



Item 207

SARCOIDOSE

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

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

Objectifs pédagogiques terminaux définis par le Collège des Enseignants de Pneumologie

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

Les points clés

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

I. DEFINITIONS ET GENERALITES :

I.1 Définition

Maladie systémique, de cause inconnue

Caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des granulomes immunitaires épithélioïdes et giganto-cellulaires (appelés aussi granulomes tuberculoïdes) sans nécrose caséuse (annexe 1ⁱ).

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

I.2 Caractéristiques générales

Hétérogène sur le plan épidémiologique, dans sa présentation clinique et dans son évolution.

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

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

Bien que l'étiologie de la maladie demeure inconnue, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de la maladie (annexe 2ⁱⁱ).

II. EPIDEMIOLOGIE :

II.1 Répartition géographique

Affection ubiquitaire dans le monde

Prévalence varie entre 5 et 20/100000 habitants

- en fonction notamment de l'ethnie, du sexe et des zones géographiques
- Trois fois plus fréquente (et plus sévère) chez les afro-caribéens

II.2 Age – sexe

- Débute dans 2/3 des cas entre 25 et 45 ans ; rarement avant 15 ans et après 60 ans
- Discrètement plus fréquente chez la femme (sexe ratio F/M entre 1 et 1,5)
- Formes familiales dans 4% des cas

III. EXPRESSION DE LA MALADIE

III.1. Circonstances du diagnostic

- Signes respiratoires persistants (toux, dyspnée, douleur thoracique) ;
- Localisations extra-pulmonaires (oculaires, cutanées, adénopathies périphériques) ;
- Érythème noueux
- Anomalie radiographique thoracique de découverte fortuite
- Asthénie profonde
- Manifestations rares.

III.2. Manifestations respiratoires

III.2.1. Manifestations cliniques

- La toux est fréquente (20-90%)
- La dyspnée, rare au début, se rencontre souvent dans les formes avancées.
- L'auscultation est généralement normale.
- L'hippocratisme digital est exceptionnel.

III.2.3. Radiographie du thorax

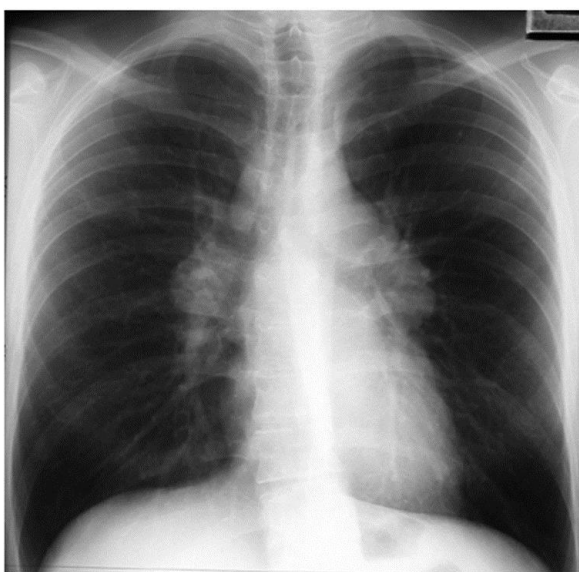
D'une grande valeur pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de la maladie.

Cinq stades (ou types) radiographiques sont individualisés (Figure 1).

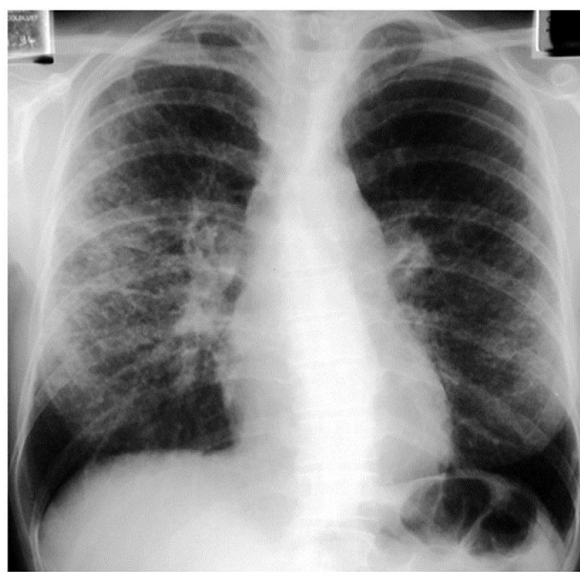
Figure 1 : Radiographies thoraciques illustrant 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire

Stade 0: radiographie de thorax normale (formes extra-thoraciques)
Stade I: adénopathies hilaires bilatérales et médiastinales isolées
Stade II: association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire
Stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée
Stade IV: fibrose pulmonaire diffuse souvent à prédominance apicale

