérapie initiale isolée.**

## 2. Traitements immunosuppresseurs

Dix-sept (48,6%) patients avaient été traités par au moins un traitement immunosuppresseur.

### a) *Azathioprine*

Trois patients (8,6%) ont été traité par Azathioprine dont deux (5,7%) pour une indication neurologique après la corticothérapie : un à visée d'épargne en corticoïdes, l'autre pour intensification thérapeutique. Le traitement était instauré à la posologie de 125 mg deux fois par jour. Le traitement a été arrêté pour l'un à 15 mois pour intolérance digestive et à 20 ans pour l'autre pour rechute extra neurologique.

### b) *Méthotrexate*

Quatorze patients (40,0%) ont reçu un traitement par méthotrexate dont treize (37,1%) pour une indication neurologique (**tableau 20**).

<i>METHOTREXATE (n=13)</i>	<i>Effectif</i>
<i>D'emblée</i>	5 (38,5%)
<i>Après corticothérapie a visée d'intensification thérapeutique</i>	8 (61,5%)
<i>Après corticothérapie a visée d'épargne cortisonique</i>	1 (7,7%)

**Tableau 20 : Répartition des patients traités par Méthotrexate selon la stratégie thérapeutique**

Le méthotrexate a été initié à une posologie de 2,5mg/semaine. Les modalités de titration étaient de 2,5 mg/semaine jusqu'à la dose d'entretien pour 9 patients (69,2%) ou plus lente à raison de 2,5 mg toutes les deux semaines pour 3 patients (23,1%). La dose d'entretien était en moyenne de 0,19 mg/kg +/- 0,06 (dose immunomodulatrice). La durée moyenne du traitement d'entretien était de 8,5 +/- 6,8 ans.

L'évolution a été marquée par une poussée chez 6 patients (46,1%), tous présentaient une rechute neurologique dont les conséquences étaient une majoration de la posologie du méthotrexate pour l'un d'entre eux et une majoration de la corticothérapie pour les autres. La moitié d'entre eux ont présenté une deuxième poussée neurologique au décours.

Le traitement a été arrêté chez 8 patients (61,5%) dont 2 (15,3%) pour rémission, 3 (23,1%) pour intolérance (cytolyse hépatique, pneumopathie interstitielle, stomatite), 2 (15,3%) pour intensification thérapeutique.

### *c) Cyclophosphamide*

Trois patients (8,6%) ont été traités par Cyclophosphamide, tous pour indication neurologique. Les indications des cures de Cyclophosphamide étaient : une poussée avec hydrocéphalie sous Méthotrexate (introduit en relais d'un anti TNF alpha pour effet indésirable grave), une rechute médullaire après arrêt du méthotrexate (stabilité clinique à 4 ans), enfin une poussée avec une atteinte méningée sous anti TNF (**tableau 21**).

Deux schémas d'administration ont été proposés. Le premier schéma selon le protocole vascularite : 600 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours, 3 fois puis 700 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours 3 fois soit 6 perfusions pour 2 patients. Le deuxième schéma consistait en six perfusions de 500 mg tous les 15 jours.

Un patient a présenté une rechute neuroméningée à 4 mois de l'introduction de Cyclophosphamide justifiant la réalisation d'une deuxième cure avant un relais par anti TNF alpha.

Aucun effet indésirable grave n'a été noté sous Cyclophosphamide. Seul une hématurie transitoire a été rapportée.

<i>CYCLOPHOSPHAMIDE (n=3)</i>	<i>Effectif</i>
<i>D'emblée</i>	0 (0%)
<i>Après immunosuppresseur a visée d'intensification thérapeutique</i>	3 (8,6%)
<i>Méthotrexate</i>	2 (5,7%)
<i>Azathioprine</i>	1 (2,8%)
<i>Relais par un autre immunosuppresseur</i>	
<i>Anti TNF alpha</i>	1 (2,8%)
<i>Méthotrexate</i>	1 (2,8%)

**Tableau 21 : Répartition des patients traités par Cyclophosphamide selon la stratégie thérapeutique**

*d) AntiTNF alpha*

Treize patients (37,1%) ont bénéficié d'un traitement par anti TNF alpha dont 12 (34,3%) pour une indication neurologique (**tableau 22**).

Les indications neurologiques retenues correspondaient à 5 (38,5%) patients avec atteinte sévère des NC (notamment des névrite optiques), 3 (23,1%) patients avec atteinte médullaire, 1 (7,7%) patient avec une atteinte hypothalamo hypophysaire, 1 (7,7%) dans le cadre d'une hydrocéphalie obstructive, 1 (7,7%) dans le cadre d'une atteinte de fosse postérieure.

Le schéma d'administration était une injection à J1 – J15 avec pour 2 (15,4%) des patients une induction à 3 mg/kg/jour et pour 9 (69,2%) une induction à 5 mg/kg/jour. Le traitement d'entretien était espacé de 4 à 8 semaines.

La dose d'entretien en corticoïde associée était en moyenne de 0,15 mg/kg.

Trois patients (23,1%) ont eu une rechute neurologique sous anti TNF.

Les données de tolérance ont été marquée par 4 (30,8%) cas d'infections (2 infections des voies aériennes supérieures, 1 zona, 1 pyélonéphrite), 1 (7,7%) intolérance digestive, 1 (7,7%) réaction anaphylactique sévère de grade 2 (œdème de Quincke), 1 (7,7%) cancer (mycosis fungoïde). Ces trois derniers effets indésirables ont motivé un arrêt du traitement dont un patient uniquement a été relayé par un autre immunosuppresseur (méthotrexate)

<i>ANTI TNF ALPHA (N=12)</i>	<i>Effectif</i>
<i>D'emblée</i>	0 (0)
<i>Après immunosuppresseur à visée d'épargne</i>	1 (2,8)
<i>Après immunosuppresseur a visée d'intensification thérapeutique</i>	10 (28,6)
<i>2<sup>e</sup> ligne</i>	6 (17,1)
<i>Méthotrexate</i>	5 (14,3)
<i>Azathioprine</i>	1 (2,8)
<i>3<sup>e</sup> ligne</i>	2 (5,7)

**Tableau 22 : Répartition des patients traités par anti TNF selon la stratégie thérapeutique**

Les 18/35 (51,4%) patients qui n'ont pas été traités par immunosuppresseur étaient caractérisés par :

- 9/18 (50,0%) patients avec un diagnostic possible, 6/18 (33,3%) probables, 3/18 (16,7%) défini
- 10/18 (55,5%) présentaient une forme avec atteinte des NC, 9/18 (50,0%) avaient une forme méningée, 3/18 (16,7%) présentaient une atteinte médullaire dont une myélite partielle, une myélite transverse, une méningoradiculite toutes d'évolution favorable sous corticothérapie seule, 1/18 (5,6%) présentait une hydrocéphalie communicante traitée par corticothérapie seule
- 11/12 (91,7%) patients pour lesquels une analyse du LCR a été effectuée et retrouvait un LCR anormal dont 3/12 (25,0%) montrait une hypoglycorrhachie et 2/9 (22,2%) la présence de bandes oligoclonales spécifiques du LCR.
- 12/16 (75,0%) IRM réalisées étaient anormales et 9/16 (56,2%) présentaient une prise de contraste.
- 14/18 (77,8%) avaient un RANKIN très favorable avant corticothérapie compris entre 0 et 1, l'EDSS moyen était de 1,7 +/- 0,9.
- 13/18 (72,2%) étaient en rémission ou présentaient une amélioration clinique à en moyenne 3,7 ans de suivi.

## F. Données de handicap à la fin du suivi de la neurosarcoïdose

L'évolution globale des patients était le plus souvent marquée par une stabilisation (40,0%) voire une amélioration clinique (37,1%) sous traitement. L'évolution était marquée par la présence de poussées neurologiques dans 37,1% des cas (**tableau 23**).

	Population (n=35)
<b>Évolution générale</b>	
<i>Guérison</i>	5 (14,3)
<i>Amélioration</i>	13 (37,1)
<i>Stabilisation</i>	14 (40,0)
<i>Aggravation</i>	3 (8,6)
<b>Poussées</b>	
<i>Non</i>	22 (62,9)
<i>Oui</i>	13 (37,1)

**Tableau 23 : Tableau résumant l'évolution du handicap des patients à la fin du suivi.**

## G. Évolution des modalités diagnostiques avec le temps

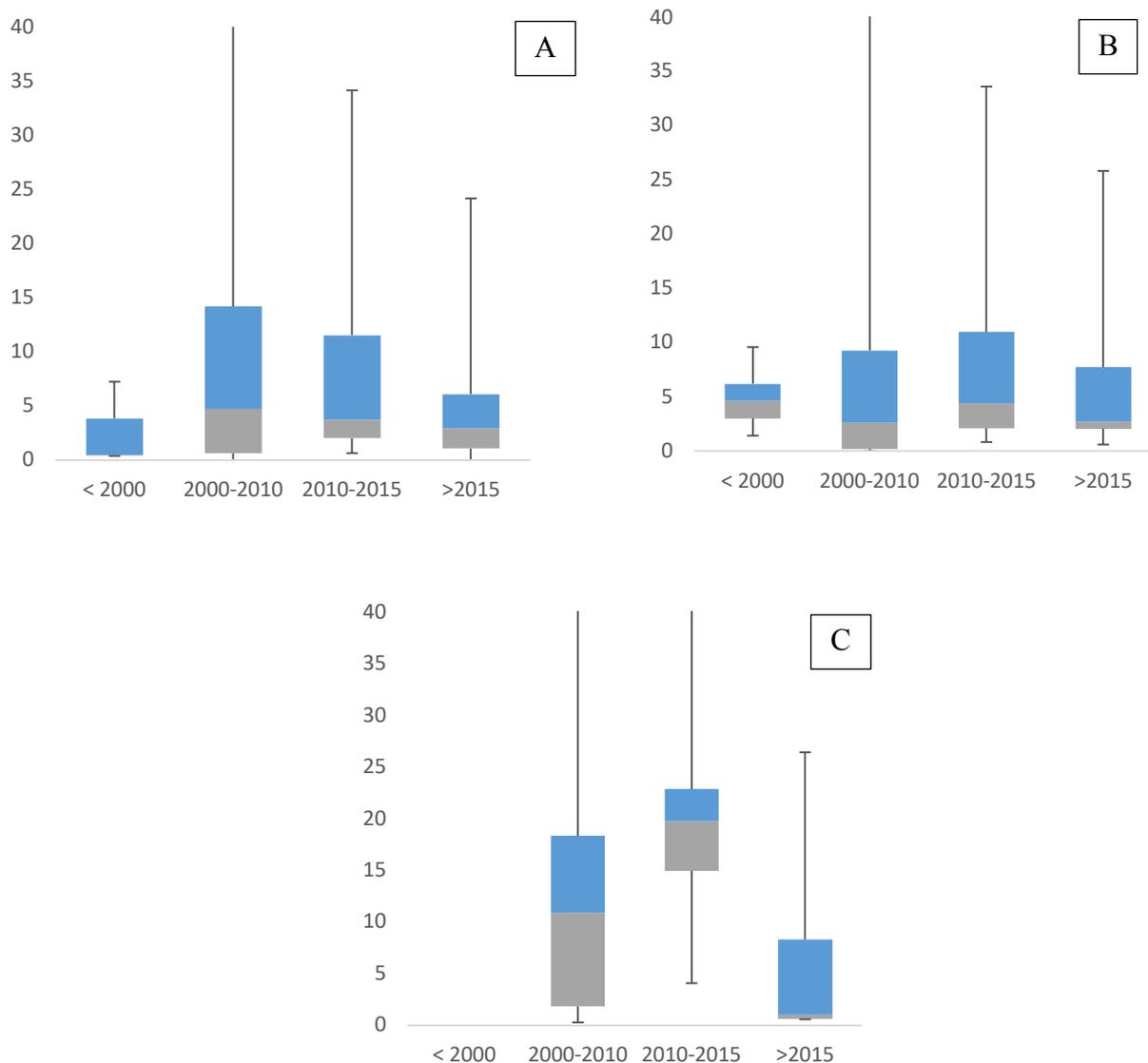
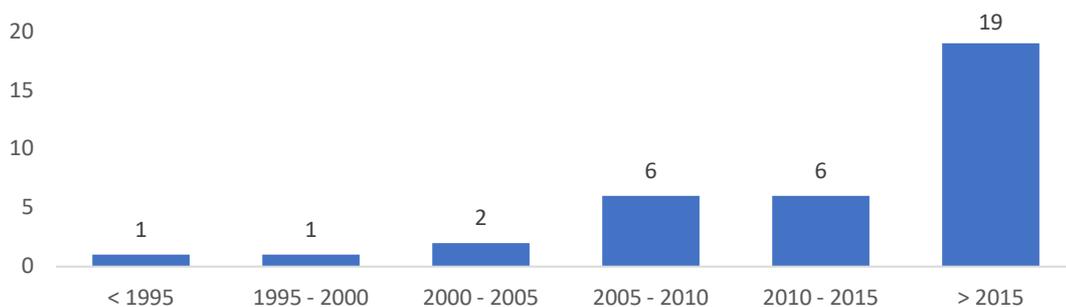
Notre étude s'étendait de 1992 à 2018. En 20 ans, nous pouvions constater (**figure 25**) :

- Une augmentation du nombre de cas de NS diagnostiqués
- Une tendance à la réduction du délai médian et de sa variabilité entre le premier signe neurologique et le diagnostic de NS (de 4,7 à 2,9 mois)
- Une tendance à l'introduction plus précoce de la corticothérapie (de 4,1 à 2,4 mois) puis le cas échéant d'un traitement immunosuppresseur surtout depuis les années 2010.

