



Item 207 (ex item 124)

SARCOÏDOSE

Objectifs d'enseignements tels que définis par le programme de l'ECN :

- ~~Diagnostiquer une sarcoïdose~~
- Diagnostiquer une sarcoïdose.
- Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

Le texte barré ci-dessus correspond à l'ancien libellé des objectifs.

REMARQUES : les aspects thérapeutiques sont nouveaux

Objectifs pédagogiques terminaux définis par le Collège des Enseignants de Pneumologie

1. Connaître les manifestations respiratoires de la sarcoïdose
2. Connaître les principales manifestations extra respiratoires
3. Savoir décrire les aspects typiques de la sarcoïdose en imagerie thoracique
4. Connaître les critères du diagnostic d'une sarcoïdose
5. Savoir éliminer les principaux diagnostics différentiels
6. Connaître les modalités évolutives et les complications principales
7. Connaître les principales indications de la corticothérapie systémique

Les points clés

1. La sarcoïdose est une affection systémique, d'étiologie inconnue, hétérogène par son épidémiologie, sa présentation clinique et son devenir évolutif.
2. Elle est caractérisée par l'infiltration des organes atteints, par des granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséeuse.
3. L'atteinte médiastino-pulmonaire s'observe chez plus de 90% des patients et est très utile au diagnostic.
4. Les localisations extra-thoraciques sont polymorphes. Les atteintes oculaires, cutanées, ganglionnaires périphériques et hépatiques sont les plus fréquentes.
5. Le syndrome de Löfgren associe un érythème noueux fébrile et des adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales et a une évolution spontanément favorable.
6. Le diagnostic de sarcoïdose repose sur un tableau clinique compatible, la mise en évidence de granulomes à l'histologie, et l'élimination des autres granulomatoses.
7. La majorité des patients atteints de sarcoïdose ont une évolution spontanément favorable de leur maladie dans les 2 ans qui suivent le diagnostic.
8. Certaines atteintes de la sarcoïdose peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'organe atteint (poumon, œil, foie, rein) ou vital (cœur, système nerveux central).
9. La fibrose est le principal risque évolutif de l'atteinte pulmonaire qui peut se compliquer d'insuffisance respiratoire chronique, de cœur pulmonaire et parfois d'un aspergillome.
10. La corticothérapie orale est le principal traitement général, ses indications dépendent du retentissement de l'atteinte pulmonaire et de certaines localisations extra-thoraciques potentiellement sévères.

I. DEFINITIONS ET GENERALITES :

I.1 Définition

Maladie

- systémique
- de cause inconnue

Caractérisée par

- l'infiltration des organes atteints par des granulomes immunitaires épithélioïdes et giganto-cellulaires (appelés aussi granulomes tuberculoïdes) sans nécrose caséuse (annexe 1¹).

Le diagnostic nécessite d'avoir éliminé les causes connues de granulomes tuberculoïdes.

I.2 Caractéristique générales

Hétérogène

- sur le plan épidémiologique
- dans sa présentation clinique
- dans son évolution.

L'atteinte médiastino-pulmonaire est de loin la plus fréquente

- présente chez environ 90% des patients.
- est isolée dans la moitié des cas.

Bien que l'étiologie de la maladie demeure inconnue, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de la maladie (annexe 2²).

¹ Annexe 1. Le granulome sarcoïdien

La lésion histo-pathologique de la sarcoïdose est le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse (Figure 10a), encore appelé granulome tuberculoïde, par opposition au granulome tuberculeux qui contient une nécrose caséuse. C'est une structure compacte constituée d'un follicule central, composé de cellules épithélioïdes (qui dérivent du système des phagocytes mononucléés) et de cellules géantes (cellules de Langhans). Celles-ci résultent de la fusion de cellules épithélioïdes, sont volumineuses, multi nucléées et présentent parfois des inclusions. Ce follicule giganto-épithélioïde est entouré d'une couronne de lymphocytes activés, majoritairement T CD8⁺ et B, alors que les lymphocytes T CD4⁺ prédominent au sein du granulome. Le granulome sarcoïdien est non caséux contrairement au granulome tuberculeux. Le plus souvent, le granulome évolue spontanément ou sous traitement vers la résolution sans séquelles. Plus rarement, il persiste pendant plusieurs années sans altération de l'architecture de l'organe concerné. Inconstamment, des lésions de fibrose périphérique se développent de la périphérie vers le centre de la lésion (Figure 10b). La répartition des granulomes au sein d'un organe est caractéristique. Dans le poumon, il a une distribution «lymphatique», dans le tissu conjonctif péri-broncho-vasculaire, sous pleural et péri lobulaire, ainsi qu'au niveau de la muqueuse bronchique. L'atteinte vasculaire pulmonaire est quasi-constante.

² Annexe II. Physiopathologie de la sarcoïdose.

Le granulome sarcoïdien est un processus dynamique qui est la conséquence d'une réaction immunitaire cellulaire spécifique dirigée contre un antigène inconnu. Cette réaction immunitaire met en jeu des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages surtout, qui se différencient en cellules épithélioïdes et cellules géantes) qui interagissent directement par des contacts membranaires et par le biais de nombreux médiateurs. Cette réaction comprend le recrutement précoce, sous l'effet de nombreuses chémokines, des cellules qui composent le granulome au niveau de l'organe concerné. Les lymphocytes T, majoritairement T CD4⁺ sont de type TH1 caractérisés par la production d'IL-2 et d'IFN γ . De nombreuses autres cytokines sont impliquées dans la formation ou la persistance du granulome sarcoïdien, notamment le TNF α , le GM-CSF, l'IL-1, l'IL-12, l'IL-18. L'importance de certaines de ces cytokines comme le TNF α ou l'IFN γ est confortée par l'absence de granulomes bien formés ou de développement retardé, en l'absence de ces cytokines ou de leurs récepteurs. Les granulomes peuvent rester actifs pendant un temps variable, puis régresser et laisser une cicatrice fibreuse inconstante. Cette évolution variable des lésions explique l'évolution hétérogène de la maladie. Des lymphocytes T régulateurs ont été identifiés dans le sang et les granulomes des patients atteints de sarcoïdose, mais leur rôle demeure imprécis.

