

Item 124 : Sarcoidose

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION.....	4
I Définition	5
II Circonstance de découverte	5
II.1 La sarcoïdose médiastino-pulmonaire.....	5
II.2 La sarcoïdose extra-thoracique.....	6
II.2.1 Les atteintes cutanées	7
II.2.2 Les adénopathies périphériques.....	7
II.2.3 Les atteintes oculaires	7
II.2.4 Les atteintes neurologiques.....	8
II.2.5 Les atteintes cardiaques	8
II.2.6 Les atteintes rénales	8
II.2.7 Les atteintes hépatospléniques	8
II.2.8 Les atteintes ostéo-articulaires	9
II.2.9 Les autres atteintes	10
III Aspects biologiques.....	10
III.1 Perturbations immunologiques.....	10
III.2 Perturbations biochimiques	10
IV Hypothèse de modèle immunopathogénique.....	10
V Stratégie diagnostique	11
V.1 Diagnostic positif	11
V.2 Diagnostic différentiel.....	12
VI Évolution.....	12
VI.1 Critères d'évolution favorable	12
VI.2 Critères d'évolution défavorable	12
VI.3 Profils évolutifs	13
VI.3.1 Évolution aiguë	13

VI.3.2	Évolution chronique (supérieure à 2 ans)	13
VII	Traitement	13
VII.1	Modalités thérapeutiques	14
VII.2	Indications thérapeutiques	14
VII.2.1	Décisions thérapeutiques faciles	14
VII.2.2	Décisions thérapeutiques difficiles	14
VII.3	Thérapeutiques alternatives	15

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une sarcoïdose.

INTRODUCTION

L'incidence de la sarcoïdose est de 10 à 30/100 000 habitants /an. Cette affection reste très souvent latente. Elle est souvent spontanément résolutive, mais est mortelle dans près de 5 % des cas en raison des atteintes neurologiques, cardiaques et pulmonaires :

- Connaître les circonstances du diagnostic de sarcoïdose et les moyens de le confirmer (A) ;
- Savoir reconnaître les formes graves de sarcoïdose et connaître les principes de leurs traitements (A) ;
- Savoir surveiller un patient atteint de sarcoïdose (B).

Érythème noueux : diagnostic et traitement (B) :

- Savoir reconnaître et traiter les manifestations rénales dans la sarcoïdose (C) ;
- Connaître les lésions anatomopathologiques de la sarcoïdose (Rang B) ;
- Connaître la lésion histopathologique : le granulome épithélial et giganto-cellulaire ;
- Connaître la réaction immunologique en cause ;
- Savoir penser à la sarcoïdose devant des adénopathies médiastinales ;
- Savoir interpréter une IDR à la tuberculine négative ;
- Connaître les manifestations respiratoires ;
- Connaître les manifestations thoraciques en imagerie ;
- Connaître les principes du diagnostic ;
- Savoir les principales complications ;
- Connaître les principes et les indications thérapeutiques ;
- Connaître l'apport de la scintigraphie au Citrate de Gallium dans le bilan d'une sarcoïdose (C).

I DEFINITION

La sarcoïdose est une maladie de l'adulte jeune. Dans au moins 70 % des cas, elle survient avant l'âge de 40 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire granulomateuse, diffuse dont l'étiologie reste inconnue, même si différentes hypothèses notamment mycobactériennes ont été évoquées. Cette pathologie se caractérise par un grand polymorphisme clinique, dans la mesure où les atteintes de la maladie sont volontiers polyviscérales, avec notamment des localisations médiastino-pulmonaires, souvent au premier plan. Elle s'exprime d'un point de vue histologique par des nodules sarcoïdosiens, constitués de granulomes épithélioïdes et géo-cellulaires, sans nécrose caséuse.

II CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE

Dans 1/3 des cas, la découverte est fortuite, à l'occasion d'une radiographie pulmonaire. Dans 20 % des cas, elle est découverte devant une anomalie fonctionnelle respiratoire. La sarcoïdose peut aussi être mise en évidence et diagnostiquée à l'occasion de manifestations cliniques extra-thoraciques, notamment cutanées dans 10 à 35 % des cas. Parfois, elle est révélée par des signes généraux.

