

Un vrai «challenge» diagnostic

Une fièvre trompeuse

Markos Rousakis^a, médecin diplômé; Dr méd. Philippe Temperli^b; Dr méd. Selin Tusgul^c

^a Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne; ^b Service de neurologie, Hôpital de Morges, Ensemble Hospitalier de la Côte; ^c Service de médecine, Hôpital de Morges, Ensemble Hospitalier de la Côte

Présentation du cas

Cette patiente de 57 ans, en bonne santé habituelle, présente depuis dix jours un état fébrile fluctuant avec des pics mesurés jusqu'à 40 °C, ainsi que des douleurs dentaires qui l'incitent à se rendre chez son dentiste. Suspectant un abcès, celui-ci instaure un traitement d'amoxicilline. Cinq jours plus tard, la patiente ne présente plus de douleurs, mais la fièvre persiste et une toux sèche apparaît. Elle consulte son médecin traitant. Il réalise une radiographie thoracique ne montrant pas de foyer infectieux, mais décide de poursuivre l'antibiothérapie pour une durée de cinq jours. A 72 heures d'évolution, les symptômes sont toujours présents et la patiente se rend aux urgences. Le bilan biologique indique une protéine C réactive (CRP) à 39 mg/l (norme: <10) sans leucocytose. Une nouvelle radiographie ne montre toujours pas de pneumonie. Le traitement est modifié pour de la co-amoxicilline. Le lendemain, l'apparition de céphalées frontales lors de la toux la pousse à retourner aux urgences. Hormis une température à 39,7 °C, l'examen clinique est sans particularité. Au bilan sanguin, la CRP augmente (75 mg/l) et les leucocytes sont à 11,2 G/l (norme: 4–10). Des hémocultures sont prélevées et un stix urinaire ne met pas en évidence d'anomalie. Malgré une radiographie normale, une pneumonie à germe atypique est suspectée et un traitement de clarithromycine est ajouté à celui de co-amoxicilline. En raison d'un état fébrile persistant, une hospitalisation pour surveillance clinique est proposée à la patiente. Celle-ci refuse, mais revient le lendemain se plaignant de céphalées frontales constantes accompagnées d'une perte d'équilibre et de vertiges rotatoires nouveaux.

Au complément d'anamnèse, la patiente explique s'être récemment rendue en Hongrie pour la pose d'implants dentaires. Elle n'a pas de contact avec des animaux, ni remarqué de piqûre de tique. Il n'y a pas de notion de contagion. Par ailleurs, elle ne présente pas de conduites à risque.

La température est mesurée à 39,5 °C. La tension artérielle, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène sont normales. Les status cardio-pulmonaire et abdominal sont sans particularité. Le status otorhinolaryngologique (ORL) montre une adénopathie centimé-

trique mandibulaire droite et l'examen neurologique une légère raideur de nuque.

Au bilan biologique, les leucocytes sont à 10,5 G/l (lymphocytes 1,17 G/l [norme: 1,5–4,0], neutrophiles 9 G/l [norme: 1,4–8,0]) et la CRP à 169 mg/l. Le sodium est à 132 mmol/l (norme: 135–147) sans autre trouble électrolytique. Les tests hépatique et pancréatique sont normaux à l'exception d'une G-GT à 93 U/l (norme: <32). La fonction rénale et la crase sont dans les normes.

Question 1: A ce stade, quel examen complémentaire ne fait pas partie du bilan?

- a) Tomodensitométrie (CT) cérébral-massif facial
- b) Ponction lombaire (PL)
- c) Hémocultures
- d) Test HIV
- e) Cytoponction de l'adénopathie

L'état fébrile, les céphalées, l'abcès dentaire et la raideur de nuque font suspecter une méningite. Un CT cérébral et du massif facial est réalisé. Celui-ci ne montre pas d'atteinte infectieuse, mais des épaississements muqueux des sinus maxillaires avec protrusion de matériel dentaire.

En l'absence de signes d'hypertension intracrânienne, une PL est réalisée. L'aspect du liquide céphalo-rachidien (LCR) est eau de roche, avec présence d'une protéinorachie à 1500 mg/l (norme: 150–450) et de cellules lymphocytaires à 96/mm³ (norme: <5). Les lactates et le rapport glucose LCR/plasmatisque sont normaux.

