

Faculté de médecine  
de Tlemcen

CHU TLEMEN

*Démarche diagnostique et prise en charge de la  
sarcoïdose pulmonaire*

---

Les internes en pneumologie  
2014/2015

**Groupe :**

- Koudache abdellah
- Embarek Mohammed ElAmine

**Encadreur : Dr. khalouf**

**Professeur responsable :**

**Pr. Ziane**

**Année universitaire : 2014/2015**

*Chef de service de pneumologie : professeur ZIANE*

# Remerciements

**A notre encadreur  
Dr Khalouf  
Maitre assistante en pneumologie**

*Nous tenons à vous remercier de nous avoir accordé beaucoup de votre temps précieux pour diriger ce travail avec rigueur et perspicacité et de votre disponibilité, sans lesquelles ce travail n'aurait pu être accompli. Veuillez percevoir, cher maitre, à travers ce travail le témoignage de notre gratitude de notre sincère respect et de notre reconnaissance.*

**A notre chef de service  
Pr. Ziane**

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.*

## **Préface**

**La sarcoïdose est une affection multisystémique d'étiologie indéterminée caractérisée par la présence de granulomes épithélioïdes non caséux.**

**Ses manifestations cliniques sont protéiformes et l'absence de test diagnostique spécifique peut rendre le diagnostic difficile.**

**La cause de cette affection est toujours inconnue, mais les diverses manifestations de cette maladie donnent des arguments à l'hypothèse prévalente que l'étiologie de la sarcoïdose est multifactorielle.**

**Des progrès récents, en particulier en immunologie et en biologie moléculaire, ont fait avancer notre compréhension de la pathogenèse de la sarcoïdose et ont amélioré notre capacité de diagnostiquer et de traiter cette affection complexe.**



## Sommaire :

➤ <b>1. Introduction.....</b>	<b>01</b>
-Historique.....	01
I- Définition.....	02
II- Physiopathologie.....	02
III- Anatomopathologie.....	04
IV- Etiologie .....	05
V- Manifestation clinique et paraclinique.....	06
VI- Stratégie diagnostique :   1.Diagnostic positif.....	12
2. Diagnostic différentiel.....	18
VII- Traitement.....	19
VIII - Evolution et pronostic.....	21
➤ <b>2. Patients et méthodes.....</b>	<b>23</b>
➤ <b>3. Résultats.....</b>	<b>23</b>
➤ <b>4. Discussion et Analyse.....</b>	<b>25</b>
➤ <b>5. Conclusion .....</b>	<b>29</b>
❖ Bibliographie.....	30

## Résumé :

Le but de cette étude était de préciser la démarche diagnostique, et la prise en charge thérapeutique, devant une suspicion de sarcoïdose pulmonaire, à travers une étude descriptive des patients atteints de sarcoïdose dans le service de pneumologie du centre hospitalo-universitaire de TLEMCEM des années 2012,2013 et 2014.

L'étude est composée de deux parties :

La première partie est théorique dans laquelle on passe sur l'historique de la maladie avec un rappel physiopathologique, anatomopathologique, diagnostic et thérapeutique.

La deuxième partie est pratique ; elle concerne les cas de sarcoïdose pulmonaire du service de pneumologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

## 1. Introduction :

La sarcoïdose, encore appelée maladie de **Besnier-Boeck-Schumann**, est une affection granulomateuse systémique caractérisée sur le plan histopathologique par la formation de granulomes tuberculoïdes non caséux au niveau des organes atteints.

Son expression clinique est variée : souvent latente, résumée à une atteinte radiologique médiastino-pulmonaire, elle peut entraîner des localisations multi viscérales sévères.

Le diagnostic de sarcoïdose nécessite la conjonction d'éléments cliniques, biologiques et radiologiques associée à la mise en évidence de granulomes épithélioïdes histologiques.

L'évolution est variable tant en durée qu'en sévérité. Le plus souvent, elle est brève, inférieure à deux ans. Elle peut se prolonger sur plusieurs années, voire des décennies. Plus de la moitié des cas évoluent spontanément vers la guérison sans complication.

### ➤ Historique :

La sarcoïdose est une maladie bien connue, en particulier des dermatologues, depuis la fin du 19<sup>ème</sup> siècle.

La première description de la maladie fut réalisée par un chirurgien dermatologue anglais, **Jonathan Hutchinson** (1828-1913).

La sarcoïdose, encore appelée maladie de **Besnier-Boeck-Schumann** doit en réalité son nom à trois dermatologues:

1. **Ernest Henri BESNIER** (1831-1909), médecin français connu pour son enseignement de la dermatologie. Il décrit en 1889 des lésions cutanées symétriques, au niveau des extrémités : le lupus pernio, première étape de la description de la sarcoïdose.
2. **Caesar Peter Mollet BüECK**(1845-1917), dermatologue norvégien. Il mentionna en 1899 des lésions histologiques de la peau, qu'il appela des « sarcoïdes bénins de la peau », terme conservé par la suite. Il fût le premier à émettre le soupçon d'une maladie systémique.
3. **Jürgen Nielsen SCHAUMANN** (1879-1953), dermatologue suédois. Il réalisa un remarquable travail de synthèse, à propos des lésions cutanées,

ganglionnaires, osseuses et viscérales. Ceci lui permit de confirmer, en 1924, la découverte de Boeck : il s'agit d'une maladie multi-systémique. Il lui donna le nom de lymphogranulomatose bénigne, pour la distinguer du lymphome de Hodgkin.

A la suite de ces découvertes, **PAUTRIER** et **LAUGIER**, deux médecins français, proposent le terme de maladie de **Besnier-Boeck-Schaumann**. Enfin, le suédois Sven **Halvar LOFGREN** (1910-1978) décrivit en 1953 la forme aiguë, qui associait la triade érythème noueux - arthrite - adénopathie ganglionnaire bi-hilaire. Il donna bien sûr son nom au syndrome de Løfgren, caractéristique de la maladie.

## I. Définition :

La sarcoïdose, moins connue sous le nom de maladie de Besnier-Boeck-Schauman (maladie de BBS), est une granulomatose multi-systémique de cause inconnue, secondaire à une réponse immunitaire exagérée.

Elle se caractérise par un polymorphisme clinique, lié à des atteintes polyviscérales, au premier rang desquelles se trouvent les localisations médiastino-pulmonaires. Cependant, l'unité de la maladie est liée à la présence, dans les organes atteints, d'une lésion histologique élémentaire: le nodule sarcoïdosique.

Ce granulome sarcoïdosique peut infiltrer tous les tissus, tous les organes; toucher les hommes et les femmes, les sujets jeunes ou âgés et ce, quelque soit le pays ou le continent.

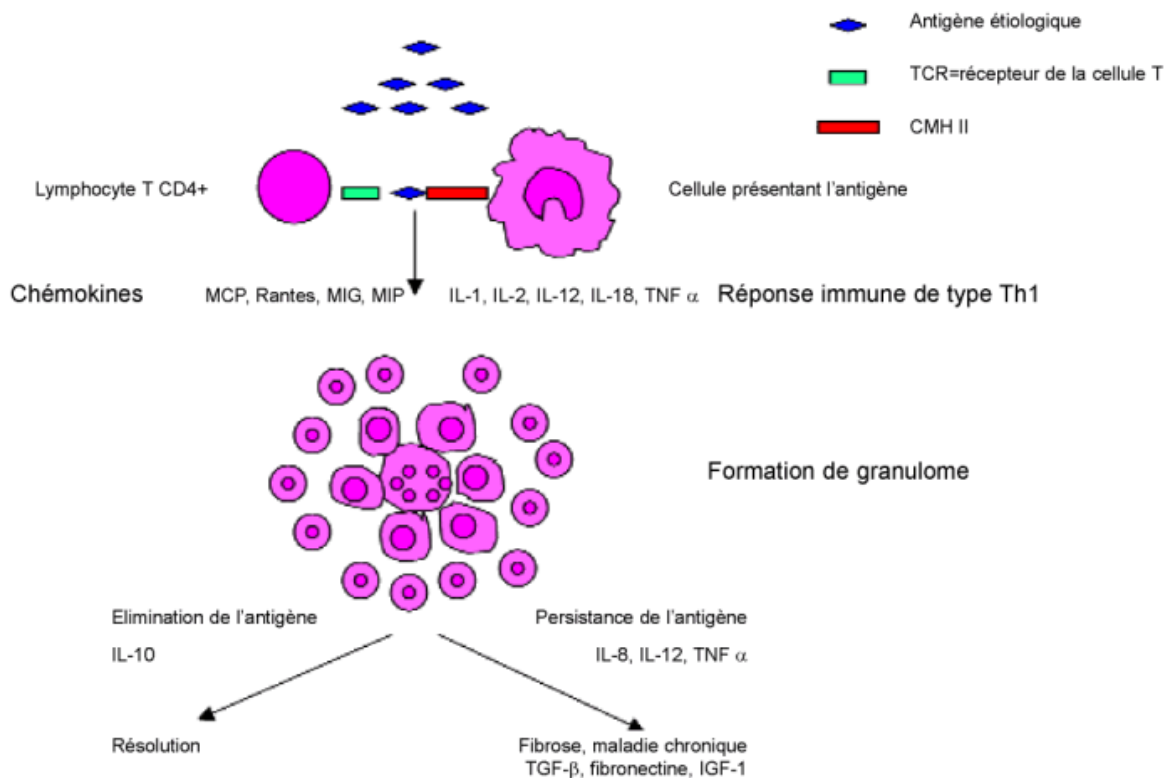
## II. Physiopathologie :