Concernant les examens à la recherche d'une preuve de l'inflammation du SNC/SNP, plusieurs constats pouvaient être formulés (**figure 26**) :

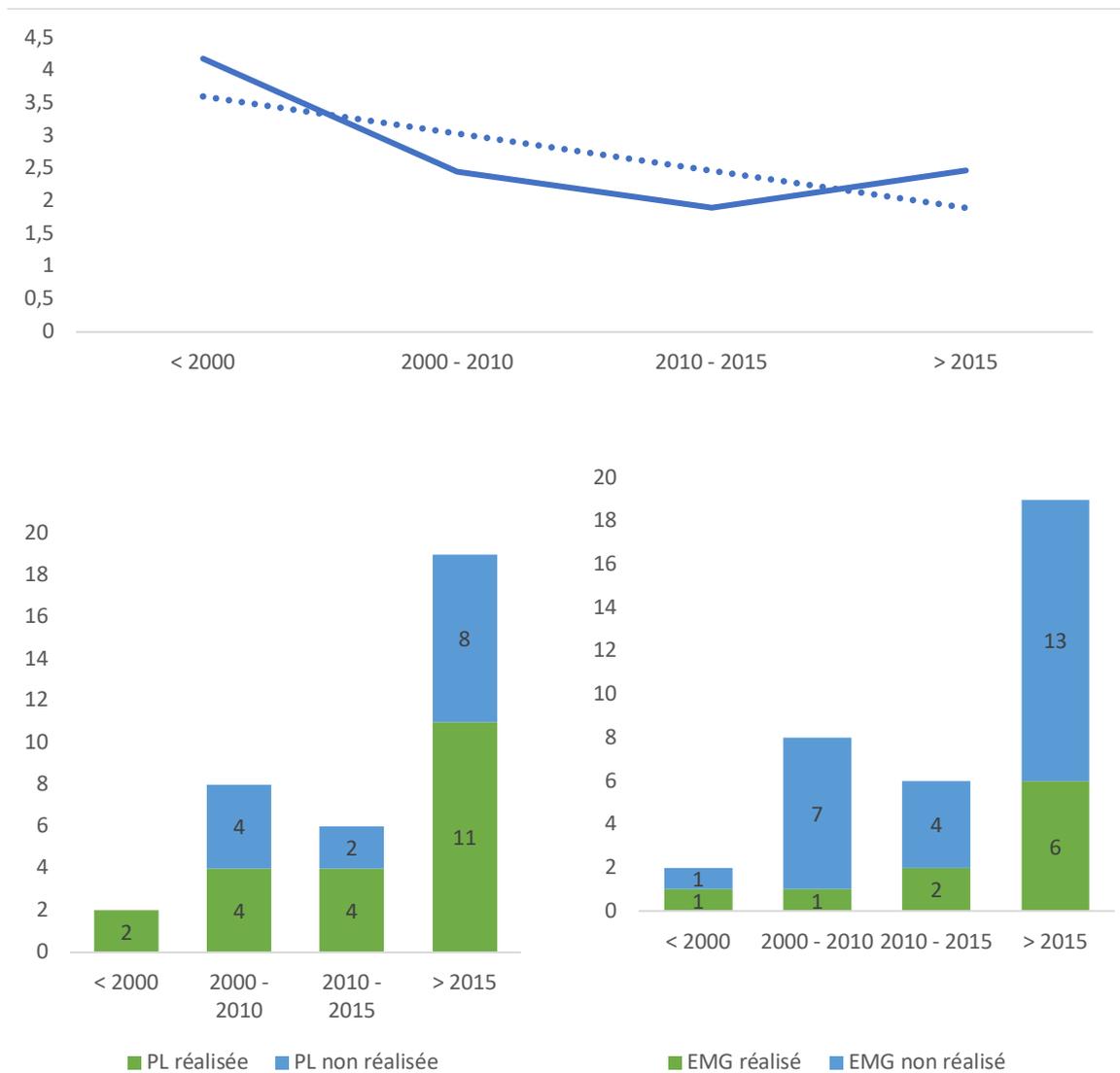
- Si l'IRM cérébrale a été quasi systématiquement réalisée, nous constatons une tendance à la diminution du délai médian de réalisation de celle-ci avec le temps de 4,6 mois à 2,1 mois.
- Le taux de réalisation de la ponction lombaire et d'EMG semble stable avec le temps.

Concernant les examens à la recherche d'une sarcoïdose systémique, nous remarquons entre avant et après 2015 les éléments suivants une stabilité du recours aux consultations d'ophtalmologie et à la réalisation du 18FDG TEP scanner corps entier (**figure 27**).



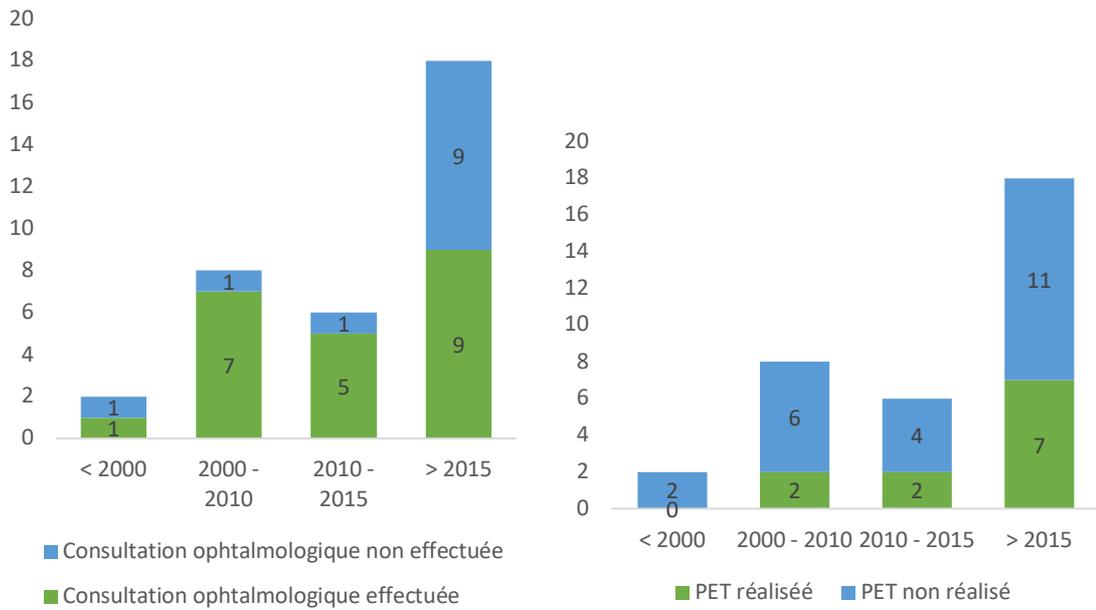
**Figure 25 : Évolution des délais de prise en charge au cours de l'étude en fonction des années**

1. Histogramme représentant l'évolution du nombre de cas de NS diagnostiqués
2. Box plot A : délais 1<sup>er</sup> signe neurologique – diagnostic NS
3. Box plot B : délais 1<sup>er</sup> signe neurologique – Introduction corticothérapie
4. Box plot C : délais 1<sup>er</sup> signe neurologique – Introduction d'un immunosuppresseur



**Figure 26 : Évolution des modalités diagnostiques de neurosarcoïdose pendant l'étude.**

1. Courbe représentant le délai médian de réalisation de l'IRM cérébrale par rapport au premier signe neurologique avec courbe de tendance en pointillés (en mois).
2. Histogramme empilé représentant le nombre de PL réalisées selon le nombre de cas de NS diagnostiqués en fonction du temps.
3. Histogramme représentant le nombre d'EMG réalisés en fonction du nombre de cas de NS et selon les années.



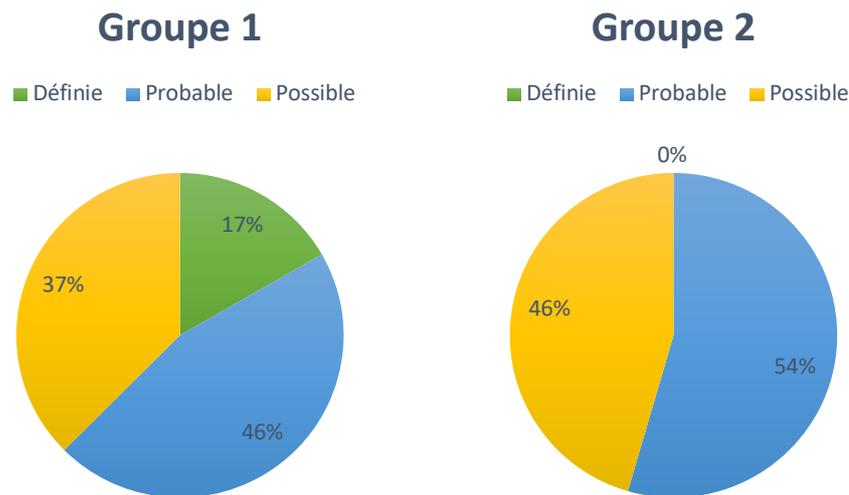
**Figure 27 : Évolution du bilan d'extension à la recherche d'une sarcoïdose systémique pendant l'étude**

1. *Histogramme empilé représentant le recours aux consultations d'ophtalmologie en fonction du temps.*
2. *Histogramme empilé représentant le recours au 18FDG TEP scanner en fonction du temps*

## H. Études comparatives en sous-groupe

### I. Atteinte neurologique révélatrice ou non

Parmi les 24 (68,6%) patients dans le groupe 1 et les 11 (31,4%) patients dans le groupe 2, respectivement, la répartition des NS définie / probable / possible était résumée dans les figures ci-dessous (**figure 28, tableau 24 - 25**) :



**Figure 28 : Diagramme en secteur représentant la répartition de la des groupes 1 et 2 selon la définition de la neurosarcoïdose. (en %)**

Globalement, Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les éléments suivants :

- Les données démographiques :
  - o Sexe
  - o Ethnie
  - o Tabac
  - o Prise antérieure d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur
  - o Répartition des diagnostics certains, probables, possibles
  - o Les scores de handicap initiaux
- Les examens paracliniques
  - o IRM cérébrale et médullaire, PL, ENMG
  - o Autres examens paracliniques à la recherche d'une atteinte systémique

Les seules différences statistiquement significatives retrouvées entre les groupes 1 et 2 étaient :

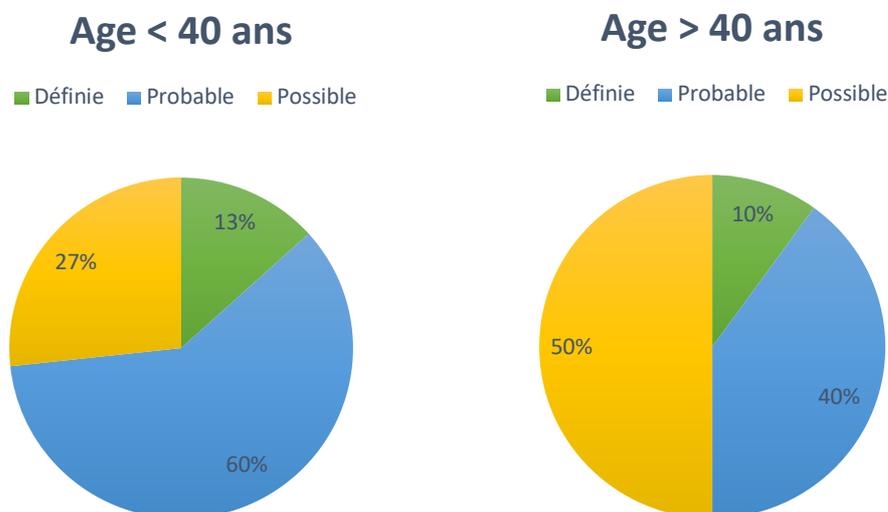
- Au plan démographique, une tendance à l'apparition plus tardive de la neurosarcoïdose après 40 ans chez les patients du groupe 2 (90,9% versus 50,0%), avec OR = 9,4 et IC 95% (1,0 – 468,1),  $p = 0,03$
- Une tendance à un délais premier signe neurologique – diagnostic de neurosarcoïdose moindre, en moyenne 7,2 mois chez les sujets du groupe 1 versus 11,9 mois en moyenne dans le groupe 2,  $p = 0,04$ .
- Au plan biologique, la prévalence plus importante de l'hypercalcémie (40,0% versus 8,3%) et de l'élévation de l'angiotensine convertase sanguine (88,9% versus 25,0%) dans le groupe 2, soit des p value respectives de 0,048 et 0,02.

	Groupe 1 (n = 24)	Groupe 2 (n = 11)	p value
<b>Âge (%)</b>			<b>0,03</b>
≤ 40 ans	<b>12 (50,0)</b>	<b>1 (9,1)</b>	
> 40 ans	<b>12 (50,0)</b>	<b>10 (90,9)</b>	
<b>Sexe (%)</b>			0,72
Femme / Homme (ratio)	14/10 (1,4)	5/6 (0,83)	
<b>Tabagisme</b>	7 (30,4)	2 (18,2)	0,68
<b>Ethnie (%)</b>			0,69
Caucasienne	17 (70,8)	9 (81,8)	
Antillaise/Africaine	7 (29,2)	2 (18,2)	
<b>Délai moyen signes neurologiques / diagnostic, en mois (écart-type)</b>	<b>7,2 (8,4)</b>	<b>11,9 (25,2)</b>	<b>0,04</b>
<b>Classification diagnostique</b>			0,40
Définie	4 (16,7)	0 (0,0)	
Probable	11 (45,8)	6 (54,5)	
Possible	9 (37,5)	5 (45,5)	
<b>Altération de l'état général (%)</b>	11 (45,8)	6 (54,5)	0,72
<b>Manifestations neurologiques</b>			
Atteinte méningée (%)	14 (58,3)	3 (27,3)	0,15
Atteinte parenchymateuse (%)	8 (33,3)	2 (18,2)	0,45
Épilepsie	3 (12,5)	0 (0)	0,55
Atteinte médullaire (%)	6 (25,0)	0 (0,0)	0,15
Atteinte de nerfs crâniens (%)	14 (58,3)	6 (54,5)	1
Atteinte HTHP (%)	4 (16,7)	0 (0,0)	0,28
Atteinte du SNP (%)	1 (4,2)	3 (27,3)	0,08
<b>Manifestations extra-neurologiques</b>			
Atteinte pulmonaire (%)	20 (83,3)	6 (54,5)	0,10
Atteinte ophtalmologique (%)	9 (37,5)	3 (27,3)	0,44
<b>Biologie</b>			
Lymphopénie	(n = 24)	(n = 11)	
	16 (66,7)	9 (81,8)	0,45
ECA > 68 UI/L	(n = 24)	(n = 9)	
	<b>6 (25,0)</b>	<b>8 (88,9)</b>	<b>0,002</b>
Calcémie > 2,6 mmol/L	(n = 24)	(n = 8)	
	<b>2 (8,3)</b>	<b>4 (40,0)</b>	<b>0,048</b>
<b>LCR (%)</b>	(n = 15)	(n = 6)	
Anormal	13 (86,6)	5 (83,3)	
<b>IRM (%)</b>	(n = 24)	(n = 10)	
Anormale	21 (87,5)	9 (90,0)	
<b>Preuve histologique systémique</b>	13 (54,2)	7 (63,6)	0,72
<b>Évolution clinique</b>			
Rémission	4 (16,7)	1 (9,1)	
Aggravation	2 (8,3)	1 (9,1)	
Évolution par poussées	8 (33,3)	5 (45,4)	

**Tableau 24 : Tableau comparatif des données démographiques, cliniques, paraclinique et d'évolution selon le mode de révélation de la neurosarcoïdose (inaugurale ou non)**

## 2. Selon l'âge

Parmi les 15 (42,9%) patients âgés de moins de 40 ans et les 20 (57,1%) patients de plus de 40 ans, respectivement, la répartition des patients était résumée dans les figures ci-dessous (**figure 29, tableau 26**) :



**Figure 29 : Diagramme en secteur représentant la répartition des patients de plus ou moins 40 ans selon la définition de la neurosarcoïdose. (en %)**

Globalement, les deux groupes étaient comparables concernant les éléments suivants :

- Démographiques : Sexe, Ethnie, Tabac, Prise antérieure d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur
- Diagnostic : Répartition des diagnostics certains, probables, possibles
- Délais 1<sup>er</sup> signe neurologique – diagnostic de neurosarcoïdose
- Manifestations cliniques et paracliniques.

Nous pouvons souligner une tendance à la prédominance d'hommes chez les sujets jeunes (sexe ratio = 0,87) et une prédominance féminine chez les sujets à début plus tardif au-delà de 40 ans (sexe ratio = 1,5). Les patients d'origine afro-antillaise semblaient être plus représentés chez les sujets jeunes (40,0% versus 15,0%).

