



Item 211 (ex-item 207)

SARCOÏDOSE

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Contenu multimédia	Photographie d'un exemple typique d'érythème noueux	
B	Contenu multimédia	Stades radiographiques	4 images typiques
B	Contenu multimédia	Exemple typique sarcoïdose scanner thoracique	
A	Définition	Connaître la définition de la sarcoïdose	La sarcoïdose est une granulomatose multi-systémique de cause inconnue
A	Diagnostic positif	Connaître les critères du diagnostic d'une sarcoïdose	
A	Diagnostic positif	Connaître les formes fréquentes de la sarcoïdose : atteintes respiratoires, le syndrome de Löfgren et l'érythème noueux	
B	Diagnostic positif	Connaître les principales manifestations extra-respiratoires	En dehors du syndrome de Löfgren et de l'érythème noueux
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques nécessitant de chercher des diagnostics différentiels	
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes de la réaction inflammatoire conduisant au granulome	Connaître l'implication de l'environnement et du système immunitaire inné
B	Étiologies	Connaître les principales causes de granulomatoses secondaires	Savoir citer les 4 causes principales : infections, lymphomes/cancers, DICV, médicaments
B	Ex. complémentaires	Connaître l'intérêt et les limites des principaux tests biologiques	Lymphopénie, hypergammaglobulinémie, et dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Connaître les 3 autres éléments biologiques (en plus de la calcémie) autres à pratiquer au diagnostic (créatinine, bilan hépatique, et sérologies hépatites B, C, VIH)
B	Ex. complémentaires	Radiographie thoracique	Décrire les atteintes pulmonaires et les stades radiographiques
A	Ex. complémentaires	Connaître les indications des examens d'imagerie devant une sarcoïdose	RP, TDM thoracique
B	Ex. complémentaires	Connaître la sémiologie TDM d'une sarcoïdose	Adénopathies médiastinales et hilaires ; atteinte interstitielle ; fibrose
B	Ex. complémentaires	Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et la stratégie des prélèvements	
B	Ex. complémentaires	Connaître les anomalies explorations fonctionnelles respiratoires typiques	Connaître les anomalies EFR typiques
B	Identifier une urgence	Diagnostiquer une hypercalcémie, un trouble de conduction, liés à la sarcoïdose	Connaître les 2 situations d'urgence dans la sarcoïdose
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître l'épidémiologie de la sarcoïdose (âge, sexe de survenue, et prévalence variable selon les ethnies)	Connaître l'épidémiologie de base de la sarcoïdose
A	Suivi et/ou pronostic	Connaître l'évolution souvent bénigne de la sarcoïdose, et la rémission dans 90% des cas de syndrome de Löfgren	

Les objectifs de rang B apparaissent en italique dans le texte

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 au plan histologique par des granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse dans les organes atteints.
3. L'atteinte médiastino-pulmonaire s'observe chez environ 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 se compliquer d'infection aspergillaire.*

I. DEFINITIONS ET GENERALITES :

I.1 Définition

Maladie systémique, de cause inconnue, caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des granulomes immuns 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

Epidémiologie, présentation clinique et évolution hétérogènes, mais atteinte médiastino-pulmonaire très fréquente :

- présente chez environ 90% des patients,
- 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

En France la prévalence est de 30/100 000 habitants.

Affection ubiquitaire dans le monde dont la prévalence varie :

- *en fonction notamment de l'ethnie, de l'âge, du sexe et des zones géographiques,*
- *les taux les plus élevés sont rapportés chez les afro-américains/caribéens (trois fois plus fréquente et plus sévère) et dans les pays nordiques de l'Europe, les plus bas dans les pays Est Asiatiques.*

II.2 Age – sexe

- *Débute dans 2/3 des cas entre 25 et 45 ans ; rarement avant 15 ans et après 75 ans*
- *Discrète prépondérance chez la femme (sexe ratio F/M entre 1 et 1,5)*
- *Il existe des formes familiales de sarcoïdose (<10%)*

