

MedWiki-DZ (<https://medwiki-dz.com/>)

Sarcoïdose

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:36

MedWiki-DZ :

Sarcoïdose

<https://medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:sarcoidose>

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:36** - Imprimé le : **2026/02/02 22:52**



Table des matières

Sarcoïdose	1
Sarcoïdose	3
1. Généralités - Définition	3
2. Intérêt de la question	3
3. Épidémiologie	3
4. Anatomo-pathologie	3
4.1. Alvéolite sarcoïdienne	3
4.2. Granulome tuberculoïde	4
4.3. Fibrose	4
5. Pathogénie et immunopathologie	4
6. Diagnostic	5
6.1. Circonstances de découvert	5
6.1.1. Manifestations médiastino-pulmonaires	5
6.1.2. Localisations extra-thoraciques	7
6.1.3. Associations syndromiques	9
6.2. Manifestations biologiques	9
6.3. Diagnostic positif	9
6.4. Diagnostic différentiel	10
7. Évolution	10
8. Pronostic	11
9. Traitement	11
9.1. Abstention thérapeutique	11
9.2. Indications du traitement	12
9.3. Conduite de la corticothérapie	12
9.3.1. Phase d'attaque	12
9.3.2. Phase de décroissance	13
9.4. Traitements alternatif aux corticoïdes	13
9.4.1. Antipaludéens de synthèse	13
9.4.2. Methotrexate	13
9.4.3. Azathioprine	13
9.4.4. Autres immuno-suppresseurs	14
9.5. Stratégie thérapeutique	14
9.6. Traitements symptomatiques	14

Sarcoïdose

1. Généralités - Définition

- Granulomatose systémique de cause inconnue
- Atteint surtout le poumon et les voies lymphatiques
- Touche surtout les adultes jeunes des 2 sexes
- Diagnostic = faisceau d'arguments (clinique, imagerie, biologie, immunologie, histologie) + exclusion
- Évolution favorable dans 50% des cas en 12 à 36 mois
- Peut se compliquer et menacer le pronostic fonctionnel voir vital
- Corticothérapie = traitement le plus efficace

2. Intérêt de la question

- Répartition mondiale
- Formes thoraciques largement prédominantes
- Difficulté diagnostic dans les pays à forte endémie tuberculeuse

3. Épidémiologie

- Incidence moyenne entre 15 et 22 cas /100.000 habitants/an
- 2 pics de fréquences : adultes jeunes (25-45 ans) des 2 sexes et femmes en péri-ménopause
- Patients de couleur (Caraïbes et Afrique) plus souvent atteints, et plus sévères
- Rare chez les grands fumeurs (> 20 cig./j)

4. Anatomo-pathologie

4.1. Alvéolite sarcoïdienne

- Lésion initiale
- Alvéolite lymphocytaire et macrophagique
- Murale et luminale
- La numération formule du LBA reflète l'intensité

4.2. Granulome tuberculoïde

- Lésion la plus typique, quoi que non spécifique
- Distribution dans le tissu conjonctif péri-broncho-vasculaire, épargne les cloisons alvéolo-capillaires
- Peut toucher aussi les bronches (facilite le diagnostic) et les petits vaisseaux pulmonaires

4.3. Fibrose

- Lésion cicatricielle irréversible
- Succède aux granulomes chez une minorité de patients donc la maladie a une évolution anormalement prolongée