Les mécanismes immunologiques et physiopathologiques responsables sont mieux connus.

La chronologie de l'inflammation sarcoïdosique a été particulièrement étudiée au niveau du poumon : 3 phases individualisées:

- Alvéolite lymphocytaire.
- Phase granulomateuse.
- La fibrose.

Mais l'origine de cet afflux cellulaire au niveau du site sarcoïdosique et le stimulus des cellules sont inconnus (antigènes exogènes, Ag infectieux, auto antigènes ?).



**Figure 1.** Modèle hypothétique de l'immunopathogenèse de la sarcoïdose  
 Adapté et modifié d'après Moller DR. Sarcoidosis. In: Rich ed. Clinical Immunology, 85:1-85.12.

### Physiopathologie de la sarcoïdose

#### 1. *L'alvéolite lymphocytaire:*

- Afflux au niveau de l'alvéole et de l'interstitium pulmonaire de lymphocytes T et de macrophages.
- Augmentation de la cellularité totale et élévation du pourcentage des lymphocytes T (retrouvés au LBA) ; T CD4+++
- Lymphocytes T CD4 activés sécrètent IL2 + facteur chimiotactique des monocytes MCP-1.
- Activation des macrophages avec sécrétion de monokines en particulier IL1( facteur activant les lymphocytes) et facteurs de croissance des fibroblastes.
- Afflux de cellules immunocompétentes au niveau des sites sarcoïdosiés au dépens de la périphérie :
  - ⊗ Lymphopénie au niveau du sang circulant
  - ⊗ Diminution des lymphocytes T
  - ⊗ Diminution du rapport CD4/CD8
- Diminution de l'immunité cellulaire expliquant la négativité des tests cutanés d'hypersensibilité retardée IDR.



## **2. La phase granulomateuse:**

- Le granulome sarcoïdique sécrète l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Son élévation = argument diagnostique et critère d'activité de la maladie

- Siège d'une hydroxylation en 1 de la vitamine D avec production de 1, 25 hydroxycalciférol=> Hypercalciurie et hypercalcémie+++.

## **3. La fibrose:**

- Cette phase est facultative

-S'observe dans les cas d'évolution défavorable

# **III. Anatomopathologie :**

## **1. Le Granulome sarcoïdien**

- La présence de lésions granulomateuses typiques.

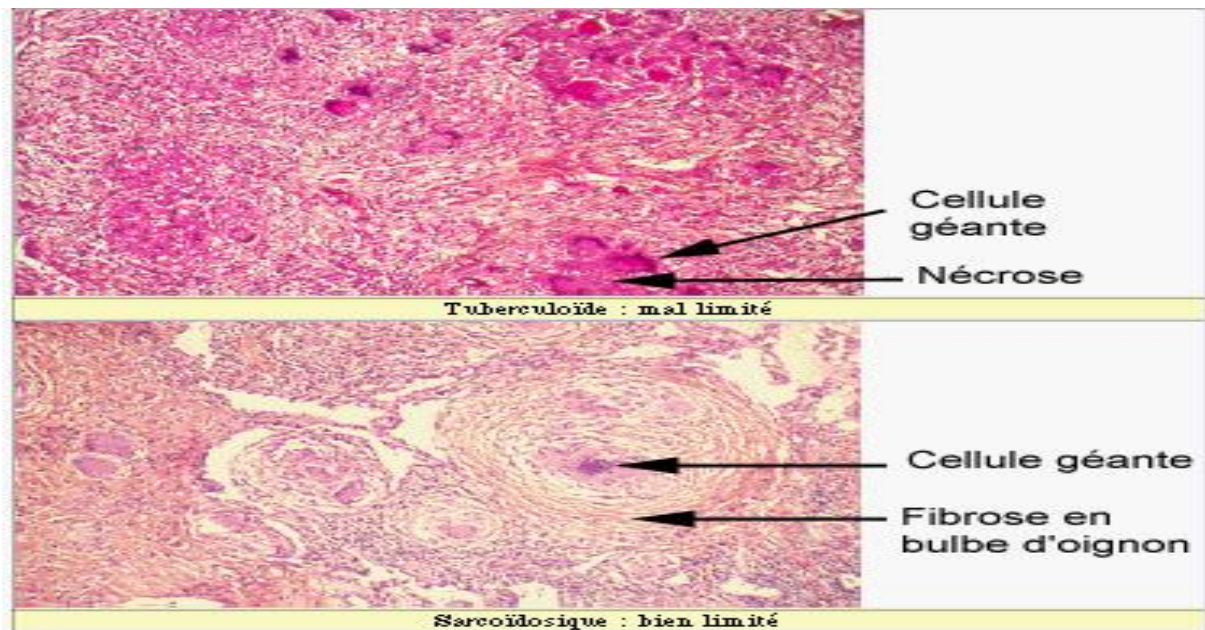
- Un granulome non nécrosant à cellules géantes et épithélioïdes.

- Ont une forme sphérique avec une nette délimitation, constamment de nature fibrinoïde.

- Le follicule central est constitué de l'association de macrophages activés (cellules épithélioïdes) et de cellules géantes. Il est partiellement séparé de la zone périphérique par une couronne de fibroblastes.

- La zone périphérique est composée d'un tissu conjonctif lâche, riche en fibres de collagène, et infiltré par des monocytes, des macrophages, des lymphocytes T CD8+ organisés en couronne et des lymphocytes B regroupés en amas.

- Les nodules parenchymateux constitués de l'amas de granulomes peuvent avoir une évolution cavitaire lieu d'une possible greffe aspergillaire. Dans le poumon, le granulome sarcoïdien a une répartition lymphatique le long des axes bronchovasculaires, de la plèvre et des cloisons septales. Par extension il peut entraîner une atteinte des parois vasculaires veineuses et artérielles et une sténose endoluminale.



Le granulome sarcoïdien et le granulome tuberculoïde

## 2. Les Cellules épithélioïdes

Les cellules épithélioïdes sont de grande taille. En microscopie optique elles sont à contours flous, ont un noyau ovalaire encoché à chromatine peu dense. En microscopie électronique.

Elles émettent des expansions cytoplasmiques nombreuses interdigitées avec celles des cellules voisines favorisant leur regroupement et leur immobilisation.

Elles possèdent des organites intracellulaires typiques de cellules sécrétrices.

## IV. Etiologie

### 1. Génétique

Une prédisposition génétique existe dans la sarcoïdose. L'étude de formes familiales est en faveur d'une transmission complexe, polygénique, récessive de pénétrance variable.

Il existe un risque majoré de développer une sarcoïdose en cas d'antécédent familial.

- Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)
- Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
- Autres gènes : Le gène du  $TNF\alpha$ ...

### 2. Agents environnementaux

-L'implication de facteurs environnementaux est évoquée en raison de l'observation de foyers de la maladie et d'épidémies saisonnières.

-Des foyers géographiques ont été observés notamment au Japon, et sur l'île de Man.

