



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Mise au point

Atteinte neurologique de la Sarcoïdose : stratégies diagnostiques et thérapeutiques actuelles



Neurological involvement of sarcoidosis: current diagnostic and therapeutic strategies

A.C. Desbois^{a,*}, N. Shor^c, C. Chapelon^{a,b}, E. Maillart^e, V. Touitou^d, P. Cacoub^{a,b},
D. Saadoun^{a,b}

^a Sorbonne universités, AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, département de médecine interne et immunologie clinique, 75013 Paris, France

^b Centre national de référence maladies auto-immunes et systémiques rares, centre national de référence maladies auto inflammatoires rares et amylose inflammatoire, Inserm, UMR S 959, Immunology-Immunopathology- Immunotherapy (I3), 75005 Paris, France

^c AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neuroradiologie, France

^d AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neurologie, France

^e AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'ophtalmologie, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 16 février 2023

Mots clés :

Sarcoïdose neurologique
 Traitement
 Pronostic
 Immunosuppresseurs
 Anti-TNFα

R É S U M É

La neurosarcoïdose est une manifestation rare mais potentiellement grave de la sarcoïdose, associée à une morbidité et mortalité significatives. Dans les différentes études, la mortalité était d'environ 10 % à 10 ans avec plus de 30 % des patients qui avaient un handicap significatif à la fin du suivi. Les atteintes les plus fréquentes sont les atteintes encéphaliques (50–60 %) avec en particulier une atteinte des paires crâniennes (nerfs VII le plus fréquemment puis nerfs optiques, oculomoteurs et vestibulaire), médullaires (20–30 %) et plus rarement du système nerveux périphérique (10–15 % environ). Tout l'enjeu du diagnostic est d'éliminer les diagnostics différentiels. Les présentations atypiques peuvent faire discuter la nécessité de biopsie cérébrale afin de mettre en évidence la présence de lésions granulomateuses tout en éliminant les diagnostics alternatifs notamment infectieux et tumoraux. La prise en charge thérapeutique repose sur la corticothérapie et les immunomodulateurs. Il n'y a pas d'étude prospective comparative permettant de statuer clairement sur le choix de l'immunosuppresseur en première intention et dans les formes réfractaires. Les immunosuppresseurs conventionnels tels que le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide sont couramment employés. Les données sont de plus en plus nombreuses sur l'utilisation des anti-TNFα (notamment l'infliximab) dans les formes réfractaires et/ou sévères. Des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur intérêt en première ligne chez les patients ayant une atteinte sévère et associée à un risque non négligeable de rechute.

© 2023 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Neurosarcoidosis (NS) is a rare but severe form of sarcoidosis. NS is associated with significant morbidity and mortality. Mortality is about 10% at 10 years with more than 30% of patients who have a significant disability. The most frequent features are cranial neuropathy (the facial and optic nerve most commonly affected), cranial parenchymal lesions, meningitis, spinal cord abnormalities (20–30%) and more rarely peripheral neuropathy (approximately 10–15%). The challenge of diagnosis is to eliminate other diagnoses. Atypical presentations should make to discuss the need for cerebral biopsy in order to highlight the presence of granulomatous lesions while eliminating alternative diagnosis. Therapeutic management is based on corticosteroid therapy and immunomodulators. There are no comparative prospective study to allow us to define the first-line immunosuppressive treatment and the therapeutic strategy in refractory

Keywords:

Sarcoidosis
 Neurosarcoidosis
 Treatment
 Prognosis
 Immunosuppressants
 TNFα inhibitors

* Auteur correspondant : Département de médecine interne et d'immunologie clinique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Adresse e-mail : anneclaire.desbois@aphp.fr (A.C. Desbois).

patients. Conventional immunosuppressants such as methotrexate, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide are commonly used. Data on the efficacy of anti-TNF α (including infliximab) in refractory and/or severe forms are increasing during the last ten years. Additional data is necessary to assess their interest in first line in patients with severe involvement and a significant risk of relapse.

© 2023 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Épidémiologie

La neurosarcoïdose est une manifestation rare mais potentiellement grave de la sarcoïdose puisqu'elle est associée dans les différentes études à une morbidité significative [1,2]. La prévalence de l'atteinte neurologique chez les patients ayant une sarcoïdose varie de façon majeure en fonction du mode de recrutement des auteurs menant l'étude et des stratégies diagnostiques qui changent selon la période de publication de la cohorte. Ainsi, on retrouve des prévalences variant entre 5 à 30 % selon les études [1,3,4]. Dans une série autopsique datant de 1949, 14 % des 22 patients autopsiés avaient une atteinte neurologique [5]. Dans les différentes séries, l'âge moyen était d'environ 40–45 ans, avec un sexe ratio homme/femme de 35–50 % selon les études [1,4,6,7]. L'atteinte neurologique était inaugurale dans environ 50 % des cas [6] et isolée sans atteinte extraneurologique de la sarcoïdose dans 3 à 22 % des cas [4,6]. Selon les différentes séries, la proportion de patients afro-américains variait de 25 à 60 % selon l'origine de l'étude sans différence significative par rapport à la cohorte témoin sans atteinte neurologique de la sarcoïdose [4].

2. Présentation clinique des atteintes neurologiques

Les circonstances diagnostiques de la neurosarcoïdose sont extrêmement variées du fait de la multitude des atteintes neurologiques décrites dans cette maladie. La fréquence de survenue des atteintes dépend également de l'origine ethnique des patients inclus dans les séries [8].

2.1. Les atteintes du système nerveux central sont les plus fréquemment retrouvées

Dans les différentes études, 50–60 % avaient une atteinte encéphalique, près de 18–25 % une atteinte médullaire, 16–26 % une méningite, 10–17 % une atteinte neurologique périphérique (neuropathie ou atteinte radiculaire) et 8–15 % une myopathie rattachée à la sarcoïdose [1,6].

2.1.1. Les atteintes cérébrales de la sarcoïdose

Les atteintes les plus fréquemment retrouvées chez les patients ayant une neurosarcoïdose sont résumées dans le [Tableau 1](#). Les différences cliniques et radiologiques avec les principaux diagnostics différentiels sont abordées dans le [Tableau 2](#) en fonction de la présentation neurologique. Les atteintes des paires crâniennes sont décrites chez 37 à 55 % des patients ayant une atteinte neurologique, avec en particulier une atteinte des nerfs VII (10–34 %), II (10–21 %) III/VI/IV (10–12 %) ou VIII (3–11 %). Les atteintes encéphaliques peuvent être uniques ou multiples. Elles peuvent être découvertes de manière fortuite sur l'imagerie ou être responsables de divers symptômes qui comprennent des troubles cognitifs (18 %), la présence d'un syndrome pyramidal (14–19 %) ou d'un déficit sensitif (18–29 %), des crises convulsives (7–14 %), un syndrome cérébelleux (6 %) ou des symptômes psychiatriques (7–8 %). De multiples symptômes psychiatriques ont été décrits :

états euphoriques, pseudo-schizophrénie, état paranoïaque, psychose ou troubles cognitifs voire une démence [8–10]. Dans les séries autopsiques, la présence de granulome était décrite dans les espaces périvasculaires et l'adventice des vaisseaux situés au sein de la leptoméninge (de l'espace sous-arachnoïdien en particulier) et du parenchyme [11,12]. Le granulome pouvait s'étendre dans le média avec parfois une thrombose et/ou nécrose des petits vaisseaux.

