

Item 207 (ex item 124) – Sarcoidose

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Définition.....	3
3. Lésion élémentaire histologique.....	3
4. Prélèvements pour mise en évidence des granulomes.....	4
5. Diagnostics différentiels en pathologie.....	5

Objectifs ENC

- Connaître la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic.

1. Prérequis

Inflammation granulomateuse (*cf.* chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant », item 155 [106]).

2. Définition

La sarcoïdose est une pathologie inflammatoire chronique :

- systémique (atteinte de multiples organes) ;
- de cause inconnue ;
- avec présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse (synonyme : granulome tuberculoïde).

Le diagnostic repose sur l'association de :

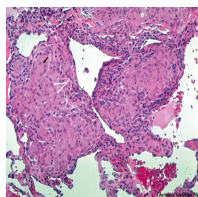
- la clinique (qui doit être compatible) ;
- la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse (preuve histologique quasiment obligatoire +++);
- l'élimination des autres causes d'inflammations granulomateuses (en particulier la tuberculose +++).

Les atteintes cliniques (non développées dans ce chapitre) peuvent être médiastino-pulmonaire (90 %), cutanées, ganglionnaires, hépatiques, ostéoarticulaires, cardiaques, oculaires, etc.

3. Lésion élémentaire histologique

C'est le granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose centrale caséuse appelé aussi granulome tuberculoïde (figure 1).

Figure 1 : Granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse centrale



Cellules épithélioïdes de grande taille au cytoplasme éosinophile et au noyau allongé excentré (flèches blanches), et cellules géantes multinucléées (flèche noire). Des lymphocytes sont présents en périphérie (flèche grise). Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.

Il associe :

- des cellules épithélioïdes (cellules de grande taille au cytoplasme éosinophile et au noyau allongé excentré dérivant des phagocytes mononucléés) ;
- des cellules géantes multinucléées provenant de la fusion des cellules épithélioïdes ;
- des lymphocytes T CD4 ;
- l'absence de nécrose centrale caséuse.

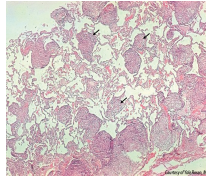
N.B : l'absence de nécrose caséuse n'est pas un argument permettant d'éliminer le diagnostic de tuberculose +++.

Le granulome épithélioïde témoigne d'une réaction immunitaire de type Th1 (cf. chapitre 20 « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant », item 155 [106]), en général déclenchée par des antigènes ou organismes à multiplication intracellulaire. Dans le cas de la sarcoïdose, on ne connaît pas l'agent déclenchant.

Les lésions granulomateuses peuvent évoluer vers une fibrose.

Au niveau pulmonaire, ils sont souvent multiples, de petite taille, responsables du syndrome interstitiel (figure 2). Ils deviennent ensuite confluents, formant alors des micronodules.

Figure 2 : Sarcoïdose pulmonaire floride avec de très nombreux granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires (flèches noires)



Reproduction avec la permission du Dr Yale Rosen.

4. Prélèvements pour mise en évidence des granulomes

Il faut réaliser des **biopsies les moins invasives possibles** en fonction de la présentation clinique.

La lésion histologique est la même, quel que soit le site de biopsie : granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose centrale.

Les lésions sont discontinues, et donc à rechercher sur des niveaux de coupe multiples. Un examen négatif n'élimine pas le diagnostic.

Seront discutées dans l'ordre les biopsies suivantes :

- **biopsies des glandes salivaires accessoires :**
 - site le plus accessible,
 - rentabilité moyenne (présence de granulomes chez 30 % des patients asymptomatiques) ;
- **biopsies de lésions cutanées :**
 - **ne jamais biopsier un érythème noueux.** Bien que la sarcoïdose soit la cause la plus fréquente d'érythème noueux en France, l'aspect histologique est aspécifique et ne contient jamais de granulome,
 - les autres lésions (sarcoïdes à petits ou gros nodules ou le lupus pernio) sont spécifiques et contiennent des granulomes ;
- **biopsies d'une adénopathie superficielle :**
 - ces ganglions sont le plus souvent de petite taille, indolores et sans réaction inflammatoire cutanée périphérique,
 - les localisations les plus courantes sont au niveau des aires ganglionnaires cervicales, sus-claviculaires et axillaires ;
- **biopsies bronchiques :**
 - au cours d'une fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) à faire avant les biopsies,
 - aspect normal de la muqueuse ou granulations jaunâtres, épaissement des éperons ou zones d'atrophies,
- **sensibilité 50 % ;**