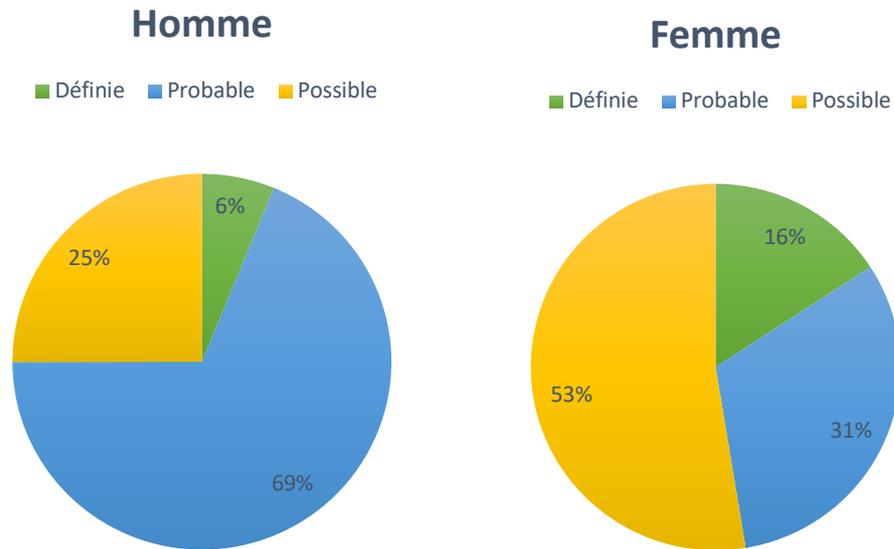
Les lésions médullaires ou périphériques semblaient plus fréquentes après 40 ans (25,0% versus 6,7%). L'évolution était globalement plus favorable chez les sujets jeunes (rémission : 33% versus 0%).

	Âge ≤ 40 ans (n = 15)	Âge > 40 ans (n = 20)
<b>Âge (%)</b>		
≤ 40 ans		
> 40 ans		
<b>Sexe</b>		
Femme / Homme (ratio)	<b>7/8 (0,87)</b>	<b>12/8 (1,5)</b>
<b>Tabac (%)</b>	7 (46,7)	2 (10,0)
<b>Ethnie (%)</b>		
Caucasienne	9 (60,0)	17 (85,0)
Antillaise/Africaine	<b>6 (40,0)</b>	<b>3 (15,0)</b>
<b>Délai moyen "apparition des signes neurologiques" / "diagnostic", en mois (écart-type)</b>	11 (22)	8 (11)
<b>Classification diagnostique</b>		
Définie	2 (13,3)	2 (10,0)
Probable	9 (60,0)	8 (40,0)
Possible	4 (26,7)	10 (50,0)
<b>Altération de l'état général (%)</b>	6 (40,0)	11 (55,0)
<b>Manifestations neurologiques</b>		
Atteinte méningée (%)	<b>10 (66,7)</b>	<b>7 (35,0)</b>
Atteinte parenchymateuse (%)	5 (33,3)	5 (25,0)
Atteinte médullaire (%)	<b>1 (6,7)</b>	<b>5 (25,0)</b>
Atteinte de nerfs crâniens (%)	9 (60,0)	11 (55,0)
Atteinte hypothalamo-hypophysaire (%)	2 (13,3)	2 (10,0)
Atteinte du système nerveux périphérique (%)	<b>0 (0,0)</b>	<b>4 (20,0)</b>
<b>Manifestations extra-neurologiques</b>		
Atteinte pulmonaire (%)	0 (0,0)	5 (25,0)
Atteinte ophtalmologique (%)	4 (26,7)	8 (40,0)
<b>Biologie</b>		
Lymphopénie	(n = 15)	(n = 20)
	12 (80,0)	13 (65,0)
ECA > 68 UI/L	(n = 13)	(n = 20)
	5 (38,5)	9 (45,0)
Calcémie > 2,6 mmol/L	(n = 13)	(n = 19)
	1 (7,7)	5 (26,3)
<b>LCR (%)</b>	(n = 9)	(n = 12)
Anormal	6 (66,7)	12 (100)
<b>IRM c et/ou m (%)</b>	(n = 14)	(n = 20)
Anormale	12 (85,7)	18 (90,0)
<b>Preuve histologique systémique</b>	8 (53,3)	12 (60,0)
<b>Évolution clinique</b>		
Rémission	<b>5 (33,3)</b>	<b>0 (0)</b>
Aggravation	2 (13,3)	1 (5,0)
Évolution par poussées	7 (46,7)	6 (30,0)

**Tableau 25 : Tableau comparatif des données démographiques, cliniques, paraclinique et d'évolution selon l'âge de début de la neurosarcoïdose.**

### 3. Selon le genre

Parmi les 16 (45,7%) hommes et les 19 (54,3%) femmes, respectivement, la répartition des patients était résumée dans les figures ci-dessous (**figure 30, tableau 26**) :



**Figure 30 : Diagramme en secteur représentant la répartition des hommes et des femmes selon la définition de la neurosarcoïdose (en %)**

Globalement, les deux groupes étaient comparables concernant les éléments suivants :

- Démographiques : Sexe, Ethnie, Tabac, Prise antérieure d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur
- Diagnostic : Répartition des diagnostics certains, probables, possibles
- Délais 1<sup>er</sup> signe neurologique – diagnostic de neurosarcoïdose
- Manifestations cliniques et paracliniques.

Les hommes semblaient avoir plus d'atteinte méningée (56,2% versus 42,1%) alors que les femmes avaient tendance à avoir plus d'atteinte des NC (63,2% versus 50,0%) ou médullaires (21,1% versus 12,5%). Les hommes avaient souvent une lymphopénie (81,2 % versus 63,1%) alors que les femmes semblaient avoir plus d'hypercalcémie (94,7% versus 28,6%). Nous pouvions noter chez les hommes une tendance à une plus grande prévalence de preuve histologique systémique de sarcoïdose (68,7% versus 47,4%). L'évolution de la population masculine semblait être plus marqué par des poussées que la population féminine (50,0% versus 26,3%).

	<i>Homme (n = 16)</i>	<i>Femme (n = 19)</i>
<b>Âge (%)</b>		
≤ 40 ans	8 (50,0)	7 (36,8)
> 40 ans	8 (50,0)	12 (63,2)
<b>Sexe (%)</b>		
<i>Femme / Homme (ratio)</i>		
<b>Ethnie (%)</b>		
<i>Caucasienne</i>	10 (62,5)	16 (84,2)
<i>Antillaise/Africaine</i>	6 (37,5)	3 (15,8)
<b>Délai moyen "apparition des signes neurologiques" / "diagnostic", en mois (écart-type)</b>	13 (21,0)	6 (11,0)
<b>Classification diagnostique</b>		
<i>Définie</i>	1 (6,2)	3 (15,8)
<i>Probable</i>	11 (68,8)	6 (31,6)
<i>Possible</i>	4 (25,0)	10 (52,6)
<b>Altération de l'état général (%)</b>	10 (62,5)	7 (36,8)
<b>Manifestations neurologiques</b>		
<i>Atteinte méningée (%)</i>	9 (56,2)	8 (42,1)
<i>Atteinte parenchymateuse (%)</i>	4 (25,0)	6 (31,6)
<i>Atteinte médullaire (%)</i>	2 (12,5)	4 (21,1)
<i>Atteinte de paire crânienne (%)</i>	8 (50,0)	12 (63,2)
<i>Atteinte hypothalamo-hypophysaire (%)</i>	3 (18,8)	1 (5,3)
<i>Atteinte du système nerveux périphérique (%)</i>	1 (6,2)	3 (15,8)
<b>Manifestations extra-neurologiques</b>		
<i>Atteinte pulmonaire (%)</i>	14 (87,5)	16 (84,2)
<i>Atteinte ophtalmologique (%)</i>	4 (25,0)	8 (42,1)
<b>Biologie</b>		
<i>Lymphopénie</i>	(n = 16)	(n = 19)
	13 (81,2)	12 (63,1)
<i>ECA &gt; 68 UI/L</i>	(n = 14)	(n = 19)
	8 (57,1)	6 (31,6)
<i>Calcémie &gt; 2,6 mmol/L</i>	(n = 14)	(n = 18)
	4 (28,6)	2 (9,7)
<b>LCR (%)</b>	(n = 9)	(n = 12)
<i>Anormal</i>	8 (88,9)	10 (83,3)
<b>IRM (%)</b>	(n = 16)	(n = 16)
<i>Anormale</i>	15 (93,8)	14 (87,5)
<b>Preuve histologique systémique</b>	<b>11 (68,7)</b>	<b>9 (47,4)</b>
<b>Évolution clinique</b>		
<i>Rémission</i>	0 (0)	5 (26,3)
<i>Aggravation</i>	1 (6,2)	2 (10,5)
<i>Évolution par poussées</i>	<b>8 (50,0)</b>	<b>5 (26,3)</b>

**Tableau 26 : Tableau comparatif des données démographiques, cliniques, paraclinique et d'évolution selon le genre.**

## VI. DISCUSSION

---

Ce travail a été consacré à la description phénotypique des patients présentant une neurosarcoïdose en appliquant les critères de consensus 2018. Afin de répondre à cet objectif, nous avons analysé une cohorte rétrospective de 35 patients présentant une NS suivie au CHU de Rouen entre 1992 et 2018. Cette étude soulignait le polymorphisme des atteintes neurologiques de la sarcoïdose. Elles étaient souvent inaugurales dans 69% des cas. La preuve d'une inflammation du SNC (PL, IRM) et/ou d'une atteinte du SNP (ENMG) était obtenue dans 94,3% des cas. L'analyse du LCR retrouvait dans 85,7% des cas au moins l'un des éléments suivants : une pléiocytose lymphocytaire (47,6%), une hyperproteinorrhachie (71,4%) ou une hypoglycorrachie (28,6%). L'IRM retrouvait le plus souvent des lésions inflammatoires focales (84,6%) et diffuses (73,1%). Nous avons noté une grande dissociation clinique / paraclinique : si la NS était fréquemment cliniquement isolée au moment du diagnostic (54,3%), la présence d'une atteinte extra neurologique était objectivée par les examens complémentaires lors du bilan initial dans 100% des cas. La preuve histologique de sarcoïdose systémique était obtenue dans 57,1% des cas. Finalement, 8,6% des patients répondaient à la définition de NS isolée. 85,7% des patients ont reçu un traitement par corticoïdes et 48,6% des patients ont été traités par au moins un traitement immunosuppresseur pour l'atteinte neurologique. Le pronostic était globalement bon avec 37,1% d'amélioration clinique et 14,3% de rémission après un suivi moyen de 34 mois.

Cette étude est à notre connaissance la première à appliquer les critères de consensus datant de décembre 2018. Ainsi, les NS étaient définies chez 4 patients (11,4%), probables chez 17 patients (48,6%) et possibles pour 14 d'entre eux (40,0%). L'effectif de notre population (35 patients) était cohérent au regard des grandes revues de la littérature (27,28,62–69). Nous avons comparé nos données à celles de dix-huit grandes séries de la littérature (**Tableau 27 - 28**). Nos résultats semblaient souligner un gain en termes de spécificité et par conséquent une majoration d'environ 5,7% des cas de NS possible au détriment des NS probables. Ces nouveaux critères n'ont donc induit ni inclusion, ni exclusion de nouveaux cas mais uniquement un reclassement de patients du groupe NS probable vers le groupe NS possible. Toutefois, cette donnée devrait être confirmée par une étude prospective d'évaluation des critères diagnostic avec de plus grands effectifs de population.

Notre cohorte comportait plus de NS possible (40,0%) que l'ensemble des grandes études. Les NS possibles représentaient le plus souvent environ 0 - 20% de la population étudiée (13,27,28,65,69–71) (**Tableau 27 - 28**). Ceci peut être expliqué par plusieurs facteurs. L'application de la classification de Stein 2018 tendait à augmenter la spécificité diagnostique et à rendre plus fréquent les diagnostics de NS possible, constituant un biais de classement. Il existait un potentiel biais de confusion car en dépit d'un bilan exhaustif à la recherche d'un diagnostic différentiel, de nombreuses pathologies pouvaient mimer la sarcoïdose. Il existait en effet dans la littérature de nombreux cas rapportés d'erreurs diagnostiques notamment en l'absence de preuve histologique (72–74). Toutefois, les patients NS défini et probable d'une part et NS possible d'autre part ne présentaient aucune différence significative dans notre étude excepté une prévalence plus importante d'atteinte des NC (85,7% versus 38,1%,  $p = 0,007$ ) et d'anomalies de l'examen ophtalmologique (57,1% versus 4,8%,  $p = 0,001$ ). Ces deux critères étant surreprésentés dans le groupe NS possible, ils risquaient de surestimer la prévalence de l'atteinte des NC (57,1%) et des anomalies ophtalmologiques (31,4%) dans notre cohorte. Toutefois ces résultats semblent concordant avec ceux déjà publiés : l'atteinte des NC était évaluée à 55% dans la méta analyse de *Stern et al* 2018 (60). De même, l'atteinte ophtalmologique en cas de NS était estimée à 25-56% dans les études (13,25). Aussi, l'application des critères les plus répandus dans la littérature (*Zajicek et al*) permettait de retrouver des taux de NS possibles comparables à ceux de la littérature (22,8%). Le mode de recrutement des patients sur un centre de recours universitaire et la collaboration systématique interdisciplinaire avec un référent par spécialité permettaient d'uniformiser les prises en charges. Le recrutement en centre tertiaire constituait ainsi une force dans la sélection des patients y compris de NS possible en renforçant la validité interne du diagnostic. Les études ultérieures devraient probablement exclure les NS possibles, groupe pour lequel le diagnostic demeure incertain.

En réponse à notre objectif principal concernant la description phénotypique de notre cohorte, nous avons relevé un âge médian au diagnostic de 45,7 ans +/- 17,2 mois (moyenne = 46,1 ans) et une faible prédominance féminine (ratio femme/homme = 1,18). Nous avons retrouvé un pic de fréquence entre 30 et 50 ans. L'âge de début des manifestations neurologiques semblait se situer dans la moyenne haute des âges de début des autres études (29), le plus souvent entre 30 et 48 ans (**tableau 27 - 28**). Ceci s'explique probablement par un biais de classement en lien avec le caractère rétrospectif de l'étude ainsi que sur l'évaluation à partir des dossiers médicaux. Certaines NS étaient diagnostiquées tardivement du fait de déficits très progressifs ou antérieurement attribués à une comorbidité. Certaines anomalies de la substance blanche

pouvaient correspondre à une leucopathie vasculaire chronique, d'autant plus fréquente que la personne était âgée et présentait des facteurs de risque vasculaires. Cependant, les neurosarcoïdoses de révélation tardive sont possibles : plusieurs études ont inclus des patients présentant une neurosarcoïdose au-delà de 70 ans (27,28,63).

Une dissociation clinico radiologique était fréquemment retrouvée dans notre étude. En effet, les scores de handicap au diagnostic étaient plutôt favorables avec un RANKIN 0 à 1 dans 60% des cas, un EDSS 0 à 3 dans 74,3% des cas ou un EPOST neurologique 0 à 3 dans 79,4% des cas. Inversement, les anomalies IRM avec des signes d'inflammation focale étaient fréquentes (84,6%). Les leptoméningites de la base du crâne étaient souvent proportionnellement plus florides. La preuve d'une atteinte du SNC/SNP était obtenue à hauteur de 94,3%. Qui plus est, d'un point de vue systémique, la NS semblait être cliniquement isolée dans 54,3% des cas au diagnostic. Cette présentation clinique contrastait avec l'apport des examens complémentaires. Les examens biologiques et morphologiques apportaient des arguments potentiels d'atteinte d'autres organes dans 100% des cas via la présence d'au moins une anomalie au bilan réalisé. L'histologie apportait la preuve d'une atteinte systémique de la sarcoïdose dans 57,1% des cas. Ce constat avait déjà été effectué dans la littérature, notamment dans une méta analyse de *Fritz et al* (75) retrouvant une atteinte neurologique cliniquement apparemment isolée au diagnostic dans 52% des cas contrastant avec l'apport des examens complémentaires initiaux retrouvant une atteinte extra neurologique dans 84% des cas.