III. EXPRESSION DE LA MALADIE

III.1. Circonstances du diagnostic

- Signes respiratoires (toux sèche, dyspnée, douleur thoracique)
- Localisations extra-pulmonaires fréquentes (oculaires, cutanées, adénopathies périphériques)
- Syndrome de Löfgren, érythème noueux (*cf infra*)
- Asthénie importante
- Anomalie radiographique thoracique de découverte fortuite
- Hypercalcémie
- Manifestations rares

III.2. Manifestations respiratoires

III.2.1. Manifestations cliniques

- La toux est fréquente, le plus souvent non productive
- La dyspnée, rare au début, se rencontre souvent dans les formes avancées.
- Les douleurs thoraciques peuvent être liée à de volumineuses adénopathies intrathoraciques.

- L'auscultation est généralement normale.
- L'hippocratisme digital est exceptionnel.

III.2.3. Radiographie du thorax

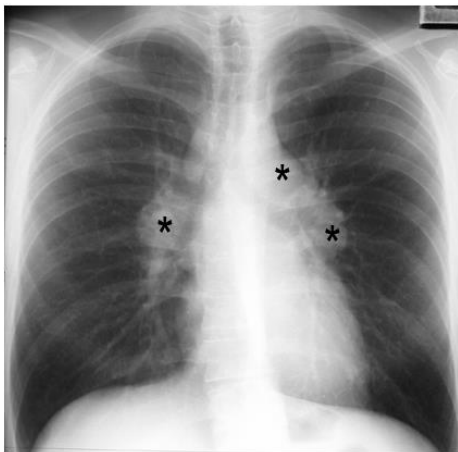
D'une grande valeur pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de la maladie est réalisée systématiquement.

Cinq stades (ou types) radiographiques sont individualisés (Figure 1) et sont corrélés avec la probabilité de guérison spontanée de la sarcoïdose.

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 () sans atteinte parenchymateuse*
Stade II: association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire
Stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée
Stade IV: fibrose pulmonaire 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),
- 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.

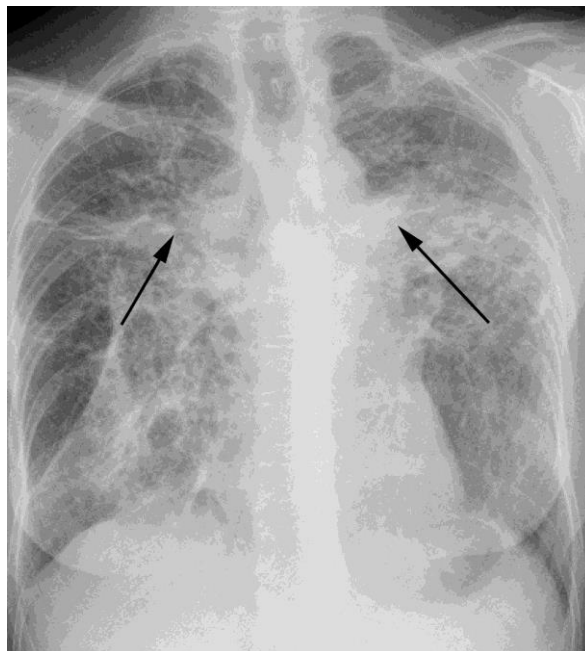
L'atteinte parenchymateuse pulmonaire :

- réalise un aspect micronodulaire diffus
 - prédomine 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 est habituel et constitue un élément en faveur du diagnostic de sarcoïdose.

La fibrose, quand elle est présente :

- *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 (aspergillome, 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 (flèches).