-Des foyers professionnels très localisés ont été décrits aux Etats-Unis chez des professionnels de santé, chez des exploitants agricoles, chez des pompiers.

## V. Manifestations cliniques et paracliniques

La sarcoïdose est une pathologie à expression clinique très variable, dépendant de la localisation des granulomes.

### A/Manifestations cliniques :

#### 1) Circonstances de découverte

Dans un tiers des cas la maladie est découverte fortuitement devant des anomalies radiographiques thoraciques. Dans deux tiers des cas les patients sont symptomatiques. Les circonstances de découverte sont variables : signes respiratoires (toux dyspnée, douleurs thoraciques, manifestations asthmatiformes), localisations extra respiratoires spécifiques (Ophtalmologiques, cutanées, ganglionnaires, hépatospléniques...), érythème noueux (7% des cas), signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes), hypercalcémie (5% des cas), lésions granulomateuses découvertes lors d'une biopsie.

atteinte pulmonaire : 88 %	atteinte du système nerveux : 7 %
atteinte cutanée : 24 %	atteinte cardiaque : 7 %
atteinte oculaire : 17 %	hypercalcémie : 4 %
atteinte muqueuse : 13 %	atteinte parotidienne : 3 %
hépatosplénomégalie : 9 %	érythème noueux : 3 %
splénomégalie : 9 %	atteinte osseuse : 3 %
atteinte articulaire : 7 %	atteinte des glandes lacrymales : 2 %
adénopathie périphérique : 7 %	atteinte musculaire : < 1 %

**Tableau des manifestations cliniques**

N.B : Manifestations respiratoires sont les plus fréquentes et concernent 90% des patients.

## 2) Clinique

Les signes fonctionnels associent toux, dyspnée, douleurs thoraciques dans 30 à 50% des cas. L'examen clinique est souvent normal. Des râles crépitant des bases existent chez 10% des patients ayant une infiltration radiographique. Des râles sibilants et un freinage expiratoire existent dans 5% des cas. Il n'y a pas d'hippocratisme digital.

**Tableau 2.** Examens recommandés pour l'évaluation initiale d'un patient avec une sarcoïdose

- FSC, VS
- Dosage tests hépatiques et créatinine
- Dosage calcium
- Radiographie du thorax
- ECG
- Test de Mantoux
- Fonctions pulmonaires
- Examen ophtalmologique (afin d'exclure une uvéite subclinique)
- Dosage enzyme de conversion de l'angiotensine

### **B/Manifestations paracliniques :**

#### **1-Radiologiques :**

##### **a. Radiographie thoracique**

Elle constitue l'élément principal du diagnostic, du pronostic et du suivi évolutif.

##### **➤ Forme typique**





Des adénopathies ou une atteinte pulmonaire sont présents dans 90% des cas. Les adénopathies sont hilaires et médiastinales, bilatérales, symétriques, satellites de l'axe trachéo-bronchique, volumineuses, non compressives. L'atteinte parenchymateuse est nodulaire ou réticulo-nodulaire bilatérale et symétrique, prédominant dans les régions supérieure et moyenne du poumon. La fibrose pulmonaire associe rétraction des lobes supérieurs avec ascension des hiles, opacités linéaires rétractiles, aspect de masse pseudotumorale, lésions emphysémateuses parfois colonisées par un aspergillome.

## ➤ Formes atypiques

La présentation peut être atypique dans 25%. L'atteinte ganglionnaire ou pulmonaire peut être unilatérale, des cavitations, bronchectasies, atélectasies peuvent exister. Il peut être observé des opacités alvéolaires multifocales en plages à contours flous, des opacités nodulaires nettement limitées, des images en verre dépoli. Une atteinte pleurale ou un pneumothorax sont exceptionnels.

## ➤ Classification

La classification radiographique de la sarcoïdose définit cinq stades de grande valeur pronostique

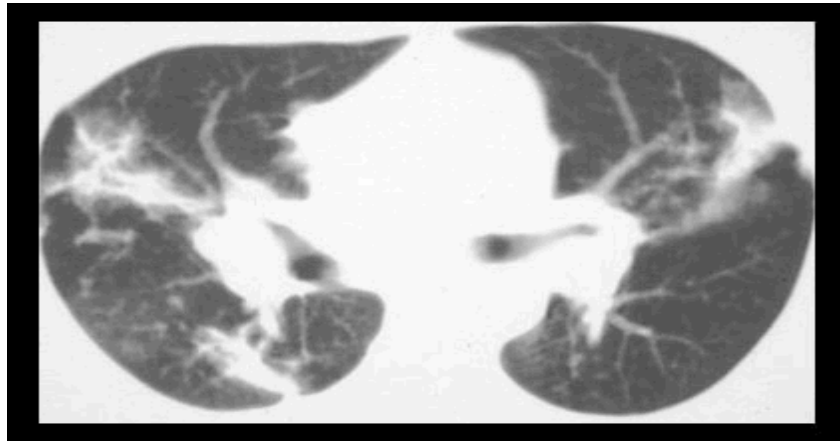
Stade 1 adp hilare(s)	Stade 2 adp hilare(s) + atteinte parenchymateuse	Stade 3 atteinte parenchymateuse sans adp	Stade 4 signes de fibrose
			
Résolution spontanée 80%	Résolution spontanée 60%	Résolution spontanée 20%	Irréversible

-STADES DE LA SARCOÏDOSE-

## b. Tomodensitométrie haute résolution

### ▪ Aspect des lésions :

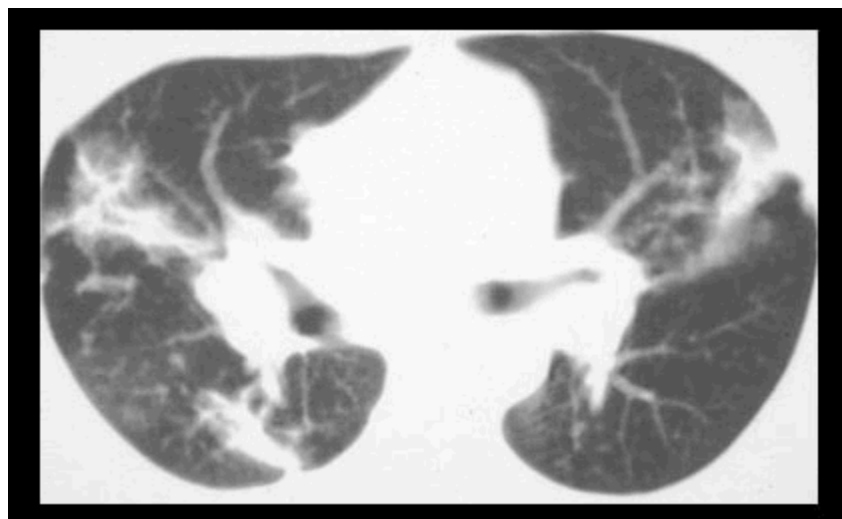
Les lésions typiques sont des micronodules (<5mm) diffus à contours irréguliers de distribution lymphatique (prédominant dans les zones péribroncho vasculaires, sous-pleurales et le long des septapérilobulaires). Un épaissement péribroncho-vasculaire non nodulaire, proximal et distal est fréquent. Il traduit une densification anormale des parois bronchiques et de l'interstitiel péribroncho-vasculaire. Des images de condensation alvéolaire ou de verre dépoli sont plus rares. Les anomalies ont une prédominance supérieure et postérieure. La fibrose pulmonaire a trois aspect principaux : distorsion bronchique proximale (50% des cas), bandes hilopériphériques (25% des cas), cavités en rayon de miel (25% des cas).