Il en est de même pour les atteintes pulmonaires : dans notre cohorte, la prévalence d'atteinte pulmonaire à l'issue des examens morphologiques (radiographie / TDM thoracique / fibroscopie bronchique) était estimée à 74,3% contrastant avec seulement 14,3% des patients symptomatiques. La proportion des atteintes ophtalmologiques asymptomatiques dans notre étude (25,0%) était cohérente avec la littérature mais dans ses valeurs moyennes basses (25-56%) (29). En effet, la proportion d'atteinte ophtalmologique symptomatique dans notre étude était probablement surestimée. Du fait de son caractère rétrospectif, le caractère symptomatique était évalué sur la mesure de l'acuité visuelle inférieure à 10/10 dans le cas de donnée d'interrogatoire manquante : cela peut manquer de pertinence clinique. Cette surestimation du caractère symptomatique renforce cependant la nécessité d'un bilan systématique. Il en va de même de l'atteinte cardiaque. En effet, un patient dans notre cohorte présentait une atteinte asymptomatique révélée par l'IRM. La prévalence supérieure d'atteinte cardiaque en cas de NS a déjà été notée par certains auteurs (23). Ce résultat pouvait être sous-estimé par l'absence de réalisation d'imagerie fonctionnelle cardiaque dans notre étude. Certaines séries en retrouvaient

en effet à un taux supérieur au nôtre 25 - 50% (76). Nos résultats confortaient les recommandations de rechercher systématiquement une atteinte cardiaque compte tenu de sa gravité (26). Notre étude allait dans le sens de la réalisation d'un bilan exhaustif en cas de suspicion de NS notamment à la recherche ciblée d'atteinte dermatologique, pulmonaire, ophtalmologique et cardiaque.

Toutefois, certaines études ont fait part d'authentiques cas de NS strictement isolées. Plusieurs facteurs parfois associés pourraient expliquer ces divergences. Tout d'abord, la question de la définition de la NS possible se pose. Selon *Stern et al* (16), une NS isolée correspond à une NS définie de type b c'est-à-dire sans preuve histologique d'une atteinte systémique. Selon certains auteurs, une NS isolée correspond à une NS sans argument direct (histologique) ni indirect (biologique, imagerie) en faveur d'une atteinte systémique (31). Ainsi, selon *Stern et al*, notre étude comportait 8,6% de NS isolées versus aucun pour *Nosaki et al*. Ensuite, nous pouvions soulever la question du bilan réalisé ainsi qu'un délai de réalisation des examens complémentaires variable selon les études. Même si aucune étude ne l'a prouvé, la réalisation trop précoce du bilan à la recherche d'une atteinte systémique, la réalisation d'un bilan après l'introduction du traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur risquaient d'induire des résultats faussement négatifs. Ainsi par exemple, *Fritz et al* ont réalisé une méta analyse en 2016 (75) et retrouvaient 22% de NS isolée. Cette différence pourrait s'expliquer par un biais de mesure. En effet, sur les 29 études analysées seule une avait réalisé une recherche d'atteinte systémique par le 18FDG TEP scanner. De même, *Nozaki et al* en 2012 avaient publié l'une des plus imposantes cohortes de NS isolées au SNC avec 10 patients inclus sur deux centres en quinze ans (31). Toutefois, cette étude présentait deux limites importantes : tout d'abord, les patients avaient été suivi en moyenne 58 mois sans précision de son écart type. Or, il était souligné qu'un patient parmi eux (10%) n'a été vu qu'une seule fois. Il en résulte un biais de classement risquant de sur estimer la prévalence des NS isolées car ces patients auraient probablement développé une atteinte systémique dans l'évolution. Il est en effet fréquent que la NS soit inaugurale dans environ 50-70% des cas selon les études (77,78). Deuxièmement, le bilan réalisé à la recherche d'une atteinte systémique n'était pas explicité mais noté par les auteurs comme étant une limite potentielle de leur étude. Selon *Stern et al*, en 2018, un bilan exhaustif permettrait de retrouver une atteinte systémique dans plus de 90 % des cas limitant à moins de 10% la prévalence des NS isolées au SNC (16). La différence avec notre étude s'expliquerait alors probablement par son faible effectif et son manque de puissance.

Les neuropathies optiques sarcoïdiques dans notre étude se manifestaient essentiellement par une baisse d'acuité visuelle (77,8%), rarement inaugurale (33,3%), progressive, fréquemment sévère (55,5%), non douloureuse (100%), souvent bilatérale (55,5%) et associée à une atteinte ophtalmologique dans 66,7% des cas. Seulement six patients ont eu une analyse du champ de vision, celui-ci était systématiquement altéré. La présentation clinique globale de la névrite optique dans notre étude était cohérente avec les données de la littérature où la névrite optique sarcoïdique semblait être moins fréquemment associée à des douleurs par opposition aux autres névrites optiques démyélinisantes (32). Elle était également fréquemment bilatérale (64,0%) dans l'étude de *Joseph et al* (69), une étude à la méthodologie similaire à la nôtre avec un effectif de 30 NS. En revanche, l'une des plus grandes études prospectives sur les névrites optiques sarcoïdiques réalisée par *Kid et al* (32) retrouvait une prévalence de névrites optiques bilatérales bien plus faible à environ 37%. La différence avec nos résultats s'explique probablement par un biais de sélection : nos patients, souvent dépourvus de plainte visuelle, étaient essentiellement orientés en ophtalmologie dans le cadre du bilan d'extension à visée diagnostique. Inversement, les patients issus de l'étude de *Kidd et al* étaient sélectionnés en ophtalmologie sur la base de symptômes visuels sous-estimant la prévalence des atteintes des nerfs optiques asymptomatiques. De plus, un nouveau facteur de confusion est apparu en 2004 puis en 2012 avec la découverte d'un nouveau spectre de maladie inflammatoire dont le nerf optique est une topographie de prédilection : les maladies du spectre de la neuromyéélite optique à anticorps anti AQP4 (79) et anti MOG (80). L'absence de dosage spécifique de ces anticorps pourrait avoir fait sur-estimer la prévalence des neurosarcoïdoses du fait d'un profil clinique similaire.

Par ailleurs, les manifestations psychiatriques, estimées à 18% dans notre étude étaient globalement inférieures à celles retrouvées dans la littérature. La proportion est également variable selon les études avec une prévalence s'étendant de 10 à 48% (81). Elles étaient probablement sous-estimées du fait de multiples facteurs dans notre travail. Il existait un biais de recrutement des patients, notamment par l'absence d'évaluation standardisée à la recherche d'une NS chez des patients hospitalisés en service de psychiatrie. Ils pourraient être dépistés par un questionnaire systématique afin de solliciter un avis spécialisé le cas échéant. Un autre biais de recrutement doit être souligné : nos patients avaient été sélectionnés après requête auprès des confrères de différents services sur la base de codage « sarcoïdose ». La présence d'atteinte neurologique avait été recherchée. Il n'avait pas été mentionné la recherche d'atteinte psychiatrique lors de la sélection des patients. Ceci a pu sous-estimer la prévalence des atteintes psychiatriques isolées cliniquement, parfois révélatrices (82). Inversement, *Ferriby et al* avaient

effectués une relecture active et systématique de l'ensemble des dossiers de patients présentant une sarcoïdose à la recherche de manifestations neuropsychiatriques (83). Ils avaient rapporté 22,5% patients avec des troubles neuropsychiatriques. Ceux-ci étaient polymorphes, d'une simple euphorie à la démence en passant par des hallucinations visuelles ou auditives. Enfin, il existait également un biais de mesure parmi nos patients du fait de l'absence d'évaluation psychiatrique globale et de l'absence d'utilisation systématique d'échelle de dépistage des troubles psychiatriques.

Parmi les examens complémentaires réalisés à la recherche d'arguments en faveur d'une neurosarcoïdose, l'analyse du LCR retrouvait dans 85,7% des cas au moins l'un des éléments suivants : une pléiocytose lymphocytaire (47,6%), une hyperproteinorrhachie (71,4%) ou une hypoglycorrachie (28,6%). Leur association n'était pas systématique. La présence de bandes oligoclonales était également possible (38,5%). La définition d'un LCR anormal était similaire à la plupart des grandes séries de la littérature et conforme aux recommandations pour la pratique clinique (61). Ces résultats étaient cohérents avec ceux déjà publiés (65,69,70). Toutefois, 3/21 (14,3%) LCR étaient normaux dans notre étude. La présence de NS à LCR normal n'est pas incohérente avec l'analyse de la littérature. Un LCR normal n'éliminerait pas le diagnostic (43). Nous pouvions noter cependant que la proportion de LCR normaux était dans la moyenne basse de ceux retrouvés dans les grandes revues de la littérature où il est évalué à 19-33%. *Joseph et al*, dans une cohorte similaire de 30 NS définie ou probable selon la classification de *Zajicek et al*, avaient par exemple identifiés 7 (33,3%) patients avec un LCR normal dont une NS définie (69). Cette différence ne s'explique probablement pas par la présence des NS possibles dans notre étude même si dans notre cohorte, la prévalence des LCR anormaux était plus importante dans les groupes définie/probable (90,9%) que dans le groupe possible (80%). Le caractère rétrospectif de notre étude et son étendue sur 20 ans induit nécessairement la présence de données manquantes. Le caractère monocentrique de l'étude, en centre de recours, a pu induire un biais de sélection via l'inclusion des cas les plus graves et de ce fait majorer artificiellement les taux de patients à LCR pathologiques. Parmi les 3 (14,3%) patients à LCR normaux, 2 cas présentaient une atteinte de multiples NC au premier plan. Certaines revues avaient émis l'hypothèse que les formes avec atteinte des NC étaient plus souvent associées à un LCR normal. Inversement, l'atteinte médullaire et méningée semble être associée à un profil de LCR anormal (13). Or, il existe probablement de nombreux cas non graves de NS manifestées par une atteinte de NC. Nous pouvons notamment penser que de nombreux cas de paralysies faciales périphériques isolées ne font pas l'objet de consultation ou d'hospitalisation et qu'elles sont prises en charges comme des paralysies faciales *a frigore* en

ambulatoire. A fortiori, en cas de consultation à l'hôpital, le caractère rétrospectif de l'étude et l'inclusion des patients grâce au codage a pu sous-estimer également la prévalence de la NS du fait d'un codage différent. Ainsi, cela a pu réduire l'effectif de notre population et surestimer l'apport de la PL dans le diagnostic. Il conviendrait alors vérifier l'ensemble des dossiers informatisés de patients présentant une paralysie faciale *a frigore* afin de limiter son impact. Une sensibilisation des médecins généralistes et urgentistes, l'élaboration d'un questionnaire systématique notamment pour la prise en charge des patients présentant une paralysie faciale pourrait également permettre de limiter ce biais.

Compte tenu de la durée, relativement longue, de relevé des données dans notre étude, il est possible qu'elle ait présenté un biais de survie sélective. Si les proportions de présentations médullaires ou d'hydrocéphalie, qui sont des formes graves de NS, semblaient similaires à ceux des grandes revues de la littérature, notre étude n'a dénombré aucun décès ni passage en réanimation médicale contrairement à d'autres études. Dans son travail de thèse, F Cohen avait en effet recensé environ 10% de passages en réanimation et 5% de décès (13). Les travaux ultérieurs devraient probablement examiner les dossiers des services de neurochirurgie (pour les cas d'hydrocéphalie) et de réanimation médicale (pour les cas de patients décédés dans les suites d'une souffrance médullaire grave non étiquetée) afin de ne pas méconnaître ces patients.

De même, les délais de réalisation de la ponction lombaire par rapport au début des signes d'atteinte neurologique et par rapport à la date d'introduction des traitements a pu avoir induit un biais de confusion. C'est ainsi que deux de nos patients avaient un LCR normal sous corticothérapie risquant de sous-estimer l'apport de l'analyse du LCR en induisant des faux négatifs.

Il est difficile de connaître l'impact du délai de réalisation de la PL en fonction des premiers signes neurologiques. Notre étude retrouvait un délai de réalisation probablement plus court pour les trois LCR normaux. Cependant, cette analyse est basée sur un petit échantillon de patients. Le facteur de confusion (corticothérapie) n'avait pu être écarté compte tenu de la petite taille du groupe avec une analyse du LCR normale. Cette donnée de délai de réalisation de la PL n'a, à notre connaissance, pas été étudiée dans la littérature. Ainsi, l'absence d'anomalies décelée au niveau du LCR serait-elle liée à la précocité de la PL par rapport au début des signes ?

L'hypoglycorrachie semblait, dans notre étude, significativement corrélée à la cellularité ( $p=0,049$ ). L'association cellularité – hypoglycorrachie avaient déjà été mise en évidence dans la littérature. L'hypoglycorrachie pourrait être expliquée par une consommation du glucose intrathécale par les cellules hautement actives, reflétant ainsi la physiopathologie de la

neurosarcoïdose médiée par l'immunité cellulaire. Certains auteurs considèrent, de plus, l'hypoglycorrhachie comme un facteur de sévérité de la maladie (17,30). L'hypoglycorrhachie n'était cependant pas associée à une aggravation du handicap dans notre étude. Nous avons pu souligner une tendance à la plus grande prévalence des poussées chez les patients ayant une hypoglycorrhachie (67,0% versus 27,0%,  $p = 0,14$ ). La généralisation de ces résultats est toutefois délicate compte tenu de la faible puissance de notre étude.

L'imagerie par résonance magnétique retrouvait le plus souvent des lésions inflammatoires focales méningées (84,6%). Six patients (17,1%) présentaient des IRM cérébrales normales. Parmi eux, trois présentaient une atteinte médullaire. Seules deux patientes n'avaient pas eu de preuves d'atteinte neurologique par les IRM cérébrale / médullaire et ou l'analyse du LCR. L'absence de corrélation stricte entre la clinique et l'imagerie pouvait probablement s'expliquer par une résolution spatiale insuffisante : certaines atteintes, notamment des NC ou de la loge hypothalamo hypophysaire, peuvent passer inaperçues. Un examen normal ne devrait donc probablement pas éliminer le diagnostic en cas de forte suspicion clinique. *Pawate et al* notaient également 11% d'IRM cérébrale normales (65). De même, *Oksaken et al* avaient souligné que les patients à IRM normale avaient le plus souvent une atteinte des PC ou étaient déjà sous CTC (28,66). La prévalence supérieure des patients NS à IRM cérébrale normale dans notre étude peut être expliquée probablement par le caractère rétrospectif de l'étude, l'absence de relecture systématique des imageries par un neuroradiologue expérimenté et le manque de puissance.