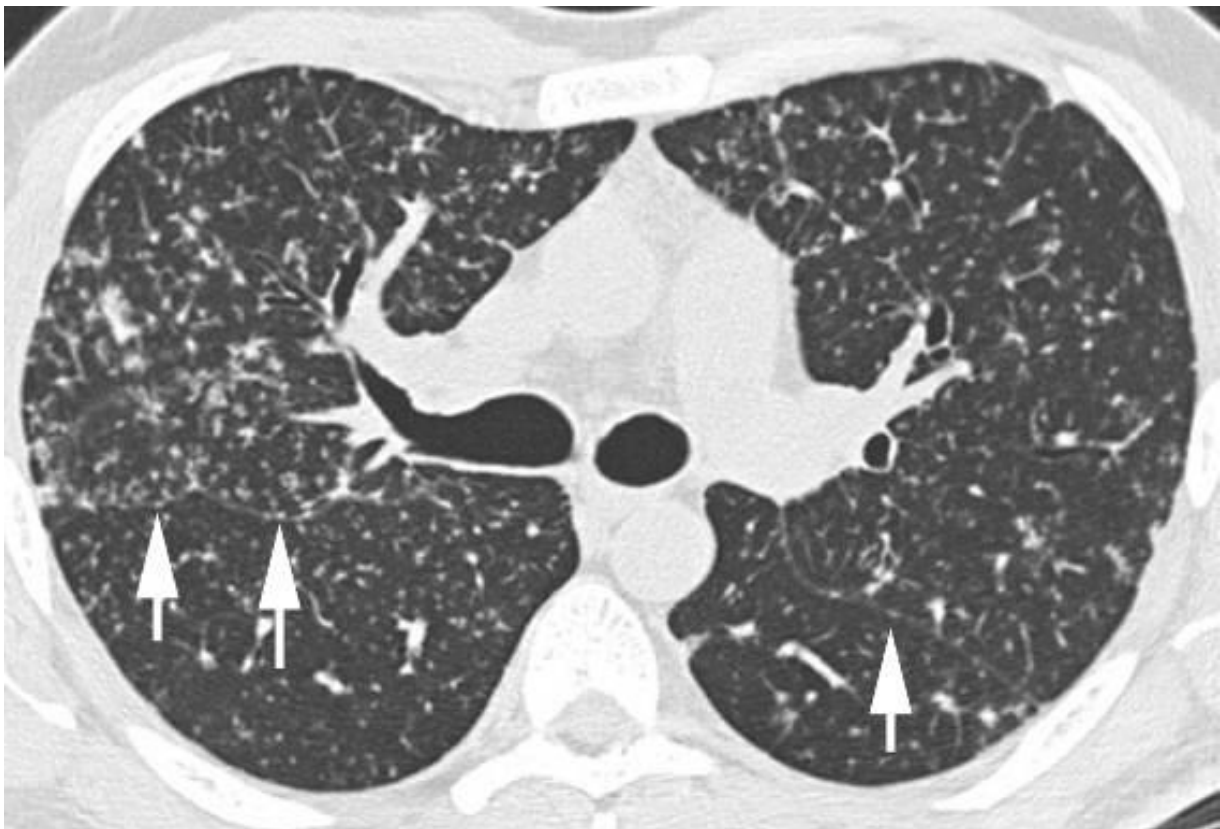
III.2.4. Tomodensitométrie en haute résolution (TDM-HR) du thorax :

- 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 et aide à différencier les lésions inflammatoires actives réversibles des lésions fibreuses irréversibles.
- Ne modifie pas la classification en stades qui repose sur la radiographie standard.
- Le scanner thoracique n'est pas indispensable en cas de stade I typique sur la radiographie thoracique (adénopathies sans atteinte pulmonaire) mais s'avère généralement utile dans les autres cas, devenant indispensable en cas de présentation peu typique ou de suspicion d'une complication (fibrose, hypertension pulmonaire, aspergillome, néoplasie).

