



HAL
open science

Évaluation multicentrique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic de neurosarcoïdose

Benoît Lohberger-Timsit

► **To cite this version:**

Benoît Lohberger-Timsit. Évaluation multicentrique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic de neurosarcoïdose. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03181045

HAL Id: dumas-03181045

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03181045>

Submitted on 25 Mar 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**Evaluation multicentrique de l'enzyme de conversion de
l'angiotensine dans le liquide céphalo-rachidien pour le
diagnostic de neurosarcoïdose**

**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT**

Benoît LOHBERGER-TIMSIT

[Données à caractère personnel]

Soutenue publiquement à la **faculté de médecine de Grenoble**
Le **12 mars 2021**

Devant le JURY composé de :

Président du jury : Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Membres : Monsieur le Docteur Mathieu VAILLANT, directeur de thèse

Monsieur le Docteur Alban DEROUX, directeur de thèse

Madame le Docteur Marie Hélène PACLET

Monsieur le Professeur Bertrand AUDOIN

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Enseignants de la Faculté de Médecine



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	7
Contexte.....	7
Objectifs du travail	9
Article	10
Abréviations	11
RESUME	12
INTRODUCTION	14
Objectifs de l'étude.....	16
METHODES	17
Design de l'étude	17
Patients.....	17
Mesure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).....	18
Estimation de la prévalence de la NS au CHU de Grenoble Alpes	19
Analyses statistiques.....	19
RESULTATS	21
Caractéristiques des patients.....	24
Etude de la corrélation entre ECA-LCR et ECA-S	25
Etude de l'impact des IEC sur l'ECA-LCR.....	25
Analyse de la performance du test ECA-LCR pour le diagnostic de la NS	26
DISCUSSION	28
CONCLUSION	33
REFERENCES	34
REMERCIEMENTS	36
Serment d'Hippocrate	40

Introduction générale

Contexte :

La Sarcoidose est une maladie inflammatoire caractérisée histopathologiquement par la présence de granulomes épithélioïdes, habituellement sans nécrose caséuse.

Il s'agit d'une maladie ubiquitaire qui touche autant les femmes que les hommes. Son incidence varie entre les pays et les ethnies. Elle est par exemple importante dans les pays scandinaves (11-24 cas/100 000 individus par an) ou chez les Afro-américains (18-71 cas/100 000 individus par an) et très faible en Asie (1 cas/100 000 individus par an) [1].

Les atteintes de la sarcoïdose sont multiples, et tous les organes peuvent être touchés, en particulier les poumons et le médiastin [1]. L'atteinte neurologique de la sarcoïdose est quant à elle moins fréquente et concernerait 5-20% des patients au cours de leur vie [2].

L'âge médian au diagnostic de la NS est de 42 ans en France métropolitaine (IQR 32-53). Elle touche également autant les femmes que les hommes. [3]. En Angleterre et au Pays de Galle la prévalence de la neurosarcoïdose à partir des cas hospitalisés est estimée à 1 pour 100 000 habitants [4].

Lorsqu'une atteinte neurologique est présente, elle peut précéder d'autres atteintes (52-74%) ou même rester isolée (10-22%) et mimer d'autres pathologies du système nerveux central comme la sclérose en plaque [2, 5].

La NS fait partie des formes les plus sévères de la maladie avec l'atteinte pulmonaire et cardiaque [6]. La survie globale est peu impactée. Toutefois la gravité et le caractère récidivant de cette atteinte conduisent à un handicap important, et à de multiples lignes thérapeutiques (immunomodulateurs, immunosuppresseurs) [3].

Le diagnostic de la NS peut être difficile à établir. Au niveau neurologique, la sarcoïdose peut affecter le système nerveux central (encéphale et ou moelle épinière) comme le système nerveux périphérique et les manifestations cliniques sont très variées. La plus fréquente est

l'atteinte des nerfs crâniens (31-55%) [7]. Les plus touchées sont les nerfs faciaux (24%, 95% IC [21 ; 27]) et optiques (21%, 95% IC [18 ; 24]), et plusieurs paires crâniennes peuvent être touchées simultanément (28%) [2]. Viennent ensuite les atteintes neurologiques centrales parenchymateuses (21%). Les atteintes médullaires sont moins fréquentes. La fréquence des atteintes du système nerveux périphérique est évaluée à 17%. Toutes les paires crâniennes peuvent être touchées.

Les lésions en IRM sont variées, avec au niveau encéphalique : des images nodulaires uniques ou multiples se rehaussant ou non après injection de gadolinium, des atteintes inflammatoires de la substance blanche périventriculaire, un aspect pseudo tumoral de la région hypothalamo-hypophysaire, un épaississement avec prise de contraste d'un ou des nerfs crâniens. L'IRM peut également retrouver un aspect de pachy ou leptoméningite, ou d'hydrocéphalie communicante. Dans de rares cas il peut s'agir de lésions ischémiques ou hémorragiques conséquences du processus lésionnel [2,8].

Au niveau médullaire, principalement en région cervicale et thoracique, les lésions prennent un aspect de leptoméningite qui peut s'étendre aux racines mais aussi d'infiltration médullaire étendue prenant le contraste en périphérie et de manière hétérogène.

L'atteinte neurologique est donc grave, pourvoyeuse de séquelles, avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients [1]. Le diagnostic doit donc être le plus précoce possible. Pour cela de nombreux biomarqueurs sont à l'étude.

A ce jour, les données apportées par la ponction lombaire sont considérées comme non spécifiques [9] mais donnent une information sur l'inflammation intrathécale et permettant parfois d'orienter le diagnostic (méningite, bandes oligoclonales, cellules tumorales, rapport IL6/IL10).

Parmi les autres éléments biologiques, retenus dans les critères de 1999 et 2005 [10,11] on retrouve le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sérique. Il s'agit d'une carboxypeptidase produite par les cellules endothéliales de nombreux tissus à l'état physiologique, qui convertit l'angiotensine 1 en angiotensine 2 et joue un rôle dans la régulation de la tension artérielle et de la balance électrolytique.

Dans la sarcoïdose, l'ECA est également produite par les cellules épithélioïdes qui constituent le granulome. Le dosage de l'ECA sérique, avec une sensibilité variant dans les études de 41 à 100% et une spécificité de 83 à 99%, est un des biomarqueurs utilisés pour le diagnostic et le suivi d'une sarcoïdose systémique [12].

Au même titre que le dosage dans le sang il est possible d'effectuer le dosage l'ECA dans le liquide céphalo-rachidien (ECA-LCR). Il s'agit d'un examen réalisé en routine, lorsqu'il existe une suspicion de NS.

En l'absence d'autre marqueur biologique fiable, l'utilisation de l'ECA-LCR comme marqueur diagnostique et d'activité de la NS semble intéressante.

Cependant son utilisation reste controversée, et son dosage n'est intégré dans aucune des démarches diagnostiques proposées à ce jour [9–11].

Objectifs du travail :

Dans cette étude nous nous intéressons à la pertinence de l'ECA-LCR comme biomarqueur pour le diagnostic positif de NS.

L'origine de l'ECA dans le LCR (production intrathécale ou diffusion sanguine) et sa sensibilité vis-à-vis d'un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont deux questions auxquelles nous essayons également de répondre.

Article

EVALUATION MULTICENTRIQUE DE L'ENZYME DE CONVERSION DE
L'ANGIOTENSINE DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN POUR LE
DIAGNOSTIC DE NEUROSARCOÏDOSE

Benoît LOHBERGER-TIMSIT¹, Alban DEROUX^{1*}, Marie-Hélène PACLET², Laurence BOUILLET¹, Claire BRIDEL³, Sébastien BAILLY⁴, Mathieu VAILLANT^{5*}.

