

Sarcoïdose : nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une «vieille» maladie

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 1026-38

**J.-P. Zuber
 F. Spertini
 A. Leimgruber
 P.-A. Bart**

**Drs Pierre-Alexandre Bart,
 Jean-Philippe Zuber,
 Annette Leimgruber et
 Pr François Spertini**
 Service d'immunologie et d'allergie
 Département de médecine
 BH 18/709
 CHUV, 1011 Lausanne
 jean-philippe.zuber@chuv.hospvd.ch
 pierre-alexandre.bart@hospvd.ch

Sarcoidosis: new therapeutic and pathogenic aspects for an "old" disease

Sarcoidosis is a multisystemic disorder of unknown etiology characterized by non-caseating epithelioid granuloma. Clinical features are protean and the lack of a specific diagnostic test can make diagnosis difficult. The cause of this disease is still unknown but the diverse manifestations of this disorder help fuel the prevailing hypothesis that sarcoidosis has more than one cause each of which may promote a different pattern of illness. Recent progress, especially in immunology and molecular biology, has advanced our understanding of the pathogenesis of the disease and improved our ability to diagnose and treat this complex condition. This article gives an overview about current concepts in sarcoidosis and focus on immunopathogenic and therapeutic aspects.

La sarcoïdose est une affection multisystémique d'étiologie indéterminée caractérisée par la présence de granulomes épithélioïdes non caséux. Ses manifestations cliniques sont protéiformes et l'absence de test diagnostique spécifique peut rendre le diagnostic difficile. La cause de cette affection est toujours inconnue, mais les diverses manifestations de cette maladie donnent des arguments à l'hypothèse prévalente que l'étiologie de la sarcoïdose est multifactorielle. Des progrès récents, en particulier en immunologie et en biologie moléculaire, ont fait avancer notre compréhension de la pathogenèse de la sarcoïdose et ont amélioré notre capacité de diagnostiquer et de traiter cette affection complexe. Cet article fait le point sur la sarcoïdose en mettant l'accent sur les aspects immunopathogéniques et thérapeutiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la sarcoïdose en Europe est estimée à environ 10-20/100 000 habitants. L'incidence varie avant tout selon l'âge et l'origine ethnique, à un moindre degré selon le sexe et probablement aussi selon l'origine géographique.¹ L'incidence maximale s'observe entre 20 et 40 ans. La sarcoïdose est 3-4 fois plus fréquente chez les Noirs que chez les Blancs.² Cette prépondérance ethnique est compatible avec l'hypothèse d'une prédisposition génétique. L'incidence est légèrement plus élevée pour les femmes que pour les hommes. En Europe, la sarcoïdose est plus fréquente au nord qu'au sud.

HISTOPATHOLOGIE

La lésion de base de la sarcoïdose est constituée par des granulomes à cellules épithélioïdes non caséux. Ils sont composés d'une couronne lymphocytaire entourant un follicule central constitué essentiellement de cellules épithélioïdes associées à des cellules géantes et quelques lymphocytes. Les cellules épithélioïdes tirent leur nom d'une ressemblance avec les cellules épithéliales, mais il a été clairement établi qu'elles ont une forme particulière de macrophages activés. Les cellules géantes multinucléées sont issues de la fusion de cellules épithélioïdes. Les cellules de l'inflammation aiguë (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) sont habituellement absentes. La nécrose caséuse, contrairement aux granulomes tuberculeux, est typiquement absente. La zone périphérique est composée essentiellement de lymphocytes. La majorité des lymphocytes situés dans la partie centrale des granulomes sont des lymphocytes CD4 mais la périphérie des granulomes est composée de lymphocytes CD4 et de lymphocytes CD8.³

PATHOGENÈSE

Plus de cent ans après la première description clinique de la sarcoïdose, nous ne connaissons toujours pas la pathogenèse exacte de cette affection. De multiples causes ont été proposées. La théorie actuelle suggère que la sarcoïdose se développe chez des individus génétiquement prédisposés exposés à un ou plusieurs antigènes non identifiés qui vont promouvoir une réponse inflamma-



toire et immunitaire cellulaire exagérée aboutissant à la formation de granulomes.⁴

Agents infectieux

De nombreux microorganismes, le plus fréquemment les mycobactéries, mais aussi des virus (HHV, EBV, rétrovirus) et des bactéries (*Propionibacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia pneumoniae*, *Nocardia*, *Borrelia burgdorferi*), ont été considérés comme agents étiologiques possibles de la sarcoïdose. Toutefois, malgré l'utilisation de nouvelles techniques de biologie moléculaire, aucune preuve n'a été établie pour ces différents agents infectieux.⁵

Facteurs génétiques

La survenue occasionnelle d'une sarcoïdose chez plus d'un membre d'une famille suggère la possibilité d'une contribution génétique. Une étude portant sur 706 patients et près de 27 000 proches (2^e et 3^e degrés) a confirmé que les parents de 1^{er} degré sont à risque augmenté de développer une sarcoïdose.⁶ Les manifestations cliniques variées de la sarcoïdose ont été associées à des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Toutefois, le profil d'expression dépend de la composition ethnique de la population étudiée, et les associations sont relativement faibles.

Facteurs environnementaux

Plusieurs études ont suggéré la possibilité que des facteurs environnementaux interviennent dans la pathogène-

se de la sarcoïdose. Une étude cas-témoin récente⁷ a montré une association positive entre la survenue d'une sarcoïdose, certaines professions (agriculteurs) et certaines expositions professionnelles (exposition à des insecticides et à des moisissures).

Aspects immunologiques (figure 1)

La lésion pulmonaire initiale consiste en une alvéolite lymphocytaire, suivie par le développement de granulomes non caséeux. La majorité des lymphocytes à l'intérieur des granulomes est composée de lymphocytes T CD4+ qui ont la capacité de sécréter spontanément de l'IL-2, de l'IFN γ et d'autres cytokines caractéristiques d'une réponse Th1.⁴ Les lymphocytes T CD4+ sont donc probablement importants pour initier et perpétuer le processus pathologique.