- **lavages bronchoavéolaires :**

- technique : cf. LBA, chapitre 21 « Pneumopathie interstitielle diffuse », item 206 [120],
- hypercellularité (N < 200 000 cellules/mL pour non-fumeur) (moyenne en cas de sarcoïdose 600×10^3 cellules/mm³),
- alvéolite lymphocytaire (> 20 % de lymphocytes dans le LBA),
- ratio lymphocytes T dans le LBA CD4/CD8 > 3,5 (valeur normale < 2), se fait par typage lymphocytaire (marquage immunohistochimique avec des anticorps anti-CD4 et CD8).
Les aspects ci-dessus sont évocateurs du diagnostic sans être complètement spécifiques ;

- **biopsies transbronchiques étagées :** elles sont plus sensibles que les biopsies bronchiques au prix d'un risque hémorragique et de pneumothorax augmenté ;

- **biopsies hépatiques :** bonne sensibilité (60 %), s'il existe une perturbation du bilan hépatique ;

Les autres sites atteints (œil, cœur, rate, etc.) ne sont classiquement pas biopsiés.

Exceptions à la preuve histologique : il n'est pas licite de réaliser des biopsies devant un syndrome de Löfgren typique (adénopathies médiastinales hilaires bilatérales + érythème noueux) ou un stade I radiologique caractéristique isolé asymptomatique (adénopathies hilaires et médiastinales isolées).

5. Diagnostics différentiels en pathologie

Les autres causes de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse sont les suivantes :

- granulomatoses infectieuses ++ :

- tuberculose et autres mycobactéries : rechercher une nécrose centrante les granulomes (inconstante), coloration de Ziehl,
- instillation intravésicale de BCG (bacille de Calmette et Guérin : forme atténuée de *Mycobacterium bovis*), BCGite,
- brucellose, syphilis,
- infections à *Chlamydia*, *Bartonella* ou *Yersinia pseudotuberculosis* : présence de granulomes épithélioïdes parfois suppurés (centrés par une nécrose avec polynucléaires neutrophiles),
- mycose (histoplasmoses ++): coloration de Grocott ;

- granulomes à corps étrangers ;

- maladies d'exposition (béryllose ++)

- médicaments :

- granulomatoses hépatiques (isoniazide, quinine, diltazem, carbamazépine, interféron...) et rénales (bêta-lactamines, rifampicine, AINS, paracétamol),
- pneumopathie d'hypersensibilité médicamenteuse ;

- cancers ou lymphomes. Les ganglions des territoires de drainage des cancers contiennent souvent de petits granulomes épithélioïdes d'origine paranéoplasique. On peut voir des granulomes en périphérie des lésions cancéreuses ou associés à des lymphomes (lymphome de Hodgkin...)

- autres maladies inflammatoires auto-immunes :

- nodule rhumatoïde,
- maladies de Wegener, maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, etc.

- déficit immunitaire commun variable. Groupe hétérogène de maladies caractérisées par une hypogammaglobulinémie de cause inconnue avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation. Sa prévalence est estimée à 1/25 000 dans la population d'origine européenne. Il provoque des infections bactériennes récurrentes, en général par bactéries encapsulées (pouvant donner des granulomes). Environ 25 % des patients développent des maladies auto-immunes ;

- restauration immunitaire par traitement du VIH.

Points essentiels

- Le diagnostic de sarcoïdose repose sur l'association de :
 - la clinique ;
 - la mise en évidence de granulomes ;
 - l'élimination des autres causes d'inflammations granulomateuses (en particulier la tuberculose +++).
- La lésion élémentaire histologique : granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse.
- Adaptation de la stratégie diagnostique à la recherche des granulomes pour être le moins invasif possible (biopsie de sites périphériques).