1. Service de médecine interne, CHU Grenoble Alpes, France
 2. Laboratoire des Enzymes et des Protéines, CHU Grenoble Alpes, France
 3. Service de neurologie, CHU de Genève, Suisse
 4. Université Grenoble Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, France
 5. Service de neurologie, CHU Grenoble Alpes, France
- Ces auteurs ont contribué de manière égale à ce travail

Abréviations

ASC	Aire sous la courbe
BOC	Bande oligoclonale
CTC	Corticothérapie
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECA-LCR	Enzyme de conversion de l'angiotensine dans le liquide céphalo-rachidien
ECAT-S	Enzyme de conversion de l'angiotensine sérique
EMAD	Encéphalomyélite aiguë disséminée
FDG	Fluorodesoxyglucose
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IS	Immunosuppresseur
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LCR-GB	Leucorachie
LCR-GR	Glycorachie
LCR-P	Protéino-rachie
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
NMO	Neuromyérite optique
NS	Neurosarcoïdose
PIDC	Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
PL	Ponction lombaire
ROC	Receiver operating characteristic
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SS	Sarcoïdose systémique
TDM-Tx	Tomodensitométrie thoracique
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

RESUME

Introduction : la neurosarcoïdose (NS) est une atteinte peu fréquente du système nerveux central dans le cadre d'une sarcoïdose systémique, associée à une morbidité importante. Son diagnostic est difficile : l'atteinte neurologique peut parfois être isolée, les présentations cliniques, biologiques et radiologiques ne sont pas spécifiques. A ce jour aucun biomarqueur n'a fait la preuve de son efficacité pour le diagnostic de la NS. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le liquide céphalo-rachidien (ECA-LCR) est un examen disponible en routine mais controversé pour le diagnostic de la NS avec peu de données dans la littérature quant à ses performances.

Méthodes : nous avons conduit une étude multicentrique rétrospective incluant tous les patients ayant eu un dosage de l'ECA-LCR au CHU de Grenoble Alpes entre 2012 et 2020 et ceux pour lesquels un diagnostic de NS était évoqué au CHU de Genève entre 2006 et 2012. Nous avons évalué les paramètres diagnostiques de l'ECA-LCR, la corrélation avec l'ECA plasmatique et l'impact d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) sur l'ECA-LCR.

Résultats : 18 des 578 patients inclus avaient un diagnostic de NS probable (16) ou confirmée (2) selon les critères proposés par le Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. Pour un seuil de 2UI/L la spécificité du test était de 91,7% et la sensibilité de 38,9%. Pour une prévalence estimée à 0,76 / 100 000 hospitalisations au CHU de Grenoble (95% IC [2,64 ; 12,58]), la valeur prédictive négative (VPN) du test est de 99% et la valeur prédictive positive de 0,0004%. Il n'existait pas de corrélation entre l'ECA sérique et l'ECA-LCR ($R = 0,21$; $p = 0,42$). Au contraire de l'ECA sérique, il n'y avait pas de différence entre les patients traités ou non par inhibiteur de l'enzyme de conversion pour le dosage de l'ECA-LCR (1,2 vs 1,5 ; $p=0,15$).

Conclusion : cette étude préliminaire va dans le sens d'autres travaux qui retrouvaient également une bonne spécificité de l'ECA-LCR pour le diagnostic de la NS. L'analyse d'un plus large échantillon devrait permettre de confirmer ces résultats et proposer d'inclure l'ECA-LCR dans la stratégie diagnostique de la NS.

Mots-clés : neurosarcoïdose, enzyme de conversion de l'angiotensine, liquide céphalo-rachidien, maladie inflammatoire du système nerveux central.

FILIERE : MEDECINE - SPECIALITE MEDECINE INTERNE.

INTRODUCTION

La Sarcoïdose est une maladie inflammatoire caractérisée histopathologiquement par la présence de granulomes épithélioïdes, habituellement sans nécrose caséuse.

Il s'agit d'une maladie ubiquitaire qui touche autant les femmes que les hommes. Son incidence varie entre les pays et les ethnies. Elle est par exemple importante dans les pays scandinaves (11-24 cas/100 000 individus par an) ou chez les Afro-américains (18-71 cas/100 000 individus par an) et très faible en Asie (1 cas/100 000 individus par an) [1].

Les atteintes de la sarcoïdose sont multiples, et tous les organes peuvent être touchés, en particulier les poumons et le médiastin [1]. L'atteinte neurologique de la sarcoïdose est quant à elle moins fréquente et concernerait 5-20% des patients au cours de leur vie [2].

L'âge médian au diagnostic de la NS est de 42 ans en France métropolitaine (IQR 32-53). Elle touche également autant les femmes que les hommes. [3]. En Angleterre et au Pays de Galle la prévalence de la neurosarcoïdose à partir des cas hospitalisés est estimée à 1 pour 100 000 habitants [4].

Lorsqu'une atteinte neurologique est présente, elle peut précéder d'autres atteintes (52-74%) ou même rester isolée (10-22%) et mimer d'autres pathologies du système nerveux central comme la sclérose en plaque [2, 5].

La NS fait partie des formes les plus sévères de la maladie avec l'atteinte pulmonaire et cardiaque [6]. La survie globale est peu impactée. Toutefois la gravité et le caractère récidivant de cette atteinte conduisent à un handicap important, et à de multiples lignes thérapeutiques (immunomodulateurs, immunosuppresseurs) [3].

Le diagnostic de la NS peut être difficile à établir. Au niveau neurologique, la sarcoïdose peut affecter le système nerveux central (encéphale et ou moelle épinière) comme le système nerveux périphérique et les manifestations cliniques sont très variées. La plus fréquente est

l'atteinte des nerfs crâniens (31-55%) [7]. Les plus touchées sont les nerfs faciaux (24%, 95% IC [21 ; 27]) et optiques (21%, 95% IC [18 ; 24]), et plusieurs paires crâniennes peuvent être touchées simultanément (28%) [2]. Viennent ensuite les atteintes neurologiques centrales parenchymateuses (21%). Les atteintes médullaires sont moins fréquentes. La fréquence des atteintes du système nerveux périphérique est évaluée à 17%. Toutes les paires crâniennes peuvent être touchées.

Les lésions en IRM sont variées, avec au niveau encéphalique : des images nodulaires uniques ou multiples se rehaussant ou non après injection de gadolinium, des atteintes inflammatoires de la substance blanche périventriculaire, un aspect pseudo tumoral de la région hypothalamo-hypophysaire, un épaissement avec prise de contraste d'un ou des nerfs crâniens. L'IRM peut également retrouver un aspect de pachy ou leptoméningite, ou d'hydrocéphalie communicante. Dans de rares cas il peut s'agir de lésions ischémiques ou hémorragiques conséquences du processus lésionnel [2,8].

Au niveau médullaire, principalement en région cervicale et thoracique, les lésions prennent un aspect de leptoméningite qui peut s'étendre aux racines mais aussi d'infiltration médullaire étendue prenant le contraste en périphérie et de manière hétérogène.

L'atteinte neurologique est donc grave, pourvoyeuse de séquelles, avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients [1]. Le diagnostic doit donc être le plus précoce possible. Pour cela de nombreux biomarqueurs sont à l'étude.

A ce jour, les données apportées par la ponction lombaire sont considérées comme non spécifiques [9] mais donnent une information sur l'inflammation intrathécale et permettant parfois d'orienter le diagnostic (méningite, bandes oligoclonales, cellules tumorales, rapport IL6/IL10).