Différentes cytokines apparaissent importantes dans la pathogenèse des granulomes et du développement subséquent de la fibrose. L'IL-2 est produite par des lymphocytes CD4 de type Th1 et est importante pour l'expansion de la population lymphocytaire activée.³ On a pu démontrer que l'inflammation dans la sarcoïdose est caractérisée par l'afflux de lymphocytes T activés sécrétant de l'IL-2. D'autre part, la production d'IL-12 est augmentée de façon marquée dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les ganglions lymphatiques.⁸ La production non contrôlée d'IL-12 par les macrophages alvéolaires de certains patients pourrait être une caractéristique de la sar-

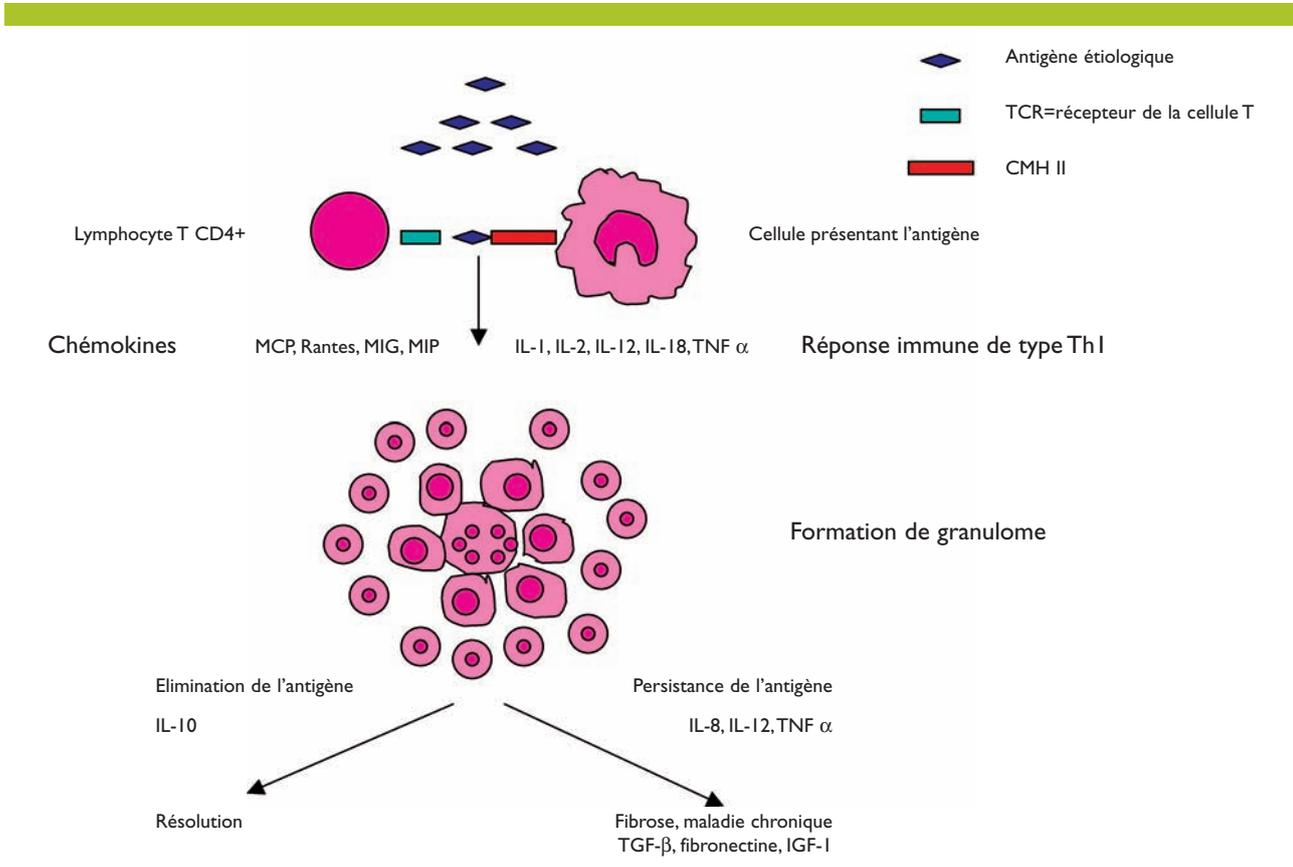


Figure 1. Modèle hypothétique de l'immunopathogenèse de la sarcoïdose
Adapté et modifié d'après Moller DR. Sarcoidosis. In: Rich ed. Clinical Immunology, 85.1-85.12.



coïdose chronique. Une autre cytokine jouant probablement un rôle dans la formation des granulomes est l'IL-18.⁹ En outre, plusieurs groupes ont montré que les macrophages alvéolaires recueillis par LBA sécrètent de grandes quantités de TNF α .¹⁰ Certains auteurs ont noté qu'une synthèse et une sécrétion accrues de TNF α par les macrophages alvéolaires sont prédictives d'une maladie persistante.¹¹ Enfin, une étude récente a montré que la production non seulement de TNF α mais également de récepteurs solubles au TNF α (libérés à partir de la surface cellulaire) était augmentée.¹²

Plusieurs chémokines, incluant MCP-1, RANTES, MIP-1, MIG, IL-8 et l'ostéopontine sont produites dans les poumons de patients atteints de sarcoïdose. Ces chémokines contribuent probablement au recrutement des lymphocytes T, des monocytes et des granulocytes vers les sites inflammatoires de la sarcoïdose.

Chez plus de 60% des patients avec sarcoïdose, la réponse granulomateuse se résout en deux à cinq ans. Cette résolution est habituellement associée à un afflux de lymphocytes T CD8+ et à une production d'IL-10 permettant de maîtriser l'activité inflammatoire.¹³ Les cytokines associées à une maladie chronique, quant à elles, incluent l'IL-8, l'IL-12 et le TNF α .¹⁴

La raison du développement à partir de granulomes d'une fibrose pulmonaire chez certains patients (5-10% des patients avec une sarcoïdose pulmonaire) n'est pas connue. Il est probable que des cytokines « profibrotiques » telles que TGF- β , IGF-1 et fibronectine, exprimées dans les poumons de patients avec sarcoïdose pulmonaire, contribuent à cette issue fibrotique.¹⁵

CLINIQUE

Symptômes constitutionnels non spécifiques

Des symptômes constitutionnels non spécifiques tels que la fièvre, la fatigue, des sudations nocturnes et une perte pondérale peuvent survenir chez environ un tiers des patients avec une sarcoïdose.

Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires sont observées dans 80-90% des cas de sarcoïdose. Les symptômes les plus fréquents sont une toux non productive, une dyspnée et des douleurs thoraciques non spécifiques. Typiquement, on note peu de signes physiques dans la sarcoïdose pulmonaire (râles crépitants fins que chez 15% des patients, en général absence d'hippocratisme digital) ce qui l'oppose à la fibrose pulmonaire primitive.

La radiographie thoracique montre des adénopathies et/ou une atteinte pulmonaire dans 80-90% des cas. Par convention internationale, l'aspect de la radiographie thoracique est divisé en cinq stades (tableau 1). Cette classification est justifiée par son intérêt pronostique, les probabilités de résolution spontanée décroissant de 60-80% en cas de stade I, à 50-60% en cas de stade II et à < 30% en cas de stade III.¹⁶

Le CT-scan thoracique est plus sensible que la radiographie thoracique dans la détection des lésions minimales pulmonaires, bronchiques et ganglionnaires. Les lésions

Tableau 1. Classification de la sarcoïdose pulmonaire à la radiographie thoracique

Stade	Aspect radiologique	Fréquence
0	Radiographie thoracique normale	5-10%
I	Adénopathies hilaires bilatérales	50%
II	Adénopathies hilaires bilatérales et infiltrat interstitiel	25%
III	Infiltrat interstitiel seul (sans fibrose pulmonaire)	15%
IV	Fibrose pulmonaire	5-10%

les plus fréquentes et les plus évocatrices sont les micronodules diffus, et les épaississements péri-bronchovasculaires. On peut aussi observer des images de condensation alvéolaire ou en verre dépoli. A un stade avancé, on peut observer des signes de fibrose.

Le LBA montre typiquement une hypercellularité modérée (< 500 000 cellules/ml) avec une lymphocytose (pourcentage de lymphocytes inférieur à 50%) et une augmentation du rapport CD4/CD8.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire n'a rien de spécifique en cas de sarcoïdose. Les volumes pulmonaires peuvent être diminués à tous les stades. La capacité de transfert du CO est abaissée chez deux tiers des patients, y compris en l'absence d'anomalie pulmonaire radiologique (stades 0 et I).

Atteinte cutanée

Une atteinte cutanée est observée dans environ 25% des cas.¹⁶ Cliniquement, on distingue des lésions cutanées non spécifiques, telles que l'érythème noueux (caractérisé histologiquement par une panniculite septale), et les lésions cutanées spécifiques (à l'histologie, présence de granulomes à cellules épithélioïdes). L'érythème noueux n'est pas spécifique de cette affection, mais peut répondre à des étiologies très diverses. L'association d'un érythème noueux, d'adénopathies hilaires bilatérales et de polyarthralgies (souvent associés à de la fièvre) réalise le syndrome de Löfgren. L'érythème noueux est associé à une sarcoïdose subaiguë, transitoire, qui évolue souvent spontanément de façon favorable.

Les lésions cutanées spécifiques sont très polymorphes dans leur présentation clinique. Il peut s'agir de papules, de plaques et de nodules, souvent rouge-rosé ou livides, de taille variable, apparaissant typiquement jaunâtres à la vitropression. Le *lupus pernio* est une forme particulière de sarcoïdose cutanée caractérisée par des placards infiltrés de coloration pourpre, localisés en général au visage.

Atteinte ophtalmologique

Une atteinte oculaire est observée chez environ 25% des patients atteints de sarcoïdose.¹⁶ Toutes les structures oculaires peuvent être lésées (conjonctive, paupières, voies visuelles avec atteinte du nerf optique, du chiasma et des voies optiques), mais l'expression clinique la plus fréquente



te est l'uvéite antérieure et/ou postérieure, parfois asymptomatique. Cette uvéite peut s'intégrer dans le syndrome de Heerfordt (uvéite antérieure, hypertrophie parotidienne bilatérale, fièvre et paralysie faciale périphérique).

Atteinte neuromusculaire

Les localisations neurologiques, qui s'observent cliniquement dans 5-16% des cas, parfois multiples, touchent par ordre décroissant de fréquence les méninges, le SNC, les nerfs crâniens, les nerfs rachidiens et les muscles. L'atteinte méningée se caractérise par une méningite chronique non infectieuse. Dans certains cas, des biopsies méningées peuvent être nécessaires pour poser le diagnostic. Les principales manifestations cliniques d'une atteinte du SNC sont l'hydrocéphalie, les crises épileptiques et les troubles psychiques. Les manifestations neuroendocriniennes (diabète insipide, insuffisance hypophysaire) sont également classiques, secondaires à une infiltration de l'hypothalamus et de l'hypophyse. L'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens (la plus classique est la paralysie du nerf facial) s'associe en général à d'autres signes neurologiques. Tous les types de neuropathies périphériques ont été rapportés (neuropathies sensitivomotrices symétriques, multinévrites, mononévrites). Une atteinte musculaire symptomatique est rare cliniquement (<1%), alors qu'elle est identifiée histologiquement dans plus de 25% des cas de sarcoïdose.

Atteinte cardiaque

La sarcoïdose cardiaque est cliniquement apparente dans environ 5% des cas, mais est présente à l'autopsie chez environ 25% des patients. Les manifestations cliniques incluent lipothymies et syncopes (par bloc atrio-ventriculaire, trouble du rythme ventriculaire ou supraventriculaire), la mort subite et l'insuffisance cardiaque (le plus souvent dans le cadre d'une cardiomyopathie). L'atteinte cardiaque est responsable de 50% des décès chez les patients atteints de sarcoïdose. L'infiltration granulomateuse prédomine au niveau du septum interventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche. L'ECG reste l'examen-clé, qui doit être pratiqué lors du bilan initial et du suivi de toute sarcoïdose. Des anomalies électriques sont présentes dans près de 50% des cas de sarcoïdose cardiaque. Les signes les plus fréquents d'une atteinte cardiaque à l'échocardiographie sont les anomalies septales (épaississement, dyskinesie, présence d'échos brillants hétérogènes), un épaississement global des parois ventriculaires (avec diminution de la fraction d'éjection) et une dilatation ventriculaire. Seules les biopsies endomyocardiques permettent de confirmer formellement le diagnostic de sarcoïdose cardiaque. Néanmoins, de faux négatifs sont possibles du fait de la disposition en mosaïque des lésions et de leur localisation ventriculaire gauche septale basse.

