



## الغرناوية العصبية

N. El Attar, A. Benomar, M. Yahyaoui

**الملخص :** الغرناوية مرض مجموعي، مجهول الأسباب. الإصابات العصبية للغرناوية نادرة و متغيرة، نعاين بمعدل 5% إلى 10 % من الحالات. تعدد الأشكال السريرية لهذا المرض يجعل تشخيصه مستعصي وعلاجه متأخر. لحد الساعة، لا يوجد أي مخطط علاجي و كل الدراسات تؤكد نجاعة القشريات كلما كان العلاج مبكرا، عند الإخفاق يمكننا إستعمال كابتني المناعة.

يختلف تطور هذا الداء فهو نادرا ما يؤدي إلى الوفاة و يتعلق جزئيا بنوعية الإصابة. فتارة يكون التطور الطبيعي ايجابيا و ذلك في حالة إصابة الأعصاب الجمجمة و في غالب الأحيان يكون خطيرا في حالة الإصابات الدماغية.

**الكلمات الأساسية :** الغرناوية العصبية

**Résumé :** La sarcoïdose est une granulomatose multisystémique, d'étiologie inconnue. Les manifestations neurologiques de la sarcoïdose sont rares et variées, estimées le plus souvent aux alentours de 5% à 10% des cas. Le polymorphisme clinique de cette affection rend son diagnostic difficile, souvent à l'origine d'un retard diagnostic et thérapeutique. Une preuve histologique de la granulomatose est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Cette preuve peut être difficile à obtenir lorsque la manifestation neurologique est révélatrice et non associée à une autre localisation. Il n'existe pas à ce jour de schéma thérapeutique consensuel et la plupart des études confirment l'efficacité de la corticothérapie et ce d'autant qu'elle est introduite précocement, qui peut être maintenue à vie, en cas d'échec, un autre immunosuppresseur peut être prescrit. Rarement mortelle, l'évolution de cette affection est variable et dépend en partie du type d'atteinte; parfois spontanément favorable pour les atteintes des nerfs crâniens, souvent plus grave pour les lésions encéphaliques. L'intérêt de cette mise au point est de déterminer les différentes formes cliniques, les problèmes diagnostiques, les stratégies thérapeutiques ainsi que l'évolution des atteintes neurologiques de la sarcoïdose

**Mots clefs :** neurosarcoïdose

**Abstract :** Sarcoïdosis is a multisystemic granulomatous of unknown etiology. The neurologic manifestations of sarcoidosis are variable and rare, estimated around 5 to 10p.cent of the cases. The clinical polymorphism of this affection makes its diagnosis difficult, which explain the delay of diagnosis and treatment. Histological proof of sarcoidosis granuloma is required for diagnosis but may be difficult to obtain when neurological signs are not associated with another localization. Up to now, there is any consensual therapeutic schema, but most of the studies confirm the efficiency of the corticotherapy when all the more it's administered precociously. When the corticotherapy is bound to fail, it can be associated to another immunosuppressive agent. The evolution of this affection is variable and it's depend partly to this type of localization, sometimes spontaneous favourable for cranial nerve more important for cerebral injury.

The aim of this article was to determinate the clinical features, problems diagnosis, therapeutic strategies and prognosis in neurological lesions of sarcoidosis

**Key Words :** neurosarcoïdosis

**Tiré à part :** N. El Attar, Service de Médecine A - Hôpital Ibn Sina CHU - Rabat - Maroc

## Introduction

La sarcoïdose est une granulomatose multisystémique, d'étiologie inconnue. C'est une maladie de l'adulte jeune débutant le plus souvent entre 20 et 40 ans. Elle se présente habituellement comme une polyadénopathie hilare bilatérale, une infiltration pulmonaire et des lésions cutanées ou oculaires, mais n'importe quel organe peut être touché [10]. L'atteinte neurologique est rare, observée cliniquement dans 5 à 15 % des cas [1-3], alors que les études autopsiques notent une fréquence supérieure à 15% [3-6]. Les localisations neurologiques de la sarcoïdose ont la particularité d'être souvent multiples et diffuses, elles touchent à des degrés variables, les méninges, le système nerveux central, le système nerveux périphérique, les nerfs crâniens et les muscles.

