

QUESTION N° 124 LA SARCOÏDOSE

Module 12 : Uro-Néphro-Pneumologie

GENERALITES

Définition : La sarcoïdose est une maladie granulomateuse diffuse d'étiologie inconnue. Son diagnostic s'appuie sur la conjonction de 3 éléments :

- Clinique car l'atteinte médiastino-pulmonaire est présente dans plus de 80% des cas avec une présentation stéréotypée
- Histologique : la lésion élémentaire est constituée par le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire (GEGC) sans nécrose caséuse
- Etiologique : l'absence de spécificité du GEGC nécessite d'exclure les autres affections associées à ce type d'inflammation au premier rang desquelles figurent les infections (tuberculose, lèpre, infections fongiques) et d'autres maladies inflammatoires (Pn. d'hypersensibilité, béryllose, Crohn...)

Epidémiologie

Incidence en France : 7/100 000 H/an. Elle est 8 fois plus élevée chez les sujets originaires des Caraïbes ou d'Afrique

Pic d'incidence entre 25-35 ans ; deuxième pic entre 45 et 60 ans chez la femme

Anatomie pathologique

Les granulomes sarcoïdiens sont de petites formations arrondies constituées par l'accumulation de cellules épithélioïdes fusiformes. Des cellules géantes en position centrale, formées par la fusion de cellules épithélioïdes peuvent contenir des inclusions (corps astéroïdes). La périphérie des granulomes est infiltrée par des petits lymphocytes. La petite taille, l'homogénéité de taille des granulomes et l'absence de nécrose caséuse au centre des granulomes sont des éléments distinctifs des granulomes tuberculeux.

Les granulomes sont répartis dans le tissu conjonctif péri broncho-vasculaire, la muqueuse bronchique, les cloisons interlobulaires est les espaces sous-pleuraux. Dans les autres organes, les granulomes sont distribués dans le tissu conjonctif.

Immunopathologie

Le granulome est la forme achevée de la réaction inflammatoire. L'étude du liquide de lavage alvéolaire (LBA) a largement contribué à la compréhension des événements initiaux de la maladie

- L'alvéolite précède la formation du granulome. Elle est définie par l'augmentation du nombre de lymphocytes et de macrophages alvéolaires :

- Les lymphocytes constituent entre 20 et 40% du nombre total de cellules alvéolaires mais peuvent atteindre 70% dans certaines sarcoïdoses aiguës. La majorité sont des cellules T auxiliaires exprimant à leur surface les groupes de différenciation CD3+/CD4+. Ces lymphocytes ont déjà eu un contact antigénique puisqu'ils expriment les groupes de différenciation CD45RO/CD29. Parallèlement le taux des T suppresseurs/cytotoxiques CD8+ n'augmente pas autant que les CD4+ conduisant à l'élévation du rapport CD4+/CD8+ > 1 dans l'alvéole pulmonaire alors qu'il n'est pas modifié dans le sang circulant. Bien que non spécifique, cette élévation du rapport CD4+/CD8+ est très évocatrice pour des valeurs de 8 ou 10.
- Les macrophages alvéolaires sont augmentés en nombre et activés.

ATTEINTES MEDIASTINO-PULMONAIRES

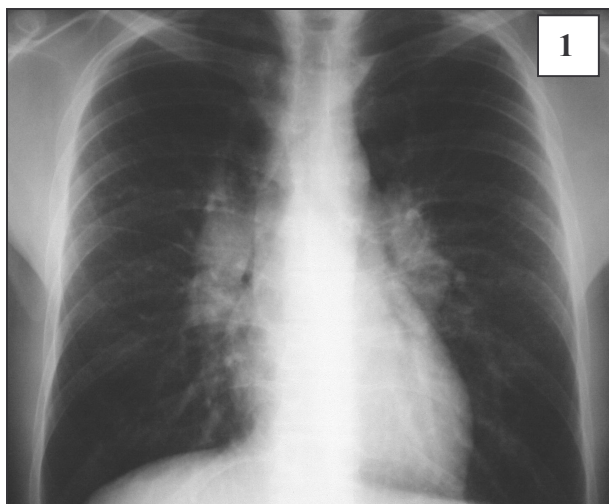
Présentation et manifestations cliniques

- Les atteintes médiastino-pulmonaires sont asymptomatiques dans 2/3 des cas découvertes sur une radiographie de thorax réalisée à titre systématique.
- Dans les autres cas, elles sont révélées par
 - des signes respiratoires (toux, dyspnée),
 - une fièvre, une altération de l'état général
 - ou des manifestations extra-respiratoires (érythème noueux, arthralgies...)