Une atteinte neuroendocrine, par infiltration hypothalamo-hypophysaire, est classiquement décrite (9–15 %) dans la sarcoïdose. Elle peut être responsable d'une insuffisance hypophysaire associée à un diabète insipide et une hyperprolactinémie de déconnection [1,4,6]. Les patients présentent des symptômes en lien avec le dysfonctionnement hormonal : asthénie, aménorrhée, dysfonction érectile et/ou diminution de la libido. Il faut savoir rechercher une insuffisance antéhypophysaire (hypogonadisme, déficit thyroïdienne, corticotrope et somatotrope), un diabète insipide et une hyperprolactinémie qui est très fréquemment retrouvée.

L'atteinte méningée est fréquente mais souvent asymptomatique. Dans les différentes séries, on retrouve une hyperprotéinorachie ou une augmentation des éléments ($> 5/\text{mm}^3$) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez environ 60 % des patients ayant eu une ponction lombaire. Cependant, dans la méta-analyse de Fritz et al., seulement 16 % des patients avaient un tableau clinique de méningite. Une hypoglycorachie, même si elle doit nécessairement faire éliminer une cause bactérienne, et en particulier une tuberculose, était retrouvée dans 14 % des cas dans cette même étude. On retrouvait une synthèse intrathécalle chez environ 40 % des patients et une élévation de l'ECA dans le LCR dans 46 % des cas. L'élévation de l'ECA dans le LCR n'est pas nécessairement synonyme de sarcoïdose (élevée parfois dans d'autres processus neurologiques notamment infectieux) mais sa diminution serait corrélée à une évolution clinique favorable [8]. Une hypertension intracrânienne, plus rarement retrouvée (4 %), se manifeste par des céphalées et des troubles visuels. Elle doit être systématiquement recherchée devant un œdème papillaire bilatéral par l'imagerie cérébrale et confirmée par la prise de pression du LCR. Des hydrocéphalies sont également rapportées (9 %) ; elles peuvent se manifester par des céphalées, des troubles de la marche, une somnolence ou des troubles sphinctériens. Différents mécanismes ont été évoqués pour tenter d'expliquer la survenue d'hydrocéphalie : granulomes intraventriculaires et infiltration granulomateuse de l'épendyme et des plexus choroïdiens, méningite chronique compliquée d'une obstruction de l'espace sub-arachnoïdien [18].

Les accidents vasculaires cérébraux causés par les lésions granulomateuses sont quant à eux plus rares (2–3 %). Une revue de la littérature portant sur 51 cas (moyenne d'âge de 41 ans avec 67 % d'hommes) avait montré qu'il s'agissait le plus souvent d'une atteinte inaugurale (64 %) caractérisée plus fréquemment par des lésions ischémiques (69 % vs 31 % pour les lésions hémorragiques). L'atteinte était multifocale chez 36 % des patients [19].

Dans la méta-analyse de Fritz et al., 78 % des patients ayant eu une imagerie cérébrale présentaient une anomalie radiologique : 50 % environ des anomalies parenchymateuses, 46 % un épaississement et/ou rehaussement méningé et 26 % un

Tableau 1

Tableaux cliniques neurologiques faisant discuter le diagnostic de sarcoïdose.

Présentation clinique faisant discuter le diagnostic de sarcoïdose	Éléments en faveur
Atteinte des paires crâniennes	Bilatérale ou à bascule, souvent de bon pronostic
Paralysie faciale	– Association à une uvéite et parotidite : syndrome d'Heerfordt
	– Association à une chéilite et langue plicaturée : syndrome de Melkersson-Rosenthal
Névrite Optique (non ischémique)	Atteinte de moins bon pronostic avec fréquence d'atteintes réfractaires et corticodépendantes, pronostic visuel réservé pour 20–25 % des patients
Nerfs oculomoteurs	Atteinte des nerfs III ou VI notamment
Méningite aseptique	Méningite lymphocytaire, volontiers asymptomatique sinon souvent subaiguë ou chronique
	Atteinte leptoméningée se rehaussant après injection de gadolinium à l'IRM, présence d'une pachyméningite
Atteinte encéphalique liée à une ou des lésions multifocales parenchymateuses sus-tentorielles ou du tronc cérébral (non ischémiques)	– Lésions aspécifiques, en hypersignal T2 de la substance blanche profonde
	– Prises de contraste leptoméningées avec extension des anomalies de signal vers le cortex (atteinte « de l'extérieure vers l'intérieur »)
	– Atteinte pachyméningée
	– Hydrocéphalie
Atteinte hypothalamique et de la tige pituitaire	Asymptomatique ou responsable d'un diabète insipide, d'une hyperprolactinémie voire d'une amputation du champ visuel
Myélite et syndrome de la queue de cheval	Volontiers transverse, se rehaussant après injection de gadolinium, pouvant toucher plusieurs étages, cervicales ou thoraciques notamment
	Atteinte possible du cône terminal décrite
	Signe du trident, atteinte leptoméningée et atteinte radiculaire associée
HTIC (non tumorale, sans thrombose veineuse)	Volontiers associée à une atteinte leptoméningée
Plus rarement	
Polyradiculonévrite	Neuropathie sensitive ou sensitivomotrice symétrique ou parfois multifocale
Polyneuropathie périphérique distale	Atteinte sensitive non symétrique volontiers associée à une atteinte dysautonomique
Neuropathie des petites fibres	Atteinte souvent asymptomatique, difficile à traiter si symptomatique, la biopsie pouvant mettre en évidence des granulomes et des anomalies histologiques évocatrices de myosite à inclusion
Myopathie	Volontiers ischémiques (plus rarement hémorragiques), uniques le plus souvent (lésions multiples possibles)
Accident vasculaire cérébral	

rehaussement d'un nerf crânien. L'IRM médullaire était anormale dans environ 50 % des cas. Une atteinte moins typique à type de lésion pseudotumorale était retrouvée chez 16 % des patients. La Fig. 1 présente quelques exemples de présentations radiologiques de patients ayant une neurosarcoïdose encéphalique ou médullaire.

