



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/PH/N/2006/171

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

DOSSIER

2006

FACULTE DE PHARMACIE



**LA SARCOIDOSE,
UNE PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE GRANULOMATEUSE.
AVANCEES THERAPEUTIQUES ET PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 avril 2006

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Juliette HAXAIRE
née le 24 avril 1980

26 3665

Membres du jury

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Mme Marie-Claude LEVEL, Pneumologue, chef de service, Hôpital de Verdun

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 071958 2

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE



**LA SARCOIDOSE,
UNE PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE GRANULOMATEUSE.
AVANCEES THERAPEUTIQUES ET PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 avril 2006

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Juliette HAXAIRE
née le 24 avril 1980

DB 32675

Membres du jury

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Mme Marie-Claude LEVEL, Pneumologue, chef de service, Hôpital de Verdun

Membres du personnel enseignant 2005/2006

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mlle IMBS Marie-Andrée

M. MONAL Jean-Louis

Mme POCHON Marie-France

Mme ROVEL Anne

Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

Mlle BATT Anne-Marie

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. JOUZEAU Jean-Yves

M. LABRUDE Pierre

Mme LARTAUD Isabelle

Mme LAURAIN-MATTAR Dominique

M. LALLOZ Lucien

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MERLIN Jean-Louis

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Toxicologie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Virologie, immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Bioanalyse du médicament

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Pharmacologie

Pharmacognosie

Chimie organique

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Biologie cellulaire oncologique

Chimie analytique

Chimie Thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Droit officinal, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse,

Madame le Professeur Chantal FINANCE,

Pour l'honneur que vous nous faites de présider le jury de cette thèse, et pour avoir accepté de nous guider dans ce travail, tant important à nos yeux.

Vos connaissances et vos enseignements ont marqué notre formation, et nous ont donné le besoin d'en savoir toujours plus.

Veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A nos juges,

Madame Marie-Claude LEVEL, Médecin pneumologue,

Pour vos conseils et votre disponibilité. Vous nous avez fourni les premières références indispensables à la réalisation de cette thèse, nous espérons que ce travail vous sera utile dans l'exercice de votre profession au quotidien.

Veuillez trouver ici un témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur Stéphane GIBAUD, Maître de conférences,

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, et la disponibilité dont vous avez fait preuve.

Veuillez trouvez ici nos sincères remerciements.

A mes parents,

Mon père, sans qui ce travail n'aurait pas lieu d'être, et qui trouvera dans cette thèse un sens tout particulier de mon affection. Merci de me faire partager ta vision du monde, qui n'appartient qu'à toi, et qui me fait grandir de jour en jour.

Ma mère, pour ses encouragements incessants et sa présence tout au long de ces années. J'espère te rendre tout le bonheur que tu me donnes.

Je vous remercie de tout mon cœur de m'avoir permis de suivre ma voie et de réaliser mon rêve en devenant pharmacien, avec toute mon admiration.

A Grégory,

Pour m'avoir soutenue tout au long de ces années. Merci pour ta patience, ta compréhension, ta joie de vivre, et pour tous ces moments de bonheur passés et à venir. Tu es toujours là quand il le faut, et tu mets du soleil dans ma vie. Avec tout mon amour.

A mes grands-parents et à ma famille,

Aux Manus...

A Annabel, Elise mon binôme, Marie-Hélène et Tiphaine,

Pour ces années de souvenirs indéfiniment ancrés dans ma mémoire, et pour cette amitié qui persiste malgré les kilomètres. Vous êtes présentes dans les bons et les mauvais moments, vous faites désormais partie de ma famille. Avec toute mon affection, merci.

A Julien et Alice,

Pour le dépannage informatique express et pour ces années d'amitié.

A Angélique, Elodie et Benoît, Ludivine et Loïc, et Gilles,

Pour tous ces bons moments.

A la pharmacie Debreux et à son personnel,

Pour m'avoir accueillie et permis de faire mes premiers pas dans le monde officinal.

Merci pour vos conseils et votre amical soutien.

Aux pharmacies Defosse et François et à leur personnel,

Pour m'avoir guidée et m'avoir appris à travailler, sans jamais oublier les termes « rigueur » et « respect du patient ». Vous êtes toujours disponibles et accueillants, et avez fait grandir en moi la passion de mon métier. Merci.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

- ~ ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ~ AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ~ ARNm : Acide RiboNucléique messenger
- ~ Maladie de BBS : maladie de Besnier-Boeck-Schauman
- ~ BCG : Bacille de Calmette et Guérin
- ~ BK : Bacille de Koch
- ~ BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- ~ CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- ~ CO : Oxyde de Carbone
- ~ CRP : Protéine C Réactive
- ~ CV : Capacité Vitale
- ~ DLCO : Débit Limite du CO
- ~ ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I
- ~ ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines
- ~ ECG : ElectroCardioGramme
- ~ EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
- ~ GM-CSF : Granulocytes and Monocytes – Colony Stimulating Factor
- ~ HLA : Human Leucocyte Antigène
- ~ HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire
- ~ IDR : IntraDermoRéaction
- ~ IFN : Interféron
- ~ Ig : Immunoglobuline
- ~ IL : InterLeukine
- ~ IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- ~ LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire
- ~ MIBI : Méthoxy-Isobutyl-Isonitrile
- ~ NO : Oxyde d'azote

- ~ PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne
- ~ TDM : TomoDensitoMétrie
- ~ TGF : Transforming Growth Factor
- ~ TNF : Tumor Necrosis Factor
- ~ VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde
- ~ VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- ~ VS : Vitesse de Sédimentation
- ~ SNC : Système Nerveux Central



ILLUSTRATIONS

Liste des figures



Figure 1 : Incidence de la sarcoïdose selon l'âge et le sexe [Valeyre, 1998].	8
Figure 2 : Granulome sarcoïdosique [Ellafi and Lacronique, 2003].	18
Figure 3 : Pathogénie de la sarcoïdose [Crystal, 1995].	23
Figure 4 : Anomalies histologiques au niveau d'une alvéole [Crystal, 1995].	28
Figure 5 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type I.	35
Figure 6 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type II.	36
Figure 7 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type III.	37
Figure 8 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type IV.	38
Figure 9 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade I.	39
Figure 10 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade II.	39
Figure 11 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade III.	39
Figure 12 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade IV.	40
Figure 13 : Tomodensitométrie en haute résolution révélant la présence d'un aspergillome intracavitaire.	40
Figure 14 : Sarcoïdes à gros nodules au niveau du nez.	45
Figure 15 : Sarcoïdes à petits nodules au niveau du front.	46
Figure 16 : Sarcoïdes à petits nodules d'aspect annulaire.	46
Figure 17 : Sarcoïdes en plaques.	47
Figure 18 : Lupus pernio au niveau du nez.	47
Figure 19 : Sarcoïde sur ancienne cicatrice.	48
Figure 20 : Sarcoïdes sur points de ponction veineuse.	49
Figure 21 : Sarcoïdes à forme achromiante.	50
Figure 22 : Pseudopelade sarcoïdosique.	50
Figure 23 : Sarcoïdes à forme ulcéreuse.	51
Figure 24 : Sarcoïde hypodermique.	51
Figure 25 : Sarcoïdes muqueuses du palais.	52
Figure 26 : Erythème noueux.	53
Figure 27 : Lésions osseuses des mains.	64
Figure 28 : Lésions spléniques.	67
Figure 29 : Atteinte du septum nasal et des cornets inférieurs.	68

Figure 30 : Importante masse rétro-orbitale gauche.	70
Figure 31 : Scintigraphie au Gallium ⁶⁷ d'une sarcoïdose multiviscérale.	78

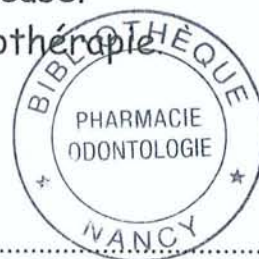
Liste des tableaux

Tableau I : Description des 5 stades radiographiques.	34
Tableau II : Principales atteintes neurologiques.....	60
Tableau III : Critères diagnostiques indispensables.....	75
Tableau IV : Intérêt de la tomodensitométrie pour le diagnostic de la sarcoïdose pulmonaire [Ellaïfi and Lacronique, 2003].	77
Tableau V : Intérêt du LBA dans le diagnostic de la sarcoïdose.....	79
Tableau VI : Intérêt et rendement de l'examen anatomo-pathologique pour le diagnostic de la sarcoïdose [Ellaïfi and Lacronique, 2003].	81
Tableau VII : Principaux effets indésirables d'une corticothérapie par voie générale, à long terme et à fortes doses.....	90
Tableau VIII : Sarcoïdose : les causes de décès.....	105
Tableau IX : Critères pronostiques de la sarcoïdose.	106



SOMMAIRE

La sarcoïdose,
une pathologie inflammatoire granulomateuse.
Avancées thérapeutiques et place de l'immunothérapie



INTRODUCTION	1
1- DEFINITION	4
2- HISTORIQUE	4
3- EPIDEMIOLOGIE	6
4- ETIOLOGIE	7
4.1- Facteurs de risque intrinsèques	7
4.1.1- L'âge	7
4.1.2- Le sexe	8
4.1.3- La race	9
4.1.4- Les facteurs génétiques	11
4.2- Facteurs de risque extrinsèques	12
4.2.1- Les facteurs saisonniers	13
4.2.2- Les facteurs infectieux	13
4.2.3- Les facteurs socio-économiques	14
4.2.4- Les facteurs médicamenteux	15
4.2.5- Le tabac	15
4.2.6- Le rôle des poussières minérales	15
4.2.7- Le rôle de l'oxyde d'azote	16
4.3- Conclusion	17
5- MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'AFFECTION	18
5.1- Histologie d'un granulome	18
5.2- Description du processus immunitaire à l'origine de la formation des granulomes	20
5.2.1- Réponse immunitaire cellulaire	20
5.2.2- Réaction inflammatoire chronique	21
5.2.3- Formation des granulomes	22
5.2.4- Le rôle des médiateurs	24

5.3- Autres perturbations immunitaires rencontrées	26
5.3.1- Hypergammaglobulinémie	26
5.3.2- Modification des fonctions métaboliques des macrophages	26
5.4- Dysfonctionnement des organes atteints	27
5.4.1- Modification de l'architecture tissulaire	27
5.4.2- Fibrose tissulaire	28
5.5- Durée de vie et involution des granulomes.....	29
 6- MANIFESTATIONS CLINIQUES	30
6.1- Signes généraux	30
6.2- Les atteintes médiastino-pulmonaires.....	31
6.2.1- Signes cliniques	31
6.2.1.1- Toux et dyspnée	31
6.2.1.2- Hémoptysie	32
6.2.1.3- Atteinte pleurale.....	33
6.2.1.4- Auscultation pulmonaire.....	33
6.2.2- Imagerie	33
6.2.2.1- Radiographie thoracique	33
6.2.2.1.1- <i>Stade I</i>	35
6.2.2.1.2- <i>Stade II</i>	36
6.2.2.1.3- <i>Stade III</i>	37
6.2.2.1.4- <i>Stade IV</i>	37
6.2.2.2- Tomodensitométrie thoracique (TDM).....	38
6.2.2.3- Scintigraphie au Gallium ⁶⁷	41
6.2.3- Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)	41
6.2.4- Hématose	42
6.2.5- Endoscopie bronchique.....	42
6.2.6- Examen cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA)	42
6.3- Les atteintes cutanées	43
6.3.1- Les lésions cutanées spécifiques de la sarcoïdose	44
6.3.1.1- Les sarcoïdes à gros nodules.....	45
6.3.1.2- Les sarcoïdes à petits nodules.....	45
6.3.1.3- Les sarcoïdes en plaques.....	46
6.3.1.4- Le lupus pernio	47
6.3.1.5- Les autres types de lésions cutanées spécifiques	48
6.3.1.5.1- <i>Les sarcoïdes sur cicatrices</i>	48
6.3.1.5.2- <i>Les formes dyschromiques</i>	49
6.3.1.5.3- <i>Les formes alopéciantes</i>	50
6.3.1.5.4- <i>Les formes ulcérées</i>	50
6.3.1.5.5- <i>Les formes hypodermiques</i>	51
6.3.1.5.6- <i>Les lésions muqueuses</i>	52
6.3.2- Les lésions cutanées non spécifiques.....	52

6.4- Les atteintes cardiaques	53
6.4.1- Symptomatologie	54
6.4.2- Examen clinique	54
6.5- L'hypertension artérielle pulmonaire	55
6.6- Les atteintes rénales	56
6.6.1- Troubles du métabolisme phosphocalcique	56
6.6.2- Atteinte tubulo-interstitielle	57
6.6.3- Néphropathie glomérulaire	58
6.6.4- Conclusion	58
6.7- Les atteintes neurologiques	58
6.7.1- La propagation des lésions	59
6.7.2- Symptômes	59
6.7.2.1- Sarcoïdose du système nerveux central	60
6.7.2.2- Sarcoïdose du système nerveux périphérique	61
6.7.2.3- Sarcoïdose des nerfs crâniens	62
6.7.2.4- Sarcoïdose méningée	62
6.7.3- Examens complémentaires	63
6.8- Les atteintes musculaires	63
6.9- Les atteintes ostéo-articulaires	64
6.9.1- Les atteintes osseuses	64
6.9.2- Les atteintes articulaires	65
6.10- Les autres organes cibles	65
6.10.1- Les adénopathies périphériques	65
6.10.2- Le foie	66
6.10.3- La rate	66
6.10.4- Les parotides	67
6.10.5- La sphère ORL	67
6.10.5.1- L'atteinte nasosinusienne	68
6.10.5.2- L'atteinte laryngée	69
6.10.5.3- L'atteinte du cavum	69
6.10.6- Les yeux	69
6.10.7- Les autres organes pouvant être atteints	70
6.11- Les formes cliniques particulières	71
6.11.1- Le syndrome de Löfgren	71
6.11.2- Le syndrome d'Heerfordt	71
6.11.3- Sarcoïdose de l'enfant	71
6.11.4- Sarcoïdose et grossesse	72
6.11.5- La néphrite interstitielle aigue avec uvéite	72
6.11.6- La granulomatose sarcoïdienne nécrosante	73
6.12- Les infections opportunistes	73

6.13- Les manifestations biologiques.....	73
6.13.1- Perturbations immunologiques	73
6.13.2- Perturbations biochimiques	74
7- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	74
7.1- Circonstances de découverte.....	75
7.2- Diagnostic positif.....	76
7.2.1- Recueil des données cliniques	76
7.2.2- Examens complémentaires	76
7.2.2.1- Radiographie.....	76
7.2.2.2- Tomodensitométrie	77
7.2.2.3- Scintigraphie au Gallium ⁶⁷	78
7.2.2.4- Endoscopie bronchique.....	78
7.2.2.5- Intradermo-réaction à la tuberculine.....	79
7.2.2.6- Electrocardiogramme.....	80
7.2.2.7- Les épreuves fonctionnelles respiratoires avec gaz du sang.....	80
7.2.3- Prélèvements histopathologiques.....	80
7.2.4- Diagnostic biologique	82
7.3- Diagnostic différentiel	83
7.3.1- La tuberculose.....	83
7.3.2- La bérylliose	84
7.3.3- Les pathologies tumorales médiastinales.....	84
7.3.4- Les pneumopathies interstitielles.....	84
7.3.5- Le sida.....	85
7.3.6- Autres pathologies	85
8- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	86
8.1- Indications thérapeutiques	86
8.2- L'abstention médicamenteuse	87
8.3- La corticothérapie	87
8.3.1- La corticothérapie locale.....	88
8.3.2- La corticothérapie générale.....	88
8.3.2.1- Indications.....	88
8.3.2.2- Conduite du traitement	89
8.3.2.3- Effets indésirables.....	89
8.3.2.4- Surveillance	91
8.4- Les traitements alternatifs aux corticoïdes.....	91
8.4.1- Les agents immunosuppresseurs.....	91
8.4.1.1- La ciclosporine.....	91
8.4.1.2- L'azathioprine	92
8.4.1.3- Le méthotrexate	92
8.4.2- Les antipaludéens de synthèse	93

8.4.3- Les anti-TNF α	94
8.4.3.1- Mécanisme d'action.....	94
8.4.3.2- L'étanercept.....	95
8.4.3.3- Les anticorps monoclonaux.....	96
8.4.3.4- Effets indésirables.....	96
8.4.4- Autres thérapeutiques.....	97
8.4.4.1- Le thalidomide.....	97
8.4.4.2- Le chlorambucil.....	98
8.4.4.3- Le leflunomide.....	98
8.4.4.4- La radiothérapie.....	99
8.4.4.5- La fosfomycine.....	99
8.4.5- Mesures associées.....	99
8.5- Les traitements symptomatiques.....	100
8.6- Transplantation d'organe.....	100
9- EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	101
9.1- Profils évolutifs.....	101
9.1.1- Evolution aiguë (inférieure à 2 ans).....	101
9.1.2- Evolution chronique (supérieure à 2 ans).....	102
9.2- Les principales complications rencontrées.....	102
9.2.1- Insuffisance respiratoire restrictive subaiguë.....	102
9.2.2- Syndrome obstructif.....	103
9.2.3- Fibrose pulmonaire.....	103
9.2.4- Hypertension artérielle pulmonaire et cœur pulmonaire.....	103
9.2.5- Hémoptysie et aspergillome intracavitaire.....	104
9.2.6- Complications extra-respiratoires.....	104
9.2.6.1- L'hypercalcémie.....	104
9.2.6.2- La corticorésistance.....	104
9.2.6.3- Les complications iatrogènes.....	105
9.2.6.4- Mortalité.....	105
9.3- Pronostic.....	106
9.4- Surveillance.....	107
CONCLUSION.....	108
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	110



INTRODUCTION

La réponse inflammatoire est un processus physique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre le plus rapidement possible la réparation des tissus.

Cette réponse, dénommée inflammation aiguë, se déroule en 3 étapes :

- Une phase vasculaire immédiate, de l'ordre de la minute, caractérisée par des modifications de la micro-circulation locale. Cette phase vasculaire consiste en effet en une vasoconstriction artériolaire extrêmement brève, entraînant l'activation des plaquettes.
- Une phase cellulaire, consécutive à la mobilisation de nombreuses cellules, caractérisée par un afflux extra-vasculaire interstitiel de leucocytes. Cette mobilisation cellulaire va permettre l'élimination des micro-organismes pathogènes et des tissus lésés.
- Une phase de résolution et de cicatrisation, qui permettra en quelques jours la restauration des tissus.

Cette inflammation aiguë est un phénomène bénéfique pour l'organisme, qui peut ainsi retrouver son intégrité physiologique.

L'aspect négatif de la réponse inflammatoire intervient quand cette dernière se pérennise et devient chronique. La sarcoïdose en est une illustration. Cette affection, dont les antigènes responsables sont encore inconnus, est caractérisée par une réponse inflammatoire chronique.

Ce travail va porter sur cette pathologie, connue depuis la fin du 19^{ème} siècle, et touchant principalement les femmes de race noire. De nombreux facteurs étiologiques participent au déclenchement de cette affection, parmi lesquels sont notés des facteurs génétiques, médicamenteux et minéraux.

Nous évoquerons les mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de lésions caractéristiques : les granulomes sarcoïdiques ; puis nous détaillerons la diversité des manifestations cliniques de cette pathologie.

Ensuite, nous présenterons les différents éléments d'une démarche diagnostique, sachant qu'il n'existe pas de critère spécifique de la maladie.

Enfin, nous envisagerons les diverses possibilités thérapeutiques. Actuellement, le traitement de référence de la sarcoïdose reste la corticothérapie par voie générale. Cependant, les avancées pharmaceutiques récentes ont permis la découverte de nouvelles molécules, les anti-TNF α , qui pourraient être utiles au traitement des formes sévères ou corticorésistantes.

1- DEFINITION

La sarcoïdose, moins connue sous le nom de maladie de Besnier-Boeck-Schauman (maladie de BBS), est une granulomatose multi-systémique de cause inconnue, secondaire à une réponse immunitaire exagérée.

Elle se caractérise par un polymorphisme clinique, lié à des atteintes polyviscérales, au premier rang desquelles se trouvent les localisations médiastino-pulmonaires. Cependant, l'unité de la maladie est liée à la présence, dans les organes atteints, d'une lésion histologique élémentaire : le nodule sarcoïdosique [Bensiali and Didier, 1999].

Ce granulome sarcoïdosique peut infiltrer tous les tissus, tous les organes ; toucher les hommes et les femmes, les sujets jeunes ou âgés et ce, quel que soit le pays ou quel que soit le continent.

2- HISTORIQUE

La sarcoïdose est une maladie bien connue, en particulier des dermatologues, depuis la fin du 19^{ème} siècle.

La première description de la maladie fut réalisée par un chirurgien dermatologue anglais, Jonathan Hutchinson (1828-1913), en 1869. En effet, il étudia le cas d'un patient goutteux, qui présentait en outre des altérations de la peau. Ce patient décéda 4 ans plus tard d'insuffisance rénale. Hutchinson croyait que la goutte en était la cause (aujourd'hui nous savons que la sarcoïdose peut modifier la calcémie et par conséquent que ceci fut certainement la cause du décès). Il baptisa cette affection : maladie de Mortimer, du nom du malade.

La sarcoïdose, encore appelée maladie de Besnier-Boeck-Schaumann doit en réalité son nom à trois dermatologues :

- ✓ Ernest Henri BESNIER (1831-1909), médecin français connu pour son enseignement de la dermatologie. Il décrit en 1889 des lésions cutanées symétriques, au niveau des extrémités : le lupus pernio, première étape de la description de la sarcoïdose.
- ✓ Caesar Peter Moller BOECK (1845-1917), dermatologue norvégien. Il mentionna en 1899 des lésions histologiques de la peau, qu'il appela des « sarcoïdes bénins de la peau », terme conservé par la suite. Il fût le premier à émettre le soupçon d'une maladie systémique.
- ✓ Jörgen Nilsen SCHAUMANN (1879-1953), dermatologue suédois. Il réalisa un remarquable travail de synthèse, à propos des lésions cutanées, ganglionnaires, osseuses et viscérales. Ceci lui permit de confirmer, en 1924, la découverte de Boeck : il s'agit d'une maladie multi-systémique. Il lui donna le nom de lymphogranulomatose bénigne, pour la distinguer du lymphome de Hodgkin.

A la suite de ces découvertes, PAUTRIER et LAUGIER, deux médecins français, proposent le terme de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, en 1937.

Nous sommes alors en présence d'une maladie générale, qui sort du cadre de la dermatologie pure, comme le prouve Pautrier avec le premier cas de maladie de BBS pulmonaire et ganglionnaire, sans sarcoïdes cutanées ni muqueuses.

Enfin, le suédois Sven Halvar LÖFGREN (1910-1978) décrit en 1953 la forme aiguë, qui associait la triade érythème noueux – arthrite - adénopathie ganglionnaire bi-hilaire. Il donna bien sûr son nom au syndrome de Löfgren, caractéristique de la maladie.

3- EPIDEMIOLOGIE

Les études sur l'incidence et la prévalence de la sarcoïdose relèvent parfois du défi, et sont, pour certaines, d'interprétation difficile compte tenu du recueil non homogène des informations. En effet, il existe une grande variabilité dans la présentation de la maladie, il est donc impossible de définir des critères de diagnostic formels [Aladesanmi, 2004].

La sarcoïdose est une affection ubiquitaire, son incidence moyenne est de 19 pour 100.000 habitants. Le risque cumulé de contracter une sarcoïdose au cours d'une vie est de 1 à 2 %. Deux grandes études épidémiologiques réalisées à travers le monde, à près de 20 ans d'intervalle (1976 et 1992), permettent de retrouver des points identiques.

Ainsi, la prévalence la plus élevée de sarcoïdose intra-thoracique s'observe en Finlande (102 cas pour 100.000), puis au Danemark, en Suède, en Uruguay, et chez les Noirs américains de New York (plus de 50 cas pour 100.000). La prévalence la plus basse (moins de 10 cas pour 100.000) est observée en Amérique Latine, en Asie, en Europe de l'Est et du Sud, en Arabie et en Australie. En France, la prévalence est légèrement supérieure, entre 10 et 20 cas pour 100.000 habitants [James *et al*, 1976 ; James, 1992].

Les patients sont plutôt jeunes, avec un premier pic de fréquence entre 20 et 40 ans, dans 70 % des cas [Valeyre, 2002]. Il existe un second pic d'incidence péri-ménopausique, qui explique une prépondérance féminine de la maladie. Les cas pédiatriques sont rares. Après 50 ans, la présentation est atypique, et sévère dans 50 % des cas.

Nous remarquons également des variations importantes de la symptomatologie en fonction de la situation géographique.

- Les formes symptomatiques fébriles sont les plus fréquentes en Inde et en Italie.
- Les signes respiratoires sont très fréquents en Italie, notés dans 61 % des cas, et en Espagne où la radiographie pulmonaire est anormale dans 91 % des cas.
- Les atteintes oculaires sont fréquentes au Japon, et rares en Australie.
- Les atteintes cardiaques sont très fréquemment rencontrées au Japon, surtout chez les femmes en période péri-ménopausique.
- La calcémie est souvent perturbée chez les Indiens de l'est et chez les Blancs (surtout en Italie).

Le syndrome de Löfgren, caractérisé par une association de 5 symptômes (à savoir : des adénopathies médiastinales, un érythème noueux, une négativation de l'IDR à la tuberculine, de la fièvre et des arthralgies) est observé, de par le monde, dans 31 % des cas [James, 1990]. Mais son incidence varie en fonction des pays. Ainsi, il est beaucoup plus fréquent en Espagne (50 % des cas), en Grande-Bretagne (34 %), en Irlande et en Scandinavie (30 % des cas), et en Italie (25 % des patients). Dans les pays méditerranéens, tout comme en Australie et au Japon, le syndrome de Löfgren est rare, on l'observe dans moins de 10 % des cas. En France, l'incidence de ce syndrome est plus élevée que la moyenne mondiale, il est noté dans 32 % des cas, avec un pourcentage plus faible en région parisienne (12 % des cas) ; ceci étant peut être dû à une population plus cosmopolite.