5. Pathogénie et immunopathologie

- Aucune cause clairement attribuée à la sarcoïdose, mais il y a des modifications immunopathologiques systémiques et pulmonaires :
 - Lymphopénie, hypergammaglobulinémie et atténuation des réactions cutanées tuberculiniques
 - Accumulation pulmonaire de cellules activées :
 - Macrophages alvéolaires activés :
 - Stimulation de leurs propriétés sécrétoires :
 - Enzyme de conversion, 1-alpha-hydroxylase, vit. D3, lysozyme
 - Cytokines (dont l'IL1 ⇒ activation des lymphocytes T), interféron gamma
 - Renforcement de la capacité de présentation d'antigène
 - Acquisition de récepteurs à la ferritine (⇒ captation pulmonaire accrue de citrate de gallium marqué (forte affinité entre gallium et ferritine))
 - Activation prolongée ⇒ fibrose par sécrétion de fibronectine, PDGF et IGF1
 - Lymphocytes T auxiliaires activés :
 - Expriment des marqueurs membranaires d'activation
 - Amplifient la réaction inflammatoire (sécrètent de l'IL-2 notamment qui a un effet mitogène sur les lymphocytes T)
 - Sécrètent de l'interféron gamma : facteur chimiotactique des monocytes ⇒ accumulation en macrophages et différenciation en cellules épithéloïdes géantes
 - Facteurs de croissance et de différenciation des lymphocytes B ⇒ hyper-gamma-globulinémie
 - Co-activation des lymphocytes T et des macrophages ⇒ formation de granulomes

- Les facteurs “starters” de l'activation initiale ainsi que les paramètres qui déterminent la pérennisation ne sont pas connus

6. Diagnostic

6.1. Circonstances de découverte

- Diagnostic soulevé devant (par ordre décroissant de fréquence) :
 - Découverte fortuite sur radiographie
 - Signes respiratoires persistants (toux, dyspnée, hémoptysie)
 - Manifestations extra-respiratoires (ADP périphérique, signes ophtalmologiques, cutanés, hépatiques, parotidite, signes cardiaques, neurologiques...)
 - Signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
 - Syndrome polyuro-polydipsique (sécrétion inappropriée de calcitriol ou diabète insipide)
 - Érythème noueux
- Signes isolés ou combinés
- 3 formes radio-cliniques : thoracique isolée (40%) ; extra-thoracique isolée (20%) ; intra- et extra-thoracique (40%)

6.1.1. Manifestations médiastino-pulmonaires

6.1.1.1. Clinique

- Signes rares en dehors de la toux
- Dyspnée d'effort ⇒ signe de gravité
- Hémoptysie très rare ⇒ greffe aspergillaire ou localisation bronchique sévère
- Auscultation normale, sauf dans 20% des cas : crépitants (avec atteinte radiologique)
- Pas d'hippocratisme digital
- Signes de cœur pulmonaire en cas de fibrose avancée

6.1.1.2. Imagerie

- Rôle très important, notamment dans : détection, diagnostic, évaluation, pronostic, décision thérapeutique, surveillance
- Contraste souvent frappant entre l'importance de l'atteinte radiologique et la discrétion des symptômes respiratoires : cela est lié à la distribution élective dans les espaces péri-broncho-vasculaires

1. Radiographie :

- Souvent les seuls manifestations

- Souvent évocatrice (d'autant plus que l'atteinte est cliniquement latente) :
 - ADP médiastino-hilaires : satellite de l'axe trachéo-bronchique, bilatérales, symétriques, volumineuses mais non compressives, parfois calcifiées
 - Atteinte parenchymateuse : syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire ou nodulaire, bilatéral, symétrique, prédominant aux régions supérieures et moyennes. Rarement : condensations pseudo-tumorales multiples avec bronchogramme ; verre dépoli diffus exceptionnellement
- 4 types ou stades radiologiques :
 - *Type 0* : forme extra-thoracique pure (radio normale)
 - *Type 1* : ADP hilare ou trachéo-hilaires sans anomalies parenchymateuses
 - *Type 2* : ADP + atteinte parenchymateuse
 - *Type 3* : Atteinte parenchymateuse sans ADP décelable
 - *Type 4* : Fibrose pulmonaire

2. Tomodensitométrie :

- TDM bien plus performantes pour détection des lésions minimales et des complications (fibrose débutante, greffe aspergillaire, DDB, compressions, suspicion d'HTAP)
- Diagnostic lésionnel précis, différencier les lésions potentiellement réversibles (granulomateuses) et irréversibles (fibrose)
- Évaluation de l'efficacité du traitement

