



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +012112+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN HONORAIRE

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

Pr. MY HASSAN FARIH

ADMINISTRATION

Doyen

Pr. IBRAHIMI SIDI ADIL

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques

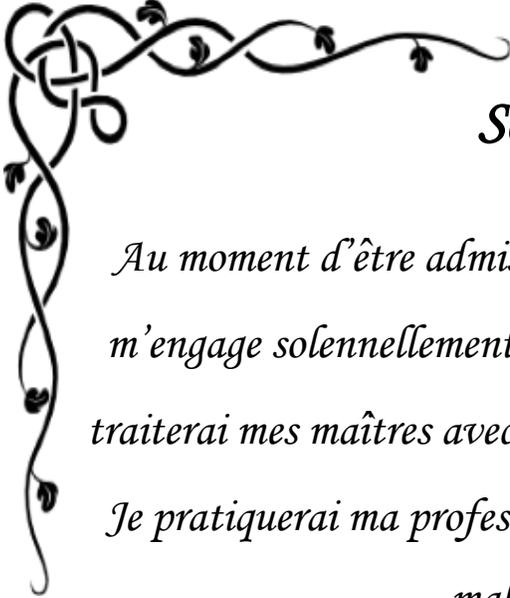
Pr. SQALLI HOUSSAINI TARIQ

Vice doyen charge de la recherche

Pr. EL AZAMI EL IDRISSE MOHAMMED

Secrétaire général

M. SBAI ABDENABI



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité. Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

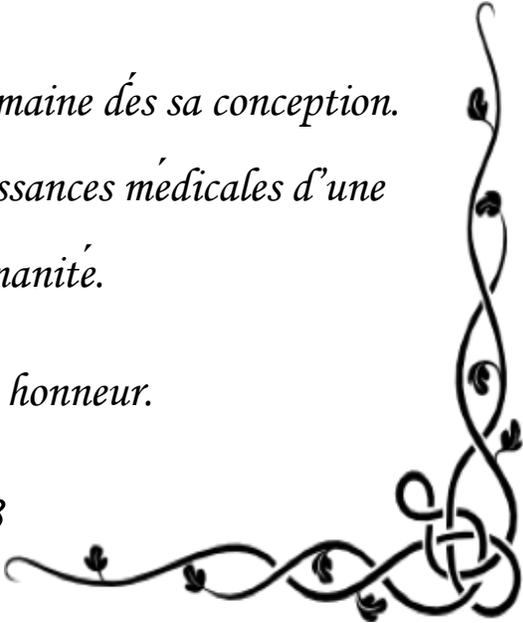
Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



DEDICACE

À mon très cher père Mr OUMANSOUR AOMAR

Quoique je puisse dire ou écrire, je ne pourrais jamais exprimer ma grande affection, ma profonde reconnaissance et ma fierté d'être ta fille.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand soutien tout au long de ma vie.

En témoignage de brut d'années de sacrifices, d'encouragement, de ton soutien inconditionnel dans mes choix et ton support moral ainsi que financier.

Je te dédie ce travail, le fruit de toutes tes peines et tes efforts, et je profite de cette occasion, pour te remercier de tout mon cœur, et te dire que je t'aime.

J'espère qu'en ce jour, l'un de tes rêves se réalise à travers moi. Puisse Dieu te préserver et te procurer longue vie, bonne santé et bonheur.

À ma très chère mère Mme FATIMA KERRIM

Que serait ma vie sans toi maman chérie ?

Nourrie par tes qualités, et comblée de ton amour, je ne peux qu'être heureuse et fière d'être ta fille.

Tu es ma source inépuisable de tendresse, de patience, de sacrifice, de motivation et d'énergie positive. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

Tu es la lionne qui me relève avec patience quand je tombe et j'abandonne.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces longues années de mes études.

Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... J'en suis tellement reconnaissante.

Aucun mot ne décrira jamais assez la formidable mère que tu es.

Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder bonne santé et longévité afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Je t'aime ma Reine.

Je te dédie ce travail en gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

À ma sœur MOUNIA et à mes frères NABIL et MOUNIR

Vous êtes le plus beau cadeau que Dieu m'a offert, ma source de motivation, d'énergie positive et de joie.

Merci de me prendre doucement par la main pour traverser ensemble les épreuves pénibles de la vie.

Merci de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours.

Merci pour tout le bonheur dont vous me comblez par votre existence, tout simplement.

Sachez que mon amour et mon respect pour vous sont sans limites. J'espère avoir été pour vous la sœur dont vous aviez besoin, et je vous promets que je surveillerai toujours vos arrières et qu'on traversera ensemble toutes les épreuves.

Je vous aime au-delà des étoiles et je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de ma profonde reconnaissance.

À mes nièces HAJAR KISSAYI, ZEINAB KANSO, TASNIM OUMANSOUR et mon neveu AMIR OUMANSOUR.

L'affection et l'amour que je vous porte sont sans limites.

Puisse Dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

À mes chers oncles et tantes, ainsi qu'à toute la famille OUMANSOUR et KERRIM.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect que j'ai pour vous.

**À mes très chères amies MELKAOUI KAMILIA
et JALILI IDRISSE KAWTAR.**

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide.
J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir
des agréables moments passés ensemble.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

À tous les médecins dignes de nom.

REMERCIEMENTS

À notre cher maitre, président et rapporteur de thèse :
PR. MOUDDEN MOHAMMED KARIM

Ce fut pour moi un grand honneur et un immense plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance. J'ai pour vous cher professeur l'estime et l'admiration qu'imposent vos grandes qualités scientifiques et humaines, votre sagesse, votre patience et surtout votre gentillesse sans limites.

Je vous remercie infiniment pour votre confiance, votre grande disponibilité, et vos efforts inlassables afin que ce travail soit élaboré. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude, et à quel point je vous suis reconnaissante. Veuillez toutefois accepter mes sincères remerciements et surtout mon indéfectible attachement.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, et à la hauteur de vos attentes,

Veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

À notre cher maitre et juge de thèse :
PR. KARTOUTI ABDESLAM

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, vos compétences incontestables, et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez-nous, cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

À notre cher maitre et juge de thèse :
PR. ZINEBI ALI

Votre présence parmi le jury de cette thèse m'a honoré.
Je vous remercie pour votre disponibilité, votre modestie et votre gentillesse, qui sont de grands atouts à côté de votre rigueur scientifique.
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes respectueux sentiments.

À notre cher maitre et juge de thèse
PR. EDDOU HICHAM

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.
Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche
infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.
Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et
notre profond respect.

À notre cher maitre et juge de thèse :
PR. SINAA MOHAMED

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi
notre honorable jury.
Votre compétence, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et
professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond
respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

Liste des figures

- Figure 1** Répartition des patients selon les tranches d'âge.
- Figure 2** Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 3** Répartition des patients selon l'origine géographique.
- Figure 4** Répartition des patients selon le délai de consultation.
- Figure 5** Répartition des symptômes cliniques inauguraux par nombre de cas.
- Figure 6** Répartition des manifestations cliniques extra pulmonaires en fonction du nombre des cas.
- Figure 7** Répartition des manifestations cliniques par nombre de cas.
- Figure 8** Données de la radiographie thoracique standard.
- Figure 9** Le premier patient atteint de sarcoïdose décrit par J. Hutchinson.
- Figure 10** Illustration schématique des composants de la synapse immunitaire entre cellule présentatrice d'antigène et lymphocyte T.
- Figure 11** Aspect schématique de la sectorisation lymphocytaire entre sang et tissus malades dans la sarcoïdose.
- Figure 12** Image histologique du granulome épithélio-giganto cellulaire sans nécrose caséuse.
- Figure 13** Répartition des stades radiologiques de la sarcoïdose au moment de la présentation selon les séries.
- Figure 14** Images de radiographie thoracique, illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire.

- Figure 15** Radigraphie thoracique de face montrant des adénopathies hilaires bilatérales associé à une atteinte parenchymateuse.
- Figure 16** Radiographie thoracique de face montrant une atteinte parenchymateuse réticulo nodulaires prédominant aux bases.
- Figure 17** Uvéite subaiguë.
- Figure 18** Échantillon de biopsie de la paupière représentant un granulome avec hyalinisation.
- Figure 19** Lésions cutanées défigurantes du visage : lupus pernio.
- Figure 20** Plaques cutanées sur le dos d'une patiente atteinte de sarcoïdose chronique.
- Figure 21** Lésions cutanées maculopapuleuses chez un patient atteint de sarcoïdose chronique
- Figure 22** Infiltration cutanée granulomateuse de tatouage.
- Figure 23** Érythème noueux des jambes et des mains chez une patiente atteinte de sarcoïdose.
- Figure 24** Hypertrophie des deux glandes parotides, chez un patient suivi pour sarcoïdose.
- Figure 25** Un patient qui présente une atteinte unilatérale de la plaque tarsienne.
- Figure 26** IRM cérébrale : Un rehaussement leptométral au gadolinium chez un patient atteint de neurosarcoïdose.

- Figure 27** Radiographie des mains, avec une atteinte osseuse sarcoïdique de la 5^{ème} phalange proximale de la main gauche, la lésion est de type lytique.
- Figure 28** Scanner abdominal : nodules spléniques à faible atténuation chez un patient atteint de sarcoïdose.
- Figure 29** Image histologique d'un granulome épithélio- giganto cellulaire sans nécrose caséuse d'une biopsie cutanée.
- Figure 30** Proposition de stratégie thérapeutique des patients atteints de sarcoïdose.
- Figure 31** Principes du traitement des uvéites sarcoïdiques.

Liste des tableaux

Tableau I	Manifestations cliniques médiastino–pulmonaires et extra médiastino–pulmonaires.
Tableau II	Manifestations cliniques de la sarcoïdose dans notre série.
Tableau III	Résultat des examens biologiques.
Tableau IV	Résultats de radiographie thoracique.
Tableau V	Résultats du bilan respiratoire.
Tableau VI	Résultats de l'étude histologique.
Tableau VII	Traitement et évolution des cas.
Tableau VIII	Âge moyen au diagnostic de la sarcoïdose.
Tableau IX	Répartition des sexe–ratio selon les séries de la littérature.
Tableau X	Répartition des circonstances de découverte selon les séries.
Tableau XI	Répartition des stades radiologiques de la sarcoïdose au moment de la présentation selon les séries.
Tableau XII	Résultats de l'EFR dans notre série en comparaison avec la littérature.
Tableau XIII	Classification des localisations sinusiennes de sarcoïdose selon KRESPI et al.
Tableau XIV	Fréquence des atteintes de sarcoïdose selon les séries.
Tableau XV	Synthèse du diagnostic positif dans notre série.
Tableau XVI	Diagnostiques différentiels des uvéites sarcoïdosiques.

- Tableau XVII** Posologie et principaux effets secondaires des médicaments utilisés dans le traitement de la sarcoïdose.
- Tableau XVIII** Évolution des patients sous traitement dans notre étude.
- Tableau XIX** Critères pronostiques de la sarcoïdose.

Sommaire

INTRODUCTION	23
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	25
I. Type d'étude.....	26
II. Patients et méthode	26
III. Analyse statistique	29
IV. Aspects éthiques.....	29
RÉSULTATS.....	30
I. Données démographiques.....	31
II. Données cliniques	33
III. Données paracliniques.....	46
IV. Traitement et évolution	53
DISCUSSION.....	56
HISTORIQUE	57
EPIDEMIOLOGIE	60
I. Incidence et prévalence	60
II. Âge	61
III. Sexe	62
IV. Variations raciales	63
PATHOGÉNIE	65
I. Dynamique de formation des granulomes	65
II. Le rôle du couple monocyte-lymphocyteT	65
III. La place particulière du lymphocyte T.....	68
IV. Mécanismes de la fibrose.....	71
ÉTIOLOGIE	73
I. Facteurs environnementaux	73
II. Facteurs génétiques :	75

III. Les autres facteurs	77
IV. Conclusion :	77
HISTOPATHOLOGIE	78
CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE.....	80
MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	83
I. Manifestations non spécifiques	83
II. Sarcoïdose médiastino- pulmonaire	85
III. Sarcoïdose extra- thoracique	99
1- Sarcoïdose oculaire	99
2- Sarcoïdose cutanée	105
3- Sarcoïdose des glandes salivaires et lacrymales	112
4- Sarcoïdose cardiaque.....	114
5- Neurosarcoïdose	120
6- Sarcoïdose osseuse	125
7- Sarcoïdose articulaire	129
8- Sarcoïdose musculaire	129
9- Sarcoïdose splénique	130
10- Sarcoïdose digestive	132
11- Sarcoïdose nasosinusienne	135
12- Sarcoïdose rénale	137
BIOLOGIE	141
1- Numération de la formule sanguine	141
2- Marqueurs de l'inflammation (VS, CRP)	141
3- Bilan biologique hépatique	142
4- Marqueurs de l'activation lymphocytaire	142
5- Marqueurs de l'activation monocytaire.....	143
6- Anomalies immunologiques.....	144
7- Cytologie du lavage broncho alvéolaire (LBA)	145
BIOPSIE	147
I. Sièges du prélèvement.....	147
II. Histologie du granulome	149