4- ETIOLOGIE

Les causes de la sarcoïdose sont inconnues. On admet que son déclenchement résulte d'une réponse immunitaire exagérée, et caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes (tuberculoïdes) dans les organes atteints [Valeyre, 2002].

Cependant, nous pouvons facilement déterminer des facteurs de risque génétiques ou environnementaux [Tazi, 2005].

4.1- Facteurs de risque intrinsèques

4.1.1- L'âge

La sarcoïdose touche surtout les adultes jeunes, entre 20 et 40 ans. On observe dans cette période de la vie 70 % des atteintes [Hillerdal *et al*, 1984]. Après 40 ans, la sarcoïdose est observée essentiellement chez la femme, qui présente un deuxième pic d'incidence péri-ménopausique, comme le montre la figure n°1.

Elle est exceptionnelle avant 10 ans et rare après 60 ans.

L'incidence en fonction de l'âge est bien illustrée par une étude réalisée en 1997, chez les Afro-Américains. Ainsi, entre 30 et 39 ans, l'incidence chez les femmes est de 107 pour 100.000 individus, et chez les hommes de 89 pour 100.000. L'incidence s'effondre dans les deux sexes, entre 40 et 49 ans, de 20 à 30 cas pour 100.000, pour atteindre 10 cas pour 100.000 après 60 ans [Rybicki *et al*, 1997].

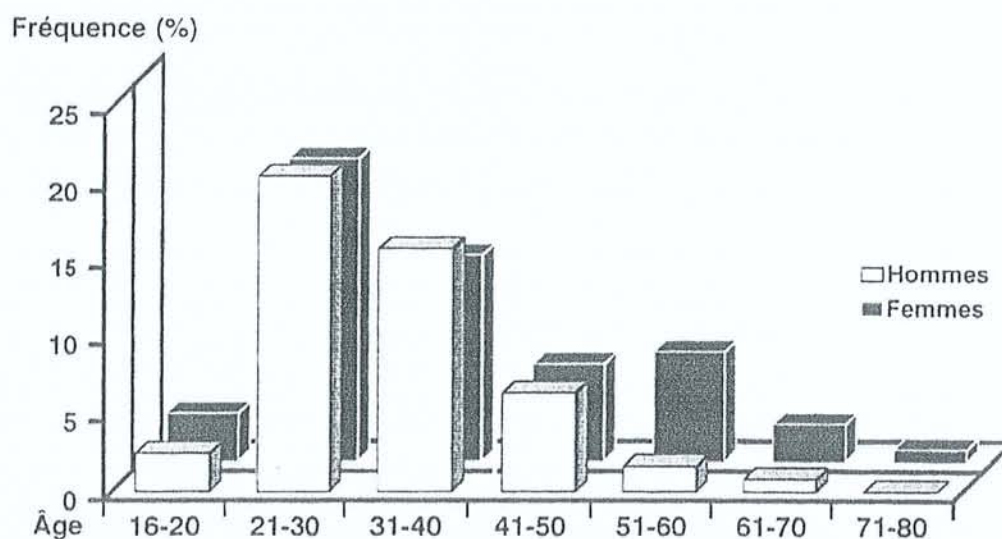


Figure 1 : Incidence de la sarcoïdose selon l'âge et le sexe [Valeyre, 1998].

L'incidence de la sarcoïdose est maximale entre 20 et 40 ans dans les deux sexes. Puis elle devient de plus en plus rare chez l'homme au-delà de 40 ans. Par contre, il existe une recrudescence de la maladie chez les femmes au moment de la ménopause.

4.1.2- Le sexe

L'incidence de la sarcoïdose varie avec le sexe des individus.

Ainsi, il existe, chez les Asiatiques et les sujets de race noire, une prédominance féminine ; alors que le sex-ratio est proche de 1 chez les Blancs.

Après 40 ans, et ceci quelle que soit la race, une nette prédominance féminine est observée. Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'intervention d'un facteur hormonal, qui permettrait alors de justifier l'aggravation des sarcoïdoses en post-délivrance.

Les données récentes estiment que le risque cumulatif de contracter une sarcoïdose est de 1,2 % pour l'homme et de 1,6 % pour la femme. Si l'on cumule le sexe et la race, le risque est de 0,7 % pour l'homme et de 1 % pour la femme de race blanche ; et de 2,1 % chez l'homme et de 2,7 % chez la femme de race noire [Chapelon-Abric, 2004(b)].

Même si la sarcoïdose est plus fréquemment rencontrée chez les patients de sexe féminin, l'expression de la maladie est un peu différente en fonction des régions. Ainsi, les femmes caucasiennes présentent souvent une atteinte oculaire, une atteinte du système nerveux central et/ou une atteinte musculaire. L'érythème noueux est plutôt caractéristique des sarcoïdoses en période gravidique ou post-gravidique, et sous contraception.

Chez les Japonaises, l'atteinte cardiaque est prédominante.

Enfin, chez les femmes de race noire, il n'existe pas de localisation particulière, mais une gravité franche de la maladie initiale et de son profil évolutif.

Notons enfin que le sexe féminin influence également le risque de rechute, ce qui impose alors une vigilance accrue et prolongée dans le suivi de la maladie.

4.1.3- La race

Il est clairement établi que la sarcoïdose atteint plus fréquemment les sujets de race noire.

Ainsi, aux Etats-Unis, l'incidence de la sarcoïdose varie chez les Blancs entre 10 et 20 cas pour 100.000 habitants, alors qu'elle est de 35 cas pour 100.000 habitants chez les Noirs américains, avec dans certaines régions des extrêmes de 64 pour 100.000 habitants, voire 81,8 pour 100.000.

A New York, l'incidence de la sarcoïdose fluctue entre les ethnies : plus de 50 cas pour 100.000 habitants chez les Noirs, de 30 à 40 cas pour 100.000 chez les Portoricains, et de 10 à 20 cas pour 100.000 chez les Blancs [Chapelon-Abric, 2004(b)].

Les Noirs sont trois à dix fois plus atteints que les Blancs, avec un risque de survenue d'une sarcoïdose de 0,8 % chez les Blancs et de 2,4 % chez les Noirs [Rybicki *et al*, 1997].

La race semble donc influencer l'incidence de la maladie, mais elle joue un rôle tout aussi important sur la morbidité. En effet, il existe un facteur de gravité « ethnique dépendant ».

- Chez les Noirs, les sarcoïdoses sont plus sévères et plus disséminées. La maladie progresse défavorablement dans 77 % des cas chez les Noirs, contre 34 % chez les Blancs. Les localisations extra pulmonaires sont plus fréquentes et plus sévères, comme les atteintes oculaires (uvéites chroniques), cutanées, médullaires et hépatiques.
- Les Asiatiques présentent souvent des signes respiratoires, une atteinte oculaire et ganglionnaire périphérique, avec une dissémination de la maladie supérieure à celle observée chez les Blancs. Leur sarcoïdose semble être d'une sévérité intermédiaire entre celles observées chez les Noirs et les Blancs.
- Les individus de race blanche ont, en général, des atteintes moins sévères et de bon pronostic. Le syndrome de Löfgren, peu fréquent chez les Asiatiques et les sujets de race noire, est une expression radioclinique banale et de bon pronostic chez les Caucasiens.

Les études autopsiques confirment ces différences ethniques, en révélant une proportion d'organes atteints différente en fonction de la race. Les Caucasiens ont moins de trois organes atteints dans 75 % des cas, contre 40 % chez les Afro-Américains, et 20 % chez les Japonais. Les localisations sont identiques en termes d'organes entre les Blancs et les Noirs, il s'agit des poumons, du foie, des reins et de la rate. Une grande différence de localisation est remarquée chez les Japonais, qui ont une atteinte cardiaque dans 67,8 % des cas, contre 21,2 % des cas chez les Afro-Américains et 13,7 % chez les Blancs [Iway *et al*, 1994].

La race des patients a donc une influence notable sur la dissémination de la maladie et ses différentes localisations. Il est donc certain qu'elle jouera aussi un rôle sur la mortalité.

Cette maladie, dite bénigne, est cependant souvent à l'origine du décès. Ainsi, toutes les grandes études portant sur la mortalité révèlent que le décès est lié à la sarcoïdose ou à ses complications, dans plus de 60 % des cas [Chapelon-Abric, 2004(b)].

Les Noirs développent une maladie plus précoce et plus agressive entraînant une mortalité supérieure et à un âge précoce (entre 45 et 54 ans). Chez les Blancs, la mortalité est davantage rencontrée à un âge tardif (75 - 84 ans).

La cause de décès est aussi différente en fonction de la race. Les Japonais meurent, dans 77 % des cas, par atteinte cardiaque. Les Afro-Américains meurent d'une atteinte parenchymateuse dans 87 % des cas, avec souvent une maladie multi-systémique. Les décès des Caucasiens sont le plus souvent de cause extra-sarcoïdique, l'atteinte pulmonaire étant plus rarement en cause.

4.1.4- Les facteurs génétiques

Plusieurs arguments seraient en faveur de l'existence de facteurs génétiques prédisposants pour la sarcoïdose. Citons par exemple : l'existence de formes familiales ; les relations entre haplotypes HLA de classe I ou II et le pronostic de la maladie ; le polymorphisme des gènes codant l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, le récepteur de la vitamine D, le TNF- α ; les récurrences de cas de sarcoïdose sur poumon allogénique transplanté... [Valeyre, 2002].

Ces facteurs génétiques pourraient influencer sur la régulation de la réponse immunitaire, la fonction des cellules T, la présentation et la reconnaissance de l'antigène.

Des études immunogénétiques permettent de retrouver des aires de génomes prédisposant pour la maladie et son profil évolutif [Baughman *et al*, 2003].

Ainsi, certains allèles confèrent une susceptibilité pour la maladie comme HLA-DR 11, 12, 14, 15, 17, alors que d'autres confèrent plutôt une protection comme HLA-DQ DR1, DR4 et peut-être HLA-DQ 0202.

D'autres études génétiques révèlent une sur-représentation des antigènes HLA-A1, B8, DR-3 chez les Blancs, ces antigènes seraient donc à l'origine d'une expression clinique particulière (sarcoïdes, arthralgies et érythème noueux) et d'un bon pronostic.

La fréquence des formes familiales est de 2,4 % toutes ethnies confondues, avec un risque supérieur chez les Antillais. Aux Etats-Unis, cette fréquence est de 5 % chez les sujets de race blanche et de 19 % chez les sujets de race noire [Harrington *et al*, 1994].

L'atteinte concerne le plus souvent deux membres de la même famille, avec une prédominance des paires du même sexe et des paires à l'intérieur d'une même fratrie. Plusieurs travaux trouvent un monomorphisme de l'âge de révélation, de la présentation clinique et de l'évolution chez les membres de la famille atteinte de sarcoïdose, en particulier chez les jumeaux homozygotes [Bourkadi *et al*, 2000].

L'existence de cas familiaux soulève alors deux hypothèses pathogéniques.

- Soit la maladie familiale est liée à une prédisposition génétique, en raison de l'existence de cas chez les jumeaux homozygotes, en raison de la prévalence de certains groupes HLA et de l'existence d'observations chez les membres d'une même famille vivant éloignés pendant de longues périodes.
- Soit les cas familiaux nécessitent l'intervention d'un facteur exogène (environnemental ou infectieux), auquel seraient exposés les membres d'une même famille. Ce facteur pourrait expliquer la constatation de cas conjugaux, en dehors d'un mariage consanguin [Nassif *et al*, 1985].

4.2- Facteurs de risque extrinsèques

A plusieurs reprises, des cas d'atteinte mari-femme et de plusieurs individus vivant en contact étroit au sein d'une même communauté ont été identifiés. Ils suggèrent donc le rôle de facteurs environnementaux dans la pathogénie de la maladie.

4.2.1- Les facteurs saisonniers

Il existe une recrudescence des sarcoïdoses durant certaines périodes de l'année, qui varient légèrement en fonction du pays et semble-t-il du climat.

En région parisienne, comme à Londres, la majorité des sarcoïdoses est diagnostiquée entre novembre et février. En Finlande, la plupart des cas sont révélés durant tout le premier semestre. En Italie, en Espagne et en Grèce, elles surviennent plutôt au printemps et au début de l'été. Au Japon, une recrudescence de sarcoïdoses est observée entre juin et juillet.

4.2.2- Les facteurs infectieux

La recherche d'un facteur infectieux susceptible de déclencher une réaction granulomateuse sur un terrain prédisposé a été, et est constamment réalisée.

L'hypothèse d'un agent infectieux est supportée par l'observation de cas chez plusieurs individus partageant le même environnement. Concrètement, nous pouvons constater des formes conjugales, des sarcoïdoses cas-contacts, des épidémies, un nombre de sarcoïdoses supérieur chez le personnel soignant et chez le personnel naviguant des avions de ligne ou des pompiers, mais aussi des cas apparus après transplantation d'organe.

Pour renforcer cette hypothèse, il est intéressant de faire référence à l'étude réalisée sur l'île de Man (située au large des côtes de Grande-Bretagne, dans la mer d'Irlande). En effet, sur 96 cas de sarcoïdoses, 39,6 % d'entre eux avaient été, avant que le diagnostic ne soit posé, en contact avec des individus atteints. Cette relation de fréquence était notée chez des sujets, en contact pendant sept ans, vivant à moins de 100 mètres les uns des autres (résidence, travail, relations amicales), [Hills *et al*, 1987].

Si par des sérologies et/ou des PCR, certains agents pathogènes ont été plus fréquemment notés, aucun critère épidémiologique n'a pu établir avec certitude une réelle responsabilité.

Citons par exemple l'étude de Ishige, Usui, Takemura et Eishi, réalisée en 1999 sur des patients Japonais. Une amplification par PCR pour l'identification de l'ADN de *Propionibacterium acnes* et de *Propionibacterium granulosum* fut réalisée sur des prélèvements de ganglions médiastinaux de patients atteints de sarcoïdose, en comparaison à des adénopathies médiastinales tuberculeuses ou secondaires à un cancer du poumon. Une très forte positivité fut observée chez les sarcoïdiens. De ce fait, la responsabilité de *Propionibacterium acnes* et de *Propionibacterium granulosum* comme agents pathogènes déclenchants est envisagée, compte tenu de l'âge de survenue de la sarcoïdose, proche de l'âge de haute prévalence pour l'acné [Ishige *et al*, 1999].

D'autres études ont recherché la présence d'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* et de *Mycobacterium avium*. Ces ADN sont retrouvés dans les biopsies de façon plus significative chez les sarcoïdiens que chez les témoins. Cependant, ces résultats ne démontrent pas une relation de causalité, bien qu'ils suggèrent un lien entre les deux agents infectieux dans quelques cas [Fite *et al*, 2005].

4.2.3- Les facteurs socio-économiques

Un facteur socio-économique est retrouvé, dans la majorité des études, quel que soit le continent.

Un bas niveau socio-économique est noté chez 50 % des sarcoïdiens et celui-ci s'accompagne d'une sarcoïdose plus grave, et d'une atteinte radiologique plus évolutive. Notons également que l'on retrouve un bas niveau de vie chez 26,5 % des Noirs et chez 11 % des Blancs ; ceci confirme le plus fort taux d'atteinte chez les individus de race noire [Rabin *et al*, 2001].

Les malades vivent le plus souvent en milieu rural et ceci quel que soit le continent.

Sur le plan professionnel, certaines activités semblent plus fréquentes chez les patients ; comme les agriculteurs (en contact avec les animaux, les insecticides, les aérosols, les odeurs de moisi...), les vendeurs, ou les professions liées au paramédical [Newman *et al*, 2004].

4.2.4- Les facteurs médicamenteux

L'interféron alpha est un immunomodulateur utilisé comme agent antiviral dans les hépatites C chroniques. Cet interféron pourrait déclencher l'induction ou l'exacerbation d'une sarcoïdose [Celik *et al*, 2005].

Durant les deux dernières années, plus de 20 cas de sarcoïdoses induites par l'interféron alpha ont été décrits en Israël, en Turquie et au Japon ; et la moitié de ces cas impliquait une hépatite C chronique. Ces atteintes sont évidemment dues à l'utilisation de plus en plus fréquente de l'interféron alpha, mais aussi à l'amélioration des méthodes de diagnostic [Farah and Makhoul, 2005].

Ces sarcoïdoses, qui peuvent toucher la peau, les poumons ou le foie, régressent en général de façon spontanée [Hirano *et al*, 2005]. Mais il devient donc indispensable que les patients traités par interféron alpha soient suivis pendant et après leur traitement, afin de détecter une éventuelle sarcoïdose.

4.2.5- Le tabac

Parmi les facteurs environnementaux, seul le tabac serait retrouvé comme ayant une relation inverse extrêmement fréquente [Chapelon-Abric, 2004(b)]. Les fumeurs développent rarement une sarcoïdose.

Il semblerait que les habitudes tabagiques diminuent l'incidence de la maladie.

4.2.6- Le rôle des poussières minérales

Selon plusieurs études, un empoussièrement minéral macrophagique paraît constamment associé au diagnostic de sarcoïdose [Vincent and Lievre, 2002].

Citons par exemple une étude réalisée en 1992, par Jajosky, sur ordre du Département environnement du service de santé national de la marine Américaine. En effet, les marins pouvaient être exposés à des mélanges variés de métaux, de pigments, de résines et de minéraux tels que titane, oxyde d'aluminium et silice.

Un total de 1.220 diagnostics de sarcoïdoses ont été pris en compte, ainsi qu'un groupe contrôle de 10.000 marins sains. Le facteur d'exposition à l'empoussièrement était le temps de service à bord d'unités à activité de type industriel (bateaux-ateliers, porte-avions, transports par exemple), opposé au service à bord d'unités considérées comme propres (bateaux-hôpitaux, remorqueurs, escorteurs par exemple).

Après ajustement sur la race, la durée de service et l'âge, un service effectué uniquement sur des unités « propres » est apparu comme protecteur vis-à-vis du risque de sarcoïdose, avec un odds ratio de 0,19 [Jajosky, 1998].

Ainsi, dans cette étude, le risque de sarcoïdose est 5 fois plus faible en moyenne chez les personnes non exposées à une atmosphère empoussiérée.

Il est donc important de répertorier les minéraux incriminés.

La silice devient le premier élément responsable. Or il existe de nombreux types d'exposition à la silice : le travail à la mine, l'utilisation de poudres à récurer type Ajax® avant 1995, la plupart des métiers du bâtiment, la manipulation de bois exotiques (très riches en silice), ...

Le talc, qui est un silicate de magnésium, est lui aussi impliqué.

Finalement, sur des terrains génétiques prédisposés, il est possible qu'une surcharge minérale soit le point de départ du processus granulomateux.

4.2.7- Le rôle de l'oxyde d'azote

L'oxyde d'azote (NO) est un potentiel modulateur du système immunitaire, qui inhibe la libération de plusieurs cytokines pro-inflammatoires. Son incidence sur la maladie a donc été logiquement envisagée.

Nous pourrions supposer que le taux de NO expiré pourrait être élevé dans des cas de sarcoïdoses, et qu'il pourrait être lié à l'extension morphologique et à la sévérité fonctionnelle de la maladie.

Or une étude réalisée sur 52 patients a montré que le taux de NO expiré ne diffère pas significativement par rapport à 44 sujets-témoins ; et qu'il n'était donc pas impliqué dans la sarcoïdose pulmonaire [Wilsher *et al*, 2005].

4.3- Conclusion

La grande diversité épidémiologique de la sarcoïdose de par le monde rend compte du polymorphisme de cette maladie.

Le profil type du sarcoïdien proposé par Siltzbach en 1974 : « le sarcoïdien est un sujet de 40 ans, de sexe masculin ou féminin, chez qui une sarcoïdose est découverte fortuitement lors d'une radiographie pulmonaire ou devant des signes respiratoires, cutanés, ophtalmologiques et dont l'évolution se fait vers la résolution complète » doit être oublié, au profit d'une image plus contrastée, modulée avec le temps, par la migration des peuples et le mélange des ethnies.

Une sarcoïdose ne peut apparaître que si coexistent une susceptibilité génétique et une exposition à des facteurs environnementaux.

5- MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'AFFECTION

La sarcoïdose se caractérise par la présence d'un granulome de type immun, propre à une réponse immunitaire cellulaire.

5.1- Histologie d'un granulome

Les granulomes tuberculoïdes, encore appelés granulomes épithélio-gigantocellulaires, sont des amas cellulaires particuliers, facilement reconnaissables, siégeant dans les organes atteints.

L'activation des phagocytes mononucléés induit l'apparition de cellules « épithélioïdes » qui entrent principalement dans la composition de ces granulomes. Comme le montre la figure n°2, ces dernières sont accompagnées de cellules géantes de Langhans, nées de la fusion de plusieurs cellules épithélioïdes, et pourvues de noyaux en « fer à cheval ».

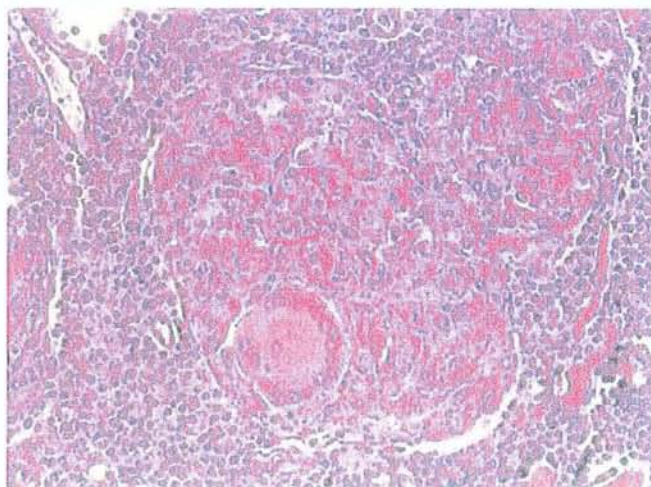


Figure 2 : Granulome sarcoïdosique [Ellafi and Lacronique, 2003].

Ce résultat positif d'une biopsie ganglionnaire périphérique montre un granulome, composé de cellules épithélioïdes et d'une cellule géante multinucléée de type Langhans (en bas au centre).

Les cellules épithéliales, forme particulière de macrophages activés, sont marquées par des modifications de la surface cellulaire permettant leur regroupement sous forme de cellules de Langhans, et leur immobilisation.

La présence d'un nucléole de grande taille, d'un réticulum endoplasmique abondant, de nombreuses vésicules et d'un appareil de Golgi bien développé, témoigne de leurs propriétés sécrétrices [Chapelon-Abric, 2004(a)].

Des lymphocytes activés, essentiellement de type T CD4+, entourent le follicule central et l'infiltrant en se mêlant aux cellules épithélioïdes. Toutefois, à la périphérie des lésions, il existe des amas de lymphocytes T CD8+ et de lymphocytes B.

Une fine bande de collagène périphérique circonscrit souvent chaque granulome en l'individualisant bien des structures adjacentes [Ellafi and Lacronique, 2003]. Ces fines fibrilles de collagène sont probablement des reliquats du tissu conjonctif sous-jacent.

Il n'y a généralement pas de nécrose caséuse dans les granulomes sarcoïdiens. Cependant, une nécrose fibrinoïde n'est pas exceptionnelle.

On rencontre parfois, dans le cytoplasme des cellules géantes, des inclusions telles que les corps de Schaumann (structures en coquilles), des corps astéroïdes (structures en étoile), des corps résiduels (inclusions réfractaires contenant du calcium), ou des corps lamellaires. La coloration de Ziehl-Neelsen, caractéristique des mycobactéries, est négative.

En vieillissant, une sclérose collagène peut se former autour des différents follicules individualisés. De plus, le nombre de lymphocytes diminue progressivement et la proportion de lymphocytes CD8 augmente.

Ce granulome n'est pas spécifique de la sarcoïdose, il peut être observé dans un grand nombre d'autres affections comme la tuberculose, la béryllose, la lèpre, au cours de mycoses ou de réactions à un corps étranger, ou associé à un cancer ou à un lymphome. On parlera alors d'une réaction « sarcoid-like ».

Lors d'une sarcoïdose, ce granulome tire son originalité de ses localisations viscérales électives et de sa diffusion [Bensiali and Didier, 1999].

5.2- Description du processus immunitaire à l'origine de la formation des granulomes

5.2.1- Réponse immunitaire cellulaire

La sarcoïdose résulte d'une réponse excessive des mécanismes d'immunité cellulaire à un type d'antigènes ou d'auto-antigènes donné (encore inconnu).

Les lymphocytes T seront les acteurs principaux de cette réaction immunitaire [Tazi and Hance, 1999], comme le montre la figure n°3.

La réponse immunitaire spécifique est déclenchée par un ou plusieurs antigènes spécifiques, infectieux, particules organiques inhalées ou antigènes du soi modifié. Ces derniers seront présentés par les macrophages à des lymphocytes T CD4, après leur dégradation partielle. En effet, ces antigènes internalisés sont présentés sous forme d'épitopes antigéniques, en association à des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

L'antigène du complexe HLA de classe II est ensuite identifié par le récepteur antigénique des lymphocytes T, puis le complexe de transduction CD3 est stimulé. Il en résulte une réponse immunitaire spécifique et l'activation des lymphocytes T [Valeyre, 2002].

Au cours de cette réaction, l'activation et la prolifération des lymphocytes portent essentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires. Le résultat est alors une réponse exagérée de ces cellules T auxiliaires, d'où une accumulation d'un grand nombre de cellules T activées dans les organes atteints.

Puisque les lymphocytes T auxiliaires activés sécrètent des médiateurs qui attirent et activent les cellules mononucléées, il est probable que la formation des granulomes soit un phénomène secondaire à l'activité exagérée des lymphocytes T auxiliaires [Crystal, 1995].

Cette réaction immunitaire aboutira à la formation de complexes immuns circulants et à l'activation du complément.

Au vu de ces mécanismes, les hypothèses sur l'étiologie de la sarcoïdose ne s'excluent pas mutuellement. Ces hypothèses sont les suivantes :

- a) La maladie est déclenchée par un type d'antigène particulier du « soi » ou du « non soi » qui active exclusivement les lymphocytes T auxiliaires au cours de la réponse immunitaire.
- b) La maladie est le résultat d'un défaut du contrôle de la réponse des lymphocytes T auxiliaires par des mécanismes de rétrocontrôle négatif, qui existent normalement chez un individu sain.
- c) La maladie est la conséquence d'une anomalie génétique (congénitale ou acquise) des gènes de la réponse immunitaire, qui fera que la réponse des lymphocytes T auxiliaires à un type d'antigène sera excessive.