6.1.1.3. Explorations Fonctionnelles Respiratoires

- Très utiles pour apprécier le retentissement global, suivre la maladie et évaluer la réponse au traitement
- Réduction des volumes, des débits à bas volume et surtout de la capacité de transfert
- Anomalies plus fréquentes et plus marquées en fonction du stade radiologique
- Gaz du sang normaux au repos, sauf formes évoluées

6.1.1.4. Endoscopie bronchique et LBA

- Granulations endobronchiques (10% des cas), épaissements de la muqueuse et rarement compression extrinsèque
- Permet de faire des biopsies étagées et trans-bronchiques
- Le LBA reflète la composante luminale de l'alvéolite ; on retrouve :
 - Hypercellularité totale modérée ($< 500.000/\text{ml}$)
 - Augmentation exclusive du pourcentage des lymphocytes, rapport $\text{CD4}/\text{CD8} > 3,5$
 - Rarement et tardivement : augmentation des PNN

6.1.1.5. Scintigraphie au gallium 67

- On peut voir une captation anormale pulmonaire, médiastinale ou extra-thoracique (yeux et parotide)
- Permet aussi de déceler des lésions inflammatoires actives (à traiter) en cas de fibrose

6.1.2. Localisations extra-thoraciques

- Certaines sont fréquentes et facilitent le diagnostic (peau, ADP périphériques)
- D'autres sont plus rares mais mettent en jeu le pronostic fonctionnel ou vital (cœur, système nerveux, rein)

6.1.2.1. Adénopathies périphériques

- 30%, uniques ou multiples
- Dans 20% des cas, elles sont cervicales ou sus-claviculaires

6.1.2.2. Atteinte ophtalmologique

- 25%
- Syndrome sec lacrymal le plus fréquemment
- Uvéite antérieure, intermédiaire ou postérieure (plus rare et plus grave), soit nodulaire ou à type de vascularite rétinienne
- Syndrome de Heerfordt

6.1.2.3. Signes cutanés

- 20%
- Spécifiques : sarcoïdes à petits ou gros nodules ; plaques ; nodules sur cicatrices ; lupus pernio ; placards rouges ou violacés de la face ; nodules sous-cutanés
- Ou non spécifiques : érythème noueux dans 10% des cas (syndrome de Lofgren)

6.1.2.4. Localisations cardiaques

- Concerne surtout le VG et le septum interventriculaire
- Troubles acquis de la conduction A-V ou intra-V sont très suggestifs (BAV, BBC)
- Autres manifestations non spécifiques (douleurs, troubles du rythme et de la repolarisation, IVG progressive...)
- Tomoscintigraphie myocardique de perfusion (thallium ou MIBI marqué au technétium) : aide au diagnostic en montrant des résultats opposés à ce qui se voit en cas de maladie coronarienne commune
- On peut aller jusqu'à une biopsie endomyocardique (sensibilité insuffisante)

6.1.2.5. Manifestations neurologiques et musculaires

- Atteinte souvent périphérique (surtout le VII, VIII, V, oculomoteurs...)
- Rarement centrale, clinique non spécifique (déficit moteur, sensitif ou sensoriel,

épilepsie, HIC, démence, signes médullaires...)

- Les combinaisons de : atteinte hypothalamo-hypophysaire, névrite optique, méningite lymphocytaire, élévation polyclonale des gamma-globulines, hypoglycorachie (éliminer TBK) ⇒ facilite l'orientation diagnostic
- Imagerie : pas d'images spécifiques, utiles pour voir l'importance des lésions et le suivi sous traitement
- Atteinte musculaire patente très rare (nodules, myosite, hypertrophie des racines), touche surtout les femmes en péri-ménopause

6.1.2.6. Atteinte rénale

- Très rares, pronostic réservé (néphropathies interstitielles granulomateuses, rarement glomérulopathies)
- Troubles du métabolisme calcique peut donner : néphrocalcinose, lithiase urinaire, IR