SYNTHESE DU DIAGNOSTIC POSITIF	151
I. Tableau clinique et radiologique compatible.....	151
II. Tableau clinique ou radiologique atypique	153
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	159
I. Diagnostic différentiel devant adénopathie médiastinale	159
II. Diagnostic différentiel devant une atteinte pulmonaire interstitielle ...	159
III. Diagnostic différentiel devant une granulomatose.....	160
III. Diagnostic différentiel des uvéites sarcoïdosiques.....	164
IV. Diagnostic différentiel des formes osseuses	165
V. Diagnostic différentiel de la forme cutanée.....	166
VI. Diagnostics différentiels des neurosarcoïdoses.....	166
VII. Diagnostic différentiels des sarcoïdoses hépatiques.....	166
TRAITEMENT	167
I. Traitements classiques de la sarcoïdose	168
1 – La corticothérapie par voie générale.....	168
2– Les antipaludéens de synthèse (APS)	171
3– Les immunosuppresseurs :	172
II. Les biothérapies	175
1 – Anti- TNF α	175
2– Traitements expérimentaux	177
III. Les traitements topiques	178
IV. Traitement d’organes	178
V. Transplantation d’organe	179
VI. Surveillance des patients non traités.....	181
VII. Indications thérapeutiques	182
1 – Traitement immédiat par une corticothérapie générale	182
2– Traitement différé par une corticothérapie générale	182
3– Traitement immunosuppresseur.....	183
4– Antipaludéen de synthèse (APS).....	183
5–Thalidomide	183
6–Infliximab	184
MODALITÉS ÉVOLUTIVES ET PRONOSTIQUE	189

I. Les phénotypes évolutifs	189
II. Complications	191
III. Pronostique	195
IV. Mortalité	197
CONCLUSION.....	199
ANNEXE.....	203
RÉSUMÉS	207
BIBLIOGRAPHIE:.....	212

INTRODUCTION

La sarcoïdose est une maladie systémique inflammatoire d'étiologie indéterminée décrite initialement par Boeck en 1899, caractérisée par une infiltration lymphocytaire T, la formation de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse et la distorsion de l'architecture des tissus atteints [1].

La sarcoïdose touche des individus de toutes origines ethniques et raciales et peut survenir à tout âge, bien qu'elle débute le plus souvent avant 55 ans, avec deux pics de survenue entre 20-29 ans et 55-65 ans [1]. Son incidence est variable suivant les pays probablement en raison de facteurs génétiques, d'expositions environnementales mais aussi des méthodes d'étude [1]. Elle affecte, dans 90% des cas, le médiastin et les poumons, bien qu'elle est fréquemment multi-systémique et peut atteindre pratiquement tous les organes principalement les yeux, la peau, les ganglions lymphatiques, la rate et le foie. La sarcoïdose est une maladie ubiquitaire par excellence. Son diagnostic sera fait par la confrontation d'éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

Cette maladie réputée être bénigne, risque dans un certain nombre de ses localisations d'engager le pronostic fonctionnel voire vital. Il nous est donc paru utile de tenter de préciser la démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion de sarcoïdose, ainsi que les modalités évolutives et avancées pharmaceutiques récentes, à travers une étude rétrospective dans un service de médecine interne.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de 10 patients suivis dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 7 ans s'étendant de juin 2013 à décembre 2020. L'étude a été faite sur dossiers de patients présentant des manifestations thoraciques et/ou extrathoraciques de la sarcoïdose.

II. Patients et méthode

Les données initiales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients lors de l'inclusion. L'évolution a été notée à travers les données rapportées dans le cadre de leur suivi. Il a été précisé un certain nombre d'items pour chacun des patients :

1. Données sociodémographiques : âge, sexe et origine.

2. Eléments cliniques :

- Le motif d'hospitalisation : les patients accusaient :
 - Soit des signes d'atteinte pulmonaire tels une toux ou une dyspnée
 - Soit des signes d'atteinte extra- pulmonaire (arthralgies, uvéite, asthénie ...)
 - Soit enfin des signes généraux tels que l'amaigrissement, l'asthénie et la fièvre.

- Les antécédents:
 - Les antécédents personnels médicaux (antécédents de tuberculose notamment)
 - Les antécédents familiaux du patient et l'existence d'éventuels cas similaires dans la famille.
- Le mode d'installation : aigu, subaigu ou chronique selon qu'il s'agisse d'un mode d'installation de quelques semaines, quelques mois ou parfois même de plusieurs années.
- Les manifestations cliniques pulmonaires : les patients présentaient soit une toux, une douleur thoracique, ou une dyspnée.
- Les manifestations cliniques extra-pulmonaires : nous avons noté les manifestations cliniques : cutanées, rhumatologiques, ganglionnaires, ophtalmologiques, rénales, hépatiques et neurologiques.

3. Eléments paracliniques : nous avons précisé les données des :

- Examens spécifiques de l'appareil respiratoire :
 - Radiographie pulmonaire standard et la tomodensitométrie thoracique (TDM).
 - Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR),
 - Lavage broncho-alvéolaire (LBA),

- Examen histopathologique : à partir de la biopsie d'une lésion suspecte pouvant atteindre différents organes (peau, ganglions, glandes salivaires accessoires...), son but étant de détecter un granulome épithélio-giganto-cellulaire.
- Autres examens : Incluant l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR), un bilan biologique fait d'une numération de la formule sanguine (NFS), un dosage de la calcémie, la phosphorémie, la calciurie et la phosphaturie. Un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et enfin une mesure de la vitesse de sédimentation (VS) et de la C-réactive protéine (CRP).

4. Les traitements prescrits :

Les traitements prescrits pendant et après la durée de l'hospitalisation basés sur la corticothérapie systémique ou topique et les immunosuppresseurs.

5. La durée du traitement :

6. L'évolution clinique du patient :

L'évolution sous traitement qui était soit favorable, soit marquée par des épisodes de rechute, par une corticodépendance ou par une corticorésistance.

III. Analyse statistique

Les données de l'étude rétrospective ont été saisies et analysées sur un tableau Excel.

IV. Aspects éthiques

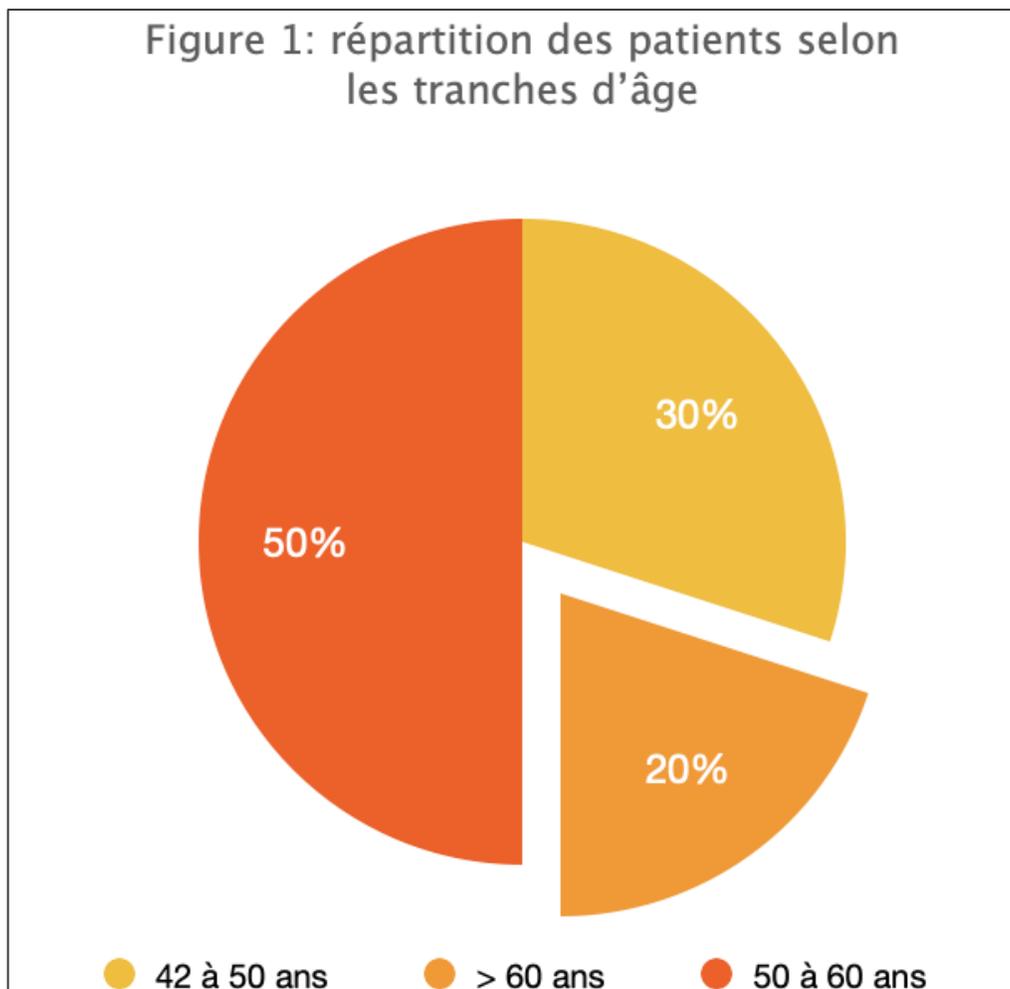
Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

RÉSULTATS

I. Données démographiques:

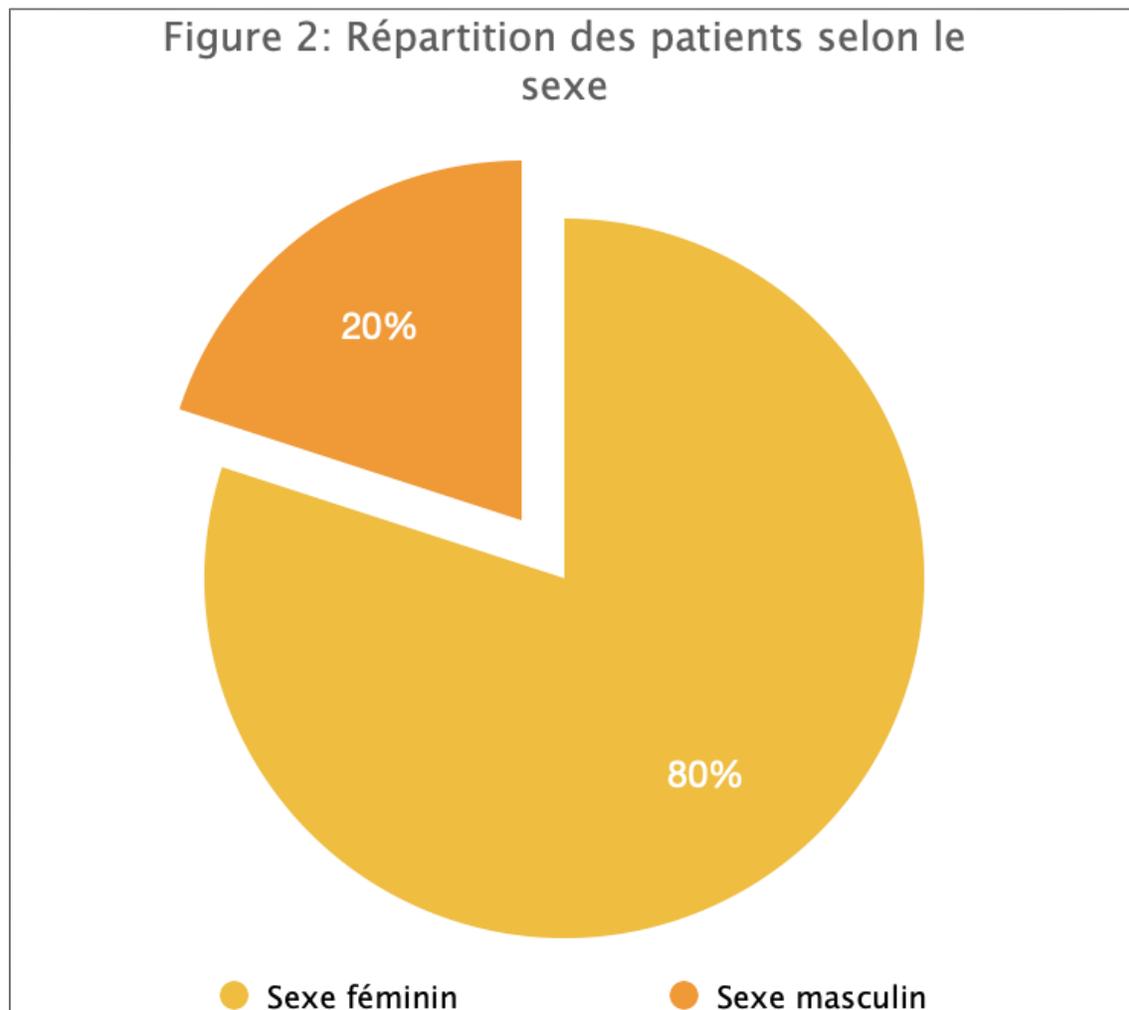
1. Age :

L'âge moyen était de 53 ans avec des extrêmes allant de 42 à 70 ans. La tranche d'âge la plus concernée est celle de 50 à 60ans, soit 50%. Une fréquence de 30% des patients était située entre 42 et 50 ans et 20% des cas étaient âgés de plus de 60ans. (Figure 1)