Localisations ganglionnaires

Environ un tiers des patients ont des adénopathies périphériques palpables, en général facilement accessibles à la biopsie. En dehors des chaînes médiastinales, des ADP profondes (en particulier chaînes intra- et rétro-péritonéales) peuvent s'observer, rendant le diagnostic différentiel difficile, en particulier avec un lymphome.

Atteinte hépatosplénique

Bien qu'une infiltration granulomateuse hépatique soit retrouvée dans 60-80% des cas, une hépatosplénomégalie, généralement asymptomatique, est rare. Une atteinte biologique, le plus souvent cholestatique, est notée dans 15-30% des cas. L'atteinte hépatique est rarement à l'origine d'un ictère, d'une cirrhose, voire d'une hypertension portale. Une splénomégalie est notée dans 10% des cas et peut être à l'origine d'un hypersplénisme.

Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont très fréquentes (25-39% des cas) et souvent inaugurales. Les arthralgies et les arthrites s'intègrent le plus souvent dans le cadre du syndrome de Löfgren. La biopsie synoviale peut révéler une hyperplasie non spécifique du tissu synovial ou la présence de lésions granulomateuses.

Atteinte des glandes exocrines

L'infiltration des glandes exocrines (glandes parotides, lacrymales et labiales accessoires) est fréquente, alors que les manifestations cliniques (parotidite uni ou bilatérale avec des glandes parotides tuméfiées et douloureuses) ne sont signalées que chez 6% des patients.

Atteinte rénale

L'atteinte rénale avec insuffisance rénale est observée dans <1% des cas. Les reins peuvent présenter soit une atteinte spécifique (néphropathie interstitielle granulomateuse), soit une atteinte liée à une hypercalciurie/hypercalcémie. En effet, il peut y avoir dans la sarcoïdose une sécrétion inappropriée de calcitriol avec freination de la PTH se manifestant le plus fréquemment par une hypercalciurie et plus rarement par une hypercalcémie. L'hypercalciurie et l'hypercalcémie sont la conséquence d'une production anormale de calcitriol dans les sites actifs de la maladie via une sécrétion non freinable de 1-alpha-hydroxylase par des macrophages activés. Cliniquement, cela peut aboutir à une lithiase rénale calcique et une néphrocalcinose.

Autres localisations

Une atteinte ORL (laryngée et nasale essentiellement) survient dans 1-3% des cas. Les manifestations digestives sont signalées cliniquement dans <1% des cas. Le tractus digestif peut être lésé à tous les niveaux, mais avec une très nette prédominance de l'atteinte gastrique. D'autres localisations (osseuse, génito-urinaire, endocrinienne) ont été décrites mais sont cliniquement rares.

Signes biologiques

Dans la sarcoïdose, il existe de nombreuses anomalies biologiques qui sont tout à fait non spécifiques et qui de ce fait n'ont que peu d'intérêt diagnostique. La VS est le plus souvent normale ou peu augmentée sauf en cas d'érythème noueux ou de polyarthrite. Au niveau de la formule sanguine complète, l'anomalie la plus fréquente est une lymphopénie. Une neutropénie et une thrombopénie (secondaires ou non à une splénomégalie) sont possibles. Il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 30-80% des cas. La présence d'autoanticorps (FR, ANA, ANCA) peut être retrouvée chez



certain patients. Certains signes biologiques orientent vers de possibles localisations viscérales (cholestase et/ou plus rarement élévation des transaminases en cas d'atteinte hépatique, augmentation de la créatinine en cas d'atteinte rénale).

Le test de Mantoux est soit négatif, soit atténué dans 55-85% des cas. Il n'est véritablement utile que si un test de Mantoux a été antérieurement notifié comme positif (soit vaccination par BCG, soit exposition antérieure). Lorsqu'on ne dispose pas de données antérieures, la négativité du Mantoux permet uniquement de rendre moins probable une tuberculose, diagnostic différentiel principal.

Le test de Kveim, basé sur l'injection de broyat de tissu lymphoïde sarcoïdien humain, a été abandonné (difficultés d'obtenir du matériel standardisé, risque de transmettre des maladies infectieuses, en particulier virales).

Dans 30-60% des cas, il y a une sécrétion inappropriée de calcitriol se manifestant le plus fréquemment par une hypercalcémie et plus rarement par une hypercalcémie modérément élevée.

Le taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est élevé dans 60% des cas de sarcoïdose (tous cas confondus), mais il n'est augmenté que dans 27% des formes extrathoraciques exclusives. Cette élévation est liée à une production anormale d'ECA par les macrophages activés et les cellules épithélioïdes dans les granulomes. L'ECA est d'autant plus élevée que la sarcoïdose est disséminée. Seule une élévation franche est évocatrice. L'ECA initiale n'a aucune valeur pronostique mais, lorsqu'elle est augmentée, suit l'évolution de la maladie et est donc utile en pratique pour suivre la réponse thérapeutique. La spécificité de l'ECA est mauvaise. D'autres granulomatoses (béryllose, tuberculose, mycobactérioses atypiques) ou affections proches par leur présentation (silicose, asbestose) de même que d'autres affections (hyperthyroïdie, cirrhose hépatique, insuffisance rénale, diabète, lèpre, maladie de Gaucher) peuvent également présenter une ECA élevée.

