

Sarcoïdose

D^r Clément Picard, P^r Abdellatif Tazi

Service de pneumologie, hôpital Saint-Louis, 75475 Paris cedex 10
abdellatif.tazi@sls.aphp.fr

Objectif

- Diagnostiquer une sarcoïdose.

DÉFINITION

La sarcoïdose est une granulomatose systémique de cause inconnue dont le diagnostic repose sur la mise en évidence au niveau des organes atteints par la maladie, dans un contexte clinique évocateur, de la lésion histopathologique caractéristique : le granulome épithélioïde et géant-cellulaire (synonyme : granulome tuberculoïde) sans nécrose caséuse. Par définition, le diagnostic de sarcoïdose nécessite d'avoir éliminé les causes connues de granulomes tuberculoïdes. C'est une maladie très hétérogène, sur le plan épidémiologique, dans sa présentation clinique et dans son évolution. Cela explique que le diagnostic de sarcoïdose soit de difficulté variable.

L'atteinte médiastino-pulmonaire est présente dans 85 à 90 % des cas, mais les manifestations cliniques de la maladie sont très variées et tous les organes peuvent être atteints. L'évolution de la sarcoïdose est le plus souvent bénigne, spontanément favorable en 2 ans, mais peut être chronique et sévère. Certaines localisations peuvent menacer le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe, justifiant la mise en route d'un traitement par voie générale (essentiellement corticoïde).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Bien qu'ubiquitaire dans le monde, la fréquence de la maladie est variable en fonction des zones géographiques avec, en Europe, une plus grande fréquence au nord qu'au sud. L'incidence de la sarcoïdose varie aussi selon l'origine ethnique, en moyenne de 7 à 10/100 000 habitants chez les sujets caucasiens (blancs) mais 4 fois plus fréquente chez les sujets noirs ou provenant des Caraïbes. Elle est grossièrement identique dans les 2 sexes, maximale entre 20 et 40 ans, avec un second pic chez la femme au moment de la ménopause. La prépondérance ethnique de la maladie, même en cas d'immigration, l'existence de formes familiales (10 à 15 %), ainsi que l'association entre certaines formes cliniques et des groupes HLA particuliers sont en faveur d'une prédisposition génétique. Une influence environnementale est suggérée par la variation saisonnière de certaines formes cliniques (plus fréquentes

en hiver et au printemps), la description de cas épidémiques et l'association avec certains facteurs environnementaux (professions agricoles, moisissures, insecticides). Enfin, le tabagisme semble diminuer l'incidence de la sarcoïdose.

PHYSIOPATHOLOGIE

De nombreuses causes ont été proposées dans la sarcoïdose depuis sa description initiale. Les plus fréquemment avancées ont été les mycobactéries, typiques ou atypiques, mais aussi différents virus, notamment du groupe herpes, et plus récemment les propionibactéries. Aucune des ces causes ne peut être retenue. Une réaction tuberculoïde similaire au granulome sarcoïdien s'observe en réponse à des germes intracellulaires (mycobactéries, champignons, certaines bactéries...), à des particules minérales (béryllium) ou organiques (causes de pneumopathies d'hypersensibilité). La sarcoïdose apparaît comme le résultat de l'interaction de facteurs environnementaux variés et d'un terrain génétique favorisant.

Le granulome sarcoïdien est un processus dynamique qui est la conséquence d'une réaction immunitaire cellulaire spécifique dirigée contre un antigène inconnu. Cette réaction immunitaire met en jeu des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages surtout, qui se différencient en cellules épithélioïdes et cellules géantes) qui interagissent directement par des contacts membranaires et par le biais de nombreux médiateurs. Cette réaction comprend le recrutement précoce et le maintien des cellules qui composent le granulome au niveau de l'organe concerné. Les lymphocytes sont majoritairement T CD4⁺ ; la sarcoïdose est une maladie à lymphocytes TH₁ caractérisés par la production d'IL-2 et d'IFN γ . De nombreuses autres cytokines sont impliquées dans la formation ou la persistance du granulome tuberculoïde, notamment le TNF- α , le GM-CSF, l'IL1, l'IL12, l'IL18. Les granulomes peuvent rester actifs pendant un temps variable, puis régresser et laisser une cicatrice fibreuse inconstante. Cette évolution variable des lésions explique l'évolution

polymorphe de la maladie. L'importance de certaines de ces cytokines est confortée par les tableaux mimant la sarcoïdose observés après traitement par interféron (hépatite C notamment) ou lors de syndromes de restitution immunitaire chez les patients VIH traités par antirétroviraux.