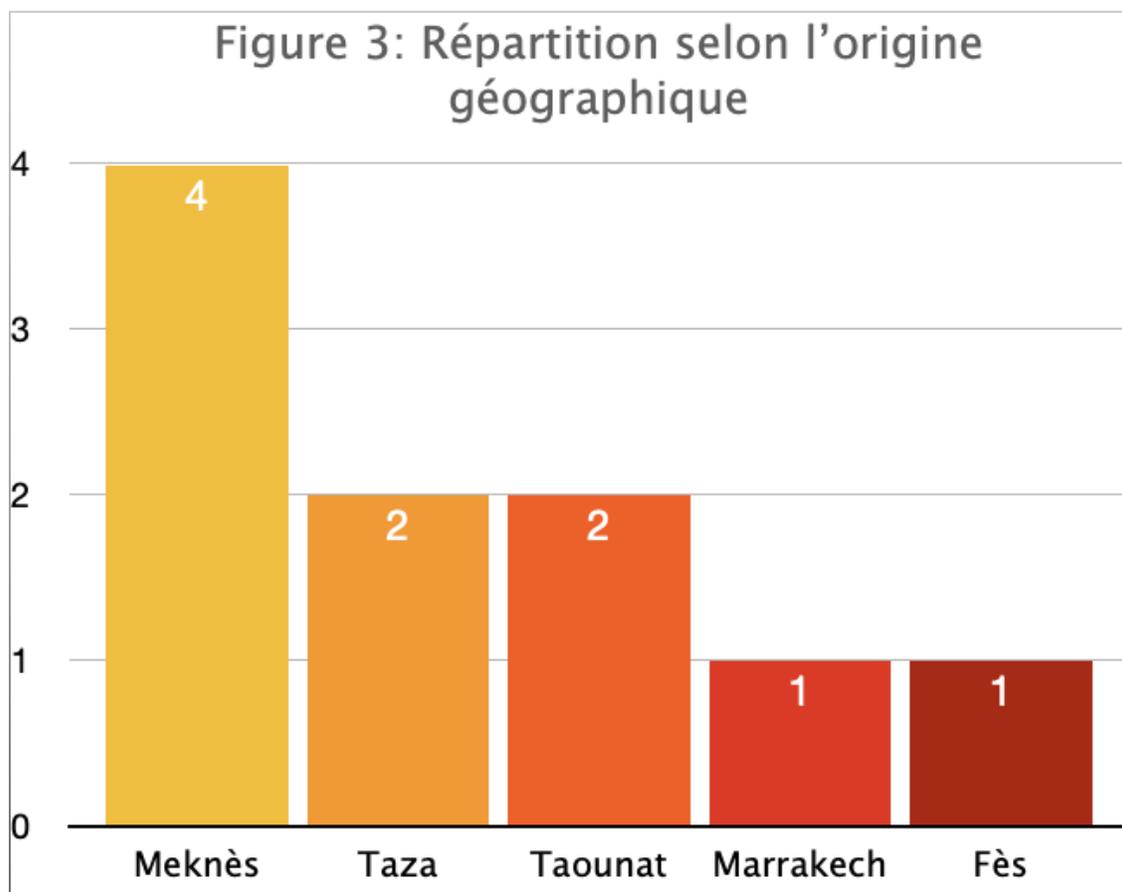
2-Sexe :

Dans la population étudiée, 80 % des malades étaient de sexe féminin. Le sexe ratio H/F était de 0,25 (8 femmes /2 hommes). (Figure 2)



3. Origine géographique :

On note 4 patients de la province de Meknès, 2 patients de la province de Taza, 2 patients de la province de Taounat, un patient de la province de Marrakech et un patient de Fès. (Figure3)

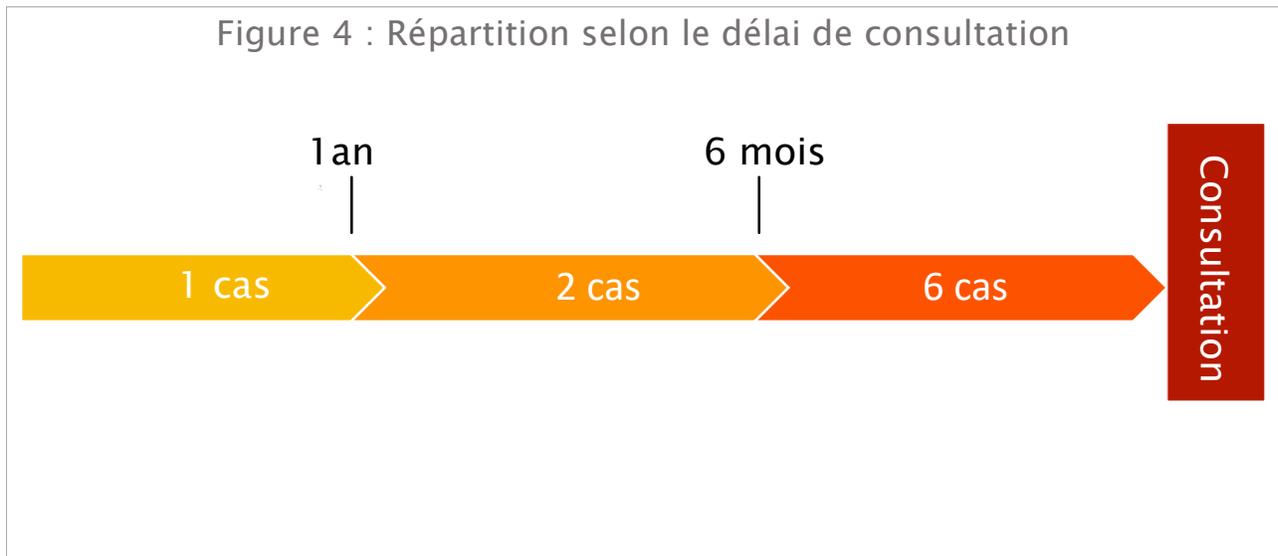


II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

Le délai entre le début des symptômes et la première consultation était :

- Inférieure à 6 mois : dans 6 cas répartis comme suit :
 - 3 cas où l'installation a eu lieu 1 mois avant la consultation
 - 2 cas où l'installation a eu lieu 2 mois avant la consultation
 - 1 cas où l'installation a eu lieu 3 mois avant la consultation
- Entre 6 mois et 1 an dans 2 cas.
- De plus d'un an pour 2 cas.



2. Antécédents :

L'étude a pu mettre en évidence différents antécédents que l'on peut répartir comme suit :

- ◇ Antécédents endocriniens : décelés chez 4 cas
 - 3 cas atteints de pathologies thyroïdiennes parmi lesquelles figurait 2 antécédents de thyroïdectomie sur goitre plongeant, et une hypothyroïdie de Hashimoto. Les 3 cas sont substitués par hormones thyroïdiennes.
 - 2 cas suivis pour diabète type 2.
- ◇ Antécédents digestifs : décelés chez 4 cas, répartis comme suit :
 - 1 cas de gastrite.
 - 1 cas d'hernie hiatale.
 - 1 cas de fissure anale.
 - 1 cas de cholécystectomie.
- ◇ Antécédents urologiques : décelés chez 3 cas
 - 2 cas ayant comme antécédent une lithiase rénale traitée par lithotripsie
 - 1 cas ayant comme antécédent une hydrocèle.
- ◇ Antécédents cardiovasculaires :

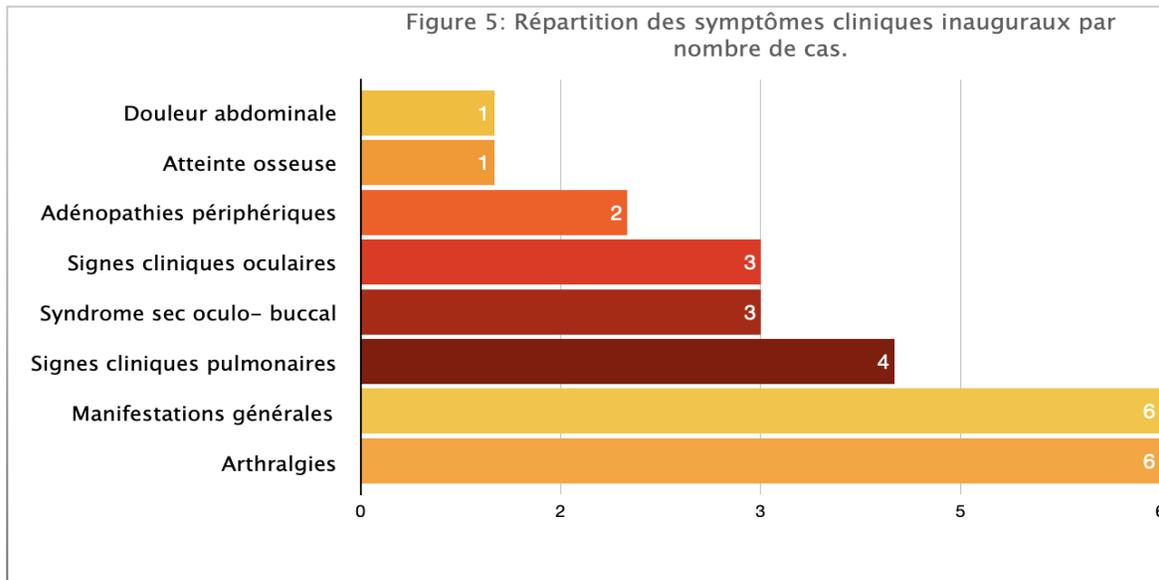
- 1 cas présentant une hypertension artérielle (HTA) essentielle.
- ◇ Antécédents rhumatologiques :
 - 1 cas présentant un rhumatisme psoriasique.
- ◇ Antécédents toxiques :
 - 1 cas de tabagisme chronique.

3. Symptôme inaugural : (figure 5)

- Arthralgies : 6 patients soit 60 % des cas. Ces arthralgies étaient de type inflammatoire dans tous les cas.
- Manifestations générales : 6 patients soit 60% des cas
 - 3 cas présentaient une asthénie
 - 2 cas présentaient des myalgies
 - 1 cas présentait une fièvre
 - 1 cas présentait une association d'amaigrissement, d'asthénie et de sensation fébrile.
- Signes cliniques pulmonaires : 4 patients soit 40% des cas
 - 3 patients soit 30% des cas souffraient d'une dyspnée.
 - 2 patients, soit 20% des cas avaient une toux sèche chronique.
- Signes cliniques oculaires : 3 patients soit 30% des cas

- 2 patients adressés pour une uvéite granulomateuse.
- 1 patient présentait une rougeur oculaire progressive avec une baisse de l'acuité visuelle (BAV).

- Syndrome sec oculo- buccal : 3 patients soit 30% des cas, se plaignaient d'une sensation de corps étranger intra oculaire et d'une xérostomie.
- Adénopathies périphériques : 2 patients soit 20% des cas ont présenté des adénopathies périphériques. Elles siégeaient au niveau cervical chez les 2 patients. Elles étaient mobiles à la palpation par rapport aux 2 plans superficiel et profond, indolores et de consistance ferme, sans signes inflammatoires accompagnateurs.
- Douleur abdominale : 1 cas soit 10% présentait des douleurs abdominales inaugurales.
- Atteinte osseuse : 1 cas soit 10% présentait une tuméfaction osseuse du 5^{ème} et 2^{ème} orteil.



4. Manifestations cliniques : (Tableau. I et II, Figure 6 et 7)

- Manifestations cliniques pulmonaires :

L'atteinte de l'appareil pleuro- pulmonaire était présente chez 5 patients, manifestée par une dyspnée chez les 5 patients et associée à une toux chez 2. Il n'a pas été noté de douleurs thoraciques ni d'hémoptysie. A l'examen pleuro- pulmonaire, l'inspection était normale chez la totalité des patients, les vibrations vocales étaient bien transmises et le murmure vésiculaire bien perçu, des râles ronflants étaient présents chez 1 patient.

- Manifestations cliniques extra pulmonaires :

- Signes rhumatologiques :

7 patients ont accusé des polyarthralgies inflammatoires (70%) siégeant au niveau des grosses articulations surtout celles du membre inférieur (genou et cheville). L'examen de ces articulations n'a pas objectivé de raideur ni de douleur à la mobilisation.

- Signes oculaires :

Des manifestations oculaires étaient présentes chez 7 patients (70% des cas). L'uvéite était présente chez 5 patients, sous forme d'uvéite antérieure dans 3 cas, et d'uvéite totale dans 2 cas ; bilatérale dans 1 cas et unilatérale dans l'autre. Avant le diagnostic d'uvéite, 3 parmi nos patients avaient présenté une rougeur oculaire persistante dans le temps et 2 autres avaient présenté une baisse de l'acuité visuelle.

Les autres manifestations oculaires étaient un sécheresse oculaire dans 3 cas, une kérato conjonctivite dans 2 cas et une épisclérite dans 1 cas. On a également noté une masse orbitaire en rapport avec une inflammation de la glande lacrymale chez 1 cas.

- Signes neurologiques :

Une atteinte neurologique était mise en évidence chez 3 patients (30% des cas), sous forme de paresthésies des MI dans 2 cas et d'hypoesthésie du talon dans 1 cas.