Le lysozyme est une enzyme provenant de l'activation de la lignée monocyttaire et granulocytaire. Dans la sarcoïdose, le taux du lysozyme sérique est élevé chez environ 80% des patients.¹⁷ Ce dosage a donc une meilleure sensibilité que celui de l'ECA. Toutefois, en raison d'une mauvaise spécificité, son apport diagnostique est limité. En effet, on peut trouver une augmentation du lysozyme dans de multiples pathologies, incluant tuberculose, silicose, asbestose, béryllose, leucémies monocytaires et myélomonocytaires, insuffisance rénale chronique.

La scintigraphie au Gallium-67 a été proposée comme outil diagnostique pour la sarcoïdose. En effet, le Gallium-67 s'accumule dans les cellules inflammatoires (en particulier les macrophages, mais de façon peu importante dans les neutrophiles). Toutefois, au vu d'un manque de spécificité, de sensibilité et de difficultés d'interprétation, cet examen n'est pas recommandé dans l'évaluation de routine d'un patient suspect de sarcoïdose.

DIAGNOSTIC

Critères diagnostiques

L'expression clinique et radiologique de la sarcoïdose est très variable (voir paragraphes précédents) en fonction

de sa dissémination, de l'atteinte viscérale prédominante, de son activité et de son stade évolutif. De plus, comme nous l'avons cité, aucun test biologique n'est spécifique. Ainsi, le diagnostic repose sur la conjonction de trois critères (figure 2) :

- un tableau évocateur ou compatible sur les plans clinique, radiologique, biologique (Mantoux, ECA, métabolisme calcique, cytologie du LBA) et évolutif ;
- la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse au niveau d'une ou plusieurs localisations significatives ;
- l'exclusion de toute autre maladie granulomateuse.

Les examens décrits dans le **tableau 2** sont recommandés pour l'évaluation initiale d'un patient avec une sarcoïdose.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la sarcoïdose est très large et dépend avant tout de sa présentation clinique. Nous nous limiterons ici aux autres maladies granulomateuses à éliminer. En présence d'une histologie montrant des granulomes, le diagnostic différentiel des maladies granulomateuses, résumé dans le **tableau 3**, doit être évoqué. Signalons qu'en Europe, les principaux diagnostics à évo-

Tableau 2. Examens recommandés pour l'évaluation initiale d'un patient avec une sarcoïdose

- FSC, VS
- Dosage tests hépatiques et créatinine
- Dosage calcium
- Radiographie du thorax
- ECG
- Test de Mantoux
- Fonctions pulmonaires
- Examen ophtalmologique (afin d'exclure une uvéite subclinique)
- Dosage enzyme de conversion de l'angiotensine

quer devant une granulomatose systémique sont la tuberculose et la sarcoïdose.

TRAITEMENT (tableau 4)

Les corticoïdes restent la base du traitement de la sarcoïdose pulmonaire sévère ou progressive, ainsi que de la sarcoïdose extrapulmonaire. Les corticostéroïdes diminuent rapidement les symptômes et rétablissent la fonction d'organe chez plus de 90% des patients avec une atteinte symptomatique. Toutefois, il persiste une controverse concernant leur efficacité à améliorer le pronostic de la sarcoïdose au long cours.¹⁸ D'une façon générale, il faut traiter les patients symptomatiques d'une part et de l'autre ceux présentant certaines atteintes potentiellement dangereuses (atteintes neurologique, cardiaque, oculaire, respiratoire sévère, hypercalcémie).¹⁴ En ce qui concerne les patients peu symptomatiques, une période d'observation est souvent indiquée, afin d'évaluer la survenue d'une éventuelle rémission spontanée.

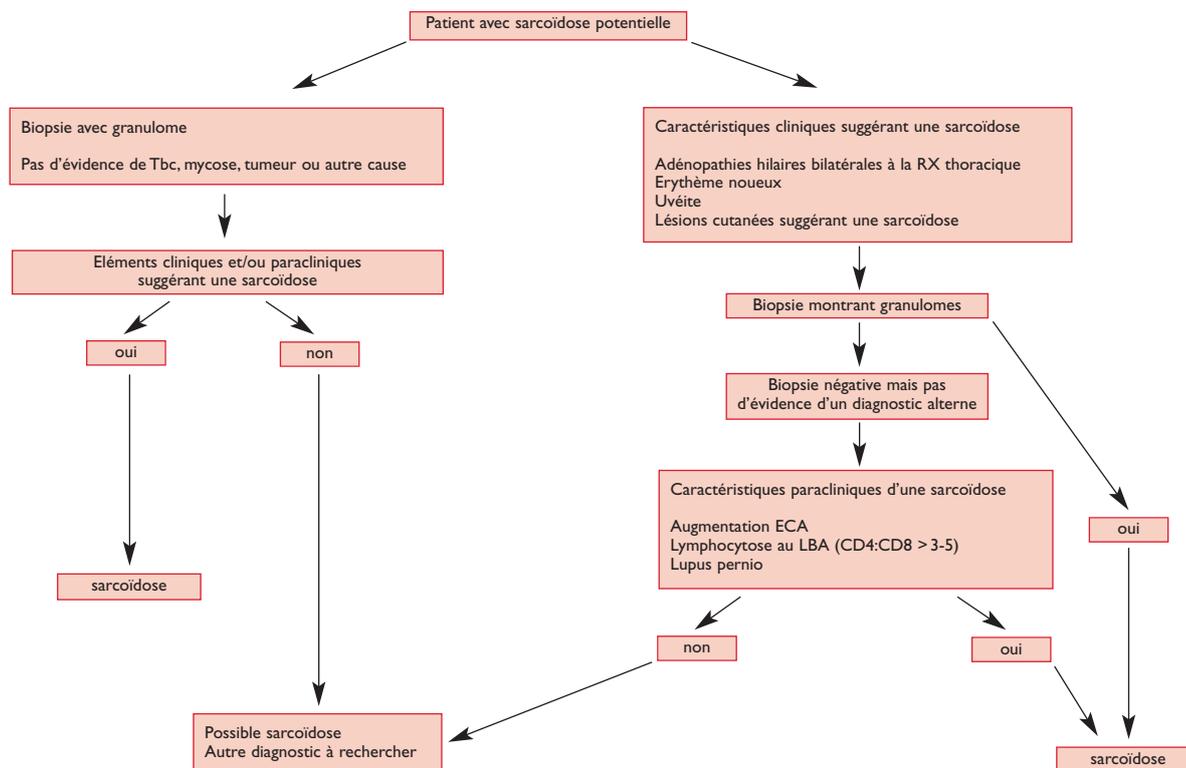


Figure 2. Approche d'un patient suspect de sarcoidose

Tiré et adapté de Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet 2003;361:1111-8.