Pour cette pathologie rare, il existe peu d'éléments paracliniques spécifiques permettant de porter un diagnostic de façon définitive, surtout si la localisation neurologique est isolée et révélatrice, le diagnostic est alors extrêmement difficile, imposant parfois des biopsies cérébrales stéréotaxiques, médullaires ou dans le meilleur des cas, neuromusculaires [3,4,7-9].

## Physiopathologie

L'atteinte neurologique est secondaire à l'extension du processus granulomateux touchant les leptoméninges. ce processus peut rester localisé aux méninges ou se propager lors d'une brèche méningée, dans les espaces sous arachnoïdiens avec extension vers les parenchymes cérébraux par les espaces péri vasculaires de Virchow-Robin [3,10-12], ce qui explique les localisations intra-cérébrales et intra médullaires. L'atteinte directe de la paroi des vaisseaux est rare, elle intéresse surtout les structures vasculaires encéphaliques et peut entraîner des sténoses ou des occlusions vasculaires responsables d'ischémie dans les territoires correspondants.

## Manifestations neurologiques (tableau I)

**Tableau I : Les principales atteintes neurologiques rapportées dans chacune des grandes séries :**

Auteurs	Stern [17]	Oksanen [18]	Chapelon [15]	Sharma [37]	Lower [19]	Ferriby [2]	Karouache [34]
Année	1985	1986	1990	1997	1997	2000	2005
Nombre de patients	35	50	35	37	71	40	9
SNC	18%	66%	37%	-	4%	60,7%	77%
Méninges	18%	70%	40%	24%	3%	27%	33%
SNP	6%	10%	40%	18%	22%	33%	23%
Nerfs crâniens	73%	24%	37%	52%	83%	27%	55%
Muscle	12%	10%	27%	8%	0%	16%	-

### Atteinte du SNC

L'atteinte méningée est observée dans 8 à 64% des cas [3,11,12], mais dans les études autopsiques, elle est présente dans 100% des cas [3,4,11], même en l'absence d'anomalies à l'imagerie. L'étude du liquide céphalorachidien (LCR) objective une hypercellularité à prédominance lymphocytaire et une hyperprotéinorrhachie, une hypogluco-rachie est rarement notée [2,3,12]. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est augmentée dans le LCR dans 56 à 86 % [8,13], mais cet examen est peu réalisé en routine.

L'atteinte du SNC est observée dans 36 à 66% des cas [3, 4, 9,12], révélatrice de la sarcoïdose dans près de la moitié des cas [13]. La diffusion du processus granulomateux et sa dispersion permettent d'expliquer le polymorphisme clinique de cette localisation et la multiplicité des signes observés. Les troubles psychiques sont les plus fréquemment observés, dans 8 à 48% des cas [4, 9, 13, 14]. Ils sont source d'un retard diagnostique lorsqu'ils sont au premier plan. Les tableaux cliniques sont en effet très variables allant d'une simple euphorie à la démence. Les crises épileptiques sont observées dans 14 à 22% des cas [3, 4, 11, 12, 14,15] et révélatrices de la maladie dans 10% des cas [4, 12,16]. Elles sont le plus souvent généralisées, mais peuvent être focales, Jacksonniennes, psychomotrices ou à type de myoclonies.

