



# Les aspects évolutifs de la sarcoïdose médiastino- pulmonaire au sein du service de pneumologie CHU

Hassan II Fès

MÉMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Btissame ES-SABBAHI

Née le 03 Mars 1991

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PNEUMO-PHTISIOLOGIE

Sous la direction du Professeur AMARA BOUCHRA

Pr. BOUCHRA AMARA  
Chargée de Cours  
Pneumologie

Session Juin 2022

Pr. M.C. BEWELLOUN  
Chargé de Cours  
Généraliste  
M.C. BEWELLOUN

# PLAN

I. DEFINITIONS ET GENERALITES .....	10
II. EPIDEMIOLOGIE .....	11
III. Etiologies .....	12
A. Génétique .....	12
1. Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) .....	12
2. Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).....	12
3. Autres gènes .....	13
B. Agents environnementaux .....	13
1. Toxiques environnementaux .....	13
2. Antigènes microbiens .....	14
3. Le tabac .....	15
4. Le rôle de l'oxyde d'azote .....	15
5. Facteurs socioéconomiques .....	15
IV. Physiopathologie .....	16
A. Stimulation initiale .....	16
B. Réponse immunitaire :.....	17
1. Implication des cellules de l'immunité innée .....	17
2. Implication des cellules de l'immunité adaptative.....	18
C. Evolution des granulomes .....	20
V. EXPRESSION DE LA MALADIE .....	25
A. Circonstances du diagnostic .....	25
B. Manifestations respiratoires .....	25
1. Manifestations cliniques .....	25
2. Radiographie du thorax .....	25
3. Tomodensitométrie du thorax : .....	29

4. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) .....	34
5. Endoscopie bronchique .....	35
6. Médiastinoscopie.....	37
7. TEP-scanner au 18-FDG .....	37
C. Manifestations extra-respiratoires.....	37
1. Atteinte oculaire .....	38
2. Atteinte cutanée .....	38
3. Atteinte neurologique .....	40
4. Atteinte cardiaque .....	40
5. Atteinte ganglionnaire périphérique (environ 30 % des cas) .....	42
6. Atteinte ORL.....	42
7. Atteinte hépato-splénique .....	42
8. Atteinte rénale .....	43
9. Signes généraux.....	43
10. Manifestations biologiques en dehors des anomalies liées à une atteinte d'organe .....	44
VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE .....	45
VII. Diagnostics différentiels .....	46
A. Autres granulomatoses.....	46
B. Atteinte médiastinale .....	48
C. Atteinte pulmonaire .....	48
D. Atteintes extra thoraciques.....	49
VIII. TRAITEMENT .....	50
A. Principes du traitement : .....	50
B. LES CORTICOSTÉROÏDES SYSTÉMIQUES.....	53

1. Indications .....	53
2. Mécanisme d'action: .....	54
3. Effets indésirables .....	55
4. Contre-indications .....	57
C. LES ANTIMÉTABOLITES [.....	57
1. Le méthotrexate .....	58
2. L'azathioprine : .....	59
3. Le mycophénolate mofétil (MMF).....	61
D. LES ANTI-TNF.....	62
1. L'infliximab (Remicade) : .....	62
2. L'adalimumab (Humira) et le golimumab (Simponi) .....	63
E. AUTRES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES.....	63
1. Les antifibrotiques,.....	63
2. Corticostéroïdes inhalés .....	63
3. Antipaludéens de synthèse : .....	64
4. Autres .....	64
F. INDICATIONS.....	65
G. Modalités du suivi .....	69
IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	70
A. Facteurs qui déterminent le pronostic de la sarcoïdose .....	70
1. Âge, sexe et origine ethnique .....	70
2. Facteurs génétiques .....	70
3. Les phénotypes cliniques :.....	71
4. Le stade radiologique .....	72
5. Atteintes extra-thoraciques.....	74

B. Formes pulmonaires sévères : .....	75
1. La fibrose pulmonaire.....	75
2. L’HTP .....	75
3. Les infections aspergillaires.....	76
4. Le Trouble ventilatoire obstructif .....	76
PARTIE PRATIQUE.....	77
I. Objectif :.....	78
II. Matériel et méthodes :.....	78
III. Critères d’inclusion et d’exclusion.....	78
IV. Méthodologie.....	79
Discussion :.....	93
Bibliographie : .....	97

## Liste des abréviations

- **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité
- **HLA** : human leukocyte antigen
- **ECA** : enzyme de conversion de l'angiotensine
- **IL** : interleukine
- **TGF** : Facteur de croissance transformant
- **TNF** : tumor necrosis factor
- **PCR** : polymerase chain reaction
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **NO** : Oxyde nitrique
- **CD** : cellule dendritique
- **MA** : macrophage alvéolaire
- **CPA** : cellule présentatrice d'antigène
- **Th** : T helper
- **INF** : interféron
- **TCR** : T cell receptor
- **Treg** : lymphocytes T régulateurs
- **LBA** : Lavage broncho alvéolaire
- **Ig** : Immunoglobuline
- **TLR** : toll like receptor
- **PID** : pneumopathie interstitielle diffuse
- **PINS** : pneumopathie interstitielle non spécifique
- **EFR** : Exploration respiratoire fonctionnelle
- **DLCO** : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
- **CO** : Monoxyde de carbone

- **CVF** : Capacité vitale forcée
- **TVO** : Trouble ventilatoire obstructif
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **LBA** : Lavage bronchoalvéolaire
- **TEP scanner** : tomographie à émission de positons
- **18 FDG** : Tomographie par émission de positrons au 18F fluorodésoxyglucose
- **Orl** : Oto-rhino-laryngologie
- **ECG** : Electrocardiogramme
- **1-25 (OH)2 D3** : 1-25-dihydroxyvitamine D
- **CAM** : cell adhesion molecule
- **CRP** : protéine C réactive
- **IRM** : imagerie par résonance magnétique
- **ADP** : Adénopathies
- **AINS** : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
- **ANTCD** : Antécédents
- **BGSA** : Biopsie des glandes salivaires accessoires
- **CPT** : Capacité pulmonaire totale
- **DDB** : Dilatation des branches
- **ETT** : Echographie transthoracique
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **HTP** : Hypertension portale
- **LT** : Lymphocytes T
- **SNC** : Système nerveux central
- **CSS** : corticostéroïdes systémiques
- **ACTH** : hormone adénocorticotrope

- **MTX** : méthotrexate
- **6-MP** : 6-mercaptopurine
- **TGN** : Thioguanine nucleotides
- **MMF** : Mycophénolate mofétil

## **I. DEFINITIONS ET GENERALITES :**

La sarcoïdose est une maladie systémique, de cause inconnue, caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des granulomes immunitaires épithélioïdes et géantocellulaires (appelés aussi granulomes tuberculoïdes) sans nécrose caséuse. Elle est hétérogène sur le plan épidémiologique, et sa présentation clinique est variable. Elle peut toucher l'ensemble de l'organisme, mais l'atteinte médiastino-pulmonaire est de loin la plus fréquente, présente chez environ 90% des patients, et isolée dans la moitié des cas. Elle touche préférentiellement la femme dans la troisième et quatrième décennie, et prédomine dans les populations d'origine caribéenne ou africaine chez qui l'évolution est plus volontiers chronique. Le diagnostic nécessite d'avoir éliminé les causes connues de granulome. L'évolution est variable, environ la moitié des patients guérissent spontanément en moins de 2 ans, l'autre moitié nécessite le recours à un traitement général. L'évolution pouvant être chronique, généralement sur moins de 5 ans mais parfois jusqu'à 15 ans voire plus. Dix à 20% des patients souffrent de séquelles plus ou moins invalidantes et notamment développent une fibrose pulmonaire. Entre 0,5 et 7,6 % finalement meurent de leur sarcoïdose.

## II. ÉPIDÉMIOLOGIE [1-5] :

La sarcoïdose est une maladie ubiquitaire rare avec une prévalence très variable d'un pays à un autre. Elle va de moins de 1 cas/100000 habitants en Brésil et au Portugal à plus de 60 cas /100000 habitants au Suède. La maladie apparaît plus fréquente dans certains pays et parmi certains groupes ethniques Noirs, Hispaniques des États-Unis, Antillais, Irlandais et Scandinaves. Les populations noires américaines, ou nord-européennes présentent une incidence de plus de 10/100000 avec une prévalence pouvant dépasser sensiblement 100/100 000, alors que l'incidence est de 1/100000 au Japon. En France la sarcoïdose est 3 fois plus fréquente chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne que chez les Européens. Cette variabilité de répartition existe même au sein des zones géographiques limitées suggérant un agent causal environnemental en plus du facteur génétique.

Elle peut survenir à tout âge, mais débute généralement chez les adultes de moins de 50 ans. Rare avant 15 ans et après 75 ans. Elle est décelée dans deux tiers des cas entre 25 et 45 ans, avec un deuxième pic péri-ménopausique chez la femme. Il existe une prédominance féminine à travers le monde.

La sarcoïdose se place au premier rang des pneumopathies interstitielles diffuses devant les connectivites et la fibrose pulmonaire idiopathique.

### III. Etiologies

#### A. Génétique [6-13]

La sarcoïdose est une maladie rare et sa forme familiale l'est a fortiori plus encore. La prédisposition génétique est largement suggérée par les observations d'association familiale. Les formes familiales et les particularités ethniques observées ont conduit à rechercher les gènes de prédisposition impliqués dans la maladie.

##### 1. Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le polymorphisme des gènes du CMH de type II situés sur le bras court du chromosome 6 a été largement étudié dans la sarcoïdose notamment dans les formes familiales. La relation entre ces gènes et la maladie concerne plus l'expression clinique que la susceptibilité à la développer. Les allèles HLA DRB1 et HLA DQB1 sont les plus impliqués dans l'expression clinique de la maladie. Les allèles DRB1\*0301, DRB1\*0201, DRB1\*01, sont associés au syndrome de Löfgren, ont un bon pronostic et un effet protecteur contre les formes chroniques. L'allèle DRB1\*0301 est absent dans la population Japonaise ou le syndrome de Löfgren est exceptionnel. Les allèles DRB1\*12 et DRB1\*14 sont liés à une expression pulmonaire de la maladie. Les formes chroniques sont associées aux allèles DRB1\*07, DRB1\*14, DRB1\*15. L'allèle DRB1\*15 est plus fréquent en cas d'atteinte pulmonaire restrictive et de troubles de la diffusion. Ces particularités génétiques n'ont pour l'instant pas d'applications cliniques à l'échelle individuelle.

##### 2. Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Il existe une élévation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique (ECA) chez les patients porteurs de sarcoïdose. Le gène codant l'ECA est situé sur le chromosome 23 (23q), il en existe des polymorphismes génétiques ; en effet, soit il existe l'insertion (I) d'une séquence dite non-sens au niveau de l'intron 16, soit

une délétion (D), donnant ainsi trois génotypes : DD, DI, II. Il existe une relation entre l'allèle D et une forte production d'enzyme de conversion de l'angiotensine. D'autres études portant sur le polymorphisme de ce gène ne permettent pas de conclure à son implication dans la sarcoïdose.

### **3. Autres gènes**

Les autres gènes identifiés impliqués dans la sarcoïdose sont des gènes intervenant dans la réaction cytokinique (récepteurs à l'IL2, au TGF $\beta$ ). Le gène du TNF $\alpha$  se situe au voisinage des gènes du CMH. Une association du polymorphisme du promoteur du gène du TNF $\alpha$  au polymorphisme des gènes du CMH et à l'expression clinique de la maladie a été montrée.

Enfin, une variation sur un gène codant pour une molécule de co-stimulation lymphocytaire (BTNL2 : *butyrophilin-like 2*) a été mise en évidence.

## **B. Agents environnementaux :**

L'hypothèse d'un agent environnemental susceptible de déclencher une réaction granulomateuse sur un terrain prédisposé est supportée par le regroupement d'individus qui partagent le même environnement. Ceci relève d'observations de formes conjugales, de sarcoïdoses cas contacts, d'épidémies, d'un nombre de sarcoïdoses supérieur chez le personnel soignant, et chez le personnel naviguant des avions de lignes ou chez les pompiers.

### **1. Toxiques environnementaux [14-30]**

Aucun toxique environnemental n'a pu être identifié avec certitude. Plusieurs études suggèrent une relation possible avec l'exposition à des produits de combustion de fours à bois, des particules non organiques, des insecticides, des moisissures, des pollens d'arbres.

## 2. Antigènes microbiens

De nombreux facteurs déclenchants infectieux ont été proposés dans la sarcoïdose depuis sa description initiale. Les plus fréquemment avancées ont été les mycobactéries, typiques ou atypiques, mais aussi différents virus, notamment du groupe herpes, et plus récemment les propionibactéries. Aucun critère épidémiologique n'a pu établir avec certitude une réelle responsabilité [30].

### a. Les mycobactéries [30–36]:

Les données sont contradictoires. La grande majorité des études avec recherches sophistiquées de *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium avium* vont contre un rôle pathogénique important de ces agents infectieux, même si chez certains patients, les deux affections ont à l'évidence coexisté

### b. Propionibacterium acnes et Propioni granulorum [36–41]:

L'amplification par PCR pour l'identification de *Propionibacterium* ADN (*acnes* et *granulosum*) a été réalisée sur des prélèvements de ganglions médiastinaux de patients atteints sarcoïdose, en comparaison à des patients atteints d'autres pathologies (tuberculose, cancer pulmonaire). Une très forte positivité a été observée chez les sarcoïdiens. De ce fait, la responsabilité de *Propionibacterium acnes* et *Propioni granulorum* comme agents pathogène *déclenchants* est persuasive, compte tenu de l'âge de survenue de la sarcoïdose qui suit un âge de haute prévalence pour l'acné.

### **3. Le tabac [42-43]**

Parmi les facteurs environnementaux, seul le tabac a été retrouvé comme ayant une relation inverse extrêmement fréquente. Les fumeurs développent rarement une sarcoïdose.

### **4. Le rôle de l'oxyde d'azote**

L'oxyde d'azote (NO) est un potentiel modulateur du système immunitaire, qui inhibe la libération de plusieurs cytokines pro-inflammatoires. Son incidence sur la maladie a donc été logiquement envisagée. Nous pourrions supposer que le taux de NO expiré pourrait être élevé dans des cas de sarcoïdoses, et qu'il pourrait être lié à l'extension morphologique et à la sévérité fonctionnelle de la maladie. Or une étude réalisée sur 52 patients a montré que le taux de NO expiré ne diffère pas significativement par rapport à 44 sujets-témoins ; et qu'il n'était donc pas impliqué dans la sarcoïdose pulmonaire [44]

### **5. Facteurs socioéconomiques [45]**

À tous ces éléments, il faut ajouter enfin un facteur socioéconomique retrouvé, dans la majorité des études, quel que soit le continent. Un bas niveau socioéconomique est noté chez 50 % des sarcoïdiens, et celui-ci s'accompagne d'une sarcoïdose plus grave, d'une atteinte radiologique plus évolutive.

## **IV. Physiopathologie : [46–50]**

La sarcoïdose résulte d'une réponse immunitaire incontrôlée à des antigènes non identifiés. Ceci aboutit à la formation de granulomes aux sites de la maladie. Des modèles animaux ont permis de comprendre les mécanismes de formation des granulomes. Chez l'homme, l'étude cytologique de liquide provenant de lavage broncho-alvéolaire des patients ayant une maladie active ou un début brutal (syndrome de Löfgren) a permis d'établir le rôle central d'une réponse immunitaire Th1 dans la formation des granulomes.

### **A. Stimulation initiale**

La réaction immunitaire mise en jeu dans la sarcoïdose implique des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages surtout, qui se différencient en cellules épithélioïdes et cellules géantes) qui interagissent directement par des contacts membranaires et par le biais de nombreux médiateurs. Dans le cas de la sarcoïdose pulmonaire, qui est l'atteinte la plus fréquente, un antigène inconnu en suspension dans l'air active simultanément les cellules dendritiques interstitielles (CD) et les macrophages alvéolaires (MA). Les CD interstitielles captent l'antigène et migrent vers les ganglions lymphatiques médiastinaux, où elles servent de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux lymphocytes T helper (Th)1 et 17 en initiant leur différenciation et leur expansion clonale. Simultanément, les macrophages alvéolaires se différencient en macrophages M1 (pro-inflammatoire) ou en M2 (anti-inflammatoire) selon le stade de la maladie et induisent le processus inflammatoire (M1), la prolifération des fibroblastes et le dépôt de tissu fibrotique (M2).

## **B. Réponse immunitaire :**

L'étude cytologique du lavage broncho-alvéolaire des patients ayant une maladie active montre la présence de nombreux lymphocytes T CD4+ activés. Ces lymphocytes produisent de l'interleukine 2 (IL2) responsable de leur prolifération et de nombreux autres médiateurs notamment l'interféron  $\gamma$ . Ils stimulent également la production du TNF $\alpha$  par les macrophages. Il en résulte une amplification de la réponse immunitaire et un recrutement de nouveaux monocytes aux sites des lésions. Ces monocytes se différencient en cellules épithélioïdes très actives. Ces interactions monocytes, macrophages, lymphocytes, cellules épithélioïdes aboutissent à la production de nombreux médiateurs responsables du développement et du maintien des granulomes, et de l'orientation Th1 de la réponse immunitaire. Ces médiateurs comprennent des cytokines (IL2, l'IL18, le TNF $\alpha$ , l'IFN $\gamma$ ), et des chimiokines (MCP, MIP, RANTES...).

### **1. Implication des cellules de l'immunité innée**

Les macrophages alvéolaires sont impliqués dans les réponses immunitaires innées et adaptatives dans la sarcoïdose. Ils produisent de multiples cytokines pro-inflammatoires telle que le TNF $\alpha$ , qui joue un rôle crucial dans la formation des granulomes. Ils fonctionnent également comme des cellules présentatrices d'antigènes, interagissant ainsi avec les lymphocytes T par l'intermédiaire des HLA et des récepteurs de lymphocytes T (TCR).

Il a été montré que l'activation de la voie mTORC1 dans les macrophages favorisait la formation excessive de granulomes chez la souris, par induction de la prolifération des macrophages. De même, il a été retrouvé une surpopulation de monocytes activés peuplant les zones des granulomes chez les patients atteints de sarcoïdose. Les cellules issues des LBA des patients atteints de sarcoïdose expriment davantage le TNF $\alpha$  et l'IL-6 par rapport à celles issues des patients sains. Il est

également important de préciser que le statut inflammatoire des granulomes découle de l'activation et de la polarisation des macrophages.

En effet, l'inflammation granulomateuse est très certainement liée à une élévation de l'IL-12, de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$ . Ces cytokines entraînent une activation classique des macrophages pro inflammatoires, ou macrophages M1. L'expression du PPAR $\gamma$ , un régulateur négatif de l'inflammation, est diminuée dans la sarcoïdose. A l'état physiologique, les macrophages expriment PPAR $\gamma$ , qui va favoriser la production de l'IL-10 et inhiber la libération du TNF $\alpha$  et de l'IL-12. Cependant, dans la sarcoïdose, le déficit en PPAR $\gamma$  dans les macrophages alvéolaires conduit à l'augmentation du TNF $\alpha$  et de l'IL-12 notamment, induisant un chimiotactisme des lymphocytes T et des dommages pulmonaires. Cette augmentation du TNF $\alpha$  active également les cellules dendritiques entretenant ainsi une boucle inflammatoire auto-amplifiée. Également, grâce à l'IL-12, les cellules dendritiques pulmonaires sont capables de polariser les lymphocytes T vers le phénotype Th1, de stimuler la prolifération des lymphocytes T et d'induire aussi des facteurs chimiotactiques leucocytaires qui contribuent à la formation du granulome. Les cellules dendritiques sont donc capables d'initier des réponses lymphocytaires T inflammatoires induites par les antigènes et inversement, elles peuvent être anergiques, et beaucoup moins immunostimulantes que les cellules dendritiques des patients sains.

## **2. Implication des cellules de l'immunité adaptative**

### **a. Les lymphocytes T**

Les lymphocytes T, et surtout les lymphocytes T CD4 $^{+}$  activés jouent un rôle important dans l'inflammation de la sarcoïdose. La principale caractéristique de la forme aiguë est médiée par un processus inflammatoire dirigé par les Th1/Th17. Cela implique les macrophages à la fois comme des cellules présentatrices d'antigènes et

comme des cellules effectrices. Lorsqu'elles sont activées par des facteurs encore mal identifiés, les cellules présentatrices d'antigènes libèrent des cytokines comme l'IL-12 et le TNF $\alpha$ , et d'autres facteurs inflammatoires, entraînant donc un recrutement et une activation des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> et des monocytes au niveau des poumons.

En effet, dans cette pathologie, les poumons contiennent jusqu'à dix fois plus la quantité de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> que celle retrouvée dans le sang périphérique, ce qui entraîne un rapport CD4/CD8 élevé, mesuré dans le LBA.

D'une manière générale, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui déclenchent la formation du granulome sont polarisés Th1. Lors de l'activation du TCR, l'expression de l'IFN $\gamma$  dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> augmente.

Il est intéressant de noter que l'exposition persistante à l'antigène peut induire une anergie et/ou un épuisement des cellules T CD4<sup>+</sup> pathogènes probablement comme un mécanisme de défense pour tempérer l'activation chronique des lymphocytes T et l'inflammation qui s'ensuit.

Les lymphocytes Th17 qui expriment l'IL-17 et un facteur de transcription spécifique, connu sous le nom de RORc, ont un rôle clé dans la plasticité de la formation et de l'entretien des granulomes. Ils participent à la phase alvéolite du granulome, au maintien du granulome et à la progression vers la phase fibrotique de la sarcoïdose.

Les lymphocytes Th17 sont augmentés dans les poumons et le sang périphérique des patients atteints de sarcoïdose active, en effet l'incapacité des mécanismes de régulation immunitaire à limiter la durée de l'inflammation Th1-Th17 a été suggérée comme contribuant à la persistance des réponses granulomateuses dans la sarcoïdose.

