

Module 8 Item 124

SARCOIDOSE

*Anne BENSIALI et Alain DIDIER.
Service de Pneumologie et d'Allergologie
CHR Rangueil
31403-Toulouse cedex 4*

*Révision Septembre 2008
(D. LAUQUE et G. PREVOT)*

Objectif : Diagnostiquer une sarcoïdose

Plan

- 1. Circonstances de découverte**
 - 1.1. Sarcoïdose médiastino-pulmonaire**
 - 1.2. Sarcoïdose extra thoracique**
 - 1.2.1. Atteintes cutanées*
 - 1.2.2. Adénopathies périphériques*
 - 1.2.3. Atteintes oculaires*
 - 1.2.4. Atteintes neurologiques*
 - 1.2.5. Atteintes cardiaques*
 - 1.2.6. Atteintes rénales*
 - 1.2.7. Atteintes hépatospléniques*
 - 1.2.8. Atteintes ostéo-articulaires*
 - 1.2.9. Autres atteintes*
 - 2. Aspects biologiques**
 - 2.1. Perturbations immunologiques*
 - 2.2. Perturbations biochimiques*
 - 3. Stratégie diagnostique**
 - 3.1. Diagnostic positif**
 - 3.2. Diagnostic différentiel**
 - 4. Diagnostic évolutif**
 - 4.1. Les critères d'évolution**
 - 4.2. Les critères défavorables**
 - 5. TRAITEMENT**
 - 5.1. Modalités thérapeutiques**
 - 5.2. Indications thérapeutiques**
 - 5.2.1. Décision thérapeutique facile*
 - 5.2.2. Décision thérapeutique difficile*
 - 5.3. Autres thérapeutiques**
- Tableaux**
- Histologie de la sarcoïdose*
 - EFR de la sarcoïdose*
- Points forts à comprendre**
- Points forts à retenir**

1. Circonstances de découverte

La sarcoïdose est avant tout une maladie de l'adulte jeune. En effet, 70 % des patients ont moins de 40 ans lors de la découverte de la maladie. Dans plus d'1/3 des cas, cette découverte est fortuite à l'occasion de la réalisation d'une radiographie thoracique. Dans 20 % des cas, il existe des signes fonctionnels respiratoires. Mais la sarcoïdose peut aussi être diagnostiquée à l'occasion de manifestations cliniques extrathoraciques dominées par les atteintes cutanées (10 à 35 % des cas). Enfin plus rarement la maladie est révélée par des signes généraux, asthénie, altération de l'état général, fébricule.

Trois grandes présentations sont donc possibles :

- Sarcoïdose intra-thoracique pure (40 % des cas),
- Sarcoïdose intra et extra thoracique (40 % des cas),
- Sarcoïdose extra thoracique pure (20 % des cas).

1.1. Sarcoïdose médiastino-pulmonaire

Les signes cliniques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire sont rares. Lorsqu'ils existent, ils sont dominés par la dyspnée d'effort et la toux non productive. L'examen clinique est généralement normal sans râle crépitant à l'auscultation pulmonaire ni hippocratisme digital. **Parfois, on peut observer une dyspnée importante, disproportionnée par rapport à l'atteinte radiologique. Il faut alors savoir rechercher une atteinte bronchique responsable d'un trouble ventilatoire obstructif ou une hypertension artérielle pulmonaire.**

Les aspects de la radiographie thoracique sont classés en 5 types :

-Type I: existence d'adénopathies hilaires et médiastinales symétriques volontiers volumineuses mais non compressives. Le parenchyme pulmonaire est normal.

-Type II: association aux adénopathies médiastinales d'une atteinte parenchymateuse à type de pneumopathie interstitielle. Ce syndrome interstitiel est le plus souvent de type micronodulaire ou réticulo-micronodulaire de distribution symétrique prédominant dans les régions supérieures et moyennes. Il existe souvent un contraste entre l'importance du syndrome interstitiel et l'absence de signe clinique notamment à l'auscultation. D'autres images parenchymateuses sont possibles : pseudo-tumorales réalisant un véritable " lâcher de ballon ", opacités en verre dépoli rares mais témoignant toujours d'une sarcoïdose active et grave.

L'atteinte pleurale à type d'épanchement pleural sérofibrineux lymphocytaire est exceptionnelle et doit faire avant tout éliminer d'autres diagnostics, en particulier une tuberculose.

-Type III : pneumopathie interstitielle diffuse sans adénopathie médiastinale associée.