L'hydrocéphalie est notée dans 6 à 30% des cas, parfois découverte fortuitement lors d'une TDM cérébrale ou d'une imagerie par résonance magnétique [2,12,17,18]. Les manifestations neuroendocriniennes, par infiltration granulomateuse de l'hypophyse et de l'hypothalamus, sont présentes dans 15 à 23% des cas [4,14, 16, 19]. Le diabète insipide est le plus fréquent, observé dans 10 à 15% [3, 12,15]. Une insuffisance hypophysaire peut être associée, de même une insuffisance hypothalamique [3,17,20]. Les formes pseudo tumorales observées dans 42% des cas autopsiques [3,4,14], asymptomatiques dans 75% des cas [12,13,15]. Les localisations supratentorielles sont plus fréquentes que les localisations soustentorielles [4,15,16,19]. Des localisations sous durales ou cérébelleuses ont été rapportées [1-3,14,17]. Ces formes pseudo tumorales peuvent évoquer un gliome, un méningiome, un lymphome, un épéndymome ou des métastases [2,3,12,22] ou une granulomatose d'une autre origine [4,23], seules les biopsies chirurgicales permettent de poser le diagnostic [4,24]. Les atteintes médullaires de la sarcoïdose sont rares, elles ne s'observent que dans 6 à 10% des cas [4,12,19,25]. L'atteinte médullaire peut se manifester soit sous forme d'une compression médullaire aiguë ou subaiguë liée à des masses granulomateuses, compressives extra ou intra médullaire soit sous forme d'une myélopathie chronique progressive en rapport avec une atteinte médullaire liée à une granulomatose disséminée surtout au niveau des leptoméniges. Les manifestations vasculaires transitoires ou constituées sont exceptionnelles [2,3,12,26]. La thrombophlébite cérébrale peut être révélée soit par une hypertension intracrânienne, des crises convulsives généralisées, un déficit moteur focalisé ou par de simples céphalées [2,3,12,27]. L'association d'une sarcoïdose systémique et d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive a été exceptionnellement décrite [3, 25,28,29].

L'imagerie a permis de faire une grande avancée dans le diagnostic des neurosarcoidoses. La tomodensitométrie cérébrale (TDM) et surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont amélioré l'approche diagnostique des formes centrales. En TDM, une prise de contraste diffuse des citernes de la base est évocatrice. En IRM, les lepto-

méniges étant les structures les plus atteintes, c'est l'association d'hypersignaux de la substance blanche en T2 (séquelles) et d'hypersignaux prenant le contraste après injection de gadolinium au niveau des méninges en T1 (lésions inflammatoires actives) qui doit faire évoquer une neurosarcoidose. TDM et IRM sont les examens les plus sensibles pour évoquer le diagnostic de neurosarcoidose ; ils sont néanmoins peu spécifiques [8].

### Atteinte du SNP

L'atteinte du SNP, en excluant l'atteinte des nerfs crâniens, est nettement moins fréquente que celle du SNC [15,30,31]. L'incidence de cette atteinte périphérique varie entre 15 à 40% des cas [4,15,31]. En dehors des tableaux rares de pseudo-Guillain Barré ou de paraplégie flasque, tous les types de neuropathies ont été rapportés ; les plus fréquents sont les neuropathies sensitivomotrices symétriques, les multinévrites mais surtout les mono névrites, en particulier du nerf cubital et du nerf sciatique [3,11,14,15]. Dans la majorité des cas, ces neuropathies sont isolées, non associées à une autre atteinte neurologique centrale ou méningée [3,15].

### Atteinte des nerfs crâniens

L'atteinte d'un nerf ou de plusieurs nerfs crâniens est fréquente, observée dans 24 à 73% des cas [4,11,14, 15,19,32], cette fréquence est plus élevée chez les sujets de race noire. Elle est rarement isolée, d'autres signes neurologiques ou extra neurologiques étant notés. L'atteinte du nerf facial est la plus classique, notée dans 20 à 50% des cas [2-4,11,14,15,33], tous les autres nerfs peuvent être atteints mais avec une fréquence moindre [11,15,33].

### Atteinte musculaire

Observée dans 10 à 23% des cas, alors que les biopsies musculaires systématiques montrent une infiltration granulomateuse dans 25 à 70% des cas [3, 4,11]. Cliniquement,

elle se présente sous forme d'une myopathie chronique proximale et symétrique à enzyme musculaires normales [4, 11, 14, 15,32], parfois associée à une amyotrophie et à des contractures. Des myopathies aiguës, des formes pseudo tumorales et nodulaires ont été décrites [4,33,34] , l'électromyogramme confirme l'atteinte myogène; cette atteinte musculaire s'observe préférentiellement chez la femme ménopausée probablement en rapport avec une cause hormonale [3,4,14].