Les lymphocytes Treg sont essentiels pour la suppression des réponses immunitaires à médiation cellulaire et des études suggèrent que leur fonctionnalité est altérée dans la physiopathologie de la sarcoïdose. Notamment, ils sécrètent également

des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, IL-4), qui induisent la formation de granulomes via l'activation des mastocytes et la différenciation des fibroblastes. Le rôle des lymphocytes Treg dans la pathogenèse de la sarcoïdose reste controversé et des études supplémentaires sont nécessaires.

#### **b. Les lymphocytes B**

A ce jour, peu de choses sont connues sur le rôle des lymphocytes B dans la sarcoïdose. L'hypergammaglobulinémie, qui se traduit par une augmentation des  $\gamma$ -globulines due à une stimulation polyclonale des lymphocytes B est bien documentée dans la sarcoïdose, en effet, les lymphocytes B forment des infiltrats importants à la périphérie des granulomes pulmonaires. Contrairement aux sujets sains, les patients atteints de sarcoïdose présentent une corrélation directe entre le nombre de lymphocytes T présents dans le LBA et la proportion des cellules du LBA qui sécrètent des IgG. Un grand nombre de lymphocytes B mémoires producteurs d'immunoglobulines A (IgA) est trouvé chez les patients atteints de sarcoïdose, suggérant qu'elles pourraient être impliquées dans la formation des granulomes. Les lymphocytes B pourraient également jouer un rôle dans les phénomènes auto-immuns associés à l'apparition et à la progression de la sarcoïdose. En effet, plusieurs types d'auto-anticorps ont été trouvés, à la fois circulants et associés au tissu pulmonaire, chez des patients atteints de sarcoïdose, tels que des anticorps anti-mitochondriaux, anti-nucléaires et des auto-anticorps contre l'ADN double brin<sup>45</sup>.

#### **C. Evolution des granulomes :**

L'activation des phagocytes mononuclées induit l'apparition de cellules « épithélioïdes » qui entrent principalement dans la composition de ces granulomes. Ces dernières sont accompagnées de cellules géantes de Langhans, nées de la fusion de plusieurs cellules épithélioïdes, et pourvues de noyaux en « fer à cheval ». Les cellules

épithéliales, forme particulière de macrophages activés, sont marquées par des modifications de la surface cellulaire permettant leur regroupement sous forme de cellules de Langhans, et leur immobilisation. La présence d'un nucléole de grande taille, d'un réticulum endoplasmique abondant, de nombreuses vésicules et d'un appareil de Golgi bien développé, témoigne de leurs propriétés sécrétrices. Des lymphocytes activés, essentiellement de type T CD4+, entourent le follicule central et l'infiltrant en se mêlant aux cellules épithélioïdes. Toutefois, à la périphérie des lésions, il existe des amas de lymphocytes T CD8 + et de lymphocytes B. Une fine bande de collagène périphérique circonscrit souvent chaque granulome en l'individualisant bien des structures adjacentes. Ces fines fibrilles de collagène sont probablement des reliquats du tissu conjonctif sous-jacent. Il n'y a généralement pas de nécrose caséuse dans les granulomes sarcoïdiens. Cependant, une nécrose fibrinoïde n'est pas exceptionnelle. On rencontre parfois, dans le cytoplasme des cellules géantes, des inclusions telles que les corps de Schaumann (structures en coquilles), des corps astéroïdes (structures en étoile), des corps résiduels (inclusions réfractaires contenant du calcium), ou des corps lamellaires. La coloration de Ziehl-Neelsen, caractéristique des mycobactéries, est négative.

En vieillissant, une sclérose collagène peut se former autour des différents follicules individualisés. De plus, le nombre de lymphocytes diminue progressivement et la proportion de lymphocytes CD8 augmente.

Ce granulome n'est pas spécifique de la sarcoïdose, il peut être observé dans un grand nombre d'autres affections comme la tuberculose, la béryllose, la lèpre, au cours de mycoses ou de réactions à un corps étranger, ou associé à un cancer ou à un lymphome. On parlera alors d'une réaction « sarcoid-like ».

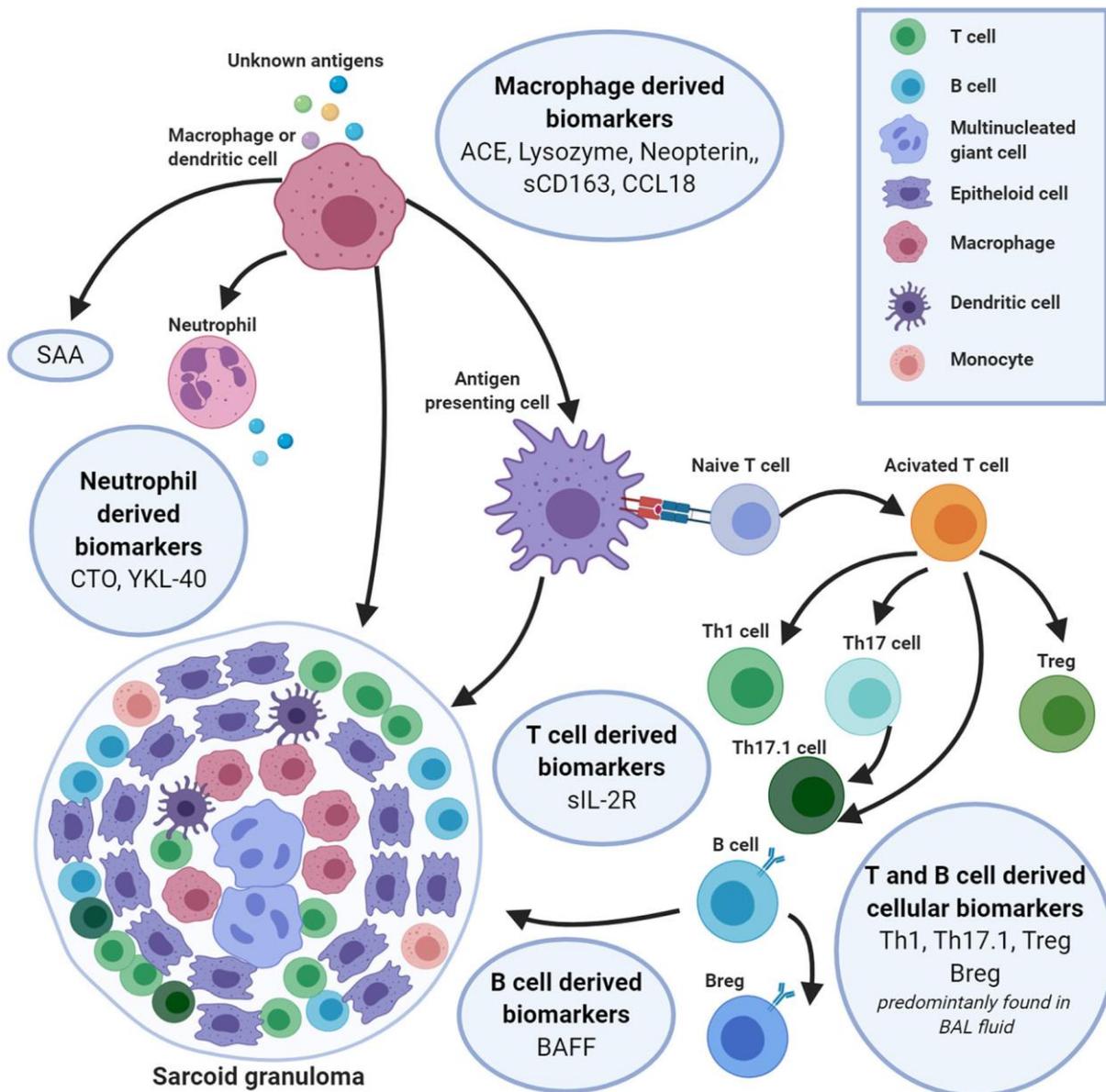
Les granulomes sarcoïdiens finissent par involuer et laissent place à une cicatrice fibreuse.

Une stimulation persistante, médiée par les cellules présentatrices d'antigènes entraîne le recrutement continu de lymphocytes B, de plasmocytes, de cellules Th1 / 17, de monocytes (exprimant davantage le Toll Like Receptor TLR2 et le TLR4, induisant des réponses immunitaires de type Th1 et Th2, respectivement) et de lymphocytes T régulateurs (Tregs) de la circulation sanguine vers le poumon, où ils contribuent à la formation du granulome. Les Tregs qui infiltrent le granulome ne parviennent pas à réduire la réponse immunitaire exagérée, contribuant ainsi à la persistance et à l'intégrité du granulome.

L'afflux massif de cellules immunocompétentes au niveau des granulomes se fait donc aux dépens de la concentration de cellules de l'immunité dans le sang circulant, en effet il est très courant d'observer une lymphopénie, une diminution des lymphocytes T circulants et du rapport lymphocytes CD4/CD8 circulants. Par ailleurs, les macrophages sécrètent l'ECA, dont un taux élevé est un des arguments diagnostiques, et surtout un critère d'activité de la maladie. Ce granulome est également le lieu d'hydroxylation en 1 de la vitamine D, et cette production de 1,25 hydroxycalciférol est responsable de l'hypercalciurie et de l'hypercalcémie retrouvée chez certains patients.

Plus souvent, le granulome évolue spontanément ou sous traitement vers la résolution sans séquelles. Plus rarement, il persiste pendant plusieurs années sans altération de l'architecture de l'organe concerné. Inconstamment, des lésions de fibrose périphérique se développent de façon centripète. En revanche, les cas de fibrose n'apparaissent que dans une évolution défavorable de la maladie, elle est la conséquence d'une inflammation persistante granulomateuse.

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



**Figure 1 [51]:** schémas intégrant les biomarqueurs sériques et du liquide de lavage bronchoalvéolaire produits par les cellules du système immunitaire inné et adaptatif, impliquées dans la formation de granulomes dans la sarcoïdose. Le granulome de la sarcoïdose consiste en un noyau étroitement formé de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multi nucléées (MGC) encerclées notamment par les cellules T auxiliaires (Th), mais aussi par les cellules B, les macrophages et les cellules dendritiques (CD). Au cours de cette formation de granulome, une variété de biomarqueurs est libérée par ces cellules inflammatoires. Les macrophages jouent un rôle clé dans la formation des granulomes et produisent un certain nombre de biomarqueurs inflammatoires [par exemple, le sérum de conversion de l'angiotensine enzyme (sACE), lysozyme, néoptérine, CD163, ligand de chimiokine motrice C-C 18 (CCL18), amyloïde sérique A (SAA)]. Les macrophages activent les lymphocytes T en présentant un antigène déclencheur, qui entraîne une expression régulée à la hausse du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL-2R). Outre les lymphocytes T, les lymphocytes B ont également montré qu'ils jouaient un rôle dans formation de granulomes. Crucial pour la maturation et la fonction des cellules B est le biomarqueur B-cell activating factor (BAFF). Tous ces biomarqueurs peuvent être utiles pour la diagnostic et pronostic de la sarcoïdose

## V. EXPRESSION DE LA MALADIE

### A. Circonstances du diagnostic

Signes respiratoires persistants (toux, dyspnée, douleur thoracique) ;

Localisations extra-pulmonaires (oculaires, cutanées, adénopathies périphériques) ;

Érythème noueux

Anomalie radiographique thoracique de découverte fortuite

Asthénie profonde

Manifestations rares.

### B. Manifestations respiratoires

#### 1. Manifestations cliniques

La toux est fréquente (20–90%)

La dyspnée, rare au début, se rencontre souvent dans les formes avancées.

L'auscultation est généralement normale.

L'hippocratisme digital est exceptionnel.

#### 2. Radiographie du thorax

La radiographie thoracique est d'une grande valeur pour le diagnostic, et le suivi de la maladie. Elle est souvent évocatrice. Les anomalies radiographiques sont souvent révélatrices, et parfois les seules manifestations de la maladie.

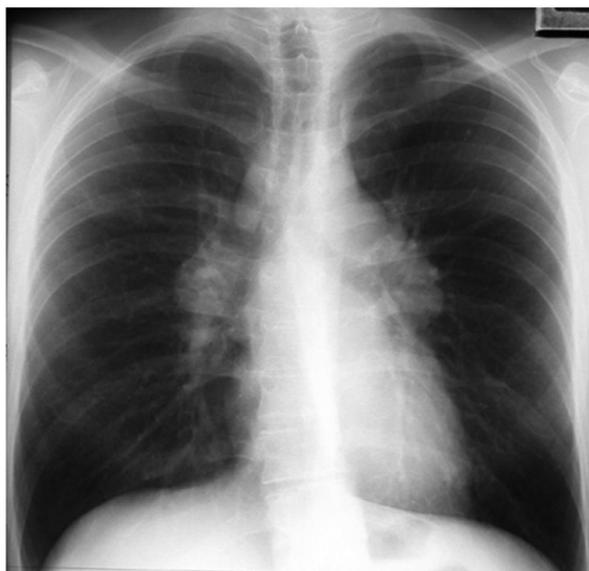
Cinq stades (ou types) radiographiques sont individualisés :

<b>Stade 0</b>	<b>Radiographie de thorax normale (formes extra-thoraciques)</b>
<b>Stade I</b>	Adénopathies hilaires bilatérales et médiastinales isolées
<b>Stade II</b>	Association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire
<b>Stade III</b>	Atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée
<b>Stade IV</b>	Fibrose pulmonaire diffuse souvent à prédominance apicale

**Tableau 1 : Stades radiographiques de la sarcoïdose.**

Stade I

Stade II



Stade III

Stade IV

Figure 2 : Radiographies Thoraciques illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire

**a. Les adénopathies :**

Les adénopathies intra thoraciques sont hilaires, bilatérales, symétriques, homogènes et non compressives (dans 95% des cas). Souvent médiastinales, notamment latéro-trachéales droites (70% des cas). Plus rarement elles peuvent être asymétriques ou compressives et doivent faire éliminer formellement un diagnostic alternatif. Peuvent se calcifier dans les formes très prolongées.

**b. L'atteinte parenchymateuse pulmonaire :**

Réalise un aspect micronodulaire diffus Prédominant dans les parties moyennes et supérieures des champs pulmonaires.

Le contraste entre l'importance de l'atteinte radiographique pulmonaire et la discrétion de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire constitue un élément en faveur du diagnostic de sarcoïdose

**c. La fibrose :**

La fibrose prédomine dans les parties supérieures et postérieures des poumons. Elle réalise des opacités parenchymateuses rétractiles avec ascension des hiles pulmonaires, une distorsion broncho-vasculaire, parfois des masses pseudo-tumorales péri hilaires ou un aspect en rayon de miel apical. Elle s'accompagne souvent de lésions emphysémateuses para cicatricielles et d'une déformation en « tente » des coupes diaphragmatiques par phénomène de traction. Des lésions cavitaires, dont le risque est la greffe aspergillaire (aspergillome), peuvent se voir.

### 3. Tomodensitométrie du thorax :

Plus sensible que le cliché standard pour analyser les anomalies observées sur la radiographie de thorax. Elle illustre mieux les lésions élémentaires ainsi que leur distribution anatomique. Ne modifie pas la classification en stades qui repose sur la radiographie standard. L'injection de produit de contraste est utile pour analyser les adénopathies.

#### a. Les aspects typiques

L'aspect TDM de la maladie est extrêmement variable, allant d'aspects que l'on peut considérer comme typiques du fait de leur fréquence et de la localisation lymphatique des lésions, à des aspects atypiques moins fréquents et posant des problèmes de diagnostic différentiel. Les lésions les plus fréquentes et les plus évocatrices sont les micronodules et les adénopathies.

#### Les adénopathies [52-54].

Ce sont des formations ganglionnaires de petit axe supra centimétrique (souvent supérieur à 20 mm), de localisation bilatérale. Elles se situent préférentiellement au niveau des hiles et des espaces interbronchiques, en général bilatérales et symétriques, mais également au niveau de la fenêtre aorto-pulmonaire, en position sous-carénaire ou para-trachéale droite. Généralement non nécrotiques et non compressifs, respectant les structures vasculaires et trachéo-bronchiques. Des calcifications ganglionnaires, le plus souvent à type de macro calcifications, en coquille d'œuf (évocatrices, diagnostic différentiel avec la silicose), peuvent être observées.

Certaines atteintes ganglionnaires sont rares, en particulier au niveau mammaire interne et parapéricardique. Ces localisations doivent faire rechercher un lymphome. Le caractère unilatéral de l'atteinte, ou l'absence d'adénopathie hilare est atypique.

Elles peuvent être exceptionnellement responsables de compression le plus souvent lorsqu'il s'agit d'un stade de fibrose avec atteinte bronchique. Cette atteinte concerne le plus souvent la bronche lobaire moyenne donnant une atélectasie ou beaucoup plus rarement une compression artérielle pulmonaire avec hypertension pulmonaire.

#### Les nodules et micronodules [52–53, 55]

Les lésions prédominent en position apico-postérieure, bilatérales et symétriques, avec une dissémination des granulomes se faisant préférentiellement par voie lymphatique. Les micronodules et nodules sont de taille inframillimétrique pour la plupart, parfois des nodules à contours nets mais irréguliers ayant un diamètre compris entre 5 et 20mm, de topographie lymphatique :

- ⇒ Le long des axes broncho-vasculaires : épaissement nodulaire des parois bronchiques et vasculaires prédominant au niveau des hiles, pouvant réduire les lumières bronchiques et être à l'origine d'une symptomatologie obstructive,
- ⇒ Le long de la plèvre viscérale : aspect de scissure perlée caractéristique
- ⇒ Le long des septa interlobulaires (lignes septales micro-nodulaires).

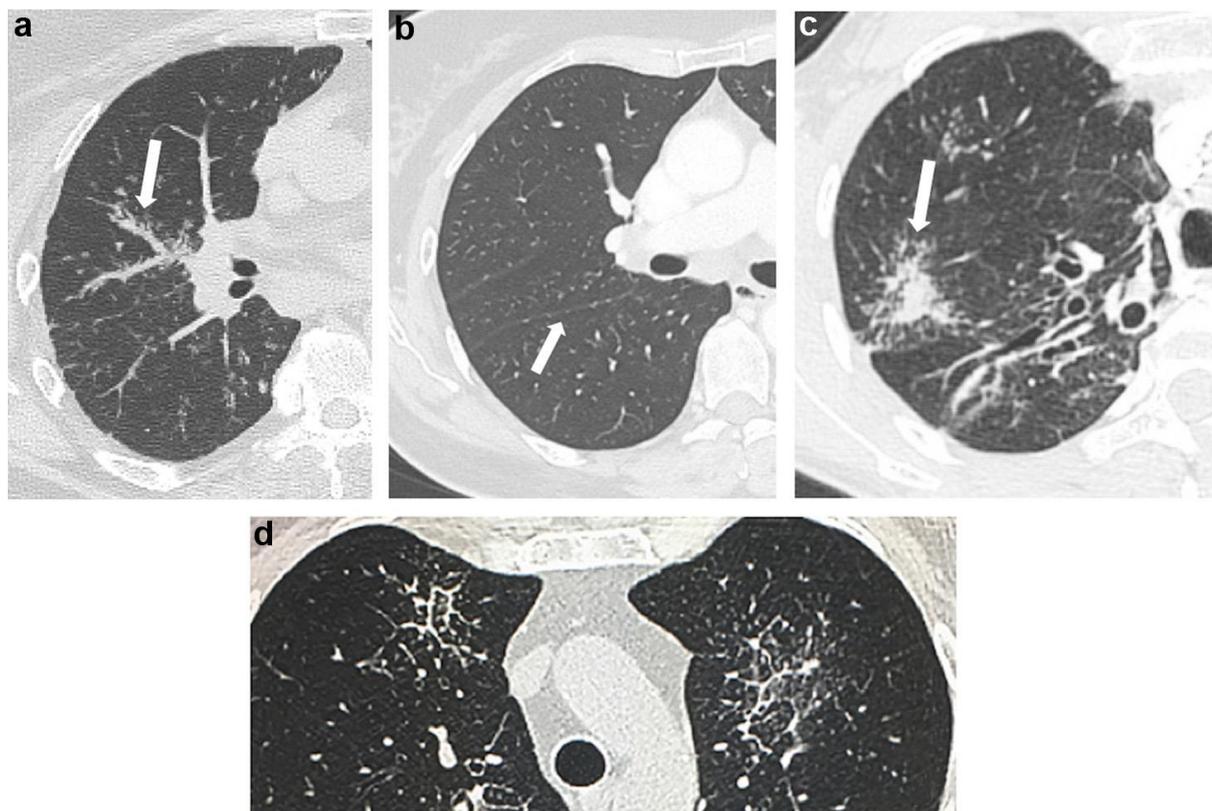
Leur principal diagnostic différentiel est la lymphangite carcinomateuse qui présente des épaissements septaux plus marqués et micronodulaires de taille variable, volontiers associés à un épanchement pleural (rare dans la sarcoïdose) et ne s'accompagnant pas de distorsion architecturale.

Les micronodules peuvent également confluer en nodule(s) plus volumineux entouré(s) de multiples micronodules satellites, ceci étant appelé signe de la galaxie. Ils sont irrégulièrement répartis dans le poumon.

#### Les lésions interstitielles fibrosantes [53–57]

Elles se caractérisent par l'apparition d'une distorsion architecturale irréversible :

- Réduction de volume pulmonaire prédominant dans les lobes supérieurs;
- Opacités linéaires septales ou non septales. Les plus fréquentes sont les grandes opacités linéaires hilopériphériques irrégulières et de distribution diffuse. Elles ont généralement peu de retentissement fonctionnel.
- Déformation et déplacement des scissures
- Distorsion broncho-vasculaire avec déplacement des axes bronchiques (notamment déplacement postérieur de la bronche lobaire supérieure droite très évocateur) et irrégularité de calibre des bronches avec bronchectasies par traction. C'est le signe le plus fréquent, associées ou non à des masses de fibrose.
- Bronchectasies moniliformes ou kystiques à un stade avancé.
- Plus rarement un trappage secondaire à l'atteinte bronchiolaire. Ces lésions peuvent s'accompagner d'un trouble ventilatoire obstructif aux explorations fonctionnelles.
- Lésions microkystiques en rayon de miel prédominant au niveau des sommets et épargnant les bases (à l'inverse de la pneumopathie interstitielle commune); Elles s'accompagnent souvent d'un syndrome restrictif.
- Masses de fibrose, prédominant dans les territoires supérieurs et moyens et dans les zones centrales péri hilaires.