5.2.2- Réaction inflammatoire chronique

La sarcoïdose est qualifiée de désordre inflammatoire systémique [Aladesanmi, 2004].

La première étape de la maladie correspond à une accumulation, dans les organes atteints, de cellules inflammatoires mononucléées, habituellement des lymphocytes T auxiliaires et des phagocytes mononucléés.

Les lymphocytes T auxiliaires s'accumulent à certains endroits, ceci étant dû au moins en partie à leur prolifération.

Cette prolifération de lymphocytes est entretenue par la sécrétion spontanée d'interleukine 2 (IL-2), par les lymphocytes auxiliaires T activés, eux-mêmes. L'IL-2 est en effet le facteur de croissance des cellules T.

La sarcoïdose devient donc un exemple remarquable de compartimentalisation des systèmes immunitaires et une illustration parfaite du fait que l'activité de la maladie n'est pas directement reflétée par l'état du système immunitaire évalué au niveau sanguin périphérique.

En effet, tandis que les lymphocytes T auxiliaires présents dans les organes atteints sécrètent de l'IL-2 et prolifèrent rapidement, les cellules T présentes à d'autres endroits (telles que les lymphocytes T circulants) sont quiescentes.

De plus, alors que le nombre de lymphocytes T auxiliaires augmente dans les zones atteintes par la maladie, le nombre de lymphocytes T auxiliaires du sang périphérique est normal ou modérément diminué. Dans les organes atteints, le rapport lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T suppresseurs peut atteindre 10/1 (à comparer à 2/1 au niveau des tissus sains ou du sang périphérique des malades), [Crystal, 1995].

Cette réaction inflammatoire sera suivie de la formation de granulomes, lésions regroupant des macrophages et leurs descendants : cellules épithélioïdes et cellules géantes multinucléées (encore appelées cellules de Langhans).

5.2.3- Formation des granulomes

Outre l'amplification de la prolifération des lymphocytes T CD4, dans les organes atteints, par les lymphocytes T auxiliaires eux-mêmes, ces cellules activées sécrètent des médiateurs qui vont recruter et activer à leur tour des phagocytes mononucléés.

Ces médiateurs sont des lymphokines. Parmi elles, on rencontre des protéines capables de capter des monocytes du sang périphérique et aussi l'interféron γ , pouvant activer les phagocytes mononucléés.

Ensemble, ces médiateurs recrutent les monocytes et les activent, créant ainsi les conditions favorables à la formation de granulomes ; comme le montre la figure n°3.

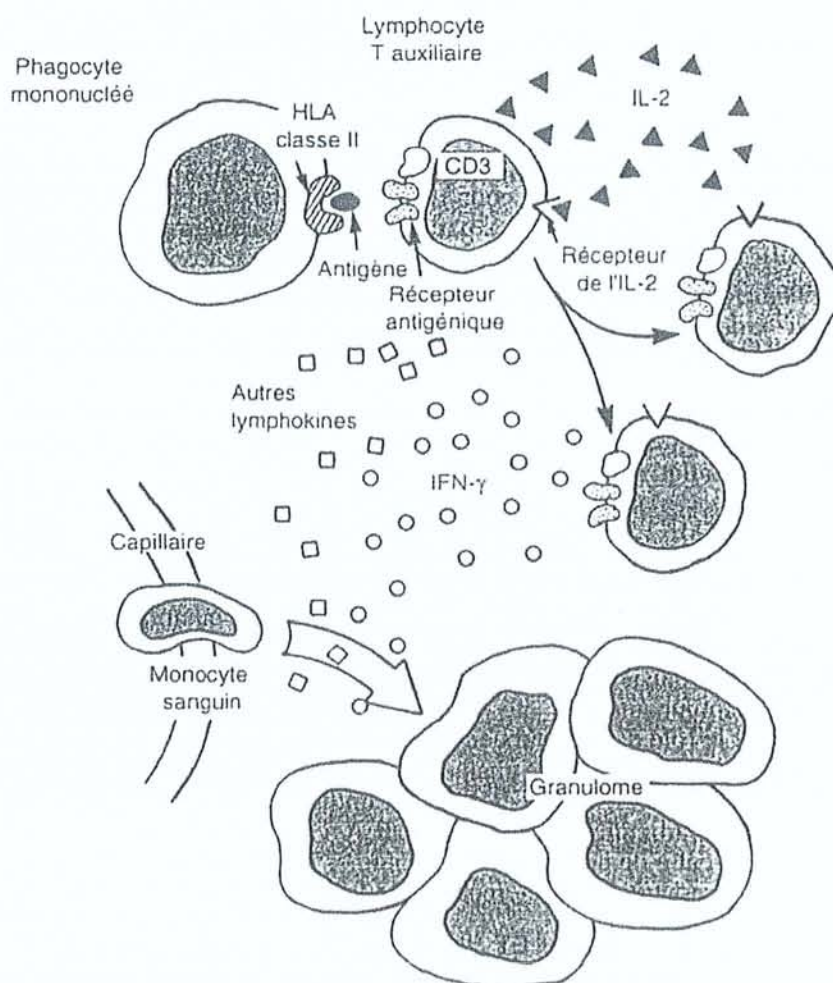


Figure 3 : Pathogénie de la sarcoïdose [Crystal, 1995].

La stimulation exagérée des lymphocytes T auxiliaires dans les organes lésés conduit à une accumulation de ces cellules, ainsi que des macrophages. Il en résulte une réponse immunitaire excessive et biaisée produisant des lymphocytes auxiliaires activés qui sécrètent de l'interleukine 2, responsable d'une accumulation supplémentaire de lymphocytes T CD4. Les lymphocytes T auxiliaires activés sécrètent aussi de l'interféron γ et d'autres lymphokines, médiateurs qui contribuent au recrutement et à l'activation des monocytes sanguins et, de là, à la formation du granulome.

Ce granulome possède une structure dynamique, avec une zone d'échange périphérique, permettant le recrutement de nouveaux monocytes, et ainsi l'entretien de la réaction.

Il est remarquable que le recrutement et l'activation non spécifique des lymphocytes T jouent un rôle primordial dans le maintien des granulomes [Ellafi and Lacronique, 2003]. De plus, ce mécanisme suggère que l'antigène spécifique à l'origine de la réaction granulomateuse pourrait être un élément déclenchant de la maladie, qui s'autonomise ensuite, comme observé lors des maladies auto-immunes.

5.2.4- Le rôle des médiateurs

De très nombreux médiateurs et cytokines sont impliqués dans le processus, dont des facteurs chimiotactiques, des facteurs d'activation des macrophages et des lymphocytes [Ellafi and Lacronique, 2003], notamment les interleukines IL-1 β , IL-2, IL-6 et l'interféron IFN- γ .

La prolifération et l'activation des lymphocytes T seraient stimulées par leur production d'interleukine IL-2. La sécrétion de ce médiateur va entraîner le recrutement, l'immobilisation et l'activation des monocytes, puis elle favorise leur différenciation en cellules épithélioïdes. Les interactions entre monocytes / macrophages et lymphocytes, notamment par médiateurs interposés, jouent ainsi un rôle déterminant dans la formation du granulome.

Les lymphocytes T sécrètent également des facteurs de croissance et de différenciation des lymphocytes B. L'activation prolongée des macrophages participe à la fibrogénèse par la sécrétion de fibronectine, et peut être de TNF- α [Valeyre, 1998].

L'orientation du profil des cytokines est de type Th1 (c'est-à-dire à médiation cellulaire), sous l'effet de l'IFN- γ et de l'IL-12.

- L'IL-12 est produite par les macrophages alvéolaires. Les lymphocytes T ont une augmentation des récepteurs à l'IL-12 qui est un puissant inducteur de sécrétion de l'IFN- γ , et réciproquement. Ces deux médiateurs entretiennent la réaction inflammatoire granulomateuse.

- De plus, il est fréquent de remarquer à la surface des lymphocytes T CD4 une surexpression de la chaîne α du récepteur à l'interleukine 18. Les lymphocytes T CD4 sont donc plus sensibles à l'action de cette IL-18, qui induit la production d'IFN- γ ; et par conséquent entretient également la réaction inflammatoire [Zhou *et al*, 2005].

D'autres cytokines sont également sécrétées au niveau des lésions :

→ Le TNF (Tumor Necrosis Factor)- α est produit par les macrophages activés. En plus de son activité cytotoxique, il favorise la migration transmembranaire des lymphocytes. De plus, il possède un effet synergique avec l'IFN- γ dans l'induction du CMH et dans l'activation des macrophages.

→ Le GM-CSF (Granulocyte and Monocyte – Colony Stimulating Factor), il va contrôler la différenciation des cellules de la lignée granulocyte / macrophage.

→ L'IL-1 β est produite par les cellules épithéliales. Elle participe à la costimulation des lymphocytes (en association avec l'IL-2).

→ L'IL-6 est produite par les macrophages, elle agit sur la croissance des lymphocytes T.

La modulation de l'activité de ces médiateurs représente alors une approche intéressante pour le développement de nombreuses thérapeutiques spécifiques [Tazi and Hance, 1999].

5.3- Autres perturbations immunitaires rencontrées

5.3.1- Hypergammaglobulinémie

En plus d'une exagération des mécanismes d'immunité cellulaire, la sarcoïdose, en phase active, est aussi caractérisée par une hypergammaglobulinémie. Parmi ces immunoglobulines, certaines sont des anticorps dirigés contre un certain nombre d'agents infectieux, ainsi que des IgM dirigées contre les cellules T.

Néanmoins, il n'est pas prouvé que ces anticorps aient un rôle dans la pathogénie de la maladie. Cette hyperglobulinémie paraît plutôt être le résultat du passage sanguin d'immunoglobulines produites en excès dans les sites de la maladie, par les lymphocytes B sous l'effet stimulant de lymphocytes T activés [Valeyre, 1998].

5.3.2- Modification des fonctions métaboliques des macrophages

Les macrophages rencontrés sont des macrophages jeunes, dont les fonctions métaboliques sont accrues [Chapelon-Abric, 2004(a)]. En effet, leurs capacités phagocytaires sont décuplées. De plus, il est fréquent de constater une stimulation de leurs propriétés sécrétoires en diverses enzymes ; ce qui se traduit par une production anormale d'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l' α -hydroxylase de la vitamine D3 et de lysozyme [Valeyre, 1998], ainsi que de certaines enzymes protéolytiques.

Nous pourrions remarquer également une production excessive de radicaux libres, tels l'oxygène et l'azote.

Enfin, la production de cytokines par les macrophages est, elle aussi, stimulée ; ce qui entraîne une activation des lymphocytes T et de l'interféron γ . Leurs capacités de présentation antigénique sont alors renforcées.

5.4- Dysfonctionnement des organes atteints

5.4.1- Modification de l'architecture tissulaire

L'association des cellules T, des phagocytes mononucléés et des granulomes constitue un indice d'activité de la maladie.

Mis à part le fait que ces lésions soient volumineuses et modifient l'architecture locale, il n'est pas certain que les cellules inflammatoires mononucléées présentes dans le tissu ou dans les granulomes soient responsables d'altérations des cellules ou du tissu de soutien du parenchyme normal de l'organe atteint, par le biais de médiateurs qu'elles sécrètent.

La dysfonction de l'organe atteint au cours de la sarcoïdose paraît être la conséquence de la modification de l'architecture tissulaire, par l'accumulation des cellules inflammatoires. Lorsqu'un nombre suffisant de structures nécessaires à la fonction de l'organe est atteint, la maladie devient cliniquement apparente au niveau de cet organe [Crystal, 1995].

Alors que les séries autopsiques mettent en évidence une atteinte diffuse de la plupart des organes chez la majorité des patients atteints de sarcoïdose, les manifestations cliniques ne sont patentes que dans les organes dont le fonctionnement normal est altéré (comme le poumon ou l'œil), ou dans les organes dont l'examen est facile (tels que la peau).

Par exemple, en ce qui concerne l'atteinte pulmonaire, les cellules inflammatoires et les granulomes distendent la paroi des alvéoles, des bronches et des vaisseaux sanguins ; comme le représente la figure n°4. La conséquence en est une modification de la configuration anatomique normale qui permet le contact intime nécessaire aux échanges gazeux. Lorsqu'un pourcentage suffisant de tissu pulmonaire est atteint, le patient souffre de dyspnée.

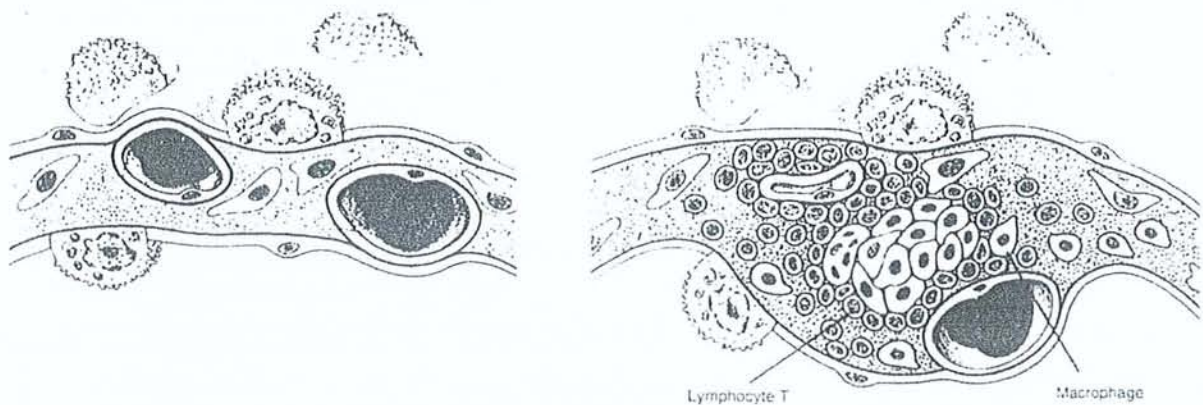


Figure 4 : Anomalies histologiques au niveau d'une alvéole [Crystal, 1995].

Nous pouvons ici comparer une alvéole pulmonaire saine (à gauche) et une alvéole au cours d'une sarcoïdose active (à droite). Cette dernière est distendue par l'accumulation de lymphocytes T auxiliaires, de macrophages alvéolaires et de macrophages agrégés dans les granulomes. Les lésions de l'épithélium alvéolaire et des cellules endothéliales sont discrètes.

A l'opposé, la plupart des patients atteints de sarcoïdose présentent des granulomes de cellules inflammatoires mononucléées intra-hépatiques, mais les fonctions hépatiques ne sont pas altérées. Il est probable que le processus pathologique ne modifie pas suffisamment les structures locales pour en affecter leur fonction.

5.4.2- Fibrose tissulaire

Lorsque l'organe est suffisamment atteint, les cellules restantes ne peuvent plus régénérer l'architecture normale du tissu. Il en résulte des fibroses, une prolifération des cellules du mésenchyme et des dépôts de débris issus des tissus conjonctifs lésés.

Au cours des évolutions chroniques, l'inflammation par les cellules mononucléées persiste pendant des années. Si l'intensité de cette inflammation est suffisamment prolongée, les lésions des tissus deviennent extensives, une fibrose se développe et l'organe est irrémédiablement lésé.

Par exemple, une fibrose pulmonaire va entraîner une désorganisation des tissus pulmonaires et une perte des possibilités d'échanges gazeux. Elle succède aux granulomes chez une

minorité de patients lorsque l'évolution a été anormalement prolongée. Elle touche avec prédilection la partie supérieure des poumons. Des lésions de destruction kystique s'y associent souvent.

Il a été prouvé que les macrophages tissulaires activent la prolifération des fibroblastes en sécrétant spontanément des facteurs de croissance pour ceux-ci. Ces facteurs de croissance sont : le facteur de croissance dérivé des plaquettes, la fibronectine et le facteur de croissance « insuline-like 1 ». En revanche, on ne comprend pas pourquoi ce processus de fibrose n'intervient que chez une proportion relativement faible de patients atteints de sarcoïdose [Crystal, 1995].

5.5- Durée de vie et involution des granulomes

Les granulomes sarcoïdiens restent actifs plusieurs mois ou années. L'état d'activité ou d'involution du granulome pourrait dépendre de la production locale de TGF- β (Transforming Growth Factor), de la capacité immunitaire à éliminer l'agent déclenchant, et de mécanismes d'apoptose cellulaire.

Lorsque la maladie cesse d'évoluer spontanément ou sous traitement, l'inflammation diminue en intensité et le nombre de granulomes se réduit. Les granulomes peuvent alors disparaître en se désagrégeant, ou en étant envahis par une prolifération centripète de fibroblastes. Il subsiste alors de petites lésions cicatricielles.

6- MANIFESTATIONS CLINIQUES

La sarcoïdose est une maladie systémique. Les signes cliniques peuvent traduire l'atteinte d'un ou plusieurs organes, ou une atteinte plus diffuse.

Tous les organes peuvent être touchés ; néanmoins, l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, et à un moindre degré l'existence d'adénopathies et d'atteintes oculaire et cutanée. Beaucoup plus rarement, d'autres organes peuvent être touchés.

Quelle que soit la localisation de la maladie, les manifestations cliniques sont la conséquence directe de la réaction exagérée des granulomes inflammatoires, induite par les lymphocytes T auxiliaires, ou des lésions cicatricielles consécutives à ce processus inflammatoire [Crystal, 1995].

6.1- Signes généraux

L'état général est souvent altéré à des degrés divers [Ellafi and Lacronique, 2003].

Une asthénie profonde est le signe le plus fréquent.

La fièvre est fréquente, isolée ou associée à une altération de l'état général. Elle doit faire écarter une pathologie infectieuse et notamment tuberculeuse.

Il est possible de constater une fièvre au long cours, des sueurs nocturnes et un amaigrissement [Valeyre, 1998]. Mais ceci accompagne les formes polyviscérales et évolutives de la maladie, le syndrome de Löfgren, le syndrome d'Heerfordt, les localisations hépatiques et les adénopathies rétro-péritonéales.

6.2- Les atteintes médiastino-pulmonaires

6.2.1- Signes cliniques

L'atteinte médiastino-pulmonaire est de loin la plus fréquente. Elle peut être complètement asymptomatique et de découverte fortuite. Elle est isolée dans 40 % des cas, sans atteinte extra thoracique décelable.

6.2.1.1- Toux et dyspnée

Une toux, essentiellement sèche, est présente dans 30 % des cas [Valeyre, 1998]. Généralement, ces patients souffrent d'une dyspnée et plus particulièrement d'une dyspnée d'effort. Cette difficulté respiratoire peut résulter de plusieurs mécanismes :

- Au cours de la période floride, soit la dyspnée est la conséquence d'une obstruction bronchique distale par infiltration de la muqueuse bronchique ; soit elle découle d'une atteinte interstitielle entravant les échanges gazeux.
- Au cours de la période séquellaire, elle sera consécutive à la destruction parenchymateuse, avec association d'une fibrose, d'une dilatation bronchique et d'une destruction emphysémateuse.

Les capacités pulmonaires peuvent être affaiblies dès les stades précoces de la maladie, il s'agit en général du premier paramètre physiologique modifié [Akkoca *et al*, 2005]. En effet, à un stade radiographique avancé, il est fréquent de constater une diminution de la ventilation et des échanges gazeux. Dans certains cas, une détresse respiratoire aiguë [Chirakalwasan and Dallal, 2005] sera à l'origine du diagnostic. La maladie est alors qualifiée de pathologie respiratoire restrictive.

La sarcoïdose peut affecter les voies aériennes à tous les niveaux. Lorsque les voies aériennes inférieures sont impliquées (bronches et bronchioles), la pathologie peut s'apparenter à une affection obstructive, comme l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Un examen des fonctions pulmonaires et une tomographie thoracique sont alors deux outils importants pour évaluer la présence et l'étendue de l'obstruction des voies aériennes [Laohaburanakit and Chan, 2003].

Dans les cas les plus sévères de broncho-sténose, on peut envisager un traitement par bronchoscopie interventionnelle. La transplantation pulmonaire est une ultime option chez les patients souffrant de fibrose avancée.

6.2.1.2- Hémoptysie

Une hémoptysie est exceptionnelle. La fréquence de survenue de cette complication est estimée à 5 % des malades atteints de sarcoïdose.

Dans la majorité des cas, les hémoptysies sont observées dans les formes avec atteinte pulmonaire évoluée, fibrosante, présentant souvent des lésions cavitaires, parfois compliquées de greffe aspergillaire [Cabrol *et al*, 2000]. Dans ce contexte, la survenue d'hémoptysies est considérée comme un élément de pronostic péjoratif [Lemay *et al*, 1995]. Très rarement, les hémoptysies peuvent être révélatrices de la sarcoïdose ou survenir de façon précoce au cours de la maladie.

Afin de les supprimer, il peut être nécessaire de recourir aux embolisations des artères bronchiques responsables du saignement, voire à une intervention chirurgicale pour hémostase.

6.2.1.3- Atteinte pleurale

L'incidence des manifestations pleurales liquidiennes sarcoïdiques est faible, estimée à 0,16 % [Tommasini *et al*, 1994]. Elle se présente habituellement sous forme d'un épanchement pleural unilatéral, dont la ponction met en évidence un exsudat contenant des lymphocytes. Les épanchements pleuraux régressent en général en quelques semaines, mais des épaissements pleuraux chroniques peuvent compliquer l'évolution.

Le pneumothorax est exceptionnel.

6.2.1.4- Auscultation pulmonaire

L'auscultation pulmonaire est souvent normale.

Des râles crépitants sont perçus chez 15 % des patients ayant une infiltration pulmonaire radiographique. Les sibilants sont très rares. Il n'y a pas d'hippocratisme digital.

Des signes de cœur pulmonaire chronique peuvent s'observer, en général à un stade tardif [Valeyre, 1998]. On trouve alors une turgescence des jugulaires, un reflux hépato-jugulaire, des oedèmes des membres inférieurs. Ces signes témoignent de l'évolution vers une fibrose pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital.

6.2.2- Imagerie

6.2.2.1- Radiographie thoracique

La radiographie du thorax a une place de première importance dans le diagnostic, le pronostic et la surveillance de la maladie. Elle est anormale chez 90 à 95 % des patients [Lynch, 2003]. On note 3 aspects typiques :

- * Des adénopathies hilaires et médiastinales satellites de l'axe trachéo-bronchique, bilatérales, volumineuses, symétriques et non compressives.
- * Des infiltrations pulmonaires micronodulaires ou réticulo-micronodulaires diffuses, plus rarement des opacités en plages alvéolaires, et exceptionnellement un aspect de verre dépoli.
- * Une fibrose pulmonaire prédominant dans les lobes supérieurs avec des opacités linéaires denses et une rétraction pulmonaire.

On définit alors 5 stades radiographiques liés à l'évolution, au retentissement respiratoire et au pronostic ; comme le montre le tableau I.

Tableau I : Description des 5 stades radiographiques.

Stade	Signes radiographiques	Fréquence	Symptômes
0	Image thoracique normale	5-10 %	Absence
I	Adénopathies isolées	50 %	Absence
II	Adénopathies et infiltration pulmonaire diffuse	25 %	Toux et dyspnée d'effort chez 2/3 des patients
III	Infiltration pulmonaire diffuse sans adénopathie et sans fibrose	15 %	Toux et dyspnée d'effort chez 2/3 des patients
IV	Fibrose pulmonaire et remaniements fibro-emphysémateux	5-10 %	Toux et dyspnée d'effort dans 100 % des cas

Il n'y a pas de corrélation stricte entre la présentation radiographique et l'état histologique pulmonaire. Les granulomes sont plus importants aux stades I et II, et les lésions de fibrose aux stades III et IV. Une atteinte pulmonaire histopathologique est constante en cas de type I, malgré l'absence d'opacité parenchymateuse. En cas de type IV, des lésions granulomateuses coexistent souvent avec une fibrose avancée [Valeyre, 1998]. Les images radiographiques ne montrent aucune différence en fonction de l'âge, du sexe, ou des habitudes tabagiques [Vidal Serrano *et al*, 2005].

6.2.2.1.1- *Stade I*

Le stade I s'observe surtout à un stade précoce de la maladie. Il évolue le plus souvent vers la guérison spontanée mais peut précéder un type II, ou persister inchangé pendant de nombreuses années (on le nomme alors « type I chronique »).

La radiographie montre des adénopathies intrathoraciques isolées. Elles sont typiquement hilaires, bilatérales, symétriques et non compressives [Valeyre, 2002], comme le montre la figure n°5. Il s'y associe ou non des adénopathies latérotachéales et/ou sous-carénares. Des calcifications en coquille d'œuf peuvent apparaître après 5 ans d'évolution.

Ce stade est de bon pronostic et ne nécessite pas de traitement.



Figure 5 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type I.

A ce stade, seules sont présentes des adénopathies hilaires bilatérales et symétriques.

Chez ces patients, il existe une limitation des capacités d'exercice, bien que la spirométrie et les capacités de diffusion soient normales [Akkoca *et al*, 2005].

6.2.2.1.2- *Stade II*

Le type II succède en général au type I en quelques mois. Il peut régresser ou évoluer vers le type III. A ce stade, le pronostic est relativement bon.

La radiographie montre des adénopathies intrathoraciques bilatérales associées à une infiltration pulmonaire diffuse, donnant dans la plupart des cas une image « micronodulaire » ou « réticulo-micronodulaire », comme le montre la figure n°6. Les micronodules ont des contours flous.

L'infiltration prédomine habituellement dans les deux tiers supérieurs des champs pulmonaires. Elle est parfois asymétrique. Le lobe supérieur droit est souvent le plus touché.