Les doses optimales et la durée du traitement corticoïde n'ont pas été établies par des études cliniques rigoureuses. L'expérience clinique montre que le traitement initial ne requiert en général pas plus de 30-40 mg de prednisone par jour pendant 2-4 semaines, suivi d'un sevrage progressif de la prednisone sur plusieurs mois, afin d'atteindre une dose de maintien de 5-15 mg/j. Le traitement devrait être poursuivi en général pour un minimum de 8-12 mois, car un sevrage trop rapide peut aboutir fréquemment à une rechute. Des essais visant à diminuer les stéroïdes sont appropriés dans les premières années de traitement, mais les patients avec des rechutes répétées requièrent en général un traitement à long terme associant un autre traitement immunosuppresseur, à but d'épargne cortisonique.

SITUATIONS SPÉCIFIQUES

Sarcoïdose pulmonaire

Les patients asymptomatiques avec une sarcoïdose pulmonaire de stade I n'ont pas d'indication à un traitement corticoïde. En effet, ces patients ont un taux élevé de rémission spontanée. Les indications formelles à un traitement corticoïde systémique dans la sarcoïdose pulmonaire sont les patients avec symptômes pulmonaires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques) allant s'aggravant, les stades II et III avec retentissement fonctionnel marqué (CPT < 65%, DLCO < 60%), le stade IV, et l'atteinte marquée des voies aériennes, soit directe (granulomatose bron-

chique avec trouble ventilatoire obstructif et/ou sténoses localisées de l'arbre trachéo-bronchique), soit indirecte (compression bronchique par des adénopathies). Par contre, le traitement des patients asymptomatiques avec stades II et III, sans répercussion fonctionnelle, ou avec répercussions fonctionnelles peu marquées, reste discuté. L'attitude classique est de suivre ces patients de façon régulière afin de démontrer une progression de la maladie (caractérisée par une atteinte de la fonction pulmonaire ou des échanges gazeux) avant d'instaurer un traitement. Cette attitude repose sur le fait qu'environ 50% des patients avec un stade II vont avoir une résolution radiologique à 36 mois. En ce qui concerne le stade III, seuls 33% des patients auront une résolution radiologique à cinq ans; ainsi la majorité des patients devra avoir recours à un traitement. Toutefois, une étude récente a montré que le traitement précoce de patients avec des stades II et III, même en l'absence d'atteinte fonctionnelle, améliorerait le pronostic fonctionnel pulmonaire à cinq ans,¹⁹ montrant ainsi qu'un traitement systématique des stades II et III pouvait être bénéfique à long terme.

Les corticoïdes inhalés peuvent être utiles pour réduire les symptômes de la sarcoïdose endobronchique comme la toux ou l'hyperréactivité bronchique, mais on n'a pas pu prouver une épargne de stéroïdes systémiques.^{20,21}

L'utilisation du méthotrexate dans la sarcoïdose est rapportée dans plusieurs études.^{22,23} Les résultats d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation du méthotrexate dans la sarcoïdose aiguë montrent que



Tableau 3. Classification et causes des maladies granulomateuses

Adapté de Newman LS, Rose CS, Maier LA. N Engl J Med 1997;336:1224-34.

Cause	Exemples de maladie	Critères utilisés pour la différenciation avec la sarcoïdose
Maladies infectieuses	Mycobactéries : Tbc, mycobactéries atypiques	Coloration de Ziehl, culture, PCR
	Mycoses : – Histoplasmose – Coccidiomycose	Anamnèse d'exposition, culture, présence d'antigène urinaire positif pour histoplasmose Anamnèse d'exposition, culture, sérologie, test cutané
	Bactéries : – Brucellose – <i>Chlamydia</i> – Tularémie	Anamnèse d'exposition, culture, sérologie Sérologie, culture Anamnèse d'exposition, analyse sérologique
	Spirochètes : Syphilis	VDRL, TPHA
	Parasites : – Leishmaniose – Toxoplasmose	Frottis, culture Sérologie, démonstration histologique de l'organisme
Causes professionnelles, environnementales et médicamenteuses Agents organiques ou inorganiques	Pneumopathies d'hypersensibilité par inhalation d'allergènes organiques et inorganiques (bactéries, mycoses, protéines animales, isocyanates)	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, précipitines
	Béryllose	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, test de prolifération lymphocytaire (sang et LBA)
	Affections granulomateuses liées à d'autres métaux : titane, aluminium, zirconium	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, recherche métaux dans les tissus
	Talc	Présence de particules biréfringentes et de granulomes hypocellulaires à corps étrangers
	Pneumopathies médicamenteuses : amiodarone, méthotrexate	Anamnèse d'utilisation de méthotrexate ou d'amiodarone
Néoplasies	Lymphome	Histologie
	Tumeurs solides avec granulomatose loco-régionale	Histologie, association spatiale de granulomes avec la tumeur à la biopsie
Maladies autoimmunes	Granulomatose de Wegener	Présence d'ANCA, mise en évidence de vasculite granulomateuse ou d'atteinte vasculaire à la biopsie
	Syndrome de Churg-Strauss	Eosinophilie sanguine, vasculite éosinophilique à la biopsie, présence d'ANCA (rare, mais possible)
	Cirrhose biliaire primitive	Anticorps anti-mitochondries, prédominance de l'atteinte biliaire
Autres	Sarcoïdose	
	Maladie de Crohn	Prédominance de l'atteinte digestive

ce médicament permet une épargne de stéroïdes significative quand il est utilisé durant au minimum 6 mois.²⁴