En pratique, 3 grandes présentations sont possibles : intra-thoracique pure dans 40 % des cas, intra- et extra-thoracique dans 40 % des cas, et extra-thoracique pure pour les 20 % restants.

II.1 LA SARCOÏDOSE MÈDIASTINO-PULMONAIRE

Les signes cliniques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaires sont rares. Lorsqu'ils existent, ils sont dominés par une dyspnée d'effort et une toux sèche.

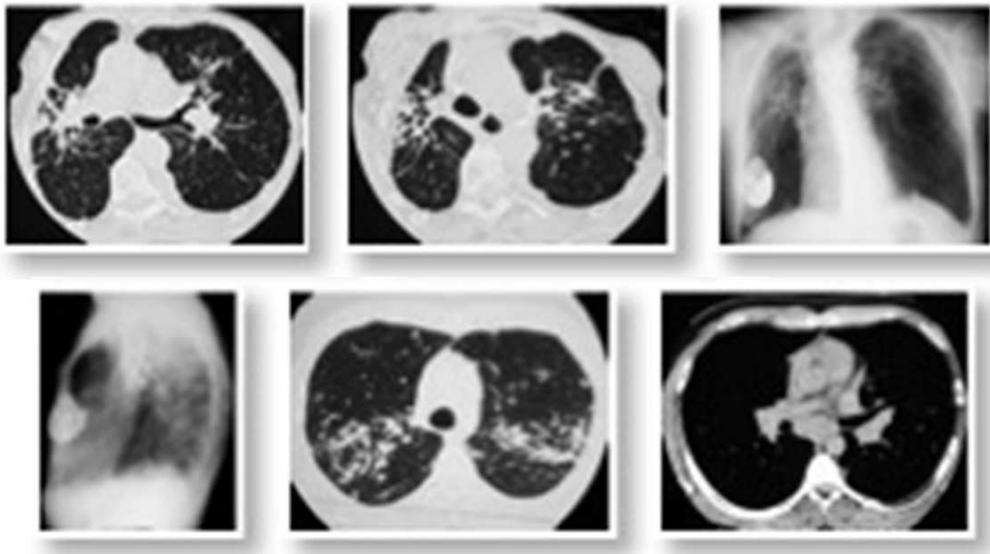
L'examen clinique est le plus souvent normal. Il n'y a pas d'hippocratisme digital.

La radiographie pulmonaire, 5 types radiologiques sont classiquement décrits :

- Type I, il existe des adénopathies hilaires médiastinales, symétriques, souvent volumineuses, non compressives. Il n'y a pas d'anomalie parenchymateuse pulmonaire.
- Type II, aux adénopathies précédemment décrites s'associe un tableau de pneumopathie interstitielle micronodulaire ou réticulo-micronodulaire, symétrique, prédominant dans les régions supérieures et moyennes. Il existe volontiers des lésions radiologiques plus importantes que ne le laissait supposer l'examen clinique ou la gêne fonctionnelle respiratoire. D'autres images parenchymateuses associées

sont possiblement retrouvées à type d'images pseudo-tumorales en lâché de ballons ou d'opacités en verre dépoli. L'atteinte pleurale avec épanchement est exceptionnelle.

- Type III, il s'agit d'une pneumopathie interstitielle diffuse, sans adénopathie médiastinale associée.
- Type IV, il correspond à un stade de fibrose pulmonaire caractérisée par des opacités rétractiles pseudo-tumorales à prédominance sus-hilaire entraînant leur ascension et l'association à des lésions emphysémateuses des bases. La dyspnée est alors constante ainsi que les anomalies fonctionnelles respiratoires.



- Enfin, dans les formes extra-thoraciques pures, la radiographie pulmonaire est normale, ce qui correspond à un type 0.