- Adénopathies périphériques :

Les adénopathies périphériques sont retrouvées dans 30% des cas (3 patients) à type d'adénopathies périphériques palpables à l'examen clinique. 2 cas avaient des ADP cervicales associées à des ADP axillaires dans 1 cas et isolées chez l'autre. 1 seul cas présentait des ADP axillaires unilatérales isolées.

- Signes hépatiques :

L'atteinte hépatique était manifestée cliniquement par une hépatomégalie chez 1 patient, avec un bilan hépatique perturbé et une biopsie hépatique confirmant l'hépatite granulomateuse d'origine sarcoïdologique.

- Signes cutanés :

Les signes cutanés présents étaient à type de dermite chez 1 patient, d'érythrose faciale chez 1 patient et de pustulose du bord externe du pied chez un autre patient, on n'a pas pu confirmer la cause sarcoïdologique de ces 2 dernières lésions. Aucun de nos patients n'a présenté un érythème noueux ni un lupus pernio.

- Atteinte des glandes salivaires :

1 patient (10% des cas) présentait des signes d'atteinte des glandes salivaires à type de parotidite.

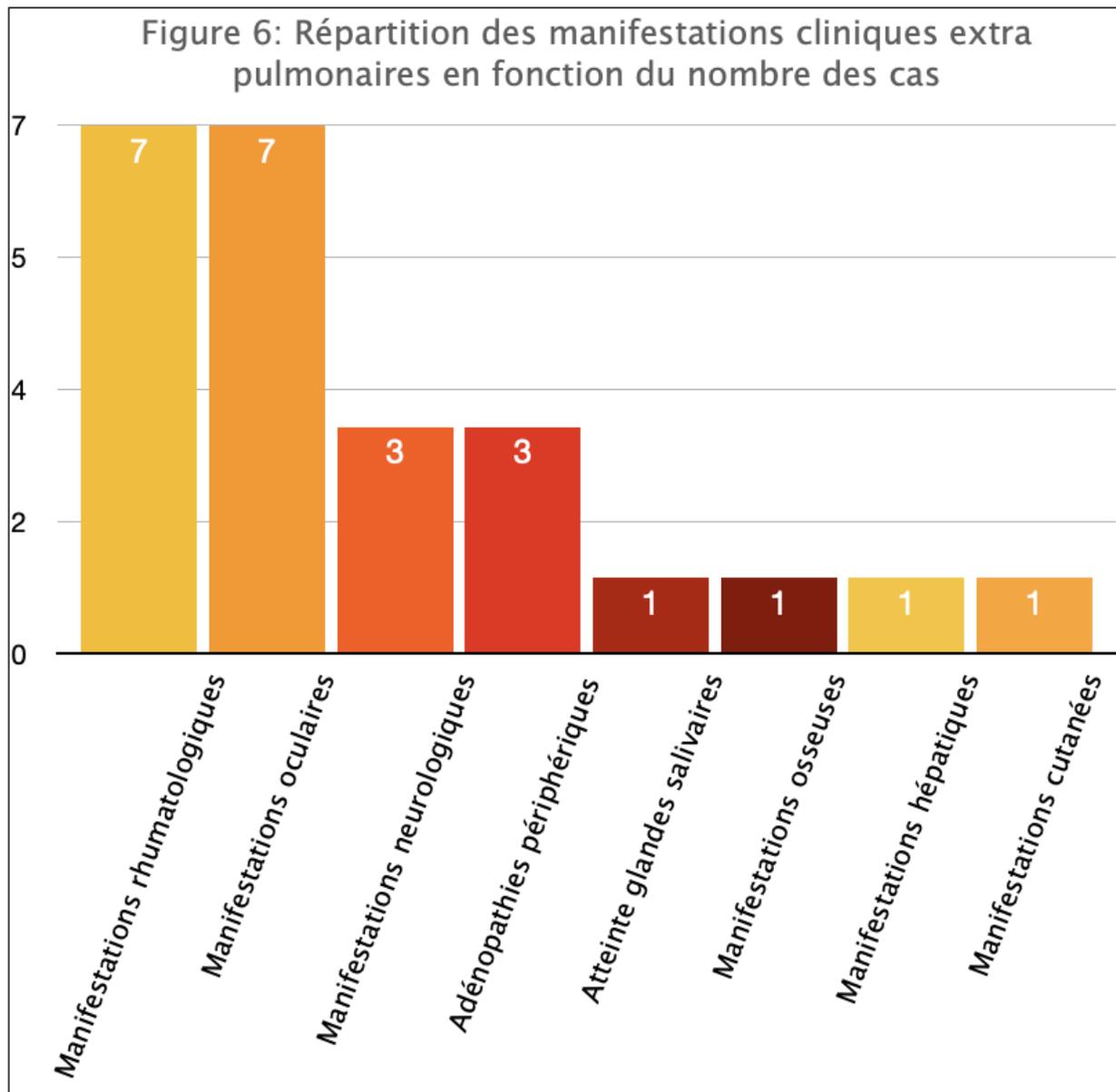
- Atteinte osseuse :

1 cas présentait une atteinte osseuse touchant simultanément le 5^{ème} doigt droit, le 2^{ème} orteil droit et les os propres du nez.

Type d'atteinte	Nombre de cas	Manifestation clinique
Médiastino- pulmonaire	5 (50%)	- Dyspnée -----5 cas -Stade I : 1 cas -Stade II : 3 cas -Stade III : 1 cas - Toux -----2 cas
Rhumatologique	7 (70%)	-Polyarthralgies inflammatoires -----7 cas
Oculaire	7 (70%)	-Uvéite antérieure -----4 cas - Uvéite totale -----2 cas - Kérato conjonctivite -----2 cas - Épisclérite -----1 cas - Sécheresse oculaire -----3 cas - Masse orbitaire -----1 cas
Neurologique	3 (30%)	- Paresthésie du MI ----- 2 cas - Hypoesthésie du talon -----1 cas
Adénopathie périphérique	3 (30%)	- ADP axillaires -----2 cas - ADP cervicales -----2 cas
Cutanée	3 (30%)	-Dermatite-----1 cas -Érythrose faciale (NC*) -----1 cas -Pustulose (NC*) -----1 cas
Glandes salivaires	1 (10%)	-Parotidite -----1 cas
Osseuse	1 (10%)	- Atteinte du doigt -----1 cas - Atteinte de l'orteil -----1 cas - Atteinte des os propres du nez -----1 cas
Hépatique	1 (10%)	-Hépatomégalie-----1 cas

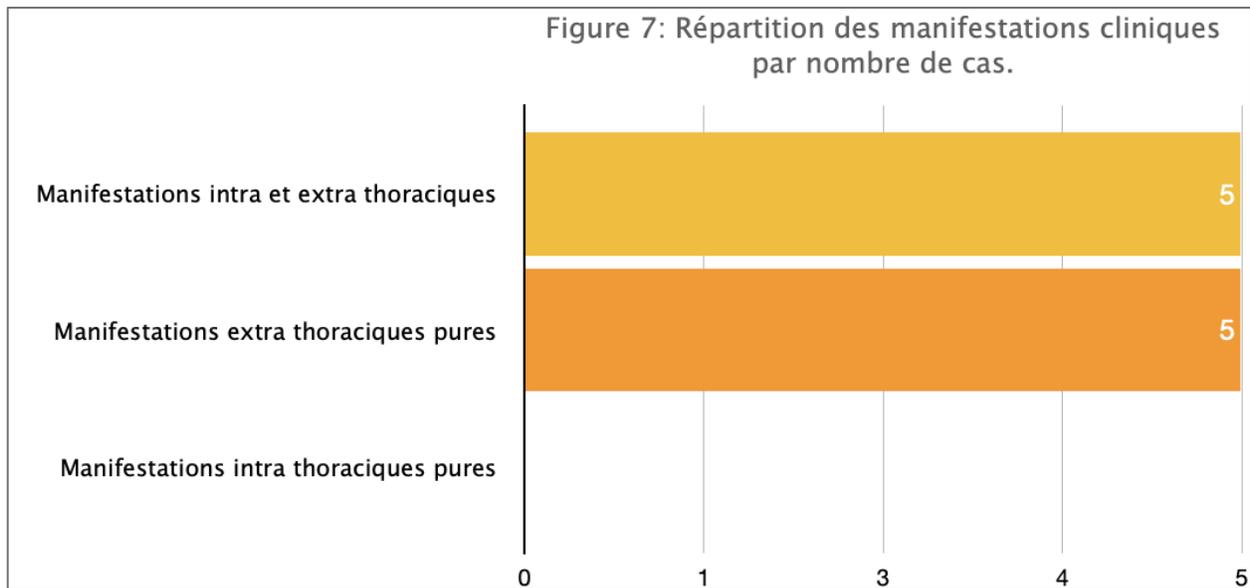
NC* : non confirmé

Tableau. I : Manifestations cliniques médiastino-pulmonaires et extra médiastino-pulmonaires



N° dossier	Médiastino-pulmonaire	Rhumatologique	Oculaire	Adénopathie périphérique	Cutanée	Neurologique	Osseuse	Glandes salivaires	Hépatique	Manifestations générales
1	Dyspnée stade I	+	-	Cervicale Axillaire	-	-	-	Parotidite	-	Fièvre Asthénie
2	-	-	Uvéite totale BAV	-	-	-	-	-	-	-
3	Dyspnée stade II + Toux sèche	+	-	-	Érythrose faciale	-	-	-	-	Asthénie
4	Dyspnée stade II + Toux sèche	-	Uvéite totale BAV Kérato conjonctivite Sécheresse oculaire	Axillaire	-	-	-	-	-	Asthénie + Amaigrissement
5	Dyspnée stade II	-	Uvéite antérieure Épisclérite	-	Dermite	-	+	-	-	-
6	Dyspnée stade III	+	Masse orbitaire	-	-	Paresthésie des MI	-	-	-	Fièvre + AEG
7	-	+	Uvéite antérieure Sécheresse oculaire	-	Pustulose	-	-	-	-	-
8	-	+	Sécheresse oculaire Kérato conjonctivite	-	-	Paresthésie des MI	-	-	Hépatomégalie	-
9	-	+	-	Cervicale	-	Hypoesthésie du talon	-	-	-	-
10	-	+	Uvéite antérieure	-	-	-	-	-	-	AEG

Tableau II : Manifestations cliniques de la sarcoïdose dans notre série.



5. Les comorbidités :

- Endocriniennes :

4 patients étaient suivis pour diabète de type 2 dont 2 étaient mis sous insulinothérapie et 2 étaient sous régime seul. Parmi ces 4 patients 2 ont développé le diabète après le diagnostic de sarcoïdose.

3 patients étaient suivis pour hypothyroïdie et mis sous hormonothérapie substitutive.

- Cardiovasculaires :

1 seul patient était suivi pour HTA sous antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2).

III. Données paracliniques :

1. Biologie : (Tableau. III)

Examens complémentaires	Résultats
Hémogramme	- normal ----- 8 cas - pathologique ----- 2 cas - anémie macrocytaire: ----- 1 cas - pancytopénie : ----- 1 cas
VS – CRP	Syndrome inflammatoire : - présent ----- 3 cas - absent ----- 7 cas
Calcémie	- normale ----- 9 cas - élevée ----- 1 cas
Calciurie	- normale ----- 7 cas - élevée ----- 1 cas - non calculée ----- 2 cas
Phosphorémie	- normale ----- 9 cas - élevée ----- 1 cas
Phosphaturie	- normale ----- 6 cas - basse ----- 2 cas - non calculée ----- 2 cas
ECA	- normale ----- 4 cas - élevée ----- 6 cas

Bilan hépatique	- élévation : PAL , GGT----- 2 cas
Bilan rénal	Normal ----- 10 cas
EPP	- Pathologique ----- 6 cas - hypergammaglobulinémie ----- 4 cas - ↑β globuline ----- 2 cas - ↑ α globuline ----- 2 cas - hypo albuminémie ----- 2 cas - normale ----- 3 cas - non faite ----- 2 cas
Protéinurie	- négative ----- 5 cas - positive ----- 3 cas - non calculée ----- 2 cas
BK crachat	-normal-----10 cas

2– Données radiologiques : (Tableau. IV)

- Cliché thoracique standard :

La radiographie thoracique standard a été réalisée chez la totalité des patients, la répartition des anomalies thoraciques selon le système de stadification radiographique est comme suit :

- Stade 0 : observé chez 2 patients (20% des cas)
- Stade 1 : observé chez 4 patients (40% des cas)

- Stade 2 : observé chez 3 patients (30% des cas)
 - Stade 3 : observé chez 1 patient (10% des cas)
 - Stade 4 : fibrose pulmonaire, n'a pas été trouvé parmi nos patients.
-
- Tomodensitométrie thoracique haute résolution :

La TDM a été pratiquée chez la totalité de nos patients.

- Une TDM normale a été rencontrée chez 1 patient, soit 10% des cas.
- Une atteinte médiastinale à type d'ADP était rencontrée chez 2 patients, soit 20% des cas.
- Une atteinte médiastinale associée à une atteinte parenchymateuse était retrouvée chez 6 patients, soit 60%.
- Une atteinte parenchymateuse isolée était mise en évidence chez 1 patient, soit 10% des cas.
- La fibrose pulmonaire n'a été observée chez aucun patient.