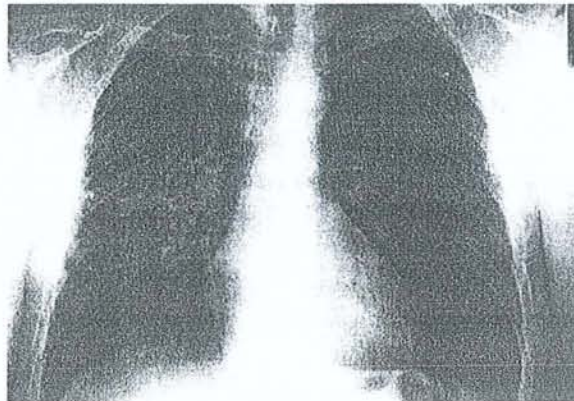


Figure 6 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type II.

Cette radiographie révèle des adénopathies hilaires bilatérales, ainsi que des infiltrations parenchymateuses.

6.2.2.1.3- *Stade III*

Le type III succède le plus souvent au type II. Une régression spontanée est rare. Il peut persister inchangé ou aboutir plus ou moins rapidement au stade IV. Le traitement devient alors indispensable.

La figure n°7 représente l'image radiographique correspondante, qui révèle une infiltration pulmonaire sans adénopathies décelables.

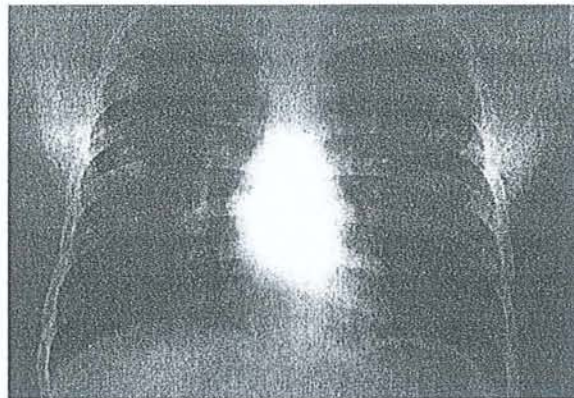


Figure 7 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type III.

Ce stade se caractérise par une pneumopathie interstitielle diffuse, sans adénopathie médiastinale associée.

A ce stade, les patients souffrent d'une chute de leurs capacités de diffusion, et d'une diminution de leurs capacités d'exercice.

6.2.2.1.4- *Stade IV*

Il correspond à un stade de fibrose pulmonaire, caractérisée par des opacités rétractiles pseudo-tumorales, à localisation sus-hilaire, entraînant une ascension des hiles ; et très fréquemment associée à des lésions emphysémateuses des bases [Bensiali and Didier, 1999]. Dans cette forme, qui concerne moins de 10 % des sarcoïdoses médiastino-pulmonaires, l'existence de symptômes fonctionnels respiratoires à type de dyspnée est constante.

La figure n°8 illustre cette fibrose pulmonaire.

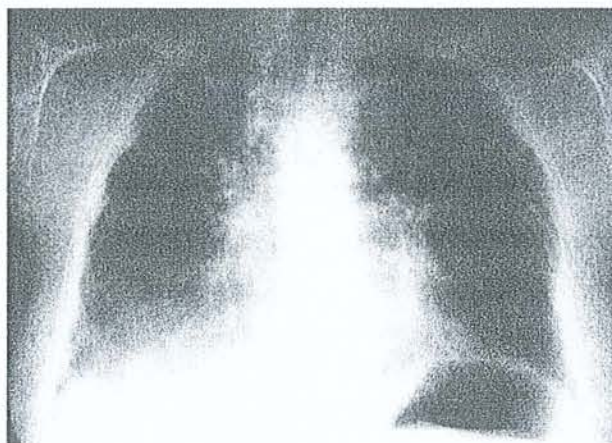


Figure 8 : Radiographie pulmonaire d'une sarcoïdose de type IV.

Cette radiographie montre une forme sévère de sarcoïdose, avec un aspect de fibrose mutilante diffuse. La rétraction thoracique est bien visible, avec la diminution du volume. On devine des zones cavitaires habitées par des formations arrondies.

6.2.2.2- Tomodensitométrie thoracique (TDM)

La tomodensitométrie est un procédé radiographique de reconstruction informatique de l'image d'une coupe du corps, à partir d'une série d'analyses de densités effectuées par le balayage et/ou la rotation d'un ensemble de tubes à rayons X-détecteurs.

Cette technique permet de compléter les résultats précédemment obtenus.

En effet, elle a une sensibilité supérieure à la radiographie pour décrire le parenchyme, le médiastin et les structures hilaires. En routine, la TDM n'est pas appropriée pour le diagnostic ni pour la prise en charge de la maladie ; mais elle est d'une aide précieuse pour les patients qui présentent une clinique atypique, des complications spécifiques, ou pour affirmer un pronostic [Lynch, 2003]. La tomodensitométrie peut devenir indispensable, lors des stades II et III, pour différencier une phase d'inflammation active d'une fibrose irréversible.

La haute résolution facilite la précision des images pulmonaires élémentaires et leur distribution. Les signes prédominent dans les 2/3 supérieurs des champs pulmonaires. Des

anomalies bronchiques se voient dans 2/3 des cas. Il s'agit le plus souvent d'épaississement des parois bronchiques et parfois d'anomalies de leurs lumières.

Les figures n°9, n°10, n°11 et n°12 illustrent les 4 stades de la maladie.

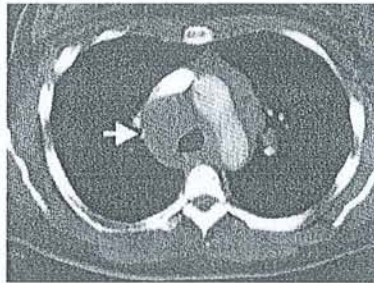


Figure 9 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade I.

Cette coupe transversale montre uniquement des adénopathies hilaires (au niveau de la flèche blanche).

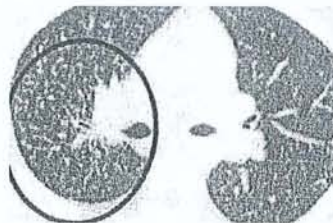


Figure 10 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade II.

Les adénopathies sont désormais accompagnées d'infiltrations (au niveau du cercle noir).



Figure 11 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade III.

Cet examen confirme l'absence d'adénopathies ; mais révèle quelques zones d'opacité, de petits nodules, et une légère fibrose.



Figure 12 : Tomodensitométrie thoracique d'une sarcoïdose de stade IV.

Les poumons sont de petit volume, et les zones de fibrose sont bien visibles.

La tomodensitométrie permet également de repérer certaines complications, comme une fibrose pulmonaire, une greffe aspergillaire (comme représenté sur la figure n°13), des bronchectasies, ou des compressions bronchiques ou vasculaires par des adénopathies.

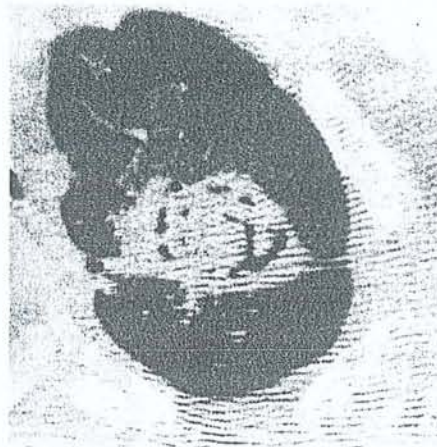


Figure 13 : Tomodensitométrie en haute résolution révélant la présence d'un aspergillome intracavitaire.

La tomodensitométrie pourrait jouer un rôle dans l'évaluation qualitative des lésions pulmonaires en facilitant l'identification des lésions granulomateuses et fibreuses. En effet, elle permet de distinguer les lésions irréversibles (opacités linéaires, déformation des scissures, distorsions, bronchectasies par traction), a priori de nature fibreuse, de celles potentiellement réversibles (opacités nodulaires ou en plages) de nature vraisemblablement inflammatoire [Valeyre, 1998].

Cependant, elle ne permet pas encore de quantification valable des lésions.

C'est un examen de référence utile dans la surveillance et l'évaluation de la réponse à la thérapeutique.

6.2.2.3- Scintigraphie au Gallium⁶⁷

La scintigraphie permet d'obtenir une image en présentant une surface photosensible devant un organe, après injection dans l'organisme d'une substance radioactive se fixant électivement sur cet organe.

Cette méthode permet de mettre en évidence des foyers d'hyperfixation, qui reflètent la présence de granulomes actifs. Dans les formes pulmonaires, une hyperfixation est présente au niveau des ganglions intrathoraciques et pulmonaires.

6.2.3- Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les explorations fonctionnelles respiratoires permettent d'évaluer le retentissement de l'atteinte pulmonaire, et elles jouent un rôle important dans l'évaluation initiale de la maladie, le suivi, l'indication thérapeutique et la surveillance.

Ces EFR sont globalement de plus en plus altérées du stade I au stade IV radiographique. Les anomalies constatées ne sont pas spécifiques de la maladie.

Il est fréquent de rencontrer un syndrome restrictif, et une baisse de la capacité de diffusion du CO. La courbe débit-volume est souvent anormale, elle indique une atteinte des petites voies aériennes. Le rapport VEMS/CV (volume expiratoire maximal seconde/capacité vitale) est abaissé chez 5 % des patients.

Le syndrome restrictif ainsi que la diminution de la ductance au CO reflètent une atteinte parenchymateuse ; alors que le syndrome obstructif reflète une atteinte bronchique.

6.2.4- Hématose

Les gaz du sang artériel au repos sont habituellement normaux.

Une exploration de l'hématose à l'exercice est indiquée lorsque la capacité de transfert du CO est abaissée au-dessous de 70 % de la valeur théorique [Valeyre, 1998]. Elle est rarement anormale en dehors d'un tel contexte.

6.2.5- Endoscopie bronchique

L'endoscopie bronchique permet de voir des granulations endo-bronchiques, des lésions pseudo-tumorales et des épaissements de la muqueuse. La rentabilité des biopsies de muqueuse bronchique est en moyenne de 60 %, à condition de procéder à un minimum de 3 prélèvements. Des granulomes tuberculoïdes sont mis en évidence dans 60 à 80 % des cas.

6.2.6- Examen cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le lavage broncho-alvéolaire permet de recueillir et d'analyser, à l'aide d'un sérum, les éléments contenus dans les bronchioles et les alvéoles pulmonaires. Le sérum (physiologique ou bicarbonaté) sera porté à température du corps, puis introduit dans les bronchioles et les alvéoles, puis aspiré. Les éléments ramenés par le liquide seront ensuite analysés au microscope.

Le LBA est une procédure commode et sûre à pratiquer. Non seulement il peut être utilisé pour noter les modifications majeures, mais il fournit des informations d'une plus grande surface pulmonaire [Kilinc and Kolsuk, 2005].

Le LBA est utile au diagnostic de la maladie (il permet d'exclure certaines pathologies, comme les tumeurs), mais sa valeur pour le pronostic n'est pas évidente [Vidal Serrano *et al*, 2005].

On remarque typiquement une hypercellularité totale modérée ($< 500.000/mL$).

De plus, une lymphocytose alvéolaire est mise en évidence dans 80% des cas. Elle peut même être constatée en l'absence d'anomalie radiographique. La présence d'une lymphocytose alvéolaire se voit en cas de maladie active, mais son absence ne permet pas de déduire le contraire. En aucun cas la lymphocytose alvéolaire n'est liée à la gravité de la maladie. Le compte des lymphocytes ne varie pas d'un stade radiographique à l'autre [Schildge and Klar, 2005].

Aussi, il existe une augmentation du rapport lymphocytes T CD4/CD8 (qui est en général supérieur à 4). Cette augmentation est inconstante. Ce rapport est moins souvent élevé en présence d'une sarcoïdose ancienne ou d'habitudes tabagiques.

De plus, une augmentation du pourcentage de neutrophiles est courante en cas de fibrose pulmonaire.

6.3- Les atteintes cutanées

Au cours d'une sarcoïdose, des manifestations cutanées sont observées dans 20 à 35 % des cas [Roberts *et al*, 2004]. Ces lésions, de par leur accessibilité à l'examen clinique et à la biopsie, facilitent considérablement le diagnostic.

Les manifestations cutanées apparaissent en général au début de la maladie. Elles annoncent souvent une atteinte qui n'aura pas de conséquences systémiques sévères, et qui ne sera pas associée à une fibrose chronique [Marcoval *et al*, 2005].

Les atteintes cutanées de la sarcoïdose sont très polymorphes, elles peuvent être classées en deux groupes distincts : les lésions spécifiques de la sarcoïdose et les lésions non spécifiques.

6.3.1- Les lésions cutanées spécifiques de la sarcoïdose

Ces lésions spécifiques de la maladie sont plus fréquentes et habituellement plus sévères chez les sujets à peau noire.

Elles se caractérisent par un polymorphisme clinique, resté longtemps réfractaire à une classification simple et claire. Mais il est possible de souligner un certain nombre de caractères cliniques communs à ces lésions :

- leur couleur est rouge violacé, devenant brunâtre avec le temps,
- les lésions sont infiltrées, d'aspect froid et non oedémateux,
- la vitro-pression laisse apparaître des grains lupoïdes jaunâtres, et fait disparaître l'érythème
- leur évolution est chronique,
- enfin, elles respectent l'épiderme.

Ces lésions peuvent intéresser l'ensemble du revêtement cutané, mais le visage est plus particulièrement atteint, du fait de facteurs solaires [Goujon *et al*, 1984]. L'exposition au soleil peut en effet déclencher ce type de lésions

On retrouve dans tous les cas une infiltration du derme et parfois de l'hypoderme par les nodules sarcoïdiques. Ceux-ci sont en général distincts, de forme ovale ou arrondie, sous un épiderme normal ou discrètement atrophique. Ils comportent une majorité de cellules épithélioïdes avec ébauche d'une couronne lymphocytaire en périphérie. Au sein de ces amas, on trouve quelques cellules géantes, parfois pourvues d'inclusions astéroïdes. Les nodules sont rarement situés à proximité des follicules pileux et des nerfs [Schmutz *et al*, 1986]. L'absence de nécrose caséuse est un critère classique, mais parfois, une nécrose fibrinoïde peut être observée au centre des nodules.

De nombreux types de lésions cutanées spécifiques sont répertoriés.

6.3.1.1- Les sarcoïdes à gros nodules

Ce sont des lésions d'ordre centimétrique, lisses et fermes, érythémateuses, violacées ou brunâtres, comme le montre la figure n°14. Elles sont habituellement peu nombreuses et confluent pour former des infiltrats saillants à centre déprimé et à surface télangiectasique. L'infiltration est « pâteuse » à la palpation et les lésions pâlisent à la vitro-pression [Young *et al*, 2001]. Le visage (et surtout le nez), les épaules et les bras sont les localisations de prédilection. Il s'agit de la forme la plus fréquente de sarcoïdose cutanée.

Après plusieurs années d'évolution, ces lésions s'affaissent en leur centre, laissant une dermatose annulaire.



Figure 14 : Sarcoïdes à gros nodules au niveau du nez.

Une forme clinique particulière est représentée par l'angio-lupoïde de Brocq-Pautrier, que l'on observe essentiellement chez le sexe féminin. Cette lésion est localisée au niveau de l'angle interne de l'œil ou sur la face latérale du nez. C'est une plaque violine ovalaire, peu saillante, bien limitée, recouverte de télangiectasies et de consistance molle au toucher.

6.3.1.2- Les sarcoïdes à petits nodules

Ce sont des papules de l'ordre du millimètre, isolées ou multiples, bien limitées et fermes, comme le montre la figure n°15.



Figure 15 : Sarcoïdes à petits nodules au niveau du front.

Leur surface est lisse ou finement squameuse. Elles peuvent apparaître parfois sur un mode éruptif. Elles intéressent le visage, le thorax, la partie proximale et la face d'extension des membres, et plus rarement les muqueuses. Leur disposition est tantôt linéaire, tantôt serpigineuse ou annulaire [Barete *et al*, 2003], comme sur la figure n°16. Des cicatrices télangiectasiques peuvent apparaître au terme d'une évolution chronique.



Figure 16 : Sarcoïdes à petits nodules d'aspect annulaire.

6.3.1.3- Les sarcoïdes en plaques

Les sarcoïdes en plaques se traduisent par des placards infiltrés de plusieurs centimètres de taille, bien limités, parfois annulaires et de surface mamelonnée, siégeant surtout sur le visage et les parties proximales des membres.

La figure n°17 représente ces sarcoïdes en plaque, de couleur rouge violacée.



Figure 17 : Sarcoïdes en plaques.

6.3.1.4- Le lupus pernio

Le terme impropre de lupus pernio désigne des sarcoïdes infiltrantes d'aspect typique atteignant le visage, le nez, les oreilles ou encore les extrémités, souvent associées à des lésions osseuses lytiques sous-jacentes. Sur le visage, l'atteinte se localise volontiers au niveau de l'extrémité nasale (parfois associée à une atteinte de la muqueuse nasale), et des lobules des oreilles, mais également sur les pommettes, le front et les joues, où les lésions sont souvent symétriques [Schmutz *et al*, 1986]. La figure n°18 illustre une atteinte nasale.

Aux extrémités, ces placards rappellent l'engelure mais ils ne sont pas douloureux et persistent l'été. La localisation aux doigts s'accompagne parfois d'une ostéite caractéristique des phalanges.

L'infiltration est pâteuse, luisante, de couleur rouge violacée, et devenant jaunâtre à la vitropression.



Figure 18 : Lupus pernio au niveau du nez.

6.3.1.5- Les autres types de lésions cutanées spécifiques

6.3.1.5.1- *Les sarcoïdes sur cicatrices*

Ces cicatrices sont d'origine traumatique ou chirurgicale. Les sarcoïdes s'infiltrent des années après la constitution de celles-ci. Les cicatrices deviennent alors inflammatoires et prennent une couleur rouge violacée, comme le montre la figure n°19.

On parlera alors de sarcoïde « trauma-associée » ou « trauma-induite » [Singal and Thami, 2003].



Figure 19 : Sarcoïde sur ancienne cicatrice.

En effet, tout corps étranger qu'il soit d'origine animale (piqûre d'oursin), végétale ou minérale (zirconium, béryllium, silice) peut produire une telle réaction. Le diagnostic est le plus souvent facile à établir car il existe des atteintes viscérales associées.

Ce phénomène sera bien sûr à prendre en compte si le praticien envisage une biopsie. En effet, il est fréquent de constater une cicatrisation chéloïde au niveau de la cicatrice engendrée par une biopsie trans-bronchique.

Ces sarcoïdes peuvent se rencontrer dans différentes circonstances : sur cicatrice de BCG, sur point de ponction veineuse [Choffel *et al*, 1981], ou sur un tatouage [Landers *et al*, 2005]. La figure n°20 représente une sarcoïde formée sur un point de prélèvement veineux.



Figure 20 : Sarcoïdes sur points de ponction veineuse.

Certains auteurs rapportent même le cas d'une sarcoïdose cutanée déclenchée par une intervention de chirurgie esthétique.

Une jeune femme de 26 ans subit en 1997 une intervention visant à augmenter le volume des lèvres. Le produit utilisé est composé de silicone et de méthacrylate polyméthyle. Après six années passées sans le moindre symptôme, un gonflement brutal des lèvres s'est développé ; des papules rouges violacées et des nodules sous-cutanés sont apparus sur des cicatrices de divers endroits du corps (maquillage permanent, tatouages et piercing du nombril). Tous les examens radiologiques et histologiques ont permis de confirmer le diagnostic de sarcoïdose systémique [Ponyai *et al*, 2005]

6.3.1.5.2- Les formes dyschromiques

Encore appelées formes achromiantes, elles sont connues depuis 1963 chez le sujet noir. Les lésions peuvent être localisées ou généralisées sous forme de macules, papules ou de plaques [Schmutz *et al*, 1986]. La figure n°21 illustre cette atteinte, sous forme de zones d'hypopigmentation.

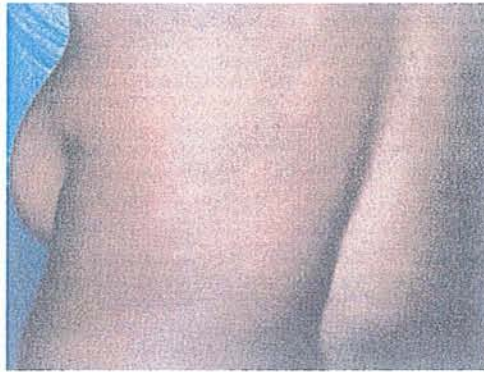


Figure 21 : Sarcôïdes à forme érythémateuse.

6.3.1.5.3- *Les formes alopeciantes*

Ces lésions touchent le cuir chevelu et donnent un aspect de pseudopelade, comme le montre la figure n°22.



Figure 22 : Pseudopelade sarcoïdosique.

6.3.1.5.4- *Les formes ulcérées*

Cette forme serait plus fréquente chez le sujet noir et se localise essentiellement aux membres inférieurs [Bazex *et al*, 1972]. La figure n°23 illustre cette lésion.



Figure 23 : Sarcoïdes à forme ulcéreuse.

6.3.1.5.5- Les formes hypodermiques

Les sarcoïdes sous-cutanées de Darier-Roussy sont des nodules hypodermiques bien circonscrits, fermes, aphlegmastiques, sous une peau de couleur normale, comme le montre la figure n°24.

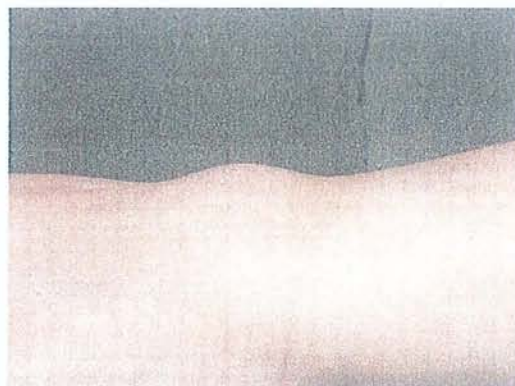


Figure 24 : Sarcoïde hypodermique.

6.3.1.5.6- *Les lésions muqueuses*

Les lésions muqueuses se traduisent par une infiltration diffuse ou micronodulaire bien limitée [Barete *et al*, 2003]. Elles touchent la muqueuse nasale, gingivale, palatine (comme sur la figure n°25) ou conjonctivale.

Ces lésions sont rares en dehors de l'atteinte muqueuse du lupus pernio.



Figure 25 : Sarcôïdes muqueuses du palais.

6.3.2- Les lésions cutanées non spécifiques

Il s'agit de l'érythème noueux qui, à l'opposé des lésions spécifiques de la sarcoïdose, est plus fréquent chez les sujets de peau blanche.

C'est une dermo-hypodermite aspécifique, qui révèle près de 10 % des cas de sarcoïdose. On la rencontre aussi dans la tuberculose et les streptococcies. L'érythème noueux est plus fréquent chez la femme, notamment pendant la grossesse et la période de lactation, ce qui suggère l'intervention d'un facteur hormonal. Son association à des arthralgies, de la fièvre, des adénopathies médiastinales et une anergie tuberculinique constitue le syndrome de Löfgren [Bensiali and Didier, 1999]. La biopsie des lésions cutanées d'érythème noueux est inutile car elle ne met jamais en évidence de lésion granulomateuse.

L'érythème noueux réalise une infiltration sous-cutanée, douloureuse à la palpation, avec érythème cutané en regard, apparaissant brutalement dans un contexte souvent fébrile, à la face superficielle des os longs (crêtes tibiales), [Ellafi and Lacronique, 2003] ; ainsi représenté par la figure n°26.



Figure 26 : Erythème noueux.

6.4- Les atteintes cardiaques

Environ 5 % des patients présentent une atteinte cardiaque symptomatique. Ces manifestations touchent préférentiellement les adultes jeunes. Leur incidence est considérablement influencée par l'origine géographique et/ou ethnique des patients. Elles se voient dans moins de 5 % des cas en Europe Occidentale [Valeyre, 1998].

La localisation cardiaque est l'une des manifestations les plus sévères de la sarcoïdose, elle peut entraîner une mort subite, ou une cardiomyopathie restrictive [Chapelon-Abric, 2001].

6.4.1- Symptomatologie

Le myocarde, et exceptionnellement le péricarde et l'endocarde, peuvent contenir des granulomes.

Les diverses pathologies pouvant en résulter sont :

- des troubles de la conduction intraventriculaire ou auriculo-ventriculaire (bloc de branche droit complet surtout),
- des troubles du rythme ventriculaire (par exemple des extrasystoles, une tachycardie, une fibrillation ventriculaire),
- une insuffisance ventriculaire gauche progressive,
- des troubles de la microcirculation,
- une péricardite,
- ou une insuffisance cardiaque congestive.

Il est donc fondamental de ne pas négliger les symptômes suivants, très variés, non spécifiques de la maladie, mais qui donnent l'alerte. En effet, il peut s'agir de palpitations, de pauses cardiaques, d'un malaise ou d'une syncope, de lipothymie, de douleurs thoraciques, d'une dyspnée avec orthopnée ou d'une tachycardie.

6.4.2- Examen clinique

L'examen clinique est pauvre. Des examens complémentaires sont nécessaires.

L'électrocardiogramme est en général perturbé, mettant en évidence des troubles de la conduction, du rythme cardiaque ou de la repolarisation [Bensiali and Didier, 1999]. En effet, l'espace QT est souvent allongé [Uyarel *et al*, 2005].

Une échocardiographie peut montrer des anomalies septales ou une dyskinésie.

La tomoscintigraphie myocardique de perfusion au Thallium²⁰¹, ou au MIBI (méthoxy-isobutyl-isonitrile) marqué au Technetium⁹⁹ est très utile au diagnostic. Elle met en évidence des zones d'hypofixation à l'état basal, résolutive totalement ou partiellement lors d'une nouvelle exploration après injection intraveineuse de dipyridamole [Valeyre, 1998].

La réalisation de biopsies endomyocardiques n'est pas dénuée de risques et la sensibilité de cet examen est faible. Un résultat négatif n'élimine pas une atteinte myocardique.

Un holter et une IRM cardiaque peuvent être réalisés, afin de compléter les résultats.

Le pronostic de la sarcoïdose cardiaque est médiocre [Mokaddem *et al*, 2001]. La sarcoïdose cardiaque est responsable de 50 % des décès liés à la maladie, le plus souvent par arythmie ventriculaire ou désordres de la conduction [Paule *et al*, 2004].