L'IRM cérébrale retrouvait 81,2% de lésions inflammatoire diffuse soit légèrement supérieur aux proportions retrouvées dans les grandes séries de la littérature (29 – 70%) (**Tableau 28**). Il s'agissait le plus souvent d'hypersignaux de la substance blanche de topographie périventriculaire (72%). Les atteintes ventriculaires concernaient préférentiellement les ventricules latéraux (90%) et rarement le 4<sup>e</sup> ventricule (10%), plus spécifique de la NS. Par ailleurs, il n'existe pas, à notre connaissance, de description d'une lésion unique typique de NS. Or, les lésions de leucopathie vasculaire sont fréquentes en population générale, d'autant plus que la population est âgée et qu'elle présente des facteurs de risque vasculaire. Cependant, la moyenne d'âge des patients dans notre étude semblait être légèrement supérieure à celle des autres séries et notre étude comptait 25,7% de fumeurs actifs. De même, certaines études ont montré une association non fortuite entre des lésions inflammatoires propres de la NS et une comorbidité inflammatoire telle que la sclérose en plaques (84). *Tyshkov et al* ont ainsi recensés 10 patients présentant des manifestations cliniques compatibles avec une SEP dans le cadre d'une NS probable. L'imagerie cérébrale retrouvait des lésions ovoïdes perpendiculaires à l'axe

des ventricules dans 90 % des cas. Une étude de suivi est en cours afin d'évaluer l'efficacité des traitements de la SEP. L'interprétation des hypersignaux de la substance blanche était d'autant ardue dans notre étude que les premières IRM dataient de 1992 pour lesquelles les clichés n'étaient disponibles que sous forme de planches imprimées. Ces deux biais ont pu surestimer la prévalence des hypersignaux de la substance blanche secondaires à la NS dans notre étude. Afin de les limiter, les études ultérieures devraient probablement se limiter aux années 2000 afin de pouvoir consulter et comparer des données numériques obtenues. Le manque d'effectif, en lien avec une période de recrutement moins longue, devrait être contrebalancé par des inclusions multicentriques. Les imageries devraient également être relues en double aveugle par deux neuroradiologues expérimentés avec évaluation du rapport de vraisemblance. La nature des lésions de substance blanche devrait faire l'objet d'études ultérieures. Dans l'attente d'une évaluation plus précise, l'ensemble des facteurs de risque vasculaires devraient être pris en considération à l'inclusion afin de limiter les erreurs diagnostiques potentielles.

Parmi les examens permettant d'apporter des arguments en faveur d'une sarcoïdose systémique, l'intradermoréaction retrouvait typiquement une anergie tuberculique dans 84,7% des cas. Cet examen est recommandé afin de rechercher un diagnostic différentiel (31). De plus, la présence d'une anergie tuberculique est un argument indirect en faveur d'une sarcoïdose systémique. Il a été formulé l'hypothèse d'une séquestration des lymphocytes dans les granulomes à l'origine de la lymphopénie. La lymphopénie CD4 et CD8 semble être associée à la sévérité de l'atteinte d'organe (85). *Miyara et al* (86), avaient étudiés la population de lymphocyte T régulateurs TReg et retrouvé une prolifération de CD25<sup>Bright</sup> dans le sang périphérique de patient présentant une sarcoïdose active. Or ceux-ci étaient associés à une inhibition de la sécrétion d'IL2 donc à une diminution de la prolifération des LT CD4 sans modifier la sécrétion de TNF $\alpha$  nécessaire à la formation des granulomes. Nous pourrions par déduction penser que l'anergie tuberculique serait associée à la lymphopénie et à la sévérité des atteintes d'organes notamment neurologique. Cependant, l'anergie tuberculique n'était dans notre étude pas associée à une lymphopénie ( $p = 1$ ) probablement par manque de puissance et du fait de l'analyse des lymphocytes totaux et non des sous populations lymphocytaires. Nous pouvons souligner l'absence de patient traité par corticoïde au moment de l'IDR parmi les ceux pour lesquels il n'était pas retrouvé d'anergie tuberculique. Il n'y avait donc aucun faux négatif à déclarer. Des études complémentaires seraient nécessaires afin d'évaluer la pertinence de l'IDR dans le diagnostic positif de la NS.

Le bilan biologique retrouvait la présence de stigmates d'auto-immunité dans 24% des cas. La présence d'anticorps antinucléaires dans la sarcoïdose systémique avait déjà été rapporté dans la littérature à un taux supérieur à la population générale (87). Aucune étude, à notre connaissance, n'a étudié la présence de stigmates d'auto-immunité en tant que critère biologique composite. Ceci rend difficile l'interprétation de ce résultat et la comparaison avec les données de la littérature. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées : serait-ce un témoin d'activation du système immunitaire dans le cadre de la sarcoïdose ? S'agit-il d'un syndrome de chevauchement, y aura-t-il des arguments pour un diagnostic différentiel dans l'évolution de la maladie ? D'autres études ciblées seraient nécessaires afin de renforcer l'hypothèse de l'absence d'association fortuite entre des anomalies immunologiques et la NS.

Dans notre étude, la radiographie thoracique était anormale dans 82,4% des cas et la TDM thoracique dans 88,6% des cas. Dans les différentes séries, la radiographie thoracique était anormale dans 30 à 91% des cas et la TDM TAP dans 80 à 95% des cas (4,28,62,65,83,88). Nos résultats étaient similaires à ceux retrouvés dans l'analyse de la littérature. Ils semblaient confirmer une supériorité de la TDM thoracique haute résolution par rapport à la radiographie thoracique. *Marangoni et al* conseillaient de ne plus réaliser la radiographie thoracique compte tenu des difficultés d'interprétations et de sa faible rentabilité par rapport à la TDM thoracique (51). Cependant, elle fait toujours partie des recommandations WASOG (23). Toutefois, l'accessibilité de la radiographie thoracique et son faible coût justifierait la réalisation séquentielle de ces deux examens lorsque les délais de réalisation de la TDM thoracique retardent la réalisation du bilan.

La rentabilité du 18FDG TEP scanner corps entier à visée diagnostique était de 54,5%. Celui-ci a permis la réalisation de biopsie orientée dans 60% des cas. Lorsque la biopsie était orientée par la médiastinoscopie, celle-ci retrouvait systématiquement la présence de granulomes. La rentabilité du 18FDG TEP scanner a déjà été soulignée dans la littérature mais avec toutefois une sensibilité supérieure à celle de notre étude de 80 à 100% pour l'évaluation des atteintes pulmonaire et extra pulmonaire. Le 18FDG TEP scanner permettrait ainsi l'identification d'atteinte inflammatoire à biopsier non révélées par les autres examens complémentaires (89). Selon certaines études, le 18FDG TEP scanner serait supérieure à l'IRM médullaire avec injection de gadolinium (90). Le 18FDG TEP scanner cérébrale montre soit un hypo métabolisme du fait de lésions neuronales, et d'une diminution de la consommation en glucose, soit un hyper métabolisme du fait de la présence de cellules inflammatoires actives. Le 18FDG TEP scanner cérébral aurait notamment un intérêt dans la détection des lésions hypothalamiques

à IRM normale (91). Le 18FDG TEP scanner thoracique présentait dans l'étude d'*Ambrosini et al* un taux de discordance avec le TDM thoracique haute résolution de 54,3% et influençait la prise en charge diagnostique dans 63% des cas (92). Le 18FDG TEP scanner permettrait donc de rechercher des arguments pour une atteinte systémique en cas de normalité du bilan réalisé. Toutefois, des faux négatifs sont possibles pour des lésions de taille inférieure à 7 mm compte tenu d'une résolution spatiale limitée. La place de la 18FDG TEP scanner reste encore aujourd'hui à définir mais elle semble être d'une aide pertinente au diagnostic. Sa disponibilité et son coût en font un examen de deuxième intention. La réalisation de la médiastinoscopie à visée diagnostique n'aurait probablement pas d'intérêt à être différée après la 18FDG TEP scanner (93,94).

Parmi les examens invasifs à la recherche d'un granulome, la biopsie des glandes salivaires était positive dans 11,1% des cas. Elle était retenue comme preuve de la sarcoïdose systémique dans 5% des cas. Cette différence s'expliquait par la découverte d'un granulome via une biopsie antérieure d'un autre organe. Dans les limites de notre étude, la probabilité de retrouver un résultat positif ne semblait pas être augmentée par le nombre de glandes analysées. Parmi l'ensemble des patients ayant une BGSA négatives, 2 (8,3%) étaient sous corticothérapie. Or, la prévalence de BGSA positives est estimée à 30 – 50% dans la littérature (81). Cette différence pourrait s'expliquer par un manque de puissance de notre étude du fait d'un faible échantillon. En effet, la biopsie des glandes salivaires n'était pas systématiquement réalisée dans notre centre. De plus, nous ne pouvions pas exclure la présence de faux négatifs compte tenu de la réalisation de la BGSA alors que la corticothérapie avait déjà été introduite. Compte tenu de son caractère faiblement invasif, il conviendrait probablement de réaliser systématiquement et précocement une BGSA dans le bilan initial à la recherche d'une NS (83).

La fibroscopie bronchique permettait la mise en évidence d'une alvéolite lymphocytaire avec  $CD4/CD8 > 3,5$  en faveur d'une atteinte pulmonaire dans 44,4% des cas et retrouvait la présence d'un granulome épithélioïde et gigantomulticellulaire dans 29,4% des cas. Il n'y avait pas de différence significative dans notre étude entre les patients ayant réalisé la fibroscopie avant ou après l'introduction de la corticothérapie concernant ces deux critères. Il existait cependant une tendance à la plus grande prévalence d'anomalies du rapport  $CD4/CD8$  (53,0%) ou de granulomes (29,4%) chez les patients pour lesquels l'examen était pratiqué avant l'introduction de la corticothérapie. La présence de granulome à la biopsie bronchique était retenue pour le diagnostic positif de NS chez 11,4% des patients. L'analyse de la littérature montrait cependant que les biopsies bronchiques étagées et le lavage broncho alvéolaire avaient une sensibilité

souvent supérieure à celles retrouvées dans notre étude. La sensibilité pour le LBA avec rapport CD4/CD8 > 3,5 est évaluée à 52 à 59%. Celle de la biopsie bronchique est évaluée à 60%. Ce serait l'examen le plus utile au diagnostic des atteintes pulmonaires selon *Hebel et al* (53). De plus, d'après la littérature, l'introduction de la corticothérapie induit des modifications immuno-histochimiques du liquide de lavage alvéolaire et des négativations des biopsies. En effet, *Milburn et al*, en 1997, avaient déjà souligné une normalisation de la balance Th1/Th2 dans le LBA après corticothérapie. Le profil cytokinique essentiellement orienté Th1 dans la sarcoïdose (IFN $\gamma$  augmenté, IL4 diminuée) se normalisait sous corticothérapie. De ce fait, l'environnement cytokinique ne serait alors plus favorable à la formation des granulomes (95). De nombreuses limites pouvaient nuancer nos résultats. Tout d'abord, un biais de classement était probable du fait du délais de réalisation par rapport à l'atteinte neurologique. Les délais d'introduction de la corticothérapie par rapport à l'examen ainsi que ses modalités (réalisation de bolus à forte dose) pouvaient probablement influencer son résultat. Des biais de mesure étaient possibles notamment la cinétique lente de formation des granulomes. En effet, *Kataria et al* avaient souligné dans une étude expérimentale le caractère progressif de la formation des granulomes. Ainsi, cette étude soulignait déjà le risque de faux négatifs dans les premières semaines de l'atteinte d'un organe (96). Par ailleurs, une inflammation de la muqueuse bronchique d'une autre nature (infectieuse ou immuno allergique) ainsi que le terrain tabagique constituaient des limites de l'examen non recensés dans notre étude mais cependant pris en compte par les pneumologues expérimentés (97). Ainsi, la fibroscopie bronchique est un examen accessible, bien toléré, à faible risque de complication, nécessitant un opérateur expérimenté. Un ratio CD4/CD8 > 3,5 est un argument indirect en faveur d'une atteinte pulmonaire. Il serait utile également pour la recherche de diagnostics différentiels (4,23,98,99).

La biopsie d'adénopathies par médiastinoscopie était le principal examen permettant d'apporter, après orientation par la TDM thoracique, la preuve d'une sarcoïdose systémique à hauteur de 45,0% avec un taux de positivité de 100% dans notre étude. Sa sensibilité excellente était déjà connue dans la littérature avec des prévalences d'examen positifs similaires (90,0%). Cependant, elle n'est pas dépourvue de risques. Ceci justifie sa réalisation en deuxième intention en cas de négativité des examens moins invasifs (23).

Concernant les données d'évolution, au terme d'un suivi médian de 34,5 +/- 65,7 mois, 14,3% patients étaient en rémission, 37,1% améliorés, 40,0% stabilisés et 8,6% ont présenté une aggravation. Aucun patient n'est décédé dans notre étude. Quatre patients (11,4%) ont été perdus de vue dont deux pour déménagement et deux autres pour raison inconnue. En

comparaison aux grandes séries de la littérature (**tableau 27**), les patients de notre cohorte semblaient présenter une plus grande stabilité avec, en moyenne, moins de patients atteignant le stade de rémission (1 – 46%) et moins d'aggravation (7 – 71%) voire de décès (0 - 5%). Plusieurs biais pourraient expliquer cette différence. Certains patients présentant de graves atteintes neurologiques, notamment médullaire ou des hydrocéphalies, risquaient de décéder avant que l'étiologie puisse être connue. Les travaux de thèse du Dr Pouzoullic et l'étude de *Walrave et al* rappelaient en effet la prévalence élevée de la mortalité intrahospitalière de cause neurologique (environ 20%) hors intoxication (100,101). L'absence de recrutement des patients dans les services de réanimation ou de neurochirurgie risquerait alors de sous-estimer la gravité de nos patients. Inversement, l'ensemble de nos patients ont été inclus en CHU. Il existe probablement de nombreuses atteintes neurologiques non graves comme les paralysies faciales périphériques. Celles-ci ne font probablement pas l'objet d'une consultation en centre de recours et risquent ainsi de sous-estimer ces présentations neurologiques.

Par ailleurs, l'inclusion de patients présentant une NS possible, dont le diagnostic reste douteux jusqu'à preuve du contraire, constitue là encore un biais de confusion. Il faudrait probablement reprendre l'ensemble des patients pris en charge en ambulatoire pour paralysie faciale périphérique après une consultation aux urgences.

Enfin, Les paramètres de suivi sont mal codifiés dans la neurosarcoïdose. Ils reposent actuellement sur une échelle de handicap non spécifique (RANKIN) ou des échelles spécifiques validées dans d'autres pathologies telles que l'EDSS validée dans la sclérose en plaques et utilisées par analogie. Nous avons utilisé également l'EPOST neurologique dans notre étude, un score validé pour les atteintes pulmonaires de sarcoïdose mais non validé dans la NS (60). Des échelles standardisées sur des critères objectifs, reproductibles et validées semblent nécessaires afin de répondre à cette question. Une étude multicentrique avec un plus grand effectif permettrait d'améliorer la puissance de l'étude.

Nous avons, par ailleurs, recherché à identifier des profils de patients. Les atteintes neurologiques secondaires aux sarcoïdoses systémiques connues semblaient plus fréquentes chez les sujets plus âgés (90,9% versus 50,0%, ns). Les hommes semblaient avoir plus d'atteinte méningée (56,2% versus 42,1%, ns) et les femmes plus d'atteintes des NC (63,2% versus 50,0%, ns) ou médullaires (21,1% versus 12,5%, ns). Les sujets âgés de plus de 40 ans semblaient avoir plus souvent des lésions médullaires (25,0% versus 6,7%, ns). Notre étude semblait mettre en avant l'existence d'une forme de NS de meilleur pronostic chez la femme à fortiori de moins de 40 ans. Les différents profils identifiés correspondent aux facteurs pronostiques reconnus dans la littérature (13). Cependant, lorsque les signes neurologiques

apparaissaient, soit ils étaient révélateurs chez 24 (68,6%), soit ils apparaissaient très rapidement après le diagnostic posé. Les manifestations neurologiques apparaissaient alors le plus souvent dans les six voire trois premiers mois (30 patients soit 85,7%). Ainsi, six patients étaient classés dans le groupe non révélateur de la maladie alors que les signes neurologiques apparaissaient dans les 3 mois après le début de la maladie systémique. Aux vues de la répartition des patients sur l'échelle de temps, ces patients se rapprochaient probablement plus d'un profil révélateur plutôt que d'une neurosarcoïdose secondaire. De ce fait d'après notre étude, l'évolution d'une sarcoïdose systémique vers une neurosarcoïdose serait relativement rare (5 cas sur 35 soit 14,3%). Ainsi, les trois patients ayant déclaré leur NS au-delà des 2 ans du diagnostic de sarcoïdose systémique avaient tous un point commun : la date de début incertaine. Le début des symptômes neurologiques était probablement antérieur risquant de surestimer la prévalence des NS secondaires.