**Figure 3 [57] :** Atteinte micronodulaire réversible. a. Micronodules péri broncho-vasculaire avec aspect hérissé des parois vasculaires (flèche). b. Micronodules scissuraux (flèche). c. Confluence de micronodules en « galaxie » (flèche). d. Lignes septales micronodulaires.

**b. Les atteintes pulmonaires atypiques :**

**✚ Les Formes alvéolaires**

Se caractérisent par des plages alvéolaires bilatérales en verre dépoli, de taille et de distribution variables, parfois importantes. Elles traduisent la confluence de multiples granulomes micronodulaires comblant les alvéoles. Leur évolution est plus volontiers aiguë.

Les diagnostics différentiels à évoquer devant ce tableau sont principalement les causes infectieuses (notamment virales ou à germes atypiques : absence de distorsion architecturale) ou une pneumopathie interstitielle de type PINS.

**✚ Les lésions cavitaires :**

Les macronodules parfois présents peuvent rarement se nécroser et s'excaver dans les formes évoluées. Elles sont difficiles à distinguer d'autres étiologies telles que la tuberculose, la granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), ou une néoplasie primitive ou secondaire. Elles présentent un risque de colonisation par des champignons, notamment à *Aspergillus fumigatus*, ou par des mycobactéries atypiques fréquemment associées à la sarcoïdose.

✚ Les lésions kystiques :

Elles sont exceptionnelles. Des lésions kystiques à paroi fines de distribution variable mais prédominant dans les régions apicales, notamment dans les formes évoluées. Elles posent un problème de diagnostic différentiel avec une lymphangioléiomyomatose ou une histiocytose Langhéransienne si le patient est fumeur. Lorsqu'elles s'associent à des lésions infiltratives, une pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) peut être évoquée, notamment dans un contexte de connectivite ou d'hémopathie. Des volumineuses bulles avec destruction parenchymateuse ont également été décrites : elles seraient dues à l'inflation du lobule secondaire et à la destruction des alvéoles suite à l'atteinte des bronchioles distales.

✚ Les nodules uniques ou une condensation isolée :

Ils sont également atypiques et doivent faire discuter une pathologie néoplasique.

✚ L'atteinte pleurale :

Elle est exceptionnelle, à type d'épaississement ou d'épanchement pleural

✚ Pseudo-micronodules branchés

Dans des rares cas, les micronodules peuvent apparaître faussement branchés et faire évoquer une infection mycobactérienne. Ils n'épargnent alors pas les régions sous pleurales comme c'est le cas pour les micronodules bronchiolaires.

#### ✚ Pseudo-masses

Dans des rares cas, les nodules peuvent se confluer et donner naissance à des masses pulmonaires, parfois multiples. Le diagnostic différentiel avec un processus évolutif de type lymphome est difficile avant la biopsie.

#### ✚ Atteinte bronchiolaire et trappage

La sténose des bronchioles distales par les granulomes peut être responsable d'un tableau obstructif mimant une bronchiolite constrictive avec trappage sur les coupes en expiration sans prédominance topographique. Le tableau radiologique peut également se présenter comme une alvéolite allergique extrinsèque avec parenchyme en mosaïque, nodules Centro lobulaires et plages en verre dépoli.

### **4. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)**

#### **a. Spirométrie et DLCO**

L'EFR (spirométrie et capacité de diffusion du CO (DLCO)) est indispensable pour les décisions thérapeutiques et le suivi (réponse au traitement, rechute). Elle est le plus souvent normale ou peu altérée dans les stades I et les atteintes parenchymateuses minimales. Le retentissement fonctionnel consiste majoritairement en un syndrome restrictif (capacité vitale forcée (CVF) <80% dans environ un tiers des cas) et un trouble de diffusion (DLCO <80% dans environ deux tiers des cas). La diminution de la CVF est bien corrélée avec l'imagerie. Un TVO est présent dans 14 à 50 % des cas.

**b. Le test de marche de 6 minutes :**

Est un test simple pour mettre en évidence une réduction de la distance parcourue et une désaturation en oxygène à l'effort. Il peut refléter une insuffisance respiratoire ou une hypertension pulmonaire.

**c. L'épreuve d'effort**

S'avère utile lorsque le mécanisme de la dyspnée n'est pas compris, en orientant vers une cause pulmonaire, cardiovasculaire, musculaire spécifique et/ou un déconditionnement

**d. Les gaz du sang :**

Sont longtemps normaux au repos.

**5. Endoscopie bronchique**

Le principal intérêt de l'endoscopie est la réalisation de prélèvements à but diagnostique. Il a un intérêt essentiellement diagnostique, mais pas systématique (si le diagnostic a pu être obtenu par un prélèvement histologique d'un site plus facilement accessible)

**a. L'aspect macroscopique :**

Il est souvent normal. Les lésions macroscopiquement visibles sont l'épaississement muqueux, les granulations blanchâtres évocatrices de la trachée et bronches proximales, un aspect en « fond d'œil » et les sténoses bronchiques.

**b. Les biopsies bronchiques étagées :**

Les BBE ont une sensibilité d'environ 50 % dans la détection des granulomes épithélioïde et géantocellulaire. Elles montrent la présence de granulomes tuberculoïdes dans la muqueuse bronchique qui est très spécifique.

**c. Les biopsies transbronchiques**

Elles permettant un prélèvement de parenchyme pulmonaire de petite taille, elles ont une sensibilité moyenne de 65 %, mais elles exposent à un risque d'hémorragie ou de pneumothorax.

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

**d. La ponction-aspiration ganglionnaire Trans bronchique,**

Elle est techniquement plus difficile, serait l'examen le plus sensible (environ 70%). Elle nécessite une adénopathie accessible et un cytologiste expérimenté.

**e. Le lavage broncho alvéolaire (LBA)**

Dans la sarcoïdose, le pourcentage des lymphocytes dans le LBA est souvent augmenté, avec une sensibilité entre 68 et 95 % (58-59). Cette variation est liée au fait que l'augmentation des lymphocytes dans le LBA n'est pas spécifique de la sarcoïdose, elle est également observée dans d'autres pathologies (60-62). L'observation que les cellules CD4+ jouent un rôle important dans le développement de la sarcoïdose a permis d'utiliser le rapport entre les cellules T CD4/CD8 pour différencier la sarcoïdose d'autres maladies depuis les années 1980 (61, 63-64). Une augmentation de CD4/CD8 a été observée chez les patients atteints de sarcoïdose, avec une sensibilité comprise entre 54 et 80 % et une spécificité comprise entre 59 et 80% (58-61).

En pratique clinique, le diagnostic de sarcoïdose est soutenu par un rapport CD4/CD8 >3,5 et une lymphocytose > 15%. Le LBA a une valeur d'orientation diagnostique, mais la preuve de la maladie repose sur la mise en évidence du granulome. Une alvéolite neutrophile peut être un signe d'évolution fibrosante, en l'absence d'infection.

## 6. Médiastinoscopie

Elle est indiquée en cas d'échec des techniques endoscopiques, en présence d'adénopathies médiastinales, et en l'absence d'un autre site biopsique plus accessible. Se fait sous anesthésie générale, elle permet dans près de 100 % des cas de faire le diagnostic histopathologique.

## 7. TEP-scanner au 18-FDG

La tomographie par émission de positrons au 18-Fluorodesoxyglucose (TEP-FDG) a supplanté la scintigraphie au gallium 67 (moins irradiante ; meilleure définition des images). Les indications sont restreintes :

- ⇒ La recherche d'un site superficiel occulte à biopsier en l'absence de confirmation histologique sur les sites usuels,
- ⇒ La recherche d'une atteinte cardiaque active, si réalisé dans un centre expert avec un protocole spécifique visant à réduire la fixation myocardique physiologique
- ⇒ La recherche du mécanisme d'une fatigue profonde inexplicée,
- ⇒ L'évaluation de l'activité de la maladie dans les stades IV radiographiques
- ⇒ Elle **n'a pas de place en routine** et son caractère irradiant et son coût doivent être pris en considération.

## C. Manifestations extra-respiratoires

Elles sont très polymorphes. Les plus fréquentes sont : les atteintes cutanées, oculaires, ganglionnaires périphériques et hépatiques. D'un apport diagnostique important lorsqu'elles sont associées à une atteinte médiastino-pulmonaire, affirmant le caractère systémique de la maladie. Peuvent avoir un impact pronostique

## **1. Atteinte oculaire**

Suivant les différentes séries, les atteintes oculaires sont retrouvées dans 25 à 50 % des cas. Elles sont la manifestation inaugurale dans 20 % des cas, et peuvent précéder de plusieurs années les manifestations pulmonaires [65]. Presque tous les éléments du globe, des annexes et de l'orbite peuvent être touchés par l'atteinte granulomateuse. Bien que l'atteinte du segment antérieur soit la plus fréquente, c'est l'atteinte du segment postérieur qui met le plus souvent en jeu le pronostic visuel. Les plus fréquentes sont les uvéites. Tous les types d'uvéite peuvent se voir, d'une simple uvéite antérieure unilatérale à une panuvéite bilatérale sévère.

L'uvéite antérieure aiguë est évoquée devant un œil rouge et/ou une baisse d'acuité visuelle. Le diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente. Les formes chroniques (iridocyclite chronique) peuvent menacer l'acuité visuelle par apparition de synéchies irido-cristalliniennes, de cataracte, de glaucome. Une uvéite postérieure est à rechercher systématiquement car parfois latente, elle menace le pronostic visuel, souvent associée à une atteinte neurologique centrale.

## **2. Atteinte cutanée**

On distingue l'érythème noueux des lésions spécifiques.

### **a. Erythème noueux**

C'est une dermo-hypodermite aiguë inflammatoire prédominant sur les faces d'extension des membres, notamment les jambes (à distinguer des lésions spécifiques). Cette lésion n'est pas spécifique, la biopsie est inutile ne montrant pas de granulome.

La sarcoïdose est la cause la plus fréquente d'érythème noueux en France. Son association à des adénopathies hilaires et médiastinales définit le syndrome de Löfgren, forme aiguë de sarcoïdose, souvent fébrile, touchant la femme d'origine européenne.

Des arthralgies ou arthrites des chevilles sont souvent associées. Le syndrome de Löfgren est d'évolution spontanément résolutive dans plus de 90% des cas dans les 12 à 24 mois.

On distingue l'érythème noueux des lésions spécifiques.

**b. Les lésions spécifiques :**

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

- ⇒ ***Sarcoïdes à petits nodules*** : papules de quelques millimètres, évoluant par poussées et pouvant persister plusieurs années, préférentiellement cervico-faciales et tronculaires ;
- ⇒ **Sarcoïdes à gros nodules et plaques** : nodules dermiques de 5 à 10 mm infiltrant la peau pouvant persister plusieurs années et s'affaïsser en leur centre. Les plaques siègent essentiellement sur les membres ;
- ⇒ ***Lupus pernio*** : plaque violacée et infiltrée préférentiellement sur le nez et les joues, prenant un aspect en aile de papillon, parfois les oreilles, les mains et les doigts. Il s'observe surtout dans les formes chroniques de sarcoïdose, et doit faire rechercher une atteinte ORL
- ⇒ ***Autres*** : sarcoïdes sur cicatrice, nodules sous-cutanés, angioloïde, hypo- ou hyperpigmentation, alopécie...

### **3. Atteinte neurologique [66]**

Les localisations neurologiques de la sarcoïdose sont rares, de 5 à 40 % en fonction des critères cliniques ou autopsiques. Pouvant toucher n'importe quelle partie du système nerveux central ou périphérique, malgré que certaines atteintes soient plus fréquentes. Le système nerveux central est plus fréquemment atteint (85 % des cas), alors que le système nerveux périphérique et les muscles sont atteints dans 10 à 15 % des cas. Les localisations fréquentes dans le SNC sont l'atteinte méningée (50 %), intra-parenchymateuse cérébrale (50 %), nerfs crâniens (11 à 80 %) dont nerfs optiques (3 à 38 %), médullaire (3 à 43 %), hypothalamo-hypophysaire (20 %). Une hypertension intracrânienne peut être associée et constitue un signe de gravité

Le diagnostic de neurosarcoïdose repose sur l'association d'un tableau clinique et radiologique compatible, d'une preuve histologique de granulome épithélioïde et géantocellulaires sans nécrose caséuse et l'exclusion des autres causes de granulomatose.

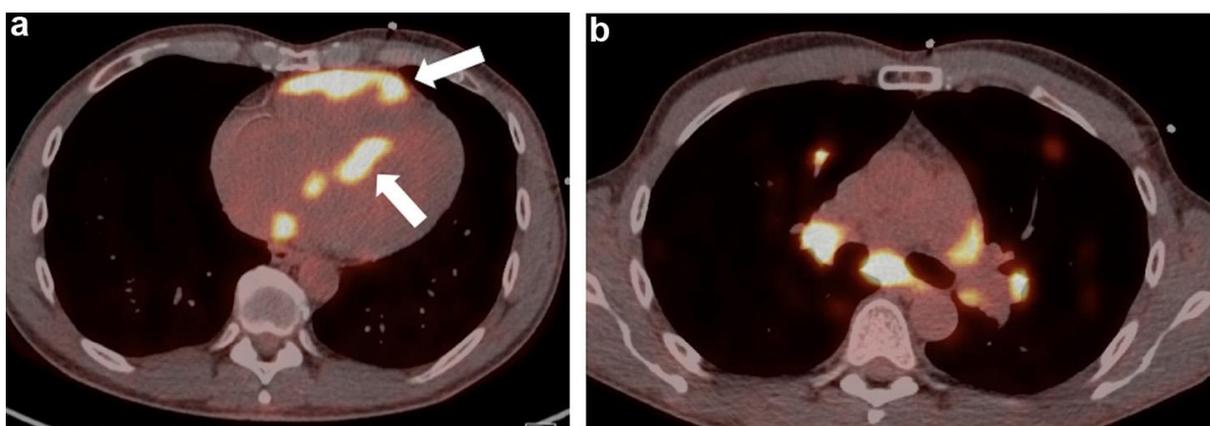
La particularité des atteintes neurologiques de la sarcoïdose tient dans la difficulté d'obtenir une preuve histologique de granulomes dans le système nerveux, en particulier central. Leur caractère fréquemment isolé rend donc le diagnostic particulièrement difficile

### **4. Atteinte cardiaque [67]**

La prévalence de l'atteinte cardiaque varie de 2 à 75 % selon les critères utilisés. Elle est définie par l'infiltration hétérogène du myocarde par des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse. Celle-ci aboutit par les phénomènes d'ischémie locale et de libération de médiateurs inflammatoires à une fibrose myocardique irréversible. L'atteinte préférentielle des voies de conduction et de la paroi libre du ventricule gauche explique la présentation habituelle : bloc auriculo-

ventriculaire complet, extrasystoles et tachycardie ventriculaire, insuffisance ventriculaire gauche.

La sarcoïdose cardiaque est une cause de mort subite du sujet jeune. L'atteinte cardiaque est cependant le plus souvent latente et doit être systématiquement recherchée. Les signes cliniques, et l'aspect des anomalies électrique et morphologique n'est pas spécifique d'une atteinte granulomateuse. L'électrocardiogramme (ECG) et même l'holter-ECG ont des sensibilités probablement faibles pour dépister l'atteinte cardiaque (respectivement 7, 25 et 50 %). Le TEP scanner a son intérêt pour rechercher une atteinte granulomateuse active. L'IRM cardiaque peut montrer 3 types d'anomalies : anomalies cinétiques et morphologiques (épaississement ou amincissement focal, dilatation ventriculaire), œdème intra-myocardique (hyper-signal T2 de la paroi) et prises de contraste tardives (typiquement sous-épiscopardiques linéaires ou nodulaires, transmuraux, hétérogènes au sein de la paroi). Aucune de ces images n'est spécifique d'une sarcoïdose cardiaque. Les études sur la sensibilité et la spécificité de l'IRM cardiaque sont limitées.



**Figure 4:** Atteinte cardiaque. TEP TDM 18FDG après préparation spécifique montrant les lésions inflammatoires myocardiques siégeant au niveau du septum interventriculaire et de la paroi antérieure du ventricule droit (a, flèches) associées à des adénomégalies médiastino-hilaires fixant intensément le 18FDG [57].

### **5. Atteinte ganglionnaire périphérique (environ 30 % des cas)**

Des adénopathies fermes, indolores, non inflammatoires et de taille modérée peuvent concerner toutes les aires ganglionnaires, par ordre de fréquence décroissante les aires cervicales, sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes et inguinales [69-70]. En général facilement accessibles à la biopsie. Elles posent le problème de diagnostic différentiel avec un lymphome.

### **6. Atteinte ORL**

Une parotidomégalie est retrouvée dans 5 à 10 % des cas. Son association avec une hypertrophie des glandes lacrymales définit le syndrome de Mikulicz.

Syndrome de Heerfordt : C'est une manifestation clinique inhabituelle (< 5%) au cours de la sarcoïdose systémique, caractérisée par la triade parotidite uvéite et paralysie faciale périphérique. Un syndrome fébrile y est habituellement associé, avec méningite lymphocytaire aseptique.

L'atteinte des glandes salivaires peut causer un syndrome sec. En l'absence de symptomatologie locale, les biopsies de glandes salivaires accessoires montrent des granulomes dans 30 % des cas.

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

### **7. Atteinte hépato-splénique [68-69]**

Des granulomes hépatiques asymptomatiques sont présents en histologie dans 60 à 80 % des sarcoïdoses. Dans 20 à 30 % des cas, on observe une hépatomégalie et/ou une cholestase. L'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire sont

rares. Une compression de la voie biliaire principale par des adénopathies peut être responsable d'une cholestase extra hépatique.

Une splénomégalie est notée dans 10% des cas. Elle est liée à une atteinte spécifique, souvent modérée et asymptomatique, rarement cause d'hypersplénisme. Elle peut être secondaire à une hypertension portale développée au cours d'une atteinte hépatique évoluée.

### **8. Atteinte rénale [68]**

L'atteinte rénale avec insuffisance rénale est observée dans <1% des cas. Les reins peuvent présenter soit une atteinte spécifique (néphropathie interstitielle granulomateuse), soit une atteinte liée à une hypercalciurie/hypercalcémie. En effet, il peut y avoir dans la sarcoïdose une sécrétion inappropriée de calcitriol avec freination de la PTH se manifestant le plus fréquemment par une hypercalciurie et plus rarement par une hypercalcémie. L'hypercalciurie et l'hypercalcémie sont la conséquence d'une production anormale de calcitriol dans les sites actifs de la maladie via une sécrétion non freinable de 1-alpha-hydroxylase par des macrophages activés. Cliniquement, cela peut aboutir à une lithiase rénale calcique et une néphrocalcinose.

### **9. Signes généraux**

Une asthénie importante peut être au 1er plan y compris dans les formes limitées de la maladie. La fièvre est rare en dehors du syndrome de Löfgren, d'une uvéo-parotidite fébrile avec ou sans paralysie faciale, d'une atteinte hépatique ou rénale. En dehors de ce contexte, elle doit faire rechercher une infection ou un autre diagnostic, notamment un lymphome. Un amaigrissement peut s'observer dans le syndrome de Löfgren, ou dans les formes multi viscérales.

## 10. Manifestations biologiques en dehors des anomalies liées à une atteinte d'organe

### a. Troubles du métabolisme phospho-calcique :

Une hyper calciurie est fréquente, par élévation de l'absorption intestinale du calcium et augmentation du turn-over osseux secondaire à une élévation des taux de calcitriol (1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) liée à la sécrétion de la 1- $\alpha$ -hydroxylase par les macrophages sarcoïdiens. Elle peut aboutir dans 5 à 10% des cas à une hypercalcémie, surtout pendant l'été, lors d'une exposition solaire (à déconseiller) ou d'une majoration des apports alimentaires de calcium.

### b. Lymphopénie

La lymphopénie est prédominante sur les lymphocytes T CD4+

### c. L'électrophorèse des protides

Une hyper-gammaglobulinémie polyclonale s'observe dans 30 à 80% des cas [70]. Elle témoigne de l'activation des lymphocytes B.

### d. Tuber-test

Il est négatif dans 80% des cas environ. Mais c'est surtout sa négativation n'a qu'une valeur d'orientation diagnostique (l'anergie tuberculinique).

### e. Enzyme de conversion de l'angiotensine sérique (ECA) [51]

Il est élevé dans environ 60% des cas. Il est produit par les macrophages activés des granulomes. Il traduit l'étendue de la masse granulomateuse. C'est un test non spécifique, qui peut s'élever dans d'autres affections inflammatoires, comme la tuberculose, la béryllose, l'histoplasmose, la maladie de Gaucher et bien d'autres. Il est ininterprétable chez les patients qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion

## **VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE**

**Le diagnostic de sarcoïdose repose sur 3 éléments :**

- Présentation clinico-radiographique évocatrice
- Mise en évidence des lésions granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse
- Élimination des autres granulomatoses (tableau 3)

**Bilan initial systématique d'une sarcoïdose :**

Un interrogatoire détaillé est nécessaire, portant sur l'histoire de la maladie, avec recherche de notion d'exposition professionnelle, des formes familiales, des habitudes toxiques surtout le tabagisme. Puis un examen clinique complet, avec examen pleuropulmonaire, examen des aires ganglionnaires, examen cutané, ORL. Une radiographie standard du thorax F+P à la recherche d'une atteinte thoracique avec une éventuelle starification de la maladie. Tubertest à la recherche d'une anergie tuberculique, qui appuis le diagnostic. Biologie : NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie. Un bilan phosphocalcique sanguin et urinaire à la recherche des troubles du métabolisme phosphocalcique. Électrophorèse des protides sanguins, à la recherche d'une hypergammaglobulinémie qui témoigne d'une activation lymphocytaire et permet aussi de rechercher une hypogammaglobulinémie qui peut orienter vers un déficit immunitaire qui est un diagnostic différentiel. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le bilan hépatique, l'électrocardiogramme à la recherche d'une atteinte cardiaque. Un examen ophtalmologique orienté. Et l'EFR avec mesures des volumes pulmonaires, les débits expiratoires, DLCO, et gaz du sang à la recherche d'un retentissement fonctionnel respiratoire

### **Les sites de prélèvements biopsiques**

Les prélèvements histologiques doivent être hiérarchisés selon leur caractère plus ou moins invasif, leur rentabilité diagnostique et les sites atteints. On privilégie les sites d'accès aisé en commençant par les lésions cutanées s'elles sont présents, les adénopathies périphériques, la biopsie des glandes salivaires accessoires (rentabilité 40%), puis les biopsies bronchiques étagées proximales à l'endoscopie.