-Type IV : il correspond à un stade de fibrose pulmonaire caractérisé par des opacités rétractiles pseudotumorales à localisation sus hilaire entraînant une ascension des hiles et très fréquemment associée à des lésions emphysémateuses des bases. Dans cette forme qui concerne

moins de 10 % des sarcoïdoses médiastino-pulmonaires, l'existence de symptômes fonctionnels respiratoires à type de dyspnée est constante.

- Enfin, dans les formes extra thoraciques pures de la maladie, la radiographie thoracique est normale, ce qui correspond par définition au type 0.

La tomодensitométrie thoracique à haute résolution (TDM HR) est beaucoup plus performante que la radiographie thoracique standard pour dépister des anomalies parenchymateuses débutantes. L'intérêt de cet examen est donc double. D'une part il permet de détecter des adénopathies médiastinales infra radiographiques chez les patients présentant une localisation extra thoracique de sarcoïdose. D'autre part, il offre la possibilité de dépister des lésions parenchymateuses associées aux adénopathies médiastinales mais non encore visibles sur le cliché thoracique standard. L'aspect tomодensitométrie du syndrome interstitiel micronodulaire est également évocateur. Il prédomine dans les territoires péribroncho-vasculaires et sous pleuraux et atteint les zones postérieures et supérieures des deux plages pulmonaires. C'est un examen de référence très utile dans la surveillance et l'évaluation de la réponse à la thérapeutique lorsque la mise en place d'une corticothérapie est indiquée.

1.2. Sarcoïdose extra thoracique

Les localisations extra thoraciques sont fréquentes au cours de la sarcoïdose qui est une maladie à localisation multiviscérale. Certaines atteintes sont bénignes, mais peuvent être d'une aide considérable au diagnostic comme les adénopathies périphériques, ou les manifestations cutanées. D'autres plus rares, peuvent mettre en jeu **le** pronostic d'organe : localisations ophtalmologiques, neurologiques, rénales, voire le pronostic vital (atteintes cardiaques).

1.2.1. Atteintes cutanées

Elles sont fréquentes et s'observent dans 10 à 35 % des cas. Il peut s'agir **de lésions spécifiques** : sarcoïdes à petits ou gros nodules (angiolipoïde) ou diffus en placard (lupus pernio). Ces lésions prédominent à la face, et au thorax. Ce sont des éléments bruns, violacés, indolores, non prurigineux et laissant apparaître des grains jaunâtres à la vitro pression. D'autres atteintes plus rares ont été décrites comme des sarcoïdes lichenoïdes ou annulaires. Leur diagnostic repose sur la biopsie cutanée.

-D'autres **lésions cutanées sont non spécifiques** comme l'érythème noueux. Il s'agit d'une dermo-hypodermite aspécifique qui se rencontre aussi dans la tuberculose et les streptococcies. Il est plus fréquent chez la femme notamment pendant la grossesse et la période de lactation, ce qui suggère l'intervention d'un facteur hormonal. Son association à des arthralgies, de la fièvre, des adénopathies médiastinales et une anergie tuberculique constitue le classique **syndrome de Löfgren**. La biopsie cutanée des lésions cutanées d'érythème noueux est inutile car elle ne met jamais en évidence de lésion granulomateuse.

1.2.2. Adénopathies périphériques

Elles sont présentes dans environ un tiers des cas. Tous les **sites** ganglionnaires peuvent être atteints avec une prédilection pour les aires cervicales basses, sus claviculaires ou épitrochléennes alors que l'atteinte inguinale est plus rare. Les ganglions sont petits, mobiles, fermes, indolores et faciles à biopsier.

1.2.3 Atteintes oculaires

Elles existent dans environ 20 à 40 % des cas. Il s'agit avant tout d'uvéites antérieures réalisant une irido-cyclite, susceptible, dans sa forme chronique, de se compliquer d'opacifications cristallines et s'accompagnant alors d'une baisse de l'acuité visuelle. L'association uvéite, parotidite, paralysie faciale périphérique et fièvre réalise le classique *syndrome d'Heerfordt*. Les uvéites postérieures par choroïdite ou sarcoïdome sont exceptionnelles mais graves. D'autres atteintes oculaires comme des kératoconjonctivites, des conjonctivites rétropalpébrales ou des chorioretinites sont beaucoup plus rares.