Radiographie standard

On distingue 4 types radiologiques

- type I : observé dans 2/3 des cas de sarcoïdose. Il est habituellement asymptomatique ou s'intègre dans le cadre d'un syndrome de Loeffgren (fièvre, arthralgies, érythème noueux, adénopathies inter bronchiques). Ces adénopathies ont l'aspect d'opacités hilaires bilatérales, symétriques, à contour polycycliques, non compressives. Elles peuvent être associées à d'autres localisations : adénopathies de la chaîne latérotrachéale droite, le plus souvent mais aussi de la chaîne latérotrachéale gauche, sous carénaire, ou plus rarement médiastinale antérieure. L'adénopathie inter bronchique peut être unilatéral au début de la maladie et se bilatéraliser secondairement. Les formes compressives sont exceptionnelles. Les calcifications ganglionnaires sont rares mais possibles



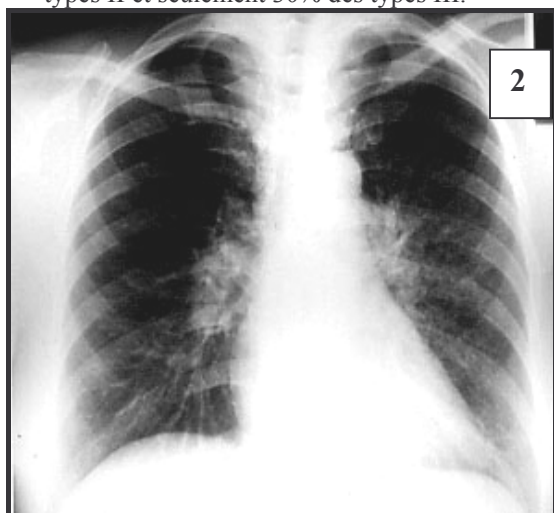
L'évolution se fait vers la régression complète des adénopathies en quelques mois ou quelques années (< 5 ans) dans 80% des cas. Le passage à la chronicité est noté dans 10% des cas et l'évolution vers un type 2 dans 10% des cas

- Les type II et III correspondent à une atteinte du parenchyme pulmonaire associée (type II) ou non (type III) aux adénopathies médiastinales.

- Ils sont asymptomatiques dans 1/3 des cas (absence de corrélation entre l'intensité des signes cliniques et l'étendue des lésions radiologiques +++). Des symptômes respiratoires (toux, dyspnée) ou des manifestations générales (fièvre, amaigrissement) sont présents 2 fois sur 3. L'auscultation pulmonaire est en général normale (pas de râles crépitants). L'hippocratisme digital est exceptionnel.

- Sur la RT standard, l'aspect est celui d'opacités réticulaire et/ou micronodulaires bilatérales symétriques prédominant dans les parties supérieures et moyennes de champs pulmonaires. Des aspects en verre dépoli ou des opacités alvéolaires en plage, multiples, bilatérales à contours flous sont plus rarement observés.