L'azathioprine a été nettement moins étudiée que le méthotrexate dans le traitement de la sarcoïdose ; néanmoins, elle peut être utile pour le traitement de la sarcoïdose corticorésistante et la sarcoïdose chronique, surtout dans un but d'épargne stéroïdienne. La réponse clinique à l'azathioprine comme agent de 2^e ligne est évaluée de façon très variable (entre 40-80%) en fonction des études.^{25,26}

Les antimalariques (chloroquine et hydroxychloroquine) ont des propriétés immunomodulatrices et ont été utilisés dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire. La chloro-

quine s'est montrée utile comme agent d'épargne stéroïdienne pour le traitement de la sarcoïdose pulmonaire chronique chez des patients recevant de hautes doses de corticostéroïdes (étude randomisée).²⁷

Sarcoïdose mucocutanée

Les antimalariques (chloroquine, hydroxychloroquine) ont surtout été utilisés comme traitement de 1^{ère} intention pour les atteintes mucocutanées (y compris *lupus pernio*) avec un taux de réponse de 40-50%. Le méthotrexate a été utilisé pour le traitement des atteintes cutanées sévères, avec un taux de succès de 30-50%. Des études



rétrospectives suggèrent une place pour le thalidomide dans le traitement de la sarcoïdose cutanée.²⁸

Sarcoïdose oculaire

L'uvéïte antérieure peut souvent être traitée de façon efficace avec des corticoïdes topiques. Des corticoïdes par voie systémique sont par contre nécessaires pour l'uvéïte postérieure, la chorioretinite et la névrite optique.

Sarcoïdose cardiaque

Outre le traitement spécifique (médicaments anti-arythmiques, traitement de l'insuffisance cardiaque, pacemaker, défibrillateur interne), un traitement corticoïde est toujours recommandé. Le traitement initial débute souvent avec de la prednisone 40-60 mg/j, suivi par un sevrage lent afin d'atteindre une dose de maintien de 10-20 mg/j. Le méthotrexate a été proposé comme alternati-

ve dans le traitement de la sarcoïdose cardiaque cortico-résistante.²⁹

Neurosarcoïdose

De hautes doses de corticoïdes per os (60-80 mg/j) ou un traitement par pulses intraveineux sont classiquement administrés lors d'atteintes du SNC. Un sevrage devrait être effectué sur plusieurs mois après une évidence de suppression de l'inflammation par des critères objectifs (par exemple IRM). A l'exception des neuropathies crâniennes, la neurosarcoïdose tend à être chronique et demande un traitement à long terme. Certains auteurs ont rapporté l'utilité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine pour le traitement de la neurosarcoïdose.³⁰ Le méthotrexate a été proposé comme alternative dans le traitement de la neurosarcoïdose cortico-résistante.²⁹

Tableau 4. Médicaments utilisés dans le traitement de la sarcoïdose

Adapté de : Baughman RP, et al. Sarcoidosis. Lancet 2003;361:1111-8.

Médicament	Dosage habituel	Effets indésirables fréquents	Commentaires
Corticostéroïdes (prednisone, prednisolone)	Initialement: 20-40 mg/j Maintien: 5-10 mg/j	Diabète, HTA, ostéoporose, insomnie, risque infectieux	Médicament le plus largement étudié pour le traitement de la sarcoïdose
Antimalariques: chloroquine hydroxychloroquine	Chloroquine: 1x500 mg/j Hydroxychloroquine: 200-400 mg/j	Nausées, toxicité oculaire	Utile pour le traitement de la sarcoïdose cutanée et de l'hypercalcémie
Méthotrexate	10-20 mg/sem. Dose ajustée en fonction de la toxicité	Nausées Neutropénie Hépatotoxicité Fibrose pulmonaire (rare)	Utile pour le traitement de la sarcoïdose chronique Peut mettre plusieurs mois pour devenir efficace
Azathioprine	50-150 mg/j Dose ajustée en fonction de la toxicité	Nausées Neutropénie	Pas aussi largement étudiée que le méthotrexate
Thalidomide	50-200 mg/j Dose ajustée en fonction de la toxicité	Somnolence Téatogénicité Constipation Neuropathie périphérique	Le plus utile pour le traitement de la sarcoïdose cutanée; moins efficace pour le traitement de la sarcoïdose pulmonaire
Cyclophosphamide	i.v.: 0,75 g/m ² Dose ajustée en fonction de la toxicité	Neutropénie Nausées Cystite hémorragique Carcinogénique	Traitement efficace, mais la toxicité limite son utilisation aux cas réfractaires
Ciclosporine	25-200 mg/j Dose ajustée en fonction de la toxicité	HTA Insuffisance rénale chronique Risque infectieux Carcinogénique	Efficacité très variable en fonction des études Pourrait être utile pour le traitement de la neurosarcoïdose
Infliximab	5 mg/kg i.v. à J0, puis J14, puis toutes les 4-8 sem.	Risque infectieux (surtout Tbc) Réaction allergique pendant l'administration Contre-indication: insuffisance cardiaque Possiblement carcinogénique	Peu étudié dans cette indication Peu d'information quant au dosage



AUTRES TRAITEMENTS

Le cyclophosphamide a eu des succès anecdotiques dans le traitement de la sarcoïdose corticorésistante, particulièrement la neurosarcoïdose.

Au vu de l'importance de l'IL-2 dans la pathogenèse de la sarcoïdose, on aurait pu s'attendre à un effet de la ciclosporine dans le traitement de la sarcoïdose. Toutefois, ce traitement n'a pu être associé à une amélioration clinique (excepté peut-être dans quelques cas de neurosarcoïdose sévère). Une étude randomisée n'a pu démontrer un effet d'épargne stéroïdienne de la ciclosporine dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire.³¹

Comme la pathogenèse de la sarcoïdose implique le TNF α , il y a de bons arguments que l'inhibition du TNF α soit utile dans le traitement de la sarcoïdose. Quatre agents bloquant le TNF α ont été utilisés dans le traitement de la sarcoïdose : l'infliximab, l'éta nercept, le thalidomide et la pentoxifylline. Le traitement le plus prometteur est l'infliximab (anticorps monoclonal dirigé contre le TNF α). Plusieurs études, pour la plupart des *case reports*, ont montré l'utilité et l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la sarcoïdose souvent réfractaire à d'autres traitements.^{32,33} La place exacte de ce médicament dans le traitement de la sarcoïdose devra être définie dans des études contrôlées et prospectives. Une étude randomisée prospective multicentrique utilisant l'infliximab dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire est d'ailleurs en cours (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00073437>).