Les symptômes correspondant doivent donc être recherchés attentivement.

6.5- L'hypertension artérielle pulmonaire

Au cours de la sarcoïdose, les mécanismes de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont multiples.

- Une HTAP peut être secondaire à une hypoxémie chronique dans les formes avec insuffisance respiratoire chronique. Dans ce cas, l'HTAP est peu ou pas réversible.
- Dans certains cas, elle sera consécutive à l'infiltration granulomateuse des artérioles ou des veinules pulmonaires ; voire à une compression des artères pulmonaires par des adénopathies [Shorr *et al*, 2003]. Elle est alors réversible sous traitement.
- Plus rarement, une HTAP sera la conséquence d'une cardiomyopathie sarcoïdique.

L'hypertension artérielle pulmonaire est révélée par une dyspnée d'effort, contrastant avec une imagerie thoracique peu modifiée, des volumes pulmonaires préservés, alors que la DLCO peut être très abaissée et l'épreuve d'effort altérée [Ellafi and Lacronique, 2003].

Elle est dépistée par l'échographie cardiaque et doit être confirmée par un cathétérisme droit complet.

6.6- Les atteintes rénales

Les atteintes rénales sont rencontrées dans moins de 10 % des cas, et sont rarement responsables d'une insuffisance rénale [Izadifar *et al*, 2002]. Cette atteinte rénale peut avoir 3 mécanismes possibles.

6.6.1- Troubles du métabolisme phosphocalcique

L'atteinte rénale la plus fréquente est liée aux troubles du métabolisme phosphocalcique. L'hypercalcémie se rencontre chez 10 à 15 % des patients, l'hypercalciurie est trois fois plus souvent observée.

Le mécanisme invoqué pour cette perturbation est une augmentation de l'absorption digestive du calcium, due à une production ectopique de 1,25-dihydroxyvitamine D par les phagocytes mononucléés des granulomes [Crystal, 1995]. Ce mécanisme serait amplifié par une exposition au soleil [Volpicelli *et al*, 2005].

Ces anomalies pourront être responsables d'une diminution de la filtration glomérulaire et de la fonction tubulaire, ou plus rarement d'une néphrocalcinose (3 à 5 % des cas), ou encore d'une lithiase calcique des voies urinaires avec insuffisance rénale obstructive (10 % des cas) [Akmal and Sharma, 1997].

Le diagnostic de néphrocalcinose est suggéré par les calcifications du parenchyme rénal, visualisées à l'échographie ou à la tomodensitométrie abdominale. Il peut être confirmé par l'histologie rénale si elle montre des dépôts calciques. L'insuffisance rénale obstructive lithiasique est évoquée par une échographie rénale.

En outre, l'insuffisance rénale aiguë hypercalcémique de la sarcoïdose est généralement plus sévère que celle que l'on peut constater, par exemple, lors des hypercalcémies par hyperparathyroïdie. Cela pourrait être en faveur de la présence de lésions rénales sarcoïdiques infra-cliniques [Izadifar *et al*, 2002]. Ainsi l'hypercalcémie est dans un certain nombre de cas le facteur déclenchant d'une insuffisance rénale qui survient sur une néphropathie granulomateuse pré-existante.

Sous traitement par corticoïdes, le pronostic est en général très bon et l'insuffisance rénale réversible [Duvic *et al*, 1999].

6.6.2- Atteinte tubulo-interstitielle

Cette atteinte présente une prédominance masculine, et des pics de fréquence entre la 3^{ème} et la 6^{ème} décennie de vie. Ces patients peuvent déclencher une insuffisance rénale aiguë sans signe extra rénal de sarcoïdose, ce qui rend le diagnostic difficile. Dans le cas contraire, les localisations extra rénales précèdent l'atteinte rénale de 4 mois à 9 ans, et l'insuffisance rénale survient alors dans un contexte de maladie multiviscérale.

L'étude anatomopathologique peut révéler soit un infiltrat lymphocytaire et macrophagique interstitiel, soit des granulomes sarcoïdiques, les glomérules et les vaisseaux étant intacts dans les deux cas [Izadifar *et al*, 2002]. Les éléments biologiques sont peu spécifiques : il s'agit essentiellement d'anomalies du sédiment urinaire (leucocyturie abactérienne, protéinurie, hématurie). Dans la pratique courante, le bilan rénal doit comporter la créatininémie, la calcémie, la calciurie des 24 heures et un ECBU (examen cytobactériologique des urines).

L'évolution initiale est le plus souvent favorable, sauf en cas de retard de traitement, où l'insuffisance rénale chronique est habituelle. Les effets rebonds sont fréquents.

6.6.3- Néphropathie glomérulaire

Ce troisième mécanisme est beaucoup plus rare.

La glomérulonéphrite extramembraneuse est la plus souvent décrite. Ce type de lésion est plus rare, et le pronostic est variable.

6.6.4- Conclusion

Ces complications soulignent alors trois éléments.

Tout d'abord, chez un patient atteint de sarcoïdose, il est très important de surveiller la fonction rénale, la calcémie et la calciurie des 24 heures. De plus, la supplémentation en calcium et en dérivés de la vitamine D sera formellement contre indiquée chez ces malades. Enfin, la lumière solaire permettant d'activer la vitamine D et donc d'augmenter la calcémie, il sera conseillé aux patients d'éviter une exposition au soleil.

6.7- Les atteintes neurologiques

Des manifestations neurologiques sont observées dans 5 % des cas.

Les neurosarcoïdoses s'observent à un âge plus élevé que celui habituellement constaté au cours des sarcoïdoses systémiques. L'atteinte neurologique peut être centrale, périphérique, musculaire, méningée ou atteindre les nerfs crâniens. Son évolution se fait sur un mode aigu, subaigu ou chronique [Oksanen, 1986].

Les localisations neurologiques peuvent être multiples et diffuses, révélatrices et isolées, rendant le diagnostic difficile.

6.7.1- La propagation des lésions

Le processus inflammatoire granulomateux se propage, lors d'une brèche méningée, avec extension vers les parenchymes cérébraux, par les espaces périvasculaires [Valeyre *et al*, 1998]. Il existe donc 2 processus pathologiques : d'une part les granulomes sarcoïdiques, et d'autre part des foyers ischémiques par engainement inflammatoire périvasculaire.

6.7.2- Symptômes

Le tableau II répertorie les principales atteintes neurologiques, ainsi que leurs fréquences respectives.

La neurosarcoïdose est rare en l'absence de signes systémiques [Kort *et al*, 2003]. Les complications au niveau du système nerveux central et/ou périphérique sont généralement observées chez les Caucasiens, alors que les localisations au niveau des nerfs crâniens prédominent chez les sujets noirs [Chapelon-Abrieu, 2001].

Tableau II : Principales atteintes neurologiques.

Localisations des lésions	Fréquences d'apparition
Système nerveux central, dont : → Troubles psychiques → Hydrocéphalie → Epilepsie → Signes déficitaires → Névrite optique → Diabète insipide	36 à 66 %, dont : 9 à 48 % 6 à 30 % 14 à 22 % 15 % 15 % 10 à 15 %
Système nerveux périphérique	15 à 40 %
Nerfs crâniens	24 à 73 %
Méninges	6 à 64 %
Muscles	10 à 23 %

6.7.2.1- Sarcoïdose du système nerveux central

Une atteinte du système nerveux central (SNC), parfois révélatrice de l'affection, est notée dans 36 à 66 % des cas. A partir de l'infiltration granulomateuse des leptoméninges, il est possible d'observer des lésions des hémisphères cérébraux, du tronc cérébral et du cervelet.

Plusieurs types d'atteintes sont décrits :

- Les troubles psychiques, parfois révélateurs, sont les plus fréquemment observés. On peut constater : agitation, instabilité, léthargie, dépression, apathie, troubles mnésiques, troubles du calcul, troubles de la concentration, euphorie voire démence et troubles psychotiques graves, avec risque de tentative de suicide.

- Les crises épileptiques, le plus souvent généralisées, parfois révélatrices, sont notées dans 14 à 22 % des cas [Chapelon-Abrie, 2000].
- L'hydrocéphalie est une complication relativement fréquente, mais le plus souvent asymptomatique. Elle sera découverte lors d'un scanner.
- Les manifestations neuroendocriniennes sont également fréquentes, notées dans 15 à 23 % des cas. Elles sont liées à une infiltration de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Le diabète insipide est fréquent (polyuro-polydypsie); une insuffisance hypophysaire et/ou hypothalamique sera plus rare.
- Les formes pseudo-tumorales, uniques ou multiples, cérébrales, cérébelleuses, sous durales seraient présentes dans 42 % des cas autopsiques [Delanay, 1977]. Elles sont asymptomatiques dans plus de 75 % des cas.
- Les accidents vasculaires cérébraux sont exceptionnels, secondaires à une infiltration granulomateuse vasculaire ou périvasculaire, ou à une artérite inflammatoire.

6.7.2.2- Sarcoïdose du système nerveux périphérique

L'incidence des neuropathies périphériques varie entre 15 et 40 % des cas. Elles ont la particularité d'être souvent isolées.

Les expressions cliniques les plus fréquentes sont les neuropathies sensitivo-motrices symétriques ou les mono-multinévrites (en particulier des nerfs cubital et sciatique poplitée externe).

Histologiquement, il existe une vascularite de l'épinèvre et périnèvre ; la présence de granulomes dans les espaces épineuronal et périneuronal est inconstante [Chapelon-Abrie, 2000].

6.7.2.3- Sarcoïdose des nerfs crâniens

L'atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens est extrêmement fréquente, surtout le V, le VII et le VIII [Valeyre, 1998].

Cette localisation est rarement isolée et s'associe souvent à d'autres signes neurologiques centraux, périphériques ou musculaires.

La paralysie du nerf facial (n°VII) est la manifestation la plus fréquente d'une neurosarcoïdose, touchant plus de 75 % des patients [Modi *et al*, 2004]. Son début est brutal, elle est habituellement transitoire. Ces causes sont variables : parotidite, compression par lésion proximale près du foramen stylo-mastoïdien, infiltration directe du nerf. De type périphérique, cette paralysie sera uni ou bilatérale (voire à bascule).

Avec une fréquence moindre, tous les autres nerfs peuvent être touchés. Citons par exemple les nerfs : auditif (n°VIII), trijumeau (n°V), olfactif, oculo-moteur, glossopharyngien, pneumogastrique et spinal.

6.7.2.4- Sarcoïdose méningée

Des céphalées pourront orienter vers une méningite lymphocytaire.

L'étude du liquide céphalo-rachidien montre une hypercellularité à prédominance lymphocytaire, avec augmentation significative des T helpers et donc une élévation du rapport CD4/CD8. De plus, on remarque une hyperprotéinorachie, parfois associée à une hypoglycorachie. Il existe une augmentation des gammaglobulines [Borucki *et al*, 1989], avec présence d'immunoglobulines Ig G et Ig M.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est élevée dans plus de 50 % des cas, la diminution de son taux étant corrélée à une évolution favorable [Oksanen *et al*, 1985].

L'infiltration méningée se signale par des hyperdensités. Des biopsies méningées sont parfois nécessaires, guidées par la présence de zones hyperdenses au scanner.

6.7.3- Examens complémentaires

Toutes ces manifestations neurologiques conduisent à la réalisation d'une imagerie.

La tomодensitométrie cérébrale avec injection permet de mettre en évidence les lésions denses, homogènes, prenant le contraste [Ellaï and Lacronique, 2003]. Il n'y a ni œdème ni effet de masse.

L'IRM encéphalique est actuellement l'examen clé pour dépister les lésions, notamment hypothalamo-hypophysaires, sous forme d'un hyposignal, rehaussé en un hypersignal après injection de gadolinium.

La ponction lombaire, utilisée pour le diagnostic de sarcoïdose méningée, ne donne aucun résultat spécifique. Elle permet surtout d'éliminer les autres étiologies, comme les origines infectieuses.

6.8- **Les atteintes musculaires**

Une atteinte musculaire symptomatique est notée dans 8 à 23 % des cas, fréquence nettement supérieure lors de la pratique de biopsies musculaires (25 à 70 %).

Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'une myopathie chronique proximale et symétrique à enzymes normales [Gardner-Thrope, 1972], parfois associée à une amyotrophie et à des contractures. Des myopathies aiguës ont également été rapportées.

Ces manifestations seront révélées par des douleurs, une faiblesse musculaire et des nodules palpables. Cette atteinte musculaire s'observe plus volontiers chez la femme, en particulier après la ménopause [Chapelon-Abic, 2000].

L'électromyogramme confirmera l'atteinte myogène.

6.9- Les atteintes ostéo-articulaires

Une sarcoïdose ostéo-articulaire peut être évoquée en présence de manifestations articulaires périphériques, ou de lésions osseuses parfois asymptomatiques [Alaoui *et al*, 2005]. Des lésions osseuses sont observées chez 5 % des patients. Les atteintes articulaires sont plus fréquentes (de 25 à 50 %).

6.9.1- Les atteintes osseuses

En général asymptomatiques, elles sont décelées par les radiographies systématiques des extrémités. On parle alors de maladie de Perthes-Jüngling. Les mains et les pieds sont les régions habituellement atteintes, mais la plupart des os peuvent être lésés [Crystal, 1995]. Il s'agit d'une ostéite cystoïde bulleuse (comme sur la figure n°27), ou grillagée des phalanges. Elle apparaît sous la forme de géodes à l'emporte pièce arrondies sans réaction périostée [Bensiali and Didier, 1999].

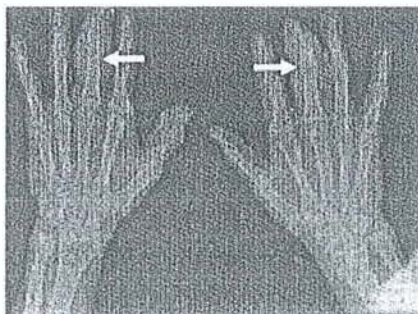


Figure 27 : Lésions osseuses des mains.

Cette radiographie des mains montre de multiples lésions osseuses cystoïdes, associées à un gonflement des tissus mous.

6.9.2- Les atteintes articulaires

Les complications articulaires sont les plus fréquentes. Des arthralgies de type inflammatoire peuvent être présentes [Alaoui *et al*, 2005].

La polyarthrite sarcoïdique, beaucoup plus rare, peut toucher toutes les articulations, de manière à peu près symétrique, et en particulier les tibio-tarsiennes. Elle s'accompagne de synovites et d'épanchements articulaires inflammatoires [Ellafi and Lacronique, 2003]. La biopsie synoviale permet parfois d'observer un granulome.

La polyarthrite sarcoïdique se distingue de la polyarthrite rhumatoïde par :

- ~ Une altération de l'état général,
- ~ La fièvre,
- ~ L'absence d'anticorps anti-cytokératine,
- ~ L'absence de destruction articulaire,
- ~ La présence de lésions osseuses indépendantes des arthrites.

6.10- Les autres organes cibles

6.10.1- Les adénopathies périphériques

Elles sont retrouvées dans près de 20 % des cas. On les recherche systématiquement. Les adénopathies sont mobiles, fermes, indolores et de volume variable. Elles offrent l'opportunité de biopsies faciles et de recherches microbiologiques [Valeyre, 2002].

Ces adénopathies sont uniques ou multiples et concernent toutes les aires ganglionnaires, avec une prédilection pour les aires cervicales basses, axillaires, sus-claviculaires, ou épitrochléennes ; alors que l'atteinte inguinale est plus rare.

6.10.2- Le foie

Une atteinte hépatique est très fréquente à l'échelle microscopique [Valeyre, 1998], mais les altérations fonctionnelles sont rares.

Comme dans les autres organes, au niveau histologique, la sarcoïdose hépatique est caractérisée par des cellules épithélioïdes et des granulomes largement disséminés, mais la plupart ont tendance à se situer au niveau portal ou périportal [Ganne-Carrie *et al*, 2001]. Cette atteinte occasionne des anomalies biologiques mineures dans 20 % des cas, comme une élévation modérée des phosphatases alcalines et/ou des transaminases. Une hépatomégalie est rare, mais indicative d'un pronostic vital réservé. Certaines formes avec hypertension portale, cholestase avec cirrhose et insuffisance hépatique sont peu fréquentes mais graves.

Les corticoïdes constituent le principal traitement, lors de symptômes avérés ou de fibrose hépatique. En cas d'hypertension portale, un traitement spécifique des varices oesophagiennes est nécessaire [Ganne-Carrie *et al*, 2001].

6.10.3- La rate

La rate peut être envahie par des granulomes, comme le montre la figure n°28. Une splénomégalie secondaire à une atteinte granulomateuse avec hypersplénisme est rare, mais elle peut être suffisamment volumineuse pour nécessiter une splénectomie [Ellafi and Lacronique, 2003].

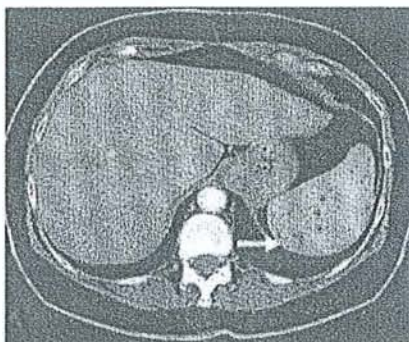


Figure 28 : Lésions spléniques.

Cette coupe transversale de scanner révèle de nombreuses lésions dans la rate (au niveau de la flèche blanche).

Une étude, réalisée en 2004 sur 17 patients atteints de sarcoïdose, révèle une splénomégalie chez 13 d'entre eux, avec une taille qui dépassait de 4 cm voire plus la marge costale chez 11 patients [Madaule *et al*, 2004]. Cette atteinte semblait douloureuse chez 5 personnes, et pouvait s'accompagner de fièvre.

6.10.4- Les parotides

Les parotides sont les plus volumineuses des glandes salivaires, situées sous le conduit auditif externe. Une augmentation du volume des parotides est un signe classique, mais une hypertrophie parotidienne clinique n'est observée que chez 10 % des patients [Crystal, 1995]. Une parotidite bilatérale et indolore est révélatrice dans 5 % des cas. Le plus souvent, elle régresse en quelques semaines, sans lien avec l'évolution des autres localisations.

6.10.5- La sphère ORL

La sphère ORL peut également être touchée. Une telle complication correspond souvent à des formes sévères, corticodépendantes ou corticorésistantes.

L'incidence de la sarcoïdose des voies aériennes supérieures est probablement sous estimée du fait d'une recherche non systématique et des difficultés de diagnostic.

Les signes cliniques sont peu évocateurs et non spécifiques. De nombreuses atteintes sont recensées.

6.10.5.1- L'atteinte nasosinusienne

Ces manifestations sont de description classique puisque les premières observations d'atteinte nasale datent du début du 19^{ème} siècle [Boeck, 1905].

L'atteinte nasosinusienne s'exprime par une obstruction nasale dans 89% des cas, une rhinite croûteuse (63 %), des épistaxis (37 %), une rhinorrhée purulente (30 %), des douleurs faciales (22 %) ou une anosmie (3 %) [Wilson *et al*, 1988].

L'atteinte nasale prédomine au niveau des cornets inférieurs et du septum, comme le montre la figure n°29.

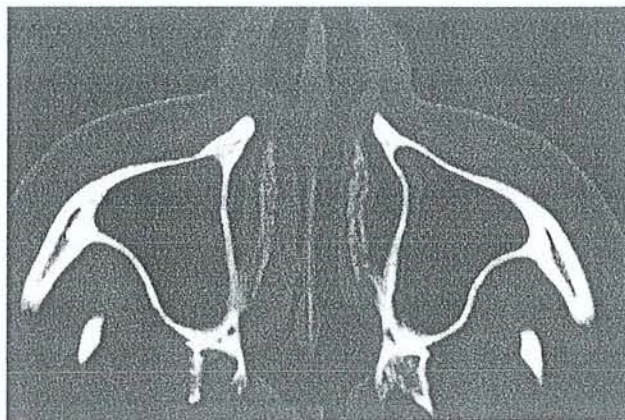


Figure 29 : Atteinte du septum nasal et des cornets inférieurs.

Ce scanner du massif facial révèle de nombreuses granulations au niveau du septum nasal et des cornets inférieurs.

Les lésions rencontrées sont des granulations de la muqueuse, une hypertrophie de la muqueuse, une érosion, voire des ulcérations.

Les rechutes sont fréquentes après une disparition progressive, ou malgré un traitement par corticoïdes [Braun *et al*, 2001].

6.10.5.2- L'atteinte laryngée

L'atteinte laryngée se manifeste le plus souvent par une dysphonie (63 % des cas). La dyspnée et la toux, rencontrées respectivement dans 47 % et 13 % des cas, sont des symptômes potentiellement communs à une atteinte respiratoire basse [Bower *et al*, 1980]. Une dysphagie ou une sensation de corps étranger sont également décrits.

L'atteinte laryngée concerne surtout l'épiglotte et se traduit par un érythème ou un œdème localisé (66 % des cas), des granulations (18 %), des formations nodulaires (32 %), ou des ulcérations (3 %) [Oster *et al*, 2000].

6.10.5.3- L'atteinte du cavum

Des cas de formations pseudo-tumorales du cavum sont parfois décrits. Le patient présente alors une obstruction nasale. Une masse située à la voûte du cavum sera observée lors d'une endoscopie [Kharoubi, 2002].

6.10.6- Les yeux

L'œil et ses annexes sont affectés chez 25 à 80 % des patients [Bonfioli and Orefice, 2005]. Le syndrome sec et l'atteinte conjonctivale (petits nodules des culs-de-sac conjonctivaux inférieurs) sont les anomalies les plus fréquentes.

Il est aussi possible de détecter une uvéite, dont les signes fonctionnels sont un flou visuel, un larmoiement et une photophobie. Tous les autres tissus oculaires peuvent être touchés. Si l'uvéite antérieure est la plus fréquente, les complications du segment postérieur (uvéite intermédiaire, vascularite, granulome de la choroïde, œdème de la macula) sont moins fréquentes, mais beaucoup plus invalidantes [Weber, 1999].

D'autres pathologies peuvent également être rencontrées : une ptôse bilatérale et symétrique des paupières, secondaire à une hypertrophie des glandes lacrymales [Ribeaud-Saindelle *et al*, 1999] ; ou une diminution de l'acuité visuelle secondaire à une neuropathie optique bilatérale [Guilpain *et al*, 2004]. La figure n°30 représente une atteinte du nerf optique, provoquant diplopie et céphalées.

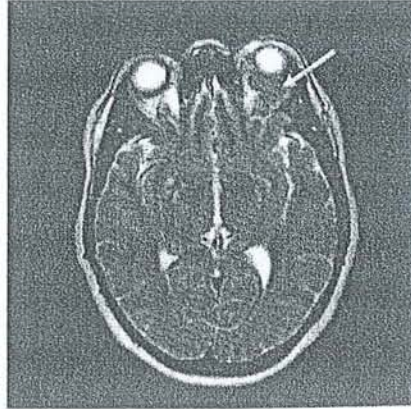


Figure 30 : Importante masse rétro-orbitale gauche.

6.10.7- Les autres organes pouvant être atteints

La sarcoïdose est une maladie multi-systémique pouvant toucher n'importe quel organe :

- Des manifestations d'atteinte gastrique ou oesophagienne sont parfois décrites.
- Les complications pancréatiques sont exceptionnelles [Trabelsi *et al*, 2002].
- Un cas inhabituel de sarcoïdose testiculaire asymptomatique a été rapporté [Naseem *et al*, 2001].
- Les complications peuvent toucher l'oreille moyenne et entraîner une diminution de l'acuité auditive [Banerjee and Gleeson, 2005].
- Enfin, des formes endocriniennes ou thyroïdiennes sont rarement diagnostiquées.

6.11- Les formes cliniques particulières

6.11.1- Le syndrome de Löfgren

Ce syndrome est caractérisé par l'association de 5 facteurs : des adénopathies médiastinales, un érythème noueux, une négativation de l'IDR (intradermoréaction) à la tuberculine, de la fièvre et des arthralgies.

Il est caractéristique de la sarcoïdose. On le rencontre dans 10 % des cas, surtout chez les femmes caucasiennes. De plus, le groupe HLA B8 serait prédisposant.

Le syndrome de Löfgren, souvent inaugural, survient dans un contexte clinique brutal et inquiétant, mais dont le pronostic est paradoxalement excellent, avec une évolution en « feu d'herbe » [Ellaïf and Lacronique, 2003].

Le pronostic est favorable spontanément.

6.11.2- Le syndrome d'Heerfordt

Il comprend une uvéite et une parotidite subaiguës fébriles, ainsi qu'une paralysie faciale périphérique.

6.11.3- Sarcoïdose de l'enfant

La sarcoïdose est rare chez l'enfant (3 % des cas), mais souvent multi-vicérale. Sa fréquence est sous estimée du fait des formes asymptomatiques. La race noire semble plus atteinte. Le rôle d'un facteur génétique est mis en évidence, avec une prédisposition de certains groupes du système HLA, en particulier DR4 et DR2.

L'atteinte oculaire, cutanée et articulaire (la triade de Löfgren) est fréquemment retrouvée en l'absence de signes médiastino-pulmonaires. Cette dernière localisation est la plus fréquente (70 % des cas).

Les manifestations articulaires sont exceptionnelles chez l'enfant, hormis dans quelques cas précoces [Prieur *et al*, 1982].

La néphropathie sarcoïdique est retrouvée dans 5 % des cas, elle se rencontre volontiers chez le jeune enfant.

Le pronostic de la maladie est généralement bon sous traitement, en dehors de quelques séquelles, qui sont plus liées au retard thérapeutique qu'à la gravité de la maladie, et l'on cite en particulier l'insuffisance rénale et la cécité [Aitouamar *et al*, 2000].

6.11.4- Sarcoïdose et grossesse

La sarcoïdose ne présente pas de danger pour les femmes enceintes, et l'état général de celles-ci s'améliore habituellement. Cependant, une reprise de la maladie est observée en post-partum, probablement due aux variations du taux de cortisol endogène.