Dans le bilan d'une fièvre persistante, trois paires d'hémocultures sont réalisées à la recherche d'une endocardite. En présence d'un syndrome grippal et d'une adénopathie, une primo-infection HIV est évoquée et un test effectué.

Une cytoponction de l'adénopathie est jugée prématurée à ce stade, l'ensemble des données cliniques nous dirigeant vers une cause infectieuse probable.

Devant ces résultats, une méningite bactérienne décapitée par l'antibiothérapie reçue en ambulatoire est retenue. La co-amoxicilline et la clarithromycine sont stoppées au bénéfice d'un traitement empirique de méningite (dexaméthasone, ceftriaxone et amoxicilline). La patiente ne présente pas de critères d'une encéphalite, l'acyclovir n'est donc pas instauré. Les PCR



Markos Rousakis

pour entérovirus, virus herpes simplex (HSV-1 et -2), et virus varicelle-zona (VZV) sont néanmoins recherchées et s'avèrent négatives. La culture du liquide céphalorachidien est stérile. La sérologie pour la borréliose est douteuse, mais le taux limite d'IgM ne permet pas de conclure à une production intrathécale. Les sérologies pour le virus Epstein-Barr (EBV) et le cytomegalovirus (CMV) montrent une infection ancienne. Le test HIV, la recherche de syphilis et de méningo-encéphalite à tiques (FSME) sont négatifs. Les hémocultures et la culture d'urines sont stériles.

L'état général de la patiente se péjore, la toux sèche est toujours présente, ainsi que les pics fébriles. L'amoxicilline et la dexaméthasone sont stoppées, mais la ceftriaxone est maintenue. Au quatrième jour d'hospitalisation, on note l'apparition de douleurs lombaires et du bas ventre, ainsi que la présence de pertes vaginales muco-purulentes, sans troubles du transit ou de la miction. Le status relève des douleurs à la palpation de la colonne lombaire et un héli-abdomen inférieur sensible, sans défense ni détente. Le reste de l'examen est non contributif. Le laboratoire montre une thrombopénie à 138 G/l (norme: 150–450), une lymphopénie à 1 G/l, une CRP à 110 mg/l, ainsi qu'un LDH à 792 U/l (n 135–225). Le reste du bilan est dans la norme.

Question 2: D'après l'évolution clinique, quel examen ne vous semble pas indispensable?

- a) Imagerie à résonance magnétique (IRM) lombaire
- b) CT thoraco-abdomino-pelvien
- c) Consultation gynécologique
- d) Dosage de la bêta-2 microglobuline
- e) Tomographie par émission de positons (PET)-CT

En raison d'une fièvre et de douleurs à la palpation lombaire, le diagnostic de spondylodiscite est évoqué, mais infirmé par l'IRM lombaire.

Au vu de la persistance de la toux, l'apparition des douleurs abdominales et de pertes génitales, un CT thoraco-abdomino-pelvien est effectué. Celui-ci dévoile la présence d'adénopathies médiastinales importantes (fig. 1), ainsi que des plages pulmonaires de verre dépoli des deux côtés (fig. 2). Absence de foyer infectieux abdominal ou pelvien.

En raison de douleurs du bas ventre, de pertes vaginales et de la non spécificité du scanner pour une atteinte de la sphère génitale, la patiente bénéficie d'une consultation gynécologique. L'examen clinique est sans particularité, la recherche de gonocoque et chlamydia est négative.