2.1.2. Les myélites associées à la sarcoïdose

Une série récente a décrit une cohorte de 97 patients ayant une myélite rattachée à une sarcoïdose [2]. La moyenne d'âge était de 43 ans, près de 54 % des patients étaient de sexe masculin. Le mode d'installation était chronique (> 2 mois) pour environ 65 % des patients et subaiguë pour 25 % d'entre eux. On retrouvait une anomalie du LCR chez la quasi-totalité des patients (i.e., hyperprotéinorachie chez 91 %, une pléiocytose chez 69 %, une élévation de l'ECA chez 43 %). Les lésions inflammatoires concernaient plusieurs étages (car extensives et/ou multifocales) pour la majorité des patients (58 %). La localisation était uniquement cervicale chez 21 % d'entre eux, thoracique chez 15 % et lombaire chez 6 %. Trente-huit pour cent des patients avaient une myélite extensive (≥ 3 étages vertébraux) et 9 % une atteinte transverse. Le taux de progression ou de rechute était de 0,17 par personnes-années, le risque de rechute diminuant au cours du temps. Dans cette cohorte, 49 % des patients ont rechuté au cours du suivi et 78 % ont gardé des séquelles à la fin du suivi : 45 patients ayant un score de Rankin supérieur ou égal à 2 et 29 % avaient un handicap significatif défini par un EDSS > 4 (« Expanded Disability Status Scale » : score de handicap neurologique utilisé pour quantifier le handicap dans la SEP, allant de 0 à 10 ; 0 correspondant à l'absence de handicap et 10 au décès ; l'EDSS à 4 correspondant à un handicap important dans une des fonctions testées) [2]. Des syndromes de la queue de cheval et des atteintes inflammatoires du cône terminal ont également été décrits [8,20,21].

2.2. Les atteintes neurologiques périphériques

Les atteintes neurologiques périphériques sont rares dans la sarcoïdose. Une neuropathie liée à la sarcoïdose est notée chez 10–17 % des patients ayant une neurosarcoïdose selon les sources [1,6]. Les neuropathies distales symétriques et des polyradiculonévrites asymétriques sont les atteintes les plus classiquement décrites [22]. Dans une série de 11 patients ayant une neuropathie périphérique rapportée à une sarcoïdose (biopsie neuromusculaire retrouvant une histologie compatible), 3 avaient une polyneuropathie symétrique sensitive, 3 une neuropathie multifocale sensitivomotrice, 1 une atteinte multifocale sensitive pure, 1 une atteinte multifocale motrice pure et 1 une atteinte focale sensitivomotrice. Tous les patients avaient connu une installation subaiguë ou chronique de la neuropathie. Aucun d'entre eux n'avait une atteinte du système nerveux central. Outre la présence de granulome non nécrotique, la biopsie neuromusculaire avait permis de mettre en évidence dans cette série la présence d'une vascularite granulomateuse et nécrosante, épi- et périneurale. Cette vascularite est supposée être importante dans le mécanisme de la neuropathie en induisant une ischémie du nerf et par conséquent une dégénérescence axonale conduisant *in fine* aux symptômes de la neuropathie [12].

Par ailleurs, des polyneuropathies démyélinisantes sensitivomotrices s'apparentant à un syndrome de Guillain-Barré ont également été décrites dans la sarcoïdose [23–25]. Des neuropathies des petites fibres en lien avec la sarcoïdose ont également été rapportées. Elles seraient particulièrement fréquentes puisque certaines séries font état d'une prévalence de 40 % chez les patients ayant une sarcoïdose multiviscérale. Dans les neuropathies des petites fibres, les douleurs neuropathiques et les paresthésies dominent le tableau avec une atteinte sensitive non longueur-dépendante [22]. Les signes sensitifs sont volontiers accompagnés d'une atteinte dysautonomique.

Tableau 2

Présentations cliniques et radiologiques de la neurosarcoïdose et des principaux diagnostics différentiels [13–17].

A. Présentations cliniques des neuropathies optiques selon les pathologies					
	Neurosarcoïdose	SEP	Anti-AQP4	Anti-MOG	Neuro-Behçet
Atteinte des nerfs optiques	Parfois	Fréquente	Fréquente	Fréquente	Rare
Sexe	Prédominance féminine	Prédominance féminine Sex-Ratio 3F pour 1 H	Nette prédominance féminine : sex-Ratio 8 F pour 1 H	Pas de prédominance franche : sex-Ratio 1	Prédominance masculine
NO aiguë bilatérale	Fréquent	Rare (unilatérale fréquente)	Fréquent	Fréquent	Rare
Douleurs aux mouvements oculaires	Parfois	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Parfois
Caractéristiques de l'atteinte des nerfs optiques	Cédème papillaire fréquent Névrite optique avec prise de contraste centrée sur la gaine du nerf	Névrites optiques courtes avec cédème papillaire associé dans 10 % des cas	Névrites optiques étendues et postérieures	Névrites optiques étendues et antérieures, périnévrite (prise de contraste de la gaine et de la graisse perinerveuse) et cédème papillaire fréquents	Cédème papillaire fréquent Hypersignal du nerf optique et prise de contraste périneurale décrite
Baisse d'acuité visuelle sévère initiale	Fréquent	Parfois	Fréquent	Fréquent	Rare
Neuropathie optique récidivantes	Fréquent	Parfois	Guérison incomplète fréquente Rechutes fréquentes	Rechutes fréquentes	Rare
Pronostic visuel (acuité visuelle basse)	Mauvais pronostic chez environ 20-25 %	Bon (mais séquelles possibles sur OCT et acuité visuelle bas contraste)	Mauvais	Bon pronostic pour l'acuité visuelle standard (mais atteinte sur l'OCT et l'acuité visuelle bas contraste)	Bon
Signes cliniques et radiologiques associés à l'IRM cérébrale	- Atteinte du sinus caverneux homolatéral - Anomalie de signal « aspecifiques » de la substance blanche profonde sont fréquentes (atteinte méningée à distance, hypotalamo-hypophysaire ou atteinte des autres nerfs crâniens sont parfois retrouvées)	Lésions évocatrices de SEP, atteinte de la substance blanche sous-tentorielle et sus-tentorielle, avec topographie périventriculaire, juxtacorticale, et de la substance blanche profonde	Normale 60 % des APQ4 ont des lésions de la substance blanche	Normale	- Anomalies extraparenchymateuses (i.e. thrombose veineuse cérébrale) - Lésions parenchymateuses du tronc cérébral et sus-tentorielles (noyaux gris centraux, capsulo-thalamiques)
Myélite associée	Possible	Fréquente	Fréquente (rarement concomitante)	Fréquente (rarement concomitante)	Rare
LCR	Méningite prédominance lymphocytaire, hyperprotéinorrhachie, ECA élevée de façon inconstante BOC possibles	Méningite Lymphocytes < 50 éléments/mm ³ ; BOC > 90 %	Méningite (> 50 éléments/mm ³) BOC possibles	Pléiocytose variable BOC < 5 %	Méningite lymphocytaire, panachée ou à purulente BOC possibles
Signes extraneurologiques	Fréquent (uvéites, atteinte médiastino-pulmonaire, cutanée...)	Non	Non	Non	Parfois mais inconstants : uvéites, a phthose uni- ou bipolaire, pseudo-folliculite, érythème noueux, atteinte vasculaire
Marqueurs biologiques sanguins	Lymphopénie, hypergammaglobulinémie, hypercalcémie, ECA élevée	Non	Anticorps anti-AQP4 dans le sang	Anticorps anti-MOG dans le sang	Non (prévalence augmentée de HLA-B51 dans la maladie de Behçet)