HISTOPATHOLOGIE

La lésion élémentaire, identique quel que soit l'organe, est le granulome épithélioïde et géant-cellulaire sans nécrose caséuse (fig. 1). C'est une structure compacte avec une zone centrale composée de cellules épithélioïdes (qui dérivent du système des phagocytes mononucléés) et des cellules géantes (cellules de Langhans). Celles-ci résultent de la fusion de cellules épithélioïdes, sont volumineuses, multinucléées et présentent parfois des inclusions. Ce follicule géant-épithélioïde est entouré d'une couronne de lymphocytes activés, majoritairement T CD4⁺. 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 façon centripète.

La répartition des granulomes au sein de l'organe est caractéristique. Dans le poumon, ils ont une distribution « lymphatique », dans le tissu conjonctif péri-broncho-vasculaire, sous-pleural et péri-lobulaire, ainsi qu'au niveau de la muqueuse bronchique. L'atteinte vasculaire pulmonaire est quasi constante.

MANIFESTATIONS

Circonstances du diagnostic

Les circonstances du diagnostic initial sont variées. Une sarcoïdose peut se révéler à l'occasion d'adénopathies médiastinales de découverte fortuite sur un cliché thoracique, de symptômes respiratoires traînants, d'une localisation extrathoracique, d'un

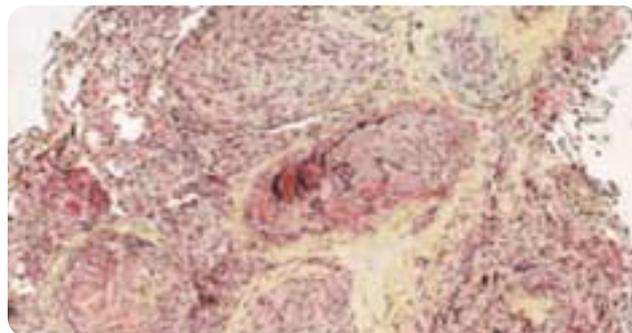


Figure 1 Granulome sarcoïdien.



Figure 2 Radiographie du thorax de face : sarcoïdose stade I (adénopathies latérotrachéales droites et hilaires bilatérales).

QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Voici une série de questions qui, à partir d'un exemple de cas clinique, pourrait concerner l'item « Sarcoïdose ».

Une femme de 28 ans, d'origine antillaise, consulte pour une toux sèche évoluant depuis 2 mois, sans autre signe associé. Elle a comme antécédents une uvéite antérieure diagnostiquée 2 ans auparavant, d'évolution favorable sous traitement local, des lésions cutanées prédominant sur les faces d'extension des membres depuis 6 mois et 2 grossesses menées à terme sans problème particulier.

- 1 Quel diagnostic évoquez-vous devant ces données ? Justifiez votre réponse.
- 2 Comment conduisez-vous votre examen clinique ? Quelle sont les principales localisations de la maladie que vous recherchez par cet examen ?
- 3 La radiographie thoracique de la patiente montre l'association d'adénopathies hilaires bilatérales et d'un aspect réticulo-micronodulaire du parenchyme

pulmonaire prédominant dans les moitiés supérieures des poumons. De quel stade radiographique de sarcoïdose s'agit-il ? Quelle est cette classification et quelle est sa signification ?

- 4 Comment confirmez-vous de façon formelle le diagnostic chez cette patiente ?
- 5 En l'absence d'autre symptôme ou signe à l'examen physique quel bilan complémentaire réalisez-vous de principe chez cette patiente ?

Éléments de réponse dans un prochain numéro

érythème noueux, d'une hypercalcémie ou du bilan d'une altération de l'état général. D'une façon générale, chez les patients noirs, la sarcoïdose est volontiers multiviscérale, symptomatique et d'évolution plus sévère.

Atteinte médiastino-pulmonaire

C'est l'atteinte la plus fréquente (85 à 90 % des cas), isolée dans 50 % des cas.

1. Signes cliniques

Les manifestations varient selon le type d'atteinte, le stade radiographique et l'ethnie du patient. L'atteinte est le plus souvent asymptomatique, révélée par une radiographie de thorax systématique, ou engendre une toux sèche (30 à 40 % des cas). Une dyspnée d'effort s'observe en cas d'atteinte parenchymateuse évoluée ou de trouble ventilatoire obstructif.

L'auscultation pulmonaire est en règle générale normale. Des râles crépitants sont constatés dans les sarcoïdoses avec atteinte parenchymateuse sévère à localisation radiographique inhabituellement basale. L'hippocratisme digital est exceptionnel.

Une douleur thoracique fait craindre une complication (atteinte pleurale, localisation cardiaque). De même, une hémoptysie est rare et témoigne avant tout d'une greffe aspergillaire.