6.1.2.7. Atteinte hépato-splénique

- Atteinte hépatique microscopique très fréquente, HPM rare
- Anomalies biologiques : mineurs dans 20% des cas (élévation modérée des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) ; rarement cholestase intra-hépatique chronique (simule une CBP mais sans An anti-mitochondries) et/ou HTP
- SPM avec ou sans hypersplénisme ⇒ localisation spécifique ou HTP

6.1.2.8. Parotidite

Bilatérale et indolore, révélatrice dans 5% des cas

6.1.2.9. Autres localisations

Tous les autres organes peuvent être touché, avec une fréquence moindre.

- Atteinte hypothalamo-hypophysaire (diabète insipide)
- Lésions osseuses (géodes, aspect grillagé, rupture corticale) des mains, pieds et voûte crânienne
- Arthrites chroniques
- Épididymites
- ADP abdominales
- ORL
- Digestives (gastrique)

6.1.3. Associations syndromiques

6.1.3.1. Syndrome de Lofgren

- Associe : ADP hilaires bilatérales, érythème noueux, IDR négative (facultatif)
- Quasi-spécifique de sarcoïdose, augure d'un bon pronostic dans 90% des cas

6.1.3.2. Syndrome d'Heerfordt

- Associe : Uvéite, parotidite, fièvre, paralysie faciale périphérique et/ou atteinte d'un autre nerf crânien

6.2. Manifestations biologiques

- IDR négative dans 80% des cas (négativisation récente = grande valeur diagnostic)
- Sérologie VIH négative
- FNS plus souvent normale ; lymphopénie possible en cas d'atteinte ancienne et multiviscérale
- VS rarement très élevée, sauf syndrome de Lofgren, forme fébrile ou très évolutive
- Exceptionnellement : anémie hémolytique ou thrombopénie autoimmune (ou hypersplénisme)
- Cholestase ou cytolysse modérée dans 20% des cas
- Hyper-gamma-globulinémie polyclonale dans 20 à 80% des cas
- Fonction rénale normale en général
- Trouble du métabolisme calcique (par hypersécrétion non freinable de calcitriol) : hypercalciurie (40 à 60%), hypercalcémie (5%) sans hypophosphorémie ; PTH sérique basse
- ECA élevée dans 60% des cas ; si 2x la normale = élément important pour le diagnostic ; mesure répétée utile au suivi sous traitement
- ECA, anomalies calciques et hyper-gamma-globulinémie = reflètent l'activité biologique de la maladie

6.3. Diagnostic positif

Repose sur 3 critères :

1. Présentation radio-clinique compatible :

- ADP avec ou sans infiltration pulmonaire
- Certaines localisations extra-pulmonaires
- Clinique relativement discrète
- Syndrome de Lofgren

2. Mise en évidence du granulome tuberculoïde sans nécrose caséeuse :

- Biopsie bronchique
- Biopsie de localisations superficielles (peau, ADP, nodules conjonctivaux)
- BGSA
- Autres biopsies rarement nécessaires si clinique évocatrice ; indispensable si traitement à envisager ou si présentation atypique

3. Exclusion des autres granulomatoses

6.4. Diagnostic différentiel

Principalement :

- Tuberculose
- Bériylliose pulmonaire chronique
- Granulomatoses médicamenteuses
- Déficit immunitaire commun variable (DICC) avec granulomatose
- Réactions granulomateuses loco-régionales de lymphomes et cancers solides
- Autres granulomatoses idiopathiques