Secondairement, si ces résultats sont négatifs, on discute la réalisation d'une biopsie hépatique (en cas d'anomalie biologique hépatique), biopsies Trans bronchiques (en cas d'atteinte parenchymateuse), des ponctions à l'aiguille des ganglions médiastinaux guidée par écho-endoscopie (en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale), médiastinoscopie (en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale). La biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement nécessaire.

## **VII. Diagnostics différentiels**

La liste des diagnostics différentiel de la sarcoïdose est vaste. Ils diffèrent selon la localisation, la présentation clinique, et radiologique.

### **A. Autres granulomatoses**

De nombreuses autres pathologies, présentées dans le tableau 3, s'accompagnent d'une réaction granulomateuse tuberculoïde et doivent être exclues avant de conclure à une sarcoïdose. Les plus fréquemment évoqué dans notre contexte sont la tuberculose, la silicose et les lymphomes.

<b>Infections</b>	<b>Angéite granulomateuse</b>	<b>Médicaments</b>
<b>Bactériennes</b>	- Maladie de Wegener	<b>Rein</b>
=> <b>Mycobactéries</b>	- Maladie de Churg et Strauss	- Ampicilline
- Tuberculose	- Maladie de Horton	- Méticilline
- Mycobactéries atypiques	- Maladie de Takayasu	- Rifampicine
- BCG	- Maladie de Buerger	- Spiramycine
- Lèpre	<b>Autres connectivites</b>	- Fénoprophène
=> <b>Autres</b>	- Rhumatisme articulaire aigu	- Ibuprofène
- Brucelloses	- Polyarthrite rhumatoïde	- Diflunisal
- Rickettsioses	- Lupus érythémateux disséminé	- Floctafénine
- Actinomycose	- Sclérodémie systémique	- Glafénine
- Mélioïdose	<b>Hémopathies</b>	- Noramidopyrine
- Listériose	- Maladie de Hodgkin	- Paracétamol
- Tularémie	- Lymphomes malins non	- Furosémide
- Pasteurellose	hodgkiniens	- Spironolactone
- Yersiniose	- Histiocytose maligne ou	- Triamterène
- Infections à Chlamydia	lymphome anaplasique	- Acide tiénilique
- Syphilis	- Granulomateuse lymphomatoïde	- Bétanidine
- Typhoïde et salmonelloses	de Liebow	- Phénindione
- Nocardiose	- Granulome centrofacial	<b>Foie</b>
- Borrélioses	- Lymphadénopathie angio-	- Céphalexine
- Donovanose	immunoblastique	- Isoniazide
- Bartonelloses	- Myélome	- Aspirine
- Maladie de Whipple	- Leucémie aiguë	- Procaïnamide
<b>Mycotiques</b>	lymphoblastique	- Quinidine
- Aspergillose	<b>Cancers de sièges divers</b>	- Méthylropa
- Histoplasmose	<b>Divers</b>	- Hydralazine
- Cryptococcose	- Sarcoïdose	- Diltiazem
- Coccidioïdomycose	- Histiocytose langheransienne	- Carbamazépine
- Blastomycose	- Granulomateuse nécrosante	- Diphénylhydantoïne
- Candidose	sarcoïdosique	- Chlorpromazine
- Sporotrichose	- Alvéolite allergique extrinsèque	- Chlorpropamide
- Torulose	- Maladie de Crohn	- Diazépam
<b>Parasitaires</b>	- Maladie coeliaque	- Halothane
- Bilharziose	- Court-circuit jéjuno-iléal	- Métolazone
- Distoplasmose	- Cirrhose biliaire primitive	- Nitrofurantoïne
- Toxoplasmose	- Maladie de Weber-Christian	- Procarbazine
- Leishmaniose viscérale	- Sapho	- Triazolam
- Ascariodose	- Granulomateuse septique	- Clofibrate
- Amibiase	familiale	- Estroprogestatifs
- Échinococcose alvéolaire	- Déficit immunitaire commun	- Éthicholanolone
- Larva migrans viscérale	variable	- Interféron Alpha
- Srongyloïdose	- Malakoplakie	<b>Rein et/ou foie</b>
- Ankylostomose	- Granulome hyalinisant	- Oxacilline
- Lambliase	- Granulome plasmocytaire	- Oxyphenbutazone
- Capillariose	- Interventions chirurgicales	- Pénicilline G
- Cysticercose	<b>Agents physiques ou chimiques</b>	- Clofamétacine
- Pneumocystose	- Beryllium, Talc	- Sulfamides
- Paludisme	- Zirconium, Paraffine	- Allopurinol
<b>Virales</b>	- Aluminium	- Cotrimoxazole
- VIH	- Thorotrast, Mercure	- Thiazidiques
- Virus d'Epstein-Barr	- Silicone, Silice	- Phénylbutazone
- Cytomégalovirus	- Corps étrangers	- Fluoxétine
- Virus Coxsackie	- Cuivre	- Diclofénac
- VHC	- Radiations, Téflon	

**Tableau 2: Principales causes de granulomatoses systémiques (d'après [70])**

## **B. Atteinte médiastinale**

Les diagnostics différentiels possibles sont essentiellement avec :

- ⇒ La tuberculose, mycobactéries atypiques,
- ⇒ Brucellose, toxoplasmose, maladie des griffes du chat,
- ⇒ Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien
- ⇒ Les métastases des carcinomes (testiculaires notamment, à cet âge)
- ⇒ Certaines pneumoconioses (silicose)

## **C. Atteinte pulmonaire**

Devant l'atteinte parenchymateuse pulmonaire, les différents types de PID peuvent être évoqués.

Pathologie	Topographie lésionnelle	Particularités sémiologiques
Sarcoïdose	Prédominance apico-postérieure et périhilaire	Calcifications ganglionnaires Micronodules lymphatiques péri broncho-vasculaires ou scissuraux
Pneumopathie interstitielle commune (PIC)	Prédominance sous-pleurale avec gradient apico-basal et antéro-postérieur	Kystes en rayons de miel ++ Réticulations sous pleurales
Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)	Prédominance sous-pleurale et péri broncho-vasculaire sans gradient	Contexte de collagénose Plages en verre dépoli et fines réticulations
Pneumopathie organisée	Prédominance sous-pleurale	Condensations arciformes, migratrices Halo inversé (atoll)
Pneumopathie d'hypersensibilité chronique	Distribution aléatoire	Contexte d'exposition à un allergène Aspect en fromage de tête Kystes aériques
Asbestose	Prédominance sous-pleurale et basale	Contexte exposition amiante Plaques pleurales calcifiées Idem PIC
Silicose	Prédominance dans les lobes supérieurs	Nodules calcifiés multiples de distribution aléatoire Calcifications ganglionnaires

**Tableau 3: Éléments d'orientation devant une pathologie infiltrative fibrosante [57].**

#### **D. Atteintes extra thoraciques**

Les diagnostics à discuter varient selon l'organe concerné. Par exemple une sclérose en plaques peut être évoqué devant une atteintes neurologiques centrales. Les différentes causes des granulomes peuvent être discutés devant une atteinte hépatique. Une granulomatose de Wegener devant l'atteinte cutanée, ORL ...

## VIII. TRAITEMENT

### A. Principes du traitement :

La moitié des patients ont une évolution spontanément favorable avec une guérison sans traitement. Seule environ la moitié des patients ayant une sarcoïdose nécessite un traitement [71]. On ne sait pas si le traitement par corticostéroïdes modifie l'histoire naturelle de la maladie ; par conséquent, le traitement n'est recommandé que pour ceux avec une symptomatologie bruyante et/ou une atteinte organique, avec dysfonctionnement d'organe [72]. En général, il existe très peu d'essais cliniques de grande envergure pour le traitement de la sarcoïdose [73]. Par conséquent, en pratique clinique, l'utilisation de corticostéroïdes et d'autres agents immunomodulateurs est souvent modelé par l'utilisation sur autres maladies auto-immunes et inflammatoires dans lesquelles la suppression du système immunitaire est souhaitée. Le traitement vise à inhiber la réaction granulomateuse afin d'empêcher ou de réduire l'altération fonctionnelle des organes atteints et de prévenir le développement de la fibrose. Il s'agit d'un traitement purement suspensif, et des rechutes sont fréquentes lors de la diminution des doses, et surtout après l'arrêt du traitement.

Le cours évolutif de la sarcoïdose est difficile à prédire : de la résolution spontanée en l'absence de traitement, à la destruction progressive d'un organe malgré plusieurs lignes thérapeutiques. Quand un traitement systémique est initié, il est en général poursuivi pour un minimum de 12 mois avant de considérer la possibilité d'un sevrage.

La décision de traiter dépend de l'organe touché et de la sévérité de l'atteinte. La stratégie thérapeutique repose sur 3 lignées thérapeutiques. Les corticostéroïdes systémiques (CSS) représentent le traitement de première

intention. Ils sont toutefois grevés de nombreux effets secondaires. En cas d'intolérance, de contre-indication ou en l'absence de réponse, les anti-métabolites (2e ligne) ou les traitements « biologiques » (3e ligne) sont utilisés.

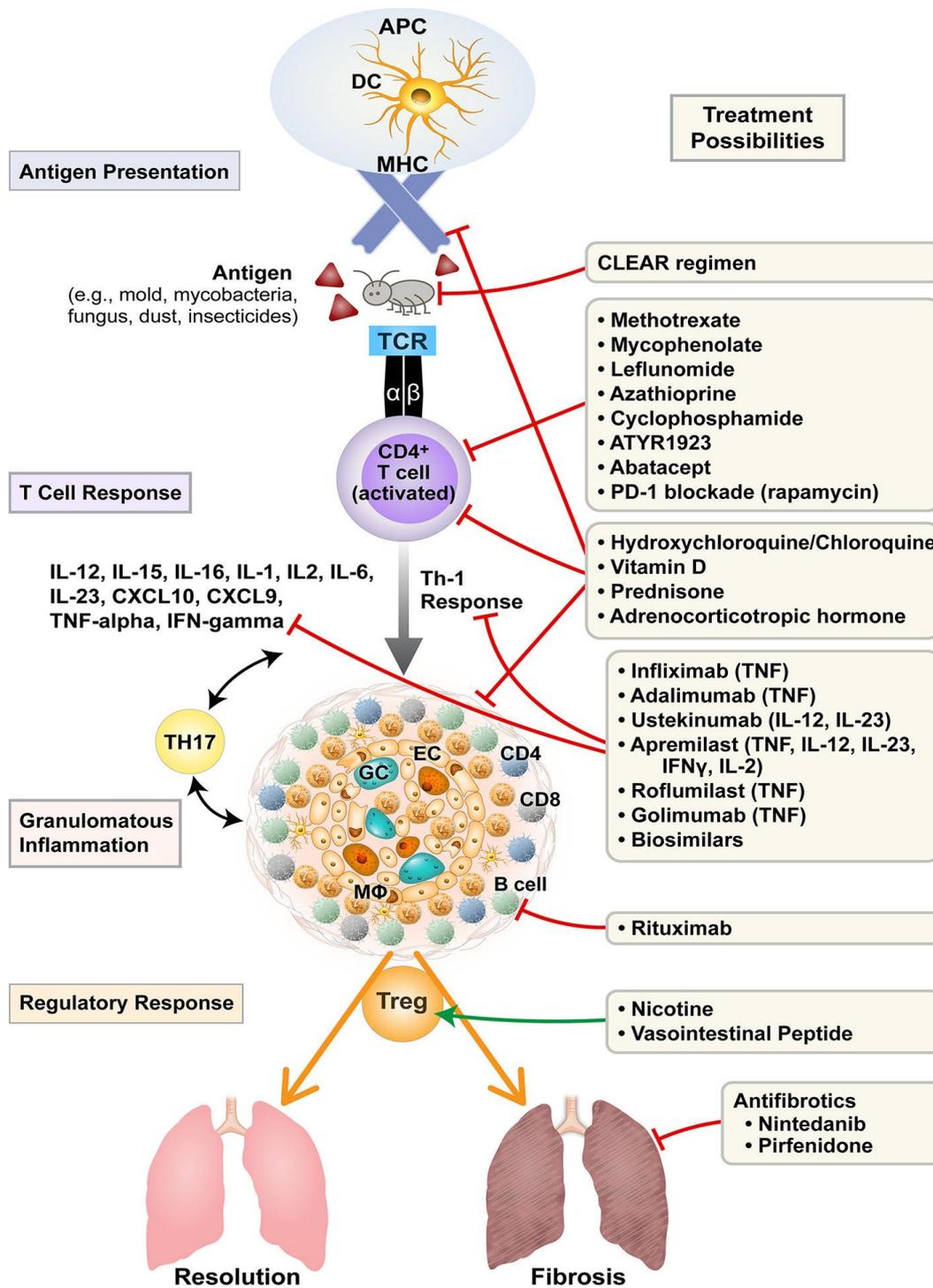


Figure 5: Traitements actuels et expérimentaux de la sarcoïdose basés sur la pathogénèse. Traitements de la présentation de l'antigène cible de la sarcoïdose, activation des lymphocytes T, profils cytokines/chimiokines, propagation de l'inflammation granulomateuse, équilibre de la réponse T-régulateur, et la réponse fibrotique. APC, cellule présentatrice d'antigène ; DC, dendritique cellule; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR, récepteur des lymphocytes T ; GC, cellule géante multi nucléée ; CE, cellule épithéloïde ; Mj, macrophage ; IL, interleukine; TNF, tumeur facteur de nécrose; IFN, interféron ; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée-1 ; CLEAR, Lévofloxacine combinée ; Ethambutol, Azithromycine et Rifampine. [79]

## **B. LES CORTICOSTÉROÏDES SYSTÉMIQUES**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralocorticoïde.

### **1. Indications**

Les corticostéroïdes sont considérés comme un traitement de première intention de sarcoïdose [74, 75]. Plusieurs études non contrôlées ont montré que les corticostéroïdes suppriment la production de cytokines qui contribuent à la formation de granulomes persistants, y compris le TNF  $\alpha$  et IFN- $\gamma$  [76, 77]. Cependant, seul un petit nombre d'études contrôlées randomisées avec des corticoïdes ont été pratiqués [72]. Bien que les patients ont montré une amélioration des symptômes et des biomarqueurs à court terme, les preuves actuelles sont encore incapables de montrer un bénéfice à long terme, altération de l'histoire naturelle ou amélioration de la mortalité [78]. En conséquence, la posologie idéale et la durée du traitement sont inconnues, aucun protocole de posologies et de durées de traitement n'a été validée.

Il est souvent retrouvé des doses variant entre 0,3 et 1 mg/kg/jour d'équivalent de prednisone, qui sont adaptées en fonction de la sévérité, et de la tolérance du patient. De manière générale, l'effet bénéfique d'un traitement par corticothérapie au long court est rapporté dès les premières semaines à dose maximale, et il est en général complet au bout de 3 mois de traitement. En cas de bonne réponse, il est nécessaire d'effectuer une décroissance du traitement, jusqu'à la dose minimale efficace pour pouvoir atteindre une dose seuil inférieure à 10mg/jour d'équivalent prednisone.

Le traitement est maintenu pendant une durée de 12 mois au minimum, mais cette durée est souvent adaptée en fonction de la réponse individuelle des patients.

Dans certaines formes de sarcoïdoses chroniques, des doses minimales de corticoïdes sont maintenues pendant plusieurs années.

Certaines localisations extra-pulmonaires graves nécessitent également des corticoïdes systémiques : atteintes cardiaques, rénales, encéphaliques et hypothalamo-hypophysaires, ophtalmologiques sévères, ORL, l'hypercalcémie maligne, la thrombopénie ou l'anémie auto-immune.

Les bolus de méthylprednisolone intraveineux sont courants en hospitalisation lors de poussées aiguës inflammatoires de la maladie. Enfin, les corticoïdes locaux peuvent être utilisés dans les atteintes cutanées et ophtalmologiques.

## **2. Mécanisme d'action:**

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire et se manifeste dès les faibles doses (environ 0,1 mg/kg par jour, équivalent prednisone). Ils permettent l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, ou le TNF $\alpha$ , permettant ainsi la diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire. Ils agissent également en inhibant l'expression des molécules d'adhésion (CAM) permettant ainsi la diminution de la migration trans-endothéliale des cellules phagocytaires. L'effet anti-inflammatoire est également dû à une inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclooxygénase de type 2, conduisant à l'inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (prostaglandines, thromboxane, leucotriènes) et également à une inhibition de la NO synthase inducible, ce qui conduit à une diminution de la production d'espèces radicalaires, nécessaires au processus inflammatoire.

### **3. Effets indésirables**

#### **a. Affections du système immunitaire**

Des réactions allergiques incluant notamment une réactions anaphylactiques sévères telles qu'une arythmie, bronchospasme, hypotension ou hypertension, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, peuvent se voir. Ils induisent aussi un affaiblissement des défenses immunitaires et une immunosuppression (réduction de la résistance aux infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires), avec un risque de réactivation des infections latentes. Le risque des complications est accru après la vaccination.

#### **b. Affections hématologiques et du système lymphatique**

Leucocytose par démargination des leucocytes.

#### **c. Affections endocriniennes**

Les affections endocriniennes sont fréquentes surtout avec les fortes doses, comportant essentiellement un risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, Syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, diabète ou révélation d'un diabète latent, un retard de croissance chez l'enfant, la survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome...

#### **d. Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Le risque d'hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydro-sodée, est élevé, d'où la nécessité d'un traitement adjuvant avec un régime alimentaire. Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez les patients présentant des hémopathies malignes.

**e. Affections musculosquelettiques et systémiques**

Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire due à l'augmentation du catabolisme protidique, ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en Co-prescription avec les fluoroquinolones.

**f. Affections gastro-intestinales**

Les ulcères gastroduodénaux sont fréquents, ainsi que l'ulcération du grêle, les perforations et les hémorragies digestives. Des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.

Une médication par des inhibiteurs de la pompe à proton est souvent associée lors d'un traitement au long cours par corticoïdes.

**g. Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.

**h. Affections psychiatriques**

Euphorie, insomnie, excitation. Plus rarement des sauts d'humeur, des psychoses ou un état dépressif à l'arrêt du traitement peuvent survenir.

**i. Affections du système nerveux**

Une hypertension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale), des convulsions sont possibles.

**j. Affections oculaires**

Vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, chorioretinopathies, complications des ulcères cornéens chez les patients atteints de kératite herpétique.

**k. Affections cardiaques**

Cardiomyopathies hypertrophiques chez les nourrissons prématurés

Insuffisance cardiaque congestive.

**l. Affections vasculaires**

Hypertension artérielle, augmentation du risque d'artériosclérose, augmentation du risque de thromboses, œdèmes.

**m. Affections des organes de reproduction**

Irrégularités menstruelles

Impuissance et baisse de la libido chez l'homme.

**4. Contre-indications**

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale. Elle est généralement contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la prednisone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition*, devant tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées, certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona), devant un état psychotique non contrôlé. Également en association avec les vaccins vivants et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie

**C. LES ANTIMÉTABOLITES [79]**

Si la sarcoïdose n'est pas contrôlée par des doses de prednisone  $\leq 10$  mg / jour, s'il y a des effets indésirables ou une contre-indication aux CSS, on propose généralement un traitement de 2e ligne thérapeutique, comme agent d'épargne cortisonique [75]. Le méthotrexate, l'azathioprine, le léflunomide et le mycophénolate sont les alternatives d'épargne de stéroïdes les plus couramment utilisés. Comme c'est le cas pour les CSS, nos connaissances sur ces traitements proviennent essentiellement

de « séries de cas » et il n'y a pas d'essai clinique randomisé avec un bon niveau d'évidence.

D'autres molécules peuvent également être considérées en 2ème ligne de traitement d'une sarcoïdose avec un niveau d'évidence plus faible : la chloroquine et l'hydroxychloroquine (principalement dans les atteintes cutanées, pulmonaires et l'hypercalcémie).

### **1. Le méthotrexate**

Le méthotrexate est le plus recommandé comme thérapie de deuxième ligne, vu son profil d'effets secondaires bien établi et son efficacité dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et psoriasis [75]. C'est un antagoniste de l'acide folique qui, par une série des étapes, inhibe le métabolisme des purines et des pyrimidines, ainsi que les acides aminés synthèse d'acides et de polyamines, et donc inhibe la prolifération des cellules tissulaires. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie. Le médicament peut également avoir d'autres effets anti-inflammatoires sur les lymphocytes T, supprimant la formation des cytokines par ces cellules via l'adénosine a2a receptor [80].

Le méthotrexate s'est révélé efficace comme agent épargneur de stéroïdes dans deux petites études d'intervention clinique (une randomisée et un non randomisé), où les patients ont montré une amélioration de la capacité vitale ou dysfonctionnement organique symptomatique tout en diminuant simultanément les stéroïdes [81, 82]. Ces données sont soutenues par de multiples séries de cas et des études rétrospectives, à la fois dans la sarcoïdose pulmonaire et extrapulmonaire [83].