L'atteinte parenchymateuse caractéristique comprend :

- des micronodules, confluents, bilatéraux,
- *prédomine 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.*

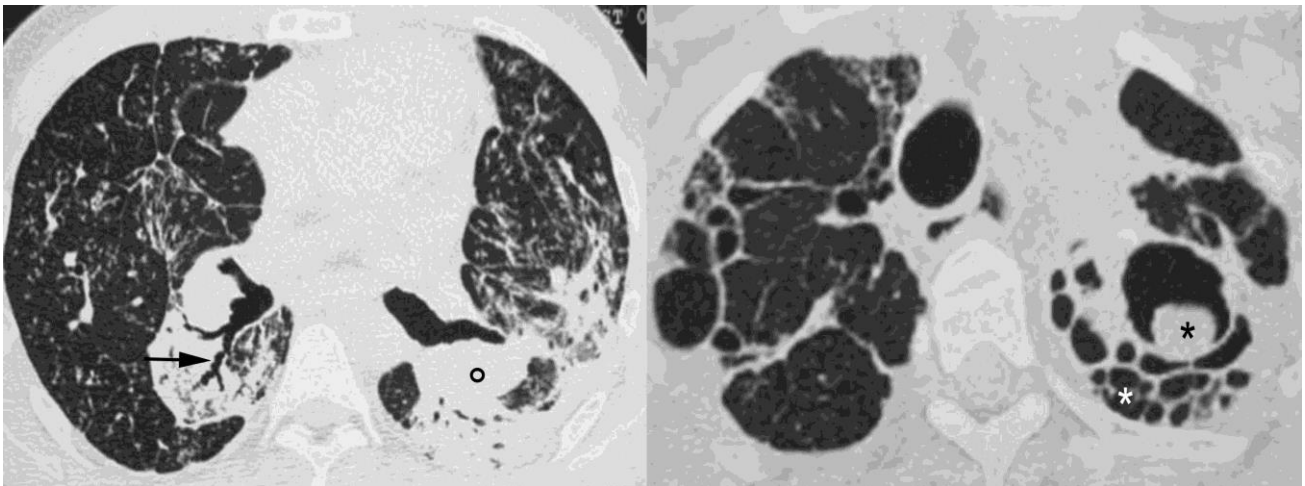
Figure 3 : TDM thoracique d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire caractéristique de la sarcoïdose. Micronodules de distribution lymphatique. Noter les micronodules réalisant un aspect « perlé » des scissures (flèche)



La TDM détecte plus précocement :

- Les signes débutants de fibrose (broncheectasies par traction, distorsion des scissures et des axes broncho-vasculaires, rayon de miel apical et postérieur (Figure 4).
- 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 gauche : distorsions bronchiques (flèche) et masses péri-hilaires (°). A droite : rayon de miel (étoile blanche) et aspergillome intra-cavitaire (étoile noire)



III.2.5. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

- Spirométrie normale ou peu altérée dans les stades I et les atteintes parenchymateuses minimales.
- Syndrome restrictif 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 inexplicée, 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+.*
 - *rapport 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 écho-endoscopie bronchique (peut se discuter en première intention en cas de stade I),*
- *Les biopsies pulmonaires trans-bronchiques permettant un prélèvement de parenchyme de petite taille, sont plus sensibles, mais exposent à un risque faible d'hémorragie ou de pneumothorax.*

III.2.7 Médiastinoscopie

Est maintenant très rarement réalisée car supplantée par la ponction à l'aiguille des ganglions médiastinaux, guidée par écho-endoscopie bronchique. 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) peut être indiquée pour :

- *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 (protocole dédié TEP-cœur),*
- *la recherche du mécanisme d'une fatigue importante inexplicée,*
- *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. Manifestations extra-respiratoires (tableau 2)

- *Très polymorphes.*
- *Les plus fréquentes : atteintes cutanées, oculaires (parfois totalement asymptomatique), ganglionnaires périphériques et hépatiques.*
- *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 (diabète insipide) ; 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 inspiratoire, wheezing	Examen ORL ; TDM sinus ; courbe de débit inspiratoire
Osteo-articulaire	<5%	Arthralgies (notamment poignets, chevilles) Ostéites chroniques	Radiographies, Scintigraphie osseuse Biopsie
Cœur	< 5%	BAV ; bloc de branche droit ; tachycardie ventriculaire ; insuffisance cardiaque ; mort subite	ECG ; écho cœur ; Holter ECG ; IRM cœur ; TEP-scanner ;
Rein	2%	Élévation de la créatininémie ; hypercalcémie	Sédiment urinaire, calciurie Echo rénale, Biopsie rénale