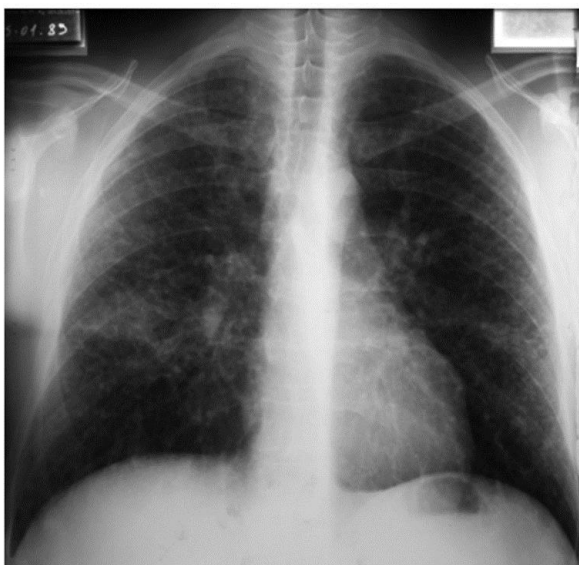
Stade I



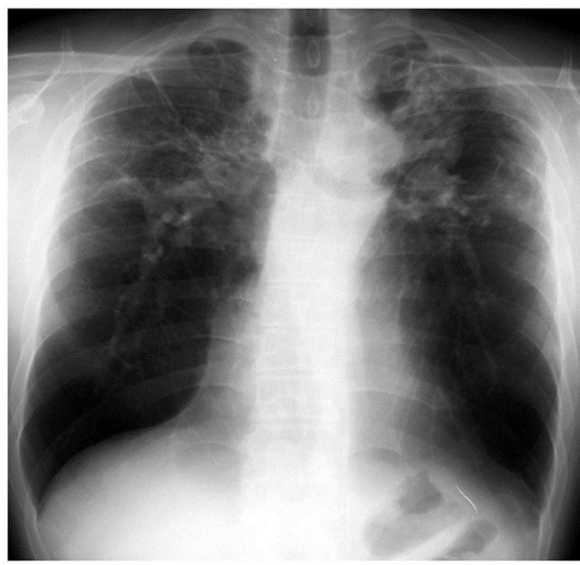
Stade II



Stade III



Stade IV



Les adénopathies intrathoraciques

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

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire

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

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

La fibrose

- prédomine dans les parties supérieures et postérieures des poumons
- réalise des opacités parenchymateuses rétractiles avec ascension des hiles pulmonaires, une distorsion broncho-vasculaire, parfois des masses pseudo-tumorales péri hilaires ou un aspect en rayon de miel apical (Figure 2)
- s'accompagne souvent
 - de lésions emphysémateuses para cicatricielles et d'une déformation en «tente» des coupes diaphragmatiques par phénomène de traction
 - de lésions cavitaires dont le risque est la greffe aspergillaire (aspergillose pulmonaire chronique).

Figure 2 Radiographie de thorax d'une sarcoïdose de stade IV, avec des opacités parenchymateuses pulmonaires rétractiles, apicales. Noter l'ascension des hiles vers les sommets.