En présence d'adénopathies cervicale et médiastinales, d'une thrombopénie, d'une lymphopénie, et d'un LDH augmenté, une maladie lymphoproliférative est soup-

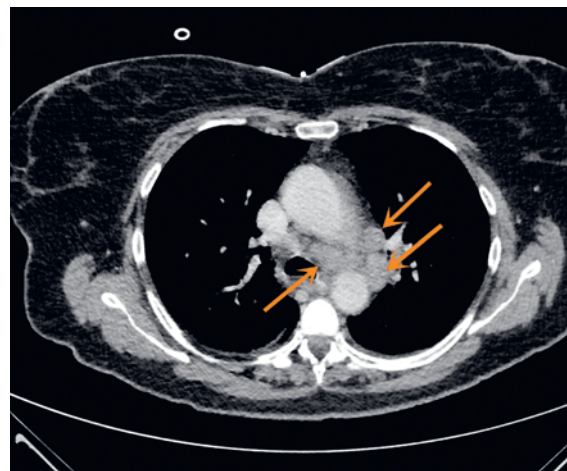


Figure 1: Scanner thoracique (coupe axiale, fenêtre médiastinale après injection): multiples adénopathies médiastinales et hilaires (flèches).

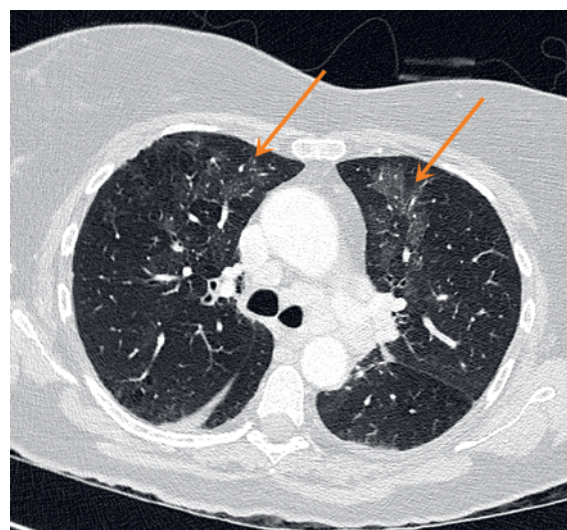


Figure 2: Scanner thoracique (coupe axiale, fenêtre parenchymateuse après injection): plusieurs plages pulmonaires bilatérales en verre dépoli (flèches).

connée. Le dosage de la bêta-2 microglobuline s'élève à 5,54 mg/l (norme: 0,7–1,8).

La réalisation d'un PET-CT est jugée précoce. A ce stade, d'autres diagnostics sont à exclure avant l'investigation d'une piste oncologique.

L'état général de la patiente s'améliore avec la disparition de ses symptômes. Le traitement antibiotique est stoppé (fenêtre décidée après une semaine de traitement). La formule sanguine se corrige et la CRP est à la baisse. Un jour après l'arrêt de l'antibiothérapie, la patiente note l'apparition de symptômes neurologiques nouveaux de type praxiques (impossibilité de taper un code connu ou d'utiliser un distributeur de boissons). Le status neurologique initial est normal. Le lendemain, la patiente présente un état confu-

sionnel aigu hyperactif accompagné d'un nouvel état fébrile.

Question 3: Quel est votre diagnostic différentiel?

- a) Encéphalite
- b) Lymphome
- c) Endocardite
- d) Neurosarcoïdose
- e) Toutes ces réponses sont justes

Au vu de symptômes neurologiques et d'un état confusionnel, une encéphalite est soupçonnée. Une IRM cérébrale est réalisée montrant des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques d'allure emboliques aigus et subaigus (fig. 3) et une prise de contraste pachyméningée, sans argument pour une vasculite. Une nouvelle PL est réalisée avec normalisation de la pléiocytose et de la protéinorachie. La recherche de *Cryptococcus neoformans* responsable de méningo-encéphalites disséminées est négative.

Dans le contexte de possibles embolies septiques, le diagnostic d'endocardite est évoqué. Plusieurs paires d'hémocultures sont stériles, une échocardiographie transthoracique ne montre pas de végétations, et des sérologies pour la brucellose, la bartonellose et la rickettsiose sont négatives. La patiente est tout-de-même couverte par co-amoxicilline dans l'attente d'une échocardiographie transoesophagienne qui ne mettra pas en évidence de signes pour une endocardite.