III.3.1 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.3.2 Atteinte cutanée

Nodules cutanés (figures 5 et 6)

Figure 5 : Sarcoïdose cutanée à gros nodules



Figure 6 : Sarcoïdose cutanée en plaques



Lupus pernio

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

Figure 7 : 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



III.3.3 Atteinte ORL

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

III.3.4 Atteinte cardiaque

La sarcoïdose cardiaque représente la deuxième cause de mortalité de sarcoïdose, principalement en raison d'une insuffisance cardiaque ou d'une mort subite. L'ECG est indispensable au diagnostic de n'importe quelle forme de sarcoïdose et à renouveler périodiquement.

Les signes cliniques sont non spécifiques : palpitations soutenues, malaises, syncope, signes d'insuffisance cardiaque (orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, ou œdème des membres inférieurs).

- *ECG : l'atteinte cardiaque peut se révéler par des troubles de la conduction (notamment bloc auriculo ventriculaire de divers degrés et bloc de branches surtout droit), des troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire).*

III.3.4 Signes généraux

Une asthénie importante très fréquente 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 uvéo-parotidite 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.4. 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 protides plasmatiques

- *témoignant de l'activation des lymphocytes B*

Test tuberculinique 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 classiquement pas d'un déficit immunitaire*

Enzyme de conversion de l'angiotensine sérique (ECA)

- *peu sensible, 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).

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, CRP, 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.
-

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

Aucun examen biologique n'est spécifique de la sarcoïdose

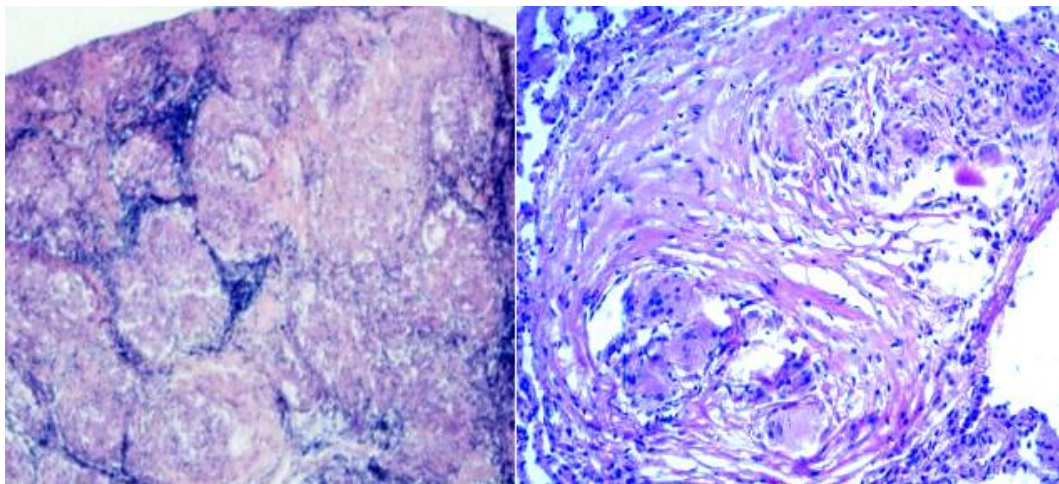
La mise en évidence de granulomes typiques reste le plus souvent nécessaire, cependant certains tableaux cliniques (syndrome de Löfgren, un syndrome d'Heerfordt ou lupus pernio associés à des adénopathie médiastino-hilaire bilatérales), en raison de leur caractère typique, ne nécessitent pas de recours à la biopsie.

Un stade I asymptomatique sous couvert d'une surveillance spécialisée n'impliquera pas obligatoirement une biopsie.

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

- Présentation clinico-radiographique évocatrice ou au moins compatible,
- Mise en évidence de granulomes typiques sans nécrose caséuse (Figure 9)
- Élimination des autres granulomatoses (tableau 4).