Ensuite, l'étendue de l'étude sur ces vingt dernières années nous a permis de constater un nombre croissant de patients diagnostiqués avec une NS. Les modalités diagnostiques reposaient sur des examens complémentaires similaires avec toutefois une tendance à la réalisation plus rapide de l'IRM cérébrale. Les délais médians entre le premier signe neurologique et l'IRM cérébrale variait de 4,1 mois avant l'an 2000 à 2,4 mois après 2015. Par ailleurs, le recul de ces vingt dernières années nous a permis de constater une amélioration en termes d'efficacité diagnostique avec une réduction du délai médian entre le premier signe neurologique et le diagnostic de NS (de 4,7 à 2,9 mois, ns) ainsi qu'une meilleure efficacité avec l'introduction plus précoce de la corticothérapie (de 4,6 à 2,7 mois, ns).

Enfin, en réponse à l'un de nos objectifs secondaires, nous avons souhaité analyser la rentabilité diagnostique des examens complémentaires. Les examens permettant le plus souvent d'apporter des arguments en faveur d'une atteinte systémique de la sarcoïdose étaient le TDM TAP (88,6%) à la recherche d'une atteinte médiastino pulmonaire associé à la médiastinoscopie orientée (100%) puis le 18FDG TEP scanner (54,5%). Ceci était cohérent avec l'analyse de la littérature notamment une méta-analyse réalisée par *Fritz et al* (75) mais non généralisable compte tenu du manque de puissance d'une étude rétrospective avec de faibles effectifs. Le schéma de notre étude ne permettait pas de répondre à cette question. Il conviendrait de réaliser une étude diagnostique avec un groupe contrôle afin d'évaluer la sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives de ces différents examens. La comparaison de notre cohorte de patient avec l'ensemble des patients exclus du fait de la découverte d'un diagnostic différentiel n'était pas possible compte tenu du faible effectif et de la répartition non équilibrée des groupes.

Nous avons souhaité, pour finir, rapporter ici le cas d'un patient figurant parmi les sujets sélectionnés initialement pour suspicion de NS de manière prospective lors de la réalisation de ce travail. Il a été exclu de l'étude du fait de la découverte d'un diagnostic différentiel avant la réalisation des analyses statistiques. Il s'agissait d'homme âgé de 47ans, sans antécédent notable. Il consultait aux urgences pour l'apparition progressive en un mois d'un déficit sensitivomoteur des membres inférieurs et associé à une diplopie binoculaire. Il signalait également une perte de la libido et une d'altération de l'état général. Cliniquement, l'examen révélait un déficit sensitivomoteur des membres inférieurs sans systématisation tronculaire ou radiculaire avec une abolition des réflexes ostéo tendineux. L'examen retrouvait une atteinte de multiples NC dont les VI et VII gauche. L'examen clinique général était sans particularité. Le score de RANKIN était alors évalué à 2 et le score EDSS à 2,5. La biologie révélait une légère lymphopénie. Le reste du bilan infectieux, inflammatoire, endocrinien était normal. L'analyse du LCR a retrouvé une méningite lymphocytaire stérile avec 165 éléments/mm<sup>3</sup>, une hyperproteinorrhachie à 3,28 g/L, une hypoglycorrachie profonde < 0,2 g/L et l'absence de synthèse intrathécale ou ce cellule anormale. L'IRM cérébrale retrouvait la présence d'anomalies multifocale avec des hypersignaux T2 FLAIR de substance blanche de topographie cortico sous corticale, des atteintes multiples de NC ainsi que des pédoncules cérébelleux. Un rehaussement leptoméningé était noté. L'IRM médullaire retrouvait un hyper signal T2 des racines de la queue de cheval associé à une prise de contraste leptoméningée. L'EMG montrait une atteinte pluri radiculaire. L'ensembles des examens à la recherche d'une atteinte extra neurologique était négatif. Le 18FDG TEP scanner corps entier était normal à l'exception de l'hyper métabolisme cérébral et médullaire. Il a été retenu en concertation pluridisciplinaire le diagnostic de neurosarcoïdose possible grave justifiant l'introduction d'une corticothérapie associée d'emblée à un traitement immunosuppresseur par AntiTNF alpha. Devant l'aggravation clinique et de l'imagerie cérébrale à 3 mois, une biopsie leptoméningée stéréotaxique a été réalisée et retrouvait des cellules anormales avec un immunomarquage en faveur d'une histiocytose maligne. Le patient est décédé quelques semaines plus tard.

Ce cas illustre les difficultés diagnostiques de la neurosarcoïdose et la prudence nécessaire à porter un diagnostic de neurosarcoïdose possible. L'importance de la preuve histologique afin de conforter le diagnostic et la nécessité d'une réévaluation en l'absence de réponse aux traitements immunoactifs s'en trouvent ici soulignés.

Clinique	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogu 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki, 2012 (54)	Meta- analyse 2018 (16)	Notre cohorte 2018
effectif	33	50	35	26	37	71	68	40	24	27	21	48	30	54	197	30	70		35
Po / Pb / D	-	- / - / 5	0 / - / -	- / - / 12	0/89/11	- / 65 /	0 / 72 /	-	44 / 52 / 4	-	19/52/28	0/75/25	0/57/43	22/61/17	23 / 69 / 7	3/73/23	21/77/2		40/49/11
F/H	21/12	32/18	18/17	14/12	16/21	47/24	32/36	20/20	15/9	14/13	9/12	31/17	14/16	40/14	101/96	20/10	47/23		19/16
Age de début	30	44	44	44	41	-	39	41	38	42	41	-	41	41	39	48	41		46
Caucasien / Asie / africain / antillais	5/28	-	32/3	11/14	49/48	28/43	-	35/5	-	-	14/81	-	29/1	-	110/85	29/1	-		26/9
Délaïs dg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
NS inaugurale	48	48	31	-	-	-	62	50	74	52	-	-	70	70	-	-	-	50	69
Atteinte neurologique multifocale	30	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		73
Atteinte centrale	18	78	40	-	48	22	62	60	62	62	-	-	27	17	85	33	-		91
Céphalées	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37		49
Troubles cognitifs	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27		6
Épilepsie	0	-	-	39	-	7	-	15	-	-	14	-	9	17	-	20	20	14	8
Signe focal encéphalique atteinte médullaire	6	10	26	-	8	-	28	17	17	3	43	-	10	24	53	-	29	18 (15-21)	20
Atteinte PC	73	42	40	54	52	55	72	27	25	42	29	67	80	63	37	56	66	55 (52-58)	57
II	17	24	3	-	16	12	38	-	-	8	14	13	37	24	10	3	-	21 (18-24)	20
VII	36	76	92	12	58	55	19	12,5	-	-	9	-	13	11	-	46	-	24 (21-27)	29
VIII	21	29	8	-	26	5	10	-	-	-	5	-	-	-	-	13	-	-	11
multiples PC	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28	17
Atteinte HTHP	15	-	-	-	-	8	-	0,5	-	-	-	-	-	2	0	3	-	9	11
Atteinte SNP	6	22	40	46	24	4	0	20	-	48	5	-	-	2	13	10	8	17 (14-21)	11

**Tableau 27 : Tableau comparatif de notre étude avec des principales revues de la littérature : clinique**

LCR	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogou 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki. 2012 (54)	Meta- analyse 2018 (16)	Notre cohorte 2018
Normale	-	30	30	-	-	27	19	-	-	-	54	-	33	31	-	-	-	-	14
Cell	56	42	56	-	83	-	55	48	-	-	45	55	43	62	53	23	55	-	47,6
Prot	61	56	61	-	67	-	73	41	-	-	45	72	52	57	58	23	73	-	71
Gly	13	10	13	-	-	-	4	2	-	-	9	25	18	17	9	-	-	-	29
BOC	-	14	-	-	-	-	37	0	-	-	-	-	11	9	-	50	100	-	38
ECA	-	58	-	-	-	-	33	44	-	-	-	25	27	19	28	-	25	-	50
CD4/CD8	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IRM	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogou 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki. 2012 (54)	Meta- analyse 2018 (16)	Notre cohorte 2018
normale	-	-	-	-	30	35	-	-	-	29	11	-	11	11	-	35	-	-	17
HSSB	-	-	-	-	-	-	43	-	-	57	29	-	38	30	56	50	70	-	81
PDC	-	-	-	-	-	-	38	37	-	32	-	-	53	19	68	28	60	-	73
Hydrocéphal e	9	-	3	38	-	-	6	-	-	-	5	6	27	-	8	-	0	9	9
Profils évolutif	Stern 1985 (42)	Oksanen 1986 (43)	Chapelon 1990 (27)	Agbogou 1995 (44)	Sharma 1996 (28)	Lower 1997 (45)	Zajicek 1999 (4)	Ferriby 2000 (46)	Dumas 2000 (47)	Ferriby 2001 (48)	Spencer 2004 (49)	Scott 2007 (50)	Joseph 2009 (51)	Pawate 2009 (52)	Cohen 2009 (13)	Gascon 2011 (53)	Nozaki. 2012 (54)	Meta- analyse 2018 (16)	Notre cohorte 2018
Guérison	-	-	46	-	-	-	-	28	-	44	-	-	1	-	2	32	-	-	14
Amélioration	-	-	46	-	-	-	-	22	-	11	-	-	-	-	9	-	-	-	37
Stabilisation	-	22	4	-	-	-	-	40	-	37	-	-	-	-	-	-	-	-	40
Aggravation	14	18	4	-	-	-	71	10	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	9
Décès	-	-	0	-	-	-	-	0	-	0	-	-	-	-	5	-	-	-	0

**Tableau 28 : Tableau comparatif de notre étude avec des principales revues de la littérature : paraclinique**

Les résultats de notre étude doivent être interprétés avec prudence. En effet, elle présentait premièrement un biais majeur lié au recrutement des patients sur 26 ans. Les modalités diagnostiques et de prise en charge ont évolué des dernières années. Les critères diagnostiques ont évolué et ont été modifiés à plusieurs reprises dans cet intervalle, limitant la comparaison avec les études précédentes. Les critères actuels sont issus d'un consensus d'experts donc de niveau de preuve faible. De plus, il s'agit d'un consensus d'experts américains risquant de limiter son applicabilité aux populations européennes. Toutefois, l'évolution des critères diagnostiques a tendance à augmenter leur spécificité et diminuer leur sensibilité. Ces modifications sont applicables aux NS probables et définies mais le sont au détriment des NS possibles. Ainsi l'évolution des critères va dans le sens d'une meilleure sélection des patients. Il n'y a donc probablement pas de perte de patients. D'autre part, le diagnostic de NS possible reste un diagnostic douteux jusqu'à preuve du contraire. Les études ultérieures devraient probablement ne pas inclure ces patients.

Ensuite, les biais de sélection risquent d'avoir diminué la représentativité de notre échantillon. Ils étaient liés à l'effet centre, via la sélection des cas ayant fait l'objet de consultation ou hospitalisation en centre de recours donc potentiellement plus graves. Un autre biais de sélection était lié au recrutement sur la base du codage informatique. Le recrutement, limité aux services de neurologie, médecine interne, pneumologie et d'ophtalmologie au détriment des autres services (néphrologie, endocrinologie, ORL, psychiatrie, réanimation, neurochirurgie), risque d'avoir restreint le recrutement à des présentations particulières. Les biais de perdus de vue étaient significatifs avec 4/30 (13%) patients dont deux perdus suite à un déménagement et deux sans raison. Toutefois, ces perdus de vue ont eu un faible retentissement sur la puissance de l'étude car ils n'avaient pas limité le recueil de données initiales permettant de répondre à l'objectif principal.

Cette étude présentait également des biais de classement liés au mode d'évaluation d'une cohorte rétrospective sur dossiers médicaux avec présence de quelques données manquantes. La présence de données manquantes contribue à diminuer la puissance de l'étude. L'évaluation du handicap par les scores de RANKIN, EPOST était également limitée par son caractère rétrospectif et le recueil des données sur les dossiers médicaux. Ces scores étaient effectués par une seule personne avec une reproductibilité limitée du fait de son caractère subjectif.

Des biais de confusion peuvent avoir influencé les résultats du fait de l'inclusion des neurosarcoïdoses possibles. La neurosarcoïdose étant polymorphe, elle peut mimer toute pathologie pouvant atteindre le SNC ou SNP (notamment des pathologies néoplasiques ou infectieuses). Il conviendrait de réaliser des études uniquement sur des présentations probables ou définies. Ceci a d'ailleurs été souligné dans la conférence de consensus 2018 (16). Toutefois, ce biais se trouve limité par l'absence de différences significatives entre les trois groupes.

Finalement, les biais de l'étude étaient multiples et limitaient la validité interne de l'étude. Toutefois ces biais étaient *a priori* non différentiels entre les sous-groupes étudiés.

Enfin, au plan statistique, l'étude en sous-groupe ne nous a pas permis de réaliser des analyses statistiques univariées. La multiplicité des tests statistiques sans corrections aurait probablement pu retrouver des analyses statistiquement significatives par erreur. Par ailleurs, du fait du faible effectif et du manque de puissance de notre étude, il nous a été impossible de comparer d'autres sous-groupes tels que l'ethnie (caucasienne ou non), la normalité ou non du LCR. Le faible effectif ne nous a pas permis de réaliser des courbes de survie à la recherche de facteurs pronostiques.

Afin de répondre au mieux à l'objectif principal, une étude multicentrique avec une cohorte de patient plus large devrait permettre d'augmenter la puissance de l'étude, la validité externe et interne.

## VII. CONCLUSION

---

Notre étude confirme le polymorphisme phénotypique de la neurosarcoïdose. La NS est une maladie inflammatoire systémique pouvant atteindre le système nerveux central dans de rares cas. Il semble que le nombre de diagnostic positif de NS augmente ces dernières années probablement en lien avec l'évolution des connaissances médicales. Il s'agit, de notre point de vue, de la première étude appliquant les critères de consensus de *Stern et al* 2018. Ces critères semblent être plus stringents que les précédents en majorant de 6% les patients du groupe NS possible au dépend des NS définies et probables.

Notre étude suggère certains signes comme devant être évocateur d'une neurosarcoïdose en cas de suspicion de maladie inflammatoire du système nerveux central. On retiendra : la présence de céphalées (49%), de crises d'épilepsie (9%), une atteinte des NC (57%) dont les névrites optiques (26%) typiquement progressives, prolongées, bilatérales, peu ou pas douloureuse, de même que la présence signes associés tels une altération de l'état général (49%), et de manifestations extra neurologiques. La NS est parfois inaugurale (69%) mais peut également être secondaire à une NS systémique connue (31%). Elle apparaît alors très rapidement après le diagnostic de NS systémique (dans les 3 mois dans 73% des cas). Cette étude tend à réaffirmer l'importance de l'analyse du LCR, de l'IRM et de l'EMG à la phase initiale du diagnostic comme preuve de l'inflammation du système nerveux central ou d'atteinte du système nerveux périphérique avec une rentabilité d'environ 94,3%. Une attitude systématique semble être nécessaire du fait d'une importante dissociation clinique / paraclinique. Notre étude tend à promouvoir la place de la médiastinoscopie dans le bilan d'extension au décours immédiat de la mise en évidence d'adénopathies médiastinales sans attendre un 18FDG TEP scanner. Il n'y avait pas de différences significatives en sous-groupe entre les NS définie/probables d'une part et les NS possibles d'autre part, les formes inaugurales et secondaire, le sexe et le genre. Toutefois, un pronostic semblait meilleur avec l'atteinte d'une rémission chez les patients de sexe féminin (26% versus 0%, ns), plutôt jeune (33% versus 0%, ns).