**Scanner thoracique : Sarcôidose pulmonaire au stade de Fibrose.**



**-Scanner thoracique-**



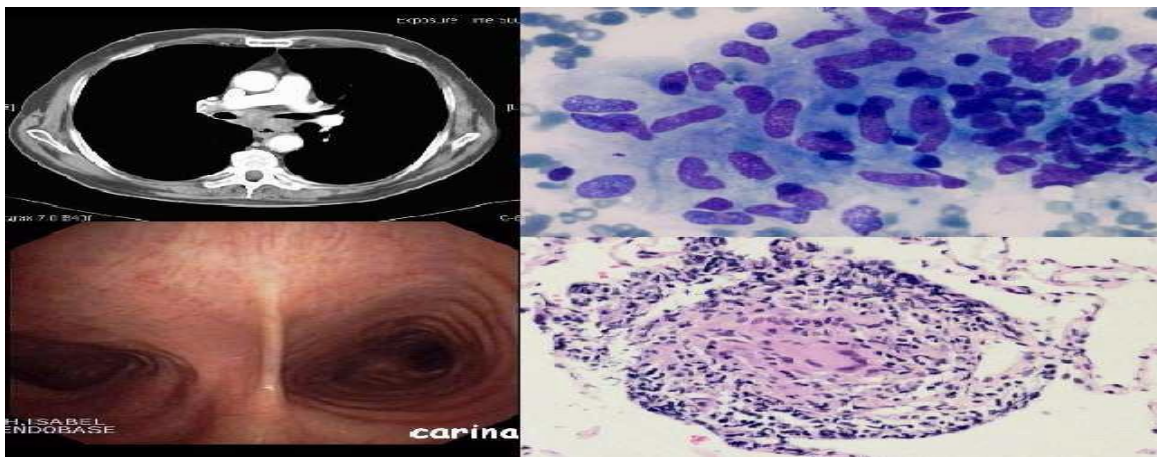
**Sarcôidose : Fibrose pulmonaire**

### c. Scintigraphie au Gallium

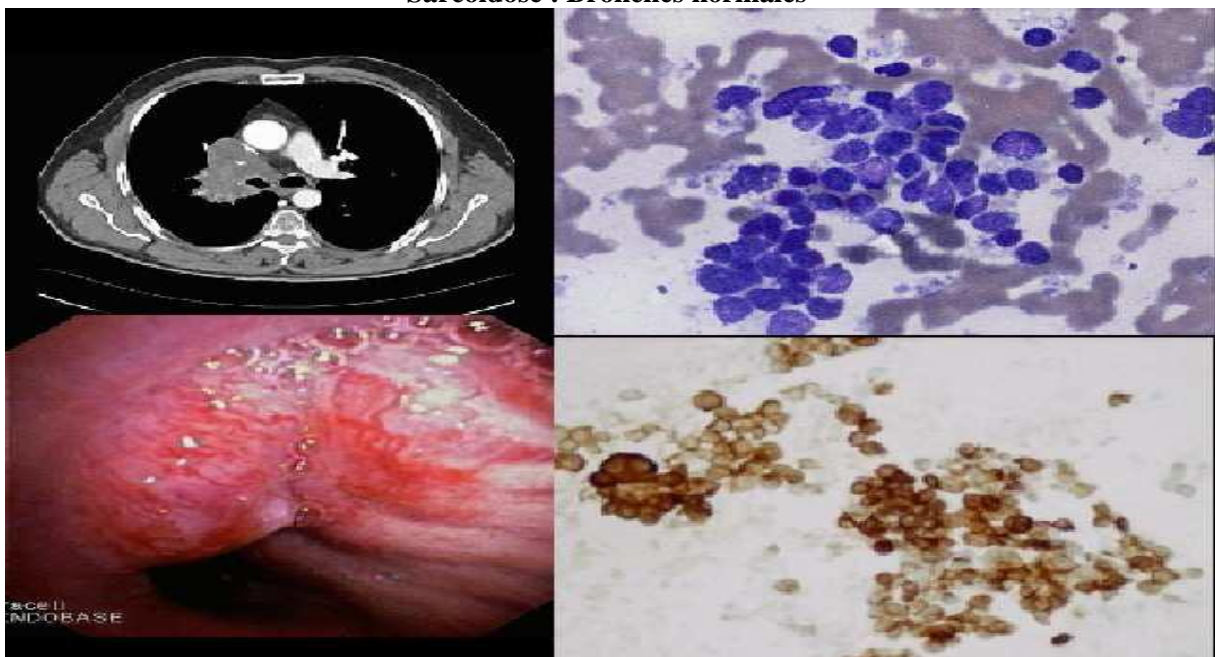
Elle repose sur les capacités phagocytaires accrues des cellules monocytaires qui incorporent plus facilement le gallium 67. Une hyperfixation pulmonaire s'observe au cas d'infiltration pulmonaire par des granulomes. Elle est un bon reflet de l'alvéolite sarcoïdienne. Elle est plus sensible que la tomodensitométrie pour évaluer l'activité de la maladie au stade IV.

### d. Endoscopie et lavage broncho-alvéolaire

L'endoscopie permet de réaliser des biopsies bronchiques et transbronchiques révélant des lésions granulomateuses dans 60 à 80% des cas. Le lavage bronchoalvéolaire montre une alvéolite avec hypercellularité modérée (<500000 éléments /ml) constituée de macrophages et de lymphocytes T. Les lymphocytes T sont majoritairement de type CD4+ avec un rapport CD4+/CD8+ supérieur à 3,5.



Sarcoïdose : Bronches normales

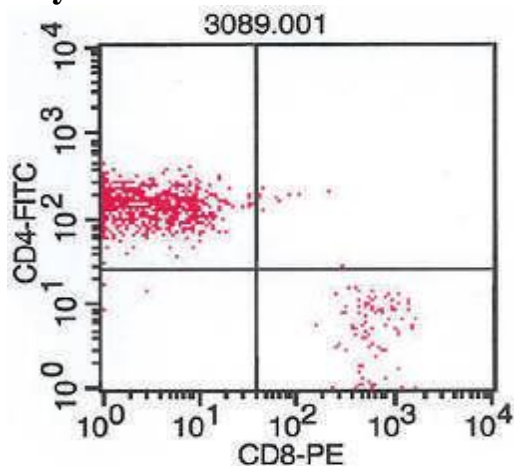


Cancer Bronchique : Noter la compression bronchique

### e. Explorations fonctionnelles respiratoires :

Les anomalies observées sont celles des pneumopathies interstitielles diffuses. La capacité vitale est diminuée traduisant une baisse des volumes pulmonaires. Les troubles de diffusion se caractérisent par une diminution de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (DLCO) et par des anomalies de l'hématose à l'effort. Un tiers des patients au stade 0 ou I radiographique a des anomalies de la DLCO. Il n'y a pas de corrélation stricte entre le stade radiographique et la gravité des troubles fonctionnels respiratoires avec de fréquentes variations individuelles. Un trouble ventilatoire obstructif est possible. Plusieurs mécanismes sont en cause : atteinte bronchique granulomateuse diffuse, distorsion bronchique par fibrose proximale, compression ganglionnaire, pathologie associée. La fibrose peut s'accompagner d'une insuffisance respiratoire restrictive. Ces explorations sont utiles pour le traitement et le suivi.

### f. Cytométrie de Flow :



File: 3089.001

Sample ID: CD4, CD8, CD3

Patient ID [REDACTED]

Acquisition Date: 29-Mar-12

Gate: G3

Quad	Events	% Gated	% Total
UL	8395	89.19	47.64
UR	85	0.90	0.48
LL	38	0.40	0.22
LR	895	9.51	5.08

Scatter-plot (flowcytométrie) des lymphocytes T CD4/CD8.

Cette figure montre la répartition des lymphocytes T par flowcytométrie. Chaque point (dot) correspond à 1 cellule. Avant l'examen, les cellules ont été marquées par un colorant fluorescent (FITC pour les cellules CD4 positives, PE pour les cellules CD8 positives). Dans le quadrant inférieur droit figurent les lymphocytes T CD8, dans le quadrant supérieur gauche les lymphocytes T CD4. La proportion élevée de lymphocytes T CD4 se voit au premier coup d'œil.

## 2-Manifestations biologiques

### a. Métabolisme phosphocalcique

Il est anormal dans 30 à 60% des cas avec hypercalciurie et plus rarement hypercalcémie.

Il résulte d'une sécrétion inappropriée de calcitriol secondaire à l'hydroxylation de la vitamine D par les macrophages des granulomes sarcoïdiques.



### **b. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)**

La concentration sérique de l'ECA est augmentée dans 60% des cas par production au niveau des cellules épithélioïdes. L'ECA reflète l'importance de la granulomatose et suit l'évolution de la maladie. Il est utile au diagnostic et au suivi. L'élévation de l'ECA n'est pas spécifique de la sarcoïdose et peut se voir dans d'autres pathologies (autres granulomatoses, pneumopathies interstitielles diffuses, lymphomes...). Une élévation franche (plus de deux fois la normale) et évocatrice.