Le dosage initial du méthotrexate est de 5–15 mg par semaine avec une augmentation de posologie de 5mg par semaine tous les 3 mois. Il ne faut en aucun cas dépasser la posologie de 20mg par semaine. Six mois de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement. L'association à l'acide folique est recommandée, avec une dose de 5 mg par semaine, pour diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux et hépatiques sans réduire l'efficacité du méthotrexate.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le traitement par le méthotrexate comprennent les infections, l'hépatotoxicité, les troubles gastro-intestinaux, malaise et leucopénie. Les patients doivent commencer à prendre de l'acide folique en même temps que méthotrexate, à une dose  $\geq 5$  mg/semaine, avec surveillance régulière de la fonction hépatique, sanguine, et la fonction rénale.

## **2. L'azathioprine :**

L'azathioprine, un inhibiteur du métabolisme des purines, peut également être considéré comme un agent d'épargne des stéroïdes, avec une efficacité similaire par rapport au méthotrexate pour améliorer la CVF et la capacité de diffusion (DLCO), et réduire corticostéroïdes [84]. Cette molécule fait partie de la classe pharmacologique des antinéoplasiques et immunomodulateurs, immunosuppresseurs. C'est un pro médicament de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP est inactive; elle requiert une captation cellulaire et une conversion intracellulaire en thioguanine nucléotides (TGN) pour une immunosuppression. Les TGN et d'autres métabolites (comme les dérivés méthylés thioinosine monophosphate) inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant une inhibition de la synthèse de novo des purines. De plus, les TGN peuvent également être incorporés dans les acides nucléiques, ce qui provoque des cassures simples brins et un blocage en phases G2-M du cycle cellulaire entraînant un arrêt de la réplication cellulaire.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine implique aussi des mécanismes d'apoptose via l'inhibition d'une enzyme Rho guanosine triphosphatase (RhoGTPase), Rac1 facilitant l'apoptose des lymphocytes T.

Étant donné ces mécanismes d'action, l'effet thérapeutique de l'azathioprine ne peut être effectif qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois de traitement.

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/j) en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient, et de la tolérance hématologique. La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec le maintien de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Quand la voie orale est impraticable, l'azathioprine injectable peut être administrée, seulement par voie intraveineuse.

Les principaux effets secondaires de l'azathioprine sont les troubles gastro-intestinaux, myélosuppression généralement réversible, qui se manifeste le plus souvent par une leuconéutropénie, mais aussi parfois par une anémie et une thrombopénie, voire une pancytopenie, infections et risque accru potentiel de malignité (les syndromes lymphoprolifératifs, cancers de la peau, des sarcomes...) [84]. Les effets secondaires sont comparables au méthotrexate pour une utilisation dans la sarcoïdose, bien que l'azathioprine ait montré un plus grand taux d'infections (34,6 % contre 18,1%,  $p = 0,01$ ) dans une analyse rétrospective [84].

### **3. Le léflunomide :**

De même, le léflunomide, un inhibiteur de la dihydroorotase qui inhibe lymphocytes en division, est souvent utilisé comme alternative (voire en plus, dans certains cas) au méthotrexate dans la sarcoïdose. Son innocuité et l'efficacité sont soutenues par une étude rétrospective de 76 patients qui avaient une sarcoïdose progressive ou chez qui

le traitement immunosuppresseur avait échoué. Une petite mais significative amélioration a été observée dans la capacité vitale forcée (CVF) pour atteinte pulmonaire, et une réponse partielle ou bonne a été observée chez 83 % des patients atteints de sarcoïdose extrapulmonaire [85]. Un effet d'épargne des stéroïdes a été également observé. Les effets secondaires étaient similaires à ceux des études sur d'autres maladies rhumatismales, avec notamment diarrhée et élévation des enzymes hépatiques. Les infections respiratoires et la neuropathie étaient les effets secondaires les plus graves mais moins fréquents.

#### **4. Le mycophénolate mofétil (MMF)**

Est une autre option de deuxième ligne qui agit en inhibant la synthèse des nucléotides puriques spécifiquement dans lymphocytes et diminue la production d'auto-anticorps par les cellules B ; par conséquent, le médicament est couramment utilisé pour l'immunosuppression dans une variété de maladies rhumatologiques et de maladies pulmonaires interstitielles [86]. La plus grande série rapportée pour l'utilisation de MMF dans la sarcoïdose comprenait 37 patients atteints de sarcoïdose principalement pulmonaire traités par MMF en raison d'une intolérance ou un échec d'un traitement immunosuppresseur [87]. Une tendance à l'amélioration de la DLCO a été observée chez les patients traités par MMF, et un effet d'épargne cortisonique a également été noté. Dans une série de patients atteints de neurosarcoïdose, 7 des 8 patients avec atteinte du système nerveux ont montré une rémission de la maladie après 21 mois de thérapie [88]. Trois des quatre patients qui avaient échoué les régimes immunosuppresseurs alternatifs semblaient répondre à MMF. Cependant, deux patients atteints de myopathie sarcoïde ne sont pas apparus bénéficier de MMF. Chez tous les patients, aucun effet secondaire significatif n'a été noté, concluant que ce médicament avait un meilleur profil de tolérance que autres options

immunosuppressives et était efficace pour neurosarcoïdose avec atteinte centrale. Une autre petite série de dix patients atteints de sarcoïdose pulmonaire chronique traités par MMF trouvé un effet similaire d'épargne des stéroïdes et peu ou pas d'effets secondaires, soutenant son utilité et sa tolérabilité dans cette population de patients [89].

## **D. LES ANTI-TNF**

Le TNF joue un rôle majeur dans la formation du granulome sarcoïdique. Les anti-TNF dits « ciblés » sont des bio médicaments produits par génie génétique. Ces traitements agissent de manière très peu spécifique, et dépriment de manière globale le système immunitaire. Ils ont montré une remarquable efficacité au cours des dernières décennies, et ils ont permis de transformer le pronostic de la plupart des maladies auto-immunes/inflammatoires, comme les vascularites systémiques ou les maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Cependant, ce puissant effet immunosuppresseur est associé à un risque infectieux important. Un des objectifs majeurs du traitement des maladies inflammatoires telles que la sarcoïdose est désormais de limiter la morbidité induite par l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs. L'essor des biothérapies au cours de ces dernières années répond en partie à cet objectif, avec une tolérance améliorée en raison d'une action beaucoup plus ciblée sur les différents acteurs du système immunitaire. Il en existe plusieurs, structurellement différents.

### **1. L'infliximab (Remicade) :**

Est l'anti-TNF le mieux documenté dans le traitement de la sarcoïdose. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique (murin et humain) qui neutralise le TNF soluble ou membranaire et induit une apoptose des lymphocytes T actives. Des essais cliniques ont montré un effet positif sur les fonctions pulmonaires, l'atteinte radiologique et les

atteintes extrapulmonaires au prix d'une augmentation du risque de complications infectieuses, survenues dans moins de 10 % des cas traités. Actuellement, l'infliximab est l'agent de troisième ligne le mieux étudié.

Il faut combiner l'anti-TNF $\alpha$  avec des petites doses de MTX et / ou de CSS afin de prévenir la formation d'anticorps dirigés contre ce dernier. Malheureusement, le taux de rechute à l'arrêt du traitement est important.

## **2. L'adalimumab (Humira) et le golimumab (Simponi)**

Sont des anticorps monoclonaux humains recombinant qui agissent selon le même mécanisme que l'infliximab. L'adalimumab s'est révélé efficace pour l'épargne cortisonique et l'atteinte fonctionnelle pulmonaire causée par la sarcoïdose.

Le golimumab semble être efficace dans les formes cutanées, sans toutefois démontrer son efficacité au niveau de l'atteinte pulmonaire. A noter que l'etanercept (Enbrel), une protéine de fusion entre un fragment du récepteur soluble au TNF $\alpha$  et le fragment Fc d'une IgG, s'est révélé inefficace dans un essai clinique sur la sarcoïdose pulmonaire et n'est pas indiqué dans la sarcoïdose.

## **E. AUTRES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES**

### **1. Les antifibrotiques,**

Maintenant approuvés pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique et des pneumopathie interstitielles fibrosantes, sont également une possibilité intéressante pour les sarcoïdoses au stade de fibrose.

### **2. Corticostéroïdes inhalés**

Il n'a pas été démontré que les corticostéroïdes inhalés présentent un bénéfice clair chez les patients atteints de sarcoïdose, mais étant donné leur faible profil d'effets secondaires et de leur mécanisme plausible de réduction de l'inflammation des voies respiratoires, ils peuvent jouer un rôle dans la prévention des exacerbations aiguës et

de la toux. Cependant, étant donné le manque de données et des effets probablement faibles, ne sont pas recommandés pour le traitement initial de la sarcoïdose.

### **3. Antipaludéens de synthèse :**

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont été fréquemment utilisées dans le traitement de la sarcoïdose, sur la base des premiers essais randomisés qui ont montré un bénéfice à long terme avec la chloroquine. Mais vu le meilleur profil de sécurité, l'hydroxychloroquine est le plus souvent préférée. Les mécanismes d'action de l'hydroxychloroquine sont variés : interférer avec la présentation de l'antigène, empêcher l'activation des lymphocytes T, inhiber la signalisation des récepteurs de type Toll et réduire les cytokines inflammatoires produites par les cellules T et B. L'hydroxychloroquine a été particulièrement utile dans les maladies cutanées, l'hypercalcémie, et dans certains cas de neurosarcoïdose. Bien que des effets secondaires gastro-intestinaux sont couramment signalés lors de l'utilisation de l'hydroxychloroquine, ils sont généralement légers et bien tolérés

### **4. Autres**

D'autres traitements symptomatiques ou spécifiques d'organe peuvent être proposés : oxygénothérapie, bronchodilatateurs ; antihypertenseurs pulmonaires ; IEC,  $\beta$ -bloqueurs, antiarythmiques, diurétiques, entraînement électro-systolique, défibrillateur implantable, traitements substitutifs hormonaux, antiépileptiques, dérivation ventriculaire etc...

La transplantation d'un organe (poumon, cœur, rein) est discutée en cas d'atteinte fonctionnelle terminale irréversible.

## F. INDICATIONS

L'indication du traitement général tient compte de l'ancienneté de la maladie de l'importance du retentissement de l'atteinte pulmonaire (CPT, CVF et DLCO), du risque fonctionnel ou vital de certaines localisations extra-thoraciques (tableaux 4 et 5) [90-94].

Pour les atteintes respiratoires, une abstention thérapeutique avec une surveillance rapprochée est l'option idéale chez les patients ayant une sarcoïdose récente, avec une forte probabilité de guérison spontanée, ce qui est le cas du stade I et du syndrome de Lofgren. Ainsi, le syndrome de Lofgren, ne nécessite pas de traitement systémique hormis des antalgiques, voire des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour les arthralgies associées.

Les stades 2 et 3 radiographiques avec retentissement fonctionnel respiratoire marqué sont définis par le caractère cliniquement symptomatique; la capacité vitale forcée (CVF) inférieure à 65 % de la valeur prédite et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure à 60 % de la valeur prédite ; ou encore une progression (aggravation fonctionnelle respiratoire et/ou radiographique sur des tests successifs).

D'autres situations plus rares devraient également bénéficier d'un traitement général : atteinte des voies aériennes avec trouble ventilatoire obstructif ; les sténoses localisées de l'arbre tracheobronchique; les compressions bronchiques extrinsèques par des adénopathies.

La fibrose pulmonaire (stade IV) ne répond habituellement pas au traitement. Néanmoins, une tentative de traitement se justifie si des signes d'activité de la maladie laissant espérer un gain sur d'éventuelles lésions granulomateuses associées à la fibrose persistent.

L'indication thérapeutique en cas d'infiltration radiographique pulmonaire asymptomatique, mais persistant plus de 6 mois, est encore controversée. Il convient de mettre en balance les effets indésirables d'une corticothérapie systémique et le faible bénéfice reposant sur l'amélioration discrète de la CVF à long terme.

Les atteintes extra-respiratoires suivantes motivent l'instauration d'un traitement général :

- Une atteinte du segment postérieur de l'œil (uvéite postérieure, atteinte rétinienne...)
- Une atteinte neurologique centrale
- Une atteinte cardiaque à expression clinique (anomalie ECG insuffisance cardiaque).
- Une hypercalcémie franche
- Une atteinte rénale spécifique
- Une atteinte laryngée ou naso-sinusienne
- Une atteinte hépatique avec cholestase chronique marquée
- Une splénomégalie avec retentissement hématologique
- Une altération sévère de l'état général
- Des symptômes généraux invalidants peuvent exceptionnellement conduire à un traitement général.

Abstention	Indication formelle	Indication recommandée	Indication discutée
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade I asymptomatique</li> <li>- et EFR (sub)normales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stades II-III avec dyspnée et/ou anomalies</li> <li>- EFR (CPT &lt; 65 % th, DLCO &lt; 60 % th)</li> <li>- Stade IV avec signes d'activité persistante</li> <li>- Atteinte bronchique granulomateuse avec TVO et sténose endobronchique</li> <li>- Compression bronchique extrinsèque par des adénopathies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade II-III persistant pendant 6-12 mois</li> <li>- malgré EFR (sub) normales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade II-III d'emblée</li> </ul>

**Tableau 4: Indications thérapeutiques en cas d'atteinte pulmonaire [90-94].**

Indications formelles	Indications variables
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte du système nerveux central et hypothalamo-hypophysaire</li> <li>- Atteinte cardiaque symptomatique</li> <li>- Atteinte rénale</li> <li>- Atteinte rhinosinusienne</li> <li>- Atteinte oculaire ne répondant pas au traitement local</li> <li>- Atteinte laryngée</li> <li>- Hypercalcémie sévère</li> <li>- <b>Anémie et thrombopénie auto-immunes</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cholestase intrahépatique</li> <li>- Atteinte cutanée et lupus pernio</li> <li>- Atteinte musculaire</li> <li>- Atteinte parotidienne</li> <li>- Atteinte osseuse et articulaire</li> <li>- Atteinte splénique</li> <li>- Atteinte gastrique</li> </ul>

Tableau 5: Indications thérapeutiques en cas d'atteinte extrapulmonaire [90-94].

## **G. Modalités du suivi**

Il est recommandé de suivre les patients à un rythme au moins semestriel, et ce jusqu'à ce que la guérison soit assurée. La surveillance est basée sur la recherche de signes cliniques, respiratoires et extra respiratoires, et des examens complémentaires orientés. Bien que certains auteurs aient récemment souligné la fiabilité imparfaite de la radiographie thoracique pour identifier un rebond de l'atteinte pulmonaire, elle représente un élément clé de la surveillance en association avec les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). La valeur du dosage répété de l'enzyme de conversion de l'angiotensine reste discutée. Biologie sanguine comportant hémogramme, fonction rénale, calcémie, enzymes hépatiques. L'ECG à la recherche d'une atteinte cardiaque est nécessaire au cours du suivi.

## **IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC**

Le pronostic global de la sarcoïdose est bon, dans environ 60% des cas, la maladie régresse spontanément. Dans les autres cas des rechutes, après dégression de corticothérapie peuvent se voir, ou bien même une évolution vers la chronicité [96]. La sarcoïdose énumère un certain nombre de facteurs pronostiques : génétique, ethnique, cliniques, et radiologique [97]. L'âge, le sexe, la race, le phénotype clinique, le stade radiologique au moment du diagnostic, et des marqueurs biologiques sont rapportés parmi les facteurs qui déterminent le pronostic de la sarcoïdose. Certains paramètres sont prédictifs d'une résolution rapide : un syndrome de Löfgren, une uvéite aiguë, un stade I, et certains haplotypes (HLA-DRB1\*03). D'autres prédisent une évolution chronique : un âge de début > 40 ans, une origine afro-caribéenne, certaines atteintes extra-thoraciques (cardiaque, neurologique, rénale, ORL, lupus pernio, uvéite postérieure, néphrocalcinose). Ces facteurs ont un rôle important dans l'identification précoce de la stratégie thérapeutique.

### **A. Facteurs qui déterminent le pronostic de la sarcoïdose**

#### **1. Âge, sexe et origine ethnique**

La sarcoïdose est une maladie avec des fréquences différentes dans les différents pays du monde, ce qui peut impliquer toutes les races et tous les groupes ethniques, mais avec des pronostics différents d'une population à l'autre (tableau 6).

#### **2. Facteurs génétiques**

Le rôle des facteurs génétiques dans la pathogenèse de la sarcoïdose est bien connu [98]. Des cas familiaux de sarcoïdose ont été signalés depuis des années. Dans différentes études, le taux des formes familiales de sarcoïdose a été rapportés entre 1 % et 19 %. Dans les premières études sur les jumeaux, la sarcoïdose a été signalée plus fréquemment chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes.

Ces observations suggèrent que certaines variantes génétiques peuvent affecter le développement, les présentations cliniques, et le pronostic de la sarcoïdose. Dans certaines études, On a découvert que les allèles du CMH classe II étaient associés à un phénotype de la maladie [99]. Par exemple, il y avait une forte corrélation entre HLA-DQB1 \* 0201 et HLA-DRB1 \* 0301 avec maladie à début aigu, érythème noueux, et de bon pronostic, tandis que la corrélation a été trouvée entre la sarcoïdose chronique et sévère avec HLA-DQB1 \* 1501 et HLA-DQB1 \* 0602. Alors que HLA-DRB1 \* 01 et HLA-DRB1 \* 04 étaient négativement corrélés à la sarcoïdose, HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1 \* 11, HLA-DRB1 \* 12, HLA-DRB1 \* 14, et les gènes HLA-DRB1 \* 15 augmentent le risque de développement de la sarcoïdose [100]. Dans des études portant sur l'association de gènes non-HLA avec la sarcoïdose, une corrélation a été trouvée entre le gène de l'allèle TNF-308A et le syndrome de Löfgren [101, 102]. La relation entre le gène de l'annexine A11 et la fibrose pulmonaire chez les patients atteints de sarcoïdose a été également signalé [103]. L'annexine A11 a des fonctions de régulation pour l'apoptose. Dans une autre étude, la fréquence des mutations du gène MEFV a été étudiée chez Les patients turcs atteints de sarcoïdose et les taux de porteurs inférieurs étaient déterminée par rapport au groupe témoin [104]. On pensait que ce gène avait un rôle protecteur dans la sarcoïdose.

### **3. Les phénotypes cliniques :**

Classiquement, on différencie les formes d'évolution courte des formes persistantes selon qu'elles durent plus ou moins de 5 ans. Les formes à début aigu et qui se caractérisent par un jeune âge d'apparition, un stade radiologique 1 ou 2, sont généralement spontanément résolutive. Le syndrome de Löfgren est une forme aiguë de sarcoïdose, caractérisée par de la fièvre, des arthralgies, un érythème noueux et lymphadénopathies hilaires bilatéraux, elle est de bon pronostic, 80 à 90 % des

symptômes régressent en 2 à 8 semaines, tandis que les anomalies pulmonaires régressent en 2 ans. Dans de rares cas, le syndrome de Löfgren peut réapparaître après des années. L'érythème noueux est plus fréquent chez les patients atteints de sarcoïdose de stade 1 et 2 et est un facteur de bon pronostic, mais dans 16% des cas, il est associé à une maladie chronique [105]. La sarcoïdose chronique se caractérise par un début insidieux, un âge avancé, des stades radiologiques 3 et 4, une alvéolite neutrophilique au LBA, et auront besoin d'un traitement systémique par corticostéroïdes (CS).

#### **4. Le stade radiologique**

Le pronostic de la maladie est étroitement lié au stade radiologique [106, 107]. Une rémission spontanée est observée chez 90 % des patients au stade 1, 40 à 70 % des patients au stade 2, et 10 à 20 % chez les patients au stade 3, alors que chez les patients au stade 4, une rémission spontanée n'est pas observée. Quarante-vingt pour cent de toutes les rémissions sont observées dans les 2 premières années. Dans une étude, seulement 9 % des patients de stade 1 suivis pendant 5 ans ont évolué vers le stade 2, et 1,6 % ont progressé vers le stade 3 et le stade 4 [108].

Prognostic factor according to	Poor prognosis	Good prognosis
<b>Gender</b>	Female <ul style="list-style-type: none"> <li>- More symptoms</li> <li>- Lower quality of life</li> <li>- More functional impairment</li> <li>- Higher incidence of coexisting autoimmune disorders</li> <li>- More hospitalization</li> </ul>	Male <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ankle arthritis</li> </ul>
<b>Age</b>	Elderly-onset	younger-onset
<b>Ethnicity</b>	African-American <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrapulmonary involvement</li> <li>- Progressive disease</li> <li>- High mortality rates</li> </ul>	Caucasian <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythema nodosum</li> <li>- Löfgren syndrome</li> </ul>
<b>Genetic</b>	HLA-DQB1*1501 HLA-DQB1*0602 Annexin A11 gene	HLA-DQB1*0201 HLA-DRB1*0301 TNF-308A allele MEFV gene
<b>Clinical phenotype</b>	Chronic sarcoidosis	Acute sarcoidosis
<b>Pulmonary involvement</b>	Low PFT and DLCO Bronchial obstruction Pulmonary fibrosis PH	Acute alveolitis Normal PFT Normal DLCO
<b>Heart involvement</b>	A-V block, ventricular tachycardia, myocarditis	Pericarditis
<b>Neurosarcoidosis</b>	epilepsy Intracranial mass Spinal cord	Facial nerve palsy Aseptic meningitis Isolated headache Vertigo
<b>Ocular involvement</b>	Panuveitis	Anterior uveitis
<b>Skin involvement</b>	Lupus pernio Chronic skin lesion	Erythema nodosum Scar sarcoidosis
<b>Musculoskeletal involvement</b>	Chronic arthritis Jaccoud deformity Dactylitis Granulomatous myositis Cystic bone lesions	Acute arthritis Arthralgia
<b>Radiographic</b>	Stage 3 and Stage 4	Stage 1 and Stage 2
<b>Laboratory</b>	Neopterin, sIL-2R, KL-6, TNFalpha, chitotriosidase, tryptase, chitotriosidase, hypercalcemia, hypercalciuria, Th17	Low TNF-alpha CRP

**Tableau 6 : Prognostic factor in sar coidosis according to clinical, radiographic and laboratory findings.**

**PFT: Pulmonary function tests, A-V: Atrioventricular, sIL-2R: Soluble interleukine-2 receptor, TNF: Tumor necrosis factor, KL-6: Krebs Von den Lungen-6, Th: T-helper; DLCO: Diffusion lung carbon monoxide, PH: Pulmonary hypertension, CRP: C-reactive protein [95]**

Stade radiologique	Radiographie thoracique	Fréquence %	Rémission (%)
0	Normal	5-15	
I	BHL	25-65	60-90
II	BHL and pulmonary infiltrates	20-40	40-70
III	Pulmonary infiltrates without BHL	10-15	10-20
IV	Advanced pulmonary fibrosis	5	0

**Tableau 7 : Radiographic staging of sarcoidosis patients at presentation according to the scadding criteria. The estimated frequency at presentation is given as well as the probability of spontaneous resolution during disease course (BHL, bilateral hilar lymphadenopathy) [109-111].**

### **5. Atteintes extra-thoraciques**

Certaines peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel d'un organe voire le pronostic vital, si elles sont méconnues ou non traitées. Une atteinte cardiaque ou neurologique peut engager le pronostic vital. Une atteinte oculaire peut se compliquer d'une diminution importante et irréversible de l'acuité visuelle (voire de cécité). Certaines localisations sont source de morbidité importante (Atteinte hépatique, Atteinte cutanée disgracieuse...)