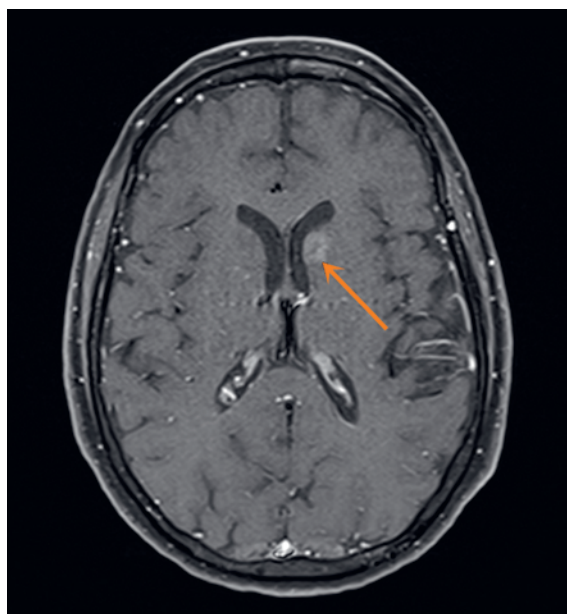


Figure 3: IRM cérébrale (séquence T1 transverse après injection de gadolinium): réhaussement de la lésion de la tête du noyau caudé correspondant à un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique subaigu (flèche). Prise de contraste dure et diffuse.

Devant l'image scanographique, le diagnostic différentiel reste une maladie hématologique de type lymphome ou une maladie de système de type sarcoïdose (enzyme de conversion de l'angiotensine dosée à 41 U/l [norme: 20–70]). Une bronchoscopie avec cytoponction des adénopathies est réalisée. Une lymphocytose alvéolaire est retrouvée au lavage bronchoalvéolaire (LBA), sans assez de matériel pour une sous-typisation lymphocytaire. La cytoponction montre un ganglion lymphatique sans granulomes et l'absence de cellules tumorales. La culture du LBA est stérile, les recherches de *Mycobacterium tuberculosis* et de virus respiratoires sont négatives, hormis un rhinovirus n'expliquant pas le tableau clinique. Un PET-CT est réalisé à la recherche d'un processus lympho-prolifératif qui est absent. En complément, il n'est pas retrouvé de cellules malignes au LCR, une cytométrie de flux revient négative, ainsi que la recherche d'anticorps anti-neuronaux.

Devant une présentation initiale compatible avec une méningite aseptique, un LCR montrant une pléiocytose à prédominance lymphocytaire et une protéinorachie, devant la présence d'adénopathies médiastinales au scanner thoracique et de lésions cérébrales parenchymateuses à l'IRM cérébrale et finalement l'apparition de symptômes neurologiques sous forme de troubles praxiques, une possible neurosarcoïdose est suspectée. Cette dernière ne peut être confirmée, en l'absence de maladie granulomateuse à la cytoponction.

Question 4: Quelle est votre stratégie thérapeutique?

- a) Antibiothérapie à large spectre
- b) Corticothérapie par prednisone
- c) Méthylprednisolone
- d) Surveillance clinique
- e) Infliximab

N'ayant pas d'arguments pour une origine infectieuse, la patiente ne présentant pas d'état septique et une non-évolution sous antibiothérapie, la poursuite du traitement en cours n'est pas indiquée.

Une possible neurosarcoïdose étant évoquée, les diagnostics différentiels raisonnablement exclus, l'instauration d'une corticothérapie par prednisone est prescrite. En l'absence d'une atteinte sévèrement invalidante, un traitement par méthylprednisolone n'est pas initié. Une surveillance clinique sans instauration de traitement n'est toutefois pas indiquée à ce stade. La patiente rentre à domicile avec une prescription de prednisone 1 mg/kg/jour.

Un traitement par l'inhibiteur de TNFα n'est recommandé qu'en cas de neurosarcoïdose ne répondant pas au traitement par corticothérapie avec des symptômes importants.

Après trois semaines, l'évolution clinique et biologique est favorable. Cette réponse au traitement renforce l'hypothèse diagnostique d'une neurosarcoïdose.

Question 5: Comment procédez-vous pour la suite de prise en charge?