1.2.4. Atteintes neurologiques (environ 3 à 5 % des cas) : l'atteinte des nerfs crâniens est la plus fréquente dominée par la paralysie faciale de type périphérique. Plus exceptionnellement, il peut s'agir d'une atteinte du nerf optique ou de la VIII^e paire.

Les autres atteintes périphériques réalisent un tableau de neuropathie. Les atteintes du système nerveux central peuvent réaliser plusieurs aspects : méningite, généralement à prédominance lymphocytaire avec hyperprotéinorachie, syndrome neuroendocrinien par infiltration hypothalamique réalisant un diabète insipide ou un panhypopituitarisme. Les images observées en TDM ou IRM cérébral sont non spécifiques.

1.2.5. Atteintes cardiaques

Les 3 tuniques du cœur peuvent être concernées mais il s'agit le plus souvent du myocarde. Les manifestations cliniques sont rares (malaise, syncope, tachycardie) et **l'ECG peut être perturbé même chez un patient asymptomatique** : troubles de la conduction à type de bloc intra-ventriculaire ou auriculo-ventriculaire, troubles du rythme ou de la repolarisation. En échocardiographie, il peut exister des anomalies septales ou une dyskinésie. La scintigraphie au thallium ou au MIBI (Méthoxy-isobutyl-isonitrile) met en évidence des défauts à l'état basal, réversibles sous l'effet d'une perfusion de dipirydamole. **D'autres examens d'imagerie peuvent être utiles : IRM cardiaque, Pet-TDM au ¹⁸FDG.** La réalisation de biopsies endomyocardiques n'est pas dénuée de risques et la sensibilité de cet examen est faible.

1.2.6. Atteintes rénales

Il s'agit le plus souvent de complications secondaires aux troubles du métabolisme du calcium : lithiase rénale, néphrocalcinose, pyélonéphrite. L'atteinte rénale spécifique à type de néphrite interstitielle est plus rare mais peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique. Plus exceptionnellement, on peut observer une glomérulopathie avec syndrome néphrotique.

1.2.7. Atteintes hépatospléniques

Elles se manifestent cliniquement par une hépatomégalie (10 % des cas) et/ou une splénomégalie (15 % des cas). Les altérations **du bilan hépatique** sont rares alors que des lésions granulomateuses sont souvent mises en évidence sur les biopsies hépatiques.

1.2.8. Atteintes ostéo-articulaires

Les arthralgies inflammatoires sont souvent présentes et peuvent rentrer dans le cadre du syndrome de Löfgren. L'atteinte osseuse est rare, en général asymptomatique ; les radiographies des extrémités peuvent révéler des kystes ou des géodes.

1.2.9. Autres atteintes

De très nombreux autres organes peuvent être touchés par le processus granulomateux. Atteintes ORL diverses : localisations salivaires à type de parotidite, atteinte nasale ou laryngée. Atteintes musculaires à type de nodules profonds en général asymptomatique mais pouvant aussi être responsables d'une pseudo myopathie touchant les ceintures.

2. Aspects biologiques

2.1. Perturbations immunologiques

Une anergie tuberculique est retrouvée dans 75 % des cas. Elle peut avoir une valeur d'orientation diagnostique intéressante lorsque la notion d'une intradermoréaction antérieurement positive est retrouvée. Dans le sérum, l'hypergammaglobulinémie polyclonale et une lymphopénie modérée prédominant sur les lymphocytes T sont fréquentes.

2.2. Perturbations biochimiques

Une élévation de l'activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en rapport avec une hyperproduction par les cellules du granulome est observée dans environ 60 % des sarcoïdoses. Ce marqueur n'est toutefois pas spécifique de la maladie et peut être élevée au cours d'autres pathologies granulomateuses.

Des perturbations du métabolisme calcique existent dans 15 à 50 % des cas ; **ils sont secondaires à la sécrétion par les macrophages du granulome de 1- α -hydroxylase qui convertit la 25-OH-Vitamine D3 en 1,25-OH-Vitamine D3 ou calcitriol**. Le plus souvent, il s'agit d'une hypercalciurie. Une hypercalcémie est plus rare mais peut être grave et représente une indication formelle à la mise en place d'une corticothérapie.

3. Stratégie diagnostique

Le diagnostic repose sur trois éléments :

- L'existence d'une présentation clinique, radiologique et biologique compatible,
- La mise en évidence de lésions histologiques granulomateuses sans nécrose caséuse,
- L'élimination des autres maladies granulomateuses.