Figure 9 : Granulome sarcoïdien floride (gauche). Granulome sarcoïdien au stade de fibrose (droite)



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

1. On privilégie les sites d'accès aisé : lésion cutanée, adénopathie périphérique, nodule conjonctival...
2. Compte tenu de la prévalence de l'atteinte pulmonaire, les prélèvements réalisés au cours d'une endoscopie bronchique (biopsies bronchiques étagées proximales à la bronchoscopie souple) ont un bon rendement diagnostique et sont à envisager en l'absence de lésions superficielles.
3. Si ces résultats sont négatifs, on discute la réalisation
 - 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 qui peut être réalisé en première intention)
 - de biopsies des glandes salivaires accessoires (rentabilité 40%)
 - d'une biopsie hépatique (en cas d'anomalie biologique hépatique)
 - d'un prélèvement orienté par la ^{18}F FDG-TEP

- d'une médiastinoscopie (en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale) et lorsque l'échoendoscopie n'est pas possible ou n'a pas permis de diagnostic

La biopsie pulmonaire soit transthoracique guidée par la TDM, soit par cryobiopsie ou vidéo-chirurgie assistée est exceptionnellement nécessaire pour le diagnostic. Elle peut être discutée en cas de PID ou de nodules pulmonaires d'origine incertaine.

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 (histoplasmoses, cryptococose, coccidioïdomycose...)
 - Granulomatose sarcoid-like induite par **certains médicaments** (inhibiteurs du check point immunitaire (PD-1, PD-L1), Interféron, anti-TNF, BCG intra-vésical) ou lors de la reconstitution immunitaire chez un patient infecté par le VIH
 - Maladies inflammatoires et auto-immunes: colites inflammatoires (Crohn++), granulomatose avec polyangéite (Wegener), cirrhose biliaire primitive, sclérose en plaques
 - Réactions granulomateuses **péri-tumorales: lymphomes**, chorion de certains carcinomes
 - Maladies par exposition particulière: béryllose, talcose, silicose
 - **Déficit immunitaire commun variable** (hypogammaglobulinémie, infections à répétition)
 - Pneumopathies d'hypersensibilité
-

V. MODALITES EVOLUTIVES ET COMPLICATIONS DE LA SARCOÏDOSE

V.1. Formes récentes – formes chroniques

L'évolution et la sévérité de la sarcoïdose sont très variables, près de la moitié des patients présenteront une résolution spontanée de la maladie dans les 2 ans, tandis qu'après 5 ans d'évolution une rémission est très peu probable.

Ainsi la sarcoïdose est classée en forme aiguë (<2 ans) et chronique (≥ 3-5 ans).

Les formes aiguës évoluant favorablement sans traitement :

- 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 I.

Les formes chroniques :

- 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'œil, ...).

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 est 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 3 ans.

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 du groupe 5) et une insuffisance cardiaque droite, éléments de mauvais pronostic*
- *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.

	Défavorables	Favorables
Majeurs	début après 40 ans chronicité Stades III/IV radiographiques syndrome obstructif aux EFR localisations extra-respiratoires graves ou chroniques*	érythème noueux forme aiguë stade I asymptomatique
Mineurs	origine Afro-caribéenne atteinte multi viscérale progression rapide	

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

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= noyaux disposés en périphérie en forme de fer à cheval). 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,Th17 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), l'atteinte prédominante des organes exposés sur l'extérieur (poumon, peau, œil), la description de cas «épidémiques»(pic d'incidence de cas de sarcoïdose multiviscérale chez les pompiers exposés aux poussières d'incendie après l'attaque du World Trade Center) et l'association avec certains facteurs environnementaux. De nombreux facteurs déclenchants infectieux ont été proposés (peptides de mycobactéries, propionibactéries). Une réaction tuberculoïde similaire au granulome sarcoïdien s'observe en réponse à des particules minérales jouant le rôle d'haptènes (béryllium).