La prépondérance ethnique de la maladie, même en cas d'immigration, l'existence de formes familiales, ainsi que l'association entre certaines formes cliniques et des haplotypes HLA particuliers sont en faveur d'une

II. EPIDEMIOLOGIE :

II.1 Répartition géographique

Affection ubiquitaire dans le monde

Prévalence varie entre 5 et 40/100000 habitants

- en fonction notamment de l'ethnie, du sexe et des zones géographiques
- plus fréquente chez les sujets de peau noire
 - environ 3 fois plus chez les sujets noirs d'origine Afro-américaine ou les métis provenant des caraïbes comparativement aux sujets caucasiens

II.2 Age – sexe

Fréquence, maximale entre 20 et 40 ans

- rare avant 15 ans et exceptionnelle avant 5 ans.

Discrètement plus élevée chez la femme (sexe ratio F/M entre 1 et 1,5)

- second pic de fréquence au moment de la ménopause.

Survient en règle de façon sporadique, bien que des formes familiales soient identifiées dans 5 à 10% des cas selon les populations.

- Le risque relatif de sarcoïdose autour d'un cas index est le plus important pour la fratrie, mais ce risque est faible et ne justifie pas de dépistage.

On observe moins de sarcoïdoses chez les fumeurs.

III. EXPRESSION DE LA MALADIE

III.1. Circonstances du diagnostic

Découverte fortuite

- sur un cliché thoracique

A l'occasion de symptômes

- respiratoires ou extra-respiratoires (érythème noueux, hypercalcémie, altération de l'état général, etc ...)

D'une façon générale, chez les patients noirs, la sarcoïdose a volontiers une expression multi viscérale et une évolution plus sévère.

III.2. Manifestations respiratoires

III.2.1. Manifestations cliniques

Variet selon le type de l'atteinte l'atteinte médiastino-pulmonaire et le stade radiographique

Asymptomatique (découverte fortuite sur une radio de thorax)

Symptomatique

- toux sèche persistante (30-50% des cas), principal signe fonctionnel respiratoire

prédisposition génétique. Une influence environnementale est suggérée par la variation saisonnière de certaines formes cliniques (plus fréquentes en hiver et au printemps du syndrome de Löfgren), la description de cas «épidémiques» et l'association avec certains facteurs environnementaux (riche en agents microbiens). Ainsi, la sarcoïdose résulte de la combinaison variable de facteurs génétiques et environnementaux variés, qui aboutissent à une expression clinique et à des profils évolutifs différents de la maladie. De nombreuses étiologies ont été proposées dans la sarcoïdose depuis sa description initiale. Les plus fréquemment avancées ont été les mycobactéries, typiques ou atypiques, mais aussi différents virus notamment du groupe herpes et plus récemment les propionibactéries. Aucune des ces étiologies ne peut être retenue. Une réaction tuberculoïde similaire au granulome sarcoïdien s'observe en réponse à des germes intra-cellulaires (mycobactéries, champignons, certaines bactéries...), à des particules minérales (béryllium) ou organiques (causes de pneumopathies d'hypersensibilité).

- dyspnée d'effort plus rare, lentement progressive, parfois subaiguë,
- douleurs thoraciques erratiques et fugaces
 - souvent attribuées aux adénopathies médiastinales
 - une douleur thoracique persistante doit faire rechercher une complication (localisation cardiaque).
- symptomatologie asthmatiforme ou infections respiratoires intercurrentes conduisent parfois à la découverte de la maladie
- hémoptysie : exceptionnelle et doit faire rechercher avant tout une greffe aspergillaire.

III.2.2. Examen clinique

Auscultation pulmonaire

- en règle normale.
- des râles crépitants sont constatés dans les sarcoïdoses avec atteinte parenchymateuse à localisation radiographique inhabituellement basale (environ 10% des cas)

Hippocratisme digital : exceptionnel.

Signes extra-thoraciques évocateurs, présents dans la moitié des cas (cf infra).

III.2.3. Radiographie du thorax

D'une grande valeur pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de la maladie.

Cinq stades (ou types) radiographiques sont individualisés :

Tableau 1 : Stades radiographiques de la sarcoïdose.

Stade 0: radiographie de thorax normale (formes extra-thoraciques)

Stade I: adénopathies hilaires et médiastinales isolées

Stade II: association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire

Stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée

Stade IV: signes de fibrose pulmonaire quelles que soient les autres anomalies associées

Les adénopathies intrathoraciques

- sont habituellement hilaires, bilatérales, symétriques, homogènes et non compressives (dans 95% des cas) (Figure 1).
- et médiastinales, notamment latéro-trachéales droites dans plus de 70% des cas.
- plus rarement elles peuvent être asymétriques ou compressives et doivent faire éliminer un diagnostic alternatif
- peuvent se calcifier dans les formes très prolongées.

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire

- réalise un aspect micronodulaire diffus
- prédominant dans les parties moyennes et supérieures des champs pulmonaires (Figure 2).



Figure 1 Radiographie de thorax d'une sarcoïdose stade I montrant des adénopathies hilaires bilatérales.



Figure 2 Radiographie de thorax d'une sarcoïdose de stade II, associant des adénopathies hilaires de petite taille et des micronodules pulmonaires dans la moitié supérieure des poumons.

Le contraste entre l'importance de l'atteinte radiographique pulmonaire et la discrétion des la symptomatologie fonctionnelle respiratoire constitue un élément en faveur du diagnostic de sarcoïdose

La fibrose

- prédomine dans les parties supérieures et postérieures des poumons
- réalise des opacités parenchymateuses rétractiles avec ascension des hiles pulmonaires, une distorsion broncho-vasculaire, parfois de masses pseudo-tumorales péri hilaires ou un aspect en rayon de miel apical (Figure 3)
- s'accompagne souvent
 - de lésions emphysémateuses para cicatricielles et d'une déformation en «tente» des coupoles diaphragmatiques par phénomène de traction
 - de lésions cavitaires dont le risque est la greffe aspergillaire (aspergillome).