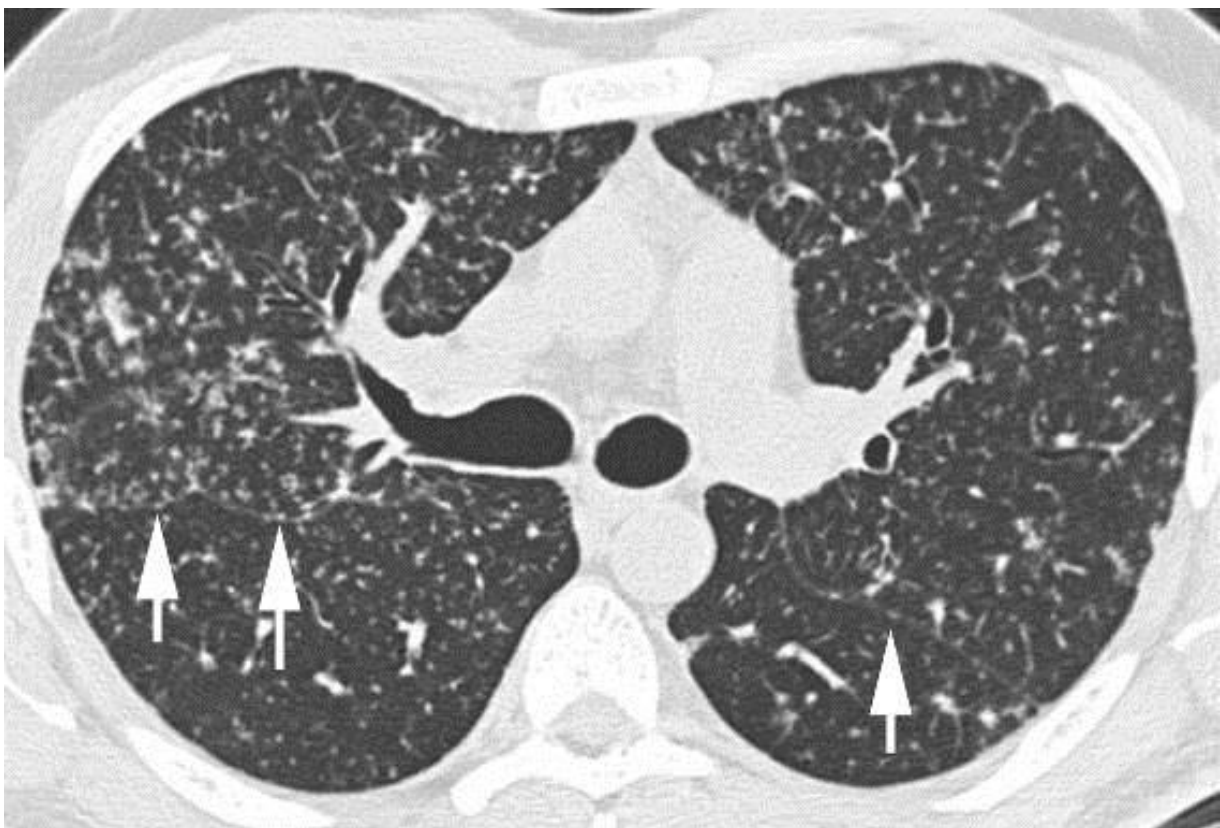
III.2.4. Tomodensitométrie en haute résolution (TDM-HR) du thorax:

- Plus sensible que le cliché standard pour analyser les anomalies observées sur la radiographie de thorax
- Illustre mieux les lésions élémentaires ainsi que leur distribution anatomique
- Ne modifie pas la classification en stades qui repose sur la radiographie standard.
- Intérêt diagnostique pour les formes atypiques de sarcoïdose essentiellement.

L'atteinte parenchymateuse caractéristique comprend :

- des micronodules à contours nets, confluents, bilatéraux,
- prédominant dans la moitié supérieure des poumons selon une distribution lymphatique c'est-à-dire le long des axes péribroncho-vasculaires qui sont épaissis et les zones sous-pleurales, y compris le long des scissures (Figure 3).
- à l'échelle du lobule pulmonaire, ils prédominent dans la zone péri lobulaire et peuvent s'accompagner de réticulations septales.

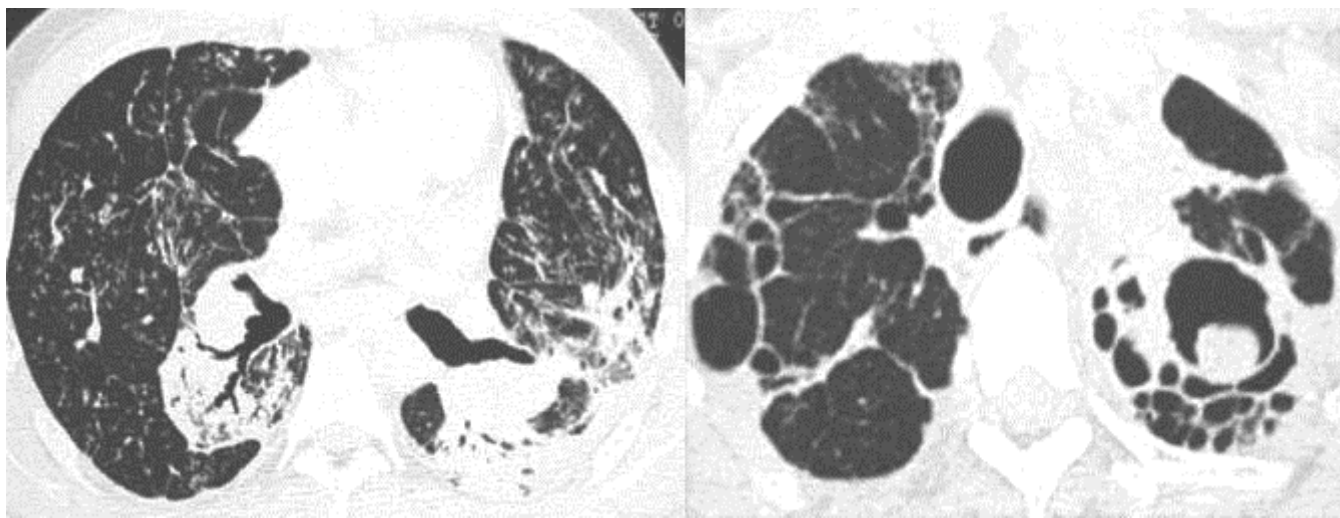
Figure 3 TDM thoracique d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire caractéristique de la sarcoïdose. Micronodules de distribution lymphatique. Noter les micronodules réalisant un aspect « perlé » des scissures (flèche)



La TDM détecte plus précocement :

- Les signes débutants de fibrose (bronchectasies par traction, distorsion des scissures et des axes broncho-vasculaires, rayon de miel apical et postérieur, Figure 4a)
- Les complications, notamment greffe aspergillaire (image en grelot décline avec la position du patient, Figure 4).