Examen radiologique	Résultat et pourcentage
Radiographie thoracique standard	-stade 0 : 2 patients ----- 20% cas
	-stade 1 : 4 patients ----- 40% cas
	-stade 2 : 3 patients ----- 30% cas
	-stade 3 : 1 patients ----- 10% cas
	-stade 4 : 0 patient ----- 00% cas
TDM thoracique haute résolution	normale : 1 patient ----- 10% cas
	atteinte médiastinale : 2 patients ----- 20% cas
	atteinte médiastinale et parenchymateuse : 6 patients ---60 % cas
	atteinte parenchymateuse isolée : 1 patient ----- 10% cas
	fibrose pulmonaire : 0 patient ----- 00% cas

Tableau. IV : Résultats de radiographie thoracique.

3– Bilan respiratoire : (Tableau. V)

- Exploration fonctionnelle respiratoire :

L'exploration fonctionnelle respiratoire était pratiquée chez 9 patients, il était normal dans 5 cas (soit 55,6% des patients), un syndrome restrictif était noté chez 1 patient (11,1%), un syndrome obstructif léger était rencontré chez 2 patients (22,2%), et une atteinte mixte était notée chez 1 patient (11,1%).

- Lavage broncho-alvéolaire :

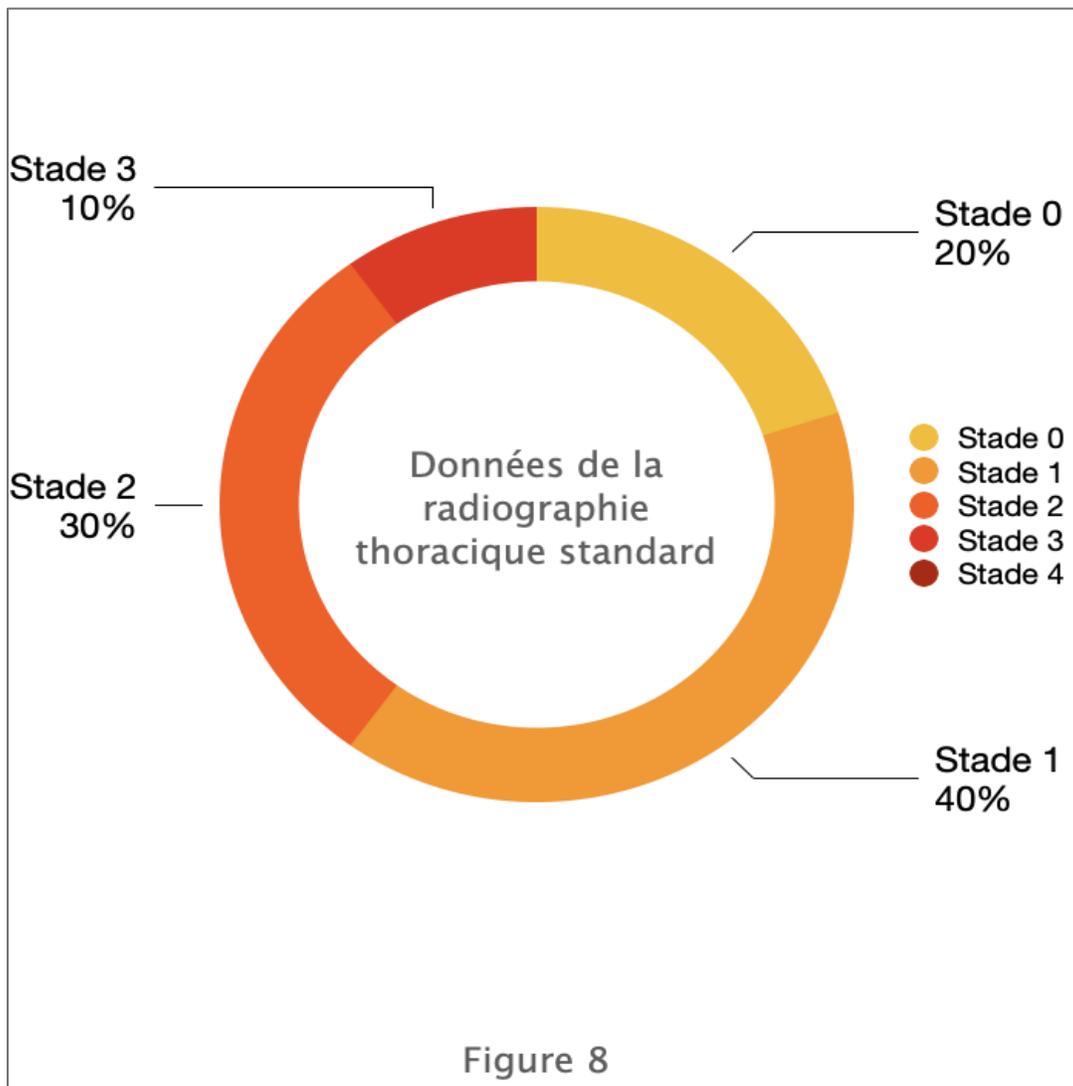
Le lavage broncho- alvéolaire était pratiqué chez 5 patients. Il était normal dans 2 cas (40% des cas), une alvéolite lymphocytaire était mise en évidence chez 2 patients soit 40%, et il était polymorphe chez 1 patient (20%).

- Fibroscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique était effectuée chez 5 patients. Elle était normale dans 3 cas soit 60% des cas, et anormal dans 2 cas (40%) avec un aspect inflammatoire dans les 2 cas.

Examen respiratoire	Nombre de patients bénéficiaires	Résultat et pourcentage
Exploration fonctionnelle respiratoire	9 patients	normale : 5 patients -----55,6%cas syndrome restrictif : 1 patient -----11,1%cas syndrome obstructif : 2 patients ----- 22,2%cas atteinte mixte : 1 patients ----- 11,1%cas
Lavage broncho alvéolaire	5 patients	normal : 2 patients ----- 40%cas alvéolite lymphocytaire : 2 patients----- 40%cas polymorphe : 1 patients ----- 20%cas
Fibroscopie bronchique	5 patients	normale : 3 patients ----- 60%cas aspect inflammatoire :2 patients ----- 40%cas

Tableau. V : Résultats du bilan respiratoire.



4. Etude histologique : (Tableau VI)

Cet examen était pratiqué chez tous les patients, les biopsies étaient faites sur les glandes salivaires accessoires dans 6 cas, sur les bronches dans 4 cas, sur les ganglions dans 3 cas, sur la muqueuse nasale dans 1 cas, et sur une masse orbitaire d'origine lacrymal dans 1 cas. La biopsie osseuse était réalisée dans 1 cas, la biopsie cutanée dans 1 cas et la biopsie hépatique dans 1 cas.

Parmi les 18 biopsies faites, un granulome épithélio- giganto- cellulaire sans nécrose caséuse était mis en évidence dans 15 fragments biopsiques , soit 83,3% des biopsies réalisées, et 3 (16,7%) biopsies étaient négatives dont 2 ont révélé un remaniement inflammatoire chronique non spécifique, et 1 une sialadénite chronique non spécifique

Biopsie	Nombre	Résultats
Glandes salivaires accessoires	6	- G.E.G.C* sans nécrose caséuse ----- 5 - Sialadénite chronique non spécifique ----- 1
Bronchique	4	- G.E.G.C sans nécrose caséuse ----- 3 - Remaniement inflammatoire chronique non spécifique ----- 1
Ganglionnaire	3	-G.E.G.C sans nécrose caséuse ----- 3
Muqueuse nasale	1	-Remaniement inflammatoire chronique non spécifique----- 1
Osseuse	1	-G.E.G.C ----- 1
Masse orbitaire	1	-G.E.G.C ----- 1
Cutanée	1	-G.E.G.C ----- 1
Hépatique	1	-G.E.G.C ----- 1

G.E.G.C* : granulome épithélio- giganto- cellulaire sans nécrose caséuse

Tableau. VI : Résultats de l'étude histologique.

IV. Traitement et evolution : (Tableau. VII)

1– Abstention thérapeutique :

L'abstention thérapeutique était préconisée chez 3 patients, avec un suivi régulier chaque 3 mois pendant 1 an puis chaque 6 mois jusqu'à ce jour pour les 3 patients. L'évolution de ces patients était marquée par l'amélioration spontanée des signes cliniques.

2– Traitement symptomatique :

Un traitement symptomatique basé sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était instauré chez 1 patient qui présentait une atteinte articulaire à type d'arthralgies inflammatoires.

3– Corticothérapie systémique :

La corticothérapie systémique était instaurée chez 5 patients, à raison de 0,5 à 1 mg/kg/j, avec diminution progressive de 10mg/ mois jusqu'à une dose de :

- 5mg/jour pendant 2 ans chez 2 patients puis arrêt.
- 15 mg/jour chez 2 patients, dont 1 fut perdu de vue.
- 20 mg chez 1 patient depuis 1 mois jusqu'à ce jour.

Un bolus de methyl prednisolone par jour pendant 3 jours était administré chez 1 patient ayant présenté une uvéite bilatérale ; antérieure de l'OD et totale de l'OG. Le bolus fut suivi d'un relai par corticoïdes oraux.

Le traitement était poursuivi pendant une période variable :

- 2 patients étaient traités pendant une période de 3ans puis arrêt du traitement avec surveillance régulière.
- 2 patients sont toujours en cours de traitement.
- 1 patient était traité pendant 3 ans puis fut perdu de vue.

L'évolution a été marquée par :

- Une amélioration de la symptomatologie chez les 5 patients.
- Des complications de la corticothérapie ont été notées dans 1 cas : un diabète cortico-induit.
- 2 patients sont toujours en cours de traitement.

4- Traitement topique :

Les collyres de corticoïde étaient prescrits chez 1 patient pour uvéite antérieure unilatérale pendant 1 mois avec bonne évolution.

5– Les immunosuppresseurs :

Le cyclophosphamide en bolus était instauré chez 1 patient qui présentait une uvéite totale bilatérale. Le patient a bénéficié de 6 bolus sur une période de 6 mois. L'évolution était favorable. Aucune complication n'a été notée.

6– Les antipaludéens de synthèse (APS) :

Les APS n'ont été prescrits chez aucun de nos patients.

Traitement		Nombre de cas	Évolution
Abstention		3	Favorable
Symptomatique : AINS		1	Favorable
Corticothérapie	Per os	5	Favorable chez tous les patients. Complicé par diabète cortico- induit chez 1 patient
	En bolus	1	Favorable
	Topique	1	Favorable
Immunosuppresseur : Cyclophosphamide		1	Favorable

Tableau. VI: Traitement et évolution des cas.

DISCUSSION

HISTORIQUE

- 1877** La maladie a été décrite pour la première fois en partie comme un phénomène dermatologique par le Dr Jonathan Hutchinson [2] lorsqu'il a rapporté la présentation d'un ouvrier de quai charbonnier qui, en 2 ans, avait développé des plaques cutanées violettes et indolores sur ses bras et ses jambes (Figure 9).
- 1889** Besnier a décrit un gonflement violacé cutané infiltrant le nez, les oreilles et les doigts, qu'il a nommé « lupus pernio » . [3]
- 1899** Le terme " Sarcoïde " (ou sarkoïde) était inventé par le professeur César Boeck, après avoir entrepris une analyse histologique des lésions cutanées typiques, qui a montré des foyers nets et bien définis de cellules épithélioïdes avec des cellules géantes, d'apparence similaire au sarcome [4].
Le professeur Boeck a également rapporté les détails de 24 patients atteints de « lupoïdes miliaires bénins » qui impliquaient les poumons, la conjonctive, les os, les ganglions lymphatiques, la rate et la muqueuse nasale, faisant d'abord allusion à la nature multisystémique de la maladie, et dans le temps des rapports des lésions granulomateuses dans d'autres organes sont devenues plus visibles.
- 1904** Kreibich a été le premier à signaler des kystes osseux dans la sarcoïdose. [5]
- 1909** Heerfordt a attiré l'attention sur un syndrome de fièvre uvéoparotide.

- 1915** Kuznitzky et Bittorf ont publié les détails d'un homme de 27 ans avec atteintes pulmonaires, cutanées, spléniques et ganglionnaires de sarcoïdose. [6]
- 1953** Schaumann a été le premier à proposer une base pathologique commune à cette maladie multisystémique [7].
- 1954** La triade adénopathie hilare, érythème noueux et arthrite, en tant que syndrome spécifique de la sarcoïdose avec un bon pronostic, a été décrite par Sven Lofgren [8].
- 1999** La définition descriptive suivante a été fournie par l'American Thoracic Society, l'European Respiratory Society et la déclaration de l'Association mondiale de la sarcoïdose et d'autres troubles granulomateux (WASOG), qui est toujours en usage aujourd'hui : La sarcoïdose est un trouble multisystémique de cause inconnue. [9] Elle affecte fréquemment les adultes jeunes et d'âge moyen et se présente fréquemment avec une adénopathie hilare bilatérale, une infiltration pulmonaire et des lésions oculaires et cutanées. Le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, les glandes salivaires, le cœur, le système nerveux, les muscles, les os et d'autres organes peuvent également être impliqués. Le diagnostic est établi lorsque les résultats clinico radiographiques sont étayés par des preuves histologiques de granulomes à cellules épithélioïdes non caséuses. Les granulomes d'origine inconnue et les réactions sarcoïdes locales doivent être exclus. Les caractéristiques immunologiques fréquemment observées sont la dépression de l'hypersensibilité cutanée de type retardé et une réponse immunitaire Th-1 accrue aux sites de la maladie. Des complexes immuns circulants ainsi que des signes d'hyperactivité des lymphocytes B peuvent également être détectés.