## **B. Formes pulmonaires sévères :**

Il s'agit des formes associées à un risque de mortalité, à une morbidité significative ou à la nécessité d'un traitement lourd ou exceptionnel tel qu'un traitement par bio médicament anti-TNF- $\alpha$  ou une transplantation.

### **1. La fibrose pulmonaire**

Elle se définit par un stade IV radiographique, concerne 5.4 % des patients à la présentation et jusqu'à 20 % en cours d'évolution. Plus de la moitié des patients ayant une fibrose pulmonaire gardent une activité résiduelle granulomateuse qui peut bénéficier d'un renforcement thérapeutique. Dans les pays occidentaux, elle représente la principale cause de morbidité-mortalité. L'évolution peut être également compliquée de pneumothorax ou des surinfections mycobactériennes ou aspergellaires. Les surinfections, favorisées par des bronchectasies représentent une cause fréquente de détérioration respiratoire.

### **2. L'HTP**

Touche 1 à 6 % de l'ensemble des patients, mais elle atteint 74 % des candidats à une transplantation. Elle est suspectée en cas de dyspnée persistante, de diminution isolée ou disproportionnée de la DLCO, de désaturation au TM6 (saturation < 90 %) et d'index AP/Ao > 1. L'échographie cardiaque est un examen de dépistage, mais seul le cathétérisme cardiaque droit confirme le diagnostic. En dehors de la cardiopathie gauche, il s'agit le plus souvent d'une HTP précapillaire avec des mécanismes complexes : destruction du lit capillaire par la fibrose, obstruction vasculaire par des adénopathies ou une médiastinite fibreuse, atteinte vasculaire spécifique granulomateuse, réalisant parfois un tableau de maladie veino-occlusive, voire hypertension portale liée à une sarcoïdose hépatique. L'embolie pulmonaire ou un

syndrome d'apnées du sommeil sont à éliminer. L'HTP a un pronostic sombre, avec une survie de 55 % à 5 ans.

### **3. Les infections aspergillaires**

Pourraient concerner 3-12 % des patients. L'aspergillome survient préférentiellement sur des lésions de stade IV en particulier chez des patients ayant des lésions fibrokystiques ou cavitaires

En TDM, l'atteinte se manifeste initialement par un épaissement des parois cavitaires et de la plèvre adjacente. Puis apparaît la partie tissulaire centrale « truffe aspergillaire » : l'image de grelot déclive. L'aspergillome peut être multiple et bilatéral. Une sérologie aspergillaire positive ou mise en évidence d'aspergillus dans un prélèvement respiratoire étayent le diagnostic. Il peut être source d'hémoptysie parfois de mauvais pronostic.

### **4. Le Trouble ventilatoire obstructif**

Est associé à une mortalité accrue. Il est souvent secondaire à plusieurs mécanismes intriqués, au mieux appréciés par le scanner thoracique et l'endoscopie bronchique. Les principaux sont l'existence de distorsions bronchiques par la fibrose, un épaissement bronchique par infiltration granulomateuse, parfois sténosante. Plus rarement, le TVO peut résulter d'une compression ganglionnaire extrinsèque ou une bronchiolite. La réponse thérapeutique dépend des mécanismes sous-jacents. Le traitement améliore la fonction respiratoire en cas d'atteinte endobronchique granulomateuse, ou de compression ganglionnaire, mais est inefficace en présence d'une fibrose. Les sténoses multiples sont rares, touchant moins de 1 % des patients. Elles peuvent devenir irréversibles si le traitement n'est pas précoce et justifier de gestes endoscopiques (dilatation et stents)

# PARTIE PRATIQUE

## **I. Objectif :**

L'objectif de notre étude est de décrire le profil évolutif des sarcoïdoses médiastino-pulmonaires suivies dans le service de pneumologie au sein de CHU Hassan II Fès

## **II. Matériel et méthodes :**

C'est une étude rétrospective, portant sur les cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire suivis dans notre service entre 1<sup>er</sup> Janvier 2016 et 31 Décembre 2019 avec un suivi de plus de 2 ans.

## **III. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Il s'agit de 41 cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire colligés au service de pneumologie entre

– Les critères d'inclusion :

- Diagnostic de sarcoïdose médiastino-pulmonaire confirmé :
  - Tableau clinique et radiologique compatible avec une sarcoïdose médiastino-pulmonaire
  - Isolement du granulome épithélio-gigantocellulaire sans nécrose caséuse, sur au moins un site anatomique.
  - Après avoir éliminé les diagnostics différentiels
- Avec un suivi sur une période de plus de 2 ans.

On a exclu les dossiers :

- Qui n'ont pas eu de confirmation histologique
- Perdu de vue avant 2 ans de suivi.

## IV. Méthodologie

Les données initiales ont été recueillies à partir de données médicales des patients selon une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1) analysant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

L'analyse des données a été fait à l'aide d'un logiciel SPSS, Windows version 20. Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et en pourcentage.

## Résultats

### Age :

L'âge moyen est de 45.68 ans, avec des extrêmes allant de 28 à 65 ans.

- De 20 à 50 ans : cette tranche d'âge représente 61 % de l'ensemble des patients. (25 patients)
- De 51 à 60 ans : ils représentent 34 % des cas. (14 patients)
- Au-delà de 60 ans : ce groupe englobe 4.8 % de l'ensemble des malades. (2 patients)

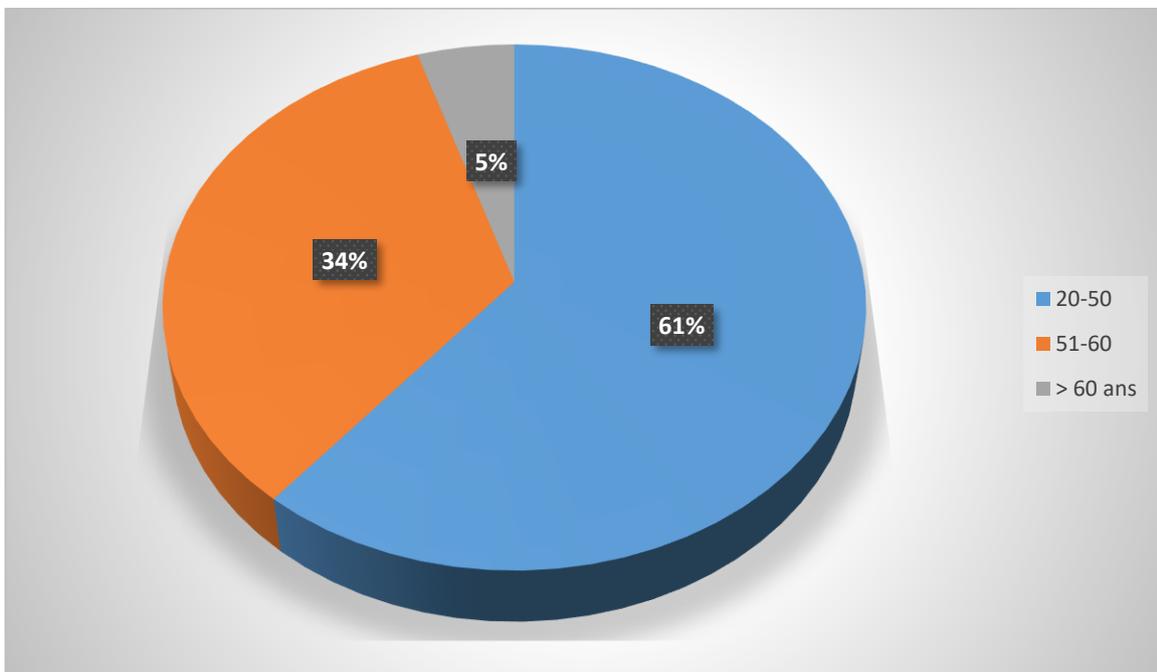
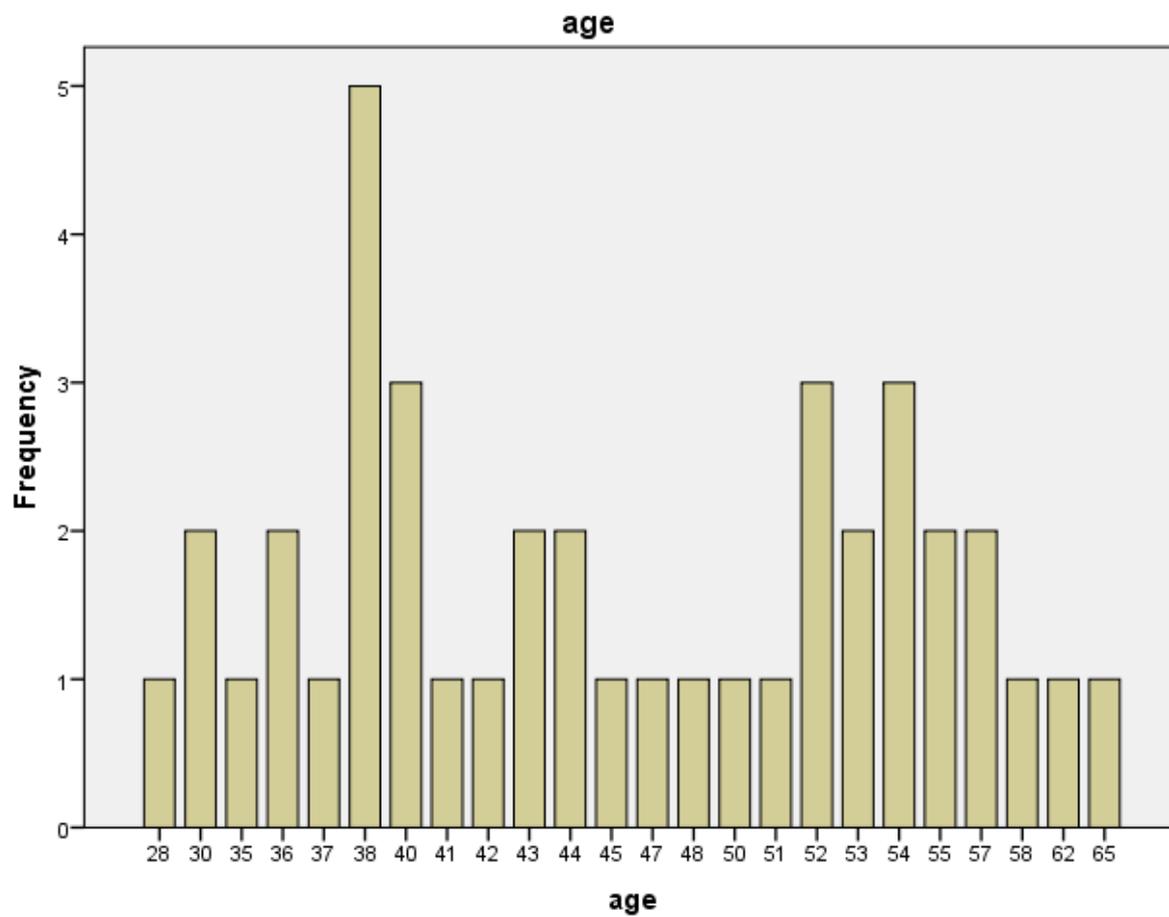


Figure 6: répartition des malades selon leurs tranches d'âge



## Sexe

- Dans notre étude, une nette prédominance féminine a été notée.
- Nous avons 39 femmes soit 95.1 % et 2 hommes soit 4.9 %.

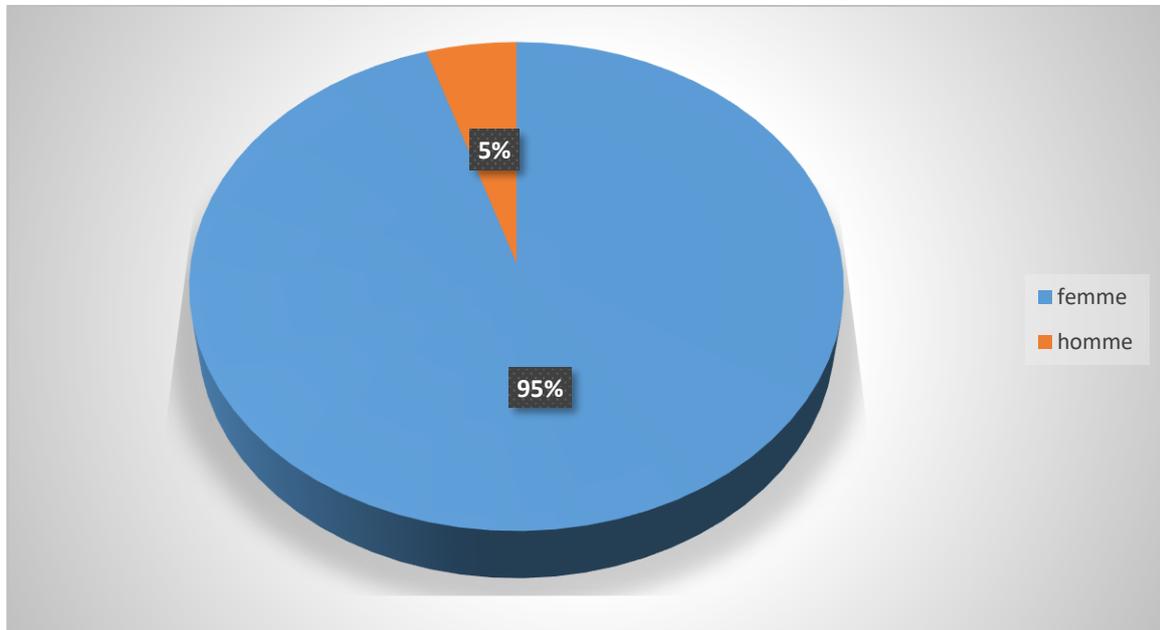


Figure 7 : répartition des patients selon le sexe

## ATCD personnels

ATCD	NOMBRE	POURCENTAGE
Diabète	9	22
HTA	3	7.3
Tuberculose	7	17.1
SPA	2	4.9
Asthme	3	7.3
Dysthyroïdie	3	7.3
Tabagisme passif	6	14.6
Goutte	1	2.4

Tableau 8 : répartition des malades selon leurs ATCD personnels

### ATCD familiaux

Dans notre série 2 patientes avaient des ATCD familiaux de sarcoïdose, soit 4.8% des cas

### Circonstances de découverte

	Fréquence	Pourcentage (%)
Symptomato- logie respiratoire	30	73.2
Bilan de systé- matisation d'une atteinte extra thoracique	7	17.1
Découverte fortuite	4	9.8
Total	41	100

Tableau 9 : répartition des malades selon les circonstances de découverte

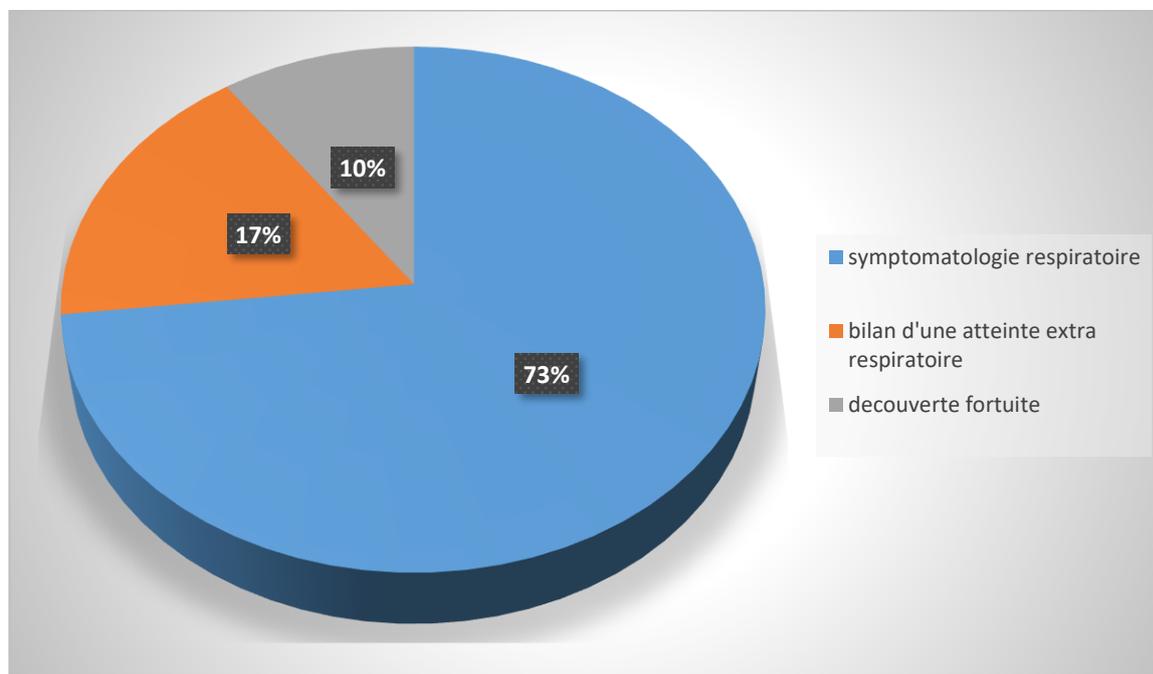
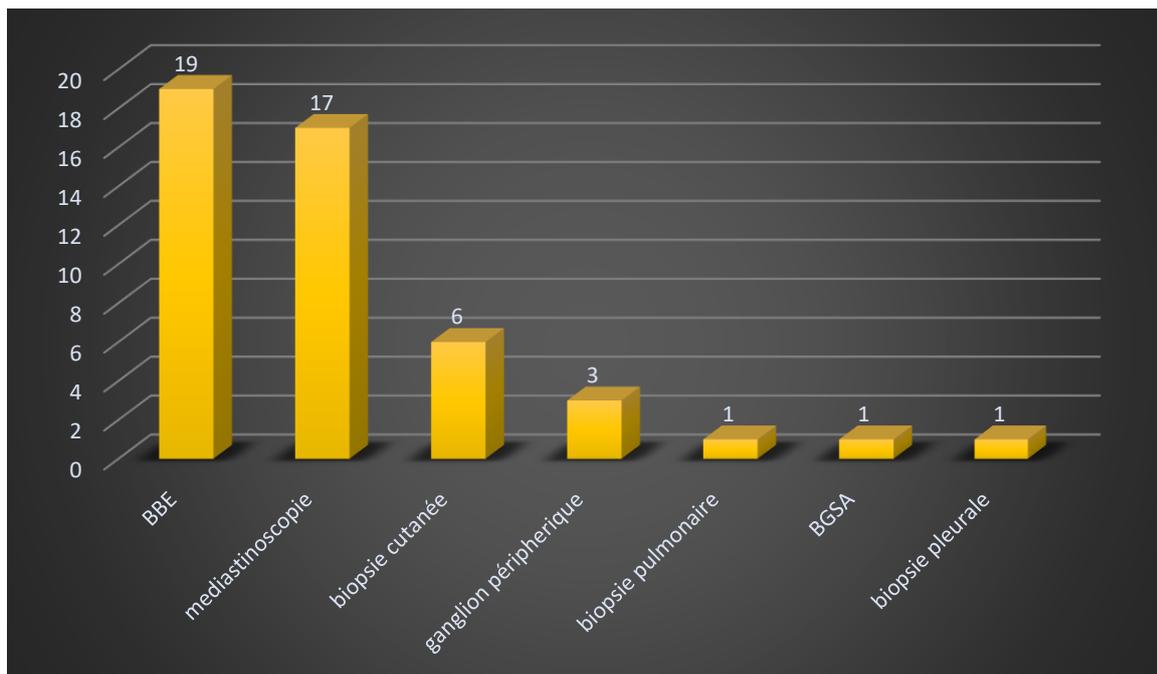


Figure 8: répartition des malades selon les circonstances diagnostiques de l'atteinte médiastinopulmonaire

### Diagnostic histologique

Site d'isolement du granulome	Nombre	Pourcentage
BBE	19	46.3
Médiastinoscopie	17	41.5
Biopsie cutanée	6	14.6
Biopsie d'un ganglion périphérique	3	7.3
BGSA	1	2.4
Biopsie pulmonaire	1	2.4
Biopsie pleurale	1	2.4

**Tableau 10 : Différents sites d'isolement du granulome**



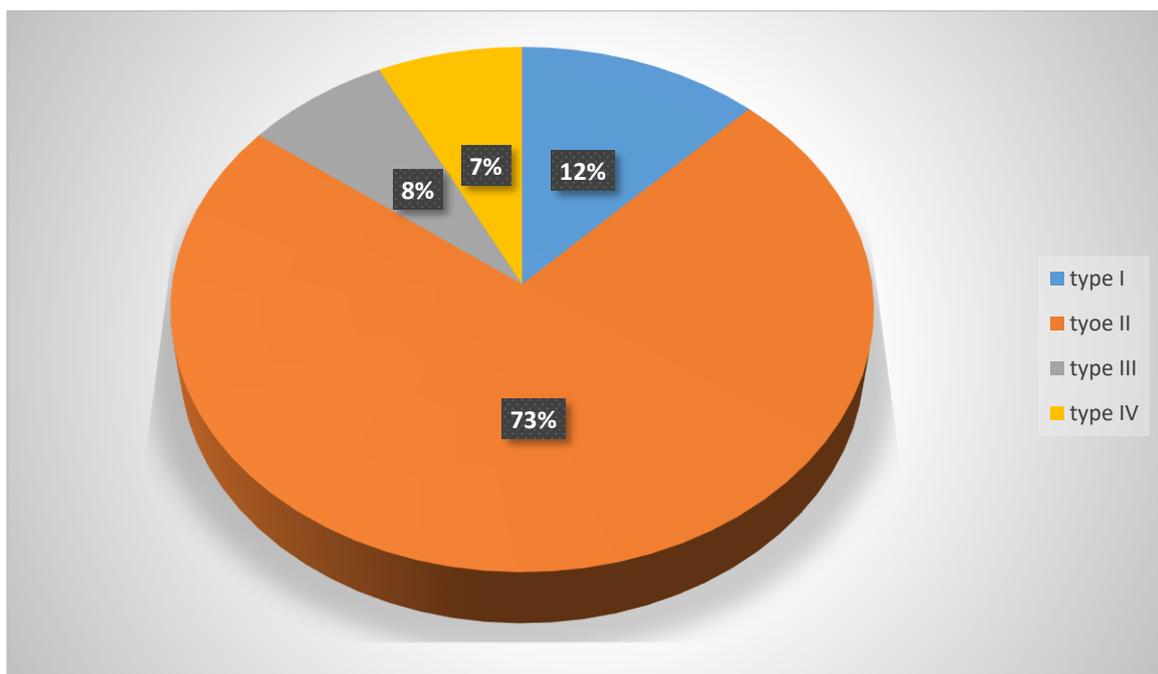
**Figure 9 : répartition des malades selon les différents sites d'isolement du granulome**

### Types radiologiques

	Fréquence	Pourcentage (%)
Type I	5	12.2
Type II	30	73.2
Type III	3	7.3
Type IV	3	7.3
Total	41	100

**Tableau 11: répartition des malades selon le stade radiologique**

Le type II était le stade radiologique le plus retrouvé dans 73 % des cas, suivi de type I dans 12 % des cas et le type III dans 7% des cas



**Figure 10: répartition des malades selon le stade radiologique**

## Aspect endoscopique

Aspect endoscopique	Fréquence	Pourcentage (%)
Aspect endoscopique normal	19	46.3
Aspect inflammatoire	14	34.1
Granulations blanchâtres	4	9.8
Non fait	4	9.8
Total	41	100

**Tableau 12: répartition des malades selon l'aspect endoscopique de la muqueuse bronchique**

Dans presque la moitié des cas l'aspect endoscopique était normal (46%), une muqueuse inflammatoire a été trouvée dans 34% des cas, des granulations blanchâtres dans 10% des cas, et n'a pas été fait dans 10 % des cas.