B. Présentations cliniques des myélites selon les pathologies

	Neurosarcoïdose	SEP	Anti-AQP4	Anti-MOG
Myélite	Parfois	Fréquente	Fréquente (50 %)	Moins fréquent que dans AQP4
Etendue des lésions médullaires	Lésions étendues (≥ 3 vertèbres)	Lésions courtes	Lésions extensives le plus souvent Lésions courtes plus rares	Lésions extensives le plus souvent Lésions courtes 30 %
Lésions multifocales	Fréquent	Fréquent	Rare	Possibles
Localisations évocatrices des lésions	Cervicales et thoraciques, atteinte du cône terminal et des racines de la queue de cheval Lésions transverses	Latérales et postérieures	Lésions transverses, cervicales et thoraciques	Lésions transverses, du cône terminal

Tableau 2 (Continued)

A. Présentations cliniques des neuropathies optiques selon les pathologies					
	Neurosarcoïdose	SEP	Anti-AQP4	Anti-MOG	Neuro-Behçet
Signes évocateurs à rechercher	Signe du trident, ^a atteinte léptomeningée, atteinte radiculaire	Plusieurs lésions courtes d'âges différents	Hypersignaux T2 focaux au sein de la myéline (« <i>bright spotty lesions</i> »)	Hypersignal central en forme de « H »	
Rechutes	Fréquentes	Fréquentes	Fréquentes	Moins fréquentes	
Signes extraneurologiques	Fréquents (uvéïtes et atteintes cardiaques notamment, atteinte médiastino-pulmonaire, cutanée...)	Non	Non	Non	
C. Présentations cliniques des lésions encéphaliques selon les pathologies.					
	Neurosarcoïdose	SEP	Neuro-Behçet		
Atteintes encéphaliques parenchymateuses	Fréquentes	Fréquentes	Fréquentes		
Sexe	Pas de prédominance franche masculine	Prédominance féminine	Prédominance masculine		
Caractéristiques IRM cérébrale	- Lésions aspécifiques, en hypersignal T2 de la substance blanche profonde - Prises de contraste leptomeningées avec extension des anomalies de signal vers le cortex (atteinte « de l'extérieur vers l'intérieur ») - Atteinte pachymeningée - Hydrocéphalie	Lésions multiples d'âges différents de la substance blanche	Lésions multiples se rehaussant après injection de gadolinium Lésion unique d'aspect pseudo-tumoral possible (20 % des cas)		
Lésions multifocales	Fréquent	Fréquent	Fréquentes		
Localisations des lésions	Lésions hémisphériques, du tronc cérébral, atteintes leptomeningées, de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des paires crâniennes (VII++)	Lésions démyélinisantes de la substance blanche périventriculaire, du corps calleux...	Tronc cérébral + : pontiques et méso-diencephaliques Lésions sus-tentorielles profondes (noyaux gris centraux et de la capsule interne) Fréquentes		
Rechutes	Fréquentes	Fréquentes/évolution progressive	Fréquentes		
Signes extraneurologiques	Uvéïtes et atteintes cardiaques notamment, atteinte médiastino-pulmonaire, cutanée...	Non	Aphthose buccale et génitale Atteinte oculaire Atteinte vasculaire		
LCR	Méningite à prédominance lymphocytaire, hyperprotéinorrhachie, ECA élevée de façon inconstante BOC possibles	Méningite lymphocytaire < 50 éléments/mm ³ ; BOC > 90 %	Méningites lymphocytaire, panachées ou purulente BOC possibles		

AQP4 : aquaporine-4 ; BOC : bandes oligoclonales ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; MOG : *myelin-oligodendrocyte glycoprotein* ; SEP : sclérose en plaques.

Rare < 10 % ; Parfois : 10–40 % ; Fréquent 40–70 % ; Très fréquent ≥ 70 %.

^a Signe du trident : hypersignal et prise de contraste centrale (canal épendymaire) et atteinte leptomeningée postérieure.

2.3. Les myopathies associées à la sarcoïdose

Les atteintes musculaires de la sarcoïdose sont rares (8–15 %). Elles sont volontiers asymptomatiques. Dans des anciennes séries portant sur patients ayant eu des biopsies musculaires systématiques alors qu'ils étaient asymptomatiques au plan musculaire (entre 5 et 42 patients selon les séries), la présence de granulomes épithélioïdes était retrouvée dans 50 à 80 % des cas [26–29]. La fréquence de l'atteinte musculaire semblait particulièrement importante dans les deux années suivant le début de la maladie avec la réserve que les biopsies systématiques étaient moins fréquemment réalisées chez les patients au cours du suivi puisque le diagnostic avait déjà été fait par d'autres moyens. Ces données sont particulièrement intéressantes car elles rappellent la rentabilité diagnostique des biopsies musculaires au début de l'évolution de la sarcoïdose.

Plusieurs études ont mis en évidence une forte prévalence de myosite ayant un phénotype (caractéristiques histologiques et

évolutives) très proche de celui des myosites à inclusion [30,31]. Dans une série franco-belge rapportant 23 patients ayant une myosite granulomateuse (dont 21 patients ayant des signes extra-musculaires compatibles avec une sarcoïdose), 10 avaient une myosite répondant aux critères histologiques de myosite à inclusion. Les patients ayant une myosite granulomateuse répondant aux critères de myosite à inclusion avaient un profil évolutif similaire à celui des patients avec une myosite à inclusion, à savoir un mauvais pronostic en termes de réponse au traitement (taux de réponse à 10 % vs 77 % chez les patients ayant une myosite granulomateuse sans les critères de myosite à inclusion et 16 % chez les contrôles ayant uniquement une myosite à inclusion) [31].

Enfin, quand l'atteinte musculaire apparaît au cours de la maladie alors qu'elle est traitée (*a fortiori* en l'absence d'élévation des CK), il faudra bien évidemment rechercher une myopathie liée à la prise prolongée de corticoïdes. L'IRM musculaire peut être un outil intéressant pour distinguer les deux entités.