3.1. Diagnostic positif

L'obtention d'une preuve histologique est nécessaire dans tous les cas, sauf lorsqu'il existe un tableau clinique caractéristique d'un syndrome de Löfgren. En effet, ce tableau est quasi-spécifique et évolue dans tous les cas vers la régression rapide et spontanée.

Dans tous les autres cas, le granulome épithélioïde sans nécrose caséuse doit être recherché sur les prélèvements histologiques. Le choix des sites à biopsier est fonction de la présentation clinique :

- Lorsqu'il existe un site pathologique accessible, par exemple localisation cutanée ou ganglionnaire périphérique, les prélèvements seront en priorité effectués à leur niveau.

- Dans les autres cas, l'examen le plus rentable pour la mise en évidence des lésions histologiques est la fibroscopie bronchique avec biopsies bronchiques et éventuellement biopsies transbronchiques. Les biopsies bronchiques doivent être multiples et étagées. La rentabilité des biopsies bronchiques est forte (de l'ordre de 60 %), y compris chez les patients ayant un type 0 ou un type 1 radiographique. La fibroscopie bronchique permet également d'effectuer un lavage broncho-alvéolaire (LBA). Cet examen apporte des éléments supplémentaires en faveur du diagnostic. En effet, il révèle souvent l'existence d'une hypercellularité alvéolaire de type alvéolite lymphocytaire avec prédominance de lymphocytes CD4 (caractérisée par une élévation du rapport CD4/CD8). Bien qu'évocatrices, ces modifications de la cellularité du LBA sont toutefois non spécifiques de la sarcoïdose. Elles sont inconstantes, en particulier dans les formes évoluées où le rapport CD4/CD8 tend à se normaliser. Elles ne permettent donc pas à elles seules de poser le diagnostic.

Les biopsies transbronchiques, plus risquées que les simples biopsies bronchiques (risque d'hémoptysies ou de pneumothorax) seront réalisées dans un deuxième temps en cas de négativité des biopsies bronchiques étagées. Il est logique de les effectuer après repérage des territoires pathologiques parenchymateux par la tomодensitométrie.

D'autres prélèvements histologiques pourront être réalisés en cas de négativité des prélèvements endoscopiques endobronchiques. On donnera la priorité à la médiastinoscopie qui permet d'accéder facilement aux ganglions du médiastin situés en position latéro-trachéale droite. De ce fait, la biopsie pulmonaire à thorax ouvert est rarement nécessaire. La biopsie hépatique est très sensible mais manque de spécificité. En effet, l'existence d'une réaction hépatique granulomateuse permet rarement à elle seule d'affirmer le diagnostic de sarcoïdose.

Enfin lorsqu'un seul organe est atteint et que les prélèvements per endoscopiques bronchiques sont négatifs, il faudra avoir recours à la biopsie directe de l'organe concerné (rein, cœur, voire cerveau).

3.2. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel reste la *tuberculose*, même si, classiquement, l'aspect histologique du nodule est un peu différent (présence de nécrose caséuse centrale). La recherche de mycobactéries doit être systématique à l'examen direct et en culture, au niveau de l'expectoration, des produits d'aspiration bronchique obtenus en fibroscopie et sur les différents prélèvements histologiques.

En cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire, il faudra également éliminer la *pathologie tumorale médiastinale* (lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien, adénopathies métastatiques), ce qui renforce la nécessité d'obtenir une preuve histologique.

Lorsque l'atteinte parenchymateuse est isolée sans adénopathie, on discutera les autres causes de *pneumopathies interstitielles*, lymphangite carcinomateuse, histiocytose X, pneumopathies médicamenteuses, fibrose pulmonaire...

La mise en évidence du granulome ne suffit pas au diagnostic et *il faut éliminer les autres granulomatoses* : infectieuses (mycobactéries, histoplasmoses...), environnementales (béryllose), médicamenteuse ou les granulomes associés à des situations pathologiques (maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, polyarthrite rhumatoïde, déficit immunitaire commun variable par exemple). Des granulomes s'observent aussi au cours des vascularites mais ils ne posent habituellement pas de problèmes diagnostics car la présentation radio-clinique et anatomopathologique est très différente.

4. Diagnostic évolutif

L'évolution spontanée de la sarcoïdose est variable. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une pathologie bénigne de pronostic favorable. Cependant, la possibilité d'une évolution vers la fibrose pulmonaire en cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire, ou des lésions extra thoraciques mettant en jeu soit le pronostic vital soit le pronostic d'organes incite à essayer de définir des critères pronostiques :

4.1. Les critères d'évolution favorable sont :

- L'âge jeune caractérisé par un début de la maladie avant 40 ans,
- Le début aigu dans le cadre d'un syndrome de Löfgren.
- Le type I radiologique avec 80 % de régression spontanée dans les 5 ans contre 30 % pour le type III.