Par contre, l'éta nercept (récepteur soluble du TNF α et TNF β) semble peu ou pas efficace pour le traitement de la sarcoïdose. Une étude portant sur le traitement de la sarcoïdose oculaire, le traitement avec éta nercept n'a pas amené de bénéfice significatif par rapport à un traitement par placebo.³⁴ De même, une étude de phase II concernant le traitement de patients avec sarcoïdose pulmonaire (stades II et III) par éta nercept a été interrompue en raison d'échecs fréquents de ce traitement.³⁵

Les mécanismes d'action du thalidomide sont proba-

blement divers, incluant un blocage de la libération de TNF α par les macrophages alvéolaires. Quelques études non contrôlées ou rétrospectives suggèrent que le thalidomide peut être bénéfique dans la sarcoïdose cutanée.^{28,36} Cependant, le thalidomide ne semble pas avoir d'effet clinique sur la sarcoïdose pulmonaire.³⁶

Enfin, la pentoxifylline agit en inhibant la production de TNF α par les macrophages alvéolaires.³⁷ Une étude non contrôlée a montré son efficacité chez certains patients présentant une sarcoïdose.³⁸ ■

Implications pratiques

- Il n'existe pas de test diagnostique spécifique pour la sarcoïdose et le diagnostic doit se poser en tenant compte de critères cliniques, biologiques, radiologiques et histopathologiques
- La sarcoïdose est un diagnostic d'exclusion auquel on ne peut conclure qu'après avoir éliminé d'autres diagnostics (en particulier d'autres granulomatoses)
- La nécessité de traiter un patient dépend de la présence ou non d'une atteinte symptomatique, des organes atteints, de l'importance de l'atteinte et de l'évolution clinique
- Les corticoïdes restent le traitement de choix de la sarcoïdose
- Le TNF α joue un rôle important dans la pathogenèse de la sarcoïdose et son inhibition par l'infliximab (anticorps monoclonal dirigé contre le TNF α) constitue un nouveau traitement prometteur, mais dont la place exacte dans l'arsenal thérapeutique du clinicien devra être mieux définie ces prochaines années, grâce à des études randomisées contrôlées

Bibliographie

- 1 Valeyre D, Soler P, Tazi A, et al. Sarcoïdose. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. Maladies et syndromes systémiques. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2000:701-23.
- 2 Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145:234-41.
- 3 Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenic insights into sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:71-6.
- 4 ** Hunninghake GW, Costabel U. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society, European Respiratory Society, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur Respir J* 1999;14:736-55.
- 5 Costabel U. Sarcoidosis: Clinical update. *Eur Respir J* 2001;18:56s-68s.
- 6 Rybicki BA, Iannuzzi M, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2085-91.
- 7 Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324-30.
- 8 Bergeron A, Bonay M, Kambouchner M, et al. Cytokine patterns in tuberculous and sarcoid granulomas: Correlations with histopathologic features of the granulomatous response. *J Immunol* 1997;159:3034-43.
- 9 Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. IL-12 and IL-18 are increased in pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 2001;166:642-9.
- 10 Bost TW, Riches DW, Schumacher B, et al. Alveolar macrophages from patients with beryllium disease and sarcoidosis express increased levels of mRNA for tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 but not interleukin-1 beta. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:506-13.
- 11 Baumer I, Zissel G, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Th1/Th2 cell distribution in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:171-7.
- 12 Dai H, Guzman J, Chen B, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors and tumor necrosis factor- α by alveolar macrophages in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis. *Chest* 2005;127:251-6.
- 13 Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156:4952-60.
- 14 ** Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111-8.
- 15 Moller DR. Sarcoidosis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder Jr HW eds. *Clinical Immunology*. London: Mosby, 2001; 85:1-85.2.
- 16 * Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336:1224-34.
- 17 Tomita H, Sato S, Matsuda R, et al. Serum lysozyme levels and clinical features of sarcoidosis. *Lung* 1999; 177:161-7.
- 18 William J, Martin II, Iannuzzi MC, et al. Future directions in sarcoidosis research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:567-71.
- 19 Pietinalho A, Tukjainen P, Haahtela T, et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002;121:24-31.
- 20 Du Bois RM, Greenhalgh P, Southcott AM, et al. Randomised trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: A pilot study. *Eur Respir J* 1999;13:1345-50.



- 21** Baughman RP, Iannuzzi M, Lower EE, et al. The use of fluticasone for acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:198-204.
- 22** Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999;54:742-6.
- 23** Gedalia A, Molina JF, Ellis GS, et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J Pediatr* 1997;130:25-9.
- 24** Baughman RP, Winger DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: Results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis* 2000;17:60-6.
- 25** Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14:1117-22.
- 26** Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis* 1999;16:87-92.
- 27** Baltzan M, Metha S, Kirkhaum TH, et al. Randomized trial of prolonged chloroquin therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1345-50.
- 28** Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:235-41.
- 29** Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995;155:846-51.
- 30** Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurologic involvement. *Arch Neurol* 1998;55:1248-54.
- 31** Wyser CP, Schalkwyk EM van, Alheit B, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1571-6.
- 32** Thumfart J, Muller D, Rudolph B, et al. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis responding to infliximab. *Am J Kid Dis* 2005;45:411-4.
- 33** Pritchard C, Nadajarah K. Tumor necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: A report of five patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:318-20.
- 34** Baughman RP, Bradley DA, Raymond LA, et al. Double blind randomised trial of a tumour necrosis factor receptor antagonist (etanercept) for treatment of chronic ocular sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A495.
- 35** Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177-85.
- 36** Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002;122:227-32.
- 37** Tong Z, DH, Chen B, et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline. *Chest* 2003;124:1526-32.
- 38** Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, et al. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1665-9.

* à lire

** à lire absolument