### Diagnostic

Il n'y a pas véritablement de tableau caractéristique de neurosarcoidose et le grand polymorphisme de cette affection permettrait de l'évoquer dans la plupart des situations. Il faut réunir un faisceau d'arguments cliniques et para cliniques (tableau II) pour confirmer ce diagnostic. Cependant, certaines atteintes neurologiques sont très évocatrices du diagnostic. L'association d'une atteinte centrale et périphérique oriente vers un groupe restreint d'affections dont la neurosarcoidose fait partie. Plus encore, l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens (surtout le VII, à bascule ou récidivant), associé à une localisation centrale (hydrocéphalie, atteinte hypothalamohypophysaire, troubles psychiques...) ou périphérique (neuropathie ou myopathie) est très en faveur du diagnostic. La découverte d'anomalie à la ponction lombaire (pléiocytose, hyperprotéinorachie) vient confronter la suspicion. Pourtant d'autres affections sont à envisager dans ce contexte : en pathologie inflammatoire, les uvéonévrites, une maladie de Whipple, une connectivite et plus particulièrement un syndrome de Gougerot-Sjogren ; en pathologie tumorale, on évoque une méningoradiculite carcinomateuse ou lymphomateuse ; un syndrome paranéoplasique peut également être à l'origine d'une atteinte à la fois centrale et périphérique avec une encéphalite limbique ou une atteinte cérébelleuse et une polyneuropathie ; enfin, en pathologie infectieuse, les méningites tuberculeuses, listériennes ou brucelliques, ainsi que la maladie de Lyme ou le virus de l'immunodéficience peuvent donner des tableaux assez proches.

### Biologiques

IDR à la tuberculine  
Enzyme de conversion de l'angiotensine sanguine  
Bilan phosphocalcique sanguin et urinaire  
Electrophorèse des protéines  
Bilan hépatique (transaminases, PAL,  $\delta$ GT, Bilirubine directe et indirecte)  
Bilan inflammatoire (VS, CRP, fibrinogène)

### Radiologiques, pneumologique et isotopique

Exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DLco  
Fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire et typage lymphocytaire  
TDM thoracique  
Scintigraphie au gallium

### Anatomopathologiques

Présence d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire, sans nécrose caséuse au sein d'une ou plusieurs localisations:  
Biopsies bronchiques étagées  
Biopsies des glandes salivaires accessoires  
Biopsies d'un ganglion superficiel  
Biopsies cutanées  
Ponction –biopsie hépatique.

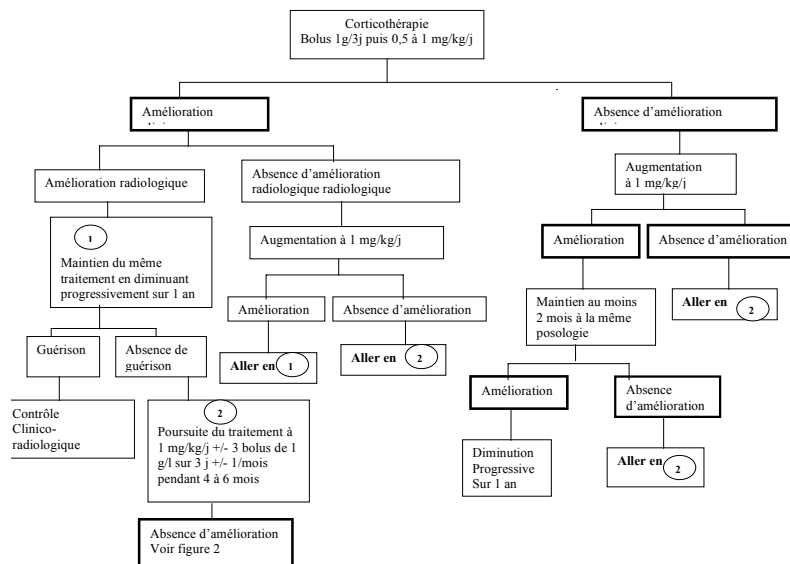
## Traitement

Il n'y a pas en fait de schéma thérapeutique univoque mais la plupart des équipes proposent une corticothérapie par voie orale à la dose de 0,5 mg /Kg/j [4,15,16,21] . Des bolus de solumedrol relayés par une corticothérapie orale peuvent être proposés avec des résultats satisfaisants. Cette dose de corticoïdes doit être maintenue pendant 4 à 6 semaines puis dégression progressive jusqu'à une dose

d'entretien inférieure à 10 mg /J qui peut être maintenue à vie [3,17]. En cas de non réponse à la corticothérapie ou de la présence d'effets iatrogènes sévères, un traitement immunosuppresseur peut être proposé (cyclophosphamide, méthotrexate, ciclosporine, azathioprine) avec une effica-