### **c. Autres anomalies biologiques**

- Une anergie tuberculique.
- Une lymphopénie CD4+ sans majoration du risque d'infection opportuniste.
- Une hypergamma-globulinémie polyclonale, une augmentation de la  $\beta$ 2-microglobuline, du récepteur soluble de l'interleukine 2, le l'interféron  $\gamma$ , du lysozyme.
- La présence d'auto-anticorps (facteurs rhumatoïdes, antinucléaires, anti-cytoplasme des neutrophiles, antiphospholipides), la présence de complexes immuns circulants.
- La VS et la CRP sont souvent normales en dehors des formes très évolutives.
- Une anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immune sont très rares.
- La biologie hépatique peut montrer une cholestase ou une discrète élévation des transaminases. La fonction rénale est souvent normale.

## **VI. Stratégie diagnostic :**

### **❖ Éléments d'orientation:**

- NFS: le plus souvent normal, parfois lymphopénie
- VS: peut être accélérée surtout dans les f. aiguës
- Hypergamma polyclonale
- Hypercalciurie +/- hypercalcémie
- Phosphorémie normale
- Élévation de l'ECA
- Anergie tuberculique
- LBA: hypercellularité; avec % lymphocytes supérieur à 15 % ; CD4/CD8 augmenté

❖ **Éléments de certitude:** Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire

✓ Comporte :

- Un amas de cellules épithélioïdes
  - Des cellules géantes ou de type cellules de langhans (noyau en fer à cheval)
  - De nombreux lymphocytes en périphérie du granulome
  - Une réaction fibroblastique en couronne avec fibrose plus ou moins importante
- ✓ Absence de nécrose caséuse
- ✓ Pas d'agent pathogène (BK, Parasites)

🚦 **N.B/Siège de la biopsie :**

-Le moins agressif possible pour la meilleure rentabilité

-Les lésions superficielles spécifiques (100%) de sensibilité : \*Sarcoïdes cutanés

\*ADP superficielles

-En l'absence de lésions superficielles : \*Biopsies bronchiques: sensibilité 60%

\*Biopsies transbronchiques

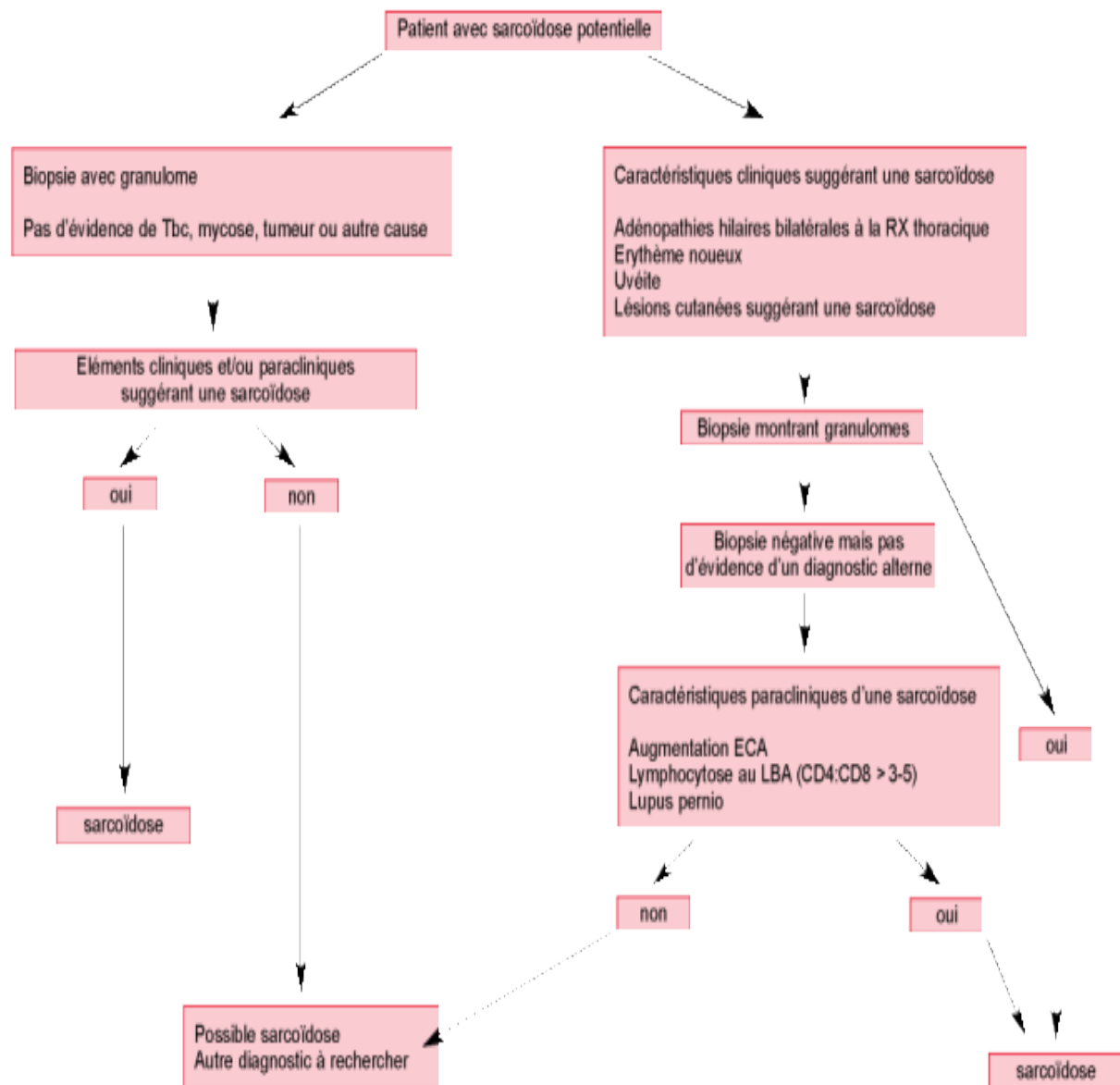
-En cas de négativité on peut réaliser : \*Une BGSA: 30% sensibilité

\*Une biopsie hépatique

\*Une médiastinoscopie (si ADP médiastinales droites ou pré trachéales en TDM)

\*La biopsie pulmonaire chirurgicale par vidéo-chirurgie percutanée discutée dans les formes atypiques.

## Approche chez un patient suspect de sarcoïdose :



**Figure 2.** Approche d'un patient suspect de sarcoïdose

Tiré et adapté de Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet 2003;361:1111-8.

### Localisations extra-respiratoires :

Localisation	Fréquence	Examens utiles	Complications possibles
<b>Pulmonaire :</b> Adénopathies Atteinte parenchymateuse	90%	Rx, Endoscopie bronchique (LBA, biospsie), EFR, TDM, scintigraphie gallium, TEP	Cavitation, aspergillome, hémoptysie, fibrose, TVO, IRC, HTAP
<b>Cutanée :</b> <b>Lésions spécifiques :</b> sarcoïdes, nodules sous cutanés, lésions en plaques, lupus pernio <b>Lésions non spécifiques :</b> EN, hippocratisme digital	15 à 35%	Biopsie cutanée	Atteinte osseuse destructrice sous jacente pour le lupus pernio
<b>Ophthalmologique :</b> Uvéite, kératite, conjonctivite, sclérite, atteinte orbitaire, voies optiques	25 à 75%	Acuité visuelle, champ visuel, fond oeil, lampe à fente, trois miroirs, biopsie lésion superficielle	Baisse acuité visuelle, cataracte, glaucome, néovascularisation, synéchies, oedème maculaire
<b>Rhumatologique :</b> Articulations (arthralgies, arthrites, ténosynovites) Osseuse (dactylite) Musculaire (myalgies, amyotrophie, contractures)	10 à 35% 0,2% 50% (biopsies)	FR, ponction articulaire, Rx, scintigraphie osseuse, IRM Rx Biologie, scintigraphie gallium, Biopsie	Atteinte destructrice dans les formes chroniques Fractures pathologiques Tableau polymyositique
<b>Hépatique, ganglionnaire, splénique :</b> Granulomatose, adénopathies profondes, splénomégalie	40 à 70% (biopsies)	Biologie, Echographie, TDM, IRM, Biopsie	Cholestase, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose, hypertension portale, hypersplénisme
<b>Neurologique :</b> Méninges, SNC, SNP	<10%	PL (dosage ECA et immunoélectrophorèse), TDM, IRM	Hydrocéphalie, épilepsie, troubles neuroendocriniens, AVC hémorragies...
<b>Cardiaque :</b> Infiltration de la paroi, valvulopathie, Anévrisme	<20%	ECG, Echographie, scintigraphie, biopsies, IRM, électrophysiologie	Troubles rythme et conduction, mort subite, insuffisance cardiaque, péricardite
<b>Rénale :</b> Granulomatose tubulointerstitielle, néphrocalcinose	1 à 3%	Biologie, biopsie	Insuffisance rénale chronique, lithiase rénale
<b>ORL :</b> Rhinosinus, parotide, larynx	1 à 3%	Rx, TDM, Biopsie	Destruction ostéocartilagineuse, dyspnée laryngée