La grossesse peut être contre indiquée en cas de détresse respiratoire, ou de troubles du système nerveux central. De plus, elle n'est pas à envisager pendant une période de progression active de la maladie ; mais la grossesse en elle-même n'aggrave en rien la sarcoïdose [Ellafi and Valeyre, 1999].

6.11.5- La néphrite interstitielle aigue avec uvéite

Cette forme touche dans 80 % des cas des adolescentes.

Le début est marqué par des douleurs lombaires, des nausées et des vomissements. Une insuffisance rénale sans hypertension artérielle conduit à une biopsie rénale révélatrices des

lésions granulomateuses [Valeyre, 2002]. L'atteinte rénale précède l'uvéïte. Une guérison rapide et la rareté des localisations habituelles de la sarcoïdose sont à souligner.

6.11.6- La granulomatose sarcoïdienne nécrosante

Il s'agit d'une forme histopathologique, singularisée par des signes de vascularite nécrosante.

6.12- Les infections opportunistes

Malgré une lymphocytopénie et une dépression immunitaire induite par les corticoïdes, le risque d'infection opportuniste n'est généralement pas considéré comme croissant lors d'une sarcoïdose [Girard *et al*, 2004].

Les infections opportunistes sont rares chez ces malades. Excepté pour les cryptococcoses, la sarcoïdose n'est pas un facteur de risque pour des infections opportunistes.

6.13- Les manifestations biologiques

6.13.1- Perturbations immunologiques

Au cours d'une sarcoïdose, l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est négative dans 80% des cas. L'anergie disparaît à la guérison ou en cas de tuberculose [Valeyre, 1998]. Elle peut avoir une valeur diagnostique intéressante lorsque la notion d'une réaction antérieurement positive est retrouvée.

Dans le sérum, une hypergammaglobulinémie polyclonale ainsi qu'une lymphopénie modérée prédominant sur les lymphocytes T sont fréquentes.

6.13.2- Perturbations biochimiques

La numération formule sanguine est habituellement normale. Une lymphopénie est constatée lorsque la maladie est ancienne et/ou multiviscérale [Valeyre, 1998]. Un syndrome inflammatoire se voit à la phase initiale du syndrome de Löfgren, lors des formes fébriles ou très évolutives.

Les autres anomalies à rechercher sont :

- ~ Une hypergammaglobulinémie polyclonale (50 % des cas).
- ~ Une hypercalciurie (> à 40 %) et une hypercalcémie (5 %), liées à une sécrétion non freinable de calcitriol.
- ~ Une concentration sérique élevée en enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA), dans 60 % des cas. Cette augmentation est due à une hyperproduction d'ECA par les cellules du granulome. Mais ce marqueur n'est pas spécifique de la maladie et n'a aucune valeur pronostique.
- ~ Une anomalie de la biologie hépatique dans 20 % des cas, avec une cholestase et plus rarement une cytolyse.

7- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Idéalement, le diagnostic de la sarcoïdose repose sur 3 critères, qui sont énoncés dans le tableau III.

Tableau III : Critères diagnostiques indispensables.

1- Caractéristiques épidémiologique, clinique, radiologique et biologique évocatrices ou compatibles
2- Mise en évidence de lésions granulomateuses sans nécrose caséuse au sein d'une localisation significative
3- Exclusion de toute autre maladie granulomateuse susceptible de donner une présentation similaire, en particulier tuberculose, histoplasmoses et beryllose

7.1- Circonstances de découverte

La sarcoïdose est latente dans 40 % des cas reconnus. Elle sera découverte à un stade évolutif variable, parfois très à distance du début réel de la maladie [Valeyre, 1998].

Dans plus d'un tiers des cas, cette découverte est fortuite à l'occasion de la réalisation d'une radiographie thoracique. Dans 20 % des cas, il existe des signes fonctionnels respiratoires. Mais la sarcoïdose peut aussi être révélée à l'occasion de manifestations cliniques extrathoraciques, dominées par les atteintes cutanées (10 à 35 % des cas).

Enfin, plus rarement, la maladie sera révélée par des signes généraux (asthénie, altération de l'état général, fébricule).

Trois grandes présentations sont donc possibles :

- 1) sarcoïdose intrathoracique pure (40 % des cas)
- 2) sarcoïdose intra et extrathoracique (40 % des cas)
- 3) sarcoïdose extrathoracique pure (20 % des cas)

7.2- Diagnostic positif

Dans les cas typiques, le diagnostic de sarcoïdose est posé devant l'association d'éléments cliniques, radiographiques, histologiques et biologiques évocateurs.

7.2.1- Recueil des données cliniques

Dans un premier temps, un interrogatoire du patient permettra de rechercher les signes cliniques souvent frustes, et non révélés spontanément.

Cet interrogatoire est donc indispensable. Il permet de mettre en évidence des manifestations diverses, notamment des signes neurologiques, musculaires ou articulaires.

Un examen clinique soigneux sera nécessaire pour rechercher une éventuelle lésion facilement biopsiable (sarcoïde cutanée, adénopathie périphérique) et une lésion extra-pulmonaire.

7.2.2- Examens complémentaires

Quelle que soit la présentation clinique, le bilan comportera de nombreux examens indispensables. Les examens d'imagerie jouent un rôle important dans l'identification des localisations thoraciques, abdominales et neurologiques de la sarcoïdose [Brauner *et al*, 2001].

7.2.2.1- Radiographie

La radiographie thoracique permet de mettre en évidence des adénopathies hilaires et médiastinales, une infiltration voire une fibrose pulmonaire. Anormale dans 90 % des cas, elle ne peut constituer l'unique signe diagnostique de la maladie. En effet, des adénopathies

hilaires peuvent parfois être rencontrées au cours de lymphomes, de la tuberculose, des coccidiomycoses, des brucelloses et des néoplasies bronchiques [Crystal, 1995].

Une radiographie du foie, de la rate ou des reins peut évaluer des granulomes fusionnés, mais qui ne sont pas spécifiques de la maladie.

Une identification radiologique de complications cardiaques ou du système nerveux central est également nécessaire ; les patients étant parfois très légèrement symptomatiques [Koyama *et al*, 2004].

7.2.2.2- Tomodensitométrie

Beaucoup plus sensible que la radiographie, elle permet un état des lieux précis, utile pour la surveillance évolutive ultérieure. En cas de doute diagnostique, elle permet de guider les biopsies chirurgicales [Hantous-Zannad *et al*, 2003].

La tomodensitométrie présente un intérêt pour le diagnostic de la maladie, surtout lors d'une atteinte pulmonaire. Le tableau IV présente ces intérêts.

Tableau IV : Intérêt de la tomodensitométrie pour le diagnostic de la sarcoïdose pulmonaire [Ellafi and Lacronique, 2003].

La tomodensitométrie recherche plus particulièrement les éléments du syndrome interstitiel :

- une irrégularité des interfaces plèvre viscérale / parenchyme au niveau des parois thoraciques et des scissures,
- un épaissement des septas,
- des nodules miliaires interstitiels pouvant confluer en de plus gros nodules paraissant angio-centrés,
- des zones d'hyper densité en verre dépoli,
- plus rarement, des zones de condensation alvéolaire,
- exceptionnellement, une réaction pleurale.

7.2.2.3- Scintigraphie au Gallium⁶⁷

Cet examen permet de mettre en évidence les lésions granulomateuses, comme le montre la figure n°31.

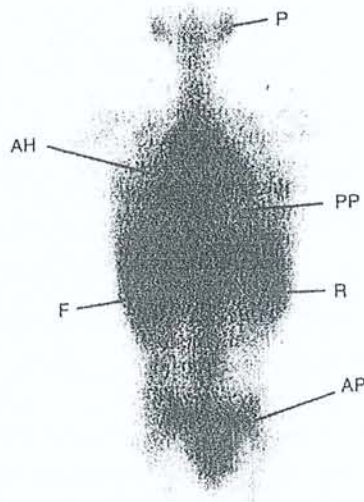


Figure 31 : Scintigraphie au Gallium⁶⁷ d'une sarcoïdose multiviscérale.

Cette fixation typique de Gallium⁶⁷ révèle une sarcoïdose évolutive. L'isotope s'est accumulé dans le parenchyme pulmonaire (PP), le foie (F), la rate (R), les parotides (P), les adénopathies hilaires (AH) et les adénopathies pelviennes (AP).

Ces lésions n'étant pas spécifiques de la maladie, cette scintigraphie ne suffit pas pour établir le diagnostic. De plus, cet examen n'est désormais plus pratiqué en raison des difficultés d'obtention et de conservation du Gallium⁶⁷.

7.2.2.4- Endoscopie bronchique

L'aspect macroscopique des bronches est le plus souvent normal ou inflammatoire. Parfois, on retrouve des élevures muqueuses évocatrices de sarcoïdes bronchiques. Les biopsies bronchiques doivent être multiples et étagées pour que la recherche de granulomes soit informative.

La rentabilité des biopsies bronchiques est forte (de l'ordre de 60 %), y compris chez les patients ayant un type 0 ou un type I radiographique [Bensiali and Didier, 1999].

Une fibroscopie bronchique permettra éventuellement de réaliser un lavage broncho-alvéolaire (LBA), qui apporte des éléments supplémentaires en faveur du diagnostic. Ces éléments, non spécifiques de la sarcoïdose, sont énumérés dans le tableau V.

Des biopsies transbronchiques, plus risquées que les précédentes (risque d'hémoptysies ou de pneumothorax) seront réalisées en cas de négativité des biopsies bronchiques étagées. Elles seront effectuées après repérage des territoires pathologiques parenchymateux par une TDM.

Tableau V : Intérêt du LBA dans le diagnostic de la sarcoïdose.

Le LBA permet de détecter :

- une hypercellularité > 140.000 éléments/mm³,
- des macrophages alvéolaires < 90 %,
- des lymphocytes $> 10\%$ et souvent > 30 %,
- un rapport CD4/CD8 > 2 et souvent > 6 ,
- l'absence d'anomalie des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, et des sidérophages,
- en dehors d'une infection récente, une augmentation des polynucléaires neutrophiles peut témoigner d'un processus de fibrose.

7.2.2.5- Intradermo-réaction à la tuberculine

Elle est négative dans 80 % des cas (cette anergie disparaît après guérison). Cette négativité est informative s'il existe une notion de réaction positive antérieurement, soit à la suite d'une infection tuberculeuse, soit après une vaccination par le BCG. Chez un sujet non vacciné et dont les réactions tuberculiques ont toujours été négatives, une IDR négative n'est pas un argument en faveur de la sarcoïdose [Ellafi and Lacronique, 2003].

7.2.2.6- Electrocardiogramme

Un électrocardiogramme (ECG) est très utile pour le dépistage des formes cardiaques, pouvant entraîner des troubles du rythme et de la conduction.

7.2.2.7- Les épreuves fonctionnelles respiratoires avec gaz du sang

- La spirométrie et la courbe débit-volume permettent de déceler un syndrome restrictif ou obstructif et d'en évaluer la sévérité. Le syndrome restrictif isolé est le cas le plus fréquent.
- La capacité de diffusion du CO (DLCO) évalue les altérations des échanges à travers la barrière alvéolo-capillaire. Elle est d'autant plus abaissée que l'infiltration interstitielle est intense et qu'il y a de remaniements fibrogènes.
- Les gaz du sang sont le plus souvent normaux au repos. Il est donc nécessaire de dépister par une épreuve d'effort un trouble des échanges gazeux avec une hypoxémie d'exercice.

7.2.3- Prélèvements histopathologiques

Une confirmation histologique est indispensable au diagnostic. Elle sera obtenue par la biopsie d'un organe cible.

Le choix du site à biopsier dépendra des localisations initiales, des risques iatrogènes, mais aussi de la présentation clinique de l'individu. Le tableau VI énumère les différents choix possibles, ainsi que leur rendement respectif.

Tableau VI : Intérêt et rendement de l'examen anatomo-pathologique pour le diagnostic de la sarcoïdose [Ellafi and Lacronique, 2003].

Type de biopsie	Rendement	Réalisation
Biopsie bronchique	60 %	Aisée
Biopsie transbronchique	80-90 %	Risque de pneumothorax et d'hémoptysies
Médiastinoscopie (sous anesthésie générale)	Variable	Risque de complications péri-opératoires
Ponction biopsie hépatique	80-90 %	Risque de complications hémorragiques
Biopsie cutanée	100 %	Très aisée
Biopsie ganglionnaire périphérique	100 %	Aisée
Biopsie des glandes salivaires accessoires	40-60 %	Aisée, mais risque de dysesthésies
Biopsie musculaire	Variable	Aisée
Biopsie pulmonaire par vidéothoroscopie	100 %	Risque de complications péri-opératoires

L'obtention d'une preuve histologique est nécessaire dans tous les cas, sauf lorsqu'il existe un tableau clinique caractéristique d'un syndrome de Löfgren. En effet, ce tableau est quasi spécifique et évolue dans tous les cas vers la guérison rapide et spontanée.

Dans tous les autres cas, le granulome épithélioïde sans nécrose caséuse doit être recherché sur les prélèvements histologiques [Bensiali and Didier, 1999].

La découverte de ces granulomes lors d'un prélèvement biopsique est un élément fondamental bien que non suffisant pour établir le diagnostic [Chapelon-Abrieu, 2004(a)].

Lorsqu'il existe un site pathologique facilement accessible, par exemple une localisation cutanée ou ganglionnaire périphérique, les prélèvements seront en priorité effectués à ce niveau [Bensiali and Didier, 1999].

Dans les autres cas, l'examen le plus rentable est la biopsie bronchique, réalisée par l'intermédiaire d'une fibroscopie bronchique.

D'autres prélèvements histologiques pourront être réalisés. On donnera la priorité à la médiastinoscopie, permettant d'accéder facilement aux ganglions du médiastin. La biopsie pulmonaire est rarement nécessaire. La biopsie hépatique est très sensible mais manque de spécificité. Enfin, lorsqu'un seul organe est atteint, il faudra avoir recours à la biopsie directe de l'organe concerné (rein, cœur, voire cerveau).

7.2.4- Diagnostic biologique

Il n'existe pas de marqueur biologique pouvant à lui seul permettre de poser le diagnostic de sarcoïdose et prévoir le pronostic de la maladie. Cependant, quelques éléments biologiques sont des outils indispensables pour aider au diagnostic et évaluer l'activité de la maladie [Bergoin *et al*, 2001].

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est anormalement élevée dans 60% des cas. Synthétisée par les granulomes sarcoïdiques [Baudin, 2005], elle reflète cette masse granulomateuse mais n'est en rien spécifique de la sarcoïdose. L'ECA peut être mesurée dans le liquide du LBA (où elle signe l'activité pulmonaire de la maladie), dans le liquide céphalo-rachidien, et éventuellement dans d'autres liquides biologiques. Cette mesure n'a aucune valeur pronostique, mais elle sera utile pour évaluer la réponse à la thérapeutique.

Une lymphopénie sera recherchée, avec un rapport CD4/CD8 souvent supérieur à 2. Une hypergammaglobulinémie polyclonale se voit dans la moitié des cas.

La vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP) et une électrophorèse des protéines sanguines peuvent refléter un syndrome inflammatoire, surtout observé en cas de syndrome de Löfgren, lors des formes fébriles ou très évolutives.

La protéinurie des 24 heures, ainsi que les mesures de l'urée et de la créatinine recherchent une insuffisance rénale. Une hypercalcémie est notée dans 10 % des cas, une hypercalciurie dans 50 % des cas.

Le dosage des enzymes hépatiques, musculaires et / ou myocardiques ne sera demandé qu'en cas de suspicion clinique.

7.3- Diagnostic différentiel

Il dépend de la présentation clinique initiale, notamment la présence ou non d'une atteinte extrathoracique. Il faut rappeler ici que la sarcoïdose est un diagnostic d'élimination d'autres pathologies au pronostic parfois beaucoup plus lourd.

7.3.1- La tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse due à une bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, encore appelée bacille de Koch (BK).

La tuberculose se caractérise par la présence d'un nodule tuberculeux, dont l'aspect histologique est un peu différent du nodule sarcoïdosique. En effet, il présente une nécrose caséuse centrale.

Le diagnostic de tuberculose ne peut être récusé devant l'absence de cette nécrose caséuse. Cette possibilité doit donc être éliminée de façon formelle, avec notamment des recherches de BK répétées [Ellafi and Lacronique, 2003].

La distribution péribronchiolaire des micronodules, l'aspect en « arbre bourgeonnant » et leur topographie aux lobes supérieurs et aux segments apicaux des lobes inférieurs permettent d'évoquer le diagnostic de tuberculose [Cordeau and Samson, 1996]. L'absence d'amélioration sous traitement anti-tuberculeux, ainsi qu'une TDM et l'histologie sont nécessaires pour redresser le diagnostic.

7.3.2- La béryllose

La béryllose est une maladie pulmonaire rare, de la famille des pneumoconioses, due à l'inhalation de poussières ou de fumées contenant du béryllium (métal entrant dans la composition de nombreux alliages).

Cette atteinte présente des symptômes voisins de la sarcoïdose, comme une dyspnée progressive, d'éventuelles lésions cutanées, hépatiques ou ganglionnaires et la formation de granulomes dits bérylliques.

Afin d'éviter la confusion, il sera nécessaire d'effectuer un examen radiologique et sanguin, ainsi qu'une biopsie bronchique.

7.3.3- Les pathologies tumorales médiastinales

En cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire, il faut également éliminer les pathologies tumorales médiastinales (comme le lymphome hodgkinien ou non hodgkinien et les adénopathies métastatiques) [Bensiali and Didier, 1999].

Ceci renforce la nécessité d'une preuve histologique, la médiastinoscopie rend alors de grands services.

Au cours d'une sarcoïdose, les lésions rencontrées sont souvent symétriques, ce qui n'est pas observé pour les pathologies tumorales.

7.3.4- Les pneumopathies interstitielles

En cas d'atteinte parenchymateuse isolée sans adénopathie, on envisagera les autres causes de pneumopathies interstitielles, comme une lymphangite carcinomateuse, une histiocytose X, une pneumopathie médicamenteuse ou une fibrose pulmonaire primitive.

Dans la lymphangite carcinomateuse, la distribution des micronodules est de type lymphatique comme dans la sarcoïdose, elle s'associe également à un épaississement péribroncho-vasculaire et des septas périlobulaires d'aspect nodulaire [Hantous-Zannad *et al*, 2003]. Toutefois, le contexte clinique permettra d'orienter le diagnostic.

7.3.5- Le sida

Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentent fréquemment des similitudes avec la sarcoïdose, comme : une lymphopénie, une HTAP, une radiographie thoracique anormale, une scintigraphie au Gallium⁶⁷ montrant des hyperfixations pulmonaires, une hyperlymphocytose du LBA (à la phase initiale de la maladie) et enfin des granulomes pulmonaires [Crystal, 1995].

Pour cette raison, il est indispensable de réaliser une sérologie VIH.

7.3.6- Autres pathologies

En cas d'atteinte extrathoracique, d'autres pathologies seront discutées. Il s'agit de la lèpre, des affections fongiques et parasitaires (bilharziose), de maladies inflammatoires (maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive), et de la granulomatose de Wegener.

8- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'absence de cause reconnue est l'obstacle majeur à un traitement définitif et simple de la sarcoïdose [Valeyre, 1999]. L'efficacité des corticoïdes est démontrée depuis de nombreuses années, mais les recherches récentes ont permis de mettre en évidence la valeur de certains traitements d'épargne en corticoïdes.

8.1- Indications thérapeutiques

L'indication d'une thérapeutique de la sarcoïdose est un problème majeur. L'évolution spontanée de la maladie étant favorable dans environ 50 % des cas, il n'existe pas de consensus sur les indications thérapeutiques.

Un traitement est envisagé en cas de sarcoïdose menaçant le pronostic vital ou menaçant le pronostic fonctionnel d'un organe atteint. Le problème le plus important consiste donc à déterminer de façon précise l'extension et l'activité du processus inflammatoire dans les organes nobles tels que le poumon, l'œil, le cœur et le système nerveux central [Crystal, 1995].

A moins d'une atteinte respiratoire très grave, l'abstention thérapeutique dans les deux ou trois premiers mois d'une sarcoïdose pulmonaire active est de règle. Au-delà de ce délai, si les manifestations persistent, la thérapeutique doit commencer.

Pour l'atteinte oculaire, l'indication thérapeutique repose sur les tests d'acuité visuelle.

En ce qui concerne les manifestations cardiaques et celles du système nerveux central, les indications dépendent de l'évaluation de la gravité de la maladie. Habituellement, les patients présentant des atteintes mineures sont simplement surveillés, tandis que les patients chez qui l'atteinte cardiaque ou neurologique est suffisamment importante, sont traités.

Le plus souvent, les signes systémiques ne nécessitent pas de thérapeutique spécifique mais devant une fièvre, une fatigue et / ou un amaigrissement important, la thérapeutique peut s'avérer nécessaire.

8.2- L'abstention médicamenteuse

Elle est fréquente, et justifiée par l'absence de critères de gravité ou d'évolutivité [Ellafi and Lacronique, 2003]. En effet, deux tiers des cas de sarcoïdose guérissent spontanément sans séquelle [Valeyre, 1998].

L'abstention de tout traitement s'impose en cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire stade I ou II latente sans retentissement fonctionnel et sans localisation extra-respiratoire préoccupante. Une surveillance appropriée permettra ensuite de constater une éventuelle résolution, une stabilité ou au contraire une progression de la maladie [Valeyre, 1999]. La progression s'exprime alors au niveau d'un des sites initiaux de la maladie ou sous forme de nouvelles localisations. Si les symptômes persistent plus de 3 mois, un traitement sera tout de même instauré, afin de contrer une évolution vers un stade III.

8.3- La corticothérapie

Bien que les indications pour la thérapeutique médicamenteuse de la sarcoïdose soient controversées, la thérapie standard pour une maladie symptomatique et progressive fait appel aux corticoïdes [Fazzi, 2003].

Les corticoïdes sont le traitement de référence de la sarcoïdose [Fazzi, 2003], grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires. Il est indéniable qu'ils suppriment de façon efficace les réactions inflammatoires secondaires à l'activation des lymphocytes auxiliaires aux différents sites de la maladie.

Il est alors possible d'utiliser la corticothérapie par voie locale ou par voie générale.

8.3.1- La corticothérapie locale

Sous forme de collyres, de dermo-corticoïdes ou de produits inhalés, leur emploi requiert moins de précautions qu'une utilisation par voie générale.

La corticothérapie locale est indiquée en cas de lésions cutanées, sous forme de dermo-corticoïdes ; ou dans les atteintes oculaires sous forme de collyres.

Les corticoïdes inhalés ont un effet antitussif appréciable [Valeyre, 1998], et sont utilisés comme traitement symptomatique pour d'éventuelles manifestations bronchiques, associées à une hyper-réactivité bronchique et à une augmentation des lymphocytes TH2, comme dans l'asthme [Boulay, 2001]. Ils pourront être utilisés en relais d'une corticothérapie générale, ou parfois seuls dans les formes pauci-symptomatiques.

Le traitement par corticoïdes inhalés (le budésonide à 800 µg / jour) pendant deux ou trois mois est bien toléré, et peut être une option thérapeutique utile chez certains patients [Ohno *et al*, 2005].

8.3.2- La corticothérapie générale

A ce jour, les corticoïdes généraux demeurent le traitement de référence si l'on considère le taux et la rapidité de réponse thérapeutique [Valeyre, 1999].

8.3.2.1- Indications

La corticothérapie est formellement indiquée d'emblée en cas de localisation extrathoracique grave : hypercalcémie, atteinte myocardique, atteinte postérieure de l'œil, atteinte du système nerveux central, sarcoïdose avec altération importante de l'état général, atteinte rénale [Bensiali and Didier, 1999].

Elle est également indiquée d'emblée en cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire avec perturbation sévère de l'exploration fonctionnelle respiratoire (amputation de plus de 40 % de la capacité vitale).

A l'inverse, il n'y a jamais d'indication d'emblée à la corticothérapie pour les sarcoïdoses médiastino-pulmonaires pures de type I.

8.3.2.2- Conduite du traitement

Les corticoïdes peuvent révoquer le processus granulomateux, mais leur effet est seulement suspensif [Nunes *et al*, 2005]. Cet effet suspensif doit être expliqué au patient car tout arrêt intempestif, ainsi qu'une diminution trop rapide de la posologie, entraîne une rechute rapide et potentiellement sévère.

Les corticoïdes utilisés sont le plus souvent la prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®).

La posologie la plus courante est de 0,5 mg/kg/jour. Elle sera majorée à 1 mg/kg/jour chez les malades de race noire ou en cas de forme d'emblée sévère. Le traitement sera maintenu à la dose initiale pendant 3 mois ou jusqu'à rémission.

Après rémission, la décroissance sera lente (au moins 15 mois) et régulière. Il est d'usage de diminuer la posologie initiale par paliers de 5 à 10 mg tous les 15 jours pendant les 6 mois suivants.

En cas de rechute, décelée par une ré-ascension de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une aggravation des radiographies du thorax ou des explorations fonctionnelles respiratoires, il faut reprendre la posologie antérieurement suffisante pour contrôler la maladie, c'est la dose « seuil » [Valeyre, 1999].

En cas de récurrence à distance, le traitement sera réinstauré à la dose initiale.

8.3.2.3- Effets indésirables

Même si la corticothérapie est encore à l'heure actuelle le traitement de référence de la sarcoïdose de stades II et III et des localisations extra-pulmonaires, ce traitement souvent long

n'est pas dénué de risques à long terme [Boulay, 2001]. En effet, la corticothérapie est en général prescrite pour une durée minimale d'un an.

L'emploi des corticoïdes à long terme et à fortes doses est responsable de nombreux effets indésirables, répertoriés dans le tableau VII.

Tableau VII : Principaux effets indésirables d'une corticothérapie par voie générale, à long terme et à fortes doses.