Figure 3 Radiographie de thorax d'une sarcoïdose de stade IV, avec une des opacités parenchymateuses pulmonaires rétractiles, apicales. Noter l'ascension des hiles vers les sommets.

III.2.4. Tomodensitométrie en haute résolution (TDM-HR) du thorax:

N'est pas indispensable dans les formes typiques de sarcoïdose médiastino-pulmonaire
Plus sensible que le cliché standard pour analyser les anomalies observées sur la radiographie de thorax

Illustre mieux les lésions élémentaires ainsi que leur distribution anatomique

Ne modifie pas la classification en stades qui repose sur la radiographie standard.

Son intérêt diagnostique est surtout net dans les formes atypiques de sarcoïdose.

L'injection de produit de contraste est utile pour analyser les adénopathies.

L'atteinte parenchymateuse caractéristique comprend :

- des micronodules à contours nets, confluents, bilatéraux,
- prédominant dans les moitiés supérieures du poumon selon une distribution lymphatique c'est-à-dire le long des axes péribroncho-vasculaires qui sont épaissis et les zones sous-pleurales, y compris le long des scissures (Figure 4).
- à l'échelle du lobule pulmonaire, ils prédominent dans la zone péri lobulaire et peuvent s'accompagner de réticulations septales.

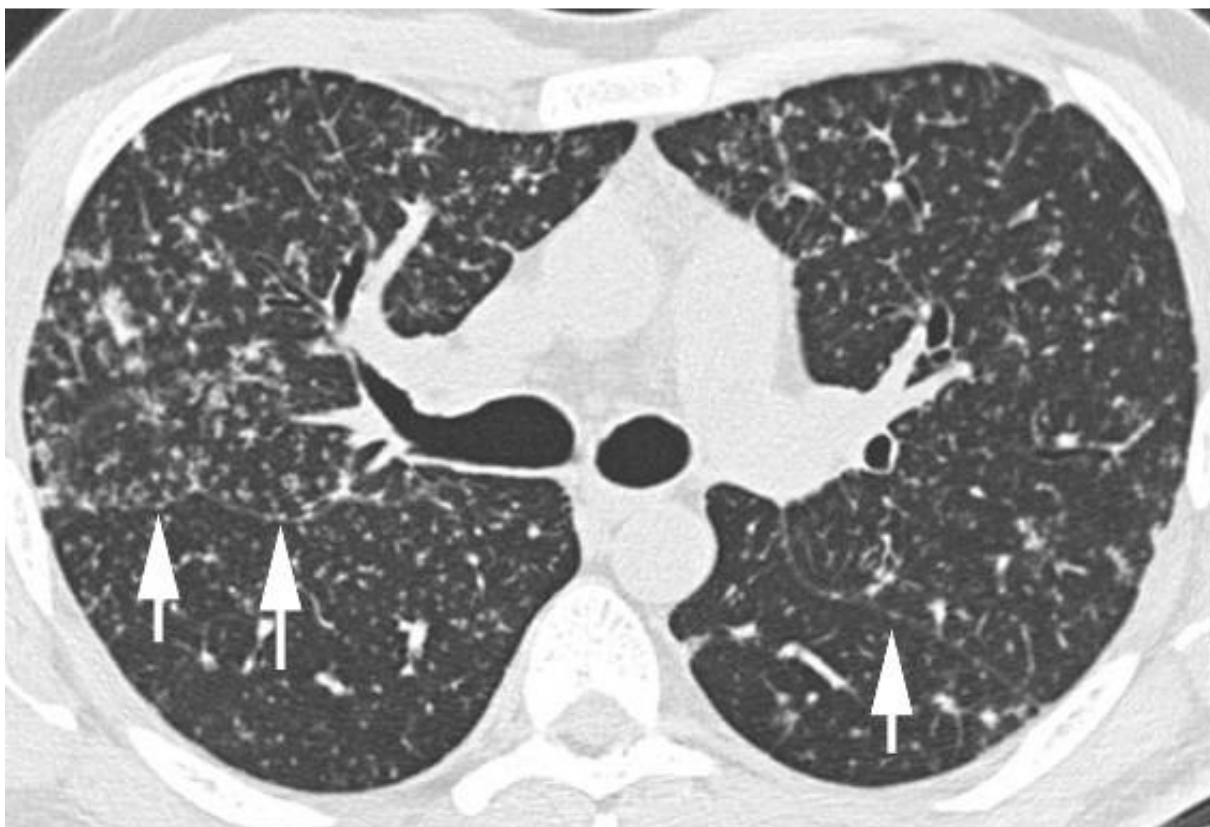


Figure 4 TDM thoracique d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire caractéristique de la sarcoïdose. Micronodules de distribution lymphatique. Noter l'atteinte (nodules) des scissures (flèche)

La TDM détecte plus précocement :

- les signes débutant de fibrose (bronchectasies par traction, distorsion des scissures et des axes broncho-vasculaires, rayon de miel apical et postérieur, Figure 5a)

Les complications notamment greffe aspergillaire (image en grelot décline avec la position du patient) (Figure 5b).