Parmi les autres éléments biologiques, retenus dans les critères de 1999 et 2005 [10,11] on retrouve le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sérique. Il s'agit d'une carboxypeptidase produite par les cellules endothéliales de nombreux tissus à l'état physiologique, qui convertit l'angiotensine 1 en angiotensine 2 et joue un rôle dans la régulation de la tension artérielle et de la balance électrolytique.

Dans la sarcoïdose, l'ECA est également produite par les cellules épithélioïdes qui constituent le granulome. Le dosage de l'ECA sérique, avec une sensibilité variant dans les études de 41 à 100% et une spécificité de 83 à 99%, est un des biomarqueurs utilisés pour le diagnostic et le suivi d'une sarcoïdose systémique [12].

Au même titre que le dosage dans le sang il est possible d'effectuer le dosage l'ECA dans le liquide céphalo-rachidien (ECA-LCR). Il s'agit d'un examen réalisé en routine, lorsqu'il existe une suspicion de NS.

En l'absence d'autre marqueur biologique fiable, l'utilisation de l'ECA-LCR comme marqueur diagnostique et d'activité de la NS semble intéressante.

Cependant son utilisation reste controversée, et son dosage n'est intégré dans aucune des démarches diagnostiques proposées à ce jour [9–11].

Objectifs de l'étude

Dans cette étude nous nous intéressons à la pertinence de l'ECA-LCR comme biomarqueur pour le diagnostic positif de NS.

L'origine de l'ECA dans le LCR (production intrathécale ou diffusion sanguine) et sa sensibilité vis-à-vis d'un traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont deux questions auxquelles nous essayons également de répondre.

METHODES

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique avec collecte rétrospective des données respectant la méthodologie de référence MR004.

Patients

Les patients consécutifs pris en charge au CHU de Grenoble Alpes sur la période de janvier 2012 à Avril 2020 pour lesquels un dosage de l'ECA-LCR a été réalisé ont été inclus. Les données démographiques, cliniques (atteintes du SNC et/ou du SNP et/ou des paires crâniennes), biologiques (ECA-S, cytologie, protéinorachie, glycorachie et présence de bandes oligoclonales dans le LCR, gammaglobulinémie, lymphocytémie, bilan hépatique), radiologiques du système nerveux (IRM) et extra neurologique (scanner thoracique, scintigraphie au fluorodesoxyglucose), histologiques (tissus nerveux, glandes salivaires, ganglions et autres tissus) et de traitement au moment de la PL (IEC, corticostéroïdes, autres immunosuppresseurs) ont été recueillis.

Seule la première valeur d'ECA-LCR était retenue lorsque plusieurs mesures étaient réalisées pour un même patient, ainsi à 1 patient correspond 1 seul dosage de l'ECA-LCR. Les valeurs d'ECA-LCR antérieures au 01.01.2013 ont été exclues de l'analyse ainsi que les valeurs non associées à un patient ou ne correspondant pas à un prélèvement de LCR.

Nous avons également intégré à l'étude des données déjà publiées de patients pris en charge au CHU de Genève pour lesquels un diagnostic de neurosarcoïdose était suspecté sur la

période de 2006 à 2012 [13]. Les données recueillies pour les patients NS étaient les mêmes dans les 2 centres. En ce qui concerne les patients non NS, seules les données démographiques (âge et sexe), certaines données biologiques (ECA-LCR, ECA-S, cytologie, protéinorachie, bandes oligoclonales) et d'imagerie (IRM cérébrale) et les données histologiques étaient disponibles.

Conformément aux critères diagnostiques proposés par le Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group de 2018, le diagnostic de NS était retenu dans les 2 centres seulement si le patient avait une NS prouvée sur une biopsie du SNC (NS confirmée) ou si le patient présentait une atteinte compatible du système nerveux avec une sarcoïdose systémique histologiquement prouvée (NS probable) [9]. De plus les diagnostics «incertains» ont fait l'objet d'une relecture en aveugle par 2 médecins experts dans la prise en charge de la neurosarcoïdose. Le diagnostic de NS était retenu lorsque les deux avis concordent.

Mesure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)

Les mesures de l'ECA dans le LCR ont été réalisées à Grenoble et à Genève en utilisant des méthodes spectrophotométrique par cinétique enzymatique.

Au CHU de Grenoble la trousse de dosage ACE haute sensibilité de Bühlmann (KK-ACF) mise en service le 01.01.2013 a été utilisée. En ce qui concerne les caractéristiques de performance du test déterminées par le fournisseur la limite de détection du test est de 1 UI/L. Il est à noter que dans ce travail, les valeurs inférieures à 1UI/L ont été normalisées à l'aide d'une loi uniforme permettant d'imputer aléatoirement des valeurs comprises entre 0 et 1. La linéarité est observée pour des valeurs comprises entre 1 et 24 UI/L [14].

La trousse utilisée à Genève était ACE kinetic de Bühlmann (KK-ACK). La limite de détection est comprise entre 2,5 et 3,6 UI/L. La linéarité est observée pour des valeurs comprises entre 12 et 150UI/L. Les valeurs de l'ECA-LCR de Genève ont été corrigées pour éviter le biais lié à la technique par rapport à celle de Grenoble. La correction effectuée proposée par le fournisseur était la suivante : Grenoble (ACF) = (ACK-1,176)/0,9213 [15].

Estimation de la prévalence de la NS au CHU de Grenoble Alpes

La prévalence est estimée comme étant le rapport entre le nombre de cas de NS probables ou confirmés observés sur le CHU de Grenoble Alpes entre 2012 et 2020 et le nombre d'hospitalisations toutes causes observées sur le CHU de Grenoble Alpes. Une approximation normale est utilisée pour le calcul de l'intervalle de confiance.

Analyses statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée en utilisant les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives et les médianes et intervalle interquartile pour les variables quantitatives. Les comparaisons ont été réalisées entre groupes en utilisant un test du Chi2 ou un test de Fisher exact pour les variables qualitatives et un test non paramétrique de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Nous avons recherché la corrélation entre l'ECA-LCR et l'ECA-S à l'aide du test de corrélation de Spearman dans la population de patients ayant eu un diagnostic de NS probable ou confirmée sur les 2 centres. Un nuage de point est réalisé pour visualiser les résultats.

Nous avons évalué l'impact du traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion sur les taux d'ECA-S et d'ECA-LCR en comparant 2 groupes exposé ou non aux IEC. Un appariement sur l'âge et le sexe a été effectué. Un cas a été apparié à 2 témoins.

Les paramètres diagnostiques du test ECA-LCR (sensibilité, spécificité, VPN, VPP) sont issus d'une analyse cas-témoin réalisée avec appariement des sujets sur l'âge (+/- 10 ans) et le genre. Un cas de NS est apparié à deux témoins. Le seuil utilisé pour définir la positivité du test était de 2 IU/L.

La détermination du seuil de positivité optimal pour le diagnostic de NS avec ECA-LCR a été effectuée avec l'indice de Youden. L'aire sous la courbe ROC a été calculée à partir de la probabilité d'avoir un diagnostic positif de NS déterminée à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Le seuil de significativité des tests statistiques était fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Inc New-York.

RESULTATS

Au CHU de Grenoble Alpes, sur les 192 résultats d'ECA-LCR disponibles sur la période de Janvier 2012 à Avril 2020, 130 (68%) ont été analysés. 62 prélèvements ont été exclus de l'analyse. Les 130 dosages ont été réalisés à l'aide de la même trousse Bühlmann high sensitive (KK-ACF). Sur les 130 patients, 8 avaient une NS probable et 1 avait une NS confirmée. L'ensemble des diagnostics retenus au CHU de Grenoble Alpes est résumé dans la figure 1.