2. Radiographie du thorax

Cinq stades (ou types) radiographiques sont individualisés dont les caractéristiques sont indiquées dans le tableau 1. Le stade 0 correspond à une radiographie du thorax normale et s'observe donc dans les formes purement extrathoraciques (10 à 15 % des cas). Les adénopathies médiastinales de la sarcoïdose sont classiquement bilatérales, symétriques, homogènes et non compressives. L'aspect caractéristique associe des adénopathies latéro-trachéales droites et des ganglions hilaires bilatéraux (fig. 2). Les adénopathies médiastinales peuvent rarement être asymétriques ou compressives et se calcifier dans les formes anciennes avec atteinte parenchymateuse associée.

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire réalise avant tout un aspect réticulo-micronodulaire prédominant dans les parties moyennes et supérieures des champs pulmonaires. La fibrose pulmonaire, qui caractérise le stade IV, prédomine dans les parties supérieures et postérieures des poumons et réalise des opacités parenchymateuses rétractiles avec ascension des hiles pulmonaires, une distorsion broncho-vasculaire, parfois de masses pseudo-tumorales périhilaires ou un aspect en rayon de miel. Elles s'accompagnent souvent de lésions emphysémateuses paracatricielles et d'une déformation en « tente » des coupes diaphragmatiques par phénomènes de traction, de lésions cavitaires dont le risque est la greffe aspergillaire (aspergillome).

Il y a dans la grande majorité des cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire non résolutifs, un passage évolutif d'un stade à un autre, le passage d'un stade I vers un stade II étant pathognomonique de la maladie. Enfin, en règle générale, on note un contraste entre la discrétion de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire et l'importance de l'atteinte radiographique pulmonaire.

POINTS FORTS

à retenir

- La sarcoïdose est une granulomatose systémique de cause inconnue, hétérogène par son épidémiologie, ses manifestations et son évolution.
- La lésion histopathologique élémentaire est le granulome épithélioïde et géantocellulaire. Son diagnostic nécessite l'élimination des autres causes d'inflammation granulomateuse, notamment mycobactériennes.
- L'atteinte médiastino-pulmonaire est présente dans 85 à 90 % des cas. Les atteintes cutanées et oculaires sont évocatrices.
- L'évolution est le plus souvent spontanément résolutive dans les 2 ans, mais elle peut parfois se compliquer d'atteintes mettant en jeu le pronostic vital (atteintes cardiaque, neurologique centrale) ou fonctionnel (atteintes pulmonaire sévère, oculaire, hépatique) justifiant un bilan initial orienté et un suivi régulier.

(v. **MINI TEST DE LECTURE**, p. 1150)

3. Tomodensitométrie (TDM) du thorax

La TDM en haute résolution (coupes fines) [TDM-HR] est plus sensible que le cliché standard pour analyser les anomalies observées sur la radiographie du thorax et illustre mieux les lésions élémentaires ainsi que leur distribution anatomique. Elle a un intérêt diagnostique et pronostique. Elle ne modifie pas la classification en stades qui repose sur la radiographie standard. Ainsi, la présence d'anomalies parenchymateuses pulmonaires lors d'un stade I radiographique ne change pas la classification du patient.

L'atteinte parenchymateuse caractéristique comprend des micronodules millimétriques à contours flous, confluents, bilatéraux prédominant dans les moitiés supérieures du poumon selon une distribution lymphatique : le long des axes péribroncho-vasculaires

Tableau 1 Stades radiographiques de la sarcoïdose

STADE	SIGNES RADIOLOGIQUES
Stade 0	Radiographie de thorax normale (formes extra-thoraciques)
Stade I	Adénopathies hilaires et médiastinales isolées
Stade II	Association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire
Stade III	Atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée
Stade IV	Signes de fibrose pulmonaire quelles que soient les autres anomalies associées

qui sont épaissis et les zones sous-pleurales, y compris le long des scissures (fig. 3). À l'échelle du lobule pulmonaire, ils prédominent dans la zone péri-lobulaire et peuvent s'accompagner de réticulations septales. L'intérêt diagnostique de la TDM-HR dans la sarcoïdose est surtout net dans les formes atypiques.

La TDM détecte plus précocement les signes débutants de fibrose pulmonaire (bronchectasies par traction, distorsion scissurale ou broncho-vasculaire, rayon de miel apical et postérieur) et permet de rechercher des complications, notamment une greffe aspergillaire (image en grelot déclinée avec la position du patient).

4. Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Elles sont généralement normales ou peu altérées dans les types I et les atteintes parenchymateuses minimales. En dehors de ces cas, on note une diminution précoce de la diffusion alvéolo-capillaire mesurée par la DLCO (diffusion de l'oxyde de carbone), un syndrome restrictif (défini par une capacité pulmonaire totale inférieure à 80 % de la théorique) ou mixte. La présence d'un trouble ventilatoire obstructif s'observe dans les stades IV avec distorsion bronchique, beaucoup plus rarement dans des formes non fibreuses avec atteinte bronchique proximale importante. Les gaz du sang sont longtemps normaux au repos.

5. Endoscopie bronchique

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

Le principal intérêt de l'endoscopie est la réalisation de prélèvements à but diagnostique.

✓ **Les biopsies bronchiques étagées** ont une sensibilité d'environ 50 % dans la détection des granulomes épithélioïde et géantocellulaire. Elles montrent la présence de granulomes tuberculoïdes dans la muqueuse bronchique qui est très spécifique, car en pratique seule la tuberculose peut prêter à confusion.

✓ **Les biopsies transbronchiques** permettant un prélèvement de parenchyme pulmonaire de petite taille, ont une sensibilité moyenne de 65 %, mais elles exposent à un risque d'hémorragie

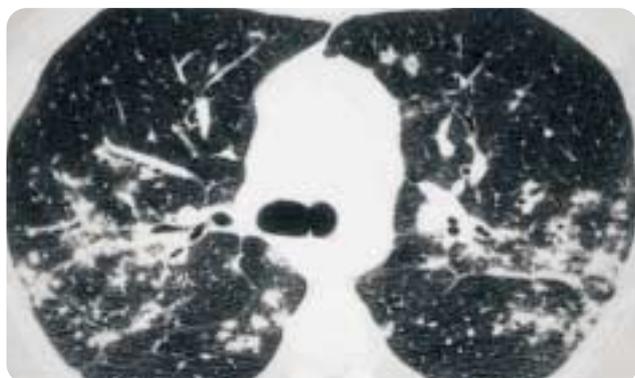


Figure 3 TDM thoracique en haute résolution (fenêtre parenchymateuse) montrant une atteinte pulmonaire micronodulaire péri-bronchovasculaire caractéristique.

ou de pneumothorax. La sensibilité des prélèvements bronchiques et transbronchiques augmente si les biopsies sont réalisées dans les zones pathologiques en TDM thoracique.

✓ **La ponction-aspiration ganglionnaire transbronchique**, techniquement plus difficile, serait l'examen le plus sensible (environ 70 %). Elle nécessite une adénopathie accessible et un cytologiste expérimenté.

✓ **Le lavage bronchoalvéolaire (LBA)** révèle une alvéolite lymphocytaire modérée typiquement CD4⁺. Un ratio CD4/CD8 supérieur à 2 évoque la sarcoïdose, mais il ne suffit pas à l'affirmer. Une alvéolite neutrophile peut être un signe d'évolution fibrosante, en l'absence d'infection. Le LBA a une valeur d'orientation diagnostique, mais la preuve de la maladie repose sur la mise en évidence du granulome.

6. Formes cliniques de l'atteinte médiastino-pulmonaire

✓ **Sarcoïdose avec trouble ventilatoire obstructif** : consécutif à des sténoses des troncs proximaux dans les stades IV ; parfois conséquence d'une infiltration granulomateuse diffuse des bronches proximales dans des formes récentes, elle peut évoluer vers des sténoses fixées de l'arbre bronchique.

✓ **Formes cavitaires** : un syndrome cavitairé, préférentiellement apical, peut compliquer l'évolution d'une atteinte pulmonaire fibrosante. Le risque de complications infectieuses, notamment aspergillaires, est élevé.

✓ **Formes pseudo-nodulaires et alvéolaires** : elles sont 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.

✓ **Formes pleurales** : le pneumothorax, rare, est une complication des atteintes fibrosantes. En dehors d'un épaississement pleural apical au cours des stades IV, une pleurésie avec granulomatose pleurale est très rare et doit faire envisager une tuberculose en premier lieu.

✓ **L'hypertension artérielle pulmonaire** peut être soit spécifique en rapport avec une granulomatose des microvaisseaux pulmonaires à prédominance péri-veinulaire, soit secondaire à une atteinte de type IV.

Atteintes extraréspiratoires

Elles sont très polymorphes et d'un apport diagnostique important lorsqu'elles sont associées à une atteinte médiastino-pulmonaire, affirmant le caractère systémique de la maladie. Elles peuvent avoir un impact pronostique. La dissémination histologique extrathoracique est beaucoup plus importante que ne le suggère la clinique. La sarcoïdose peut toucher tous les organes.

1. Atteinte cutanée (environ 25 % des cas)

On distingue l'érythème noueux des lésions spécifiques.