4.2. Les critères défavorables sont :

- Le terrain, la sarcoïdose est plus sévère chez les sujets noirs et chez les sujets âgés
- L'existence de lésions extra thoraciques associée à une sarcoïdose médiastino-pulmonaire
- Les formes chroniques évoluant depuis plus de 2 ans
- Les types III ou IV radiographiques
- L'existence de lésions en verre dépoli à la tomographie ou la présence de lésions fibreuses irréversibles.

On peut différencier deux grands profils évolutifs :

- *L'évolution aiguë (inférieure à 2 ans)*. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une évolution aiguë favorable sans traitement, aboutissant à une résolution spontanée des signes cliniques et radiologiques. Plus exceptionnellement, cette évolution aiguë va être compliquée soit par l'apparition de localisations non respiratoires (par exemple, uvéite ou localisation cardiaque) soit par l'aggravation de l'atteinte médiastino-pulmonaire avec survenue de perturbations fonctionnelles respiratoires sévères indiquant alors la mise en place d'une corticothérapie.

- **L'évolution chronique (supérieure à 2 ans).** La probabilité d'une guérison spontanée est plus rare dans ce cadre. On peut distinguer l'évolution chronique non compliquée caractérisée par la persistance des lésions radiologiques sans modification et sans évolution vers la fibrose pulmonaire et l'évolution chronique compliquée par l'apparition le plus souvent de perturbations respiratoires liées à la constitution de lésions fibreuses irréversibles pouvant aboutir à l'insuffisance respiratoire chronique et au cœur pulmonaire chronique. Cette évolution chronique compliquée peut aussi être liée (plus rarement) à l'apparition de localisations extra respiratoires.

-**La mortalité de la sarcoïdose** est estimée à 5 % environ. Les causes de décès les plus fréquentes sont l'insuffisance respiratoire chronique et le cœur pulmonaire chronique ainsi que les hémoptysies. Les autres causes de décès sont secondaires aux localisations cardiaques, aux hypercalcémies majeures ou aux atteintes du système nerveux central.

5. TRAITEMENT

Il repose avant tout sur l'utilisation de la corticothérapie par voie générale. La corticothérapie permet de stopper la progression de la sarcoïdose et de faire régresser les lésions mais il n'est pas formellement démontré qu'elle permette de guérir la maladie. La décision de mettre en place une corticothérapie systémique, chez ces malades, doit être soigneusement réfléchié puisqu'un très grand nombre de patients évolue spontanément vers la guérison. Dans tous les cas, le rapport bénéfice-risque du traitement doit donc être évalué à la lumière des critères pronostiques.

5.1. Modalités thérapeutiques

La corticothérapie, lorsqu'elle est indiquée, est habituellement prescrite initialement à des doses de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisonne 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 **de 12 mois**. L'arrêt trop rapide de la corticothérapie expose à des rechutes. Chez un petit nombre de patients, la corticothérapie ne pourra jamais être interrompue et l'on recherchera la dose minimale efficace quotidienne. Ce traitement corticoïde au long cours nécessite les précautions hygiéno-diététiques habituelles liées à la corticothérapie. **Néanmoins, la supplémentation vitamino-calcique est à proscrire en raison du risque majeur d'hypercalcémie sévère.**

5.2. Indications thérapeutiques

5.2.1. Décision thérapeutique facile

La corticothérapie est formellement indiquée d'emblée en cas de localisation extra thoracique grave :

- Hypercalcémie,
- Atteinte myocardique,
- Atteinte postérieure de l'œil,
- Atteinte du système nerveux central,
- Sarcoïdose avec altération importante de l'état général,

- Atteinte rénale.

Elle est également indiquée d'emblée en cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire avec **perturbation de l'EFR**.

À l'inverse, il n'y a jamais d'indication d'emblée à la corticothérapie pour les sarcoïdoses médiastino-pulmonaires isolées de type I. Le syndrome de Löfgren guérit spontanément mais peut nécessiter temporairement la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'antalgiques dans un but symptomatique.