Au CHU de Genève, sur les 440 patients ayant eu une mesure de l'ECA-LCR entre 2006 et 2012, à l'aide de la trousse KK-ACK, 8 avaient une NS probable et 1 avait une NS confirmée. Une description complète des 18 cas de NS est disponible dans le Tableau 1.

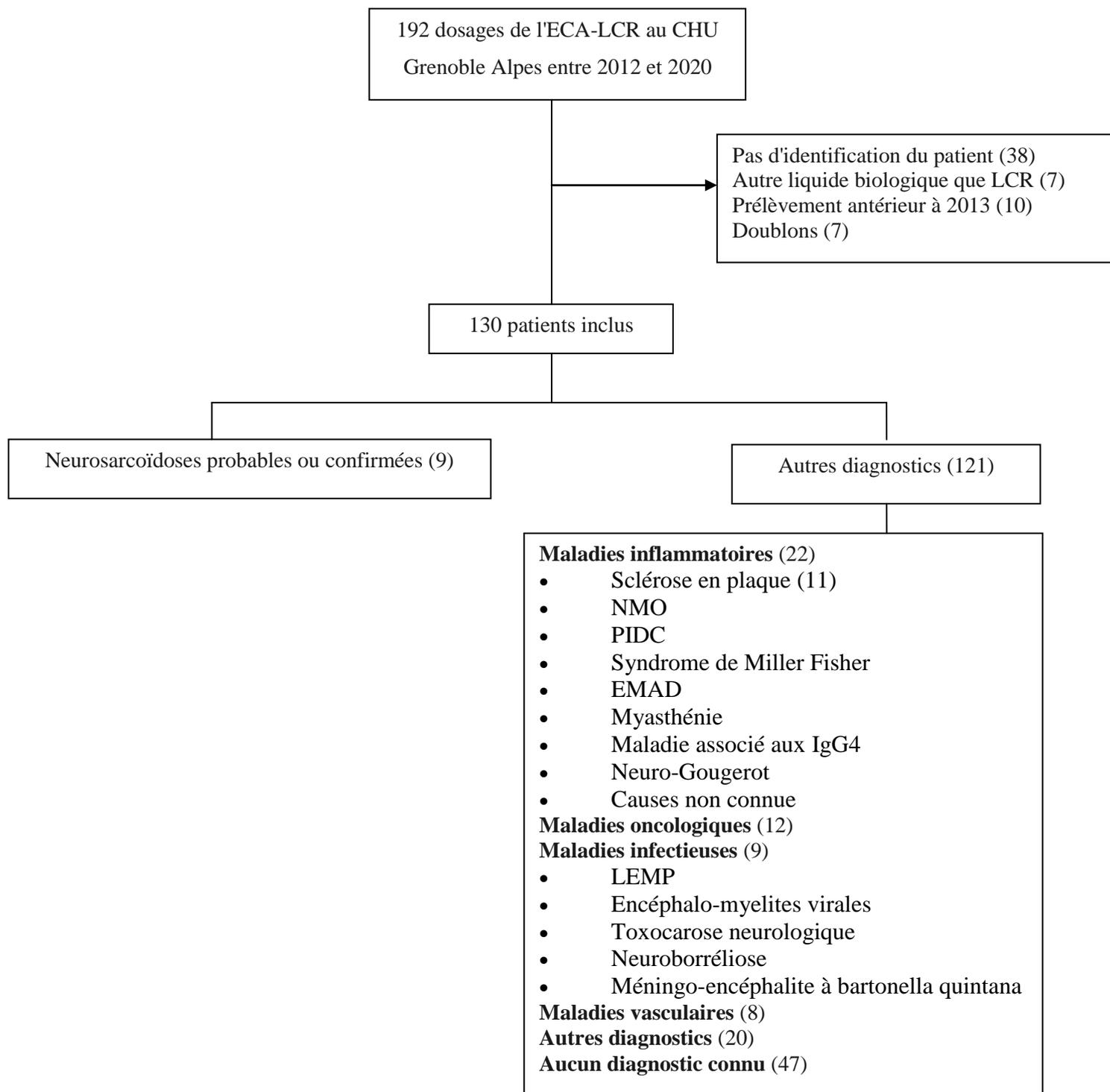


Figure 1 : Flow-chart de l'étude au CHU de Grenoble Alpes.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques, biologiques, d'imagerie des 18 patients (CHU de Genève et Grenoble) atteints de neurosarcoïdose probable ou confirmée.

Variable	N (%) ou médiane [IIQ]	Nombre de données manquantes
Age	39 [32-48]	0
Genre, N (%homme)	11 (61)	0
Antécédent de SS	8 (47)	1
Symptômes neurologiques isolés	4 (44)	9
ECA-S	75,5 [51,5-112,5]	2
ECA-LCR	1,4 [0,7-1,8]	0
ECA-S/ECA-LCR	13,5 [9-28]	8
Lymphocytes	1,1 [0,8-1,7]	1
Perturbation du bilan hépatique	5 (31)	2
Gammaglobulinémie	10,1 [8-11,9]	0
LCR-P ($\geq 0,45$ g/L)	11 (73)	3
LCR-GB (≥ 5 /mm ³)	7 (47)	3
LCR-GR	2,9 [2,7-3,1]	1
BOC	3 (25)	6
TDM-Tx	11 (85)	5
IRM	13 (72)	0
Scintigraphie au FDG	3 (60)	13
IEC	0 (0)	0
CTC	5 (28)	0
Autre IS	1 (5,5)	0

IIQ, intervalle inter quartile ; SS, sarcoïdose systémique ; ECA-S, activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (en UI/L) ; ECA-LCR, activité de l'enzyme de conversion dans le liquide céphalo-rachidien (en UI/L) ; LCR-P, protéinorachie ; LCR-GB, leucorachie ; LCR-GR, glycorachie ; BOC, bandes oligoclonales dans le LCR ; TDM-TX, scanner thoracique retrouvant des lésions évocatrice de sarcoïdose ; IRM, IRM cérébrale ou médullaire en faveur de neurosarcoïdose ; scintigraphie au FDG (fluorodesoxyglucose) en faveur d'une sarcoïdose ; IEC, prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion au moment de la PL ; CTC, prise de corticoïde au moment de la PL ; autre IS, prise d'autre immunosuppresseur au moment de la PL.

Caractéristiques des patients

Nous avons d'abord comparé les patients NS (N=18) et non NS (N=560) sur les 2 centres sur les variables disponibles pour les 2 centres.

Ainsi dans le groupe NS l'ECA-S était plus élevée (75,5 vs 32 UI/L ; $p<0,01$), mais il n'y avait pas de différence pour l'ECA-LCR (1,4 vs 1,1 UI/L ; $p=0,16$).

Dans le groupe NS, il semblait il y avoir d'avantage d'hommes et l'âge au diagnostic semblait plus faible, sans que ces différences ne soient statistiquement significatives (61% vs 40% ; $p=0,08$ et 39 ans vs 49 ans ; $p=0,06$). Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes pour la leucocytorachie et la présence de bandes oligoclonales dans le LCR. L'hyperprotéïnorachie supérieure à 0,45g/L était plus fréquente dans le groupe NS (73,3% vs 46,4% ; $p=0,04$).

Nous avons ensuite comparé NS (N=9) et non NS (NS = 121) uniquement sur l'effectif du CHU de Grenoble Alpes pour les variables recueillies seulement dans notre centre.