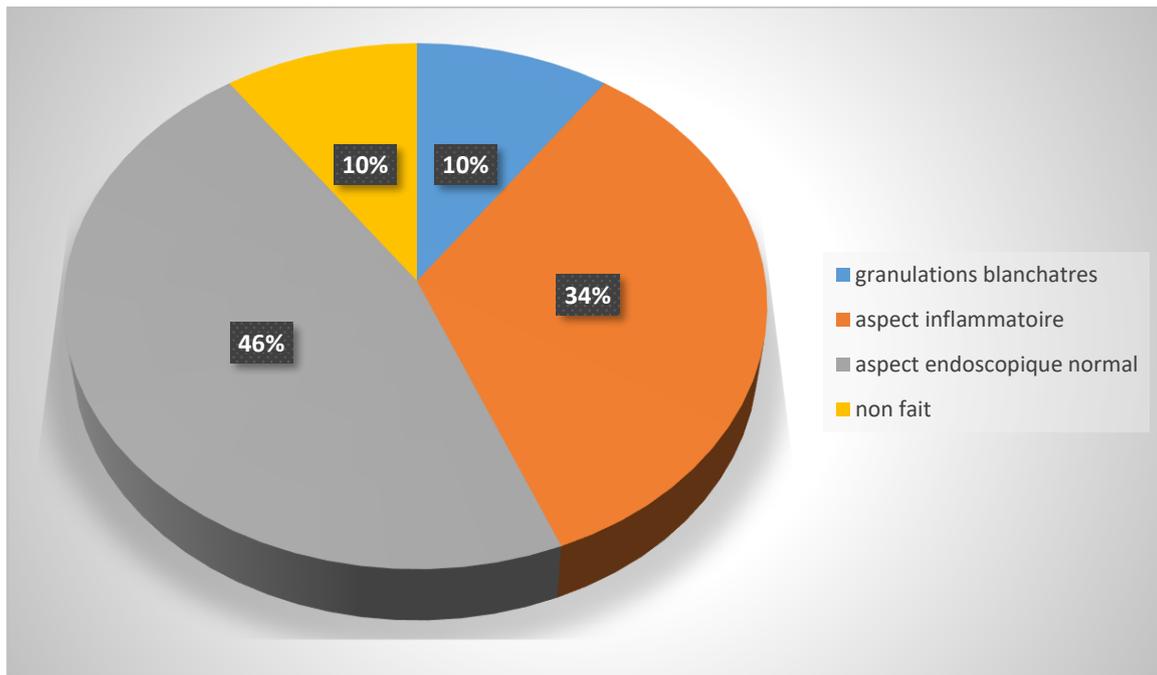


Figure 11: répartition des malades selon l'aspect endoscopique de la muqueuse trachéobronchique

### Localisations extra thoraciques

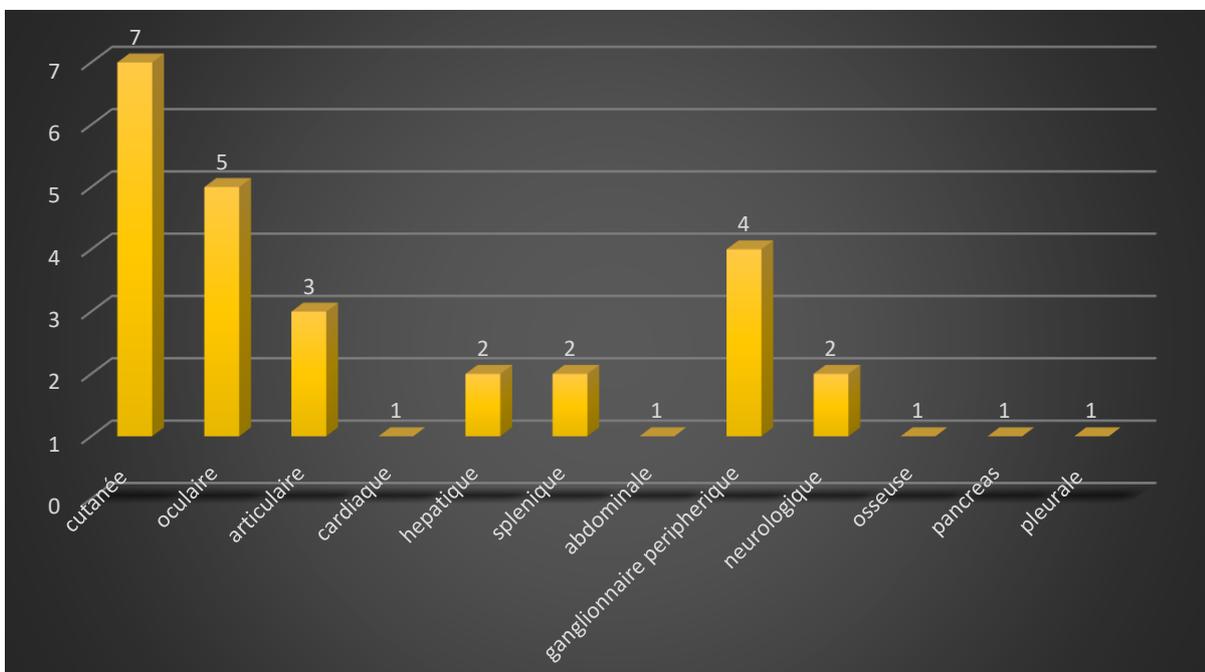
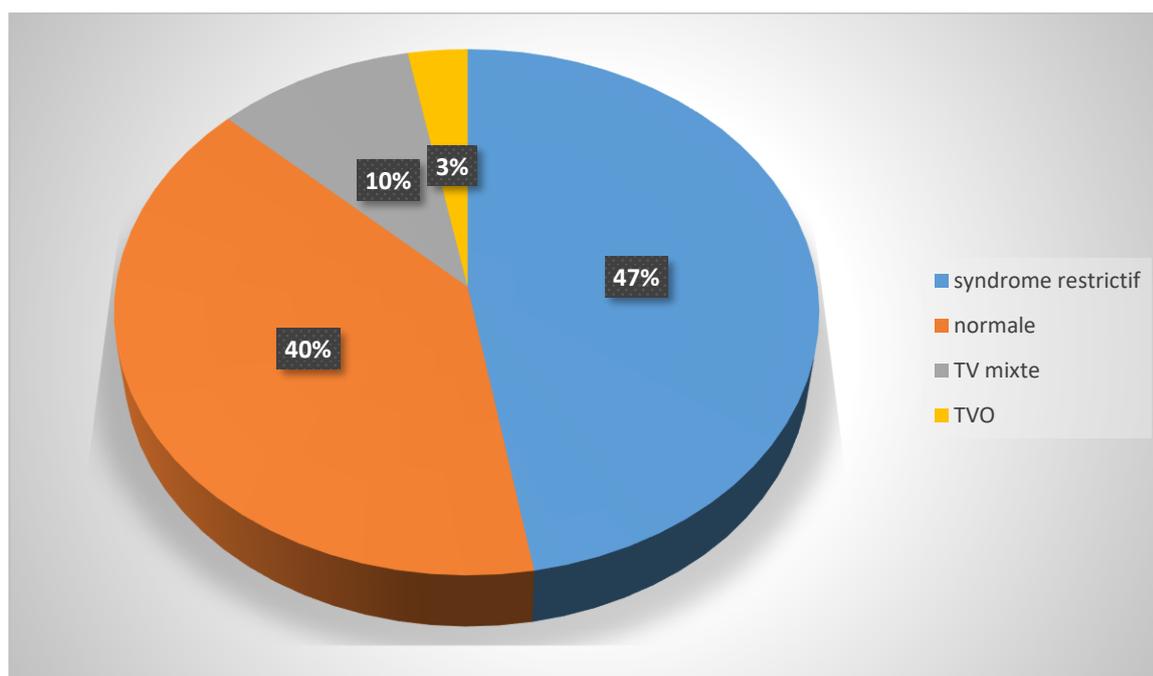


Figure 12: les différentes atteintes extra thoraciques rencontrées chez nos malades

**EFR**

	Fréquence	Pourcentage (%)
EFR normale	16	39
Syndrome restrictif	19	46.3
Trouble ventilatoire mixte	4	9.8
Trouble ventilatoire obstructif	2	4.9
Total	41	100

**Tableau 13: répartition des malades selon le retentissement fonctionnel respiratoire**



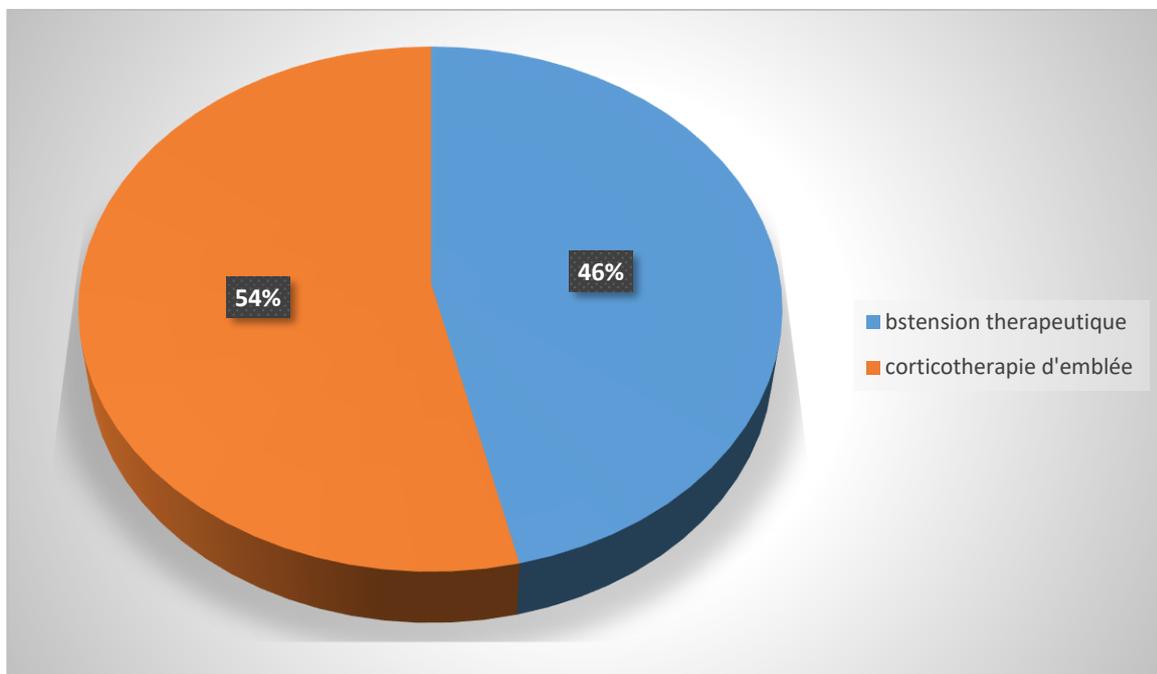
**Figure 13: répartition des malades selon le retentissement fonctionnel respiratoire**

L'EFR a révélé un syndrome restrictif dans 47% des cas, était normale dans 40 % des cas, un TV mixte retrouvé chez 10% des cas, et un TVO dans 3 % des cas

### Attitude thérapeutique et évolution

	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
<u>Abstention thérapeutique</u>	<u>19</u>	<u>46.3</u>
<u>Corticothérapie systémique d'emblée</u>	<u>22</u>	<u>53.7</u>

**Tableau 14 : répartition des malades en fonction de l'attitude thérapeutique au moment du diagnostic**



**Figure 14: répartition des malades selon l'attitude thérapeutique initial**

54 % des malades ont nécessité une corticothérapie systémique d'emblée, alors que l'abstention thérapeutique avec surveillance était l'attitude dans 46% des cas

	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
<u>Stabilité</u>	<u>16</u>	<u>84.2</u>
<u>Recours au traitement</u>	<u>3</u>	<u>15.8</u>

**Tableau 15: répartition des malades en abstention thérapeutique selon leur évolution**

Parmi les patients qui n'ont pas nécessité de traitement initial, 3 soit 16 % ont nécessité un traitement par corticothérapie systémique par la suite

	<u>Nombre</u>	<u>Pourcentage (%)</u>
<u>Guérison</u>	<u>15</u>	<u>60</u>
<u>Rechute</u>	<u>4</u>	<u>16</u>
<u>Cortico-dépendance</u>	<u>1</u>	<u>4</u>
<u>Evolution de la maladie vers la chronicité</u>	<u>5</u>	<u>20</u>

**Tableau 16: répartition des malades sous corticothérapie systémique selon leur évolution**

Parmi les patients traités par CO, Ont a eu 60% des cas de guérisons, 16 % des cas de rechute, 4 % des cortico-dépendance, et 20 % ont évolué vers la chronicité, sans aucune réponse thérapeutique notable. Au total, on avait 31 cas de guérison soit 76% des cas, 16 cas spontanément (39%), et 15 cas sous traitement (36.6%)

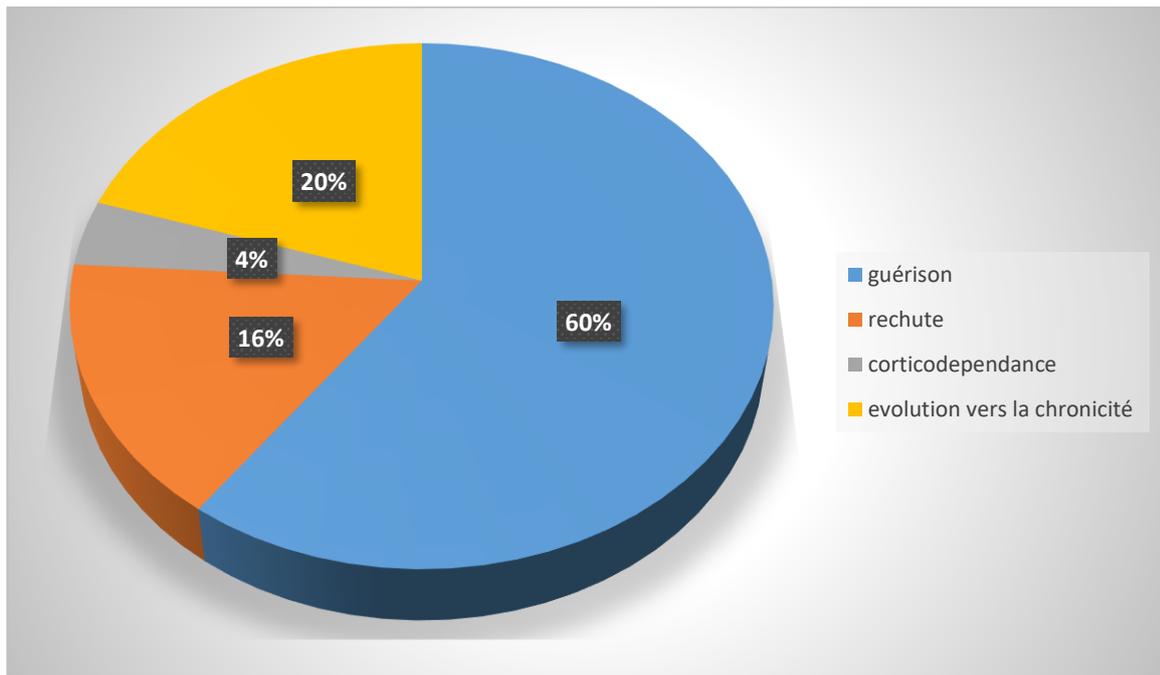


Figure 15 : répartition des malades sous corticothérapie systémique selon leur évolution

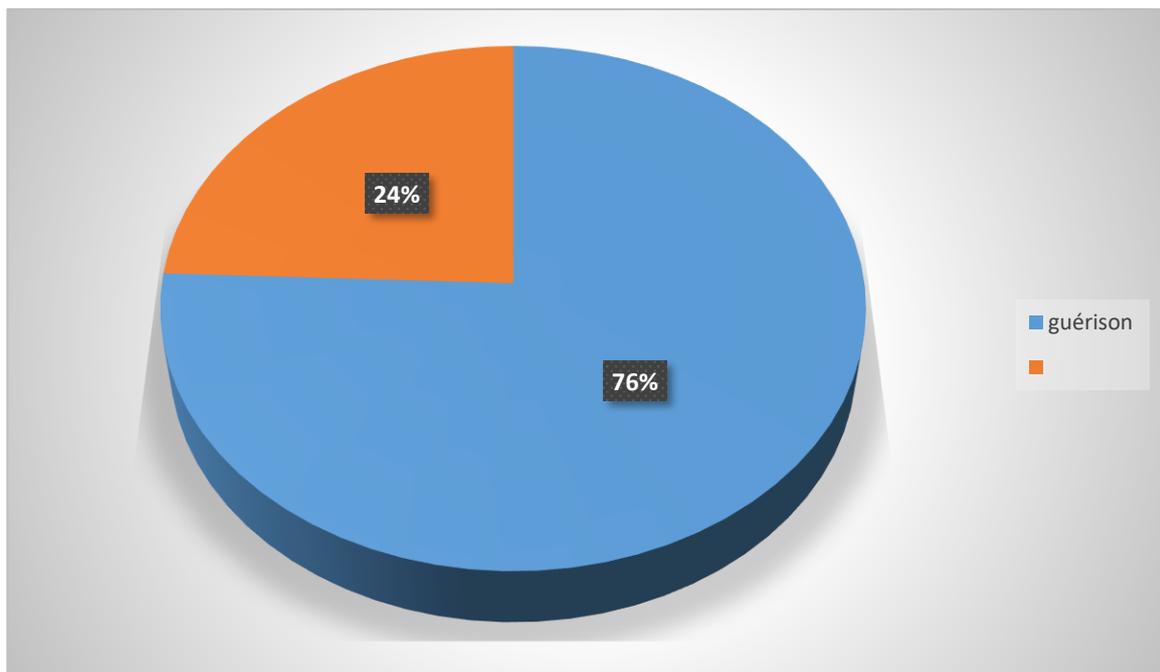


Figure 16: taux total de guérison

### **Complications**

	Nombre	Pourcentage (%)
Fibrose pulmonaire	8	19.5
Hypertension pulmonaire	3	7.3
Insuffisance respiratoire chronique	4	9.8
Aspergillome	1	2.4
Médiastinite fibreuse	1	2.4

### **Complications liées au traitement**

	Nombre	Pourcentage (%)
Insuffisance surrénalienne	3	7.3
Diabète cortico-induit	2	4.8
HTA cortico-dépendant	1	2.4
Ostéoporose	2	4.8

## **Discussion :**

L'âge moyen était de 45.68 ans, avec des extrêmes allant de 28 à 65 ans. La tranche d'âge entre 20 et 50 ans représente presque 2/3 des cas (61%), avec 1/3 des cas diagnostiqués entre 51 et 60 ans. Ces données rejoignent les données de la littérature, où le diagnostic de sarcoïdose se fait dans 2/3 des cas entre 25 et 60 ans, avec 2 pics de fréquences, le premier entre 20 et 50 ans, et le 2<sup>ème</sup> après 50 ans, c'est le cas aussi dans notre série où on observe une augmentation des cas après 50 ans. La maladie reste rare avant 20 ans et après 60 ans, dans notre série aucun cas n'a été diagnostiqué avant 28 ans, et les patients âgés de plus de 60 ans représentent moins de 5%.