Tomodensitométrie

Réalisée en mode haute résolution, elle est très performante pour dépister des anomalies parenchymateuses infra-cliniques. L'aspect tomodensitométrique du syndrome interstitiel micronodulaire est très évocateur. Il prédomine dans les territoires péri-bronchovasculaires et sous-pleuraux. Il permet de surveiller l'évolution de la pathologie et d'évaluer la réponse à la thérapeutique lorsqu'elle est instituée.

II.2 LA SARCOÏDOSE EXTRA-THORACIQUE

Elle est fréquente. Certaines sont bénignes et leurs présentations parfois caractéristiques sont alors très utiles au diagnostic. Il s'agit notamment des adénopathies périphériques et des manifestations cutanées. D'autres atteintes extra-thoraciques sont plus graves et potentiellement capables de mettre en jeu le pronostic d'organe ou vital (atteintes du SNC et cardiaques essentiellement).

II.2.1 Les atteintes cutanées

Il existe des lésions spécifiques observées dans 10 à 35 % des cas. Ce sont des sarcoïdes à petits ou gros nodules, ou apparaissant plus diffus en placard (lupus pernio). Elles prédominent surtout à la face et au thorax. Ce sont des nodules bruns, violacés, indolores, non-prurigineux. D'autres lésions ont été décrites plus rarement comme des sarcoïdes lichénoïdes ou annulaires. La biopsie cutanée permet d'en faire le diagnostic.

D'autres lésions cutanées non-spécifiques comme l'érythème noueux sont classiques. Il s'agit d'une dermo-hypodermite aspécifique (présente également dans la tuberculose ou dans les streptococcies). Un facteur hormonal est suggéré puisqu'il est plus fréquent chez la femme notamment enceinte ou en période de lactation. Il est parfois associé à des arthralgies, à de la fièvre, à des adénopathies médiastinales, à une anergie tuberculique et constitue le syndrome Löfgren. La biopsie cutanée est inutile car elle ne met pas en évidence de lésions granulomateuses.

II.2.2 Les adénopathies périphériques

Elles sont présentes dans 1/3 des cas, les aires cervicales basses, sus-claviculaires, épitrochléennes sont atteintes avec prédilection. Les ganglions sont petits, mobiles, fermes, indolores, faciles à biopsier.

II.2.3 Les atteintes oculaires

Elles sont décrites dans 20 à 40 % des cas. Il s'agit d'uvéite antérieure avec iridocyclite pouvant se compliquer d'opacités cristallines. L'association uvéite-parotidite-paralysie faciale périphérique et fièvre réalise le syndrome d'Heerfordt. Des uvéites postérieures par choroïdite sont rares. Des kérato-conjonctivites, des conjonctivites rétro-palpébrales et des chorio-rétinites sont décrites plus rarement.

II.2.4 Les atteintes neurologiques

Elles représentent 3 à 5 % des observations. Il s'agit d'une atteinte des nerfs crâniens avec notamment une paralysie faciale de type périphérique (pouvant entrer dans le cadre du syndrome de Heerfordt qui associe en outre une tuméfaction parotidienne (lieu de compression du nerf facial), une uvéite et de la fièvre). Il peut s'agir également d'une atteinte du nerf optique ou de la 8e paire crânienne. Les autres atteintes périphériques réalisent un tableau de neuropathie. Les atteintes du système nerveux central peuvent prendre l'aspect de méningite avec hyper-protéinorachie et réaction lymphocytaire dans le liquide céphalo-rachidien (par infiltration des méninges par des granulomes). Un syndrome neuroendocrinien a été décrit par infiltration granulomateuse hypothalamique se compliquant d'un diabète insipide ou d'un pan-hypopituitarisme. L'atteinte parenchymateuse est caractérisée par la présence de masses nodulaires uniques ou multiples, de taille variable. Ces granulomes intracrâniens apparaissent au scanner cérébral ou en IRM comme des masses bien délimitées, hyperdenses, s'accompagnant d'œdème de façon variable.