- a) Poursuite du traitement
- b) Corticothérapie en schéma dégressif
- c) Instauration d'un traitement de méthotrexate
- d) Radiothérapie du système nerveux central (SNC)
- e) IRM cérébrale

Devant l'évolution clinique favorable, un sevrage de la corticothérapie avec schéma de dégression sur deux mois est recommandée.

Le traitement de méthotrexate n'est préconisé qu'en cas de récurrence de la maladie après une non réussite du sevrage de la corticothérapie. La radiothérapie du SNC n'est indiquée qu'après échec de tout traitement pharmacologique ou d'effets indésirables non supportés liés au traitement pharmacologique.

L'IRM cérébrale n'est recommandée qu'un mois après l'arrêt de la corticothérapie, afin d'évaluer la réponse au traitement.

Discussion

La sarcoïdose est une affection granulomateuse multisystémique d'étiologie inconnue. Il est estimé que 5 à 15% des patients atteints de sarcoïdose systémique développeront des complications neurologiques [1]. Seule la moitié des cas de neurosarcoïdose sont diagnostiqués avant le décès. La prévalence mondiale de la sarcoïdose est estimée à 40 pour 100 000 [2].

Lors d'une atteinte du système nerveux, l'incidence annuelle est inférieure à 0,2 pour 100 000 [1]. L'atteinte

des nerfs crâniens est la manifestation la plus commune de la maladie (50–70% des patients) [1]. 50% patients développent des lésions cérébrales parenchymateuses dont la présentation clinique dépend de leur localisation, 20% des manifestations cognitives et comportementales (hallucinations, delirium, psychose paranoïde, amnésie, démence, schizophrénie, trouble bipolaires) et 10 à 20% une méningite aseptique [1] (tab. 1).

Dans le cadre d'une sarcoïdose, lors d'une suspicion d'atteinte du SNC, les patients doivent bénéficier d'une évaluation radiologique cérébro-cervico-thoracique et lombaire. L'IRM est l'examen radiologique de choix. Elle peut s'avérer normale chez les patients ne présentant qu'une atteinte minime ou sous corticothérapie.

L'analyse du LCR montre une pléiocytose à prédominance lymphocytaire avec une protéinorachie, et parfois une hypoglycorachie (20–40% de cas) [1]. Une augmentation des immunoglobulines (bandes oligoclonales, index IgG augmenté), une augmentation de la concentration du lysozyme de la bêta-2 microglobuline et un ratio CD4/CD8 >5 sont souvent retrouvés [1]. La concentration de l'ECA dans le LCR n'est ni spécifique ni sensible. A noter qu'un tiers des patients n'ont pas d'anomalies du LCR [3].

La biopsie du système nerveux montrant des granulomes à l'histologie est le «gold standard» diagnostic. Ce geste est rarement réalisé en raison de son invasivité. En cas de suspicion de neurosarcoïdose du système nerveux périphérique, un électroneuromyo-

Tableau 2: Critères diagnostiques proposés pour la neuro-sarcoïdose des systèmes nerveux central et périphérique (d'après [3]).

Possible

1. La présentation clinique et l'évaluation diagnostique suggèrent une neurosarcoïdose, basé sur les manifestations cliniques et les éléments de l'IRM, du LCR, et/ou de l'ENMG, suggérant une inflammation granulomateuse du système nerveux et après exclusion rigoureuse d'autres causes.
2. Il n'y a pas de confirmation pathologique d'une maladie granulomateuse.

Probable

1. Voir en haut sous 1.
2. Il y a la confirmation pathologique d'une maladie granulomateuse extraneuronale, compatible avec une sarcoïdose.

Définitif

1. Voir en haut sous 1.
2. La biopsie de tissus du système nerveux est compatible avec une neurosarcoïdose.
 - Type a: Sarcoïdose extraneuronale évidente
 - Type b: Sarcoïdose extraneuronale non évidente (sarcoïdose isolée du SNC)

IRM: imagerie à résonance magnétique, LCR: liquide céphalo-rachidien, ENMG: électroneuromyogramme, SNC: système nerveux central

Tableau 1: Manifestations cliniques de la neurosarcoïdose et leur fréquence [1, 3].