Figure 9 : Le premier patient atteint de sarcoïdose décrit par J. Hutchinson présentait de multiples taches rouges poussiéreuses en relief sur les pieds, les doigts et les bras [2].

EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie de la sarcoïdose est difficile à préciser du fait de la latence de la maladie, de la diversité des modes de présentation et de l'absence de critères diagnostiques simples et sûrs.

I. Incidence et prévalence :

L'incidence et la prévalence de la sarcoïdose varient par emplacement géographique :

- Suède : Une étude menée en Suède en 2016 à l'aide de registres de population à l'échelle nationale a estimé une incidence de 11,5 pour 100.000 par an et une prévalence de 0,16 % [10].
- États unis : Dans une étude utilisant la base de données des réclamations médicales de l'assurance maladie Optum aux États-Unis, le taux d'incidence variait de 7,6 à 8,8 pour 100 000 par an [11]. Les Afro-Américains présentaient une incidence et une prévalence plus élevées que les Caucasiens, les Hispaniques et les Asiatiques.
- France : Dans une étude de la Seine-Saint-Denise en 2017, l'incidence était de 4,9 pour 100.000 par an et la prévalence de 0,03 % [12]. La population était très diversifiée, ce qui a permis d'examiner l'incidence de la sarcoïdose en fonction de l'origine géographique comme indicateur de l'ethnicité. Les Afro-Caribéens présentaient les taux d'incidence les plus

élevés (16,9 pour 100.000 par an), suivis des Nord-Africains (9,7), des autres (6,4) et des Européens (2,4).

- Maroc : l'incidence n'est pas connue vu l'absence d'étude épidémiologique sur grande population.

Il a été démontré que l'emplacement géographique est un facteur important lié à l'apparition de la sarcoïdose et les études récentes confirment la variation par région.

II. Âge

L'âge moyen au diagnostic de la sarcoïdose varie entre les deux sexes :

- En Suède, l'âge au diagnostic chez les hommes était de 45 ans contre 54 chez les femmes [13].
- En Italie, l'âge au diagnostic était de 47 ans chez les hommes et de 54 ans chez les femmes [14].
- La différence d'âge n'est pas aussi importante dans une étude espagnole (hommes 44 ans contre femmes 49 ans) [15].
- En moyenne, l'âge d'apparition dans la plupart des études se situait entre 47 et 51 ans.
- Dans notre étude l'âge moyen était de 47 ans chez les hommes et 54,5 ans chez les femmes.

Série	Suède [13]	Italie [14]	Espagne [15]	Notre série
L'âge moyen chez les hommes	45	47	44	47
L'âge moyen chez les femmes	54	54	49	54,5

Tableau VIII : Âge moyen au diagnostic de la sarcoïdose.

III. Sexe :

Dans des études épidémiologiques sur la sarcoïdose au Danemark, Suisse et États Unis, environ 55% des cas incidents de sarcoïdose étaient des hommes, ce qui n'indique pas de grande différence entre les sexes [16,17]. D'autres études ont toutefois observé une légère prédominance féminine de 58 % de femmes contre 42% des hommes [18].

Dans notre série d'étude, on a observé une grande prévalence du sexe féminin qui représentait 80% du nombre des cas. Notamment, dans des études rétrospectives au Maroc à l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat, et en Tunisie incluant respectivement 25 cas et 74 cas de sarcoïdose, on a noté une prédominance féminine de 92% et 80% [19, 20]. Cela peut être dû à des véritables différences dans les populations étudiées en termes de génétique ou de phénotype de la sarcoïdose.

Série	Danemark [17]	Suisse [18]	Tunisie [19]	Rabat [20]	Algérie [21]	Notre série
	5.536 cas	2.925 cas	74 cas	25 cas	74 cas	10 cas
Sexe ration H/F	1,03	1,22	0,25	0,08	0,03	0,25
Prévalence féminine	49%	45%	80%	92%	97%	80%

Tableau IX : Répartition des sexe-ratio selon les séries de la littérature.

IV. Variations raciales :

Quel que soit le pays de naissance certaines races ne présentent pas le même risque vis à vis de cette maladie et la même expression clinique.

La sarcoïdose atteint plus fréquemment les sujets de race noire. Ainsi, aux Etats-Unis, l'incidence de la sarcoïdose varie chez les Blancs entre 10 et 20 cas pour 100.000 habitants, alors qu'elle est de 35 cas pour 100.000 habitants chez les Noirs américains, avec des extrêmes de 64 pour 100.000 habitants [22-24].

Il existe également un facteur de gravité « ethnique dépendant »:

Chez les Noirs, les sarcoïdoses sont plus sévères et plus disséminées [23, 25-27]. Les localisations extra pulmonaires sont plus fréquentes et plus sévères,

comme les atteintes oculaires (uvéïtes chroniques), cutanées, médullaires et hépatiques [25,27].

Les individus de race blanche ont, en général, des atteintes moins sévères et de bon pronostic. Le syndrome de Löfgren, peu fréquent chez les Asiatiques et les sujets de race noire, est une expression radio clinique banale et de bon pronostic chez les Caucasiens [27–28].

Les Asiatiques présentent souvent des signes respiratoires, une atteinte oculaire et ganglionnaire périphérique, leur sarcoïdose semble être d'une sévérité intermédiaire entre celles observées chez les Noirs et les Blancs [27,28].

Les localisations sont identiques en terme d'organes entre blancs et noirs , la grande différence s'observant chez les japonais qui ont une atteinte cardiaque dans 67.8% des cas contre 21.2% chez les afro américains et 13.7% chez les blancs [29].

La cause de décès est aussi différente en fonction de la race [29]. Les Japonais meurent, dans 77 % des cas, par atteinte cardiaque [30].

Les Afro-Américains meurent d'une atteinte parenchymateuse dans 87 % des cas [30]. Les décès des Caucasiens sont le plus souvent de cause extra-sarcoïdologique.

Dans notre étude, les patients étaient tous de race blanche.

PATHOGÉNIE

I. Dynamique de formation des granulomes

Initialement, des monocytes/macrophages s'accumulent aux sites de formation des lésions. Après avoir phagocyté, la substance étrangère responsable de leur attraction ils se transforment en cellules épithélioïdes. Parallèlement, des lymphocytes T infiltrent ces regroupements cellulaires et les interactions qui surviennent entre les deux types cellulaires aboutissent à la formation des granulomes; elles stimulent la prolifération des monocytes, leur différenciation en cellules épithélioïdes et augmentent leurs capacités fonctionnelles [31]. Les monocytes/macrophages activent à leur tour les lymphocytes T en stimulant leur prolifération locale et leur accumulation par le biais de la production d'IL2. Chez l'homme, bien qu'une telle dynamique ne puisse être démontrée, de nombreuses données suggèrent à l'évidence que les macrophages et les cellules T jouent un rôle clé dans la réponse granulomateuse sarcoïdienne [32].

II. Le rôle du couple monocyte-lymphocyte T

De nombreux arguments qui viennent des données du lavage alvéolaire (LBA) ont permis de mettre en évidence des phénomènes d'activation macrophagique et lymphocytaire T [33] (Figure. 10). L'activation du macrophage se traduit par une expression augmentée des récepteurs: CD80(B7-1), CD86(B7-2), CD40, CD30L; des molécules d'adhésion : VLA4, VLA5, ICAM1, VCAM, CD72 ; des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité: MHCII [34-36]; par une production accrue

des cytokines: GM-CSF; IL10, IL12, IL15, TNF- α , des CC chémokines MIP-1 α , MIP-1 α , MIP-3 β [37- 41]. Cette activation s'accompagne de celle de BCL2 et de NF κ B et d'une diminution de PPAR γ [42, 43].

Grâce au LBA, une expansion de la population lymphocytaire T dans le poumon profond a été mise en évidence [44]. Elle concerne la population CD4, avec des lymphocytes T, en cycle, activés au niveau alvéolaire [45], exprimant HLA-DR (antigène d'histocompatibilité) et le récepteur de l'IL2 [46]. Ils ont un profil de type Th1 et sécrètent les cytokines : IFN γ , RANTES, CCL2 [47]. Ils surexpriment les récepteurs de chimiokines : CCR2, CCR3, CCR5, CXCR3, CXCR6 [48].

Les cytokines présentes dans les lésions et le lavage alvéolaire des sujets malades présentent un profil de type Th1, comme celui qui caractérise les réactions d'hypersensibilité retardée. Les mécanismes qui orientent les lymphocytes T vers un phénotype Th1 demeurent mal définis, mais plusieurs cytokines jouent un rôle déterminant. L'IFN γ favorise la production de lymphocytes Th1 et joue un rôle clé dans la constitution des granulomes [39]. L'IL12 puissant inducteur de l'IFN γ est secrétée spontanément par les macrophages de sujets malades contrairement aux macrophages normaux et les lymphocytes T expriment plus de ses récepteurs [48].

Des chimiokines comme les MIP-1 α et -1 β , les MCP-1, -3 et -4, l'IL16 et l'ostéopontine sont également produites au cours des réponses granulomateuses liées à la sarcoïdose rendant compte de l'afflux permanent des cellules

inflammatoires au site des lésions [49]. L'IL18 et l'IL27 peuvent être aussi impliquées dans les réponses granulomateuses de type Th1 chez l'homme [50,51].

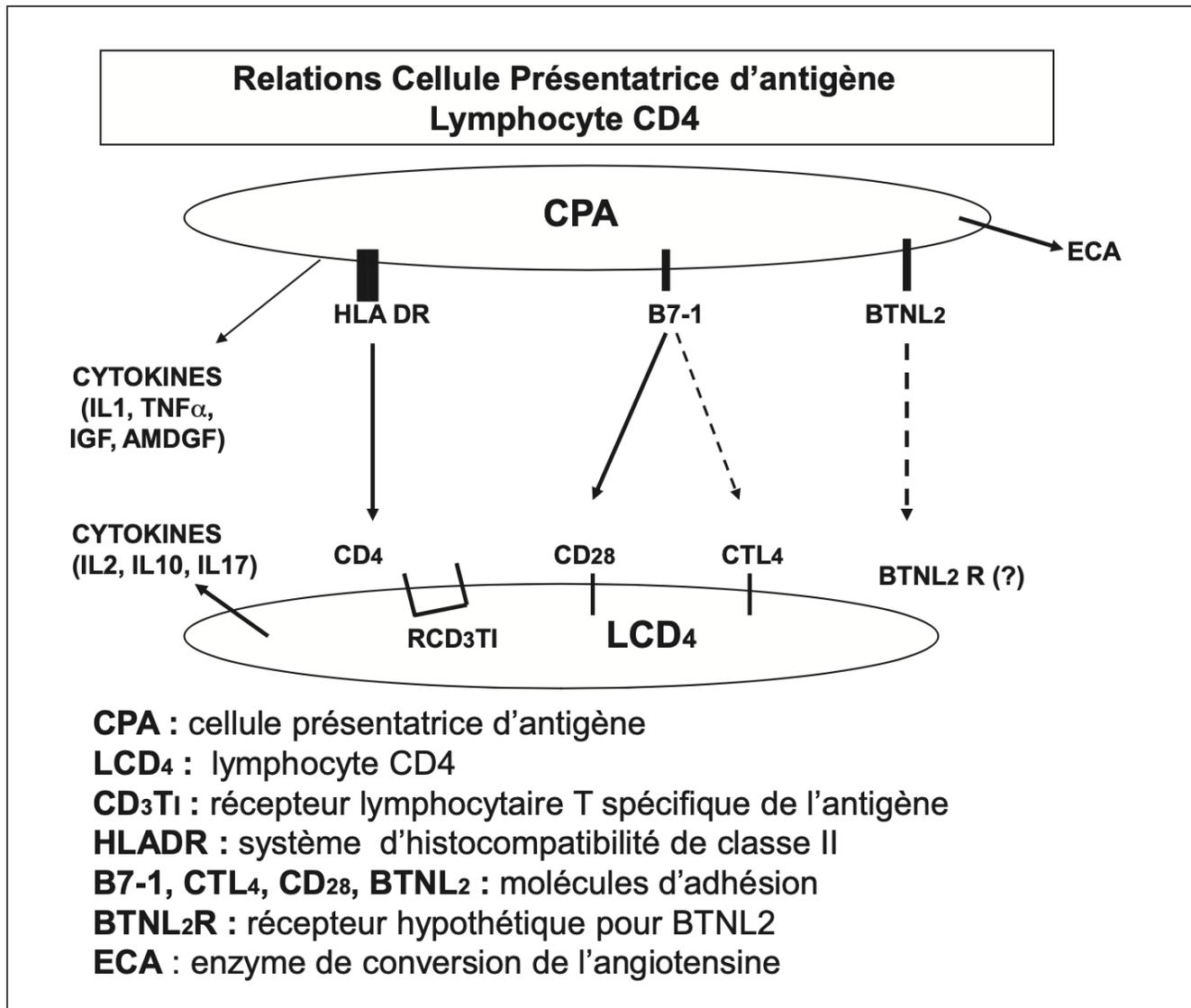


Figure 10 : Illustration schématique des composants de la synapse immunitaire entre cellule présentatrice d'antigène et lymphocyte T.