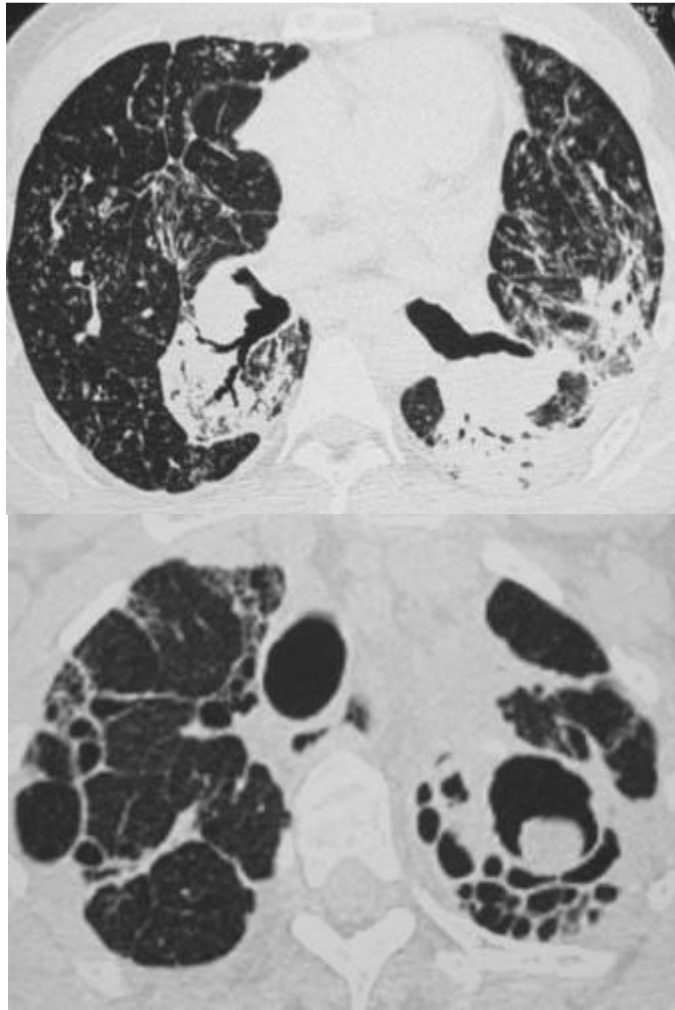


Figure 5 TDM thoracique d'une sarcoïdose stade IV. (a) distorsion des axes broncho-vasculaires et des masses péri hilaires. (b) rayon de miel et aspergillome apical gauche à l'intérieur d'une cavité.

III.2.5. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Sont généralement normales ou peu altérées dans les stades I et les atteintes parenchymateuses minimales.

En dehors de ces cas, on note

- un syndrome restrictif (défini par une capacité pulmonaire totale inférieure à 80% de la théorique) ou mixte
- une diminution précoce de la diffusion alvéolo-capillaire mesurée par la DLCO
- une hyper réactivité bronchique peut être présente.

Les gaz du sang sont longtemps normaux au repos.

Le test de marche de 6 minutes est un test simple pour mettre en évidence une désaturation à l'effort

En cas de dyspnée l'épreuve fonctionnelle à l'exercice est utile pour préciser les mécanismes responsables de la dyspnée et rechercher les anomalies des échanges gazeux (gradient alvéolo-artériel en oxygène et espace mort).

III.2.6. Endoscopie bronchique

Intérêt essentiellement diagnostique

- n'est cependant pas réalisée de façon systématique (si le diagnostic a pu être obtenu par un prélèvement histologique d'un site plus facilement accessible)

L'aspect macroscopique est souvent normal ou révèle une muqueuse dite « en fond d'œil », plus rarement des granulations blanchâtres évocatrices de la trachée et bronches proximales.

permet la réalisation de prélèvements histologiques à visée diagnostique:

- les biopsies bronchiques proximales étagées ont une sensibilité
 - d'environ 50-60% dans la détection de granulomes épithélioïde et géo-cellulaire au sein de la muqueuse bronchique
 - plus importante en cas d'anomalie macroscopique de la muqueuse bronchique.
- les biopsies transbronchiques permettant un prélèvement de parenchyme pulmonaire de petite taille, sont plus sensibles, mais exposent à un risque d'hémorragie ou de pneumothorax.
- la ponction à l'aiguille des ganglions médiastinaux, en particulier guidée par échographie, est très sensible mais nécessite une adénopathie accessible à la ponction et un cytologiste expérimenté.
- le lavage bronchoalvéolaire (LBA) a une valeur d'orientation diagnostique mais la preuve de la maladie repose sur la mise en évidence du granulome
 - il révèle typiquement une alvéolite lymphocytaire modérée (20-50%) à lymphocytes T CD4+.
 - un ratio CD4/CD8 augmenté (notamment > 3,5) évoque la sarcoïdose mais est inconstant et ne suffit pas à affirmer le diagnostic.

III.2.7 Médiastinoscopie

En cas d'échec des techniques endoscopiques, en présence d'adénopathies médiastinales, la réalisation d'une médiastinoscopie sous anesthésie générale permet dans 100 % des cas de faire le diagnostic histopathologique

III.3 les formes atypiques de sarcoïdoses médiastino-pulmonaire:

III.3.1. trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF<70%)

Les mécanismes ne sont pas univoques :

- hyper réactivité bronchique dont témoigne la réversibilité totale ou partielle après administration de β_2 -agonistes
- obstruction bronchique fixée consécutive à une distorsion des bronches proximales dans les stades IV
- plus rarement, infiltration granulomateuse diffuse des bronches proximales dans des formes récentes dont le risque est l'évolution vers des sténoses fixées de l'arbre bronchique
- exceptionnellement compression extrinsèque bronchique d'origine ganglionnaire

Les patients sont souvent pris pour un asthme en raison du freinage expiratoire et des sibilants constatés, avant que le diagnostic de sarcoïdose bronchique ne soit porté.

III.3.2. Formes cavitaires:

Syndrome cavitaire, préférentiellement apical compliquant l'évolution d'une atteinte pulmonaire fibreuse

Risque élevé de complications infectieuses, notamment greffe aspergillaire

III.3.3. Formes pseudonodulaires et alvéolaires:

Rares

Certaines lésions granulomateuses très florides peuvent par confluence donner un aspect de macronodules, voire de lâcher de ballons

La confluence de granulomes peut aussi mimer des opacités alvéolaires de présentation aiguë, pouvant régresser spontanément ou s'excaver.

III.4. Manifestations extra-respiratoires

Très polymorphes

D'un apport diagnostique important lorsqu'elles sont associées à une atteinte médiastino-pulmonaire, affirmant le caractère systémique de la maladie.