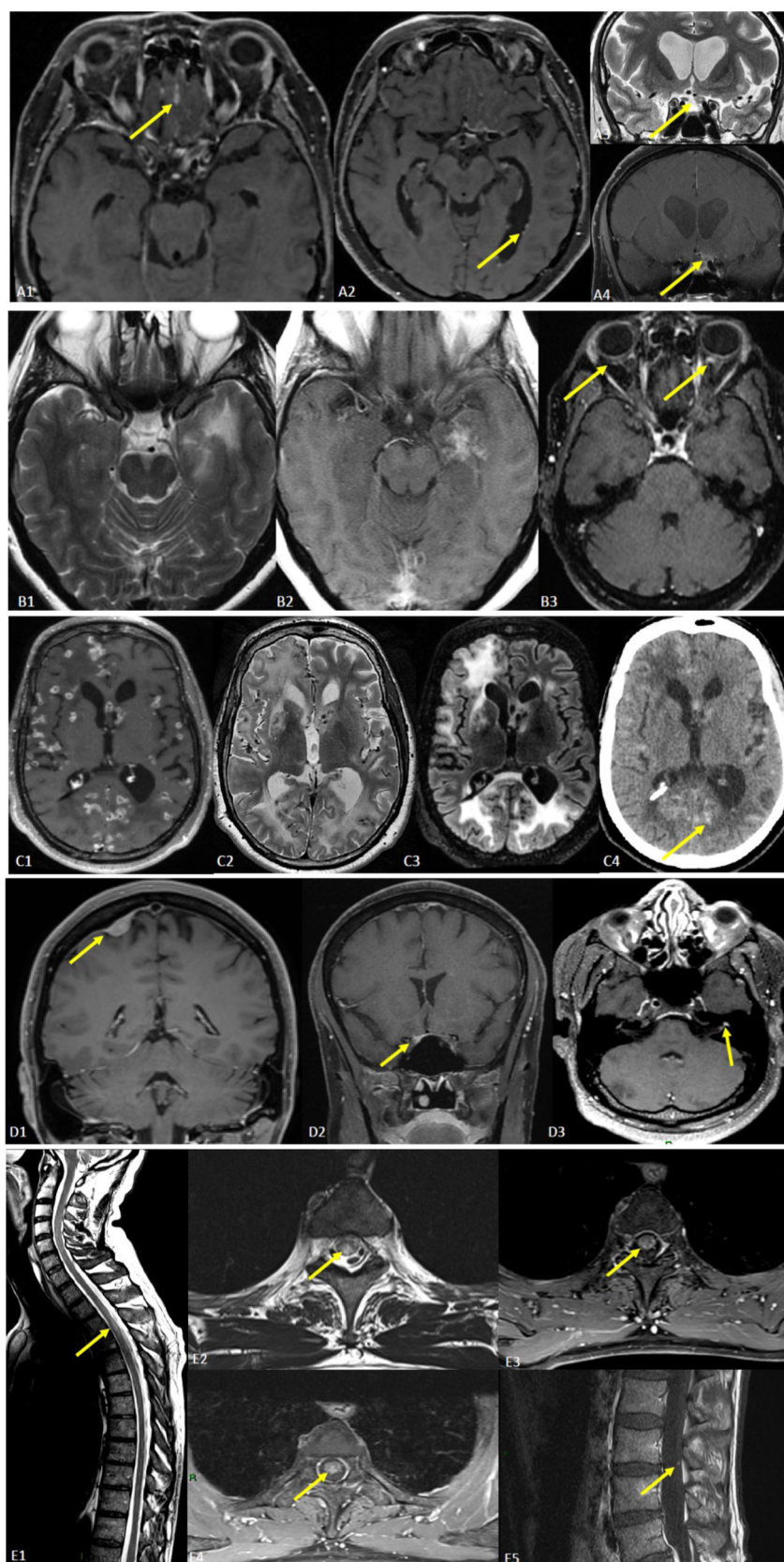


Fig. 1. Différents exemples de présentation radiologique de neurosarcoïdose.

3. Prise en charge diagnostique

Nombre d'études ont proposé différents critères diagnostiques pour la neurosarcoïdose. Les critères diagnostiques de la neurosarcoïdose récemment proposés sont les suivants [32] :

- possible : présentation clinique et bilan diagnostique suggérant une neurosarcoïdose (IRM, LCR, EMG trouvant des anomalies typiques de sarcoïdose) en ayant éliminé les diagnostics différentiels sans preuve histologique ;
- probable : présentation clinique et bilan diagnostique suggérant une neurosarcoïdose (IRM, LCR, EMG trouvant des anomalies typiques de sarcoïdose) en ayant éliminé les diagnostics différentiels avec preuve histologique extraneurologique ;
- certain : présentation clinique et bilan diagnostique suggérant une neurosarcoïdose (IRM, LCR, EMG trouvant des anomalies typiques de sarcoïdose) en ayant éliminé les diagnostics différentiels ET avec preuve histologique au niveau du système nerveux ;
 - Type a : atteinte extraneurologique évidente,
 - Type b : atteinte neurologique isolée.

On retiendra globalement que deux situations sont les plus fréquemment rencontrées en pratique clinique :

- soit la sarcoïdose est connue et histologiquement prouvée, il faudra alors rattacher les manifestations neurologiques à la sarcoïdose tout en éliminant les diagnostics différentiels, particulièrement les complications infectieuses en cas de traitement immunosuppresseur. S'il s'agit d'un type d'atteinte fréquent (atteinte des paires crâniennes, atteinte méningée/leptoméningée... Voir Tableaux 1 et 2, Fig. 1), le diagnostic de neurosarcoïdose est alors probable. Si les manifestations neurologiques sont atypiques pour une neurosarcoïdose, une biopsie de la lésion neurologique, si faisable, doit être discutée pour obtenir un diagnostic de certitude ;
- soit la sarcoïdose n'est pas diagnostiquée :
 - si l'atteinte neurologique est évocatrice d'une atteinte neurologique de sarcoïdose (cf. Tableaux 1 et 2 et Fig. 1), le bilan diagnostique tentera de mettre en évidence une lésion extraneurologique qui sera une cible pour la biopsie : TDM thoraco-abdominopelvienne à la recherche en particulier d'une atteinte médiastino-pulmonaire suggérant fortement le diagnostic et intérêt du TEP-TDM pour mettre en évidence des atteintes extraneurologiques potentiellement biopsiables puis biopsies guidées par la clinique et l'imagerie avec biopsies bronchiques, ganglionnaires (notamment par écho-endoscopie pour les adénopathies médiastinales), des glandes salivaires accessoires, cutanées ou musculaires. En l'absence de preuve histologique mais en présence d'un tableau clinique neurologique et extraneurologique évocateur, le diagnostic est alors considéré comme possible ;
 - si l'atteinte neurologique est atypique et/ou isolée (sans signe extraneurologique), une biopsie de la lésion neurologique, si faisable, doit être alors discutée.

Il convient de rappeler l'importance d'éliminer en toutes circonstances les diagnostics différentiels et notamment les causes infectieuses ou néoplasiques. Le Tableau 2 récapitule les diagnostics différentiels des principales pathologies dysimmunitaires à évoquer en fonction des présentations neurologiques. Le diagnostic de certitude, même en cas de preuve histologique, nécessite du temps afin de s'assurer de l'évolution à long terme sous traitement et d'écarter ainsi définitivement certains diagnostics différentiels comme la tuberculose ou le lymphome qui deviennent des diagnostics moins probables après plusieurs années d'évolution et quand la réponse au traitement est satisfaisante.

Par ailleurs, l'atteinte sarcoïdique neurologique isolée et prouvée histologiquement, une fois les diagnostics différentiels (infectieux/lymphome...) écartés, fait poser la question soit d'une forme particulière de la sarcoïdose systémique (avec des atteintes extraneurologiques silencieuses ou ayant spontanément régressé) soit d'une entité à part entière avec une présentation et profil évolutif particuliers. Des études sont nécessaires pour mieux caractériser et préciser le pronostic de ce phénotype qui pourrait être plus sévère.

Enfin, une fois le diagnostic de neurosarcoïdose posé, il est important de dépister les autres atteintes de la maladie plus fréquemment associées aux atteintes neurologiques comme les atteintes oculaires par un examen ophtalmologique systématique et les atteintes cardiaques potentiellement sévères (nécessité d'un interrogatoire minutieux, un ECG, un holter-ECG et une échographie cardiaque souvent associée à une IRM et/ou TEP cardiaque en fonction de la présentation clinique) [4].