7. Évolution

- 50% de guérison spontanée
- Parfois, évolution très longue
- Mortelle dans 0,5 à 5% des cas, souvent par complication de fibrose, rarement par atteinte cardiaque ou neurologique centrale
- Complications possibles :
 - **Fibrose :**
 - La plus fréquente (5 à 10%)
 - Habituellement après plusieurs années d'évolution
 - Retentissement plus ou moins sévère
 - **Syndrome obstructif :**
 - Dans 5% des cas
 - Rarement sévère
 - Lié à la distorsion bronchique de la fibrose (irréversible sous traitement)
 - Autres mécanismes possibles (mais rares) : atteinte granulomateuse bronchique diffuse, sténoses bronchiques, compressions extrinsèques par les ADP
 - **HTAP :**
 - Rare, mais signifie pronostic péjoratif
 - Due principalement à la fibrose pulmonaire, mais aussi à une atteinte vasculaire pulmonaire propre (indépendante de l'hypoxie)
 - Exceptionnellement, elle est précoce et réversible sous traitement
 - **Hémoptysie :**
 - Rare

- Par greffe aspergillaire (fibrose)
- **Autres** : les plus graves :
 - Cardiaques (trouble de conduction, du rythme, IVG, mort subite)
 - Neurologiques centrales (épilepsie, déficits, troubles psychiatriques, cognitifs, insuffisance hypothalamo-hypophysaire, hydrocéphalie, syndrome médullaire)
 - Ophtalmologiques (perte fonctionnelle visuelle, différents mécanismes)
 - Rénales
 - Hypercalcémie sévère (rare, surtout si maladie disséminée et évolutive, peut être favorisée par l'exposition solaire ou la prise de vit. D)

8. Pronostic

Difficile à établir lors du premier examen, il dépend de l'évolution clinique et paraclinique

	Défavorables	Favorables
Majeurs	- début après 40 ans - chronicité - type 3 et 4 - syndrome obstructif - localisations extra-thoraciques graves	- érythème noueux - début récent - type 1 asymptomatique
Mineurs	- noir africain ou antillais - dissémination - progression rapide - ATCD familial de sarcoïdose grave	- ATCD familial de sarcoïdose favorable

9. Traitement

- Pas de traitement curatif : purement suspensif ; arrêt prématuré ⇒ effet rebond
- Réduisent les lésions granulomateuses ⇒ réduisent ou empêche la progression vers une fibrose ; aucun effet sur la fibrose déjà installée
- Traitement de référence = corticothérapie générale : efficace et rapide d'action ; réponse thérapeutique variable
- 30 à 70% des de guérison spontanée sans séquelles

9.1. Abstention thérapeutique

- Indiquée dans la majorité des cas, c'est à dire : stade I asymptomatique
- AINS ou colchicine pour le syndrome de Lofgren

9.2. Indications du traitement

Traitement d'emblée en cas de :

- Atteinte extra-thoracique grave (cardiaque, encéphalique, rénales, ophtalmologiques sévères et ORL)
- Hypercalcémie
- Anémie ou thrombopénie auto-immune
- Rarement : signes généraux invalidant (corticothérapie de courte durée)
- Atteinte pulmonaire quand :
 - Stade II et III avec : symptômes / retentissement fonctionnel / progression fonctionnelle ou radiographique ; sans ces critères, le traitement est controversé, indiqué le plus souvent quand on retrouve une infiltration pulmonaire persistant plus de 6 mois
 - CTC ⇒ améliore la radiographie des stade II et III en 6 à 24 mois, plus modestement la CV et la DLCO ; impossible d'affirmer qu'elle modifie l'évolution à long terme
 - Stade IV : on peut essayer un traitement s'il reste des signes d'activité résiduelle

Indications formelles	Indications variables
- Atteinte du SNC ou hypothalamo-hypophysaire - Atteinte cardiaque symptomatique - Atteinte rénale - Atteinte rhino-sinusienne - Atteinte oculaire ne répondant pas au traitement local - Atteinte laryngée - Hypercalcémie sévère - Anémie et thrombopénie auto-immune	- Cholestase intra-hépatique - Atteinte cutanée et lupus pernio - Atteinte musculaire\\- Atteinte parotidienne - Atteinte osseuse et articulaire - Atteinte splénique - Atteinte gastrique