Figure 4 TDM thoracique d'une sarcoïdose stade IV avec deux principales présentations. (a) distorsions bronchiques et masses péri hilaires. (b) rayon de miel et aspergillome intracavitaire apical gauche



III.2.5. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

- Spirométrie normale ou peu altérée dans les stades I et les atteintes parenchymateuses minimales.
- Syndrome restrictif (défini par une capacité pulmonaire totale inférieure à 80% de la théorique) ou syndrome mixte ou plus rarement syndrome obstructif isolé
- une diminution précoce de la diffusion alvéolo-capillaire mesurée par la DLCO

Les gaz du sang sont longtemps normaux au repos.

Le test de marche de 6 minutes est un test simple pour mettre en évidence une réduction de la distance parcourue et une désaturation en oxygène à l'effort : il peut refléter une insuffisance respiratoire ou une hypertension pulmonaire

En cas de dyspnée inexpliquée, l'épreuve cardio-pulmonaire à l'exercice est utile pour préciser les mécanismes responsables de la dyspnée (atteinte cardio-vasculaire, parenchymateuse ou musculaire).

III.2.6. Endoscopie bronchique

- Intérêt essentiellement diagnostique, mais pas systématique (si le diagnostic a pu être obtenu par un prélèvement histologique d'un site plus facilement accessible)
- Aspect macroscopique souvent normal ou révèle une muqueuse dite « en fond d'œil », plus Rarement des granulations blanchâtres évocatrices des bronches proximales.
- Permet la réalisation de prélèvements histologiques à visée diagnostique:

En première intention :

- les biopsies étagées d'éperons bronchiques proximaux (sensibilité 50-60% dans la détection de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, plus importante en cas d'anomalie macroscopique de la muqueuse bronchique).
- le lavage bronchoalvéolaire (LBA) a une valeur d'orientation diagnostique

- alvéolite lymphocytaire modérée (20-50%) à lymphocytes T CD4+.
- ratio CD4/CD8 augmenté (notamment > 3,5) évoque la sarcoïdose mais est inconstant et ne suffit pas à affirmer le diagnostic.

En seconde intention :

- la ponction à l'aiguille des ganglions médiastinaux, en particulier guidée par échographie, très sensible mais nécessite une adénopathie accessible à la ponction et un cytologiste expérimenté.
- les biopsies pulmonaires transbronchiques permettant un prélèvement de parenchyme de petite taille, sont plus sensibles, mais exposent à un risque certes faible d'hémorragie ou de pneumothorax.

III.2.7 Médiastinoscopie

En cas d'échec des techniques endoscopiques, en présence d'adénopathies médiastinales, et bien sûr en l'absence d'un autre site biopsique plus accessible, la réalisation d'une médiastinoscopie sous anesthésie générale permet dans près de 100 % des cas de faire le diagnostic histopathologique.

III.2.8. TEP-scanner au 18-FDG

La tomographie par émission de positrons au 18-Fluorodesoxyglucose (TEP-FDG) a supplanté la scintigraphie au gallium67 (moins irradiante ; meilleure définition des images).

Les indications sont restreintes:

- la recherche d'un site superficiel occulte à biopsier en l'absence de confirmation histologique sur les sites usuels,
- la confirmation d'une atteinte cardiaque active,
- la recherche du mécanisme d'une fatigue profonde inexpliquée,
- l'évaluation de l'activité de la maladie dans les stades IV radiographiques

Elle **n'a pas de place en routine** et son caractère irradiant et son coût doivent être pris en considération.

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

III.3.1. trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF<valeur prédite)

Les mécanismes ne sont pas univoques :

- hyper réactivité bronchique dont témoigne la réversibilité totale ou partielle après administration de β 2-agonistes
- obstruction bronchique fixée consécutive à une distorsion des bronches proximales dans les stades IV
- plus rarement, infiltration granulomateuse diffuse des bronches proximales dans des formes récentes dont le risque est l'évolution vers des sténoses fixées de l'arbre bronchique
- exceptionnellement compression extrinsèque bronchique d'origine ganglionnaire

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

III.3.2. Formes cavitaires:

Les cavités sont préférentiellement apicales et compliquent le plus souvent une atteinte pulmonaire fibreuse. Une infection (tuberculose notamment) doit être éliminée.