III. La place particulière du lymphocyte T

1-Sectorisation lymphocytaire et restriction d'hétérogénéité

Au cours de la sarcoïdose, apparaît une sectorisation lymphocytaire avec une amplification du nombre de lymphocytes, mise en évidence dans le lavage alvéolaire et une lymphopénie au niveau du sang périphérique. Au niveau alvéolaire, la population lymphocytaire est faite surtout de lymphocytes CD4, en situation d'activation, avec des lymphocytes T en cycle, résistant à l'apoptose (Figure. 11). Dans le sang veineux périphérique, est constatée une lymphopénie T avec un défaut de réponse de ces lymphocytes T aux agents stimulants non-spécifiques [52]. Ces phénomènes de sectorisation peuvent être liés soit à des différences d'expression de récepteurs de chimiokines sur les sous-populations lymphocytaires, soit à des états d'activation variés des lymphocytes CD4. L'hypothèse d'une anomalie intrinsèque du lymphocyte CD4 a été évoquée [53], mais la prolifération de ces lymphocytes n'est jamais monoclonale mais de type oligoclonale [54].

Il existe une restriction d'hétérogénéité des lymphocytes T CD4 au niveau du LBA. Moller et al. ont montré, chez des patients atteints de sarcoïdose, un usage anormalement fréquent de l'idiotype V β 8 dans la région variable de la chaîne β du récepteur T à l'antigène sur les lymphocytes alvéolaires, en moindre proportion sur les lymphocytes circulants [54]. Forman et al. ont montré une utilisation préférentielle des gènes V β 5, 8, 15, 16, 18 des lymphocytes T

alvéolaires et sériques [55]. Grunewald et al. ont révélé que les patients HLA-DR17 (DRB1*0301) avaient une élévation des lymphocytes T exprimant un segment de gène de la région V particulier (AV2S3 gène), cette association semblant être un marqueur de bon pronostic dans l'évolution de la maladie [56]. Ces constatations sont en faveur d'une prolifération ou d'une accumulation oligoclonale de lymphocytes T, porteurs de récepteurs particuliers et spécifiques pour un antigène responsable de la sarcoïdose. Cette anomalie pourrait être responsable de perturbations dans la transduction du message de reconnaissance de l'antigène.

Ces perturbations peuvent être d'origine génétique soutenant l'hypothèse d'une génétique particulière à la sarcoïdose, mais cette utilisation préférentielle pourrait aussi résulter d'une sélection par un antigène de certains clones lymphocytaires T.

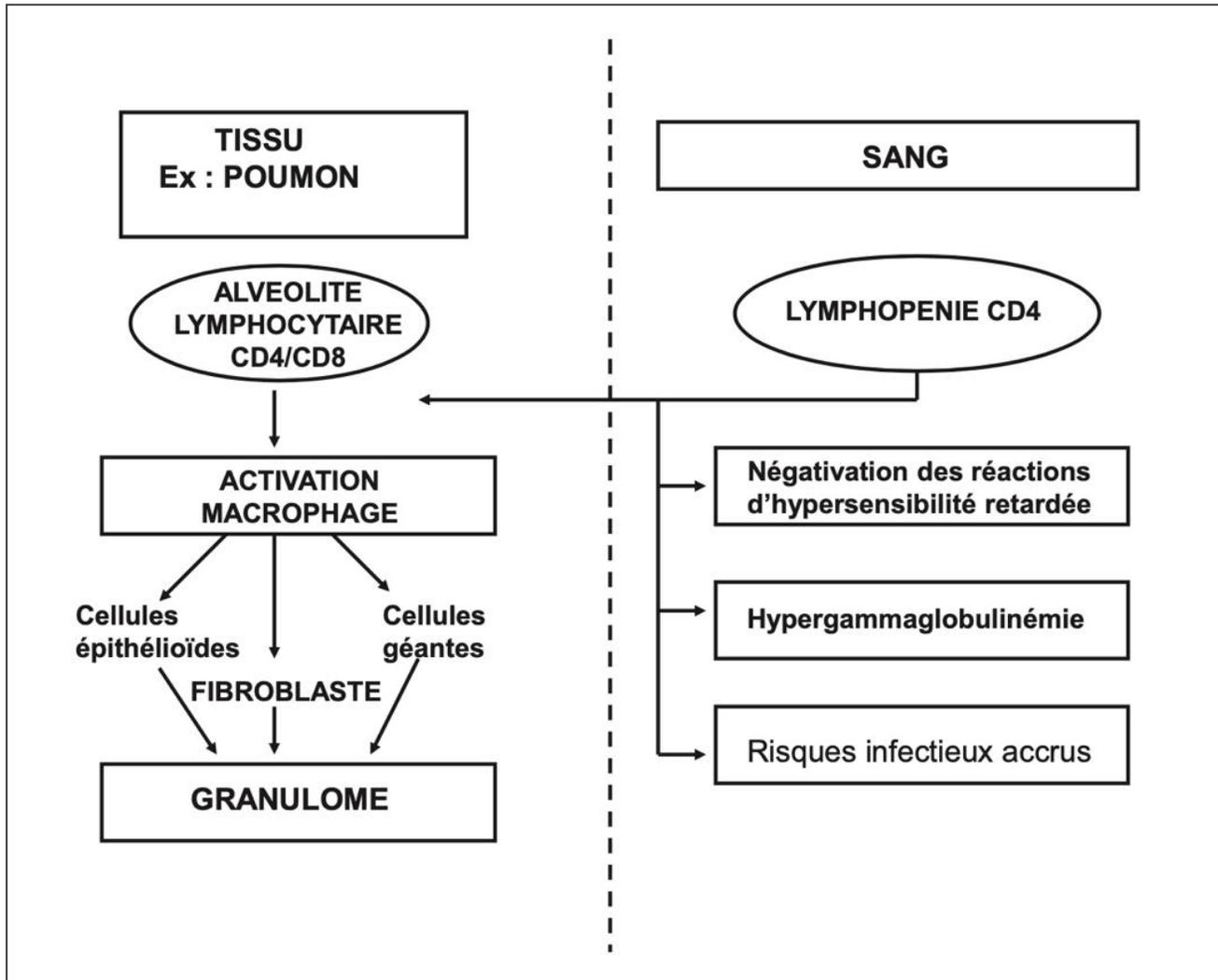


Figure 11 : Aspect schématique de la sectorisation lymphocytaire entre sang et tissus malades dans la sarcoïdose.

2– Lymphocyte NKT et lymphocyte T régulateur

Dans la sarcoïdose, on constate dans le LBA une diminution de la population NKT. Les cellules NKT préviennent la progression des pathologies auto-immunes. Bien que la sarcoïdose ne fasse pas partie des maladies auto-immunes des anticorps anticellules endothéliales ont été décrits [57]. Les lymphocytes NK T sanguins de sujets malades montrent un défaut de fabrication de l'IFN γ [33]. Récemment, a été mise en évidence une amplification de la population T régulatrice (T Reg) dans la sarcoïdose [58]. Cette dernière peut être responsable de la négativation des réactions d'hypersensibilité retardée mais ne permet pas de contrôler l'inflammation locale. Les lymphocytes T Reg possèdent le signal de transfert FOX P3 qui potentialise leur effet suppresseur et le phénomène d'anergie. Ce facteur de transfert réprime l'expression intracellulaire des phosphodiesterases des nucléotides cycliques, potentialisant le taux d'AMPc qui est un facteur d'anergie [59].

IV. Mécanismes de la fibrose

Une inflammation granulomateuse chronique peut entraîner une fibrose du poumon, du cœur ou du foie chez les patients atteints de sarcoïdose. Les mécanismes impliqués dans une issue fibrotique ne sont pas clairs étant donné que l'IFN- γ , exprimé au niveau des sites d'inflammation granulométrique, régule la baisse de la prolifération des fibroblastes et le dépôt de matrice extracellulaire [60]. Les cytokines, telles que TGF- β , IGF-1 et les métalloprotéinases

matricielles, se trouvent aux sites d'inflammation chez les personnes atteintes de sarcoïdose où ces médiateurs peuvent soutenir une réponse fibreuse [61,62]. Il existe des preuves que chez les patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibreuse, les macrophages alvéolaires expriment un phénotype M2 alternatif caractérisé par une expression régulée à la hausse des chimiokines, comme le CCL -18, qui favorise le remodelage pulmonaire en favorisant la fibrose [63]. Étant donné le manque de cellules TH2 qui expriment l'IL-4 chez ces patients, peut-être IL-10 et / ou IL-13 pourraient favoriser le changement vers ce phénotype de macrophage plus profibrotique. Une priorité clé dans la recherche sur la sarcoïdose est de comprendre les mécanismes pertinents de la fibrose dans la sarcoïdose afin de concevoir des thérapies pour prévenir une issue fibreuse.

ÉTIOLOGIE

On pense que la maladie se développe chez des individus génétiquement sensibles à la suite d'une exposition à un déclencheur environnemental, dont il est probable qu'il y en ait beaucoup [64]. On pense généralement que le déclencheur environnemental est aérien, compte tenu de la prédilection des maladies des yeux, de la peau et des poumons [65].

I. Facteurs environnementaux

1 – Les agents microbiens

1-1 – Mycobacterium tuberculosis :

De nombreux déclencheurs ont été associés à la maladie au fil des ans, et la recherche a été interminable d'un agent infectieux pouvant être contenu dans le granulome. Compte tenu du chevauchement clinique et histologique entre la sarcoïdose et les maladies granulomateuses infectieuses telles que la tuberculose, de nombreux travaux antérieurs se sont concentrés sur la tentative d'identifier un rôle causal de Mycobacterium tuberculosis [66, 67].

Plusieurs techniques de laboratoire différentes ont été utilisées dans cette recherche, y compris des méthodes de PCR pour détecter la présence d'ADN ou d'ARN provenant de mycobactéries ou d'autres organismes dans le tissu granulomateux de sarcoïde. Les résultats de plus de 24 études sur la détection d'acides nucléiques mycobactériens ont varié de 0% de détection à plus de 80%

[68, 69]. Chen et al ont utilisé à la fois des tests de cytométrie en flux et d'IFN γ ELISPOT pour évaluer les réponses à un antigène de *Mycobacterium tuberculosis* (mKatG) chez des patients de deux centres, et ont démontré que les réponses des lymphocytes T à mKatG dans la sarcoïdose étaient similaires d'un centre à l'autre, se produisaient plus fréquemment chez les patients atteints de sarcoïdose que témoins, et n'est survenue que chez les patients chroniquement actifs, pas chez ceux présentant une maladie inactive [70]. Son rôle dans la sarcoïdose reste cependant peu concluant.

1-2- *Propionobacterium acnes*

Un rôle pour *Propionobacterium acnes* a également été suggéré par plusieurs groupes indépendants. On l'a vu se localiser dans et autour du granulome sarcoïde, identifié en utilisant qPCR [71] et avec des anticorps monoclonaux [72]. Il a été isolé à partir de lésions sarcoïdes et cultivé en culture bactérienne [73], et aurait été cultivé à partir de biopsies de ganglions lymphatiques de 78% des patients japonais atteints de sarcoïdose, contre seulement 21% des témoins non sarcoïdes [74]. Cependant, elle serait également la bactérie commensale la plus courante dans les poumons et les ganglions lymphatiques des patients sans sarcoïdose [75], de sorte que son rôle réel dans l'étiologie de tous les cas de sarcoïdose est très incertain.

2– Virus :

Différentes hypothèses virales ont été abordées. La participation de HTLV-I a été évoquée et écartée par l'étude des IgG spécifiques des virus de type 1 et 2 [76]. Dans le cadre de l'infection par le virus de l'hépatite C, la sarcoïdose peut être induite par le traitement antiviral ou aggravée par le virus lui-même ou l'association avec le traitement [77]. Le virus herpès 8 ne semble pas impliqué dans la sarcoïdose au vu de quelques résultats contradictoires [78, 79].

II. Facteurs génétiques :

L'idée de susceptibilité génétique est née des observations sur la prévalence et l'incidence parmi des populations ethniquement diverses et séparées au niveau mondial. Une plus grande concordance de la maladie a été démontrée chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes [80], et un regroupement dans les familles a également été observé, l'essai ACCESS rapportant un risque relatif familial de 4,7 chez les Caucasiens (supérieur à celui des Afro-Américains) [64], bien que son mode d'héritage ne soit pas de type mendélien.