4. Pronostic

L'atteinte neurologique est associée à une morbidité et mortalité conséquente. Son évolution est très variable selon les patients, avec des formes « monophasiques » ou au contraire chroniques ou compliquées de multiples rechutes. Le pronostic des patients est de même très différent selon l'atteinte neurologique présentée. Les paralysies faciales sont habituellement de bon pronostic même si elles peuvent parfois se compliquer de spasmes ou de contractures. Les atteintes encéphaliques parenchymateuses ou médullaires et les neuropathies optiques sont en général plus souvent compliquées de rechutes [1,33].

Dans notre série, le taux de mortalité était de 11 % à 10 ans. Les causes de décès étaient liées à la neurosarcoïdose (29 %) ou d'origine cardiovasculaire (19 %), infectieuse (14 %) et néoplasique (14 %) [1]. En analyse multivariée, l'âge, l'atteinte du système nerveux périphérique et un score EDSS élevé étaient associés au risque de décès. Concernant les rechutes, le risque de rechute neurologique à 5 et 10 ans était respectivement de 45 % et 54 % alors que celui de rechute non neurologique était de 12 et 18 %. Les facteurs indépendamment associés au risque de rechute étaient la présence de symptômes encéphaliques et en particulier la présence d'une hydrocéphalie. Concernant le pronostic fonctionnel des patients, 35 % des patients avaient un score EDSS supérieur à 2,5 ou plus à 60 mois du diagnostic. Les facteurs indépendamment associés à un score EDSS élevé à 60 mois étaient un tabagisme au diagnostic, des symptômes encéphaliques, moins de 4 localisations extraneurologiques et un score EDSS élevé initialement.

Dans les atteintes médullaires, au cours du suivi, 78 % des patients avaient des séquelles neurologiques : 13 % avaient aggravé leur score EDSS, 32 % étaient stables et 54 % s'étaient améliorés [2]. À la date de la dernière visite, 29 % avaient un handicap significatif défini par un score EDSS supérieur ou égal à 4 et 24 % avaient besoin d'une assistance pour marcher. La mortalité était de 5 % au cours d'un suivi médian de 7,8 années. Les patients avec des signes extraneurologiques avaient une probabilité plus faible de s'aggraver. La présence d'un rehaussement était corrélée à un risque plus faible de rechute ou de progression. En revanche, l'atteinte méningée sur l'IRM et une cellularité élevée du LCR étaient associées au risque de rechute ou progression et d'aggravation du score moyen de Rankin.

5. Prise en charge thérapeutique

La corticothérapie (en général 0,5–1 mg/kg par voie orale plus ou moins précédée de bolus) représente la pierre angulaire du traitement comme pour toutes les atteintes granulomateuses menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.

Concernant l'utilisation d'immunosuppresseurs associés à la corticothérapie, il n'existe pas d'essai prospectif comparatif à ce jour qui permette de définir clairement la place des différents immunosuppresseurs dans l'arsenal thérapeutique. La société européenne de pneumologie propose l'introduction d'un immunosuppresseur en cas de rechute ou d'intolérance à la corticothérapie [34]. Cependant, compte tenu de la gravité potentielle de l'atteinte neurologique (en particulier en cas d'atteinte encéphalique en dehors de la paralysie faciale) et de son caractère volontiers récidivant, et afin de limiter les effets secondaires de la corticothérapie, nous proposons un immunosuppresseur en première intention, en dehors de certaines situations comme le premier épisode de paralysie faciale ou une atteinte méningée isolée par exemple. Certaines séries rétrospectives ont en effet montré que le pronostic des patients était amélioré chez les patients recevant un immunosuppresseur associé à la corticothérapie (notamment cyclophosphamide et méthotrexate) en comparaison à ceux recevant une corticothérapie seule [1,4]. Dans le même sens, une étude très récente a rapporté l'évolution sous traitement de 64 patients ayant une neurosarcoïdose traités par corticoïdes seuls ($n=30$) ou associés à un immunosuppresseur et/ou un traitement par anti-TNF α ($n=34$) [33]. Dans cette cohorte, 67 % des 30 patients traités par corticoïdes seuls en 1^{re} ligne ont nécessité une 2^{de} ligne de traitement vs 14 % des 29 patients traités également par un immunosuppresseur standard (méthotrexate, hydroxychloroquine, azathioprine, mycophénolate mofétil ou leflunomide). La majorité des patients évoluant favorablement sous corticothérapie seule avaient une paralysie faciale (uni ou bilatérale) ou une atteinte leptoméningée isolée. *A contrario*, les patients évoluant défavorablement avaient une atteinte cérébrale parenchymateuse, une myélite, une hydrocéphalie ou une atteinte du nerf optique. En termes de pronostic fonctionnel, les 5 patients traités par biothérapie d'emblée (infiximab) avaient une amélioration significativement plus importante de leur score de Rankin en comparaison aux patients traités par corticoïdes seuls ($p=0,001$) et dans une moindre mesure à ceux traités par immunosuppresseurs conventionnels ($p<0,05$). Cependant, l'amélioration du score de Rankin était plus importante chez les patients traités par immunosuppresseurs conventionnels par rapport au groupe traité par corticoïdes seuls ($p=0,0001$). Il faut toutefois nuancer ces résultats par le caractère rétrospectif des données, l'hétérogénéité de la présentation neurologique des différents groupes et le faible effectif de chaque groupe.

Concernant le choix de l'immunosuppresseur, nous manquons encore une fois de données prospectives et comparatives pour guider le choix du praticien. Il est classique de proposer en première intention un immunosuppresseur conventionnel comme le méthotrexate ou MMF et les anti-TNF α dans les formes réfractaires (rechute ou aggravation malgré un traitement immunosuppresseur). Cependant, les formes sévères peuvent relever d'un traitement par cyclophosphamide ou infliximab en première intention. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des anti-TNF α en première intention. Nous résumons ci-dessous les données rétrospectives actuellement disponibles sur l'efficacité des différents immunosuppresseurs et biothérapies. Dans une étude rétrospective portant sur 234 patients ayant une neurosarcoïdose (56 % avec atteinte encéphalique, 26 % ayant une myélopathie, 37 % une atteinte des paires crâniennes), le cyclophosphamide, le méthotrexate (MTX) et l'hydroxychloroquine étaient associés à une diminution significative du risque de rechute toute localisation confondue et du risque de rechute neurologique. L'infliximab était associé à une diminution du risque de rechute de toute localisation avec une tendance pour les rechutes uniquement neurologiques ($p=0,08$ avec probable manque de puissance du fait du faible effectif) [1]. En revanche, il est important de noter que l'azathioprine n'était pas associé à une diminution du risque de rechute (*Hazard*

ratio à 1,88). Une autre étude rétrospective a comparé 32 patients traités par méthotrexate à 14 traités par mycophénolate mofétil (MMF). Dans cette série, 47 % du groupe méthotrexate ont rechuté vs 79 % dans le groupe MMF. Cependant cette différence n'était pas statistiquement significative. En revanche, il existait une diminution statistiquement significative du temps médian de rechute dans le groupe traité par méthotrexate (11 mois vs 28, $p=0,049$). Cependant, le faible nombre de patients et les différences notables entre les deux groupes en termes de dose corticoïdes à l'initiation du traitement (40 mg/jour dans le groupe traité par méthotrexate vs 20 mg/jour dans le groupe traité par mycophénolate mofétil) et au moment de la rechute (12,5 mg/jour vs 5 mg/jour) peuvent constituer des biais importants et rendre compte des différences observées en termes de rechutes [35]. Des essais prospectifs sont par conséquent nécessaires pour mieux définir la place de chaque immunosuppresseur dans la stratégie thérapeutique.