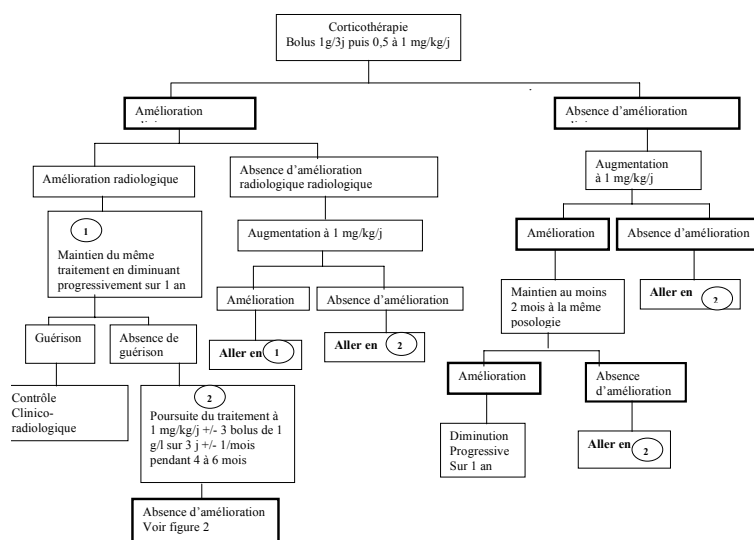
cité aléatoire [3,4,8,15], l'irradiation encéphalique a été utilisée en cas de résistance aux corticoïdes dans les formes très sévères [13,15]. Ferriby et al [2] proposent un schéma thérapeutique basé sur leur expérience et sur les données de la littérature (figures 1, 2 et 3).

**Figure. 1 :** Traitement de première intention des localisations neurologiques de la sarcoïdose [2].

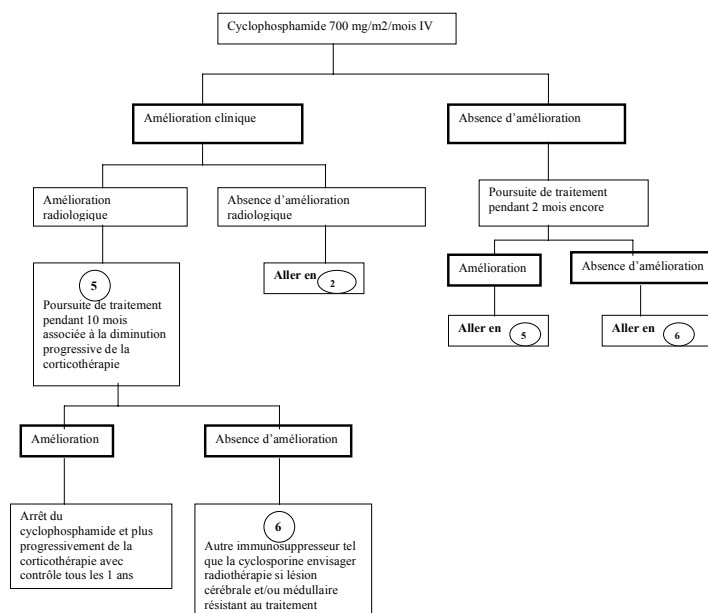


A chaque niveau de cadres en gras, l'organigramme correspond un délai de 2 mois par rapport au précédent et à chaque fois sera effectué une réévaluation clinique, biologique de l'imagerie et des examens complémentaires initialement pathologiques ainsi que ceux orientés par l'évolution clinique.