- L'évolution se fait vers la résolution dans 70% des types II et seulement 30% des types III.



type II : l'aspect flou des hiles témoigne d'un syndrome infiltrant associé. De même, on note des micro-nodules dans la partie moyenne du champ pulmonaire gauche



Figure 3. Le scanner confirme la présence de micronodules diffus ayant une distribution lymphatique (sous-pleurale et juxta-scissurale)

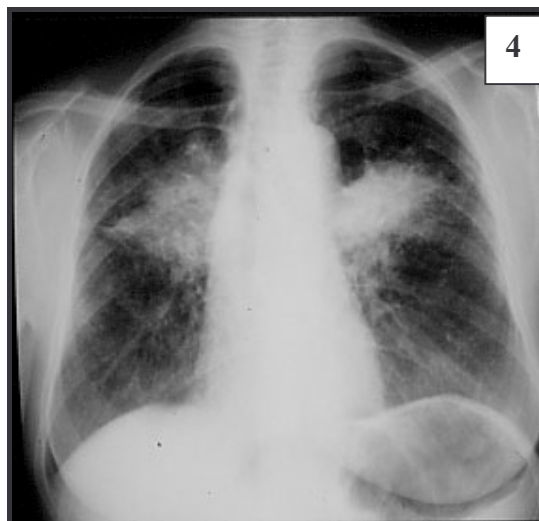
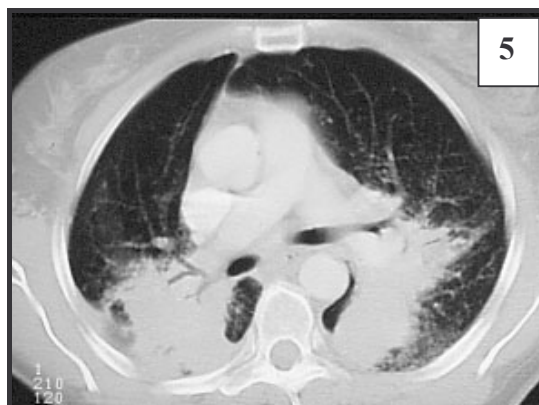


Figure 4. Type II dans la forme alvéolaire périhilaire. Noter la bilatéralité et la symétrie des lésions



- Le type IV réalise un aspect fibreux ou fibro-emphysémateux prédominant dans les lobes supérieurs

Tomodensitométrie

- Précise la topographie des adénopathies médiastinales et peut aider au choix d'un abord chirurgical à visée diagnostique
- Précise sur les coupes fines millimétriques (+++) : la nature des lésions élémentaires parenchymateuses et leur topographie : micro nodules distribués le long des axes broncho-vasculaires, dans les septa interlobulaires, dans les espaces sous-pleuraux et le long des scissures dont l'épaississement nodulaire réalise un aspect de perles enfilées. Il peut s'y associer des nodules alvéolaires à contours flous pouvant confluer en plages de condensation alvéolaire. Les plages d'hyperdensité en verre dépoli sont plus rares.
- Dans les formes chroniques, le TDM permet de différencier
 - les lésions potentiellement réversibles (spontanément ou sous traitement) : micronodules, condensation alvéolaire, aspect en verre dépoli.
 - Des lésions irréversibles témoignant d'un processus fibreux : distorsion scissurale, bronchectasies par traction, emphysème paracatriciel.

Endoscopie

La muqueuse peut être normale ou inflammatoire. Plus rarement des granulations de taille variable, punctiformes ou nodulaires correspondant à des sarcoïdes endo-bronchiques sont visibles à l'extrémité inférieure de la trachée ou sur les bronches principales. Des sténoses bronchiques uniques ou multiples intéressant les bronches lobaires ou segmentaires sont parfois observées ;

Exploration fonctionnelle respiratoire permettent d'évaluer le retentissement de la maladie sur la fonction respiratoire et participe aux décisions thérapeutiques

- La fonction respiratoire est normale dans la majorité des stades 1 et dans 30% des stades 2 et 3
- Un syndrome restrictif modéré, une diminution de la capacité de transfert du CO sont les principales anomalies observées dans les stades 2 et 3 d'évolution chronique.
- Un syndrome obstructif a été rapporté soit dans les formes récentes (plus souvent les stades 2 que les stades 1), soit dans les formes chroniques (stade 4)

ATTEINTES EXTRA-RESPIRATOIRES

Elles témoignent du caractère diffus de la sarcoïdose. Certaines localisations peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'organe.