Peuvent avoir un impact pronostique

La dissémination histologique extra-thoracique est beaucoup plus importante que ne le suggère la clinique.

Les plus fréquentes sont les atteintes cutanées, oculaires, ganglionnaires périphériques et hépatiques.

III.4.1 Atteinte cutanée (20-25% des cas)

On distingue l'érythème noueux des lésions spécifiques.

- L'érythème noueux (≈10%):
 - dermo-hypodermite aiguë inflammatoire prédominant sur les faces d'extension des membres, notamment les jambes (Figure 6).
 - la sarcoïdose est la cause la plus fréquente d'érythème noueux en France.
 - lésion aspécifique : la biopsie est inutile ne montrant pas de granulome.
 - son association à des adénopathies hilaires et médiastinales définit le syndrome de Löfgren, forme aiguë de sarcoïdose, souvent fébrile, touchant la femme d'origine européenne.
 - des arthralgies ou arthrites des chevilles sont souvent associées.



Figure 6 Erythème noueux des membres inférieurs.

- le syndrome de Löfgren est d'évolution spontanément résolutive dans plus de 90% des cas dans les 12 à 24 mois qui suivent le développement de l'érythème noueux.
- Les lésions cutanées spécifiques (présence de granulomes à l'histologie)
 - peuvent être révélatrices de la sarcoïdose ou apparaître en cours d'évolution
 - ont l'avantage d'être facilement accessibles à la biopsie
 - peuvent toucher toute partie du corps mais ont une prédilection pour le visage
 - peuvent prendre de multiples aspects, avec volontiers certains caractères communs: aspect violacé ou brunâtre, indolores, non prurigineuses, présence de grains lupoïdes, jaunâtres à la vitro pression
 - Certaines sont classiques :
 - Sarcoïdes à petits nodules: papules de quelques millimètres, évoluant par poussées et pouvant persister plusieurs années, préférentiellement cervico-faciales et tronculaires.
 - Sarcoïdes à gros nodules et plaques: nodules dermiques de 5 à 10 mm infiltrant la peau pouvant persister plusieurs années et s'affaisser en leur centre (Figure 7). Les plaques siègent essentiellement sur les membres (Figure 8).



Figure 7 Sarcoïdose cutanée à gros nodules.



Figure 8 Sarcoïdose cutanée en en plaques

- Lupus pernio: plaque violacée et infiltrée préférentiellement sur le nez et les joues, prenant un aspect en aile de papillon, parfois les oreilles, les mains et les doigts (Figure 9). Il s'observe surtout dans les formes chroniques de sarcoïdose.
- Autres: sarcoïdes sur cicatrice, nodules sous-cutanés, forme angioloïde, hypo ou hyperpigmentation, alopecie...

III.4.2. Atteinte oculaire (20-25% des cas)

Tous les segments peuvent être atteints.

L'uvéite antérieure aiguë est évoquée devant

- un œil rouge et/ou une baisse d'acuité visuelle
- le diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente.
- Les formes chroniques (iridocyclite chronique) peuvent menacer l'acuité visuelle par apparition de synéchies irido-cristalliniennes, de cataracte, de glaucome.

Une uvéite postérieure est à rechercher systématiquement car parfois latente, mieux documentée par l'angiographie rétinienne.

- menace le pronostic visuel, souvent associée à une atteinte neurologique centrale.

D'autres atteintes sont possibles: syndrome sec, conjonctivite, nodules conjonctivaux, kérato-conjonctivite, dacryocystite, augmentation indolore du volume des glandes lacrymales, atteinte du nerf optique...



Figure 9 Sarcoïdose cutanée. Lupus pernio de l'aile gauche du nez.

III.4.3 Atteinte ganglionnaire périphérique (25-30% des cas)

Adénopathies fermes, indolores, non inflammatoires et de taille modérée

Peuvent concerner toutes les aires ganglionnaires, notamment par ordre de fréquence décroissante Les aires cervicales, sus-claviculaires, axillaires, épi-trochléennes et inguinales, des adénopathies abdominales peuvent également s'observer.

III.4.4 Atteinte hépatique

Des granulomes sans symptôme sont présents à l'histologie dans 60 à 80% des sarcoïdoses

Dans 20% des cas, on observe une hépatomégalie et/ou une cholestase anictérique. L'hypertension portale et l'insuffisance hépato-cellulaire sont rares.

Une compression de la voie biliaire principale par des adénopathies peut être responsable d'une cholestase extra-hépatique.

III.4.5. Splénomégalie (10% des cas)

Par atteinte spécifique

Souvent modérée et asymptomatique,

Rarement cause d'hypersplénisme

Peut être secondaire à une hypertension portale développée au cours d'une atteinte hépatique évoluée.

III.4.6. Atteinte ORL

L'atteinte parotidienne est la plus fréquente

- responsable d'une parotidomégalie en règle bilatérale.
- son association avec une hypertrophie des glandes lacrymales réalise un syndrome de Mikulicz.
- le syndrome de Heerfordt est le plus souvent incomplet et associe une uvéo-parotidite bilatérale fébrile.
 - dans sa forme complète il comprend en plus paralysie faciale (ou d'un autre nerf crânien) avec une méningite lymphocytaire aseptique.

L'atteinte infraclinique des glandes salivaires est fréquente, présente histologiquement dans près de 30 % des cas.

- les biopsies de glandes salivaires accessoires constituent pour cette raison un moyen peu invasif qui permet la confirmation histologique de la maladie
- peut causer un syndrome sec

L'atteinte nasale, souvent associée à un lupus pernio, est rare

- parfois sévère, pouvant détruire les structures cartilagineuses ou osseuses du nez et des sinus.
- se manifeste par une sensation d'obstruction nasale ou par la constatation de croûtes endonasales.

L'atteinte laryngée est exceptionnelle.

III.4.7. Atteinte cardiaque

Symptomatique dans environ 5% des cas, mais des granulomes myocardiques sont présents dans 20 à 30% des cas (études autopsiques).