Parfois, le syndrome cavitaire témoigne d'une atteinte granulomateuse active.

Risque élevé de complications infectieuses, notamment greffe aspergillaire.

III.3.3. Formes pseudonodulaires et alvéolaires:

Rares

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

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

III.4. Manifestations extra-respiratoires (tableau 2)

- Très polymorphes
- Les plus fréquentes : atteintes cutanées, oculaires, ganglionnaires périphériques et hépatiques.
- La bi-arthrite de cheville est très évocatrice
- D'un apport diagnostique important lorsqu'elles sont associées à une atteinte médiastino-pulmonaire, affirmant le caractère systémique de la maladie.
- Peuvent avoir un impact pronostique

Tableau 2 : Principales manifestations extra-respiratoires de sarcoïdose

Localisations	Fréquence	Manifestations cliniques	Exploration
Œil	15-30%	Uvéite , atteinte lacrymale, névrite optique, nodule conjonctival	Examen à la lampe à fente Angiographie rétinienne Biopsie nodule conjonctival
Peau*	15-25%	Sarcoïdes à petits ou gros nodules ou en plaques ; nodules sur cicatrice ; nodules sous cutanés ; lupus pernio	Consultation dermatologique Biopsie cutanée
Adénopathies	15%	Superficielles (cervicales, sus-claviculaires, axillaires, épi-trochléennes et inguinales) Profondes (abdominales)	Examen clinique échographie Biopsie ganglionnaire
Foie	15%	Cholestase non ictérique , hépatomégalie	Enzymes hépatiques, TP, Echographie Biopsie hépatique
Système nerveux	5-10%	Syndrome méningé ; atteinte neuro-endocrine ; atteinte fonctions cognitives ; épilepsie ; hydrocéphalie ; troubles psychiatriques ; atteinte médullaire ; atteinte des nerfs crâniens ou périphériques ; atteinte des petites fibres nerveuses	IRM ; dosages hormonaux ; PL ; EMG
ORL	2-4%	Obstruction nasale , croutes, épistaxis, anosmie ; Parotidite ; Dysphonie, dyspnée, wheezing	Examen ORL ; TDM sinus ; courbe de débit inspiratoire
Osteo-articulaire	<5%	Arthralgies Ostéites chroniques	Radiographies, Scintigraphie osseuse Biopsie
Cœur	< 5%	BAV ; bloc de branche droit ; tachycardie ventriculaire ; insuffisance cardiaque ; mort subite	ECG ; écho cœur ; Holter ECG ; scinti de perfusion ; IRM cœur ; PET-scanner
Rein	2%	Elévation de la créatininémie ; hypercalcémie dans 30%	Culot urinaire Biopsie rénale

III.4.1 Atteinte oculaire

L'uvéite antérieure aiguë est évoquée devant

- un œil rouge et/ou une baisse d'acuité visuelle
- le diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente.

- Les formes chroniques (iridocyclite chronique) peuvent menacer l'acuité visuelle par apparition de synéchies irido-cristalliniennes, de cataracte, de glaucome. Une uvéite postérieure est à rechercher systématiquement car parfois latente, elle menace le pronostic visuel, souvent associée à une atteinte neurologique centrale.

III.4.2 Atteinte cutanée

Nodules cutanés (figures 5 et 6)

Figure 5 Sarcoïdose cutanée à gros nodules



Figure 6 Sarcoïdose cutanée en plaques



Lupus pernio (figure 7)

- Plaque violacée et infiltrée préférentiellement sur le nez et les joues, prenant un aspect en aile de papillon, parfois les oreilles, les mains et les doigts
- S'observe surtout dans les formes chroniques de sarcoïdose et doit faire rechercher une atteinte ORL

Figure7 : Lupus pernio avec lésion de l'aile gauche du nez



Erythème noueux (figure 8)

- Dermo-hypodermite aiguë inflammatoire prédominant sur les faces d'extension des membres, notamment les jambes (à distinguer des lésions spécifiques):
- Lésion aspécifique : la biopsie est inutile ne montrant pas de granulome.
- La sarcoïdose est la cause la plus fréquente d'érythème noueux en France.
- Son association à des adénopathies hilaires et médiastinales définit le syndrome de Löfgren, forme aiguë de sarcoïdose, souvent fébrile, touchant la femme d'origine européenne. Des arthralgies ou arthrites des chevilles sont souvent associées. Le syndrome de Löfgren est d'évolution spontanément résolutive dans plus de 90% des cas dans les 12 à 24 mois

Figure 8 : Erythème noueux des membres inférieurs



Phénomène de Koebner

- Épaississement des cicatrices avec infiltration érythémateuse, évoquant une poussée

III.4.2 Atteinte ORL

- Syndrome de Mikulicz : parotidomégalie bilatérale + hypertrophie des glandes lacrymales
- Syndrome de Heerfordt : uvéo-parotidite bilatérale fébrile + paralysie faciale (ou d'un autre nerf crânien) + méningite lymphocytaire aseptique.