✓ **L'érythème noueux** est une dermo-hypodermite aiguë inflammatoire prédominant sur les faces d'extension des membres, notamment les jambes (fig. 4). C'est une lésion aspécifique, la



Figure 4 Érythème noueux des membres inférieurs.

biopsie (inutile) ne montrant pas de granulome. Son association à des adénopathies hilaires et médiastinales, et à des arthralgies définit le syndrome de Löfgren, forme aiguë de sarcoïdose, avant tout propre à la femme blanche. Des arthrites des chevilles et des genoux et une anergie tuberculique sont souvent associées. Une fièvre est possible. Le syndrome de Löfgren est d'évolution spontanément résolutive dans l'année qui suit le développement de l'érythème noueux.

✓ **Les lésions spécifiques** (avec granulomes en histologie) peuvent être révélatrices de la sarcoïdose ou apparaître en cours d'évolution. Elles peuvent prendre de multiples aspects avec volontiers certains caractères communs : indolores, non prurigineuses, jaunâtres à la vitropression, aspect violacé ou brunâtre, présence de grains lupoïdes. Elles ont l'avantage d'être facilement « biopsiables ». Elles peuvent toucher toute partie du corps, mais elles ont une prédilection pour le visage. Certaines sont classiques :

- sarcoïdes à petits nodules : papules de quelques millimètres, évoluant par poussées et pouvant persister plusieurs années, préférentiellement cervico-faciales et tronculaires ;
- sarcoïdes à gros nodules et plaques : nodules dermiques de 5 à 10 mm infiltrant la peau pouvant persister plusieurs années et s'affaisser en leur centre. Les plaques siègent essentiellement sur les membres ;
- 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. Il s'observe surtout dans les formes chroniques de sarcoïdose ;
- autres : sarcoïdes sur cicatrice, nodules sous-cutanés, angio-lupoïde, hypo- ou hyperpigmentation, alopecie...

2. Atteinte oculaire (20 à 40 % des cas)

Tous les segments peuvent être atteints. L'uvéïte 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 uvéïte postérieure est à rechercher systématiquement, car parfois latente, mieux documentée par l'angio-

graphie rétinienne. Elle menace le pronostic visuel et est souvent associée à une atteinte neurologique centrale. D'autres anomalies sont possibles : syndrome sec, conjonctivite, nodules conjonctivaux, kérato-conjonctivite, dacryocystite, augmentation indolore du volume des glandes lacrymales, atteinte du nerf optique...

3. Atteinte ganglionnaire périphérique (environ 30 % des cas)

Des adénopathies fermes, indolores, non inflammatoires et de taille modérée peuvent concerner toutes les aires ganglionnaires, notamment : par ordre de fréquence décroissante les aires cervicales, sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes et inguinales. Des adénopathies abdominales peuvent également s'observer.

4. Splénomégalie (10 % des cas)

Elle est liée à une atteinte spécifique, souvent modérée et asymptomatique, rarement cause d'hypersplénisme. Elle peut être secondaire à une hypertension portale développée au cours d'une atteinte hépatique évoluée.

5. Atteinte hépatique

Des granulomes sans symptôme sont présents en histologie dans 60 à 80 % des sarcoïdoses. Dans 20 à 30 % des cas, on observe une hépatomégalie et/ou une cholestase. L'hypertension portale et l'insuffisance hépato-cellulaire sont rares. Une compression de la voie biliaire principale par des adénopathies peut être responsable d'une cholestase extra-hépatique.

6. Atteinte ORL

✓ **Une parotidomégalie** est retrouvée dans 5 à 10 % des cas. Son association avec une hypertrophie des glandes lacrymales définit le syndrome de Mikulicz. L'atteinte des glandes salivaires peut causer un syndrome sec. En l'absence de symptomatologie locale, les biopsies de glandes salivaires accessoires montrent des granulomes dans 30 % des cas.

✓ **L'atteinte nasale**, souvent associée à un lupus pernio, est rare mais parfois sévère, pouvant détruire les structures cartilagineuses ou osseuses du nez et des sinus. Elle se manifeste par une sensation d'obstruction nasale ou par la constatation de croûtes endonasales. L'atteinte laryngée est exceptionnelle.