**Figure. 2 :** Alternatives thérapeutiques en cas de corticorésistance ou d'effets secondaires [2].



A chaque niveau de cadres en gras, l'organigramme correspond un délai de 2 mois par rapport au

**Figure 3 :** Traitement des formes particulièrement résistantes de neurosarcoïdose [2].

## Evolution

L'évolution de la neurosarcoïdose dépend du type de l'atteinte neurologique, ainsi l'atteinte méningée évolue favorablement dans la majorité des cas [4, 15, 19,33]. Sa résistance doit faire remettre en cause le diagnostic et faire discuter une pathologie intercurrente, notamment infectieuse. L'atteinte des nerfs crâniens est favorable, des rémissions spontanées ayant été observée [2]. L'atteinte centrale est de bon pronostic si une corticothérapie a été instaurée très rapidement associée aux traitements spécifiques : dérivation ventriculaire transitoire, valve ventriculo-atriale, traitement anti-convulsivant.

Une guérison complète des atteintes du SNP a été ob-

servée uniquement dans 42% des cas, malgré des doses élevées de prédnisone [3,4,15]. Les atteintes musculaires aiguës répondent souvent bien au traitement corticoïde, contrairement aux formes chroniques [12,34].

## Conclusion

La neurosarcoïdose reste une pathologie rare mais qui pose de nombreux problèmes diagnostiques en l'absence de localisations extra neurologiques évidentes, la corticothérapie est le traitement de première intention, thérapeutique qui pourra, en cas d'échec ou d'aggravation, être associée à d'autre immunosuppresseur.

## Références

1. Jeffry L.Sponsler, Mary Ann Werz, Robert Maciunas, Mark Cohen .Neurosarcoidosis presenting with partial seizures and solitary enhancing mass: case reports and review of the literature. *Epilepsy and Behavior* 2005; 6:623-30.
2. D.Feriby, J.de Seze, T.Stojkovic, E .Hachulla, B.Wallaert, S.Blond et al.Manifestations cliniques et approche thérapeutique de la neurosarcoïdose:40 cas.*Rev Neurol* 2000 ; 156 :965-75.
3. Catherine ChapelonAbric .Neurosarcoidoses .*Ann. Med.Interne*, 2001, 152,2:113-24.
4. C.Chapelon-Abric. Les formes neurologiques de la sarcoïdose .*Presse Med* 2000 ; 29 :327-31.
5. Ricker W, Clark M: Sarcoidosis: a clinicopathologie review of 300 cases including 22 autopsies .*Am J Clin Pathol* 1949; 19:725-49.
6. Waxman JS, Sher JH: The spectrum of central nervous system sarcoidosis .A clinical and pathological study .*Mt Sinal J Med*, 1979; 46:309-17.
7. L.Kort, M.-P.Boncoeur, J.de Seze, M.Delage-Corre ,A.Moufid , E.Denes et al. Neurosarcoïdose isolée sans signes systémiques .*Rev Neurol* 2003 ;159: 455-7.
8. P.Pavese,J.P.Brion,O.Chabre ,J.Fauconnier,B.Pasquier.Les atteintes neurologiques de la sarcoïdose .*Presse Med* 1999 ;28 :168-72.
9. J.de Sèze, D Caparros-Lefebvre, JP Pruvo, H Petit .Sarcoïdose du système nerveux central : polymorphisme clinique et radiologique .*Rev Méd Interne* 1996 ; 17 :482-7.
- 10.F Zylberberg, E Méary, D Cérez , JF Meder et D Frédy. Aspects en IRM de la sarcoïdose du système nerveux central. *J Radiol* 2001 ; 82 :623-3.
11. C Chapelon-Abric .Les localisations rares de la sarcoïdose : aspects cliniques et réflexions sur l'approche diagnostique .*Rev Méd Interne* 1995 ; 16 :271-7.
12. F Dubas et G Nicolas .Neurosaroidose .*Encycl Méd Chir, Neurologie*, 2001 ,17-168-A-10,8p.
13. B.Granel, C.Gaudy, J .Serratrice, C. de Roux-Serratrice, O.Félician, L.Swiader et al. Troubles psychocomportementaux d'évolution favorable au cours d'une neurosarcoïdose. *Rev Méd Interne* 2001 ; 22 :183-8.
14. P Delany: Neurologic manifestations in sarcoidosis .Review of the literature, with a report of 23 cases .*Ann Intern Med*, 1977; 87:336-45.
- 15.ChapelonC,ZizaJM,PietteJC,etal.Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 cinfirmed cases.*Medecine*, 1990; 69:261-76.
16. Chapelon-Abric C, bentolila S, de Gennes C et al .Neurosarcoidoses du système nerveux central : 29 cas .*Rev Med Interne* 1998 ; 19 sup 1 : 54s.
17. Stern BJ , Krumholz A , Johns C ,Scott P, Nissm J : Sarcoidosis and its neurological manifestations .*Arch Neurol* ,1985;42:909-17.
18. Oksanen V.Neurosarcoidosis: Clinical presentation and course in 50 patients.*Acta Neurol Scand* 1986; 73:283-90.
19. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, and Baughman RP: Diagnosis and management of neurological sarcoidosis .*Arch Intern Med*, 1997; 157:1864-8.
20. Heaton ER, Zito G, Chauhan P, Brust JC: Intracranial subdural sarcoid granuloma .*J Neurosurg*, 1982; 56:728-31.
21. Urbach H: Sarcoidosis presenting as intra- or extra-axial cranial mass: report of two cases .*Neuroradiology*, 1997; 39:516-9.
22. Powers WJ , Miller EM , :Sarcoidosis mimicking glioma : case report and review of intracranial sarcoid mass lesion .*Neurology* ,1981;31:907-10.
23. Clark WC ,Acker JD , Dohan FC ,Robertson JH .Presentation of central nervous system sarcoidosis as intracranial tumors.*J Neurology* 1985;63:851-6.
24. Lipper MH, Goldstein JM.Neurosarcoidosis mimicking a cerebellopontine angle meningioma .*AJR* 1998; 171:275-6.
25. J. Peltier, J.-M. Bugnicort, P. Toussaint, A. Rosa, O. Godefroy .Neurosarcoidose médullaire révélatrice .*Rev Neurol* 2004; 160:4,452-5.