III.4.2 signes généraux

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

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

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

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

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

Troubles du métabolisme phospho-calcique avec hypercalciurie fréquente

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

Lymphopénie

- prédominant sur les lymphocytes T CD4+

Hypergammaglobulinémie polyclonale à l'électrophorèse des protéides

- témoignant de l'activation des lymphocytes B

Tuber-test négatif dans 80% des cas environ (anergie tuberculinique)

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

Enzyme de conversion de l'angiotensine sérique (ECA)

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

IV. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de sarcoïdose est évoqué devant l'une ou plusieurs des manifestations décrites ci-dessus et impose une exploration initiale systématique (tableau 3).

- Les autres investigations sont réalisées en fonction des points d'appel cliniques.
- Aucun examen biologique n'est spécifique de la sarcoïdose
- Seule l'histologie permettra de confirmer la granulomatose en dehors du syndrome de Löfgren typique et du stade I radiographique isolé et asymptomatique (sous réserve d'une surveillance évolutive) ou associé à une uvéite.

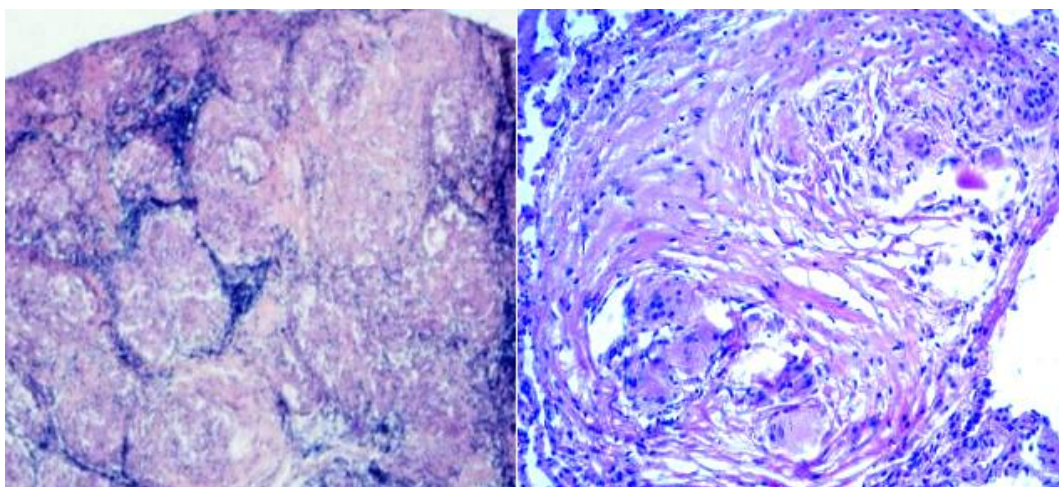
Tableau 3. Bilan initial systématique d'une sarcoïdose

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

IV.1 Le diagnostic de sarcoïdose repose sur 3 éléments :

- présentation clinico-radiographique évocatrice
- mise en évidence de lésions granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse (*Figure 9*)
- élimination des autres granulomatoses (tableau 4)

Figure 9 : Granulome sarcoïdien floride (a). Granulome sarcoïdien au stade de fibrose (b)
a. b.



Les sites de prélèvements biopsiques doivent être hiérarchisés selon leur caractère plus ou moins invasif, leur rentabilité diagnostique et les sites atteints:

- On privilégie les sites d'accès aisé
 - lésion cutanée, adénopathie périphérique...
 - biopsies des glandes salivaires accessoires (rentabilité 40%)
 - biopsies bronchiques étagées proximales à l'endoscopie.
- Secondairement, si ces résultats sont négatifs, on discute la réalisation
 - d'une biopsie hépatique (en cas d'anomalie biologique hépatique)
 - de biopsies transbronchiques (en cas d'atteinte parenchymateuse)
 - de ponctions à l'aiguille des ganglions médiastinaux guidées par écho-endoscopie (en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale)

- médiastinoscopie (en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale)
- La biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement nécessaire.

IV.2. Principaux diagnostics différentiels

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

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

Tableau 4. Autres causes de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires

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

V. MODALITES EVOLUTIVES ET COMPLICATIONS DE LA SARCOÏDOSE

V.1. Formes récentes – formes chroniques

L'évolution spontanée de la sarcoïdose est diverse.