Sur le plan clinique il n'existait pas entre les 2 groupes de différence sur la fréquence des atteintes neurologiques centrales, périphériques ou des paires crâniennes. Sur le plan biologique le nombre de lymphocytes circulants étaient plus bas dans le groupe NS (1 vs 1,9 G/L; $p<0,01$), tandis qu'il n'y avait pas de différence en terme de perturbation du bilan hépatique et de gammaglobulinémie. En ce qui concerne l'imagerie, le scanner thoracique retrouvait plus d'images en faveur d'une sarcoïdose systémique dans le groupe NS (86% vs 31% ; $p<0,01$). On ne retrouvait pas de différence entre les 2 groupes en termes de positivité de la scintigraphie au FDG.

Etude de la corrélation entre ECA-LCR et ECA-S

La corrélation de l'ECA-LCR avec l'ECA-S a été testée chez 16 patients ayant une NS probable ou confirmée (2 données ECA-LCR sans mesure dans le sérum). Il n'a pas été retrouvé de corrélation ($R = 0,21$; $p = 0,42$) (Fig.2).

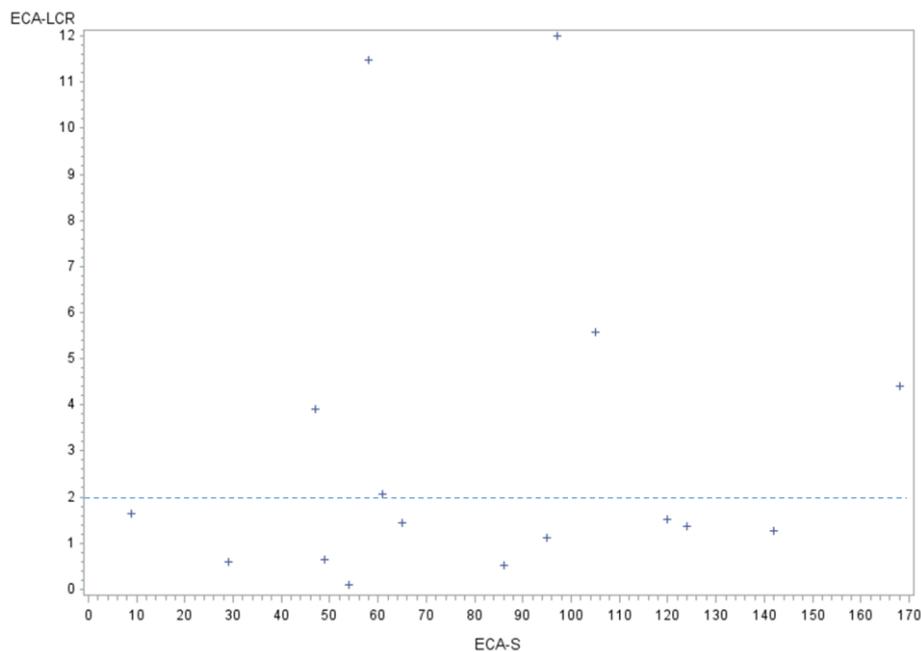


Figure 2 : corrélation entre l'ECA-LCR et l'ECA-S chez 16 patients atteints de neurosarcoïdose probable ou confirmée. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du test de corrélation de Spearman. Valeur de référence de l'ECA-LCR égale à 2UI/L (ligne pointillée bleue)

Eude de l'impact des IEC sur l'ECA-LCR

Aucun patient avec un diagnostic de NS probable ou confirmée n'était traité par IEC (Tab.1) la comparaison a donc été effectuée au sein de la population non NS. 15 patients ont été identifiés comme étant traités par IEC au moment de la PL. L'ECA-S était significativement

abaissée dans le groupe avec IEC (32 vs 69 ; $p < 0,01$) tandis qu'on ne retrouvait pas de différence pour l'ECA-LCR (1,2 vs 1,5 ; $p = 0,15$). De plus aucune différence n'était retrouvée entre les 2 groupes pour les paramètres positivité de l'IRM, leucorachie et protéinorachie.

Analyse de la performance du test ECA-LCR pour le diagnostic de la NS

Sur la période janvier 2012 à avril 2020, 1 182 34 séjours d'hospitalisation (tous séjours et toutes durées) ont été enregistrés sur le CHU de Grenoble Alpes. Dans le même temps, le nombre identifié de cas de NS probable ou confirmée est de 9. La prévalence annuelle de la NS entre 2012 et 2020 est donc de 9,13 cas pour 10 000 000 séjours hospitaliers par an (95% IC [9,12 ; 9,14]) et la prévalence instantanée de 0,76 / 100 000 hospitalisations (95% IC [2,64 ; 12,58]).

La sensibilité de l'ECA-LCR pour le diagnostic de NS était de 38,9% et la spécificité de 91,7%. La prévalence de la neurosarcoïdose au CHU de Grenoble Alpes nous a permis d'estimer la valeur prédictive positive du test qui était de 0,0004% et la valeur prédictive négative qui était de 99%.

L'aire sous la courbe ROC liée à la valeur ECAT-LCR n'a pas permis de définir que la mesure ECA-LCR fait mieux que le hasard pour prédire la NS (ASC = 0.6 [0,451-0,746]) (Fig.3).

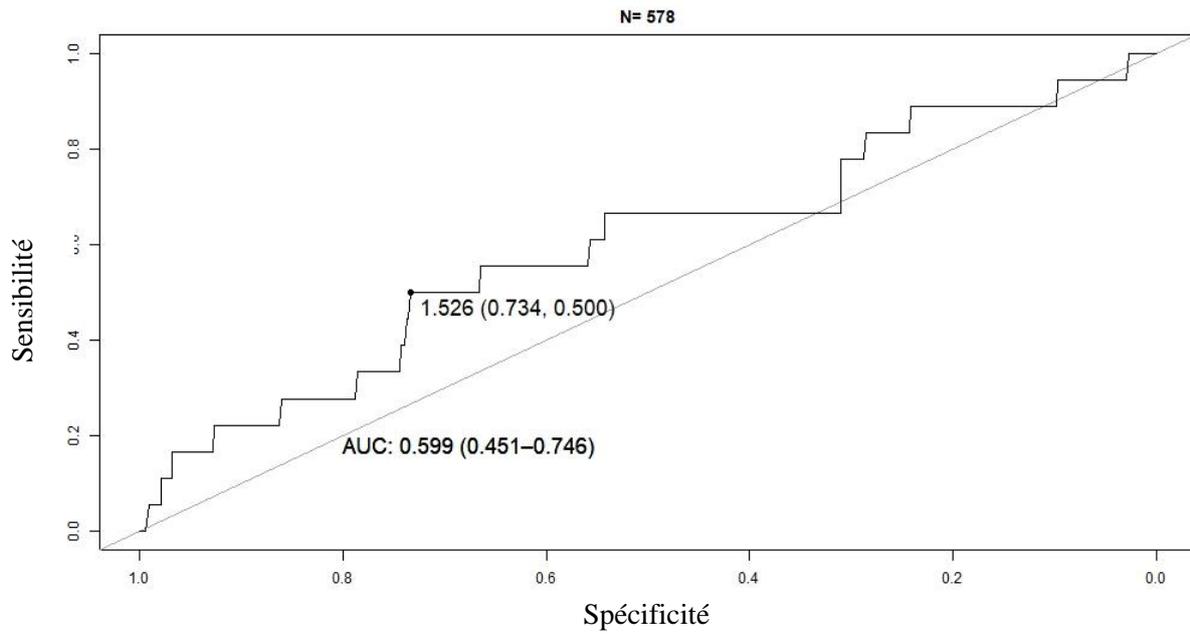


Figure 3 : courbe receiver-operating characteristic (ROC) et aire sous la courbe (ASC) de l'ECA-LCR pour le diagnostic de neurosarcoïdose. L'aire sous la courbe est de 0,599 (0,451-0,746) ; le seuil optimal identifié est de 1,526, sur ce seuil optimal, la spécificité est de 0,734 et la sensibilité de 0,5.