L'atteinte préférentielle du septum interventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche explique la présentation habituelle:

- bloc auriculo-ventriculaire de degré divers
- bloc de branche complet
- extrasystoles et tachycardie ventriculaire
- insuffisance ventriculaire gauche.

La sarcoïdose cardiaque est une cause de mort subite du sujet jeune.

L'atteinte cardiaque est cependant le plus souvent latente et doit être systématiquement recherchée à l'ECG. L'anomalie la plus fréquente est le bloc de branche droit.

En cas de suspicion d'atteinte cardiaque (troubles du rythme ou de conduction, cardiomyopathie échographique) le bilan doit être complété (exploration électrophysiologique, IRM, scintigraphie).

III.4.8. Atteinte neurologique (5% des cas)

Manifestations très variables

Pouvant concerner les nerfs périphériques, les méninges ou le parenchyme cérébral

Les granulomes sarcoïdiens ont une prédilection pour les espaces méningés.

Les principales manifestations, révélatrices dans la moitié des cas, sont

- la paralysie des nerfs crâniens, notamment du nerf facial, parfois bilatérale. Les atteintes des autres paires crâniennes (II, VIII, IX, III, VI, V) sont moins fréquentes.
- Neuropathies périphériques, plus rares, allant de la mononévrite à une polyradiculonévrite.
- la méningite lymphocytaire aseptique avec hyperprotéinorachie: présente dans 80 à 90% des neurosarcoïdoses.
 - l'atteinte méningée prédomine au niveau de la base du crâne expliquant l'association fréquente à une atteinte des nerfs crâniens, à un diabète insipide ou une insuffisance anté-hypophysaire.
- Atteinte du système nerveux central:
 - peut mettre en jeu le pronostic vital
 - réalise des tableaux variés: hypertension intracrânienne, crise comitiale, signes pyramidaux, hydrocéphalie, troubles psychiatriques.
 - l'IRM cérébrale est l'examen clé pour l'exploration des sarcoïdoses du SNC.
 - peut s'associer à une atteinte de la moelle cervicale.

III.4.9. Atteinte articulaire

Arthralgies

- qui peuvent s'associer à des adénopathies médiastinales et réaliser chez l'homme un équivalent du syndrome de Löfgren.
- une polyarthrite aiguë des genoux et chevilles avec ténosynovite peut également s'observer.
- ne sont pas liées à des lésions spécifiques.

Les mono- et polyarthrites chroniques avec granulomes à la biopsie synoviale sont exceptionnelles.

III.4.10. Atteinte osseuse

Ostéite chronique spécifique des extrémités qui survient dans 3-5% des cas, surtout dans les formes chroniques de sarcoïdose

Souvent associée à une atteinte cutanée et/ou nasale

Volontiers chez des sujets noirs (présence de géodes à l'emporte-pièce des extrémités à la radiographie).

III.1.11. Atteinte musculaire

Myosite spécifique infraclinique

- présente à l'histologie dans 50% des cas
- n'a de traduction clinique que dans 1 à 2% des cas

Une myopathie chronique atrophique peut s'observer.

III.4.12. Atteinte rénale

Il faut distinguer les manifestations rénales liées aux troubles du métabolisme calcique (néphrocalcinose rare, lithiase urinaire), de l'atteinte interstitielle spécifique granulomateuse observée dans 2% des cas soit d'emblée soit après plusieurs années, habituellement révélée par une baisse de la clairance de la créatinine .

III.4.13. Atteinte endocrinienne

Infiltration hypothalamo-hypophysaire

- c'est l'atteinte endocrinienne la moins rare.
- elle engendre avant tout un diabète insipide central et/ou une atteinte anté-hypophysaire, notamment de l'axe gonadotrope,

- toutes les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire peuvent être touchées, conduisant à une hyperprolactinémie, ou à un panhypopituitarisme.

Hypothyroïdie périphérique

- exceptionnellement spécifique
- peut être liée à une atteinte auto-immune associée.

III.4.14. Signes généraux

Une asthénie importante peut être au 1er plan y compris dans les formes limitées de la maladie.

La fièvre est rare en dehors du syndrome de Löfgren, d'une uvéoparotidite fébrile avec ou sans paralysie faciale, d'une atteinte hépatique ou rénale.

En dehors de ce contexte, elle doit faire rechercher une infection ou un autre diagnostic, notamment un lymphome.

Un amaigrissement peut s'observer dans le syndrome de Löfgren, ou dans les formes multiviscérales.

Il faut le différencier de la déshydratation liée à une hypercalcémie importante.

III.5. Manifestations biologiques en dehors des anomalies liées à une atteinte d'organe

Troubles du métabolisme phospho-calcique

- hypercalciurie fréquente
 - par élévation de l'absorption intestinale du calcium et augmentation du turn-over osseux secondaire à une élévation des taux de calcitriol (1-25 (OH)₂ D₃) liée à la sécrétion de la 1 α -hydroxylase par les macrophages sarcoïdiens.
 - peut aboutir dans 5 à 10% des cas à une hypercalcémie, surtout l'été, notamment chez les caucasiens, lors d'une exposition solaire (à déconseiller) ou d'une majoration des apports alimentaires.

Lymphopénie

- prédominant sur les lymphocytes T CD4+
- consécutive au recrutement de ces cellules dans les granulomes

Hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protides

- témoignant de l'activation des lymphocytes B

Tubertest négatif dans 60% des cas environ

- c'est surtout sa négativation qui a une valeur d'orientation diagnostique
- la sarcoïdose n'est cependant pas un déficit immunitaire

Elévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique (ECA)

- dans environ 60% des cas
- produit par les macrophages activés des granulomes
- traduit l'étendue de la masse granulomateuse
- test non spécifique qui peut s'élever dans d'autres affections.
- et peut être négatif chez les patients qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IV. CRITERES DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de sarcoïdose est évoqué devant l'une ou plusieurs des manifestations décrites ci-dessus.

- La multiplicité des localisations possibles impose au diagnostic
 - la réalisation d'un examen clinique exhaustif
 - et la pratique systématique de certains examens complémentaires à la recherche de localisations fréquentes ou potentiellement sévères (tableau 3).