Voies aériennes supérieures

- Atteinte nasale (5%) se traduisant par une obstruction nasale une rhinorrhée. L'inflammation prédomine sur le septum et les cornets inférieurs
- Atteinte laryngée exceptionnelle

Glandes salivaires

- L'atteinte parotidienne est la plus fréquente : elle est asymptomatique ou révélée par une sécheresse buccale. La corticothérapie est peu efficace.
- L'atteinte des glandes salivaires accessoires est observée dans 30% des cas.

Adénopathies périphériques

Observées dans 1/3 des cas

Leur biopsie peut constituer une aide au diagnostic

Les aires cervicales, sus-claviculaires, axillaires et épitrochléennes sont plus souvent atteintes mais les localisations mésentériques ou rétro-péritonéales sont possibles

Localisations hépatiques

La présence de granulomes dans les espaces portes est notée dans 80% des cas. Elle n'est pas spécifique de la sarcoïdose. Les atteintes hépatiques sont souvent asymptomatiques et seulement 20% s'accompagnent d'une hépatomégalie ou de perturbations biologiques

Localisations spléniques

La splénomégalie est le plus souvent modérée mais elle peut être très volumineuse et s'accompagner d'un hypersplénisme. L'évolution sous traitement est favorable.

Atteintes hématologiques

Leur mécanisme n'est pas univoque : hypersplénisme, infiltration granulomateuse de la moelle, mécanismes dysimmunitaires responsables d'anémie hémolytiques et de thrombopénies.

Localisations digestives

10% des cas

Habituellement asymptomatiques

Localisations intestinales exceptionnelles (atteinte de la partie terminale de l'iléon)

Atteintes oculaires (+++)

25 et 45% des cas

Plus fréquente chez les noirs

- Uvéite antérieure : œil rouge, larmoyant avec baisse de la vision. Elle peut s'associer à d'autres manifestations précoces : érythème noueux, adénopathies médiastinales ou s'intégrer dans le syndrome d'Heerfordt (fièvre + uvéite + parotidite + paralysie du VII + méningite parfois réduite à une hypercellularité du LCR)
- Autres atteintes : iridocyclite chronique, uvéite postérieure justifiant une corticothérapie générale, conjonctivite et kérato-conjonctivite, NORB (rare)

Localisations cutanées (+++)

- Erythème noueux souvent révélateur et associé à un type I ou II : noues hypodermiques rouge-violacé, enchâssées dans le derme, douloureuses siégeant sur les faces antérieures des jambes et postérieures des avant-bras. Disparaît en quelques semaines spontanément après être passées par les différentes

teintes de la biligénèse avec modifications de couleur des noures

- Les sarcoïdes à petits ou gros nodules : lésions papuleuses rouge-violacé dont la vitropression laisse entrevoir des grains jaunâtres lupoïdes. Leur répartition est ubiquitaire mais le visage et la partie supérieure du thorax sont des régions de prédilection. La transformation des cicatrices prenant un aspect inflammatoire, nodulaire voire chéloïde est très évocatrice.
- Un aspect particulier est le lupus pernio réalisant une plaque infiltrée violacée intéressant le visage avec une disposition sur le nez et les joues en masque de loup



Localisations neurologiques

- L'atteinte des nerfs crâniens (plus fréquemment le VII) représente 50% des neurosarcoïdoses. L'atteinte des autres nerfs périphériques réalise des tableaux de mononévrite ou de multinévrite.
- L'atteinte méningée est constante en cas de localisation neurologique. Elle se traduit par une hypercytose lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie
- Les atteintes centrales (HIC, crises comitiales) sont rares.