DISCUSSION

Le diagnostic de certitude de la NS repose aujourd'hui sur un faisceau d'arguments : une clinique et une imagerie compatibles, l'absence de diagnostic différentiel et la preuve du granulome sur une biopsie du système nerveux [9]. Selon la localisation la biopsie peut être techniquement difficile et comporter des risques pour le patient, ce qui limite sa réalisation en pratique courante. Ainsi seulement 2 des 18 patients de notre série (11%) ont bénéficié d'une biopsie du SNC, permettant de retenir le diagnostic de NS confirmée. Une méta-analyse retrouve une proportion globale un peu plus importante de l'ordre de 23% (176/765) avec cependant une importante variabilité entre les séries et les centres [16].

Si le granulome ne peut être mis en évidence sur une biopsie du SNC la preuve histologique du granulome sur un prélèvement extra neurologique plus accessible permet de retenir le diagnostic de NS « probable » [9]. Cependant cela n'est pas toujours permis : la neurosarcoïdose est isolée chez 2 de nos 18 patients (11%), proportion que l'on retrouve encore plus élevée dans d'autres études (22%) [2].

L'atteinte du système nerveux central est corrélée à un risque plus important de rechute neurologique et à un moins bon pronostic fonctionnel [3]. La mise en route d'un traitement immunosuppresseur, quasi systématique [7], permet de diminuer ce risque de rechute et doit pouvoir être proposé rapidement dans la prise en charge.

Etablir le diagnostic sans biopsie du SNC constitue donc un des challenges majeurs de la prise en charge de la neurosarcoïdose aujourd'hui [17]. Dans les recommandations d'expert actuelles aucun biomarqueur n'est jugé suffisamment fiable pour le diagnostic de NS [9]. La

mesure de l'activité de l'angiotensine dans le LCR, controversé pour le diagnostic de la neurosarcoïdose, n'a été inclus dans aucune démarche diagnostique proposée à ce jour [9,10,18]. Cette absence s'explique par des performances diagnostiques modestes : la sensibilité varie de 23 à 66% et la spécificité de 67 à 95%. Ces résultats sont issus de l'expérience de 3 centres, rassemblant au total 29 cas de neurosarcoïdose au cours des 20 dernières années [13,19]. Cependant ces auteurs n'utilisent ni les mêmes méthodes de dosage de l'ECA dans le LCR, ni les mêmes critères diagnostiques de neurosarcoïdose pour déterminer les paramètres diagnostiques du test ce qui complique l'interprétation des résultats. En ce qui concerne la méthode de mesure il nous semble important de rappeler que deux grands principes de détection sont disponibles : la méthode radio-immunologique et la méthode spectrophotométrique par cinétique enzymatique. De nombreux tests ont été développés utilisant l'une ou l'autre de ces méthodes et la corrélation des résultats n'est pas parfaite [14].

Nous avons donc conduit une étude rétrospective cas-témoins regroupant les données de 2 CHU géographiquement proches d'Europe de l'ouest. Ce travail nous a permis d'identifier 18 cas de NS probable ou confirmée en se référant aux critères diagnostics les plus récents, c'est-à-dire fondés sur une preuve histologique du granulome [9]. Pour la mesure de l'activité de l'enzyme de conversion dans le LCR et dans le sang la méthode de spectrophotométrie par cinétique enzymatique a été systématiquement utilisée. Nous trouvons pour le seuil communément utilisé de 2UI/L une spécificité de 92% et une sensibilité du test de 39%.

Ces résultats viennent confirmer l'importante spécificité de l'ECA-LCR, outil simple, pour le diagnostic de la NS.

Ce travail cherchait également à préciser l'origine de l'ECA retrouvée dans le LCR des patients atteints de NS. Au niveau moléculaire la masse de l'ECA est relativement élevée (170 kDa) ce qui rend, en l'absence de lésion de la barrière hémato encéphalique, son passage du sang vers le LCR peu probable [20]. En pratique Pawate et al. ne retrouvait pas de corrélation entre l'ACE sang et LCR chez 20 patients atteint de NS [18]. Notre étude vient confirmer ces résultats puisque nous ne retrouvons pas non plus de corrélation entre les valeurs d'ECA mesurée dans le sang et dans le LCR ($R = 0,21$; $p = 0,42$). Ces différents résultats sont donc en faveur d'une synthèse intrathécale de l'ECA dans la NS.

Malgré le fait que la population souffrant de sarcoïdose soit classiquement jeune il s'agit d'une maladie chronique inflammatoire associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire plus importante que dans la population générale [21]. Les patients atteints de NS sont susceptibles d'être traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'activité de l'ECA dans le sang est classiquement abaissée lorsqu'il existe une prise concomitante d'IEC [12]. Il est donc important d'interroger le patient sur ses traitements pour interpréter les données.

L'impact des IEC chez l'adulte atteint de NS n'a encore pas été évalué à notre connaissance. Dans une étude de pharmacologie réalisée chez l'adulte migraineux traité par IEC contre placebo il était retrouvé, dans le groupe traité, une diminution de l'activité de l'ECA dans le LCR par rapport au groupe placebo. Cependant cette diminution était en proportion bien inférieure à celle observée dans le sang et pour des posologies d'IEC (Enalapril 20mg) relativement importantes [22]. Dans notre population aucun patient atteint de NS n'était traité par IEC. La comparaison des groupes « traité par IEC » et « non traité par IEC » s'est donc effectuée sur la population non NS. Nous retrouvons bien une baisse de l'ECA dans le sang chez les patients traités par IEC par contre il n'y a pas de différence entre les 2 groupes pour

l'ECA-LCR. Nous avons également pu montrer que l'inflammation méningée (protéinorachie, cellularité, IRM positive), éventuellement responsable de modification de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, n'étaient pas non plus différente entre les 2 groupes.

Au vu de ces résultats il semble que l'interprétation de l'ECA dans le LCR n'impose pas la même prudence vis-à-vis d'un traitement concomitant par IEC que pour l'ECA dans le sang.

Les forces de cette étude résident dans son caractère multicentrique qui permet d'augmenter l'effectif de patients. La méthodologie employée par les 2 centres était très semblable (critères diagnostiques utilisés, méthode de mesure).

Il existe cependant des limites à l'interprétation des données. L'analyse rétrospective entraîne une perte d'information. Il semble cependant très difficile d'imaginer un recueil prospectif au vu de la rareté de cette maladie (prévalence instantanée de 0,76 / 100 000 hospitalisations au CHU de Grenoble Alpes).

Les méthodes pour la sélection des patients et la mesure de l'ECA-LCR n'étaient pas strictement identiques entre les 2 centres. En effet la sélection des patients à Genève s'est faite devant une clinique évocatrice de NS tandis qu'à Grenoble tous les patients ayant bénéficié d'une mesure de l'ECA-LCR étaient inclus. Les populations étudiées n'étaient donc pas strictement comparables dans ces 2 études. La probabilité pré-test d'être malade pourrait donc être différente en fonction des modalités de sélection des patients. En ce qui concerne la mesure de l'ECA-LCR, il existe des différences annoncées par le fournisseur entre les 2 kits utilisés : la fidélité du kit utilisé à Genève (KK-ACK) se détériore en dessous d'une activité de 12 UI/L (coefficient de variation >20%) tandis qu'elle reste bonne même en dessous de 1,5 UI/L pour le kit utilisé à Grenoble (KK-ACF) depuis 2013. La limite de détection des 2 kits est également différente (1 UI/L pour KK-ACF et < 5UI/L pour KK-ACK) [15,16].