5.2.2 Décision thérapeutique difficile

La décision de mettre en place une corticothérapie par voie générale est souvent difficile chez des patients présentant une sarcoïdose médiastino-pulmonaire type II ou III. La décision s'appuiera alors sur deux éléments :

- L'activité de la maladie évaluée par les critères immunologiques et biologiques déjà mentionnés.
- Son évolutivité appréciée par la surveillance clinique, radiologique et surtout fonctionnelle respiratoire du malade (en règle trimestrielle les deux premières années).

5.3-Autres thérapeutiques

L'utilisation d'autres thérapeutiques par voie générale ne se conçoit qu'en cas de sarcoïdose grave, résistante à la corticothérapie ou en cas d'effets secondaires sévères contre indiquant la poursuite de celle ci. **Dans ce cadre, deux immunosuppresseurs sont habituellement proposés. Le méthotrexate est utilisé à visée d'épargne cortisonique en particulier pour les atteintes respiratoires et articulaires. L'hydroxychloroquine est surtout efficace dans les atteintes cutanées.**

Il n'y a pas de preuves suffisantes aujourd'hui pour recommander l'utilisation d'autres immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou le cyclophosphamide. De même, les essais concernant les anti-TNF se sont révélés décevants (efficacité modérée de l'infliximab, inefficacité de l'etanercept) ; pourtant ces molécules semblaient prometteuses compte tenu de la place centrale du TNF dans la physiopathologie de la sarcoïdose.

La corticothérapie locale est utilisée au cours des atteintes oculaires de type uveite antérieure et pour le traitement des atteintes cutanées spécifiques. Par contre la place de la corticothérapie inhalée dans la prise en charge des formes médiastinopulmonaires reste mal précisée. Elle semble avoir un intérêt symptomatique chez les patients ayant une toux gênante, mais il n'est pas formellement démontré qu'elle permette d'éviter le recours à la corticothérapie générale en cas de sarcoïdose évolutive sur le plan parenchymateux pulmonaire.

Enfin certaines formes sans gravité mais très symptomatiques comme les formes articulaires et le syndrome de Löfgren peuvent nécessiter le recours transitoire aux antalgiques ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'HISTOLOGIE DE LA SARCOIDOSE

La lésion élémentaire est le nodule épithélioïde et giganto-cellulaire; c'est un nodule bien délimité, fait de cellules épithélioïdes et géantes comparables aux cellules de Langhans. Sans nécrose caséuse centrale, il est entouré à sa périphérie par une couronne plus ou moins régulière de lymphocytes. Ces lymphocytes sont essentiellement des lymphocytes T de type CD4 dans les granulomes récents. En vieillissant, une sclérose collagène vient entourer les différents follicules, le nombre de lymphocytes diminue et la proportion de lymphocytes CD8 augmente. Il existe parfois dans le cytoplasme des cellules géantes, des inclusions à type de corps astéroïdes ou de corps lamellaires. La coloration de Ziehl est négative. Ce granulome n'est pas spécifique de la sarcoïdose, on peut aussi l'observer dans un grand nombre d'autres affections : tuberculose, béryllose, lèpre, mycose, réaction à corps étrangers ou au voisinage d'un cancer ou d'un lymphome (réactions sarcoïd-like). Dans la sarcoïdose, il tire son originalité de ses localisations viscérales électives et de sa diffusion.

L'EFR DE LA SARCOIDOSE

- Pas d'intérêt diagnostique,
- Élément clé de la décision thérapeutique initiale ou secondaire pour les formes médiastino-pulmonaires,
- Élément essentiel dans la surveillance des sarcoïdoses médiastino-pulmonaires,
- Anomalies variables selon les types (constantes pour le type IV),
- Principales anomalies possibles :
 - *Diminution précoce du transfert du CO
 - *Syndrome restrictif le plus souvent modéré
 - *Trouble ventilatoire obstructif objectivable sur la boucle débit volume

PATHOGENIE ET IMMUNO-PATHOLOGIE DE LA SARCOÏDOSE

L'étiologie de la sarcoïdose est inconnue. Le rôle de l'environnement est suggéré par les études épidémiologiques qui montrent une association entre sarcoïdose et exposition à des particules inorganiques ou aux insecticides. L'agent initiateur pourrait être infectieux ; les mycobactéries sont depuis longtemps suspectées tandis que les propionibactéries sont incriminées depuis peu. Des facteurs génétiques sont également impliqués : HLA de classe II, gène BTNL2 (codant pour une protéine de costimulation des lymphocytes T) par exemple.