Les formes récentes évoluant depuis moins de 2 ans.

- évoluent favorablement sans traitement en moins de 2 ans le plus souvent.
 - le syndrome de Löfgren est une forme aiguë de sarcoïdose qui régresse dans la grande majorité des cas dans les 12 à 24 mois après le début des symptômes.
 - Le stade 1.

Les formes chroniques, évoluant depuis plus de 2 ans

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

V.2. Modalités du suivi des patients

Les patients doivent être revus tous les 3-6 mois jusqu'à ce que la guérison soit assurée.

A chaque visite, la prise en charge sera guidée par la recherche de signes cliniques respiratoires et extra-respiratoires et d'examen complémentaires orientés.

- La radiographie de thorax représente un élément clef de la surveillance en association avec les EFR.
- Dosage de l'ECA et biologie sanguine comportant hémogramme, fonction rénale, calcémie, enzymes hépatiques
- ECG

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les 2 à 6 mois qui suivent l'interruption du traitement et sont exceptionnelles après 3 ans de recul sans traitement. Il existe souvent une concordance entre les manifestations initiales de la sarcoïdose et les sites concernés par la rechute.

La guérison de la maladie est définie par une rémission stable en dehors de tout traitement pendant 36 mois.

V.3. Pronostic

Le pronostic de la sarcoïdose est favorable dans 80% des cas avec ou sans traitement. Dix à 20% des patients vont garder des séquelles et 1-5% des patients vont décéder de leur sarcoïdose.

V.3.1. Atteinte pulmonaire

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

- développement d'une insuffisance respiratoire chronique avec éventuellement une hypertension pulmonaire (HTP) et une insuffisance cardiaque droite, éléments de mauvais pronostic
- coexistence fréquente avec une activité persistante
- survenue possible d'un pneumothorax
- risque d'infection aspergillaire chronique avec hémoptysies
- principale cause de mortalité par sarcoïdose en Occident.

V.3.2. Atteintes extra-thoraciques

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

Par exemple

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

Certaines localisations sont source de morbidité importante (ex: atteinte hépatique, atteinte cutanée disgracieuse).

V.3.3. Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques de la sarcoïdose sont résumés dans le tableau 5

Tableau 5 : Critères pronostiques de la sarcoïdose.

	<i>Défavorables</i>	<i>Favorables</i>
Majeurs	début après 40 ans chronicité Stades 3/4 radiographiques syndrome obstructif localisations extra-respiratoires graves*	érythème noueux forme aiguë stade 1 asymptomatique
Mineurs	origine Afro-caribéenne dissémination progression rapide	

* atteinte neurologique centrale, atteinte cardiaque, lupus pernio, uvéite chronique, hypercalcémie chronique, nephrocalcinose, atteinte osseuse

VI. TRAITEMENT DE LA SARCOIDOSE

VI.1. Principes du traitement

La moitié des patients a une évolution spontanément favorable avec une guérison sans traitement. Le traitement vise à inhiber la réaction granulomateuse afin d'empêcher ou de réduire l'altération fonctionnelle des organes atteints et de prévenir le développement de la fibrose.

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

VI.2. Indications

L'indication du traitement général tient compte

- de l'ancienneté de la maladie
- de l'importance du retentissement de l'atteinte pulmonaire (CPT, CVF et DLCO)
- du risque fonctionnel ou vital de certaines localisations extra-thoraciques.

Pour les atteintes respiratoires, les indications de traitement sont rapportées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Indications de traitement pour les atteintes respiratoires de la sarcoïdose

Abstention	Indication recommandée
Syndrome de Löfgren	Stades II-III - avec dyspnée - ou anomalies EFR (CVF < 65 % th, DLCO < 60 % th) - ou en progression
Stade I asymptomatique	Atteinte bronchique granulomateuse avec trouble ventilatoire obstructif et sténose endo-bronchique Compression bronchique ou vasculaire extrinsèque par des adénopathies Stade IV avec symptômes et/ou anomalies EFR et signes d'activité persistante

Les atteintes extra-respiratoires suivantes motivent l'instauration d'un traitement général :

- une atteinte du segment postérieur de l'œil (uvéite postérieure, atteinte rétinienne...)
- une atteinte neurologique centrale
- une atteinte cardiaque à expression clinique (anomalie ECG, insuffisance cardiaque)
- une hypercalcémie franche
- une atteinte rénale spécifique
- une atteinte laryngée ou naso-sinusienne
- une atteinte hépatique avec cholestase chronique marquée
- une splénomégalie avec retentissement hématologique
- une altération sévère de l'état général

VI. 3 Modalités du traitement

VI.3.1. Les corticostéroïdes

La corticothérapie prolongée (>12 mois) est le traitement général de référence. Posologie initiale 0,5 mg/kg avec une efficacité en 6-12 semaines autorisant une décroissance progressive par paliers de 6-12 semaines jusqu'à 10-15 mg/j à 6 mois.