Tableau 3. Bilan initial systématique d'une sarcoïdose

-
- Histoire de la maladie
 - Exposition professionnelle
 - Forme familiale
 - Tabagisme
 - Examen clinique complet
 - Radiographie standard du thorax F+P
 - Tests tuberculiques
 - Biologie: NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie, calcémie, électrophorèse des protéides sanguins, bilan hépatique, calciurie des 24h, ECA
 - sérologie VIH
 - Electrocardiogramme
 - Examen ophtalmologique orienté
 - EFR: volumes pulmonaires, débits expiratoires, DLCO, gaz du sang.
-

Les autres investigations sont réalisées en fonction des points d'appel cliniques.

Aucun examen biologique n'est spécifique de la sarcoïdose

Seule l'histologie, le plus souvent souhaitable, permettra de confirmer la granulomatose.

IV.1 Le diagnostic de sarcoïdose est

IV.1.1.évoqué sur la conjonction

D'une histoire clinique et d'éléments radiologiques et biologiques compatibles

Et l'exclusion des autres causes de granulomatose

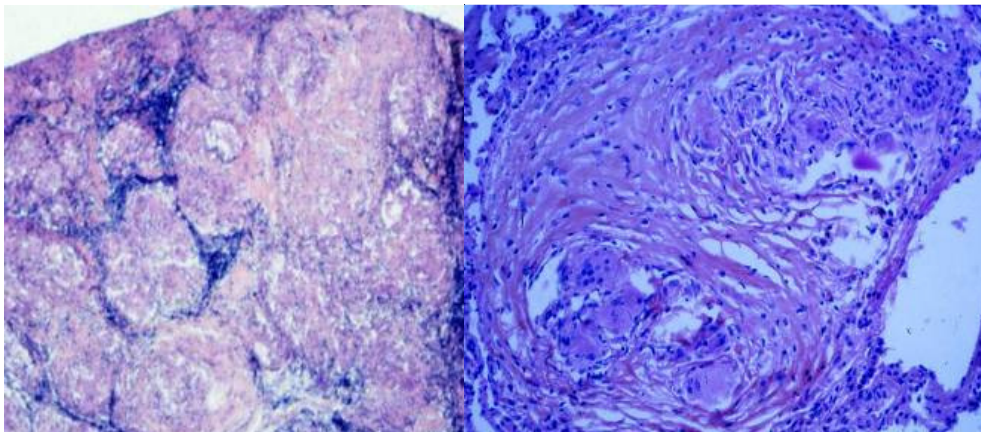


Figure 10 Granulome sarcoïdien floride (a). Granulome sarcoïdien au stade de fibrose (b)

IV.1.2. affirmé par la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécrose caséuse (Figure 10)

- Les prélèvements biopsiques doivent être hiérarchisés selon leur caractère plus ou moins invasif, leur rentabilité diagnostique et les sites atteints
- On privilégie les sites d'accès aisé
 - lésion cutanée, adénopathie périphérique...
 - biopsies des glandes salivaires accessoires
 - biopsies bronchiques étagées proximales à l'endoscopie.
- Secondairement, si ces résultats sont négatifs, on discute la réalisation
 - d'une biopsie hépatique (en cas d'anomalie biologique hépatique)
 - de biopsies transbronchiques (en cas d'atteinte parenchymateuse)
 - de ponctions à l'aiguille des ganglions médiastinaux guidée par écho-endoscopie (en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale)
 - médiastinoscopie (en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale)
- La biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement nécessaire.

IV.1.3. Les exceptions à la preuve histologique

Dans le syndrome de Löfgren de présentation typique

Ou devant un stade I radiographique isolé et asymptomatique

- l'obtention d'une histologie n'est pas indispensable
- une surveillance régulière est nécessaire pour s'assurer de l'évolution favorable

IV.2. Principaux diagnostics différentiels

Ils varient en fonction de la présentation de la maladie et des localisations.

IV.2.1. Autres granulomatoses

De nombreuses autres pathologies, présentées dans le tableau 4, s'accompagnent d'une réaction granulomateuse tuberculoïde et doivent être exclues avant de conclure à une sarcoïdose.

Tableau 4. Autres causes de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires

-
- Infections: tuberculose, mycobactéries non-tuberculeuses, brucellose, fièvre Q, syphilis, mycoses (histoplasmosse, cryptococose, coccidioïdomycose...)
 - Granulomatose sarcoid-like induite par certains médicaments ou lors de la reconstitution immunitaire chez un patient infecté par le VIH
 - Maladies inflammatoires et auto-immunes: colites inflammatoires (Crohn++), maladie de Wegener, cirrhose biliaire primitive, maladie de Whipple
 - Réactions granulomateuses péri-tumorales: lymphomes, chorion de certains carcinomes
 - Maladies par exposition particulière: béryllose, talcose, silicose
 - Déficits immunitaires communs variables (hypogammaglobulinémie)
 - (Pneumopathies d'hypersensibilité).
-

Il faudra avant tout éliminer

- une tuberculose par
 - par une analyse clinique rigoureuse

- la multiplication des recherches de bacilles acido-alcoolo résistants et l’aspect histopathologique, les granulomes de la sarcoïdose ne s’accompagnant pas de nécrose caséuse.
- Des granulomatoses pseudo-sarcoïdiennes s’observent
 - sous certains traitements (notamment interféron alpha dans l’hépatite C, anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde)
 - après injection intra-vésicale de BCG
 - ou lors de la reconstitution immunitaire induite par un traitement anti-rétroviral chez un patient infecté par le VIH.

IV.2.2. Atteinte médiastino-pulmonaire

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec

- la tuberculose
- certaines hémopathies lymphoïdes (lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens)
- les métastases de carcinomes (testiculaires notamment à cet âge)
- la beryllose pulmonaire chronique ou la silicose.