La sarcoïdose est le résultat d'une réponse immunitaire incontrôlée ; ce n'est pas une maladie auto-immune. L'interaction entre lymphocytes T CD4 et cellules présentatrices d'antigène est l'élément central de la pathogénie de la sarcoïdose. Les lymphocytes T CD4 activés vont se différencier en lymphocytes Th1, sécréteurs d'interleukine 2 et d'interféron γ . Ces cytokines amplifient la réponse cellulaire en recrutant les lymphocytes et les macrophages, lesquels se différencient en cellules épithélioïdes. L'activation des macrophages participe secondairement à la fibrogénèse par la sécrétion de différentes chémokines comme l'IGF-1 et le TNF-alpha. L'hypergammaglobulinémie polyclonale sérique est liée au passage sanguin des immunoglobulines produites par les lymphocytes B sur les sites atteints par la maladie en réponse aux lymphocytes T activés sur place.

Alors que localement, une réaction immunologique et inflammatoire intense est observée, une anergie se développe en périphérie, manifestée par exemple par l'anergie tuberculique. L'expansion des lymphocytes T régulateurs au cours de la sarcoïdose pourrait expliquer ce « paradoxe immunologique ».

Points forts à comprendre

- La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse diffuse d'étiologie indéterminée.
- Elle se caractérise par son polymorphisme clinique lié à des atteintes polyviscérales, au premier rang desquelles sont les localisations médiastino-pulmonaires.
- L'unité de la maladie est liée à la présence dans les organes atteints de la lésion histologique élémentaire : le granulome sarcoïdosique.
- L'évolution de la sarcoïdose est dans la grande majorité des cas favorable. Néanmoins des complications graves liées à certaines localisations viscérales (œil, cœur, système nerveux central) ou à l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique du fait de la constitution d'une fibrose pulmonaire sont possibles et justifient donc une surveillance régulière des malades atteints, même si initialement il n'existe pas de critère de mise en place d'une corticothérapie.

Points forts à retenir

- Le diagnostic de sarcoïdose repose sur la conjonction de signes cliniques et radiologiques évocateurs et sur la mise en évidence dans au moins un des organes atteints de lésions histologiques granulomateuses épithélioïdes.
- L'obtention d'une preuve histologique est toujours nécessaire à l'exception du syndrome de Löfgren qui réalise une entité radio-clinique particulière.
- Lorsqu'il n'existe pas de site périphérique aisément biopsiable, l'atteinte histologique doit être en priorité recherchée sur les biopsies bronchiques étagées multiples obtenues sous fibroscopie bronchique.
- Le traitement repose sur la corticothérapie mais son indication d'emblée n'est pas systématique car la majorité des patients évoluent favorablement spontanément.
- Les patients non traités doivent toujours bénéficier d'un suivi régulier afin de dépister précocément une évolution péjorative.
- Dans les formes médiastino-pulmonaires, l'indication de la corticothérapie repose avant tout sur les données de l'exploration fonctionnelle et sur leur évolution au cours du suivi.
- Lorsque la corticothérapie est indiquée, elle sera prescrite pour une durée prolongée (en général 12 mois). La décroissance sera lente et modulée par la surveillance clinique, radiologique et fonctionnelle respiratoire.



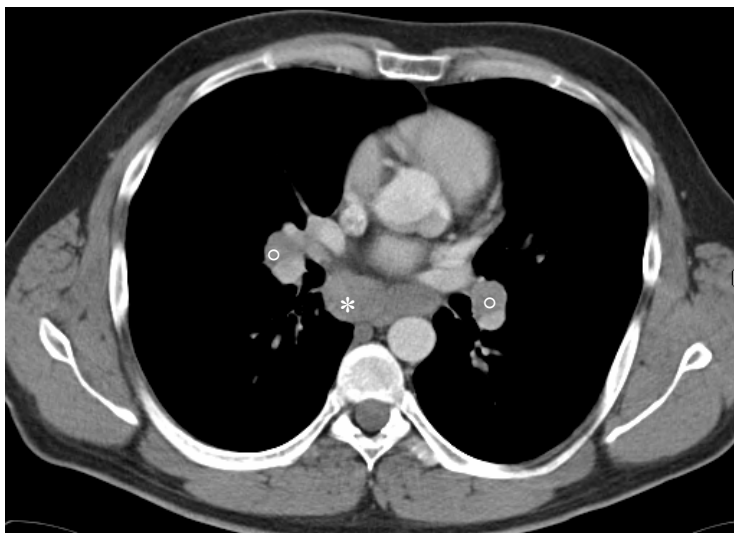
RT 1 : sarcoïdose de type I : adénopathies hilaires bilatérales sans anomalies parenchymateuses