Une nette prédominance féminine a été notée. Nous avons 39 femmes soit 95.1% contre 2 hommes soit 4.9 %. Il existe une prédominance féminine à travers le monde.

Un ATCD de tuberculose pulmonaire a été trouvé chez 7 patients soit 17.3% des cas, ce qui peut être en faveur d'une implication des mycobactéries dans la pathogenèse et le déclenchement de la sarcoïdose. Mais également, ça peut être dû au hasard, surtout dans un pays de forte endémie de tuberculose comme le Maroc.

Dans notre série 2 patientes avaient des ATCD familiaux de sarcoïdose, soit 4.8% des cas. Jorgensen a été le premier à évaluer la fréquence de la sarcoïdose familiale. Sur 2475 patients atteints de sarcoïdose, il avait recensé 54 sujets dont un membre au moins de la famille était également atteint de sarcoïdose, soit 2,18 %, c'est-à-dire une fréquence de la maladie, 30 fois supérieure à ce qu'elle était dans une population témoin [112]. Ainsi pour Nassif [113], la fréquence des formes familiales est de 2,4 % toutes ethnies confondues. À côté des études d'agrégation familiale, un travail épidémiologique récent, de l'étude ACCESS, a permis de montrer que le risque de la

maladie était significativement augmenté chez les membres de premier et second degré de la famille [114].

Le diagnostic de sarcoïdose médiastinopulmonaire a été fait devant une symptomatologie respiratoire dans 73%, dans le cadre d'un bilan de systématisation d'une sarcoïdose extra respiratoire dans 17 % des cas, et dans 10 % des cas la découverte a été fortuite, ce qui est en accord avec les données de la littérature, généralement les symptômes respiratoires constituent le principal mode de révélation dans la moitié des cas [115], dans notre série on s'est intéressé aux patients avec sarcoïdose médiastino-pulmonaire diagnostiqué dans un service de pneumologie, ce qui explique ce résultat, plus de 70% des cas ont été diagnostiqué devant des symptômes respiratoires. La découverte fortuite sur un examen d'imagerie est devenue rare, moins de 8% des cas [116]

Le type II était le stade radiologique le plus retrouvé, dans 73 % des cas, suivi de type I dans 12 % des cas et le type III dans 7% des cas. Dans la large étude multicentrique prospective américaine A case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS), la fréquence de chacun des stades radiologiques était: stade 0 : 8,3 %, stade I : 39,7 %, stade II : 36,7 %, stade III : 9,8 % et stade IV : 5,4 % [110]

L'EFR a révélé un syndrome restrictif dans 47% des cas, était normale dans 40 % des cas, un TV mixte retrouvé chez 10% des cas, et un TVO dans 3 % des cas. Dans les différentes séries de la littérature, l'EFR est le plus souvent normale au moment du diagnostic [110]. Le retentissement fonctionnel consiste majoritairement en un syndrome restrictif [110]. Un TVO est présent dans 14 à 50% des cas [117]

Dans presque la moitié des cas l'aspect endoscopique était normal (46%), une muqueuse inflammatoire a été trouvée dans 34% des cas, des granulations blanchâtres dans 10% des cas, et n'a pas été fait dans 10 % des cas. Théoriquement les biopsies

bronchiques, qui doivent être étagées et au nombre d'au moins 6, sont positives dans environ 60 % des cas selon l'existence ou non d'anomalies macroscopiques [118].

54 % des malades ont nécessité une corticothérapie systémique d'emblée, alors que l'abstention thérapeutique avec surveillance était l'attitude dans 46% des cas

Parmi les patients qui n'ont pas nécessité de traitement initial, 3 patients (16 %) ont nécessité un traitement par corticothérapie systémique par la suite. Dans la littérature entre 20 et 70 % des patients ayant une sarcoïdose auront besoin d'un traitement d'emblée ou en cours de suivi [109].

Parmi les patients traités par CO, Ont a eu 60% des cas de guérisons, 16 % des cas de rechute, 4 % des cortico-dépendance, et 20 % ont évolué vers la chronicité, sans aucune réponse thérapeutique notable. Au totale on avait 31 cas de guérison, 16 cas spontanément (39%), et 15 cas sous traitement (36.6%). Dans la moitié des cas la sarcoïdose est spontanément résolutive 2 ans après le diagnostic [115].

Mais dans certains cas l'évolution se fait catastrophiquement vers l'insuffisance respiratoire chronique, secondaire à une fibrose pulmonaire le plus fréquemment, où bien un HTP. D'autres cas développent des complications qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment les complications infectieuses, et plus précisément l'aspergillose sur des lésions cavitaires ou des lésions de fibrose, qui peuvent être à l'origine d'hémoptysie foudroyante, dans notre série un seul cas d'aspergillome sur des lésions cavitaires a été retrouvé.

Le traitement par corticothérapie systémique à long terme est aussi à l'origine de complications graves, tel l'insuffisance de l'axe hypothalamo-hypophysaire (7.3 % des cas dans notre série), diabète cortico-induite (4.8 % des cas dans notre série), HTA corti-dépendant (2.4% des cas dans notre série). Donc il convient de mettre en balance

les effets indésirables d'une corticothérapie systémique et le bénéfice attendu de ce traitement.

## **Bibliographie :**

- [1] Forsen KO, Milman N, Pietinalho A, Selroos O. Sarcoidosis in the Nordic Countries 1950–1987. *Sarcoidosis* 1992 ;9:140–1.
- [2] Chapelon C, Uzzan B, Piette JCh, Coche E, Herson S, Ziza JM, et al. La sarcoïdose en médecine interne : une étude coopérative de 554 cas. *Ann Med Interne* 1984 ;135 :125–31.
- [3] Turiat J, Battesti JP. La sarcoïdose d'après l'étude de 350 cas inventoriés depuis 15 ans dans un service de pneumologie. *Rev Tuber Pneumol* 1971 ;35 :569–99.
- [4] G, Nöu E, Osterman, Schmekel B. Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15-year european study. *Am Rev Respir Dis* 1984 ;130:29–32.
- [5] Mayock RL, Bertrand P, Claire E, Morrison CE. Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the litterature. *Am J Med* 1963 ;35:67–89.
- [6] Y. Pacheco. Sarcoïdose et génétique. *Revue des Maladies Respiratoires* (2011) 28, 409—418
- [7] C. Chapelon–Abric. Épidémiologie de la sarcoïdose et ses facteurs de risque génétiques et environnementaux. *La revue de médecine interne* 25 (2004) 494–500
- [8] Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003 ; 361:1111–8.
- [9] Pasturenzi L, Martinetti M, Cuccia M, Cipriani A, Semenzato G, Luisetti M, et al. HLA class I, II and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. *Chest* 1993 ;104 :1170–5.
- [10] Nassif X, Valeyre D, Loiseau A, Battesti JP. Sarcoïdose familiale. À propos de 22 familles. *Ann Med Interne* 1985 ;136 :611–4.

- [11] Harrington DW, Major M, Rybicki B. Familial analysis of 91 families. *Sarcoidosis* 1994 ;11 :2403.
- [12] Rybicki BA, Lannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;164 :2085-91.
- [13] Mc Grath DS, Daniil Z, Foley P, du Bois JL, Lympny PA, Cullinan P, et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000 ;55:751-4.
- [14]. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota : a populationbased study of incidence and survival. *Am J Epidemiol.* (1986) 123 :840-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114313
- [15]. Demirkok SS, Basaranoglu M, Coker E, Karayel T. Seasonality of the onset of symptoms, tuberculin test anergy and Kveim positive reaction in a large cohort of patients with sarcoidosis. *Respirology.* (2007) 12 :591-3. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01062.x
- [16]. Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. *Eur Respir J.* (1998) 12:1197- 9. doi: 10.1183/09031936.98.12051197
- [17]. Fité E, Alsina JM, Mañá J, Pujol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* (1996) 13 :153-8.
- [18]. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest.* (1999) 116 :1183-93. doi: 10.1378/chest.116.5.1183

- [19]. Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC. Investigation of a unique timespace cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis.* (1993) 148(4 Pt 1):974-80. doi: 10.1164/ajrccm/148.4\_Pt\_1.974
- [20]. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Kaiser K, Travis WD, Centeno JA. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel : a
- [21] -year historical prospective study, 1975-2001. *Chest.* (2004) 126 :1431-8. doi: 10.1378/chest.126.5.1431
- [22]. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* (2004) 170 :1324- 30. doi: 10.1164/rccm.200402-249OC
- [22]. Barnard J, Rose C, Newman L, Canner M, Martyny J, McCammon C, et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case- Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med.* (2005) 47:226-34. doi: 10.1097/01.jom.0000155711.88781.91
- [23]. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, Coon SW, Major ML, Maliarik MJ, et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest.* (2003) 123 :1527-35. doi: 10.1378/chest.123.5.1527
- [24]. Rybicki BA, Amend KL, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* (2004) 21 :49-55. doi: 10.1007/s11083-004-2862-x
- [25]. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City

- Fire Department rescue workers. *Chest*. (2007) 131 :1414–23. doi: 10.1378/chest.06–2114
- [26]. Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ, Lamers RJ, Bast A, Wouters EF. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med*. (2000) 94:815–20. doi: 10.1053/rmed.2000.0827
- [27]. Kajdasz DK, Lackland DT, Mohr LC, Judson MA. A current assessment of rurally linked exposures as potential risk factors for sarcoidosis. *Ann Epidemiol*. (2001) 11 :111–7. doi :10.1016/S1047–2797(00) 00179–4
- [28]. Nakajima A, Saraya T, Mori T, Ikeda R, Sugita T, Watanabe T, et al. Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan : two case reports and review of the literature. *BMC Res Notes*. (2013) 6:371. doi: 10.1186/1756–0500–6–371
- [29]. Armbruster C, Dekan G, Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust. *Lancet*. (1996) 348 :690. doi: 10.1016/S0140–6736(05)65119–7
- [30] Judson MA (2020) Environmental Risk Factors for Sarcoidosis. *Front. Immunol*. 11:1340.
- [31]. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents ? a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. (2016) 16:165. doi: 10.1186/s12890–016–0332–z
- [32]. Fang C, Huang H, Xu Z. Immunological evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *PLoS ONE*. (2016) 11:e0154716. doi: 10.1371/journal.pone.0154716
- [33]. Lee H, Eom M, Kim SH, Wang HY, Lee H, Choi EH. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria from cutaneous sarcoidosis

- lesions by reverse blot hybridization assay. *J Dermatol.* (2019) 46:917–21. doi: 10.1111/1346-8138.15042
- [34]. Goyal B, Sheikh JA, Agarwal R, Verma I. Levels of circulating immune complexes containing *Mycobacterium Tuberculosis*-specific antigens in pulmonary tuberculosis and sarcoidosis patients. *Indian J Med Microbiol.* (2017) 35:290–2. doi: 10.4103/0255-0857.209569
- [35]. Rotsinger JE, Celada LJ, Polosukhin VV, Atkinson JB, Drake WP. Molecular analysis of sarcoidosis granulomas reveals antimicrobial targets. *Am J Respir Cell Mol Biol.* (2016) 55:128–34. doi: 10.1165/rcmb.2015-0212OC
- [36]. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol.* (2002) 40:198–204. doi: 10.1128/JCM.40.1.198-204.2002
- [37]. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents ? a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* (2016) 16:165. doi: 10.1186/s12890-016-0332-z
- [38]. Homma JY, Abe C, Chosa H, Ueda K, Saegusa J, Nakayama M, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med.* (1978) 48:251–5.
- [39]. Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* (1984) 256:541–7. doi: 10.1016/S0174-3031(84)80032-3
- [40]. Nagata K, Eishi Y, Uchida K, Yoneda K, Hatanaka H, Yasuhara T, et al. Immunohistochemical detection of *propionibacterium acnes* in the retinal

- granulomas in patients with ocular sarcoidosis. *Sci Rep.* (2017) 7:15226. doi: 10.1038/s41598-017-15710-0
- [41]. Suzuki Y, Uchida K, Takemura T, Sekine M, Tamura T, Furukawa A, et al. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. *PLoS ONE.* (2018) 13: e0192408. doi: 10.1371/journal.pone.0192408
- [42] Hillerdal G, Nöu E, Osterman, Schmekel B. Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15 year european study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:29-32.
- [43] Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983;5:124-56.
- [44] wilsher et all. Exhaled nitric oxide in sarcoidosis. *Thorax* 2005 ; 60 : 967-970. Doi : 10.1136/thx.2004.033852
- [45] Rabin DL, Ricardson MSA, Stein SR, Yeager Jr. Sarcoidosis severity and socioeconomic status. *Eur Respir J* 2001;18:499-506. 1992;9:123-6.
- [46]. Pinkston P., Bitterman P. B., Crystal R. G. Spontaneous release of interleukin-2 by lung Tlymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1983;308:793-800.
- [47]. Shigehara K., Shijubo N., Ohmichi M., Takahashi R., Kon S., Okamura H., et al. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J Immunol.* 2001;166:642-9.
- [48]. Baumer I., Zissel G., Schlaak M., Muller-Quernheim J. Th1/Th2 cell distribution in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16:171-7.
- [49]. Agostini C., Adami F., Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:71-6.
- [50]. Zissel G., Prasse A., Muller-Quernheim J. Sarcoidosis--immunopathogenetic concepts.

Semin Respir Crit Care Med. 2007;28:3–14.

- [51] Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM and Veltkamp M (2020) Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front. Immunol.* 11:1443. doi: 10.3389/fimmu.2020.01443
- [52] Hansell DM, Lynch DA, McAdams HP, Bankier AA. 5th edition, *Imaging of diseases of the chest*, China: Elsevier; 2010; p. 641–59.
- [53] Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1567–86.
- [54] Brillet P-Y, Nunes H, Soussan M, Brauner M-W. Imagerie de la sarcoïdose pulmonaire. *Rev Pneumol Clin* 2011;67:94–100.
- [55] Baqué-Juston M, Mondot L, Leroy S, Padovani B. Anomalies parenchymateuses pulmonaires multiples: analyse méthodique simplifiée. *J Radiol Diagn Interv* 2014;95:363–79.
- [56] Patterson KC, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Annals ATS* 2013;10:362–70.
- [57] V. Flory et al. La sarcoïdose pour les nuls. . . et plus si affinités ! *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2020;3:36–46. doi.org/10.1016/j.jidi.2019.11.001
- [58]. Tanriverdi H, Erboy F, Altinsoy B, Uygur F, Arasli M, Ozel Tekin I, et al. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics of patients with sarcoidosis and nonsarcoidosis interstitial lung diseases: ten-year experience of a single center in turkey. *Iran Red Crescent Med J.* (2015) 17:e31103. doi: 10.5812/ircmj.31103

- [59]. Hyltdgaard C, Kaae S, Riddervold M, Hoffmann HJ, Hilberg O. Value of s-ACE, BAL lymphocytosis, and CD4+/CD8+ and CD103+CD4+/CD4+ T-cell ratios in diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J.* (2012) 39:1037- 1039. doi: 10.1183/09031936.00144311
- [60] 10. Chopra A, Kalkanis A, Judson MA. Biomarkers in sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol.* (2016) 12:1191-208. doi: 10.1080/1744666X.2016.11 96135
- [61] Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J.* (2003) 21:407-413. doi: 10.1183/09031936.03.00010403
- [62] Hoffmann G, Rieder J, Smolny M, Seibel M, Wirleitner B, Fuchs D, et al. Neopterin-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAMFrontiers 1) in type II-like alveolar epithelial cells. *Clin Exp Immunol.* (1999) 118:434-40. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.01071.x
- [63]. Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur Respir J.* (1997) 10:2699-700. doi: 10.1183/09031936.97.10122699
- [64]. Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J.* (1997) 10:2716- 21. doi: 10.1183/09031936.97.10122716
- [65] S. Salah, S. Abad, A.P. Brézin, D. Monnet. Sarcoïdose. *Journal français d'ophtalmologie* (2019) 42, 303—321
- [66] Cohen Aubart F, et al. Les atteintes neurologiques au cours de la sarcoïdose : diagnostic et traitement. *Rev Med Interne* (2016), doi.org/10.1016/j.revmed.2016.10.392

- [67] Cohen Aubart F, et al. Sarcoïdose cardiaque : avancées diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Med Interne* (2016).  
doi.org/10.1016/j.revmed.2016.03.003
- [68] J.-P. Zuber, F. Spertini, A. Leimgruber, P.-a. bart. sarcoïdose : nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une « vieille » maladie. *rev med suisse* 2005 ; 1 : 1026-38
- [69] C. picard, A. tazi. Sarcoïdose. *la revue du praticien* / 2 0 0 6 : 5 6 ; 1143-50
- [70] Papo T, Piette JC. Granulomatoses systémiques. In: Godeau P, Herson S, Piette JC, editors. *Traité de médecine*. Vol. 1. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2004. p. 228-30.
- [71]. Gerke AK, Judson MA, Cozier YC, Culver DA, Koth LL. Disease Burden and Variability in Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc* (2017) 14(Supplement\_6): S421-S8. doi:10.1513/AnnalsATS.201707-564OT
- [72]. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2005) 2:CD001114. doi: 10.1002/14651858.CD001114.pub2
- [73]. Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) 3:CD003536. doi:10.1002/14651858.CD003536.pub2
- [74]. Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: a Delphi study. *Chest* (2012) 141(1):154-62. doi: 10.1378/chest.11-0263
- [75]. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* (2010) 104(5):717-23. doi: 10.1016/j.rmed.2009.12.009

- [76]. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* (2006) 28(3):627–36. doi: 10.1183/09031936.06.00105805
- [77]. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* (2008) 29(3):379–90, vii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.014
- [78]. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* (2002) 287(10):1301–7. doi:10.1001/jama.287.10.1301
- [79] Gerke AK (2020) Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front. Immunol.* (2020) 11:545413. doi:10.3389/fimmu.2020.545413
- [80]. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford)* (2003) 42(10):1189–96. doi: 10.1093/rheumatology/keg323
- [81]. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* (2000) 17(1):60–6.
- [82]. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* (1995) 155(8):846–51. doi: 10.1001/archinte.155.8.846
- [83]. Brito-Zeron P, Perez-Alvarez R, Pallares L, Retamozo S, Baughman RP, Ramos-Casals M, et al. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opin Pharmacother* (2016) 17 (18):2431–48. doi: 10.1080/14656566.2016.1258061
- [84]. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* (2013) 144(3):805–12. doi: 10.1378/chest.12-1728

- [85]. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* (2011) 38(5):1145–50.  
doi:10.1183/09031936.00195010
- [86]. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med* (2014) 2:4. doi: 10.1186/2213-0802-2-4
- [87]. Hamzeh N, Voelker A, Forssen A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med* (2014) 108 (11):1663–9.  
doi:10.1016/j.rmed.2014.09.013
- [88]. Androdias G, Maillet D, Marignier R, Pinede L, Confavreux C, Broussolle C, et al. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology* (2011) 76(13):1168–72. doi: 10.1212/WNL.0b013e318212aafb
- [89]. Brill AK, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: a retrospective study. *Respiration* (2013) 86 (5):376–83.  
doi: 10.1159/000345596
- [90] H. Nunes, E. Pigne, P. Soler, D. Valeyre. Traitement de la sarcoïdose. *La Lettre du Pneumologue* (2013) VI (3) : 107–114
- [91]. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003 ; 361 : 1111–8.
- [92]. ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 736–55.
- [93]. Baughman RP, Lynch JP. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Int Med* 2003 ; 253 : 41–5.
- [94]. Baughman RP. Therapeutic options for sarcoidosis : new and old. *Curr Opinion Pulmonary Med* 2002; 8 : 464–9.

- [95] Kobak S. Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis. *Lung India* 2020;37:425-32.
- [96]. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:46.
- [97]. 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.
- [98]. Schürmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, Schlaak M, Muller-Quernheim J, Schwinger E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:840-6.
- [99]. Grunewald J, Eklund A. Human leukocyte antigen genes may outweigh racial background when generating a specific immune response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2001;17:1046-8.
- [100]. Schürmann M, Lympany PA, Reichel P, Muller-Myhsok B, Wurm K, Schlaak M, *et al*. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:861-4.
- [101]. Labunski S, Posern G, Ludwig S, Kundt G, Bröcker EB, Kunz M. Tumour necrosis factor-alpha promoter polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol* 2001;81:18-21.
- [102] Valentonyte R, Hampe J, Huse K, Rosenstiel P, Albrecht M, Stenzel A, *et al*. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005;37:357-64.

- [103]. Mirsaeidi M, Vu A, Zhang W, Arbieva Z, Zhang C, Abbasi T, *et al.* Annexin A11 is associated with pulmonary fibrosis in African American patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016;33:418-22.
- [104] Sever F, Kobak S, Goksel Ö, Goksel T, Orman M, Berdeli A. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in patients with sarcoidosis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:215-8.
- [105] Spagnolo P. Sarcoidosis: A critical review of history and milestones. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:1-5.
- [106] Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961;2:1165-72.
- [107] Barros WG, Neder JA, Pereira CA, Nery LE. Clinical, radiographic and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration* 2004;71:367-73.
- [108] Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet PY. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* 2012;40:750-65.
- [109] 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. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4–99
- [110] Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, *et al.* Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* (2001) 164:1885–9. Doi:10.1164/ajrccm.164.10.2104046
- [111] Silva M, Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of sarcoidosis. *Clin Rev*

Allergy Immunol. (2015) 49:45-53. doi: 10.1007/s12016-015-8478-7

- [112] Jorgensen G. Sarcoidosis genetics. *Genetik Arch Klin Exp Dermatol* 1966;227:16-23.
- [113] Nassif X, Valeyre D, Loiseau A, Battesti JP. Sarcoïdose familiale. À propos de 22 familles. *Ann Med Interne* 1985;136:611-4.
- [114] Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2085-91.
- [115] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet*. 2014; 383(9923):1155-67.
- [116] Mañá J, Rubio-Rivas M, Villalba N, Marcoval J, Iriarte A, Molina-Molina M, et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2017 ;96(29): e7595.
- [117] Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008 ;29(3):459-73, viii - ix
- [118]. Von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JCCM, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 ;309(23):2457-64.