7. Atteinte cardiaque

Elle n'est symptomatique que dans 5 % des cas, mais des granulomes myocardiques sont présents chez 30 % des patients. L'atteinte préférentielle des voies de conduction et de la paroi libre du ventricule gauche explique la présentation habituelle : bloc auriculo-ventriculaire complet, extrasystoles et tachycardie ventriculaire, insuffisance ventriculaire gauche. La sarcoïdose cardiaque est une cause de mort subite du sujet jeune. L'atteinte cardiaque est cependant le plus souvent latente et doit être systématiquement recherchée à l'ECG (l'anomalie la plus fréquente est le bloc de branche droit). Parmi les examens complémentaires, le holter-ECG est essentiel en cas de trouble de conduction ou du rythme. L'échocardiographie peut révéler une hyperéchogénéité myocardique,

mais c'est un examen peu sensible. La scintigraphie myocardique (MIBI marqué au technétium) est très sensible et peut montrer des défauts de perfusion ne s'aggravant pas à l'effort et pouvant régresser après dipyridamole (à l'inverse des coronaropathies). La biopsie endomyocardique est en règle générale inutile (sensibilité médiocre de 20 à 50 %). L'IRM cardiaque est en cours d'évaluation.

8. Atteinte neurologique (5 à 10 % des cas)

Les manifestations sont très polymorphes, pouvant concerner les nerfs périphériques, les méninges ou le parenchyme cérébral. Les granulomes sarcoïdiens ont une prédilection pour les espaces méningés. Les principales manifestations, révélatrices dans la moitié des cas, sont :

- paralysie des nerfs crâniens, notamment du facial, parfois bilatérale. L'association d'une paralysie faciale bilatérale, d'une uvéite, d'une parotidite, avec le plus souvent une fièvre et une méningite aseptique définit le syndrome de Heerfordt. Les atteintes des autres paires crâniennes (II, VIII, IX, III, VI, V) sont moins fréquentes ;
- méningite lymphocytaire aseptique avec hyperprotéïnorachie : présente dans 80 à 90 % des neurosarcoïdoses. Une élévation intrathécale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est évocatrice mais non spécifique. L'atteinte méningée prédomine au niveau de la base du crâne expliquant l'association fréquente à une atteinte des nerfs crâniens, à un diabète insipide ou une insuffisance antéhypophysaire ;
- neuropathies périphériques, plus rares : allant de la mononévrite à une polyradiculonévrite ;
- sarcoïdose du système nerveux central : rare sauf chez les Noirs, elle peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle réalise des tableaux variés : hypertension intracrânienne, crise comitiale, signes pyramidaux, hydrocéphalie, troubles psychiatriques. L'atteinte médullaire est exceptionnelle (moelle cervicale). L'IRM cérébrale est l'examen clé pour l'exploration des sarcoïdoses du système nerveux central (SNC).

9. Atteinte articulaire

Des arthralgies touchant surtout les grosses articulations et notamment les chevilles, ou une polyarthrite aiguë des genoux et chevilles avec ténosynovite sont décrites dans 20 à 50 % des cas. Elles ne sont pas liées à des lésions spécifiques.

Les mono- et polyarthrites chroniques avec granulomes à la biopsie synoviale représentent moins de 1 % des cas.

10. Atteinte osseuse

Une ostéite chronique spécifique des extrémités survient dans 3 à 5 % des cas, souvent associée à une atteinte cutanée et ORL volontiers chez des sujets noirs. Les radiographies standard montrent un aspect de géodes, en grillage, sans réaction périostée ni sclérose sauf à la période de cicatrisation. La scintigraphie osseuse et l'IRM peuvent compléter les investigations.

11. Atteinte musculaire

Une myosite spécifique est présente en histologie dans 50 % des cas, mais elle n'a de traduction clinique que dans 1 à 2 % des cas. Une myopathie chronique atrophique peut s'observer.

12. Atteinte rénale

Il s'agit d'une néphropathie calcique (néphrocalcinose rare, lithiase chez 10 %) ou plus rarement d'une atteinte interstitielle spécifique granulomateuse. Des granulomes histologiques sans traduction clinique sont présents chez 20 % des patients. Les glomérulopathies sont exceptionnelles.

13. Atteinte métabolique et endocrinienne

Il existe souvent une hypercalciurie 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 1 α -hydroxylase par les macrophages sarcoïdiens. Elle peut aboutir dans 5 à 10 % des cas à une hypercalcémie notamment chez les caucasiens, lors d'une exposition solaire ou d'une majoration des apports alimentaires.

L'infiltration hypothalamo-hypophysaire est l'atteinte endocrinienne la moins rare. Elle engendre avant tout un diabète insipide central, mais toutes les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysaire peuvent être touchées, conduisant à une hyperprolactinémie, ou à un panhypopituitarisme.

Une hypothyroïdie périphérique est exceptionnellement spécifique, et peut être liée à une atteinte auto-immune associée.

14. Autres atteintes

- ✓ **L'atteinte digestive** est très rare et peut toucher chacun des segments du tube digestif.
- ✓ **L'atteinte génito-urinaire** : chez l'homme, il s'agit avant tout de l'épididyme, et de rares localisations scrotale ou testiculaire ; chez la femme, les atteintes utéro-ovariennes ou mammaires sont très rares.