Le cas de l'un de nos patients secondairement exclus de l'étude rappelle que diagnostic de neurosarcoïdose possible est périlleux et conduit à des erreurs diagnostiques. La recherche d'une preuve histologique doit rester une obsession. Ainsi, cette étude permet de rappeler en accord avec les revues de la littérature actuelles, la possibilité du recours à la biopsie méningée ou cérébrale stéréotaxique en cas de neurosarcoïdose isolée, sévère et sans preuve histologique avant introduction d'une thérapie immunosuppressive.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

---

1. Judson M, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG World Assoc Sarcoidosis Granulomatous Disord.* 18 avr 2014;31:19-27.
2. Clifford DB. Nemesis of neglected neurosarcoidosis. *Ann Clin Transl Neurol.* oct 2015;2(10):947-8.
3. Street D, Halfpenny CA, Galea I. CNS inflammation other than multiple sclerosis: How likely is diagnosis? *Neurology.* 1 avr 2014;82(13):1187-9.
4. Zajicek JP. Central nervous system sarcoidosis: diagnosis and management. *QJM.* 1 févr 1999;92(2):103-17.
5. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet.* mars 2014;383(9923):1155-67.
6. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of Sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc.* janv 2007;4(1):108-16.
7. Michael C, Lannizzi BAR PhD, Alvin S, Teirstein. Sarcoidosis | NEJM [Internet]. [cité 19 avr 2018]. Disponible sur: [http://www.nejm.org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMra071714?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.nejm.org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMra071714?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
8. Yılmaz D, Karkucak M, Coşkun F, Yakut T, Kunt Uzaslan E. ACE gene I/D polymorphism and risk of sarcoidosis development in Turkish patients. *Tuberk Ve Toraks.* 21 sept 2012;201-6.
9. Zhu R, Bi LQ, Kong H, Tilley SL, Wang H, Xie WP. Meta-analytical association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and sarcoidosis risk. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):3590-600.
10. Niimi T, Tomita H, Sato S, Kawaguchi H, Akita K, Maeda H, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Patients with Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 1999;160(4):1107-9.
11. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis: Environmental and Occupational Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2004;170(12):1324-30.
12. Hena KM, Yip J, Jaber N, Goldfarb D, Fullam K, Cleven K, et al. Clinical Course of Sarcoidosis in World Trade Center-Exposed Firefighters. *Chest.* janv 2018;153(1):114-23.
13. Aubart cohen F, Amoura Z. Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et profils évolutif des neurosarcoïdoses : études rétrospectives de 197 patients. Paris VII; 2009.
14. Dubaniewicz A. Microbial and human heat shock proteins as 'danger signals' in sarcoidosis. *Hum Immunol.* 1 déc 2013;74(12):1550-8.
15. Zissel G. Cellular Activation in the Immune Response of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 9 juill 2014;35(03):307-15.
16. Stern BJ, Royal W, Gelfand JM, Clifford DB, Tavee J, Pawate S, et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol.* 1 déc 2018;75(12):1546-53.
17. Yang I, Delpolyi A, Sughrue ME, Rubenstein J, Bollen AW, Parsa AT. Sarcoidosis of the pineal gland: an unusual presentation of neurosarcoidosis. *J Neurooncol.* janv 2009;91(1):113-6.
18. Sherman JL, Stern BJ. Sarcoidosis of the CNS: comparison of unenhanced and enhanced MR images. *Am J Roentgenol.* déc 1990;155(6):1293-301.

19. Mirfakhraee M, Crofford MJ, Guinto FC Jr, Nauta HJ, Weedn VW. Virchow-Robin space: a path of spread in neurosarcoidosis. *Radiology*. mars 1986;158(3):715-20.
20. Carlson ML, White JR, Espahbodi M, Haynes DS, Driscoll CLW, Aksamit AJ, et al. Cranial Base Manifestations of Neurosarcoidosis: A Review of 305 Patients. *Otol Neurotol*. juill 2014;1.
21. Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitalchi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Pathol Int*. juill 1993;43(7-8):372-6.
22. Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, Mehta BM. MR of CNS Sarcoidosis: Correlation of Imaging Features to Clinical Symptoms and Response to Treatment. 1999;15.
23. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1999;160(2):736-55.
24. Scadding JG. Prognosis of Intrathoracic Sarcoidosis in England. *BMJ*. 4 nov 1961;2(5261):1165-72.
25. Takase H, Shimizu K, Yamada Y, Hanada A, Takahashi H, Mochizuki M. Validation of international criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis proposed by the first international workshop on ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*. 1 nov 2010;54(6):529-36.
26. Birnie DH, Sauer WH, Judson MA. Consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart*. 1 mars 2016;102(6):411-4.
27. Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)*. sept 1990;69(5):261-76.
28. Sharma OP. Neurosarcoidosis: A Personal Perspective Based on the Study of 37 Patients. *CHEST*. 1 juill 1997;112(1):220-8.
29. Cohen Aubart F, Galanaud D, Haroche J, Psimaras D, Mathian A, Hié M, et al. Les atteintes neurologiques au cours de la sarcoïdose : diagnostic et traitement. *Rev Médecine Interne*. juin 2017;38(6):393-401.
30. J de Sèze, D Caparros-Lefebvre, JP Pruvo, H Petit. Sarcoïdose du système nerveux central: polymorphisme clinique et radiologique. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 1996;17(6):482-7.
31. Nozaki K, Scott TF, Sohn M, Judson MA. Isolated Neurosarcoidosis: Case Series in 2 Sarcoidosis Centers. *The Neurologist*. nov 2012;18(6):373-7.
32. Kidd DP, Burton BJ, Graham EM, Plant GT. Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. oct 2016;3(5):e270.
33. Domont F, Chapelon-Abric C, Saadoun D, Cacoub P. Maladie veineuse thromboembolique dans une cohorte de 770 cas de sarcoïdoses. *Rev Médecine Interne*. déc 2017;38:A42.
34. A.Degardin, P.Vermersch, J.De Seze. G - 22 Lésions vasculaires cérébrales et sarcoïdose. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2007;163(4):28.
35. Travers F, Maltête D, Morisse-Pradier H, Wallon D, Bourre B, Lefaucheur R. Intracranial hemorrhage in neurosarcoidosis. *J Neurol Sci*. juin 2014;341(1-2):185-6.
36. Macêdo PJOM, da Silveira VC, Ramos LT, Nóbrega FR, Vasconcellos LFR. Isolated Central Nervous System Vasculitis as a Manifestation of Neurosarcoidosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. juin 2016;25(6):e89-92.
37. Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D, Haroche J, Amoura Z, Chapelon-Abric C, et al. Spinal cord sarcoidosis: clinical and laboratory profile and outcome of 31 patients in a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. mars 2010;89(2):133-40.
38. Burns TM, Dyck PJB, Aksamit AJ, Dyck PJ. The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases. *J Neurol Sci*. mai 2006;244(1-2):77-87.

39. Souayah N, Hassan AE, Krivitskaya N, Lee H-J, Michas-Martin A, Cruz AM, et al. Neurosarcoidosis presenting as an anterior horn syndrome. *J Neuroimmunol*. 25 août 2010;225(1-2):132-6.
40. Hendriks C, Drent M, De Kleijn W, Elfferich M, Wijnen P, De Vries J. Everyday cognitive failure and depressive symptoms predict fatigue in sarcoidosis: A prospective follow-up study. *Respir Med*. mai 2018;138:S24-30.
41. Wallon D. Diagnostic strategy for major neurocognitive disorders in the young subject. *Prat Neurol – FMC*. 2019;(10):84-95.
42. Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, De Vries J, Wijnen PA, Drent M. Everyday Cognitive Failure in Sarcoidosis: The Prevalence and the Effect of Anti-TNF- $\alpha$  Treatment. *Respiration*. 2010;80(3):212-9.
43. Wengert O, Rothenfusser-Korber E, Vollrath B, Bohner G, Scheibe F, Otto C, et al. Neurosarcoidosis: Correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci*. déc 2013;335(1-2):124-30.
44. Biller H, Zissel G, Ruprecht B, Nauck M, Busse Grawitz A, Muller-Quernheim J. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin-converting enzyme. *Eur Respir J*. 1 déc 2006;28(6):1085-91.
45. McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behçet's disease involving the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mai 1995;58(5):548-54.
46. Elisabeth Maillart, Dimitri Psimaras, Myrto Costopoulos, Magali Le Garff-Tavernier, Thibaud Chazal, Zahir Amoura, et al. Biomarqueurs du liquide cérébro-rachidien au cours des neurosarcoïdoses : apports diagnostiques et pronostiques. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2018;174:S144.
47. Chazal T, Costopoulos M, Maillart E, Fleury C, Psimaras D, Legendre P, et al. The cerebrospinal fluid CD4/CD8 ratio and interleukin-6 and -10 levels in neurosarcoidosis: a multicenter, pragmatic, comparative study. *Eur J Neurol [Internet]*. 2019 [cité 28 mai 2019];0(ja). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.13975>
48. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol*. 1 août 2013;15(4):492-504.
49. Touati N, Mansour M, Bedoui I, Kacem A, Derbali H, Riahi A, et al. Les manifestations neurologiques de la sarcoïdose : étude de 18 cas. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2015;171(11):773-81.
50. Borden N, Linklater D. Hickam's Dictum. *West J Emerg Med*. 1 mars 2013;14(2):164-164.
51. Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol*. avr 2006;253(4):488-95.
52. Krumholz A, Stern BJ. Neurologic manifestations of sarcoidosis. In: *Handbook of Clinical Neurology [Internet]*. Elsevier; 2014 [cité 3 janv 2019]. p. 305-33. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040863000217>
53. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *J Neurol*. 1 févr 2015;262(2):258-67.
54. Cohen Aubart F, Bouvry D, Galanaud D, Dehais C, Mathey G, Psimaras D, et al. Long-term outcomes of refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *J Neurol*. mai 2017;264(5):891-7.
55. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol*. mai 2017;264(5):1023-8.

56. Bitoun S, Bouvry D, Borie R, Mahevas M, Sacre K, Haroche J, et al. Treatment of neurosarcoidosis: A comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology*. 13 déc 2016;87(24):2517-21.
57. Aubart F. Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et profil évolutif des neurosarcoïdoses: étude rétrospective de 197 patients [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7. UFR de médecine; 2009.
58. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. mai 1988;19(5):604-7.
59. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
60. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 5 mars 2008;31(6):1189-96.
61. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):913-22.
62. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and Its Neurological Manifestations. *Arch Neurol*. 1 sept 1985;42(9):909-17.
63. Gascón-Bayarri J, Mañá J, Martínez-Yélamos S, Murillo O, Reñé R, Rubio F. Neurosarcoidosis. *Eur J Intern Med*. déc 2011;22(6):e125-32.
64. Cação G, Branco A, Meireles M, Alves JE, Mateus A, Silva AM, et al. Neurosarcoidosis according to Zajicek and Scolding criteria: 15 probable and definite cases, their treatment and outcomes. *J Neurol Sci*. août 2017;379:84-8.
65. Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM Int J Med*. juill 2009;102(7):449-60.
66. Oksanen V. Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol Scand*. 1 mars 1986;73(3):283-90.
67. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, Wallaert B, Destee A, et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology*. 11 sept 2001;57(5):927-9.
68. Dumas J-L, Valeyre D, Chapelon-Abric C, Belin C, Piette J-C, Tandjaoui-Lambiotte H, et al. Central Nervous System Sarcoidosis: Follow-up at MR Imaging during Steroid Therapy. *Radiology*. 1 févr 2000;214(2):411-20.
69. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mars 2009;80(3):297-304.
70. Spencer TS, Campellone JV, Maldonado I, Huang N, Usmani Q, Reginato AJ. Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1 févr 2005;34(4):649-61.
71. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive Therapy for Neurosarcoidosis: Long-term Follow-up of 48 Treated Patients. *Arch Neurol*. 1 mai 2007;64(5):691-6.
72. Kuroda H, Takahashi T, Sato D, Takai Y, Nishiyama S, Misu T, et al. Discrimination of spinal cord sarcoidosis from neuromyelitis optica spectrum disorder or spondylotic myelopathy. *J Neurol Sci*. oct 2017;381:449-50.
73. Santosh Ramnath, Konark M, Thomas S. Teaching NeuroImages: Diffuse cerebral neurosarcoidosis mimicking gliomatosis cerebri. *Am Acad Neurol*. 2013;(e46).
74. Vardhanabhuti V, Pang C-L, Ninan T, Adams WM, Raju V, Suresh P. Sarcoidosis—The Greatest Mimic. *Semin Ultrasound CT MRI*. juin 2014;35(3):215-24.
75. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* [Internet]. déc 2016 [cité 3 janv 2019];16(1). Disponible sur: <http://bmneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-016-0741-x>

76. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and Management of Neurological Sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 8 sept 1997;157(16):1864-8.
77. Stern Barney J., Krumholz Allan, Johns Carol J. Neurosarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci.* juin 1986;465(1):722-30.
78. Chapelon-Abrie C. Neurosarcoïdose : état des connaissances. *Rev Neurol (Paris).* déc 2006;162(12):1173-88.
79. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet.* déc 2004;364(9451):2106-12.
80. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology.* 18 sept 2012;79(12):1273-7.
81. Ferriby D DSJ. Neurosarcoïdoses - EM Premium. *EMC Neurol* [Internet]. avr 2016 [cité 26 mai 2018];13(2). Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1030564/resultatrecherche/8>
82. Stiller J, Goodman A, Komhi LM, Sacher M, Bender MB. Neurosarcoidosis presenting as major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 sept 1984;47(9):1050-1.
83. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, Wallaert B, Blond S, et al. [Clinical manifestations and therapeutic approach in neurosarcoidosis]. *Rev Neurol (Paris).* nov 2000;156(11):965-75.
84. Tyshkov C, Pawate S, Bradshaw M, Kimbrough DJ. Multiple Sclerosis and Sarcoidosis : A case for co-existence. [Internet]. [New York, USA]; 2018. Disponible sur: ECTRIMS
85. Sweiss NJ, Salloum R, Ghandi S, Alegre M-L, Sawaqed R, Badaracco M, et al. Significant CD4, CD8, and CD19 Lymphopenia in Peripheral Blood of Sarcoidosis Patients Correlates with Severe Disease Manifestations. *Zimmer J, éditeur. PLoS ONE.* 5 févr 2010;5(2):e9088.
86. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med.* 20 févr 2006;203(2):359-70.
87. Kobak S, Yilmaz H, Sever F, Duran A, Sen N, Karaarslan A. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in Patients with Sarcoidosis. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2014 [cité 17 août 2018];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281448/>
88. Hoitsma E, Drent M, Sharma OP. A pragmatic approach to diagnosing and treating neurosarcoidosis in the 21st century: *Curr Opin Pulm Med.* sept 2010;16(5):472-9.
89. Treglia G, Annunziata S, Sobic-Saranovic D, Bertagna F. The role of 18F-FDG-PET and PET/CT in Patients with Sarcoidosis : an update Evidence-based review. *Acad Radiol.* mai 2014;21(5):675-84.
90. Huang JF, Aksamit AJ, Staff NP. MRI and PET imaging discordance in neurosarcoidosis. *Neurology.* 4 sept 2012;79(10):1070-1070.
91. Soussan M, Augier A, Brillet P-Y. Functional imaging in extrapulmonary sarcoidosis : FDG-PET/CT and MRI features. *Clin Nucl Med.* 2014;39(2):e146-59.
92. Ambrosini V, Zompatori M, Fasano L, Nanni C, Nava S, Rubello D, et al. 18F-FDG PET/CT for the Assessment of Disease Extension and Activity in Patients With Sarcoidosis: Results of a Preliminary Prospective Study. *Clin Nucl Med.* avr 2013;38(4):e171-7.
93. Bolat S, Berding G, Dengler R, Stangel M, Trebst C. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is useful in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neurol Sci.* 15 déc 2009;287(1):257-9.
94. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, et al. Comparative Evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga Scintigraphy in Patients with Sarcoidosis. *J Nucl Med.* 10 janv 2006;47(10):1571-6.