Manifestations	Fréquence
Atteinte nerf crânien	50–70%
Lésion cérébrale parenchymateuse	50%
Manifestation cognitive/comportementale	20%
Méningite aseptique	10–20%
Neuropathie périphérique	15%
Endocrinopathie	9%
Epilepsie*	5–10%
Lésion spinale	5–10%
Hydrocéphalie	9%
Neuropathie de petites fibres	30%
Myopathie	1,4–2,4%

* S'il y a une inflammation cérébrale active, les crises d'épilepsie peuvent être réfractaires. Si l'inflammation peut être contrôlée, les crises d'épilepsie répondent fréquemment aux traitements antiépileptiques standards.

Tableau 3: Diagnostic différentiel de la sarcoïdose et de la neurosarcoïdose (d'après [3]).

Infection systémique ou du système nerveux central (SNC)	Maladie de Lyme
	Neurosyphilis
	Infection bactérienne, fongique ou viral du SNC
	Tuberculose
	Maladie de Whipple
	Mycobactérie atypique
	Leucoencéphalopathie progressive multifocale
	HIV
Affection neurologique liée à une atteinte systémique	Parasitose
	Lupus systémique érythémateux
	Pachyméningite associée à IgG4
	Syndrome de Sjögren
	Maladie de Behçet
Malignité	Immunodéficience commune variable
	Lymphome
	Carcinome méningée
	Tumeur du SNC
Autres affections neuroinflammatoires	Histiocytose
	Sclérose multiple
	Neuromyérite optique
	Encéphalomyélite aiguë disséminée
	Vasculite primaire ou secondaire du SNC
Vasculaire	Hypophysite lymphocytaire
	Accident vasculaire cérébral
	Fistule artério-veineuse de la dure-mère

gramme (ENMG) est réalisé avec une biopsie neuronale ou musculaire.

Les critères ci-dessus sont nécessaires pour poser le diagnostic de neurosarcoïdose (tab. 2): une présentation clinique compatible, l'exclusion d'une maladie neurologique, infectieuse ou oncologique (tab. 3), et la confirmation histologique d'un organe neuronal ou extraneuronal. Une exploration systémique des organes cibles, en particulier pulmonaire, cardiaque et ophtalmologique est indispensable.

Les corticostéroïdes restent le traitement de choix. Dans les cas de neurosarcoïdose avec des manifestations cliniques légères à modérées, il est recommandé d'initier un traitement de prednisone (0,5–1 mg/kg/j). L'atteinte sévère est d'emblée traitée par méthylprednisolone durant trois à cinq jours (20 mg/kg/j). En cas d'échec de la corticothérapie ou d'effets indésirables, des traitements alternatifs peuvent être proposés (fig. 4). Si le traitement est inefficace ou mal toléré ou si le patient présente une urgence neurologique, la neurochirurgie et la radiothérapie du SNC restent une option.

Conclusion

La présentation clinique variable, l'absence de spécificité des divers examens complémentaires, ainsi que la