<u>Troubles métaboliques</u> : rétention hydrosodée, hypokaliémie, effet orexigène et diabétogène, augmentation du catabolisme protéique (amyotrophie et faiblesse musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fractures pathologiques), arrêt de croissance chez l'enfant, retard de cicatrisation.
<u>Troubles endocriniens</u> : syndrome cushingoïde, atrophie corticosurrénale secondaire, irrégularités menstruelles.
<u>Troubles digestifs</u> : risque d'ulcère gastro-duodéal, perforation et hémorragie digestive.
<u>Troubles psychiques</u> : euphorie, excitation, insomnie, état maniaque et confusionnel.
<u>Infections opportunistes</u> : viroses, mycoses et risque de facilitation bactérienne au-delà de 0,3 mg/kg/jour.
<u>Divers troubles</u> : acné, hypertrichose, atrophie cutanée, purpura, ecchymoses, vergetures, cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome, lithiase urinaire calcique, convulsions.

La corticothérapie doit être utilisée à bon escient, avec le meilleur rapport efficacité / effets latéraux [Valeyre, 1999]. Il est aujourd'hui nécessaire de circonscrire les indications aux formes sévères et symptomatiques [Boulay, 2001].

8.3.2.4- Surveillance

Les effets indésirables des corticoïdes imposent une surveillance particulière, concernant la tolérance clinique, la tension artérielle, le poids, la kaliémie, la créatininémie et la glycémie.

La surveillance sera maintenue jusqu'à 12 mois après l'arrêt de la corticothérapie avant de conclure à une guérison [Valeyre, 1998].

8.4- Les traitements alternatifs aux corticoïdes

Les formes sévères et les effets indésirables des corticoïdes amènent parfois à l'utilisation de traitements d'épargne en corticoïdes.

8.4.1- Les agents immunosuppresseurs

Le rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la maladie a donné un intérêt aux immunosuppresseurs.

8.4.1.1- La ciclosporine

La ciclosporine (Néoral® ou Sandimmun®) est un immunosuppresseur, agissant en inhibant de façon sélective et réversible la production par les lymphocytes T CD4 des interleukines ou lymphokines.

Elle n'a pas d'efficacité reproductible, mais certaines observations isolées témoignent de réponses inespérées après échec des autres traitements [Valeyre, 1998].

Les effets indésirables dose-dépendants sont une néphrotoxicité, une hépatotoxicité et un risque d'hyper uricémie.

Son utilisation est soumise à une prescription initiale hospitalière renouvelée tous les 6 mois, et se fera dans ce cas hors AMM.

8.4.1.2- L'azathioprine

L'azathioprine (Imurel®) est un immunosuppresseur de la famille des analogues des bases puriques, ayant un effet anti-prolifératif principalement sur les lymphocytes T.

Utilisée afin de réaliser une épargne en corticoïdes, elle aurait un effet favorable sur la maladie. Cependant, ses effets latéraux sur la moelle osseuse (leucopénie) et le foie limitent ses indications.

Son usage est hors AMM.

8.4.1.3- Le méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique pouvant être utilisé notamment au cours des formes sévères, cortico-résistantes ou cortico-dépendantes, afin de réaliser une épargne cortisonique.

Prescrit à faibles doses (10 mg/semaine, par voie IM ou orale), il est efficace sur les manifestations médiastino-pulmonaires [Valeyre, 1998]. De plus, il semble être efficace sur les atteintes cutanées. Une utilisation à des posologies allant de 12,5 mg à 30 mg/semaine

pendant plusieurs mois (de 16 à 36 mois) permet d'observer une rémission complète des lésions cutanées [Gary *et al*, 2005].

Son usage est limité par sa toxicité hépatique (élévation des enzymes hépatiques) et surtout par les risques de pneumopathies dont le diagnostic positif est difficile à établir en cas d'atteinte parenchymateuse de la sarcoïdose.

Une supplémentation en folates peut être réalisée par l'acide folique per os, à raison de 5 mg/semaine, administrés 24 à 48 heures après le méthotrexate.

8.4.2- Les antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens, comme la chloroquine (Nivaquine®) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) dérivent du noyau quinoléine de la quinine. Leur indication initiale était le traitement du paludisme, mais, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, ils sont désormais utilisés pour traiter d'autres pathologies, comme la sarcoïdose cutanée [Fardet and Revuz, 2005].

Les antipaludéens de synthèse sont fréquemment utilisés pour les lésions cutanées, mais ont un succès limité dans le traitement des atteintes pulmonaires [Wu and Schiff, 2004].

La chloroquine inhibe la synthèse de TNF- α et des interleukines IL-1 β et IL-6 par les monocytes et les macrophages. Elle bloque la conversion du précurseur du TNF- α en protéine mature soluble ; tandis qu'elle réduit les taux d'ARNm d'IL-1 β et d'IL-6, au moins en partie, en diminuant leur stabilité, et ce par un mécanisme pH-dépendant [Jang *et al*, 2006].

Les posologies recommandées sont de 6,5 mg/kg/jour pour l'hydroxychloroquine et de 4 mg/kg/jour pour la chloroquine [Fardet and Revuz, 2005].

Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif (nausées et diarrhées) et cutanés (pigmentation réversible). Cependant, une rétinopathie peut survenir. L'utilisation des antipaludéens nécessite donc une surveillance biannuelle de l'électrorétinogramme, en alternance avec une étude du champ visuel et de la vision des couleurs.

Son utilisation pour le traitement de la sarcoïdose ne bénéficie pas d'une AMM.

8.4.3- Les anti-TNF α

Le tumor necrosis factor (TNF)- α est essentiel pour les défenses immunitaires. Il joue un rôle majeur dans le recrutement des cellules inflammatoires au site de l'infection, et dans la formation et le maintien des granulomes. De plus, il joue un rôle primordial et préjudiciable dans les pathologies chroniques auto-immunes [Gaemperli *et al*, 2006].

Les médicaments inhibant le TNF- α pourraient donc être efficaces dans le traitement des pathologies inflammatoires et auto-immunes. Cette classe médicamenteuse innovante apporte de grands espoirs pour le traitement de la sarcoïdose.

8.4.3.1- Mécanisme d'action

Trois médicaments anti-TNF α (tumor necrosis factor) sont actuellement disponibles : l'étanercept (Enbrel®), récepteur soluble du TNF ; l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®), anticorps monoclonaux anti-TNF α . Ces médicaments ont entraîné une révolution thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en permettant le contrôle de maladies réfractaires aux traitements classiques, et en réduisant les destructions osseuses radiologiques [Sany, 2003]. Compte tenu du rôle majeur du TNF α dans le processus inflammatoire, les indications des anti-TNF α se sont diversifiées.

En effet, lors d'une sarcoïdose, la production de TNF α par les macrophages est augmentée [Fain, 2003], ceci a directement conduit à l'utilisation d'anti-TNF α dans des formes réfractaires de sarcoïdoses cutanées, musculaires, digestives et cela avec succès. Les anti-TNF α vont donc diminuer l'activité macrophagique et la production de TNF α . De plus, un des mécanismes de contrôle de la maladie est une augmentation des récepteurs solubles du TNF, ce qui bloque l'action du TNF [Fain, 2003], et complète la thérapeutique par anti-TNF α .

8.4.3.2- L'éтанercept

L'éтанercept est un récepteur du TNF- α , se comportant comme un anti-TNF α en s'opposant à son action pro-inflammatoire.

Selon certains auteurs, l'éтанercept, analogue des récepteurs pour le TNF, prometteur dans les pathologies interstitielles fibrosantes, semble efficace dans les atteintes oculaires chroniques de la sarcoïdose [Boulay, 2001].

Cependant, une étude plus récente réalisée en 2004 révèle que, pour la plupart des patients, le traitement par étanercept n'est pas responsable d'une amélioration significative des pathologies oculaires chroniques [Baughman *et al*, 2005].

D'autres études seront nécessaires pour permettre de cerner au mieux ce médicament, et de déterminer son rôle dans le traitement de la sarcoïdose.

De plus, ce produit est un médicament d'exception, ceci impose un certain nombre de conditions essentielles :

- ~ La prescription doit être rédigée sur une ordonnance spécifique composée de 4 volets : le premier sera conservé par l'assuré, les deux volets suivants seront joints à la facturation pour l'organisme de prise en charge, le dernier volet sera conservé par le pharmacien ayant dispensé le médicament.
- ~ Sur cette ordonnance, le prescripteur doit attester de l'adéquation de la prescription aux indications retenues dans la fiche d'information thérapeutique du médicament. Cette condition devient ici problématique, dans la mesure où ce produit ne bénéficie pas pour l'instant d'une AMM relative à la sarcoïdose (c'est pourquoi il n'existe pas de posologie recommandée).

8.4.3.3- Les anticorps monoclonaux

Ce sont des anticorps monoclonaux murin-homme dirigés contre le facteur TNF α . En s'y liant, ils inhibent ces actions pro-inflammatoires.

Ils sont efficaces dans les phases aiguës et chroniques de la sarcoïdose. Plusieurs cas de sarcoïdoses résistantes aux thérapeutiques traitées par adalimumab ont été rapportés [Callejas-Rubio *et al*, 2005].

Les effets secondaires tels que l'alopecie, les réactions allergiques et infectieuses limitent ce traitement aux lésions sévères de lupus pernio [Boulay, 2001].

Ces produits étant réservés aux hôpitaux, ils ne permettent pas une utilisation souple. En effet, leur usage nécessite une hospitalisation régulière.

De plus, dans le cadre d'une sarcoïdose, ils seront utilisés hors AMM, ce qui justifie l'impossibilité de communiquer les posologies employées dans cette indication.

8.4.3.4- Effets indésirables

Au cours des traitements par anti-TNF α , les effets indésirables les plus fréquents sont l'apparition d'infections virales ou bactériennes.

Les trois antagonistes du TNF diminuent la résistance de l'hôte à des pathologies granulomateuses, comme la tuberculose. L'incidence de la tuberculose chez les patients traités par antagonistes du TNF est plus importante que dans la population générale [Gaemperli *et al*, 2006]. De nombreux cas ont été rapportés, associant un traitement par antagoniste du TNF et la présentation d'autres pathologies infectieuses, comme l'histoplasmosse, la listériose, les coccidioïdomycoses, les candidoses et les aspergilloses.

Ces cas sont anecdotiques. Néanmoins, les patients traités par anti-TNF α sont immunodéprimés et ces infections opportunistes peuvent en être la conséquence.

Les autres effets indésirables rencontrés sont divers : réaction au point d'injection, fièvre, céphalées, vertiges, hypertension, bouffées de chaleur, dyspnée, aggravation des insuffisances cardiaques, troubles digestifs, sudation, sécheresse cutanée, eczéma, fatigue, séborrhée, ...

De plus, il faut noter la découverte sous étanercept de lymphomes digestifs et de plasmocytomes naso-pharyngés. Ces résultats semblent fermer la porte à tout protocole utilisant l'étanercept.

Néanmoins, l'utilisation des anticorps monoclonaux reste possible chez des patients présentant une inefficacité ou une contre-indication de la corticothérapie. En effet, les modes d'action de l'étanercept et de l'infliximab sont différents. L'étanercept est un récepteur soluble, et peut théoriquement constituer un stock de TNF α susceptible d'être secondairement libéré, tandis que l'infliximab se lie de façon irréversible au TNF α [Utz *et al*, 2003].

L'obstacle majeur lié à l'utilisation de ces produits reste malgré tout leur coût...

8.4.4- Autres thérapeutiques

8.4.4.1- Le thalidomide

Une étude fut réalisée entre Janvier 1998 et Mars 1999, elle concerne l'utilisation du thalidomide pour traiter 10 patients atteints de sarcoïdose cutanée.

Cette étude montre l'efficacité d'une dose journalière de 1,84 mg/kg chez 7 patients, mais une complète régression des lésions chez seulement 3 patients.

Le thalidomide pourrait alors suspendre la maladie, avec une rechute à l'interruption du traitement et une nouvelle efficacité à la réintroduction [Estines *et al*, 2001]. Cet argument permet de réfuter un effet placebo.

Le thalidomide peut être proposé dans des cas exceptionnels, moyennant des précautions drastiques [Valeyre, 2002]. En effet, son utilisation entraîne de nombreux effets indésirables. Il est indispensable d'imposer une contraception stricte chez les femmes et des rapports sexuels protégés pour les hommes, afin d'éviter tout effet tératogène. De plus, un examen neurologique doit être pratiqué tous les 6 mois, en raison de possibles neuropathies périphériques.

En clinique, son utilisation reste rare compte tenu de son coût et des effets indésirables potentiels. Son indication est essentiellement limitée aux lésions cutanées résistantes de lupus pernio [Boulay, 2001].

8.4.4.2- Le chlorambucil

Le chlorambucil (Chloraminophène®) est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées, déprimant surtout la lignée lymphoïde, et ayant un effet immunodépresseur.

Il est efficace sur la sarcoïdose, mais les risques d'induction d'une hémopathie maligne sont généralement inacceptables [Valeyre, 1998].

8.4.4.3- Le leflunomide

Le leflunomide (Arava®) est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse des pyrimidines, avec action antiproliférative sur les lymphocytes T activés.

Le leflunomide est bien toléré chez les patients atteints de sarcoïdose chronique. Il est aussi efficace que le méthotrexate, avec moins de toxicité. Ce traitement pourrait être considéré comme une alternative thérapeutique chez les patients chroniques qui ne peuvent tolérer le méthotrexate [Baughman and Lower, 2004].

8.4.4.4- La radiothérapie

Certaines formes de neurosarcoïdoses du système nerveux central sont résistantes aux corticoïdes. Dans ce cas, il est possible d'avoir recours à la radiothérapie.

Après une irradiation des lésions isolées du système nerveux central à faible dose (20 Gy), une partielle résolution des caractéristiques cliniques traduit une stabilisation de l'atteinte, confirmée par IRM [Bruns *et al*, 2004].

En cas de neurosarcoïdose et si le traitement initial a échoué, la radiothérapie demeure une option thérapeutique appropriée, avec des résultats défavorables moindres.

8.4.4.5- La fosfomycine

La fosfomycine est un antibiotique inhibant l'enzyme catalysant la première étape de la synthèse de la paroi bactérienne ; elle serait dotée d'une activité immunomodulatrice.

Une étude a permis de comparer les effets de la fosfomycine avec ceux de la prednisolone, à propos de la production de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine-1 et celle de l'interleukine-1 β par les macrophages au niveau du liquide de lavage broncho-alvéolaire chez les patients atteints de sarcoïdose.

La fosfomycine montre un effet anti-inflammatoire d'un mode différent, quand elle est comparée à la prednisolone [Mikuniya *et al*, 2004]. Elle pourrait être utilisée à la place ou en relais des corticoïdes.

8.4.5- Mesures associées

Une éducation soigneuse du patient est nécessaire afin de lui apprendre à éviter les expositions solaires excessives, la consommation abusive de calcium et surtout connaître les risques de l'arrêt intempestif des corticoïdes.

De plus, il faudra notifier la contre-indication absolue de la vitamine D3, et des suppléments en calcium (malgré un éventuel traitement par corticoïdes).

En cas de corticothérapie, les patients devront appliquer un régime hyposodé et équilibré en glucides. Pendant les traitements au long terme, une prophylaxie de l'ostéoporose est obligatoire [Kaiser, 2003], par emploi d'un biphosphonate.

8.5- Les traitements symptomatiques

Certains traitements symptomatiques peuvent être nécessaires en complément.

Il peut s'agir par exemple d'une oxygénothérapie en cas d'insuffisance respiratoire. Une embolisation bronchique sera pratiquée en cas d'hémoptysie menaçante sur aspergillome. Les atteintes cardiaques peuvent demander l'utilisation de traitements antiarythmiques, ou d'anticoagulants (en cas d'hypertension artérielle pulmonaire), voire la pose d'un stimulateur cardiaque ou d'une dérivation ventriculaire.

Des antiépileptiques sont parfois utilisés dans les formes neurologiques accompagnées de crises d'épilepsie.

Un traitement hormonal substitutif sera quant à lui utile pour enrayer le mécanisme d'ostéoporose produit par l'utilisation des corticoïdes à long terme.

La prescription d'antibiotiques est également parfois nécessaire.

8.6- Transplantation d'organe

Elle peut être proposée en cas de défaillance viscérale irréversible malgré le caractère « systémique » de la maladie et la possibilité de rechutes, habituellement peu sévères, sur l'organe transplanté [Valeyre, 2002].

Une transplantation pulmonaire peut être proposée si nécessaire, avec les mêmes résultats que lors d'autres affections [Walker *et al*, 1998]. Il faut prendre en compte l'évolutivité plus faible de la maladie que celle de la fibrose pulmonaire primitive.

La transplantation peut aussi concerner le cœur et les reins.

9- EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution de la maladie est difficile à prévoir.

D'une façon générale, les chances de guérison de la sarcoïdose sont bonnes. La plupart des patients présentant une forme aiguë guérissent sans séquelle [Crystal, 1995]. Les autres pourront souffrir de troubles fonctionnels permanents d'un viscère, mais pour la majorité, ces troubles sont modérés, stables et progressent rarement. Dans 15 à 20 % des cas, la maladie devient chronique ou des rechutes surviennent. Le taux de décès directement lié à la sarcoïdose est d'environ 5 %.

Cette pathologie nécessite donc une surveillance rigoureuse.

9.1- Profils évolutifs

On peut différencier 2 grands profils évolutifs.

9.1.1- Evolution aiguë (inférieure à 2 ans)

Dans la plupart des cas, l'évolution se fait sur un mode aigu, favorable sans traitement et aboutissant à une résolution spontanée des signes cliniques et radiologiques.

Plus exceptionnellement, elle sera compliquée, soit par l'apparition de localisations non respiratoires (uvéïte ou atteinte cardiaque par exemple), soit par l'aggravation de l'atteinte

médiastino-pulmonaire avec survenue de perturbations fonctionnelles respiratoires sévères indiquant alors la mise en place d'une corticothérapie.

9.1.2- Evolution chronique (supérieure à 2 ans)

La probabilité d'une guérison spontanée est plus rare dans ce cadre.

On peut distinguer l'évolution chronique non compliquée, caractérisée par la persistance des lésions radiologiques sans modification et sans évolution vers la fibrose pulmonaire ; et l'évolution chronique compliquée par l'apparition, le plus souvent, de perturbations respiratoires liées à la constitution de lésions fibreuses irréversibles pouvant aboutir à l'insuffisance respiratoire chronique et au cœur pulmonaire chronique [Bensiali and Didier, 1999]. Cette évolution chronique compliquée peut aussi être liée, plus rarement, à de nouvelles localisations extra-respiratoires.

9.2- Les principales complications rencontrées

Les principales complications sont d'ordre respiratoire. L'incidence des complications est plus forte chez les patients de couleur [Valeyre, 1998].

9.2.1- Insuffisance respiratoire restrictive subaiguë

On constate, en quelques semaines ou mois, une dyspnée progressive avec baisse marquée des volumes pulmonaires et de la diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO), ainsi qu'une hypoxémie et une élévation franche de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Les examens d'imagerie montrent des opacités pulmonaires à type de micronodulation très profuse ou de « verre dépoli ».

Dans ce cas, la réponse thérapeutique est excellente.

9.2.2- Syndrome obstructif

Le rapport VEMS/CV est inférieur à 70 %.

Deux mécanismes en sont responsables : soit une atteinte granulomateuse spécifique des bronches proximales par fibrose pulmonaire ; soit une compression ganglionnaire.

La réponse sous traitement dépendra du mécanisme imputé, sachant que le processus de fibrose est irréversible.

9.2.3- Fibrose pulmonaire

Forme sévère la plus fréquente (touchant 10 % des cas), elle s'observe après plusieurs années [Valeyre, 2002]. Le retentissement fonctionnel est varié, en fonction de la distribution de la fibrose, reflétée par TDM. Les conséquences possibles sont alors un syndrome restrictif, obstructif, ou une baisse de la diffusion de l'oxyde de carbone.

La fibrose pulmonaire assombrit fortement le pronostic vital ; la sarcoïdose est encore biologiquement active dans 2/3 des cas.

9.2.4- Hypertension artérielle pulmonaire et cœur pulmonaire

L'HTAP peut être due à plusieurs mécanismes :

- une atteinte microvasculaire pulmonaire spécifique (notamment veinulaire) pouvant réaliser une maladie veino-occlusive,
- une destruction du réseau capillaire par fibrose pulmonaire
- une hypoxémie,
- une compression médiastinale ou hilare des artères pulmonaires et association d'une maladie thrombo-embolique veineuse.

Le pronostic est particulièrement réservé, sauf dans les rares cas d'HTAP précoce, remarquables par leur régression sous corticoïdes.

9.2.5- Hémoptysie et aspergillome intracavitaire

Une hémoptysie est rare au cours d'une sarcoïdose. La greffe aspergillaire en est le principal mécanisme ; l'aspergillome se développe dans une cavité cicatricielle d'un lobe supérieur, au sein de lésions de fibrose en cas de stade IV [Valeyre, 2002]. La TDM montre une image en grelot déclive. De plus, on trouve une sérologie aspergillaire positive et la présence d'*Aspergillus* dans l'aspiration bronchique. Le risque principal est celui d'hémoptysie mortelle.

Le traitement est difficile, une exérèse chirurgicale étant souvent impossible. L'hémoptysie est rarement liée à des lésions granulomateuses bronchiques ou pulmonaires ou à une comorbidité (par tuberculose ou carcinome bronchique).

9.2.6- Complications extra-respiratoires

9.2.6.1- L'hypercalcémie

Une hypercalcémie complique moins de 10 % des cas. Elle se voit lors des formes polyviscérales et évolutives. Elle est favorisée par la prise de précurseurs de la vitamine D3, une exposition solaire intempestive (d'où une recrudescence estivale), une consommation excessive de laitages. Elle est rarement très sévère mais peut entraîner une insuffisance rénale aiguë [Valeyre, 1998].

Une hypercalcémie peut se voir à tous moments de l'évolution de la sarcoïdose.

9.2.6.2- La corticorésistance

Elle se manifeste par l'absence de réponse thérapeutique pour les doses usuellement prescrites (0,5 mg/kg/jour), mais par une réponse satisfaisante pour des doses supérieures (allant jusque 1 mg/kg/jour).

De plus, certains patients se sont révélés corticorésistants à la Prednisolone, et non à la Prednisone. Ce phénomène s'explique par un comportement d'absorption différent entre les 2 molécules. La Prednisone serait plus facilement absorbée, et donc plus efficace.

La corticorésistance concerne principalement les lésions pulmonaires granulomateuses, les lésions cutanées (lupus pernio, sarcoïdes à gros nodules), une cholestase intra hépatique chronique sévère, les localisations cardiaques, neurologiques ou musculaires.

9.2.6.3- Les complications iatrogènes

Les complications iatrogènes sont dues aux prélèvements biopsiques à visée diagnostique, ou aux traitements. Les premières doivent être prises en compte dans la stratégie d'investigations. Les secondes se confondent avec les effets indésirables de la corticothérapie [Valeyre, 1998], présentés par le tableau VII au cours du chapitre précédent.

9.2.6.4- Mortalité

Près de 5 % des patients atteints de sarcoïdose en meurent.
Les causes de décès les plus fréquentes sont énumérées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Sarcoïdose : les causes de décès.

Causes fréquentes	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisance respiratoire avec cœur pulmonaire chronique - hémoptysie massive (aspergillome)
Causes rares	<ul style="list-style-type: none"> - localisation cardiaque - localisation cérébrale - insuffisance hépatique - hémorragie digestive par hypertension portale ou thrombopénie - hypercalcémie aiguë

9.3- Pronostic

Il serait hautement souhaitable de disposer de critères diagnostiques cliniques ou paracliniques fiables pour adapter le plus tôt possible la surveillance et le traitement à la gravité actuelle ou potentielle de la maladie.

Hélas, aucun critère « infallible » n'est disponible. Les espoirs suscités il y a une vingtaine d'années par les tests « d'activité biologique », examen cytologique du LBA, scintigraphie au Gallium⁶⁷ et dosage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [Valeyre, 1998] se sont tous révélés insuffisants à eux seuls. Il est donc nécessaire de prendre en compte un ensemble de critères.

Les quatre critères pronostiques les plus fiables sont d'ordre épidémiologique, clinique, radiographique et fonctionnel. Le tableau IX répertorie ces différents critères.

Tableau IX : Critères pronostiques de la sarcoïdose.

Critères pronostiques	
Défavorables	Favorables
Majeurs	
<ul style="list-style-type: none"> - début après 40 ans - chronicité - stades III et IV radiographiques - syndrome obstructif - localisations extra-respiratoires graves 	<ul style="list-style-type: none"> - érythème noueux - début récent - latence clinique - stade I radiographique
Mineurs	
<ul style="list-style-type: none"> - origine africaine noire ou antillaise - dissémination - progression rapide - antécédent familial de sarcoïdose grave 	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent familial de sarcoïdose bénigne

La probabilité de guérison à court terme est forte durant les deux premières années d'évolution et s'amenuise ensuite. Le risque de fibrose pulmonaire est quasiment nul au cours des deux premières années, puis s'accroît pour devenir important au-delà de cinq ans.

Le pronostic est péjoratif lorsque la maladie débute après 40 ans. Les probabilités de résolution radiographique spontanée varient selon le type radiographique : 80 % pour le type I, 60 % pour le type II, 20 à 30 % pour le type III et 0 % pour le type IV. Le risque de complications et de décès s'accroît en sens opposé.

9.4- Surveillance

Tous les cas de sarcoïdose doivent bénéficier d'une surveillance périodique jusqu'à la guérison. Cette surveillance a pour objet la recherche de complications nécessitant une corticothérapie.

Elle comprend au minimum un examen clinique, une radiographie du thorax et un dosage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ce bilan sera effectué tous les 3, 6 ou 12 mois, selon l'ancienneté et l'évolutivité de la maladie. D'autres paramètres seront contrôlés au moins tous les ans, à savoir : une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure de la capacité de transfert du CO, un examen ophtalmologique, un électrocardiogramme et un bilan biologique incluant une numération formule sanguine, une numération plaquettaire, une étude des fonctions hépatique et rénale et du métabolisme calcique.

CONCLUSION

La sarcoïdose se présente comme une affection ubiquitaire, touchant principalement les individus ayant entre 20 et 40 ans. De nombreux agents peuvent induire la formation de granulomes sarcoïdosiques, mais aucune cause ne peut être définie comme responsable de la maladie de façon incontestable. Une sarcoïdose ne peut apparaître que si coexistent une susceptibilité génétique et une exposition à des facteurs environnementaux.