Manifestations biologiques

En dehors des anomalies associées à une atteinte spécifique de la maladie (hépatique p. ex.), aux troubles du métabolisme phosphocalcique, la biologie usuelle est marquée par une lymphopénie (prédominant sur les lymphocytes T CD4⁺ et consécutive au recrutement de ces cellules dans les granulomes), une hypergammaglobulinémie témoignant de l'activation des lymphocytes B. Le tubertest est négatif dans 60 % des cas environ, mais c'est surtout sa négatification qui a une valeur d'orientation diagnostique. Cependant, la sarcoïdose n'est pas un déficit immunitaire. L'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique est élevée dans environ 60 % des cas ; produit par les macrophages activés des granulomes, il traduit l'étendue de la masse granulomateuse. Il s'agit d'un test non spécifique qui peut s'élever dans d'autres affections.

Bilan initial minimal

La multiplicité des localisations possibles impose au diagnostic la réalisation d'un examen clinique exhaustif et la pratique systématique de certains examens complémentaires à la recherche de localisations fréquentes ou potentiellement sévères (tableau 2). Les autres investigations sont réalisées en fonction des points d'appel cliniques. Avec le recul, la scintigraphie au gallium 67 a peu d'intérêt pratique.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de sarcoïdose est évoqué devant une ou plusieurs des manifestations décrites ci-dessus. Aucun examen biologique n'est spécifique. Seule l'histologie, le plus souvent souhaitable, permet de confirmer la granulomatose. En pratique, les investigations doivent être adaptées à la situation clinique.

Dans le syndrome de Löfgren, de présentation typique, l'obtention d'une histologie n'est pas indispensable, mais une surveillance régulière est nécessaire pour s'assurer de l'évolution favorable. Il en est de même devant un stade I radiographique isolé et asymptomatique.

Dans les cas où un traitement systémique pourrait être indiqué, les prélèvements biopsiques doivent être hiérarchisés selon leur caractère plus ou moins invasif et leur rentabilité diagnostique. On privilégie les sites d'accès aisé (lésion cutanée, adénopathie périphérique...) ou une biopsie de glandes salivaires accessoires ou des biopsies bronchiques étagées. Secondairement, on peut discuter la réalisation d'une biopsie hépatique (en cas d'anomalie biologique), de biopsies transbronchiques ou de biopsie d'adénopathies médiastinales (par médiastinoscopie, ponction transœsophagienne, ponction-aspiration transbronchique ou ponction transpariétale sous TDM). La biopsie pulmonaire chirurgicale est exceptionnelle.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il varie en fonction de la présentation de la maladie et des localisations.

Autres granulomatoses

De nombreuses autres pathologies, présentées dans le tableau 3, s'accompagnent d'une réaction granulomateuse tuberculoïde et doivent être exclues avant de conclure à une sarcoïdose.

Tableau 2 Bilan initial systématique d'une sarcoïdose

Histoire de la maladie
Exposition professionnelle ?
Forme familiale ?
Tabagisme ?
Examen clinique complet
Radiographie standard du thorax F+P
Tubertest
Biologie : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie, calcémie, électrophorèse des protéines sanguines, bilan hépatique, calcémie des 24 heures, enzyme de conversion de l'angiotensine
Électrocardiogramme
Examen ophtalmologique orienté
EFR : volumes pulmonaires, débits expiratoires, DLCO, gaz du sang

Tableau 3 Autres causes de granulomes épithélioïdes

Infections : tuberculose, mycobactéries non tuberculeuses, brucellose, fièvre Q, syphilis, nocardiose, mycoses (histoplasmosse, cryptococose, coccidioïdomycose...)
Maladies inflammatoires et auto-immunes : colites inflammatoires, maladie de Wegener, cirrhose biliaire primitive
Réactions granulomateuses péri-tumorales : lymphomes, chorion de certains carcinomes
Maladies par exposition particulière : béryllose, talcose
Pneumopathies d'hypersensibilité
Déficits immunitaires communs variables (hypogammaglobulinémie)

Parmi celles-ci, il faudra avant tout éliminer une tuberculose par une analyse clinique rigoureuse, la multiplication des recherches de bacilles acido-alcoolo résistants et l'aspect histopathologique, les granulomes de la sarcoïdose ne s'accompagnant pas de nécrose caséuse.

Atteinte médiastino-pulmonaire

Les diagnostics différentiels possibles sont essentiellement avec la tuberculose, certaines hémopathies lymphoïdes, les métastases de carcinomes (testiculaires notamment, à cet âge) certaines pneumoconioses (silicose), les pneumopathies d'hypersensibilité et les pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques. Ces deux dernières ne s'accompagnent pas d'adénopathies médiastinales.