## ✓ Quelques manifestations cliniques :



Copyright 2005 by Elsevier Science



Copyright 2005 by Elsevier Science



## Formes cliniques particulières

### 1. Formes symptomatiques

-Le syndrome de Löfgren est une forme aiguë de sarcoïdose. Il associe arthrites ou arthralgies, érythème noueux et adénopathies hilaires médiastinales. Une fièvre associée est possible (38% des patients) ainsi qu'une uvéite antérieure aiguë (1,6% des patients). Les articulations touchées sont par fréquence décroissante : chevilles, genoux, poignets, coudes, métacarpo- et métatarso-phalangiennes, épaules et hanches. Le tableau est celui de polyarthrites symétriques migratrices.

-Le syndrome de Mikulicz associe hypertrophie des glandes lacrymales, sous-mandibulaires, sublinguales et parotidiennes.

- Le syndrome d'Heerfordt associe uvéite, parotidite et fièvre. Une atteinte d'un nerf crânien peut y être associée notamment paralysie faciale.

### 2. Formes histopathologiques

La granulomatose nécrosante sarcoïdosique est une forme histopathologique particulière caractérisée par la confluence de nombreux granules tuberculoïdes, une vascularite granulomateuse et la présence de lésions de nécrose extensive.

### **3. Formes selon le terrain**

#### **3.a) Sarcoïdose de l'enfant**

La sarcoïdose est rare chez l'enfant. Avant 4 ans les manifestations extra-respiratoires dominant et l'atteinte médiastino-pulmonaire est rare. Chez le grand enfant le tableau est proche de l'adulte. Chez l'adolescent, le tableau associe dans 80% des cas néphrite interstitielle granulomateuse aiguë et uvéite.

#### **3.b) Sarcoïdose et personnes âgées**

La sarcoïdose est rare après 65 ans. Son expression clinique et radiologique est alors souvent atypique et sévère.

#### **3.c) Sarcoïdose et grossesse**

La sarcoïdose n'est pas plus fréquente au cours de la grossesse.

#### **3.d) Sarcoïdose médicamenteuse**

Certains médicaments sont susceptibles d'induire le développement d'une sarcoïdose : l'interféron  $\alpha$  seul ou associé à la ribavirine . Quelques cas ont été décrits après mammoplastie, injection de toxine botulique ou chimiothérapie de lymphome. Plus récemment, les sarcoïdoses induites par les anti-TNF $\alpha$  ont été signalées.

### **4 .Formes atypiques**

Les cas publiés dans la littérature sont très variés dans leurs circonstances de découverte, leur expression clinique, leur terrain de survenue. Les atypies concernent les signes pulmonaires, extra-pulmonaires, les signes généraux, la biologie, l'histopathologie. L'ensemble des présentations atypiques concerne 20% des cas.

## **Diagnostic différentiel :**

### **1. Manifestations rhumatologiques :**

- RIC débutant
- Connectivites
- Tuberculose ; spondylodiscite
- Hyperparathyroïdie

### **2. Devant ADP intra-thoraciques :**

- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkinien (ADP plus hautes, latéro-trachéales droites et gauches, élargissant le médiastin en cheminée)
- La tuberculose surtout les formes de primo-infection récente
- Les métastases en l'absence de cancer primitif connu
- La silicose en cas d'adénopathies calcifiées

### **3. Devant une pneumopathie infiltrative diffuse :**

- Pneumoconioses
- Pneumopathies d'hypersensibilité

### **4. Devant une lésion granulomateuse :**

- Sur biopsie bronchique : La tuberculose bronchique
- Sur biopsies parenchymateuse :
- Infections : BK, mycobactéries atypiques, mycoses, parasitoses
- Autres : pneumopathies d'hypersensibilité, granulomatose de Wegener, voisinage d'une tumeur

## VII. Traitement :

- Le but du traitement est la suppression de l'inflammation sur la base de l'hypothèse que l'inflammation chronique se termine par un status de fibrose.
- Les corticostéroïdes sont utilisés comme immunosuppresseurs en première intention. Les autres immunosuppresseurs s'utilisent pour économiser les stéroïdes ou obtenir un effet additionnel.
- En raison de l'évolution spontanée variable de la sarcoïdose et des effets indésirables potentiels des substances utilisées, l'indication au traitement doit être consciencieusement posée. Elle est donnée si :
  - le patient est symptomatique,
  - la sarcoïdose a une manifestation perturbant très nettement ou menaçant la fonction d'organes ou
  - elle entraîne une amputation inacceptable de la qualité de vie, par ex. en cas d'atteinte ophtalmologique.

### A/ Moyens thérapeutiques :

1. AINS:
  - Formes aiguës++; Sd Löfgren
  - Précaution si atteinte rénale
2. Corticothérapie par voie générale:
  - Traitement de référence
  - Dose d'attaque est de 0,5 mg/kg/j
  - Posologie d'attaque pdt 6 sem à 3mois
  - Parfois à 2 mg/kg/j en cas d'évolution grave d'emblée
  - Diminution progressive dès qu'il n'existe plus de sx d'évolutivité j'à dose d'entretien minimale efficace.
  - Le sevrage sera tenté progressivement
  - Corticoïdes d'action brève : prédnisone ou prédnisolone
  - Avec surveillance des complications de la corticothérapie au long cours.
3. APS:
  - 2<sup>ème</sup> thérapeutique reconnue comme efficace
  - Efficaces surtout en cas d'atteinte cutanée et d'hypercalcémie
  - Toxicité oculaire
4. Immunosuppresseurs:
  - o Méthotrexate, 10-25 mg/semaine
    - Toxicité rénale, hépatique. Surveillance +++
    - CI de toute procréation pendant la durée du ttt
    - Efficacité retardée
    - Ttt d'épargne des CT
    - Azathioprine, 2mg/Kg/J
  - o Ciclosporine,



## 5. Abstention thérapeutique:

Cas le plus fréquent, sous réserve d'une surveillance régulière tous les 3 à 6 mois par la clinique, et la radiographie, et un bilan complet tous les 6 à 12 mois avec :

- Rx thorax
- EFR
- ECG
- Ex ophtalmologique
- Bilan biologique avec calciurie 24h et ECA

## B/ Indications

-L'abstention thérapeutique est le cas le plus fréquent sous réserve d'une surveillance régulière

-Manifestations fonctionnelles respiratoires invalidantes avec dégradation progressive des EFR= corticothérapie

-L'hypercalcémie est également une indication à la corticothérapie

-Atteintes viscérales : indication formelle à la corticothérapie parfois à forte dose et en urgence avec parfois utilisation d'un immunosuppresseur:

- Uvéite post
- Atteinte rénale
- Atteinte neurologique ou cardiaque symptomatique
- Atteinte rhino sinusienne sévère
- Atteinte laryngée
- Anémie et thrombopénie auto-immune
- Atteinte du SNC et hypothalamo-hypophysaire

## VIII. Évolution et pronostic

-Évolution spontanément favorable dans la plupart des cas après une période d'évolution variable

-En pratique le Pc ne peut être établi que par la surveillance clinique, radiologique et fonctionnelle respiratoire

-Évolution vers la fibrose dans 5 à 8 % des cas

-Le pronostic est d'autant favorable que la sarcoïdose survient chez un sujet jeune, avec début aigu (Löfgren); et qu'il existe peu de perturbations fonctionnelles respiratoires