Près de 2/3 des patients guérissent spontanément sans séquelle. Si un traitement s'avère nécessaire, il sera d'autant plus efficace qu'il sera introduit précocement. Le diagnostic devient donc une étape primordiale.

Cependant, les symptômes potentiels de la sarcoïdose sont très divers et, pour la plupart, non spécifiques de cette atteinte. Cette absence de spécificité en fait une maladie difficile à détecter, et de ce fait très certainement sous diagnostiquée.

En effet, il est possible de constater que chacune des manifestations est soignée en tant que telle et non pas en tant qu'élément d'un ensemble de symptômes. Il est parfois difficile et surprenant d'établir un lien, par exemple, entre une tachycardie et une uvéite, surtout si celles-ci sont diagnostiquées à plusieurs années l'une de l'autre.

Les mesures récentes prises par le Ministère de la Santé, incitant les patients à consulter leur médecin référant avant un quelconque spécialiste, semblent judicieuses dans le cadre de cette pathologie. En effet, le médecin référant peut ainsi créer un véritable « dossier-patient » et faire le lien entre plusieurs événements qui pourraient être pris en charge de façon individuelle en l'absence d'un tel système.

Les années à venir seront d'une grande utilité, tant pour tenter de définir une étiologie plus précise de l'affection et donc une éventuelle prévention, que pour approfondir les recherches sur les anti-TNF α , qui engendrent de grands espoirs pour le traitement des formes sévères ou résistantes à la corticothérapie, ou encore afin de réaliser une épargne en corticoïdes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aitouamar H., Jabourik F., Chkirate B., Bentahila A., Rouichi A., Belhadj AM.
La sarcoïdose de l'enfant dans sa forme extra-pulmonaire révélée par une orchite, à propos d'un cas.
Med. Maghreb, 2000, n°80, 4-6

- Akkoca O., Celik G., Ulger F., Arbak P., Saryal S., Karbiyikoglu G., Alper D.
Exercice capacity in sarcoidosis. Study of 29 patients.
Med. Clin., 2005, 124, n°18, 686-689

- Akmal M., Sharma O.
Renal sarcoidosis ; a reminder.
Chest, 1997, n°6, 1284-1285

- Aladesanmi OA.
Sarcoidosis : an update for the primary care physician.
Med. Gen. Med., 2004, 6, n°1, 7

- Alaoui FZ., Talaoui M., Benamour S.
Manifestations ostéo-articulaires de la sarcoïdose.
Presse Med., 2005, 34, n°1, 19-24

- Banerjee AS., Gleeson MJ.
Mesotympanic sarcoidosis.
J. Laryngol. Otol., 2005, 119, n°9, 733-736

- Barete S., Ayoub N., Francès C., Chosidow O.
Manifestations cutanées de la sarcoïdose.
Encycl. Med. Chir., Editions Elsevier, 2003, 2^{ème} édition, 719-721

- Baudin B.
L'enzyme de conversion de l'angiotensine I pour le diagnostic de sarcoïdose.
Pathol. Biol., 2005, 53, n°3, 183-188

- Baughman RP., Lower EE.
Leflunomide for chronic sarcoidosis.
Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis., 2004, 21, n°1, 43-48
- Baughman RP., Lower EE., Du Bois RM.
Sarcoidosis.
Lancet, 2003, n°361, 1111-1118
- Baughman RP., Lower EE., Bradley DA., Raymond LA., Kaufman A.
Etanercept for refractory ocular sarcoidosis : results of a double-blind randomized trial.
Chest, 2005, 128, n°2, 1047-1062
- Bazex A., Dupré A., Lassere J., Bazex J.
Les formes cutanées ulcéreuses de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.
J. Med. Lyon, 1972, n°53, 1027-1033
- Bensiali A., Didier A.
Sarcoïdose : diagnostic, évolution, traitement.
Rev. Prat., 1999, 49, n° 11, 1227-1232
- Bergoin C., Lamblin C., Wallaert B.
Manifestations biologiques de la sarcoïdose.
Ann. Med. Interne, 2001, 152, n°1, 34-38
- Boeck C.
Fortgesetzte untersuchungen über das multiple benigne sarkoid.
Arch. F. Dermat., 1905, 301-332
- Bonfioli AA., Orefice F.
Sarcoidosis.
Semin. Ophthalmol., 2005, 20, n°3, 177-182

- Borucki SJ., Nguyen BV., Ladoulis CT., Mc Kendall RR.
Cerebrospinal fluid immunoglobulin abnormalities in neurosarcoidosis.
Arch. Neurol., 1989, n°46, 270-273

- Boulay V.
Nouvelles thérapeutiques dans la sarcoïdose.
Rev. Mal. Respir., 2001, 18, n°6, 43

- Bourkadi JE., Benjelloun MC., Manessouri M., Achachi L., Chentouf Y., Iraqi GH.
Sarcoïdose familiale.
Presse Med., 2000, 29, n° 7, 368-369

- Bower JS., Belen JE., Weg JG., Dantzker DR.
Manifestations and treatment of laryngeal sarcoidosis.
Am. Rev. Respir. Dis., 1980, n°122, 325-332

- Braun JJ., Bourjat P., Oster JP., Pauli G., Quoix E., Gentine A.
Sarcoïdose nasosinuale : 13 cas.
Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac., 2001, 118, n°4, 238-244

- Brauner M., Attali P., Dumas JL., Valeyre D.
Intérêt de l'imagerie dans la sarcoïdose.
Ann. Med. Interne, 2001, 152, n°1, 39-44

- Bruns F., Pruemer B., Haverkamp U., Fishedick AR.
Neurosarcoidosis : an unusual indication for radiotherapy.
Br. J. Radiol., 2004, 77, n°921, 777-779

- Cabrol S., Morel H., Qanadli S., Delaisement-Pol C., Labrune S., Bisson A., Huchon G., Chinet T.
Hémoptysies graves au cours de la sarcoïdose.
Rev. Mal. Respir., 2000, 17, n°6, 1111-1113

- Callejas-Rubio JL., Ortego-Centeno N., Lopez-Perez L., Benticuaga MN.
Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab.
Clin. Rheumatol., 2005, sous presse
- Celik G., Sen E., Ulger AF., Kumbasar OO., Bozkaya H., Alper D., Karayalcin S.
Sarcoidosis caused by interferon therapy.
Respirology, 2005, 10, n°4, 535-540
- Chapelon-Abric C.
Les formes neurologiques de la sarcoïdose.
Presse Med., 2000, 29, n°6, 327-331
- Chapelon-Abric C.
Neurosarcoïdose et sarcoïdose cardiaque.
Ann. Med. Interne Paris, 2001, 152, n°2, 113-133
- Chapelon-Abric C.
La sarcoïdose et ses actualités.
Rev. Med., 2004(a), n°25, 337-339
- Chapelon-Abric C.
Epidémiologie de la sarcoïdose et ses facteurs de risque génétiques et environnementaux.
Rev. Med., 2004(b), n°25, 494-500
- Chirakalwasan N., Dallal MM.
Pulmonary sarcoidosis presenting with acute respiratory failure.
South Med. J., 2005, 98, n°3, 382-384
- Choffel U., Duterque M., Milleron B., Bernard A.
Sarcoïdes cutanées aux points de ponction veineuse.
Nouv. Presse Med., 1981, n°10, 697-699

- Cordeau MP., Samson L.
Tuberculose et mycobactéries atypiques.
Imagerie thoracique de l'adulte, édition Grenier P., Médecine-sciences Flammarion, 2^{ème} édition, 1996, 337-344

- Crystal RG.
Sarcoïdose.
Médecine interne, édition Harrisson, 1995, 13^{ème} édition, chapitre 292, 1679-1681

- Delanay P.
Neurologic manifestations in sarcoidosis.
Ann. Med. Interne, 1977, n°87, 336-345

- Duvic C., Herody M., Rossignol P., Lecoules S., Didelot F., Nedelec G.
Les manifestations rénales de la sarcoïdose. A propos de 9 observations.
Rev. Med. Interne, 1999, n°20, 226-233

- Ellafi M., Lacronique J.
La sarcoïdose.
Immunopathologie et réactions inflammatoires, éditions de Boeck, Sciences médicales - série Laennec, 2003, 1^{ère} édition, 221-234

- Ellafi M., Valeyre D.
Sarcoïdose et grossesse.
Rev. Pneumol. Clin., 1999, 55, n°5, 335-337

- Estines O., Revuz J., Wolkenstein P., Bressieux JM., Roujeau JC, Cosnes A.
Sarcoïdose : traitement par le thalidomide chez 10 patients.
Ann. Dermatol. Venereol., 2001, 128, n°5, 611-613

- Fain O.
Les inhibiteurs du TNF α : les indications s'étendent.
Rev. Prat., 2003, 53, n°18, 1989-1990

- Farah R., Makhoul N.
Interferon-induced pulmonary sarcoidosis.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2005, 43, n°9, 441-443

- Fardet L., Revuz J.
Les antipaludéens de synthèse.
Ann. Dermatol. Venereol., 2005, 132, n°8, 665-674

- Fazzi P.
Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis.
Am. J. Respir. Med., 2003, 2, n°4, 311-320

- Fite E., Fernandez-Figueras MT., Prats R., Vaquero M., Morera J.
High prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in biopsies from sarcoidosis patients from Catalonia, Spain.
Respiration, 2005, 72, 7 pages

- Gaemperli A., Hauser T., Speck RF.
Risk of infection during treatment with tumor necrosis factor – alpha inhibitors.
Z. Rheumatol., 2006, sous presse

- Ganne-Carrie N., Guettier C., Zioli M., Beaugrand M., Trinchet JC.
Sarcoïdose hépatique.
Ann. Med. Interne Paris, 2001, 152, n°2, 103-107

- Gardner-Thrope C.
Muscle weakness due to sarcoid myopathy.
Neurology, 1972, n°22, 917-928

- Gary A., Modeste AB., Richard C., Jubert C., Majour F., Nouvet G., Remond B., Joly P.
Methotrexate for the treatment of patients with chronic cutaneous sarcoidosis : 4 cases.
Ann. Dermatol. Venereol., 2005, 132, n°8, 659-662

- Girard N., Cottin V., Hot A., Etienne-Mastroianni B., Chidiac C., Cordier JF.
Infections opportunistes et sarcoïdose.
Rev. Mal. Respir., 2004, 21, n°6, 1083-1090
- Goujon C., Franc MP., Mauduit G., Dorveaux O., Moulin G.
Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann : Sarcoïdes multiples sur les régions exposées à la lumière.
Ann. Dermatol. Venereol., 1984, n°111, 815-817
- Guilpain P., Andreu MA., Cassoux N., Le Thi Huong-Boutin D., Jaeger-Bizet F., Nasica X., Chapelon-Abric C., Wechsler B., Lehoang P., Piette JC.
Neuropathie optique bilatérale révélant une sarcoïdose systémique.
Rev. Med. Interne, 2004, 25, n°10, 755-758
- Hantous-Zannad S., Charrada L., Zidi A., Mestiri K., Ben Miled-M'rad K.
Apport de la TDM dans l'exploration de la sarcoïdose thoracique.
Rev. Mal. Respir., 2003, 20, n°2, 207-213
- Harrington DW., Major M., Rybicki B., Popovich J., Maliarik M., Iannuzzi NC.
Familial sarcoidosis : analysis of 91 families.
Sarcoidosis, 1994, n°11, 240-243
- Hillerdal G., Nöu E., Schmekel B.
Sarcoidosis : epidemiology and prognosis. A 15-year european study.
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, n°130, 29-32
- Hills SE., Parkes SE., Baker SB.
Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man. Evidence of space time clustering.
Thorax, 1987, n°42, 427-430

- Hirano A., Kataoka M., Nakata Y., Takeda K., Kamao T., Hiramatsu J., Kimura G., Tanimoto Y., Kanehiro A., Tanimoto M.
Sarcoidosis occurring after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C : report of 2 cases.
Respirology, 2005, 10, n°4, 529-534
- Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y.
Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis.
Lancet, 1999, n°354, 120-123
- Iway K., Sekiguti M., Hosoda Y., De Remee RA., Tazelaar HD., Sharma Om P., *et al*
Racial difference in cardiac sarcoidosis observed at autopsy.
Sarcoidosis, 1994, n°11, 26-31
- Izadifar A., Vernejoux JM., Raherison C., Sayago I., Merville JP., Deminiere D., Latrabe V., Tunon De Lara M., Taytard A.
Sarcoïdose et insuffisance rénale.
Rev. Mal. Respir., 2002, n°19, 100-102
- Jajosky P.
Sarcoidosis diagnoses among US military personnel : trends and ship assignment associations.
Am. J. Prev. Med., 1998, n°14, 176-183
- James DG., Neville WA., Siltzbach LE., Turiaf J., Battesti JP., Sharma OP., *et al*
A worldwid view of sarcoidosis.
Ann. Acad. Sci., 1976, n°278, 321-334
- James DG.
The many sarcoidosis.
Sarcoidosis, 1990, n°7, 1-8

- James DG.
Epidemiology of sarcoidosis.
Sarcoidosis, 1992, n°9, 140-141

- Jang CH., Choi JH., Byun MS., Jue DM.
Chloroquine inhibits production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes.
Rheumatology (Oxford), 2006, sous presse

- Kaiser H.
Cortisone therapy today.
Wien. Klin. Wochenschr., 2003, 115, n°1, 6-21

- Kharoubi S.
A rare case of sarcoidosis localization : the cavum.
Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. Bordeaux, 2002, 123, n°2, 115-118

- Kilinc G., Kolsuk EA.
The role of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung diseases.
Curr. Opin. Pulm. Med., 2005, 11, n°5, 417-421

- Kort L., Boncoeur MP., Delage-Corre M., Moufid A., Denes E., Couratier P.
Neurosarcoïdose isolée, en l'absence de signes systémiques.
Rev. Neurol. Paris, 2003, 159, n°4, 455-457

- Koyama T., Ueda H., Togashi K., Umeoka S., Kataoka M., Nagai S.
Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs.
Radiographics, 2004, 24, n°1, 87-104

- Laohaburanakit P., Chan A.
Obstructive sarcoidosis.
Clin. Rev. Allergy Immunol., 2003, 25, n°2, 115-129

- Landers MC., Skokan M., Law S., Storrs FJ.
Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in association with tattoos.
Cutis., 2005, 75, n°1, 44-48

- Lemay V., Carette MF., Parrot A., Bazelly B., Grivaux M., Milleron B.
Les hémoptysies des sarcoïdoses.
Rev. Pneumol. Clin., 1995, n°51, 61-70

- Lynch JP.
Computed tomographic scanning in sarcoidosis.
Semin. Respir. Crit. Care Med., 2003, 24, n°4, 393-418

- Madaule S., Lauque D., Sailler L., Arlet P., Carles P.
Splénomégalie au cours d'une sarcoïdose : caractéristiques cliniques et conséquences.
Analyse de 17 cas.
Rev. Med. Interne, 2004, 25, n°5, 348-356

- Marcoval J., Mana J., Moreno A., Peyri J.
Subcutaneous sarcoidosis – Clinicopathological study of 10 cases.
Br. J. Dermatol., 2005, 153, n°4, 790-794

- Mikuniya T., Nagai S., Takeuchi M., Izumi T.
Differential effects of fosfomycin and corticosteroid on the molar ratio of interleukin-1 receptor antagonist/interleukin-1 β in the culture supernatants of mononuclear phagocytes from patients with sarcoidosis.
J. Infect. Chemoter., 2004, 10, n°5, 293-298

- Modi M. Bhatia R., Jain R., Lal V., Radotra BD., Aggarwal A.
Uncommon manifestations of neurosarcoidosis.
Neurol. India, 2004, 52, n°2, 280-281

- Mokaddem A., Lakhdar R., Hachicha Z., Belhani A.
Sarcoïdose cardiaque révélée par une tachycardie ventriculaire.
Tunis Med., 2001, 79, n°2, 129-132

- Naseem S., Lindley R., Musti GR.
Testicular sarcoid.
Urol. Int., 2001, 67, n°1, 100-101

- Nassif X., Valeyre D., Loisseau A., Battesti JP.
Sarcoïdose familiale, à propos de 22 familles.
Ann. Med. Interne, 1985, n°136, 611-614

- Newman LS., Rose CS., Bresnitz EA., Rossman MD., Barnard J., Frederick M., Terrin ML., Weinberger SE., Moller DR., McLennan G., Hunninghake G., DePalo L., Baughman RP., Iannuzzi MC., Judson MA., Knatterud GL., Thompson BW., Teirstein AS., Yeager H., Johns CJ., Rabin DL., Rybicki BA., Chernicick R.
A case control etiologic study of Sarcoidosis : environmental and occupational risk factors.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2004, 170, n°12, 1268-1269

- Nunes H., Soler P., Valeyre D.
Sarcoïdose pulmonaire.
Allergy, 2005, 60, n°5, 565-582

- Ohno S., Nakazawa S., Kobayashi A., Yamasawa H., Bando M., Sugiyama Y.
Inhaled corticosteroid rapidly improved pulmonary sarcoidosis.
Intern. Med., 2005, 44, n°12, 1276-1279

- Oksanen V.
Neurosarcoidosis : clinical presentation and course in 50 patients.
Acta. Neurol. Scand., 1986, n°73, 283-290

- Oksanen V., Fyhrquist F., Somer H., Grönhagen-Riska C.
Angiotensin converting enzyme in cerebrospinal fluid : a new assay.
Neurology, 1985, n°35, 1220-1223

- Oster JP., Braun JJ., Quoix E., Bourjat P., Pauli G.
Sarcoïdose des voies aériennes supérieures : à propos de 4 observations.
Rev. Mal. Respir., 2000, 17, n°4, 863-866

- Paule P., Braem L., Heno P., Miltgen J., Verrot D., Fourcade L., Bonnet D.
Diagnostic de sarcoïdose cardiaque et suivi de 24 patients.
Rev. Med. Interne, 2004, 25, n°5, 357-362

- Ponyai K., Ablonczy E., Harsing J., Gonzales R., Horvath A., Karpati S.
Sarcoidosis after cosmetic intervention.
Orv. Hetil., 2005, 146, n°41, 2113-2116

- Prieur AM., Menkes CJ., Bessis JL., Haquet D., Griscelli C.
Sarcoïdose articulaire familiale.
Arch. Fr. Ped., 1982, n°39, 311-313

- Rabin DL., Ricardson MSA., Stein SR., Yeager Jr.
Sarcoidosis severity and socioeconomic status.
Eur. Respir. J., 2001, n°18, 499-506

- Ribeauudeau-Saindelle F., Labetoulle M., Frau E., Young J., Adams D., Guirand-Cappelli C., Chetritt J., Offret H.
Hypertrophie des glandes lacrymales révélant une sarcoïdose.
J. Fr. Ophtalmol., 1999, 22, n°6, 666-670

- Roberts SD., Mirowski GW., Wilkes D., Teague SD., Knox KS.
Sarcoidosis. Part I : Pulmonary manifestations.
J. Am. Acad. Dermatol., 2004, 51, n°3, 448-451

- Rybicki BA., Major M., Popovich J., Malarik MJ., Iannuzzi MC.
Racial difference in sarcoidosis incidence : a 5-year study in a health maintenance organization.
Am. J. Epidemiol., 1997, n°145, 234-241

- Sany J.
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Prat., 2003, n°53, 1755-1756

- Schildge J., Klar B.
Pulmonary sarcoidosis – Clinical and bronchoscopic findings in relation to the radiographic stage.
Pneumologie, 2005, 59, n°9, 582-587

- Schmutz JL., Cuny JF., Barbaud A., Huber G., Weber M., Beurey J.
Les manifestations cutanées de la sarcoïdose.
Ann. Med. Nancy, 1986, 25, n°6, 329-334

- Shorr AF., Davies DB., Nathan SD.
Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation.
Chest, 2003, n°124, 922-928

- Singal A., Thami GP.
Localization of cutaneous sarcoidosis : from trauma to scars.
J. Am. Acad. Dermatol., 2003, 51, n°5, 841

- Tazi A.
Update on sarcoidosis.
Rev. Pneumol. Clin., 2005, 61, n°3, 203-210

- Tazi A., Hance AJ.
Importance of T-lymphocytes in sarcoidosis.
Presse Med., 1999, 28, n°31, 1723-1728

- Tommasini A., Di Vittorio G., Fachinetti F., Festi G., Schito V., Cipriani A.
Pleural effusion in sarcoidosis.
Sarcoidosis, 1994, n°11, 138-140

- Trabelsi K., Essid M., Najjar T., Azzouz MM.
Sarcoïdose pancréatique.
Tunis Med., 2002, 80, n°4, 220-222

- Utz JP., Limper AH., Kalra S., Specks U., Scott JP., Vuk-Pavlovic Z., Schroeder DR.
Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis.
Chest, 2003, n°124, 177-185

- Uyarel H., Uslu N., Okmen E., Tartan Z., Kasikcioglu H., Dayi SU., Cam N.
QT dispersion in sarcoidosis.
Chest, 2005, 128, n°4, 2619-2625

- Valeyre D.
Sarcoïdose.
Pneumologie, Editions Flammarion, Médecine-sciences, 1998, 2^{ème} édition, Chapitre
n°85, 883-893

- Valeyre D.
Traitement de la sarcoïdose.
A.F.C.P.P., Journées de pneumologie « Pierre Bourgeois », 1999, 43-50

- Valeyre D.
Sarcoïdose.
Rev. Prat., 2002, 52, n° 13, 1465-1471

- Valeyre D., Chapelon-Abric C., Belin C., Duma JL.
Sarcoïdose du système nerveux central.
Rev. Med. Interne, 1998, n°19, 409-414

- Vidal Serrano S., Martin Juan J., Gomez Izquierdo L., Sanchez Rodriguez I., Rodriguez Becerra E., Rodriguez Panadero F.
Radiographic staging and bronchoalveolar lavage cell counts in sarcoidosis.
Arch. Bronconeumol., 2005, 41, n°8, 425-429
- Vincent M., Lievre M.
Sarcoïdose et empoussièrement pulmonaire, une hypothèse pathogénique qui prend du crédit.
Rev. Mal. Respir., 2002, 19, n°1, 103-104
- Volpicelli G., Mussa A., Frascisco M.
A case of severe hypercalcemia with acute renal failure in sarcoidosis : a diagnostic challenge for the emergency departement.
Eur. J. Emerg. Med., 2005, 12, n°6, 320-321
- Walker S., Mikhail G., Banner N., Patridge J., Khaghani A., Burke M., Yacoub M.
Medium term results of lung transplantation for end stage pulmonary sarcoidosis.
Thorax, 1998, n°53, 281-284
- Weber M.
Œil et sarcoïdose.
Rev. Prat., 1999, 49, n°18, 2004-2007
- Wilsher ML., Fergusson W., Milne D., Wells AU.
Exhaled nitric oxide in sarcoidosis.
Thorax., 2005, 60, n°11, 967-970
- Wilson R., Lund V., Sweatman M., Mackay IS., Mitchell DN.
Upper respiratory tract involvement in sarcoidosis and its management.
Eur. Respir. J., 1988, n°1, 269-272

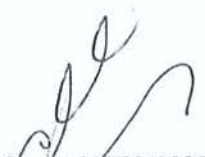




- Wu JJ., Schiff KR.
Sarcoidosis.
Am. Fam. Physician, 2004, 70, n°2, 312-322
- Young RJ., Gilson RT., Yanase D., Elston DM.
Cutaneous sarcoidosis.
Int. J. Dermatol., 2001, n°40, 249-253
- Zhou Y., Yamaguchi E., Fukui Y., Konno S., Maeda Y., Kimata K., Nishimura M.
Enhanced expression of interleukin-18 receptor α chain by CD4+ T cells in sarcoidosis.
Chest., 2005, 128, n°4, 2497-2503



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 avril 2006



<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présenté par Juliette HAXAIRE</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>La sarcoïdose, une pathologie inflammatoire granulomateuse. Avancées thérapeutiques et place de l'immunothérapie.</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur</p> <p>Juges : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Mme Marie-Claude LEVEL, Pneumologue</p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le <i>30 mars 2006</i></p> <p>Le Président du Jury et Directeur de Thèse</p> <p> Mme Chantal FINANCE, Professeur</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le <i>30 mars 2006</i></p> <p>Doyen de la faculté de Pharmacie De l'Université Henri Poincaré – Nancy 1,</p> <p> Chantal FINANCE</p> <p></p>	<p>Vu,</p> <p>Nancy, le <i>4 AVR. 2006</i></p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy 1</p> <p> Jean-Pierre FINANCE</p> <p></p> <p>N° d'enregistrement : <i>2489</i></p>

TITRE

PH Nancy 06 n° 17

**La sarcoïdose, une pathologie inflammatoire granulomateuse.
Avancées thérapeutiques et place de l'immunothérapie.**

Thèse soutenue le 28 avril 2006

Par Juliette HAXAIRE

RESUME

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse.

L'atteinte médiastino-pulmonaire est la plus fréquente, elle est parfois asymptomatique, parfois révélée par une toux et une dyspnée. L'imagerie thoracique, ainsi que l'endoscopie et le lavage broncho-alvéolaire sont alors les arguments diagnostiques principaux. En outre, la sarcoïdose peut atteindre tous les organes et tissus, en particulier la peau, l'œil, le cœur, le système nerveux, le rein et l'appareil locomoteur.

Quelle que soit la forme clinique, c'est l'examen histologique et la découverte du granulome sarcoïdosique qui permettent d'affirmer le diagnostic.

Dans les formes ne menaçant ni la fonction d'un organe, ni le pronostic vital, l'abstention thérapeutique est de mise. Dans le cas contraire, la corticothérapie reste pour le moment le traitement de choix ; alors que les avancées pharmaceutiques récentes créent de nouveaux espoirs.

MOTS CLES

Maladie de BBS - Inflammation - Granulome

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Chantal FINANCE	Microbiologie moléculaire	Expérimentale	<input type="checkbox"/>
		Bibliographique	<input checked="" type="checkbox"/>
		Thème	1

Thèmes

1- Sciences fondamentales
3- Médicament
5- Biologie

2- Hygiène / Environnement
4- Alimentation -Nutrition
6- Pratique professionnelle