II.2.5 Les atteintes cardiaques

Les manifestations cliniques sont rares mais l'électrocardiogramme est en général perturbé retrouvant des troubles du rythme et de la conduction (bloc intra-ventriculaire ou bloc auriculo-ventriculaire ou trouble du rythme ou de la repolarisation). Il peut exister des anomalies septales ou une dyskinésie en échocardiographie.

II.2.6 Les atteintes rénales

Il s'agit souvent de complications dues à des troubles du métabolisme du calcium à type de lithiases rénales, de néphro-calcinose ou de pyélonéphrite. L'atteinte rénale directe granulomateuse à type de néphrite interstitielle est plus rare mais décrite. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Rarement, il a été rapporté des glomérulopathies avec syndrome néphrotique.

II.2.7 Les atteintes hépatospléniques

Il existe une hépatomégalie dans 10 % des cas, une splénomégalie dans 15 % des cas. Par contre, les atteintes fonctionnelles hépatiques sont rares. La ponction biopsique hépatique est très souvent positive mais la découverte de lésions granulomateuses au niveau du parenchyme hépatique reste très peu spécifique.

II.2.8 Les atteintes ostéo-articulaires

Des arthralgies de type inflammatoire ont été décrites. L'atteinte osseuse est rare mais possible. Le plus souvent, il s'agit de lésions de type ostéite cystoïde bulleuse ou grillagée des phalanges, purement radiologique. Des géodes à l'emporte-pièce sont décrites, sans réaction périostée d'accompagnement.

II.2.9 Les autres atteintes

Tous les organes peuvent être atteints par le processus granulomateux (ORL, musculaire...).

III ASPECTS BIOLOGIQUES

III.1 PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES

L'anergie tuberculinique est classique, retrouvée dans 75 % des cas. Elle a une valeur d'orientation diagnostique intéressante. Il existe une hyper-gammaglobulinémie polyclonale et une lymphopénie modérée et périphérique.

III.2 PERTURBATIONS BIOCHIMIQUES

Classiquement, il existe une augmentation de l'activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, secondaire à une hyperproduction par les cellules du granulome. Ce marqueur n'est pas spécifique et peut être présent dans d'autres maladies granulomateuses. Dans 15 à 50 % des cas, il existe une hypercalciurie, parfois une hypercalcémie. Si cette dernière existe, il y a une indication de traitement par corticoïdes.

IV HYPOTHESE DE MODELE IMMUNOPATHOGENIQUE

La sarcoïdose est caractérisée par une accumulation de macrophages et de lymphocytes activés au niveau des sites atteints. On observe une lymphopénie périphérique et une anergie tuberculinique. L'hyper-gammaglobulinémie polyclonale sérique serait liée au passage sanguin des immunoglobulines produites par des lymphocytes B sur les sites atteints par la maladie, en réponse aux lymphocytes T activés in situ au sein des granulomes. Les lymphocytes T sur le site atteint expriment les marqueurs d'activation comme les molécules HLA-DR. Ces cellules produisent des cytokines comme l'interleukine 2 qui permet de majorer la prolifération lymphocytaire T, ainsi que l'interféron-g. Ce dernier exerce une activité chimiotactique sur les cellules monocytaires permettant leur accumulation puis leur différenciation en macrophages, permettant la constitution des granulomes. L'activation des macrophages participerait secondairement à la fibrogenèse par la sécrétion de différentes chimiokines comme l'IGF-1 et le TNF.

V STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Elle repose sur 3 éléments : cliniques, radiologiques et biologiques.

La mise en évidence de lésions histologiques granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse est un argument important mais il faut éliminer les autres maladies granulomateuses, tuberculeuses ou non.

V.1 DIAGNOSTIC POSITIF

Une preuve histologique est requise pour établir le diagnostic de sarcoïdose, en l'absence de tableau clinique caractéristique incluant un syndrome Löfgren. Ce tableau est effectivement spécifique et il est associé à une évolution favorable spontanée quasi systématique. En l'absence de syndrome caractéristique, une biopsie est donc requise et le site à biopsier dépend de la présentation clinique et des organes les plus probablement affectés par la présence de granulomes. En l'absence de localisations cutanées ou ganglionnaires périphériques très évidentes, l'examen le plus rentable pour la mise en évidence des lésions histologiques caractéristiques est probablement la fibroscopie bronchique avec biopsie bronchique réalisée à l'aveugle au niveau des éperons de division.