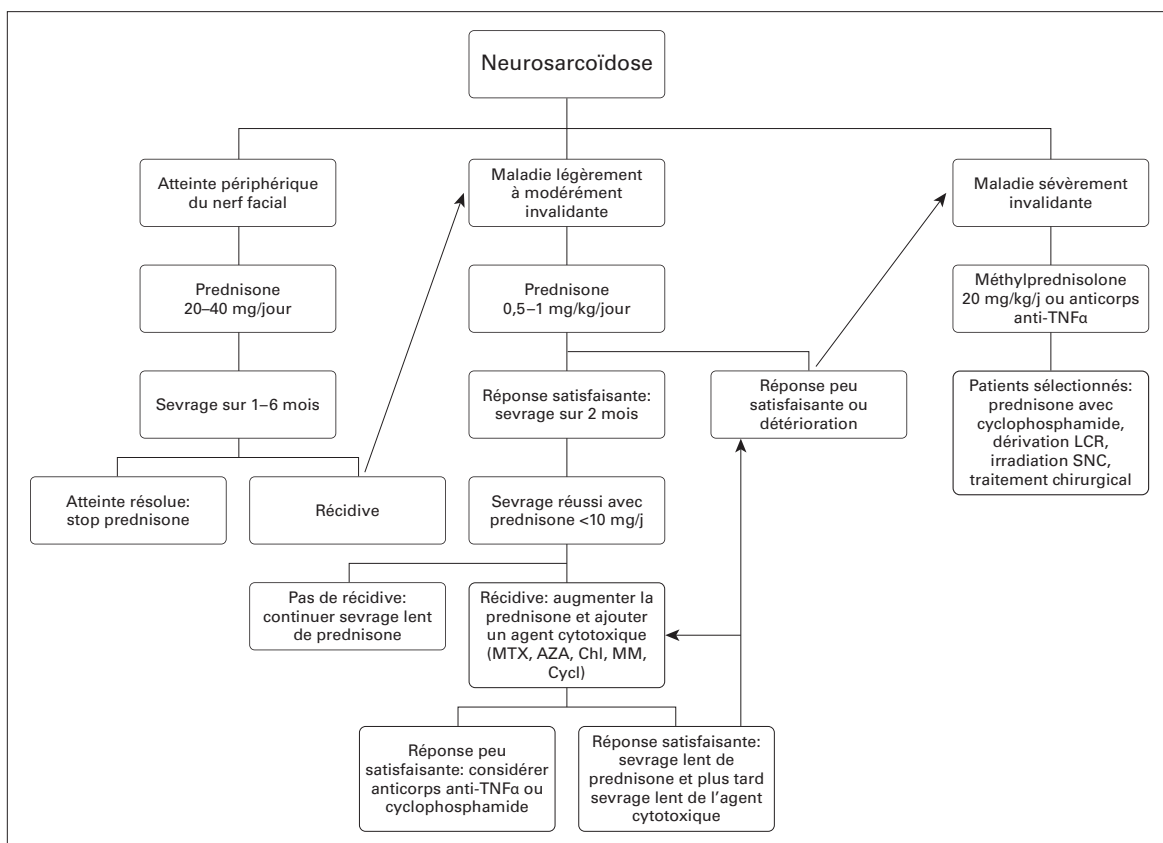


Figure 4: Algorithme thérapeutique proposé pour la neurosarcoïdose [1, 4].

MTX: méthotrexate, AZA: azathioprine, Chl: chloroquine, MM: mycophénolate mofetil, Cycl: cyclosporine A.

difficulté à obtenir un examen histologique pathognomonique, font de la neurosarcoïdose un vrai «challenge» diagnostique pour le clinicien. Malgré le panel de traitements à disposition, seul deux tiers des patients voit leur état clinique s'améliorer [5].

Actuellement peu de données littéraires sont disponibles, probablement lié à la méconnaissance des multiples facettes cliniques de la neurosarcoïdose et à la difficulté de pouvoir poser le diagnostic. Une meilleure reconnaissance clinique semble être un prélude indispensable à toute avancée scientifique dans ce domaine.

Correspondance:
Markos Rousakis,
médecin diplômé
Service de médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1003 Lausanne
rousakis48[at]gmail.com

Réponses:

Question 1: e; Question 2: e; Question 3: e; Question 4: b;
Question 5: b.

Remerciements

Nous aimerons remercier le Dr Vasco Goncalves-Matoso, médecin chef à l'Hôpital de Morges, pour son contribution à l'article (clichés radiologiques et description radiologique des figures).

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Terushkin V, Stern B, Judson M, Hagiwara M, Pramanik B, Sanchez M, Prystowsky S. Neurosarcoidosis, Presentations and Management. *The Neurologist*. 2010;16(1):2–15.
- 2 Joseph F G, Scolding N J. Sarcoidosis of the nervous system. *Practical Neurology*. 2007;7:234–44.
- 3 Stern B, Royal III W, Gelfand J, Clifford D, Tavee J, Pawate S, Berger J, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for Neurosarcoidosis. From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1546–53.
- 4 Nozaki K, Judson M. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment; *Presse Med*. 2012;41:e331–e348.
- 5 Fritz D, Van de Beek D, Brouwer M. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systemic review and meta-analysis; Fritz et al. *BMC Neurology*. 2016;16:220.