Concernant les patients ayant une myélite liée à la sarcoïdose, l'azathioprine était associé à une efficacité moindre (risque statistiquement augmenté de rechute ou de progression) en comparaison au méthotrexate dans l'étude rétrospective portant sur 97 patients ayant une atteinte médullaire [2]. Dans cette étude rétrospective avec un effectif limité, on notait une tendance à une supériorité du cyclophosphamide par rapport aux autres immunosuppresseurs [2].

Dans les neuropathies des petites fibres, des cures d'immunoglobulines intraveineuses ou un traitement par anti-TNF α ont été proposés [22,36]. Dans une étude rétrospective portant sur 115 patients liée à une sarcoïdose, on notait une amélioration des symptômes chez 47/62 patients (75,8 %) traités par immunoglobulines vs 8/12 (67 %) de ceux traités par anti-TNF α et 10/14 (71,4 %) de ceux traités par immunoglobulines et anti-TNF α [37].

Ces dernières années, de nombreuses séries rétrospectives ont montré des résultats prometteurs des anti-TNF α notamment dans les formes neurologiques réfractaires. Une série rétrospective, concernant 66 patients ayant une neurosarcoïdose définie ou probable issus de 6 centres américains, a rapporté une amélioration clinique (amélioration partielle des symptômes avec persistance de séquelles cliniques) et radiologique partielle chez respectivement 48,5 et 25,8 % des patients traités par infliximab (3–7 mg/kg), une rémission complète clinique et radiologique chez 28,8 et 43,9 % et une aggravation clinique et radiologique chez 3 % d'entre eux. Il s'agissait essentiellement de patients réfractaires (78,8 % des patients ayant déjà reçu un autre immunosuppresseur dans le passé) [38]. Dans une étude rétrospective multicentrique française (25 centres) incluant 132 patients ayant une sarcoïdose réfractaire à au moins un immunosuppresseur, le traitement par anti-TNF α (infliximab pour environ 90 % des patients) avait permis une diminution significative du score EPOST (*Extra-pulmonary Physician Organ Severity Tool*) des patients ayant une atteinte neurologique (2,62 vs 3,78 initialement, $p=0,001$) [39]. Dans le même sens, une série rétrospective française montrait une rémission clinique complète ou partielle chez respectivement 33 et 56 % des 18 patients traités par infliximab pour une neurosarcoïdose avec une amélioration significative du score de Rankin (dont 16 patients réfractaires). Cinq des 14 patients (36 %) encore sous biothérapie ont rechuté pendant le suivi lors de l'espacement des doses à 5 ou 6 semaines [40]. Dans une autre série portant sur 28 patients, 71 % ont obtenu une réponse complète (21 %) ou partielle (50 %) mais 26 % ont rechuté lors de l'espacement des cures. A la fin du suivi, 5 patients sont décédés et 2 d'entre eux étaient encore traités par anti-TNF α [41]. Chez les patients ayant une atteinte médullaire de la sarcoïdose, le traitement par infliximab était associé à un risque diminué de rechute ou de progression en comparaison aux patients traités par corticothérapie seule (risque annuel de 0,05 par patient vs 0,18 pour la corticothérapie seule) [2]. Il faut noter dans ces

différentes séries un taux d'effets secondaires important, avec essentiellement la survenue d'infections (30–39 %). La fréquence des complications infectieuses peut s'expliquer par le caractère réfractaire de ces patients ayant reçu antérieurement plusieurs lignes thérapeutiques et une corticothérapie souvent prolongée à fortes doses [40,41]. Enfin, il s'agit d'un traitement suspensif qui n'empêche pas la survenue de rechutes à l'arrêt du traitement [38,40,41]. Les 4 patients de la série rétrospective française ayant totalement arrêté les cures d'infliximab ont rechuté. Par ailleurs, les données sont beaucoup moins nombreuses sur l'utilisation de l'adalimumab dans la neurosarcoïdose. Quelques séries de faible effectif montrent également des résultats encourageants [42] mais les données sont insuffisantes à l'heure actuelle.

En pratique, nous instaurons une corticothérapie (en général 0,5–1 mg/kg par voie orale plus ou moins précédée de bolus) chez les patients ayant une neurosarcoïdose. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'essai prospectif comparatif qui permette de définir clairement la place des différents immunosuppresseurs dans l'arsenal thérapeutique. Compte tenu de la gravité potentielle de l'atteinte neurologique, de son caractère volontiers récidivant, et afin de limiter les effets secondaires de la corticothérapie, nous proposons un immunosuppresseur en première intention, en dehors de certaines situations comme le premier épisode de paralysie faciale ou une atteinte méningée isolée par exemple. Nous proposons le méthotrexate ou le mycophénolate mofetil, l'azathioprine semblant moins efficace [1]. Dans les formes sévères et/ou réfractaires, nous proposons l'infliximab ou le cyclophosphamide en association aux corticoïdes. Le cyclophosphamide est moins souvent utilisé actuellement compte tenu de son profil de tolérance mais reste très intéressant en cas d'incertitude diagnostique (i.e. notamment en cas de neuropathie optique faisant discuter la possibilité d'une maladie démyélinisante contre-indiquant l'emploi d'anti-TNF α). Enfin, il est important de noter qu'un suivi régulier et prolongé est indispensable compte tenu du risque élevé de rechutes. La durée de traitement n'est pas définie mais il est maintenu au long cours, pendant plusieurs années, avec comme objectif d'obtenir la plus faible dose de corticoïdes possible (< 7 mg/jour). Le patient doit être informé du risque de rechutes de la nécessité d'une surveillance au long cours et d'un programme d'éducation thérapeutique.

Pour conclure, les manifestations de la neurosarcoïdose sont extrêmement variées. L'atteinte neurologique est une complication potentiellement grave de la maladie associée à une morbi-mortalité non négligeable. Le profil évolutif dépend beaucoup de la présentation clinique initiale avec un risque de rechute et de progression plus important dans les formes encéphaliques parenchymateuses et médullaires notamment. Le risque évolutif guide encore une fois la prise en charge thérapeutique qui repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs ou les anti-TNF α .

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Contributions des auteurs

Conceptualisation : AC DESBOIS.
Investigation : AC DESBOIS.
Rédaction : tous les auteurs.
Supervision : D. SAADOUN.
Validation : Tous les auteurs.