26. Cacoub P, Sbai A, Hausfater P et al. Sarcoidose systémique révélée par une localisation médullaire. *Rev Neurol* 2000 ; 156:896-900.
27. Duffey P, Bates D. Transient focal neurological deficit in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997 ; 14 :171-2.
28. Chapelon-Abric C, Evard S, Buthiau D, Wecheler B, Bousser MG. Thrombophlébite cérébrale au cours d'une sarcoidose. *Rev Med Interne* 1994 ,15 :216-21.
29. Iannarella G ,Makdassi R , Schmit JL ,Gontier MF , Legras D , Deramond H et al. Association of progressive multifocal leukoencephalitis and sarcoidosis. *Ann Med Int* , 1992,143 :71-4.
30. Rosenbloom MA, Uphoff DF :The association of progressive multifocal leukoencephalopathy and sarcoidosis. *Chest* ,1983;3:572-5.
31. O. De Marco, L. Riffaud , J.-F. Pinel , G. Edan . Sarcoidose systémique révélée par une polyradiculonévrite aiguë sensitive ataxiante. *Rev Neurol* 2003;159:11,1060-2.
32. Oksanen V .neurosarcoidosis .clinical presentation and course in 50 patients .*Acta Neurol Scand* 1986, 73:283-90.
33. Gardner-Thrope C. Muscle weakness due to sarcoid myopathy .*Neurology (NY)* 1972; 22:917-28.
34. A. Karouache, J. Mounach, N. Aziz, A. Bouraza, A. Satte, H. Ouhabi et al. Neurosarcoidose. Etude de neuf cas. *Rev Neurol* 2005;161:11,1091-101.
35. Ozer FL, Johnson WA, Waggener JD . Muscular sarcoidosis . *Lancet* 1961,1:22-3.
36. Cameron HU .Symmetrical muscle contractures in tumorous sarcoidosis. Report of a case .*Clin Orthop* 1981, 155: 204-11.
37. Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on a study of 37 patients. *Chest* , 112:220-8.