95. Milburn HJ, Poulter LW, Dilmeç, A, Cochrane M. Corticosteroids restore the balance between locally produced Th1 and Th2 cytokines and immunoglobulin isotypes to normal in sarcoid lung. *Clin Exp Immunol.* 1997;(108):105-13.
96. Kataria YP, Park HK. Dynamics and Mechanism of the Sarcoidal Granuloma Detecting T Cell Subsets, Non-T Cells, and Immunoglobulins in Biopsies at Varying Intervals of Kveim-Siltzbach Test Sites. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;(465):221-32.
97. Kebbe J, Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J Thorac Dis.* sept 2017;9(Suppl 10):S996-1010.
98. Kingah P, Alam M, Chugh K, Kamholz J., John Kamholz. Role of Pulmonary Evaluation in Diagnosis of Neurosarcoidosis | Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease [Internet]. 2016 [cité 17 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.mattioli1885journals.com/index.php/sarcoidosis/article/view/4259>
99. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic Modalities in Sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med.* août 2010;31(04):404-8.
100. Walrave Y, Orban J-C, Leone M, Allaouchiche B, Lefrant J-Y, Constantin J-M, et al. Causes et caractéristiques des décès en réanimation : une étude nationale. *Anesth Réanimation.* sept 2015;1:A375-6.
101. Pouzoullic M. Mortalité intrahospitalière après une prise en charge en réanimation médicale : identification des facteurs prédictifs. Université d'Angers; 2014.

## IX. ANNEXES

---

### Annexe 1 Score de RANKIN

#### **Modified Rankin Scale**

*0 point:* No symptoms

*1 point:* No significant disability, able to carry out all usual activities, despite some symptoms

*2 points:* Slight disability, able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities

*3 points:* Moderate disability, requires some help, but able to walk unassisted.

*4 points:* Moderately severe disability, unable to attend to own bodily needs without assistance, and unable to walk unassisted.

*5 points:* Severe disability requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent.

*6 points:* Dead.

## Annexe 2 : Echelle EDSS

### **L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)**

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452

SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

### Annexe 3 Score ePOST

Organs evaluated in the extrapulmonary physician organ severity tool score

Skin
Peripheral lymph nodes
Eyes
Liver
Spleen
Central nervous system
Peripheral nervous system
Parotid/salivary glands
Bone marrow
Ear
Nose
Throat
Cardiac
Renal
Bone/joint
Muscle
Gastrointestinal

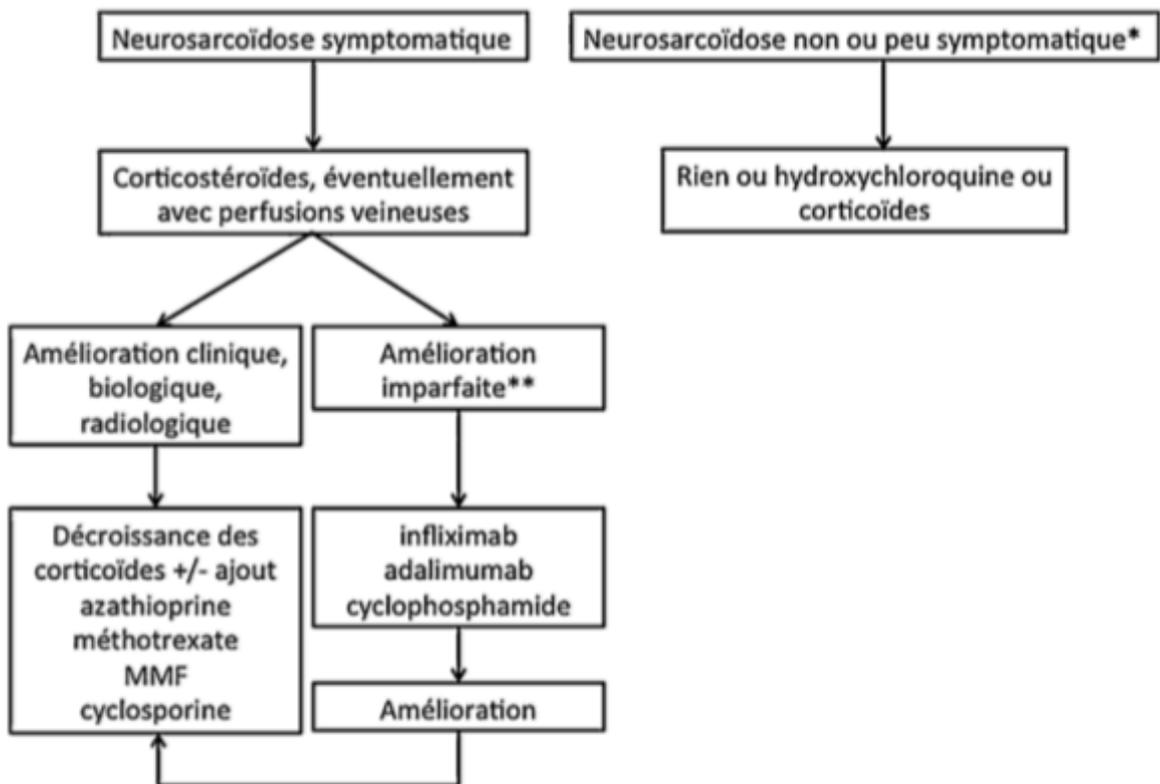
Severity assessment of each organ

Score	Description
<b>0</b>	Not affected
<b>1</b>	Slight
<b>2</b>	Mild
<b>3</b>	Moderate
<b>4</b>	Moderate to severe
<b>5</b>	Severe
<b>6</b>	Very severe

**Annexe 4 : Score de Chisholm et Masson**

<i>Grades</i>	<i>Infiltrat</i>
1	Discret infiltrat inflammatoire
2	Infiltrat modéré ou inférieur à 1 foyer / mm <sup>é</sup>
3	1 foyer (> 50 lymphocytes) / mm <sup>2</sup>
4	>2 foyers / mm <sup>2</sup>

**Annexe 5 : Arbre décisionnel : proposition de prise en charge de la neurosarcoïdose (29)**



## X. RESUME

---

**INTRODUCTION :** La sarcoïdose est une granulomatose systémique caractérisée par de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse. La neurosarcoïdose est une présentation rare (5%), polymorphe, souvent révélatrice (75%), parfois isolée (15%). De nos jours, la prise en charge diagnostique est toujours un challenge. Il s'agit à notre connaissance de la première étude appliquant les critères diagnostiques du consensus 2018. L'objectif était de décrire une cohorte de patients présentant une neurosarcoïdose.

**MATERIEL ET METHODE :** Il s'agit de l'étude rétrospective d'une cohorte de patients présentant une atteinte neurologique de sarcoïdose monocentrique au CHU de Rouen de 1992 à 2018. Tout patient remplissant les critères diagnostiques selon *Stern et al* 2018. L'ensemble des données démographiques, cliniques, paracliniques étaient collectées.

**RESULTATS :** 35 patients ont été inclus dont 24 (69%) NS inaugurale. Le sexe ratio H/F était 0,84. L'âge médian de début était 48,0 ans. La neurosarcoïdose était définie 4 (11%), probable 17 (49%) ou possible 14 (40%). Les cas de NS possibles étaient surreprésentés de 5% par rapport aux critères diagnostiques précédents. Le délai diagnostique médian était de 3 mois. Les atteintes neurologiques survenaient le plus souvent dans les six premiers mois de la maladie (54%). Les atteintes du système nerveux central étaient prédominantes : céphalées (49%), atteinte des NC (57%), parenchymateuse (29%) (dont les crises convulsives), puis médullaire (17%) ou périphérique (11%). La probabilité d'avoir au moins une anomalie parmi LCR, IRM cérébrale et/ou médullaire et ENMG était de 94,3%. Le LCR retrouvait typiquement une méningite lymphocytaire (86%) et une hyperprotéinorachie chez (71%). L'IRM révélait des lésions inflammatoires focales (73%) et diffuses (87%). Les examens biologiques montraient : une lymphopénie (71%). Il n'y avait pas de différence significative en sous-groupe concernant le caractère possible ou probable/défini de la NS, le caractère inaugural ou secondaire, le genre et l'âge de début de la NS.

**CONCLUSION :** La neurosarcoïdose est caractérisée par son polymorphisme clinique et paraclinique. En cas de suspicion de maladie inflammatoire du système nerveux central, certains signes évocateurs sont : notamment la présence de céphalées, d'une atteinte des NC, de manifestations extra neurologiques. La prévalence des anomalies aux examens de première intention LCR, IRM, ENMG et l'importante dissociation avec la clinique incitent à une approche systématique d'un patient suspect de neurosarcoïdose. La place de la médiastinoscopie semble être réaffirmée immédiatement après la mise en évidence d'adénopathies médiastinales.

**MOTS CLES :** Neurosarcoïdose, définie, probable, possible, phénotype, rentabilité

## XI. SUMMARY

---

Neurosarcoidosis (NS) is a rare and polymorphic entity, often inaugural and isolated. To date, diagnostic assessment is still a matter of debate. At our knowledge, it is the first time that 2018 diagnosis consensus criteria were applied. We sought to describe a cohort of patients diagnosed with NS.

A retrospective study of all patients diagnosed with NS was conducted in Rouen University Hospital between 1992 and 2018. We included patients diagnosed with definite, probable and possible NS, as described by the Neurosarcoidosis Consortium Group 2018 and collected clinical, biological and imaging data. Subgroup analysis were conducted according to gender, age, inaugural or secondary NS.

A total of 35 patients were included, 24 (69%) of whom with inaugural NS. Sex ratio male/female was 0.84. The mean age of onset was 48.0 years. NS diagnosis seemed to be more frequent since 2015. NS was considered as definite in four patients (11%), probable in 17 (49%) and possible in 14 (40%). Possible NS were up-represented about 6% compared to previous *Marangoni et al* criteria. The median time to diagnostic was 3.0 months. In cases of already known sarcoidosis, neurological symptoms mainly occurred within 6 months after the onset of sarcoidosis (54%). All patient had almost one systemic manifestation with clinical and paraclinical dissociation. All patient had extra neural involvement.

Pulmonary involvement was associated in 26 patients (74%). Headache (49%), cranial neuropathies (57%), such as facial nerve palsy, parenchymal involvement (29%) were the most common signs. Only six patients (17%) presented longitudinal extensive transverse myelitis and four patients (11%) peripheral nervous impairment. Biological tests showed: lymphopenia (71%), increased ACE levels (42.4%). CSF analysis revealed abnormalities in 86% whose lymphocytic pleocytosis  $> 5/mm^3$  (48%), high protein content (71%). Diffuse T2 white matter hyperintensities (87%) and focal meningeal enhancement (73%) were the most common brain MRI finding.

No difference was found in terms of demographic features, biological tests and imaging in subgroup between: inaugural NS or not, age, sex. Women younger than 40 years seemed to have more cranial nerve palsy and a better prognosis.

Here we highlight application of 2018 diagnosis consensus criteria of NS. Probability having at least one of the following (CSF, MRI, EMG) abnormal was 94.3% showing the interest of these three investigations in suspected cases of NS

## XII. COMMUNICATIONS AFFICHEES

---

Neurosarcoidosis : report of 30 cases. What about diagnosis dilemma ? **C. Richard**, R. Lefaucheur, L. Grangeon, D. Maltête, B. Bourre. ECTRIMS 2018. 10/10/2018.

Neurosarcoidosis : report of 35 cases. **C. Richard**, L. Grangeon, R. Lefaucheur, D. Maltête, B. Bourre. EAN 2019. 02/07/2019.

New consensus diagnosis criteria of Neurosarcoidosis: Application in a French cohort of 35 patients. **C. Richard**, L. Grangeon, R. Lefaucheur, D. Maltête, B. Bourre. ECTRIMS 2019. 10/10/2019.

## RESUME

**INTRODUCTION :** La sarcoïdose est une granulomatose systémique caractérisée par de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse. La neurosarcoïdose est une présentation rare (5%), polymorphe, souvent révélatrice (75%), parfois isolée (15%). De nos jours, la prise en charge diagnostique est toujours un challenge. Il s'agit à notre connaissance de la première étude appliquant les critères diagnostique du consensus 2018. L'objectif était de décrire une cohorte de patients présentant une neurosarcoïdose.

**MATERIEL ET METHODE :** Il s'agit de l'étude rétrospective d'une cohorte de patients présentant une atteinte neurologique de sarcoïdose monocentrique au CHU de Rouen de 1992 à 2018. Tout patient remplissant les critères diagnostique selon *Stern et al* 2018. L'ensemble des données démographiques, clinique, paraclinique étaient collectées.

**RESULTATS :** 35 patients ont été inclus dont 24 (69%) NS inaugurale. Le sexe ratio H/F était 0,84. L'âge médian de début était 48,0 ans. La neurosarcoïdose était définie 4 (11%), probable 17 (49%) ou possible 14 (40%). Les cas de NS possibles étaient surreprésentés de 5% par rapport aux critères diagnostique précédents. Le délai diagnostique médian était de 3 mois. Les atteintes neurologiques survenaient le plus souvent dans les six premiers mois de la maladie (54%). Les atteintes du système nerveux central étaient prédominantes : céphalées (49%), atteinte des NC (57%), parenchymateuse (29%) (dont les crises convulsives), puis médullaire (17%) ou périphérique (11%). La probabilité d'avoir au moins une anomalie parmi LCR, IRM cérébrale et/ou médullaire et ENMG était de 94,3%. Le LCR retrouvait typiquement une méningite lymphocytaire (86%) et une hyperprotéinorachie chez (71%). L'IRM révélait des lésions inflammatoires focales (73%) et diffuses (87%). Les examens biologiques montraient : une lymphopénie (71%). Il n'y avait pas de différence significative en sous-groupe concernant le caractère possible ou probable/défini de la NS, le caractère inaugural ou secondaire, le genre et l'âge de début de la NS.

**CONCLUSION :** La neurosarcoïdose est caractérisée par son polymorphisme clinique et paraclinique. En cas de suspicion de maladie inflammatoire du système nerveux central, certains signes évocateurs sont : notamment la présence de céphalées, d'une atteinte des NC, de manifestations extra neurologiques. La prévalence des anomalies aux examens de première intention LCR, IRM, ENMG et l'importante dissociation avec la clinique incitent à une approche systématique d'un patient suspect de neurosarcoïdose. La place de la médiastinoscopie semble être réaffirmée immédiatement après la mise en évidence d'adénopathies médiastinales.

**MOTS CLES :** Neurosarcoïdose, définie, probable, possible, phénotype, rentabilité