9.3. Conduite de la corticothérapie

- Traitement en 2 phases
- Guérison quand rémission stable sur 36 mois en dehors de tout traitement
- Précautions et traitement adjuvant de la corticothérapie (prévention de l'ostéoporose : prendre en compte les modifications du métabolisme de la vit. D3 ⇒ pas de vitamine D, pas d'exposition au soleil)
- Durée totale : 18 à 24 mois en général

9.3.1. Phase d'attaque

- Vise la rémission des signes potentiellement réversibles (clinique, radiologique, immunopathologique et fonction respiratoire)
- Dose initiale : 20 à 40 mg/j d'équivalent prednisone, plus élevée en cas d'atteinte extra-thoracique grave (jusqu'à 1 mg/kg/j)

- Réponse thérapeutique à évaluer après 1 à 3 mois de traitement

9.3.2. Phase de décroissance

- Réponse favorable $\Rightarrow$ décroissance progressive par plateaux de 3 mois, sous surveillance (rechutes fréquentes : 20 à 70%)
- Dose minimale efficace habituellement entre 5 et 20 mg/j
- Traitement à poursuivre 12 mois au minimum (adapter à chaque cas)
- Certains patients ont des formes chroniques nécessitant un traitement prolongé à faible posologie pendant de nombreuses années

9.4. Traitements alternatif aux corticoïdes

Se discute en cas de :

- Contre indication aux corticoïdes
- Effets secondaires
- Sarcoïdose cortico-résistante avérée ou probable à priori (= absence de réponse à 3 mois de traitement bien conduit)

9.4.1. Antipaludéens de synthèse

- Traitement de choix dans : atteinte cutanée modérée isolée (effet en 4 à 12 semaines) ; dans une moindre mesure dans l'hypercalcémie
- Peuvent être efficace dans les atteintes thoraciques (taux de réponse moindre que les CTC)
- Pas en première intention dans les localisations sévères

9.4.2. Methotrexate

- Amélioration objective dans 66% des cas, dans la majorité des atteintes thoraciques ou extra-thoraciques (notamment cutanée)
- Délai d'action variable : 2 à 8 mois $\Rightarrow$ adapté surtout aux formes chroniques
- Formes aiguës graves : adjonction initiale d'un corticoïde

9.4.3. Azathioprine

- Résultats incontestables comme traitement d'épargne, mais moins évidents en 2e ligne en cas de corticorésistance
- Délai d'action retardé

9.4.4. Autres immuno-suppresseurs

1. **Cyclophosphamide** : seulement en cas d'échec des autres traitements (effets secondaires +++)
2. **Chlorambucil et Ciclosporine** : abandonnés (toxicité et/ou inefficacité)
3. **Thalidomide** : efficacité prouvée dans la sarcoïdose cutanée chronique résistante ; peut être aussi efficace sur l'atteinte rhino-sinusienne
4. **Anti TNF-alpha** : Infliximab et Etanercept
 - Recule insuffisant
 - Semblent prometteurs dans les cas difficiles à contrôler (infliximab plus que etanercept)
 - Réservés aux formes très graves après échec de toutes les autres options, après avoir éliminer une TBK ou une aspergillose

9.5. Stratégie thérapeutique

- Corticothérapie générale = première intention
- Autres options : methotrexate en premier lieux puis azathioprine
- Certaines atteintes spécifiques : anti-paludéens de synthèse ou tétracyclines pour les formes cutanées peu invalidantes, thalidomide pour un lupus pernio...

9.6. Traitements symptomatiques

- Diète calcique et éviction solaire en cas d'hypercalcémie
- Selon les complications : oxygénothérapie, drogues cardiogéniques, pacemaker, défibrillateur implantable, substitution hormonale, anti-épileptiques, sonde de dérivation ventriculaire
- Dilatation mécaniques en cas de sténose endo-bronchique (si CTC inefficace)
- CSI améliorent la toux, pas efficaces sur la maladie
- Aspergillome : traitements n'ont pas fait leurs preuves ; chirurgie souvent envisagée
- Hémoptysie : embolisation artérielle bronchique au besoin
- Transplantation cardio-pulmonaire