Références

- [1] Joubert B, Chapelon-Abrie C, Biard L, Saadoun D, Demeret S, Dormont D, et al. Association of prognostic factors and immunosuppressive treatment with long-term outcomes in neurosarcoïdose. *JAMA Neurol* 2017;74:1336–44, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2492>.
- [2] Gavoille A, Desbois A-C, Joubert B, Durel C-A, Auvens C, Berthoux E, et al. Prognostic factors and treatment efficacy in spinal cord sarcoidosis: an observational cohort with long-term follow-up. *Neurology* 2022;98:e1479–88, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000020020>.
- [3] Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985;42:909–17, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1985.04060080095022>.
- [4] Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997;157:1864–8.
- [5] Ricker W, Clark M. Sarcoidosis; a clinicopathologic review of 300 cases, including 22 autopsies. *Am J Clin Pathol* 1949;19:725–49, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/19.8.725>.
- [6] Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoïdose: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2016;16:220, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0741-x>.
- [7] Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoïdose: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2007;64:691–6, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.5.691>.
- [8] Chapelon-Abrie C. Neurosarcoïdose. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:1173–88, [http://dx.doi.org/10.1016/s0035-3787\(06\)75132-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0035-3787(06)75132-3).
- [9] Bona JR, Fackler SM, Fendley MJ, Nemeroff CB. Neurosarcoïdose as a cause of refractory psychosis: a complicated case report. *Am J Psychiatry* 1998;155:1106–8, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.155.8.1106>.
- [10] Friedman SH, Gould DJ. Neurosarcoïdose presenting as psychosis and dementia: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:401–3, <http://dx.doi.org/10.2190/UYUB-BHRY-L06C-MPCP>.
- [11] Meyer JS, Foley JM, Campagna-Pinto D. Granulomatous angiitis of the meninges in sarcoidosis. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1953;69:587–600, <http://dx.doi.org/10.1001/archneurpsyc.1953.02320290039005>.
- [12] Said G, Lacroix C, Planté-Bordeneuve V, Le Page L, Pico F, Presles O, et al. Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy: a clinicopathological study of 11 patients. *Brain J Neurol* 2002;125:264–75, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf027>.
- [13] Leclercq M, Sené T, Chapelon-Abrie C, Desbois AC, Domont F, Maillart E, et al. Prognosis factors and outcomes of neuro-ophthalmologic sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;30:821–8, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2020.1834585>.
- [14] Akdal G, Toydemir HE, Saatci AO, Uygunoğlu U, Altunrende B, Saip S, et al. Characteristics of optic neuropathy in Behçet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2018;5:e490, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000490>.
- [15] Webb LM, Chen JJ, Aksamit AJ, Bhattacharyya S, Chwalisz BK, Balaban D, et al. A multi-center case series of sarcoid optic neuropathy. *J Neurol Sci* 2021;420:117282, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117282>.
- [16] Caron-Cantin M, Cestari DM, Fortin E. Clinical and radiologic approach to "typical" versus antibody-related optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30:412–7, <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0000000000000614>.
- [17] Chen JJ, Pittcock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Bhatti MT. Optic neuritis in the era of biomarkers. *Surv Ophthalmol* 2020;65:12–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.08.001>.
- [18] Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Intern Med* 1977;87:336–45, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-87-3-336>.
- [19] Jachiet V, Lhote R, Rufat P, Pha M, Haroche J, Crozier S, et al. Clinical, imaging, and histological presentations and outcomes of stroke related to sarcoidosis. *J Neurol* 2018;265:2333–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9001-x>.
- [20] Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al. Neurosarcoïdose: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:261–76.
- [21] Prelog K, Blome S, Dennis C. Neurosarcoïdose of the conus medullaris and cauda equina. *Australas Radiol* 2003;47:295–7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1673.2003.01180.x>.
- [22] Tavee J. Peripheral neuropathy in sarcoidosis. *J Neuroimmunol* 2022;368:577864, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.577864>.
- [23] Zuniga G, Ropper AH, Frank J. Sarcoid peripheral neuropathy. *Neurology* 1991;41:1558–61, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.41.10.1558>.
- [24] Miller R, Sheron N, Semple S. Sarcoidosis presenting with an acute Guillain-Barré syndrome. *Postgrad Med J* 1989;65:765–7, <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.65.768.765>.
- [25] Findik S, Bulbul R, Ozbenli T, Aslan E, Sandikci U, Aydin D, et al. Sarcoidosis and Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Belg* 2011;111:72–5.
- [26] Myers GB, Gottlieb AM, Mattman PE, Eckley GM, Chason JL. Joint and skeletal muscle manifestations in sarcoidosis. *Am J Med* 1952;12:161–9, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90209-x](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(52)90209-x).
- [27] Maurice PA. Participation of the muscles in Besnier-Boeck-Schaumann disease; anatomoclinical study of 13 cases. *Helv Med Acta* 1955;22:16–42.
- [28] Wallace SL, Lattes R, Malia JP, Ragan C. Muscle involvement in Boeck's sarcoid. *Ann Intern Med* 1958;48:497–511, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-48-3-497>.
- [29] Silverstein A, Siltzbach LE. Muscle involvement in sarcoidosis. Asymptomatic, myositis, and myopathy. *Arch Neurol* 1969;21:235–41, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1969.00480150025002>.
- [30] Miyazaki M, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Oya Y, Saito Y, Nishino I, et al. Chronic sarcoid myopathy mimicking sporadic

- inclusion body myositis. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;182:84–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.05.001>.
- [31] Dieudonné Y, Allenbach Y, Benveniste O, Leonard-Louis S, Hervier B, Mariampillai K, et al. Granulomatosis-associated myositis: high prevalence of sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 2020;94:e910–20, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000008863>.
- [32] 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2295>.
- [33] Arun T, Palace J. Effects of immunotherapies and clinical outcomes in neurosarcoidosis: a retrospective cohort study. *J Neurol* 2021;268:2466–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10421-z>.
- [34] Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021;58:2004079, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
- [35] 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* 2016;87:2517–21, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003431>.
- [36] Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, Pearson KS, Culver DA. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med* 2011;105:101–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.015>.
- [37] Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z, Thompson N, Parambil J, Culver DA. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med* 2017;126:135–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.011>.
- [38] Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, Clifford DB, Wang Y, Cho TA, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: a multi-institutional series. *Neurology* 2017;89:2092–100, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004644>.
- [39] Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrie C, Maucourt-Boulch D, Marquet A, Pérard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: a multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:288–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.005>.
- [40] Cohen Aubart F, Bouvry D, Galanaud D, Dehais C, Mathy G, Psimaras D, et al. Long-term outcomes of refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *J Neurol* 2017;264:891–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8444-9>.
- [41] Fritz D, Timmermans WMC, van Laar JAM, van Hagen PM, Siepmann TAM, van de Beek D, et al. Infliximab treatment in pathology-confirmed neurosarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7:e847, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000847>.
- [42] Hutto SK, Kyle K, Cavanagh JJ, Reda H, Venna N. Adalimumab for CNS sarcoidosis: single-center experience and literature review. *J Neurol* 2022;269:2064–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10793-2>.