Plus rarement, en l’absence d’atteinte ganglionnaire on peut discuter une pneumopathie d’hypersensibilité ou un autre type de pneumopathie infiltrante diffuse idiopathique, dont les aspects scannographiques sont néanmoins différents.

IV.2.3. Atteintes extra-thoraciques

Les diagnostics à discuter varient selon l’organe concerné :

- sclérose en plaques par exemple pour les atteintes neurologiques centrales
- différentes étiologies de granulomes hépatiques....

V. MODALITES EVOLUTIVES ET COMPLICATIONS DE LA SARCOÏDOSE

V.1. Formes récentes – formes chroniques

L’évolution spontanée de la sarcoïdose est hétérogène.

Les formes récentes évoluant depuis moins de 2 ans.

- évoluent favorablement sans traitement en moins de 2 ans le plus souvent.
 - le syndrome de Löfgren est une forme aiguë de sarcoïdose qui régresse dans la grande majorité des cas dans les 12 à 24 mois après le début des symptômes.
 - d’autres formes incomplètes s’y apparentent (polyarthrites aiguës fébriles, adénopathies hilaires et médiastinales isolées).

Les formes chroniques, évoluant depuis plus de 2 ans

- la régression spontanée est moins probable
- un suivi trimestriel ou semestriel est nécessaire
- l’objectif est de détecter précocement les localisations qui peuvent menacer le pronostic vital (atteinte cardiaque, du système nerveux central...) ou fonctionnel (atteinte respiratoire fibrosante, du segment postérieur de l’oeil, ...).

V.2. Risques évolutifs

V.2.1. Atteinte pulmonaire

Le principal risque évolutif est l’évolution vers des lésions fibrosantes :

- développement d'une insuffisance respiratoire chronique avec éventuellement une hypertension pulmonaire (HTP) et une insuffisance cardiaque droite
- survenue possible d'un pneumothorax
- une altération importante et non réversible de la fonction respiratoire et/ou la présence d'une HTP sont des éléments de mauvais pronostic.

En cas de cavités pulmonaires dans les zones de fibrose

- risque significatif de colonisation et d'infection à pyogènes
- risque de colonisation aspergillaire
- la survenue d'un aspergillome pulmonaire au cours d'une sarcoïdose de stade IV constitue un tournant évolutif et expose le patient au risque d'hémoptysie, parfois sévère.

V.2.2. Atteintes extra-thoraciques

Certaines peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel d'une organe voire le pronostic vital, si elles sont méconnues ou non traitées.

Par exemple

- une atteinte oculaire peut se compliquer d'une diminution importante et irréversible de l'acuité visuelle (voire de cécité)
- une atteinte cardiaque ou neurologique peut engager le pronostic vital.

certaines localisations sont source de morbidité importante (ex: atteinte hépatique, atteinte cutanée du visage).

V.2.3. Pronostic

La fibrose et ses conséquences (insuffisance respiratoire sévère, hémoptysie foudroyante sur aspergillome) sont la principale cause de mortalité par sarcoïdose en occident

Environ 1 à 5% des patients décèdent de leur maladie, mais globalement l'espérance de vie des patients atteints de sarcoïdose est similaire à celle des sujets du même âge.

Les principaux facteurs pronostiques sont résumés dans le tableau

Sarcoïdose : critères pronostiques.

	<i>Défavorables</i>	<i>Favorables</i>
Majeurs	début après 40 ans chronicité Stades 3/4 radiographiques syndrome obstructif localisations extraréspiratoires graves	érythème noueux début récent stade 1 asymptomatique
Mineurs	origine africaine noire ou antillaise dissémination progression rapide antécédent familial de sarcoïdose grave	antécédent familial de sarcoïdose favorable

VI. PRINCIPALES INDICATIONS DE LA CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE

VI.1. Principes

Vise à inhiber la réaction granulomateuse afin d'empêcher ou de réduire l'altération fonctionnelle des organes atteints et de prévenir le développement de la fibrose.

Il s'agit d'un traitement purement suspensif et des rechutes sont fréquentes lors de la diminution des doses, et surtout après l'arrêt du traitement.

VI.2. Modalités

Elle est en règle prolongée sur 12 mois ou plus

En dehors de cas particuliers, des doses modérées de prednisone orale (0,5 mg/kg) sont habituellement suffisantes lors de l'initiation du traitement

Il faut associer les mesures préventives usuelles (limitation des apports sodés, etc...) mais l'apport de calcium et de vitamine D doit être évité afin de limiter le risque d'hypercalcémie

VI.3. Indications

La grande majorité des patients a une évolution spontanément favorable et ne relève pas d'un traitement systémique.

La corticothérapie orale représente le traitement de 1ère ligne des patients qui nécessitent un traitement général.

L'indication du traitement corticoïde tient compte

- de l'ancienneté de la maladie
- de l'importance du retentissement de l'atteinte pulmonaire (CPT, CVF et DLCO)
- du risque fonctionnel ou vital de certaines localisations extra-thoraciques.
- et nécessite l'avis d'un spécialiste dans la plupart des cas

On peut retenir comme indications essentielles :

- une altération importante de la fonction respiratoire (trouble ventilatoire restrictif important, CPT<65% et/ou obstructif) et/ou DLCO < 60%
- L'apparition de symptômes respiratoires ou l'aggravation du retentissement fonctionnel lors de la surveillance
- une atteinte du segment postérieur de l'œil (uvéite postérieure, atteinte rétinienne...)
- une atteinte cardiaque à expression clinique (anomalie ECG, insuffisance cardiaque)
- une atteinte neurologique centrale
- une atteinte hépatique avec cholestase chronique
- une hypercalcémie franche
- une splénomégalie avec retentissement hématologique
- une atteinte rénale spécifique.

Dans formes chroniques et les rechutes, le bilan pré thérapeutique est essentiel pour faire la différence entre les lésions actives (granulomateuses) et les lésions séquellaires (fibrose)

En cas d'échec de la corticothérapie on peut avoir recours à différents traitements immuno-suppresseurs

- Methotrexate
- Azathioprine
- anti-TNF α