Enfin, bien que le risque cardiovasculaire soit augmenté dans les pathologies inflammatoires aucun de nos patients NS n'était traité par IEC. L'absence d'impact des IEC sur la mesure de l'ECA-LCR devra être confirmée dans la population NS.

Il ne semble pas possible à ce jour de proposer l'utilisation de la mesure de l'ECA-LCR comme alternative à la biopsie du système nerveux central. Ces bons résultats en termes de spécificité doivent cependant nous encourager à poursuivre l'évaluation de cet outil pour le diagnostic de la NS. Plusieurs centres du sud-est de la France (Lyon, Grenoble, Marseille) utilisent la même méthode de mesure de l'ECA-LCR dans leur démarche diagnostique, un travail de plus large ampleur est donc tout à fait envisageable.

Enfin d'autres biomarqueurs, tel que les ratios CD4+/CD8+ ou IL6/IL10 dans le LCR, sont également à l'étude. Bien que loin d'être parfaits (disponibilité, coût de l'analyse, délais des résultats, faible sensibilité) ils semblent également présenter des caractéristiques intéressantes sur le plan diagnostique et thérapeutique [23,24]. D'autres études seront nécessaires pour déterminer précisément la place de ces différents biomarqueurs dans la stratégie diagnostique de la neurosarcoïdose avec comme principal objectif de pouvoir s'affranchir de la biopsie neuromusculaire.

CONCLUSION

Le diagnostic de neurosarcoïdose confirmée repose à ce jour sur la biopsie car aucun biomarqueur n'a démontré une efficacité suffisante pour la remplacer. Le dosage de l'activité de l'enzyme de conversion dans le LCR est un examen simple d'accès mais controversé pour le diagnostic de cette maladie. En incluant 18 cas de neurosarcoïdoses, cette étude multicentrique rétrospective nous a permis de montrer la bonne spécificité de ce dosage dans le LCR. Ce travail ne nous permet pas de conclure quant à la place de l'ECA-LCR dans la stratégie diagnostique mais doit encourager à la poursuite de l'évaluation de cet outil sur un plus large échantillon de patients.

REFERENCES

- [1] Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primer* 2019;5:45.
- [2] Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016;16:220.
- [3] Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, Saadoun D, Demeret S, Dormont D, et al. Association of Prognostic Factors and Immunosuppressive Treatment With Long-term Outcomes in Neurosarcoidosis. *JAMA Neurol* 2017;74:1336–44.
- [4] Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:297–304.
- [5] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153–65.
- [6] West SG. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:243–8.
- [7] Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Curr Opin Neurol* 2019;32:475–83.
- [8] Bathla G, Singh AK, Policeni B, Agarwal A, Case B. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clin Radiol* 2016;71:96–106.
- [9] 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* 2018;75:1546–53.
- [10] Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, et al. Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. *QJM Mon J Assoc Physicians* 1999;92:103–17.
- [11] Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol* 2006;253:488–95.
- [12] Chopra A, Kalkanis A, Judson MA. Biomarkers in sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:1191–208.
- [13] Bridel C, Courvoisier DS, Vuilleumier N, Lalive PH. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neuroimmunol* 2015;285:1–3.
- [14] Notice Bühlmann ACE high sensitive test (KK-ACF). https://www.buhlmannlabs.ch/wp-content/uploads/2015/03/kk-acf_ifu-ce_12-11-16.pdf. Accès au site le 19/01/2021.

- [15] Notice Bühlmann ACE kinetic test (KK-ACK). https://www.buhlmannlabs.ch/wp-content/uploads/2015/03/kk-ack_ifu-ce_12-11-26.pdf. Accès au site le 19/01/2021.
- [16] 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* 2017;379:84–8.
- [17] Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis--scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:457–67.
- [18] Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2009;102:449–60.
- [19] Khoury J, Wellik KE, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of central nervous system sarcoidosis. *The Neurologist* 2009;15:108–11.
- [20] Baudin B. [Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis]. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:183–8.
- [21] Larsson J, Graff P, Bryngelsson I-L, Vihlborg P. Sarcoidosis and increased risk of comorbidities and mortality in sweden. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2020;37:104–35.
- [22] Fanciullacci M, Alessandri M, Nicolodi M, Michelacci S, Sicuteri F. Possible long-lasting inhibition of converting enzyme by enalapril in human cerebrospinal fluid. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1993;84:313–7.
- [23] 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* 2019;26:1274–80.
- [24] Nordström S, Andersson B, Malmeström C. Cerebrospinal fluid CD4+ /CD8+ ratio in diagnosing neurosarcoidosis. *Acta Neurol Scand* 2020;142:480–5.

REMERCIEMENTS :

Aux membres du Jury :

Au Professeur Laurence Bouillet : merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour votre soutien au cours de ces 5-6 années d'internat et pour cette opportunité que vous m'offrez d'intégrer l'équipe de médecine interne de Grenoble.

Au Docteur Alban Deroux : ça a été, encore une fois, un plaisir de travailler sous ta direction. J'aimerais avoir cette sérénité que tu dégages en toute circonstance.

Au Docteur Mathieu Vaillant : une très belle rencontre, je suis heureux de te compter parmi mes directeurs de thèse. Hâte de partager ce petit verre de rosé sur ta future terrasse (opportuniste ;-) !!)

Au Professeur Bertrand Audoin : merci d'avoir accepté de participer à ce jury. J'aurais aimé que nous ayons pu nous rencontrer autrement qu'en visio.

Au Docteur Marie-Hélène Paclet : merci pour votre aide précieuse dans la partie technique de cette thèse et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A ceux dont j'ai eu la chance de croiser la route :

A Sébastien Bailly : merci pour ta disponibilité et ta patience. J'ai honte en regardant le nombre de mails que je t'ai envoyé au sujet de cette thèse. C'est dire si j'ai eu besoin de toi!

Aux Docteurs Barbara Colombe et Maxime Lugosi : merci de m'accueillir bientôt dans votre service et de faire du 3èmeA une deuxième maison. J'espère qu'on continuera à organiser des apéros qui finissent à l'eau !

Au Docteur Chantal Dumestre : merci d'avoir partagé ta passion pour la recherche. J'ai adoré cette année au labo, je garde autant tes enseignements que tes expressions *costouillasses* en tête.

Au Docteur Nicole Thielens et à l'équipe IRPAS : merci pour votre accueil et votre bonne humeur, j'ai passé d'excellents moments à vos côtés et regrette qu'ils aient été écourtés par une certaine pandémie...

A ma famille :

A ma Mum : merci pour cet amour inconditionnel qui me porte, pour l'ouverture d'esprit et la soif d'aventure que tu m'as transmises. Merci de me serrer fort avant de me laisser partir. Je t'aime.

A Léo : mon frangin ! On est si différents et pourtant si proches. Tu pourras toujours compter sur mon épaule pour redresser tes lunettes :) !

A Papiloh : merci de m'avoir jeté à l'eau et initié à la course. Je suis heureux de te savoir heureux. A très bientôt !

A Dad : merci d'avoir toujours été présent dans les moments difficiles. Même si je ne l'admets pas toujours j'écoute et suis tes conseils.

A Céline : merci pour ton soutien, la patience et la douceur dont tu as toujours fait preuve.