### Causes de mortalité:

✓ Causes communes:

- Insuffisance respiratoire
- Coeur pulmonaire
- Hémoptysie massive (aspergillome)

✓ Causes rares :

- Localisation cardiaque
- Localisation du SNC
- Insuffisance hépatique
- Hémorragie digestive par hypertension portale ou par thrombopénie
- Hypercalcémie grave

Critères Pic défavorable	Critères Pic favorable
Majeurs : Début après 40ans Chronicité Type III et IV RX Syndrome obstructif Localisations extra-respiratoires graves	Majeurs : Erythème noueux Début récent Type 1 asymptomatique
Mineurs : Origine africaine noire Dissémination Progression rapide Atcd familial de sarcoïdose grave	Mineurs : Atcd familial de sarcoïdose favorable

# **PARTIE PRATIQUE**

## 2. Patients et méthodes :

### ➤ Le matériel ;

- Nous vous proposons une étude rétrospective portant sur 11 patients sarcoïdose admis dans notre service pour durant la période entre janvier 2012 et décembre 2014
- L'enquête a été réalisée par 02 internes au service de pneumologie CHU Tlemcen

### ➤ Objectif :

L'objectif était de décrire le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de sarcoïdose au CHU de Tlemcen afin de savoir si elle était en accord avec les recommandations des sociétés savantes.

- Cette étude porte essentiellement sur la fréquence de la maladie en fonction de l'âge, sexe, et les types ainsi que les comorbidités .

## 3. Les résultats :

- L'obtention des résultats a nécessité plusieurs relances.
- On a trouvé 11 cas avec des dossiers presque inexploitable et moins concluent.
- Parmi les 11 réponses, 08 étaient des femmes (72.7%) et 03 étaient des hommes (27.3%)

-Les malades décédées :  $02/11=18.18\%$

-L'âge moyen des malades est de  $675/11= 61.3$ ans

### ➤ Tableau N 1: âges et sarcoïdose:

Age	Nbr	%
30-40	1	9.09
40-50	1	9.09
50-60	0	0
60-70	8	72.72
70-80	1	9.09

### ➤ Tableau N 2: sexes et sarcoïdose :

Sexe	Homme	Femme
Nbr	3	8

➤ **Tableau N3 : types et sarcoïdose :**

Type	Nbr	%
0	0	0
1	1	9.09
2	1	9.09
3	6	54.54
4	3	27.27

➤ **Tableau N 4: sarcoïdose et motif de consultation**

**Découverte fortuite :** 2/11=18.18%

**Dyspnée et/ou toux :** 6/11=54.54%

**Syndrome grippal :** 1/11=9.09%

**Signe d'appel extra-pulmonaire (signe oculaire) :** 2/11=18.18%

➤ **Tableau N5 : comorbidite :**

**Sans facteur :** 3/11= 27.27%

**HTA :** 4/11=36.36%

**Uvéite bilatérale :** 1/11=9.09%

**Rhumatisme :** 1/11=9.09%

**Adénome de prostate :** 1/11=9.09%

**Dyslipidémie :** 1/11=9.09%

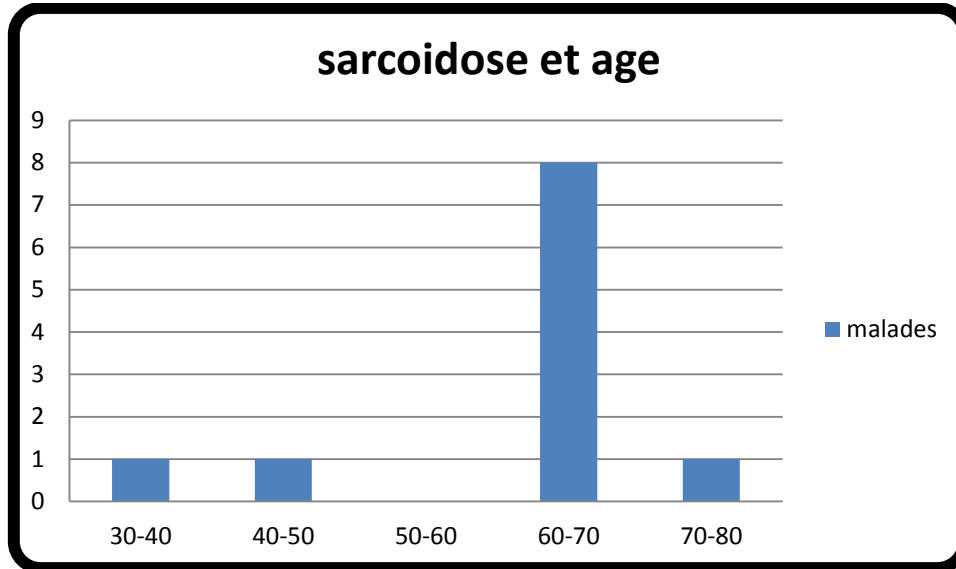
**Diabète :** 1/11=9.09%

➤ **Tableau N6 : sarcoïdose et perturbation de la formule**

FNS	FNS normal	Hyperleucocytose avec lymphopénie	Hyperleucocytose sans lymphopénie
NBR	4	6	1
%	36.36	54.54	9.09

#### 4. Discussion :

#### Tableau N01 :



**Graph N1 :** répartition des malades en fonction de l'âge

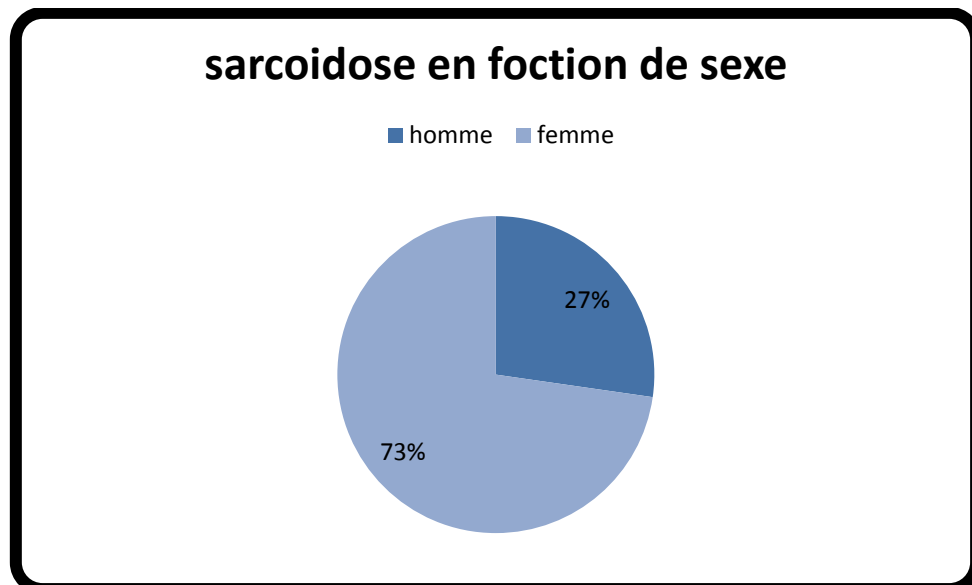
-La prévalence chez les personnes de plus de 50 ans est 81.81% de la population, soit 9 malades face au 02 malades moins de 40 ans, soit 18.18%.

- Plus précisément, il faut distinguer dans cette fourchette large les différents âges :

Les malades entre 50 et 60 ans représentent la minorité (très faible prévalence).

Par contre les malades entre 60 et 70 représentent la majorité (72.72%) soit 08 malades. et ce qui concerne les autres classes sont presque égaux (9.09%) soit 1 malades pour chaque.