Atteintes extrathoraciques

Les diagnostics à discuter varient selon l'organe concerné (sclérose en plaques par exemple pour les atteintes neurologiques centrales, différentes causes de granulomes hépatiques...).

FORMES CLINIQUES ÉVOLUTIVES

L'évolution spontanée de la sarcoïdose n'est pas toujours prévisible. On distingue schématiquement les formes récentes et les formes chroniques selon qu'elles évoluent depuis plus ou moins de 2 ans.

Les formes récentes évoluent favorablement sans traitement en moins de 2 ans le plus souvent. Le syndrome de Löfgren est une forme aiguë de sarcoïdose au cours de laquelle les arthralgies et l'érythème noueux régressent en moyenne en 2 mois et les adénopathies médiastinales en 12 à 24 mois. D'autres formes incomplètes s'y apparentent (polyarthrites aiguës fébriles, adénopathies hilaires et médiastinales isolées).

Dans 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 (localisation cardiaque, du système nerveux central...) ou fonctionnel (atteinte respiratoire fibrosante, oculaire...).

MINI TEST DE LECTURE de la question 124, p. 1143

A / VRAI ou FAUX ?

- 1 La sarcoïdose est plus fréquente chez les sujets noirs.
- 2 Le diagnostic de sarcoïdose nécessite toujours une preuve histologique.
- 3 Au cours de la sarcoïdose, le lupus pernio est une lésion cutanée d'évolution spontanée le plus souvent favorable.

B / VRAI ou FAUX ?

- 1 Les biopsies bronchiques étagées ont une sensibilité de l'ordre de 50 % dans la sarcoïdose médiastino-pulmonaire.
- 2 Le stade II radiographique caractérise une sarcoïdose parenchymateuse pulmonaire isolée.
- 3 La sarcoïdose est une cause de mort subite du sujet jeune.
- 4 L'atteinte pulmonaire de type IV peut se compliquer d'aspergillome.

C / QCM

Parmi les propositions suivantes, aucune, une ou plusieurs est (sont) exacte(s). Laquelle (lesquelles) ?

- 1 Le syndrome de Löfgren est caractéristique des sujets noirs.
- 2 L'atteinte hépatique de la sarcoïdose peut parfois se compliquer d'hypertension portale.
- 3 La sarcoïdose est une maladie génétique autosomique récessive.
- 4 L'atteinte cardiaque est improbable en l'absence de signes cliniques et/ou échographiques d'insuffisance ventriculaire gauche.
- 5 L'hypercalcémie est liée aux granulomes osseux.

Réponses : A : V, F, F / B : V, F, V, V / C : 2.

MINI TEST DE LECTURE de la question 291, p. 1129

A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Les adénopathies et axillaires sont souvent bénignes.
- 2 Une adénopathie inflammatoire est en général d'origine infectieuse.
- 3 La biopsie chirurgicale d'une adénopathie inflammatoire n'est pas toujours indispensable.

B / VRAI ou FAUX ?

- 1 La biopsie chirurgicale est le premier examen à réaliser devant un tableau de polyadénopathies.
- 2 La présence d'adénopathies associées à un syndrome mononucléosique sur l'hémogramme oriente vers une cause virale.
- 3 La présence de cellules de Reed-Sternberg sur la cytoponction suffit à faire le diagnostic de maladie de Hodgkin.

C / QCM

Parmi les signes suivants, lesquels orientent vers une cause lymphomateuse devant une adénopathie cervicale ?

- 1 Son caractère inflammatoire.
- 2 Une consistance dure et pierreuse.
- 3 Une consistance molle.
- 4 La présence de fièvre et de sueurs nocturnes.
- 5 La présence d'un élargissement du médiastin sur la radiographie thoracique.

Réponses : A : F, V, V / B : F, V, F, F / C : 3, 4, 5.

Les enjeux évoluent, Panorama du médecin aussi...

TOUS LES LUNDIS DÉCOUVREZ
VOTRE NOUVEL HEBDO SANTÉ SOCIÉTÉ

Abonnez-vous
6 mois **24 €** seulement

Offre spéciale « découverte »

Règlement : par chèque à l'ordre de COPEF à retourner accompagné de ce document à Huveaux France, 114, avenue Charles-de-Gaulle - 92200 Neuilly-sur-Seine

Pour tous renseignements : 114, avenue Charles-de-Gaulle - 92200 Neuilly-sur-Seine
Tél. : 01 55 62 69 44 - Fax : 01 55 62 69 56 - E-mail : abo@jbsante.fr



Nom : _____ Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Tél. : _____ E-mail : _____