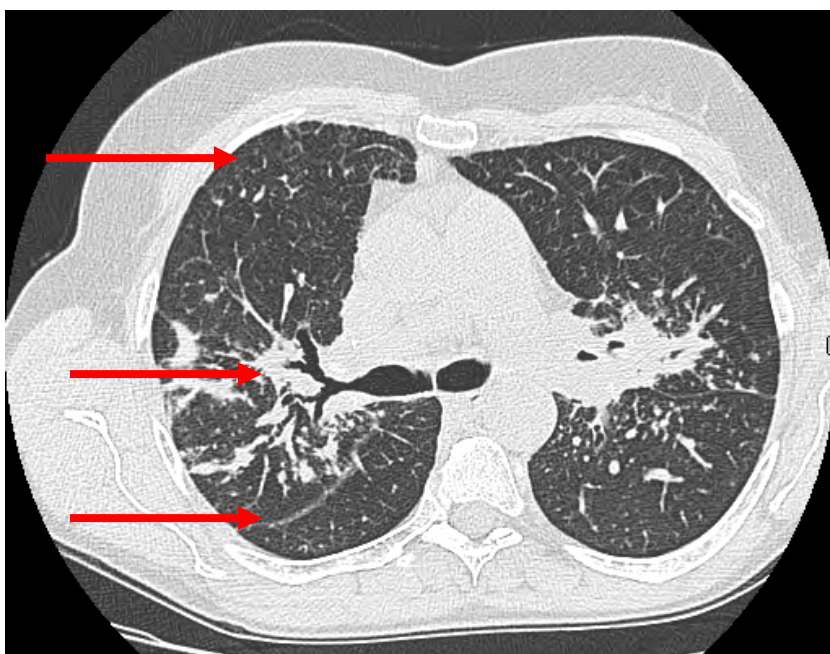
RT 2 : sarcoïdose de type II : adénopathies médiastinales et multiples micronodules qui prédominent habituellement à droite et dans les régions supérieures et moyennes.



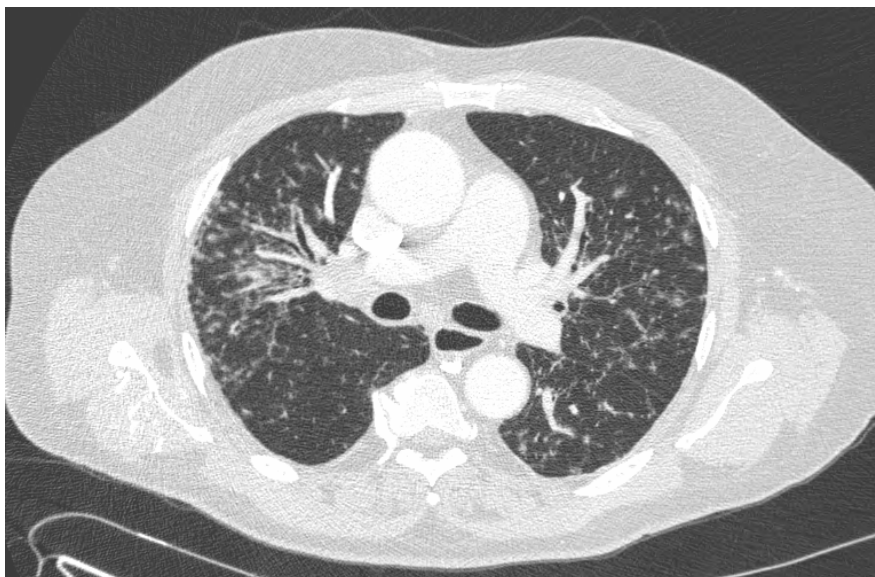
RT 3 : sarcoïdose de type IV : lésions fibrosantes dans les régions moyennes et supérieures, typiquement du hile vers la périphérie



*Coupe TDM 1 : adénopathie sous-carénaire * et hilare bilatérale °*



Coupe TDM 2 : épaissement péri-broncho vasculaire, scissure perlée, micronodules de topographie péri-lymphatique, épaissement nodulaire des septas inter-lobulaires



Coupe TDM 3 : micronodules de limites floues, à prédominance supérieure et à droite, de distribution lymphatique (région sous-pleurale, septas interlobulaires, gaines péri-bronchovasculaire).