Localisation ostéo-articulaires

- Les arthralgies et les arthrites aiguës des grosses articulations (chevilles, genoux) sont observées dans les formes récentes et peuvent être inaugurales.
- Les atteintes osseuses sont rares et réalisent des géodes à l'emporte pièce. Les phalanges sont les localisations électives



Localisations cardiaques

- L'infiltration granulomateuse du tissu de conduction cardiaque peut être responsable de troubles du rythme supra ventriculaires, ventriculaires ou d'un bloc auriculo-ventriculaire à l'origine d'une mort subite.
- L'exploration par Holter ECG et la scintigraphie myocardique au Thallium 201 et l'échographie cardiaque sont utiles pour établir l'atteinte cardiaque des sarcoïdoses

Localisations rénales

- L'hypercalciurie est fréquente et habituellement asymptomatique. Elle peut se compliquer de lithiase rénale ou de néphrocalcinose
- Les néphropathies interstitielles chroniques par infiltration granulomateuse des reins sont rares.
- Les glomérulopathies sont exceptionnelles

Localisations endocriniennes

- Citons les localisations hypothalamo-hypophysaires se manifestant par un diabète insipide
- Les autres localisations thyroïdiennes, génitales sont exceptionnelles

Manifestations métaboliques

Hypercalcémie liée à la production de vit D3 par les granulomes sarcoïdiens. Elle est favorisée par l'exposition solaire déconseillée chez ces patients. Elle peut être responsable de complications rénales lithiasiques ou d'insuffisance rénale aiguë

DIAGNOSTIC (+++)

Les conditions du diagnostic sont variables selon la présentation clinique (+++)

- Diagnostic d'emblée évoqué
 - Syndrome de Lofgren
 - Uvéite + adénopathies interbronchiques bilatérales et symétriques
 - Type 2 radiologique précédé par un type 1 reconnu
- La forte probabilité clinique n'impose pas obligatoirement la confirmation histologique
- Le diagnostic est moins évident justifiant la recherche d'une preuve histologique
 - Formes thoraciques à présentation aiguë ou subaiguë faisant discuter une infection pulmonaire (miliaire tuberculeuse, histoplasmosse, pneumocystose) ou une pneumopathie d'hypersensibilité
 - Formes thoraciques à présentation radiologiques atypiques (adénopathies asymétriques, plages alvéolaires ou en verre dépoli)
 - Formes systémiques avec signes généraux marqués ou atteinte multiviscérale faisant évoquer une infection, une pathologie néoplasique ou une vascularite
 - Formes viscérales isolées

Les éléments du diagnostic

- Biologiques : peu sensibles, peu spécifiques, ce sont des éléments d'orientation
 - Syndrome inflammatoire inconstant
 - Anémie hémolytique rare, thrombopénie possible mais en règle modérée, lymphopénie avec diminution des CD4+ parfois profonde
 - Au plan immunologique : les RCT à la tuberculine sont négatives dans 80% des cas. De nombreuses anomalies immunologiques peuvent être observées : hypergammaglobulinémie polyclonale, facteurs rhumatoïdes positifs, anticorps anti phospholipides, anticorps antinucléaires
 - Anomalie métaboliques : hypercalciurie (20-50% des cas), hypercalcémie (< 10%)
 - élévation du taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : 60% des cas. N'est pas spécifique et ne peut être utilisé pour le diagnostic
- Histologiques (+++) : mise en évidence du GEGC sans nécrose caséuse en l'absence de BK systématiquement recherché par l'examen bactériologique
 - Toujours privilégier les localisations facilement accessibles : biopsie d'un sarcoïde cutané, biopsie d'une adénopathie périphérique, biopsie de glandes salivaires accessoires (positive dans 30% des cas).
 - Biopsies bronchiques et trans-bronchiques permettent d'établir le diagnostic des formes médiastino-pulmonaires : positives dans 60% des stades 1 et 80% des stades 2 et 3.
 - Biopsie des adénopathies médiastinales par médiastinoscopie : sensibilité 100% dans les stades 1 et 2. Intérêt si les biopsies bronchiques sont négatives
 - Biopsie pulmonaire vidéo-assistée en dernier recours à discuter au cas par cas

EVOLUTION-PRONOSTIC

Le plus souvent spontanément favorable (50-70% des cas) après une ou plusieurs poussées L'évolution se fait volontiers par poussées itératives avec résolution

Certains critères permettent de prévoir cette évolution :