Il faut associer les mesures préventives usuelles (limitation des apports sodés, etc...) mais l'apport de calcium et de vitamine D doit être évité afin de limiter le risque d'hypercalcémie (production extrarenale de 1-25-OH-vitamine D par les macrophages du granulome).

VI.3.2. Les traitements locaux

Les topiques locaux peuvent être prescrits dans certaines indications comme l'atteinte oculaire et cutanée.

La corticothérapie inhalée seule peut soulager la toux chez certains patients.

VI.3.3. Autres traitements systémiques

D'autres molécules peuvent être prescrites, en cas de contre-indication, échec ou mauvaise tolérance des corticoïdes ou bien à titre d'épargne cortisonique lorsque la dose seuil dépasse durablement 10 mg/j :

- Antipaludéens de synthèse : hydroxychloroquine
- methotrexate à faible posologie hebdomadaire,
- azathioprine.

Dans certaines formes graves résistant à ces traitements, le cyclophosphamide et les antiTNF- α (infliximab ou adalimumab) peuvent être envisagés.

D'autres traitements symptomatiques ou spécifiques d'organe peuvent être proposés: oxygénothérapie, bronchodilatateurs ; antihypertenseurs pulmonaires ; IEC, β -bloqueurs, antiarythmiques, diurétiques, entraînement électro-systolique, défibrillateur implantable, traitements substitutifs hormonaux, antiépileptiques, dérivation ventriculaire etc...

La transplantation d'un organe (poumon, cœur, rein) est discutée en cas d'atteinte fonctionnelle terminale irréversible.

ⁱ Annexe 1. Le granulome sarcoïdien

La lésion histo-pathologique de la sarcoïdose est le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséeuse (Figure 9a), encore appelé granulome tuberculoïde, par opposition au granulome tuberculeux qui contient une nécrose caséeuse. C'est une structure compacte constituée d'un follicule central, composé de cellules épithélioïdes (macrophages activés ressemblant à des cellules épithéliales) et de cellules géantes (cellules de Langhans). Les lymphocytes T sont présents, intercalés entre les cellules épithélioïdes, et surtout regroupés en couronne autour du follicule. Des cellules géantes sont fréquemment retrouvées au sein des granulomes, souvent dénommés de ce fait granulomes épithélio-giganto-cellulaires. Le plus souvent, le granulome évolue spontanément ou sous traitement vers la résolution sans séquelles. Plus rarement, il persiste pendant plusieurs années sans altération de l'architecture de l'organe concerné. Inconstamment, des lésions de fibrose périphérique se développent de la périphérie vers le centre de la lésion (Figure 9b). La répartition des granulomes au sein d'un organe est caractéristique. Dans le poumon, il a une distribution «lymphatique», dans le tissu conjonctif péri-broncho-vasculaire, sous pleural et péri lobulaire, ainsi que sur la muqueuse bronchique.

ⁱⁱ Annexe 2. Physiopathologie de la sarcoïdose.

Le granulome sarcoïdien est un processus dynamique qui est la conséquence d'une réaction immunitaire cellulaire spécifique dirigée contre un antigène encore inconnu (environnemental ou infectieux) d'élimination lente chez des sujets prédisposés (polymorphisme génétique). Les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages surtout, qui se différencient en cellules épithélioïdes et cellules géantes) interagissent directement par des contacts membranaires et par le biais de nombreux médiateurs. Il y a un profil immunitaire Th1 avec une production locale exagérée d'interféron- γ , de TNF- α et d'IL2. Le rôle des lymphocytes T régulateurs reste imprécis dans cette maladie.

La prépondérance ethnique de la maladie, l'existence de formes familiales, ainsi que l'association entre certaines formes cliniques et des haplotypes HLA particuliers sont en faveur d'une prédisposition génétique. Une influence environnementale est suggérée par la variation saisonnière de certaines formes cliniques (syndrome de Löfgren), la description de cas «épidémiques» et l'association avec certains facteurs environnementaux. De nombreux facteurs déclenchants infectieux ont été proposés (mycobactéries typiques ou atypiques, virus du groupe herpes et plus récemment des propionibactéries). Aucune des ces étiologies n'a été retenue mais il est probable que la persistance de PAMPS comme par exemple mKatG issu d'une infection antérieure puisse être en cause dans certains cas. L'immunité innée pourrait jouer un rôle dans la pérennisation des formes persistantes via la production en très forte concentration dans les granulomes de SAA. Une réaction tuberculoïde similaire au granulome sarcoïdien s'observe en réponse à des particules minérales jouant le rôle d'haptènes (béryllium).