A Jules, Eva et Maurane : merci d'emprunter de nouvelles voies. Je suis tellement fier de vous!

A Adri : merci d'être mon compagnon de baroud, on en a vécu des belles. Je ne peux pas m'empêcher de sourire quand je repense au réveil catastrophique sur cette île fantôme écossaise, aux dizaines de vaches terrorisées par l'orage nous poursuivant, au contrôle de police loufoque en Thaïlande, au lendemain de bringue usés mais heureux dans les allées de festoch. Quelques uns parmi tous ces moments gravés, impatient de remettre ça !

A la famille Timsit : c'est toujours un plaisir de vous retrouver, j'espère que les occasions seront nombreuses.

A ma belle famille : merci pour votre accueil. Malika depuis le premier dîner test au Goût des Autres je t'adore :-D, Paul, pas besoin de tester : essayer c'est l'adopter, Rob Auré Clemence et Héloïse vous êtes un modèle de petite famille heureuse, Marine et Willie, les épris d'Amor, Timouth trépigne, faites nous voyager ! Merci à Pierre et Hélène pour ces week-ends ensoleillés et votre bonne humeur constante et à Chantal pour ta force inspirante et la finesse de ton humour. Tu l'as, je crois, transmise à Manon. Un grand merci à la grande et chaleureuse famille Jalbert-Terrel.

A mes amis :

À la BAM :

A Guigui : merci d'avoir partagé un bout de voyage qui compte beaucoup pour moi, pour ta bonne humeur communicative et de continuer à porter fièrement le slip doublé moumoute des grandes contrées glacées.

A Gui et Tif : merci mon Gui, El professor, d'organiser toutes nos sorties outdoor. Depuis 12 ans tu réponds toujours présent, sans toi on est perdus ! Merci à Tif de le rendre heureux, je compte sur toi pour immortaliser le prochain open feu d'artifice tiré au galop.

A Kiki et Flo : merci d'être les voisins parfaits, un paquet de chips en réserve et toujours prêts à en découdre avec de vilains dragons, restez pas trop loin !

A Toto et Claire : merci à Toto pour ta motivation sans borne et pour ces apremis à sanguibeach taquet dans les footstrap ! Merci à toi Claire de canaliser sa fougue et d'être une des femmes les plus gentilles et patientes que je connaisse.

A Romain et Mathilde : merci au futurs Mar(l)iers de venir trainer plus souvent en pyj à la maison.

A Momo et Hadri : Momo tu es une des femmes importantes de ma vie, tu sais pouvoir toujours compter sur moi. Hadri tu sais si bien lutter contre l'inertie de groupe je compte sur toi pour garder l'entrein, quand est-ce qu'on retourne se manger des Yakitoris ?!

A Vinou et Lili : nos copains voyageurs. Merci à Vinou de partager ces tranches de rire en cascades. Ne vous arrêtez pas de nous faire rêver.

A Mimi : ma jumelle des étoiles et maintenant de l'autre bout du monde. J'ai hâte de passer du temps avec ta petite famille.

A Yanou : merci pour ton grain de folie, tes anecdotes qui me tuent de rire. Tu m'as toujours impressionné et attendri. J'espère avoir plus d'occasions de te voir.

A Lexou et Chloé : vous dégagez un maximum de joie de vivre. Mon Lexou c'est toujours simple et enrichissant de papoter avec toi, merci.

A Martinou et Fanny : merci mon Martin d'avoir contribué à transformer une année pas drôle en un très bon moment. Merci pour ces délires partagés qui me donnent l'impression de te connaître depuis toujours. Vous êtes beaux !

A Polo : mon presque co-interne, presque coloc, je ne vois presque pas passer le temps avec toi, *Vla l'ambiance bouty Ssssek !*

A Lisou : j'ai souvenir d'une sortie ski de rando épique à la limite de la catastrophe :-D, merci pour ces moments et la complicité attendrissante que vous avez avec Manon.

A Soph : encore une sacrée rencontre, depuis ce semestre au 3^{ème} A je suis heureux de te compter parmi mes proches. Prochaine semaine Landaise pas d'excuse, popopop je ne veux pas savoir !

A Nejma : merci pour ces petits moments relax volés à des journées pas toujours faciles, à nous l'été au CHU et les pieds dans l'eau à Laffrey !

A la team Pneumo : merci pour ce stage, concentré de poils et poilades. Mon Jojo, dis-moi bien où le Merycopter se pose, Tanty je te retrouve bientôt en med interne et Malikou c'est toujours un plaisir de déconner avec toi!

A la team Infectio : merci à vous les filles je suis quand même flatté d'être votre second choix, à Math vraiment trop dégouté que tu aies si mal à ton c**, à Clem on remet bientôt le petit lycra ou quoi, à Antoine parti voler au loin et à Toto *La Famille* tu vas manquer !!!

A la team Neuro : merci pour votre accueil, je clos cet internat gonflé à bloc !

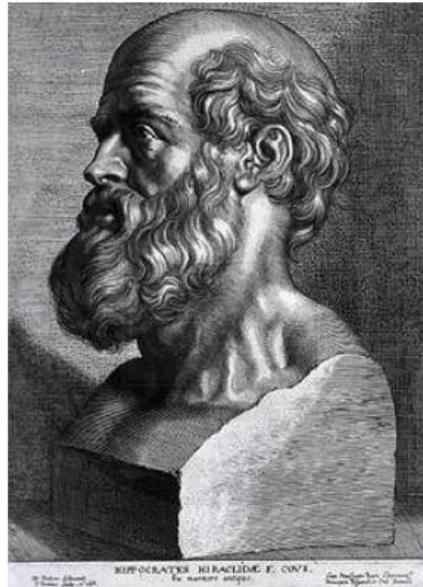
A Marianne : merci de faire partie de ma vie depuis 20ans. Tu l'as trouvé ton petit coin de paradis !

Et à tous ceux que j'aurais pu oublier, un grand merci !

Et enfin :

A toi ma Belle : merci pour ces 8 belles années. Mon Dim Sum, tendre et pleine de surprises ! Tu me calme quand tout dérape, tu me fais mourir de rire. J'envisage sans aucun doute ma vie avec toi. Merci de me suivre, presque sans broncher, dans mes folies mais aussi d'aider ma tête bancale à rester bien droite sur ses épaules. Tu est le repère de ma vie, tu compte parmi les évidences, je t'aime.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THÈSE SOUTENUE PAR : LOHBERGER TIMSIT Benoit

TITRE :

EVALUATION MULTICENTRIQUE DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN POUR LE DIAGNOSTIC DE NEUROSARCOÏDOSE

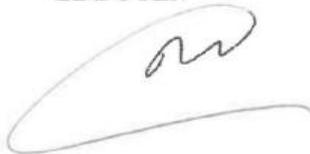
CONCLUSION :

Le diagnostic de neurosarcoïdose confirmée repose à ce jour sur la biopsie car aucun biomarqueur n'a démontré une efficacité suffisante pour la remplacer. Le dosage de l'activité de l'enzyme de conversion dans le LCR est un examen simple d'accès mais controversé pour le diagnostic de cette maladie. En incluant 18 cas de neurosarcoïdoses, cette étude multicentrique rétrospective nous a permis de montrer la bonne spécificité de ce dosage dans le LCR. Ce travail ne nous permet pas de conclure quant à la place de l'ECA-LCR dans la stratégie diagnostique mais doit encourager à la poursuite de l'évaluation de cet outil sur un plus large échantillon de patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 18/02/21

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND
pour le Président
et par délégation
...cine

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. BOUILLET LAURENCE