- Sujet jeune
- Caucasien
- Sarcoïdose récente (< 2 ans)
- Latence clinique
- Type 1 ou 2 radiologique
- Fonction respiratoire normale

Les complications respiratoires de la sarcoïdose sont de deux types

- Complications aiguës pouvant révéler la maladie : elles peuvent être dues
 - Soit à la profusion des lésions granulomateuses dans le parenchyme pulmonaire. Le tableau est celui d'une insuffisance respiratoire aiguë. Le profil fonctionnel associe un trouble ventilatoire restrictif

et une diminution du coefficient de transfert du CO (KCO)

- Soit à des localisations endo-bronchiques se manifestant par une dyspnée avec sibilances. Le profil fonctionnel témoigne d'un TVO. L'endoscopie visualise une muqueuse inflammatoire, infiltrée avec parfois de véritables bourgeons endo-bronchiques. L'évolution peut se faire vers des sténoses cicatricielles multiples des orifices bronchiques.
- Les complications respiratoires chroniques surviennent tardivement après plusieurs années d'évolution. Il peut s'agir de
 - fibrose pulmonaire. Elle prédomine dans les lobes supérieurs. Elle se traduit par une dyspnée d'effort, un syndrome ventilatoire restrictif et une diminution du coefficient de transfert du CO (KCO)
 - BPCO ou dilatation des bronches peut compliquer les sarcoïdoses endo-bronchiques
 - Une hypertension artérielle pulmonaire (rare) peut traduire une atteinte granulomateuse de la paroi des artères pulmonaires
 - Enfin, une aspergillose pulmonaire intracavitaire peut compliquer certaines formes cliniques s'accompagnant d'excavation et être responsable d'hémoptysies graves.

La sarcoïdose est bénigne dans la majorité des cas .5 à 10% des formes sont graves par la localisation critique des lésions ou par le développement d'une fibrose pulmonaire justifiant une surveillance régulière.

TRAITEMENT

L'abstention thérapeutique est la règle dans les formes asymptomatiques récentes. Une surveillance radiologique et fonctionnelle est suffisante.

Un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien est indiqué dans les formes aiguës récentes s'accompagnant d'une symptomatologie douloureuse (érythème noueux, arthralgies). L'utilisation des corticoïdes est déconseillée en raison du risque de rebond.

Les corticoïdes

Indications

Dans les formes aiguës, l'indication est formelle en cas d'atteinte respiratoire retentissant sur la fonction respiratoire ou en cas d'atteinte viscérale mettant en jeu le pronostic fonctionnel de l'organe ou le pronostic vital (atteintes oculaire, neurologique ou cardiaque).

Dans les formes chroniques, (évolution > 2ans), l'indication est formelle en cas d'altération progressive de la fonction respiratoire, laissant présager une évolution vers la fibrose. Elle est plus nuancée dans les formes chroniques lorsque la fonction respiratoire est normale, stable et que le patient reste asymptomatique.

Modalités

La posologie initiale est de 0,5 mg/kg /jour de prednisone. Dans certains cas (sujets d'ethnie africaine ou dose initiale inefficace, la posologie peut être augmentée à 1 mg/kg/jour. Un régime désodé et un apport potassique lui sont associés. En revanche la supplémentation vitamino-calcique et déconseillée. On doit lui préférer un traitement préventif de l'ostéoporose par diphosphonates. La diminution des doses se fait par paliers de 10 mg tous les 3 mois en surveillant les paramètres cliniques, radiologiques, fonctionnels respiratoires et biologiques (NFS, calcémie, ECA). La glycémie et l'électrocardiogramme doivent être régulièrement contrôlés. En cas de rebond ou de réascension du taux d'ECA, la posologie du palier précédent est reprise. La durée totale du traitement doit être prolongée (18 mois)

Autres médicaments

Le plaquénil est utilisé en cas de contre-indication aux corticoïdes ou dans certaines manifestations (cutanées, hypercalcémie). Son efficacité n'est jugée qu'à partir du deuxième mois.

Le recours aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide) ou anti TNF alpha (Infliximab) est indiqué en cas d'échec de la corticothérapie.