Des biopsies transbronchiques complémentaires peuvent être utiles. La rentabilité de ces biopsies transbronchiques est importante aux alentours de 60 %. L'exploration endoscopique permet aussi la réalisation d'un LBA. Il révèle le plus souvent une hypercellularité à prédominance lymphocytaire plutôt de type CD4. Ces modifications sont certes évocatrices mais non spécifiques. Dans les formes évoluées, le rapport CD4/CD8 a tendance à se normaliser.

La médiastinoscopie, est également un examen intéressant permettant d'accéder facilement aux ganglions médiastinaux sites fréquents de localisation granulomatose.

Par contre, une biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement nécessaire.

La biopsie hépatique est très sensible mais manque de spécificité dans la mesure où les réactions hépatiques granulomateuses sont fréquemment mises en évidence au sein du parenchyme hépatique, en dehors de toute sarcoïdose.

La biopsie des glandes salivaires accessoires peut également apporter le diagnostic. Elle offre l'avantage d'être peu invasive mais reste finalement assez rarement contributive.

V.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le principal reste la tuberculose. L'aspect histologique est tout de même différent puisqu'il existe dans ce cas une nécrose caséuse au centre du granulome. Cependant, la recherche de mycobactéries doit être systématique devant un tableau clinique compatible avec une sarcoïdose. Les autres diagnostics différentiels notamment de sarcoïdose médiastino-pulmonaire sont essentiellement le lymphome Hodgkinien ou non-Hodgkinien, les adénopathies métastatiques. Ces notions renforcent l'idée l'intérêt de la réalisation quasi-systématique d'une biopsie diagnostique.

Comme décrit à l'item 120 : http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_120/site/html/1.html , l'atteinte parenchymateuse pulmonaire de la sarcoïdose peut prendre l'aspect d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Cet aspect, fait discuter les nombreuses étiologies à son origine.

D'autres granulomatoses systémiques infectieuses (mycotiques ou parasitaires), immuno-allergiques (béryllose), médicamenteuses, ou inflammatoires (maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive) doivent parfois être discutées.

VI ÉVOLUTION

Elle est très variable, même si dans la majorité des cas, la sarcoïdose est une maladie bénigne de pronostic très favorable. Il existe la possibilité d'évolution vers une fibrose pulmonaire ou des lésions extra-thoraciques qui peuvent mettre en jeu le pronostic de l'organe ou le pronostic vital.

VI.1 CRITERES D'EVOLUTION FAVORABLE

L'âge jeune avec un début de la maladie avant 40 ans, un début aigu, un syndrome de Löfgren sont des arguments cliniques laissant présager une évolution favorable. Le type I radiologique est associé à 80 % de régression spontanée dans les 5 ans, contre simplement 30 % dans les types III.

VI.2 CRITERES D'EVOLUTION DEFAVORABLE

Les sujets noirs, les sujets âgés, ont plus souvent des sarcoïdoses plus sévères. Les formes chroniques de la sarcoïdose évoluant depuis plus de 2 ans, les types III et IV radiologiques,

les lésions extra-thoraciques, les lésions en verre dépoli sur la TDM thoracique HR sont tous des éléments de pronostic plus réservé.

VI.3 PROFILS EVOLUTIFS

VI.3.1 Évolution aiguë

Il s'agit d'une évolution le plus souvent rapidement favorable sans traitement avec résolution spontanée et complète des signes cliniques et radiologiques. Des aggravations secondaires thoraciques ou extra-thoraciques peuvent justifier l'emploi d'une corticothérapie.