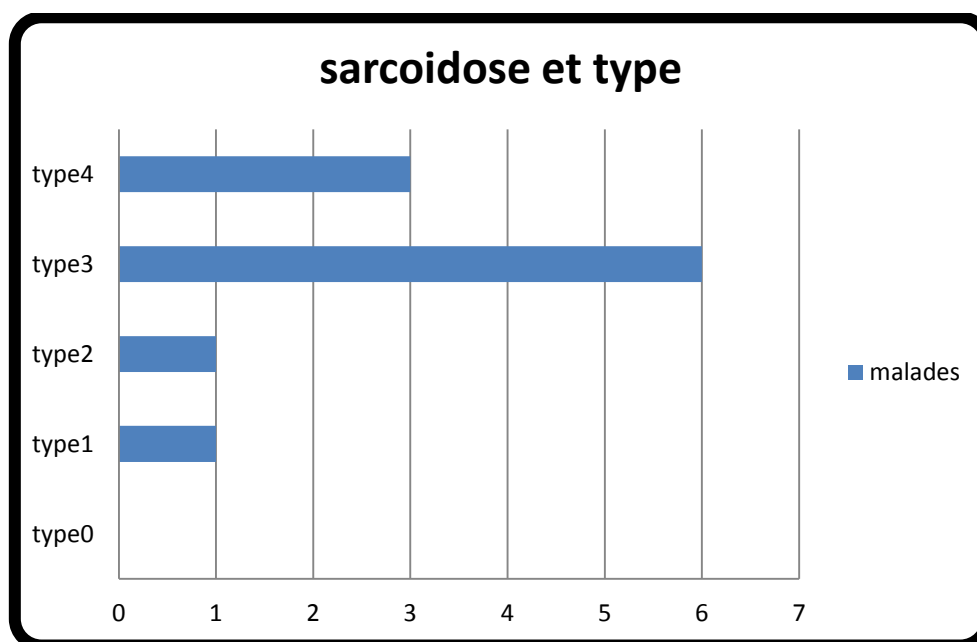
**Tableau N2 :**



**Graph N2 :** répartition des malades en fonction de sexe

- Il faut souligner qu'en termes de sex-ratio de maladie de Besnier-Boeck-Schaumann la prédominance féminine avec une prévalence de 08 malades soit 72.72% face au 03 hommes ou 27.27%.

**Tableau N3 :**



**Graph N3 :** sarcoidose et type

Les types de la sarcoïdose de la population de patients inclus selon la radiologie sont :

- absence de type 0 : Image thoracique normale.
- type I : Adénopathies intrathoraciques isolées, non compressives : 9.09% soit 01 patient.
- type II : Image infiltrative diffuse avec adénopathies intrathoraciques : 9.09% soit 01 patient.
- type III : Image infiltrative diffuse sans fibrose : 54.54% soit 06 patients.
- type IV : Lésions irréversibles fibroemphysémateuses : 27.27% soit 03 patients.

La plus part des malades sarcoïdosiq ue sont de type III avec une prévalence de 06 soit 54.54% puis 27.27% pour le type IV soit 03 malades puis type I et II avec une prévalence égale 01 soit 9.09% et en dernier lieu absence de type 0.

#### **Tableau N4 : sarcoïdose et motif de consultation**

Les principaux symptômes étaient les suivants : 54.54% des patients se plaignaient d'une dyspnée et/ou toux, 18% des signes extra-pulmonaires, 9.09% syndrome grippale, 18% découverte fortuite.

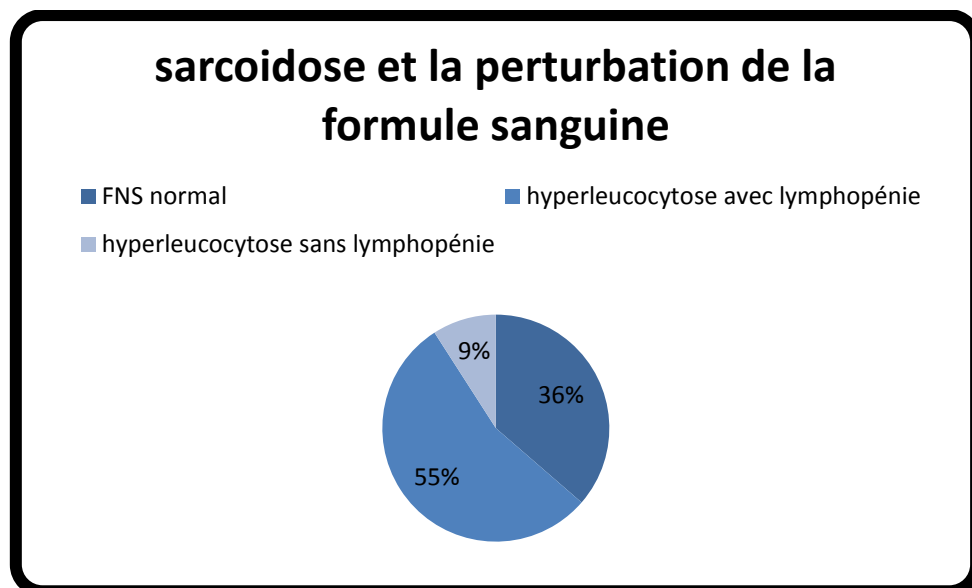


### Tableau N5 : comorbidité

La présence fréquente de comorbidités associées à la sarcoïdose a été confirmée, elle est de l'ordre de 73% dominé par l'hypertension artérielle 36%. Uvéite bilatérale et rhumatisme était associé a la sarcoïdose dans 9.1% des cas, il y'avait 9.1% des patient diabétique ,9.1% avec un adénome de prostate ,9% de malade obèses, et 3.8% dyslipédimique.

La présence de double comorbidité été retrouvé chez 45 patients soit 57% (essentiellement HTA+diabète), la mortalité était de l'ordre de 18% chez des patients ayant une sarcoïdose type 4 avec au moins une comorbidité

### TableauN6 :



**Graphe N6** : la sarcoïdose et la perturbation de formule sanguine

Les malades avec FNS normal étaient de l'ordre 4 soit 36% par rapport au autre malades avec FNS anormale soit 7 (64%).

Les FNS pathologique sont devisés par deux :

- Hyperleucocytose sans lymphopénie avec prévalence de 1 malade (9.1%).
- Hyperleucocytose avec lymphopénie avec prévalence de 6 malades (54.5%).

## 5. Conclusion :

La sarcoïdose se présente comme une affection ubiquitaire, touchant principalement les individus ayant entre 20 et 40 ans. De nombreux agents peuvent induire la formation de granulomes sarcoïdiques, mais aucune cause ne peut être définie comme responsable de la maladie de façon incontestable. Une sarcoïdose ne peut apparaître que si coexistent une susceptibilité génétique et une exposition à des facteurs environnementaux.

Près de 2/3 des patients guérissent spontanément sans séquelle. Si un traitement s'avère nécessaire, il sera d'autant plus efficace qu'il sera introduit précocement. Le diagnostic devient donc une étape primordiale.

Cependant, les symptômes potentiels de la sarcoïdose sont très divers et, pour la plupart, non spécifiques de cette atteinte. Cette absence de spécificité en fait une maladie difficile à détecter, et de ce fait très certainement sous diagnostiquée.

En effet, il est possible de constater que chacune des manifestations est soignée en tant que telle et non pas en tant qu'élément d'un ensemble de symptômes. Il est parfois difficile et surprenant d'établir un lien, par exemple, entre une tachycardie et une uvéite, surtout si celles-ci sont diagnostiquées à plusieurs années l'une de l'autre.

Les mesures récentes prises par le Ministère de la Santé, incitant les patients à consulter leur médecin référent avant un quelconque spécialiste, semblent judicieuses dans le cadre de cette pathologie. En effet, le médecin référent peut ainsi créer un véritable « dossier patient » et faire le lien entre plusieurs événements qui pourraient être pris en charge de façon individuelle en l'absence d'un tel système.

Les années à venir seront d'une grande utilité, tant pour tenter de définir une étiologie plus précise de l'affection et donc une éventuelle prévention, que pour approfondir les recherches sur les anti-TNF $\alpha$ , qui engendrent de grands espoirs pour le traitement des formes sévères ou résistantes à la corticothérapie, ou encore afin de réaliser une épargne en corticoïdes.

## Référence bibliographique :

- Baughman R. P., Strohofer S. A., Buchsbaum J., Lower E. E. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. J Lab Clin Med. 1990;115:36-42
- Wilson A. G., de Vries N., Pociot F., di Giovine F. S., van der Putte L. B., Duff G. W. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. J Exp Med. 1993;177:557-60
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:736-55.
- Milman N., Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis. 1990;7:50-7.
- Baughman R. P., Lower E. E., du Bois R. M. Sarcoidosis. Lancet. 2003;361:1111-8.
- THESE Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE Présentée et soutenue publiquement Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale Par François REDON
- [http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)
- <http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>