VI.3.2 Évolution chronique (supérieure à 2 ans)

La probabilité d'une guérison spontanée est beaucoup plus rare. On distingue l'évolution chronique non compliquée avec des lésions radiologiques relativement stables non-évolutives, et une évolution chronique qui se complique de perturbations respiratoires par constitution d'une fibrose pulmonaire irréversible. Cette dernière évolue vers une insuffisance respiratoire chronique. Cette évolution chronique compliquée peut aussi être liée à des lésions extra-respiratoires. La mortalité de la sarcoïdose est estimée à 5 % et les causes de décès sont principalement l'insuffisance respiratoire chronique, le cœur pulmonaire chronique et les hémoptysies. Elles sont parfois dues à des greffes aspergillaires prédominant dans les sommets pulmonaires, qui évoluent alors pour leur propre compte. D'autres causes de décès sont décrites par localisations cardiaques ou secondaires à des hypercalcémies sévères ou à des atteintes du système nerveux central.

VII TRAITEMENT

Il repose sur l'utilisation de corticoïdes par voie générale. Il est démontré que la corticothérapie permet de faire régresser les lésions mais il n'est pas démontré qu'elle permette une guérison de la maladie. La décision d'une corticothérapie est parfois difficile à prendre et le rapport bénéfice/risque doit être évalué à la lumière des principaux critères pronostiques précédemment cités.

VII.1 MODALITES THERAPEUTIQUES

La corticothérapie est habituellement prescrite à des doses variant de 0.5 mg à 1 mg/kg/jour de Prednisone ou de Prednisolone. Le traitement d'attaque est instauré pour une durée de 2 à 3 mois puis la décroissance thérapeutique s'effectue très progressivement avec une durée totale de traitement qui s'établit entre 18 et 24 mois. Les rechutes sont relativement fréquentes à l'arrêt trop rapide du traitement. Parfois, la corticothérapie est difficile à interrompre et l'on recherchera alors la dose minimale efficace quotidienne permettant de stabiliser le processus granulomateux. Les précautions hygiéno-diététiques sont nécessaires lors d'une corticothérapie prolongée. Contrairement aux autres indications de corticoïdes au long cours, la prescription de traitement préventif de l'ostéoporose en particulier d'un supplément calcique ou de vitamines D est à proscrire en raison des perturbations du métabolisme du calcium particulières à cette maladie.

VII.2 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

VII.2.1 Décisions thérapeutiques faciles

Une hypercalcémie, une atteinte myocardique, une atteinte postérieure de l'œil, du système nerveux central, une atteinte importante de l'état général, une atteinte rénale sont autant d'indications de débiter une corticothérapie.

Elle est également indiquée d'emblée en cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire avec perturbations sévères de l'exploration fonctionnelle respiratoire (chute de + de 40 % de la capacité vitale). Par contre, il n'y a jamais d'indication de corticothérapie pour les sarcoïdoses médiastino-pulmonaires de type I isolée. Le syndrome Löfgren ne constitue pas non plus une indication de corticoïdes.

VII.2.2 Décisions thérapeutiques difficiles

Chez les patients qui présentent une sarcoïdose médiastino-pulmonaire de type II ou III, la décision thérapeutique s'appuie sur l'évolutivité de la maladie, on l'apprécie à la fois sur la clinique, la radiologie et les explorations fonctionnelles respiratoires.

VII.3 THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES

Elles ne se conçoivent qu'en cas de sarcoïdose grave, rebelle à la corticothérapie ou encore lorsque la corticothérapie est responsable d'effets secondaires sévères inacceptables. Le Cyclophosphamide®, le Méthotrexate®, l'Azathioprine®, le Chlorambucil® ont été testés. L'efficacité de la Chloroquine® a été également rapportée notamment lors d'atteinte cutanée sévère. Un renforcement de la surveillance clinique et biologique de ces patients est nécessaire compte tenu des risques d'immunosuppression ou de toxicité propre des molécules utilisées.

La corticothérapie locale est parfois utilisée lors d'atteinte oculaire à type d'uvéite antérieure ou pour le traitement d'atteinte cutanée spécifique. En revanche, la place de la corticothérapie inhalée est mal connue dans la prise en charge des formes médiastino-pulmonaires ou même ORL.