Plusieurs gènes candidats ont été liés à la sensibilité au développement de la sarcoïdose [81, 82]. Les antigènes HLA de classe I et II ont été étudiés et les associations les plus cohérentes avec la sensibilité à la sarcoïdose impliquent des allèles de HLA-A [83], -B [84], -DQB1 [85], -DRB1 [86] et -DRB3 [87]. Dans le cas du HLA-DRB1, certains allèles protègent contre la maladie, tandis que d'autres

sont associés à un risque accru [88]. L'évolution clinique de la maladie et les allèles HLA ont également été étudiés, HLA-DRB1 * 03 montrant une association avec un phénotype d'apparition aiguë et de récupération spontanée, et le syndrome de Löfgren [89, 90] et HLA-DRB1 * 15 en corrélation avec une maladie persistante [91]. Il est cependant probable que de nombreux gènes agissent de concert pour favoriser la physiopathologie et la variation phénotypique. Un certain nombre de gènes non HLA associés au risque de sarcoïdose ou au phénotype ont également été publiés.

Une mutation dans BTNL-2, un membre de la superfamille des immunoglobulines impliquée comme facteur co-stimulateur de l'activation des lymphocytes T, a été associée à une susceptibilité à la maladie [92], tout comme l'Annexine 11 (ANXA11), qui joue un rôle dans l'apoptose et prolifération [93].

Jusqu'à présent, les tentatives pour comprendre le fond génétique de la sarcoïdose n'ont pas abouti à des réponses catégoriques, qui peuvent être rendues plus complexes par les phénotypes très variés de la population malade et le potentiel de divers déclencheurs environnementaux. Avec l'avènement du profilage d'expression génique et des techniques protéomiques, en conjonction avec un phénotypage robuste en termes d'activité de la maladie et d'implication du système, nous pouvons commencer à découvrir la génomique de la sarcoïdose et ses conséquences au niveau de l'expression génique.

III. Les autres facteurs :

L'étude ACCESS a permis, en revanche, de montrer qu'il existait une association entre facteurs environnementaux et facteurs génétiques. Cette partie de l'étude portant sur 476 cas a montré une interaction entre HLA-DRB1 1101 et l'exposition professionnelle aux insecticides. Cette exposition est associée à l'hypercalcémie et à la sarcoïdose cardiaque. Le risque combiné relatif était de 5,82 [94, 95].

Parmi les leçons apportées dans l'étude ACCESS, il apparaît que la grande variété des phénotypes cliniques de la sarcoïdose peut être la conséquence d'un certain environnement sur un terrain génétique fragile. La meilleure connaissance des phénotypes de cette maladie nécessite des bases de données cliniques particulièrement précises et un suivi régulier des sujets dans le temps. L'approche, sur de larges populations atteintes de sarcoïdose, de l'interaction gène-environnement, paraît indispensables [96].

IV. Conclusion :

Malgré de nombreuses recherches au cours du siècle dernier, il n'y a toujours pas de consensus général sur ce qui cause réellement la sarcidose. Il est généralement admis que la maladie est le résultat d'une réponse immunitaire modifiée chez un individu génétiquement sensible à un ou plusieurs stimuli antigéniques exogènes. Cependant, la nature exacte des stimuli incitatifs n'a pas encore été définie.

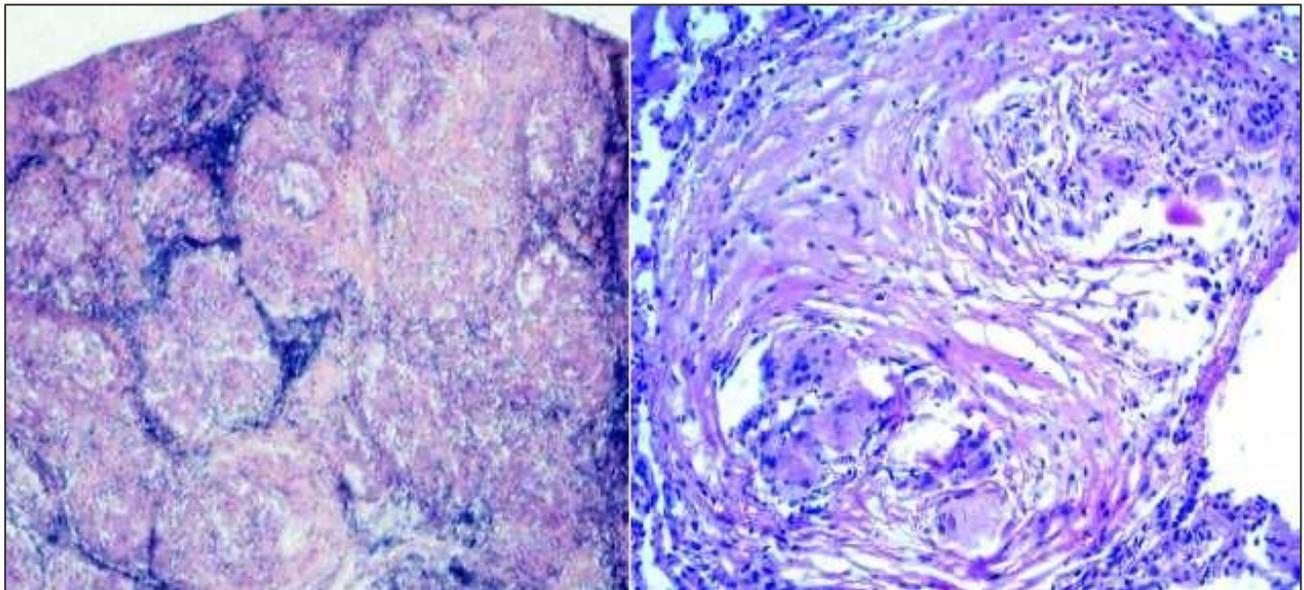
HISTOPATHOLOGIE

La lésion histologique typique mais non spécifique de la sarcoïdose est un granulome à cellules épithélioïdes et géantes sans nécrose caséuse. Ce granulome est le même quel que soit l'organe atteint. Il se présente comme une collection bien limitée habituellement ronde avec un centre constitué de cellules épithélioïdes (cellules dérivant du système de phagocyte mononuclée) et de quelques cellules géantes multi nucléés de type Langhans.

La périphérie du granulome est constituée de LT, avec une majorité de LT CD4+ accompagnés de quelques LT CD8+, ainsi que de quelques monocytes et fibroblastes. Il n'y a classiquement pas de nécrose caséuse au sein de ce granulome ce qui le différencie du granulome tuberculeux. Cependant on peut observer dans quelques cas au centre du granulome sarcoidien, des zones limitées de nécrose éosinophile acellulaire [97, 98]. L'organisation du granulome sarcoïdosique constitue également un élément de diagnostic différentiel avec la tuberculose. En effet, en plus de l'absence de nécrose caséuse, le granulome sarcoïdosique peut être distingué de son homologue tuberculeux par sa couche de macrophage épithélioïde beaucoup plus développée. Les granulomes sarcoïdosiques sont entourés, d'une couronne lymphocytaire qui est toutefois moins marquée que pour les granulomes tuberculeux [97]. Le granulome de la sarcoïdose est d'autant plus facilement identifiable que le prélèvement histologique est pulmonaire, cutané, ganglionnaire ou bien au niveau des

glandes salivaires. Les biopsies hépatiques sont par contre moins contributives [99].

A noter qu'avec le temps, une fibrose tissulaire peut se développer et faire disparaître la quasi-totalité des granulomes (Figure. 12), d'où la difficulté représentée par l'absence fréquente de réaction granulomateuse floride au cours des formes évoluées ou tardives de la maladie. Alors que les granulomes sont nombreux et bien organisés au cours des premières années d'évolution de la maladie. L'interprétation histologique peut donc être beaucoup plus difficile lorsque le prélèvement est obtenu au stade chronique [99].



Granulome sarcoïdien floride.

Granulome sarcoïdien au stade de fibrose.

Figure 12 : Image histologique du granulome épithélio-giganto cellulaire sans nécrose caséuse.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Dans plus d'un tiers des cas, cette découverte est fortuite à l'occasion d'une radiographie pulmonaire. Dans 50% des cas, il existe des signes fonctionnels respiratoires. Mais la sarcoïdose peut aussi être diagnostiquée à l'occasion de manifestations cliniques extra-thoraciques dominées par les atteintes cutanées dans 10 à 35% des cas, comme elle peut être révélée par des signes généraux dans 50 à 70% des cas. Ces signes peuvent être sévères et parfois apparemment isolés ou s'intégrer dans un tableau clinique connu sous le nom de syndrome de Löfgren [100].

3 grandes présentations sont donc possibles :

- Manifestations intra-thoracique pure.
- Manifestations intra et extra thoracique.
- Manifestations extra-thoracique pure.

Quelle que soit la circonstance de découverte, un inventaire lésionnel est justifié. Il permet de renforcer la suspicion diagnostique en confirmant le caractère systémique, de choisir le site à biopsier et de prévoir le retentissement fonctionnel ou vital de certaines localisations.

- **Les circonstances de découverte dans notre étude:**

Les circonstances de découverte variaient entre manifestations extra médiastino-pulmonaires et manifestations pulmonaires. Aucun malade n'a été révélé par une découverte fortuite sur une radiographie pulmonaire de routine.

-Les symptômes pulmonaires inauguraux étaient présents chez 4 patients soit 40% des cas : une dyspnée, qui était le symptôme respiratoire le plus souvent révélateur (75 %) et une toux sèche persistante dans 25% des cas.

-Les symptômes extra médiastino-pulmonaires révélateurs étaient présents chez tous les patients, et répartis par ordre de fréquence d'origine: articulaires (arthralgies inflammatoires dans 60% des cas), oculaires (uvéïte dans 71.8%, une baisse de l'acuité visuelle dans 12.5%), glandulaires (syndrome sec oculo buccal dans 30% des cas), ganglionnaires dans 20% des cas, puis osseuses et digestives dans 10% des cas.

-Les manifestations générales étaient présentes chez 60% des patients faites d'asthénie, d'amaigrissement et de fièvre.

Donc la présentation majoritairement révélatrice de la sarcoïdose extra médiastino-pulmonaire dans notre contexte, est celle qui s'associe à des manifestations pulmonaires déjà présentes.

Circonstances de découvertes	Algérie [21]		États unis [101]		Singapore [102]		Rabat [103]		Marrakech [104]		Notre série	
	74 cas		213 cas		59 cas		32 cas		30 cas		10 cas	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Manifestations respiratoires	10	13,5	98	51,9	24	40,6	31	96,8	10	33,3	4	40
Manifestations générales	0	0	12	6,3	21	35,6	31	96,8	30	100	6	60
Manifestations extra thoraciques	63	85,1	54	28,6	0	0	1	3,2	18	60	10	100
Découverte fortuite	1	1,4	0	0	20	33,9	0	0	2	6,66	0	0

Tableau. X : Répartition des circonstances de découverte selon les séries.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de la sarcoïdose sont extrêmement hétérogènes et se chevauchent avec de nombreux troubles granulomateux infectieux et non infectieux. Bien que le poumon soit impliqué chez plus de 90% des patients, l'atteinte multisystémique est caractéristique de la maladie et pratiquement n'importe quel organe peut être affecté.

Chez certains patients, les manifestations extra-pulmonaires sont les manifestations de présentation et prédominance. La reconnaissance des caractéristiques extra pulmonaires de la sarcoïdose est essentielle pour assurer un diagnostic rapide.

I. Manifestations non spécifiques

Environ un tiers des patients se plaignent initialement de symptômes non spécifiques [105].

1 – Fièvre :

La sarcoïdose est une cause importante de « fièvre d'origine inconnue ». [107, 108] La fièvre est généralement limitée à la phase précoce de la sarcoïdose, mais une fièvre qui dure plus de six semaines survient chez moins de 5% des patients atteints de sarcoïdose. [105, 108–110] La fièvre disparaît spontanément en quelques semaines chez la plupart des patients [105]. La fièvre était présente chez un seul patient (10% des cas) dans notre série. Elle était limitée à la phase inaugurale.

2– Asthénie

L'asthénie est fréquente chez les patients atteints de sarcoïdose, bien que l'incidence exacte dans la sarcoïdose ne soit pas connue [111]. Le terme « asthénie » peut également indiquer une faiblesse musculaire, une fatigue et une tolérance limitée à l'exercice. Les patients atteints de sarcoïdose aiguë, ainsi que ceux atteints de fibrose pulmonaire chronique, souffrent d'asthénie. Cela peut durer des semaines ou des mois. L'asthénie peut être légère ou sévère. La gravité de l'asthénie peut être si accablante que les patients peuvent ne pas être en mesure de participer à des activités à la maison ou au travail [105, 108]. 30% des patients de notre série se plaignaient d'asthénie à la présentation clinique.

3– Autres

Les myalgies, la perte de poids et les sueurs nocturnes sont d'autres caractéristiques de la libération excessive de cytokines dans la sarcoïdose [112]. 20% des patients de notre série présentaient des myalgies, et 10% présentaient un amaigrissement.

II. Sarcoïdose médiastino– pulmonaire :

1– Formes radio– cliniques habituelles :

1–1– Signes cliniques :

Les symptômes de la sarcoïdose pulmonaire ne sont pas spécifiques. La dyspnée et la toux sont les symptômes les plus courants étant rapportés chez près de 90% des patients présentant une exacerbation aiguë de la sarcoïdose [113].

La respiration sifflante est un autre symptôme courant de la sarcoïdose [113] qui peut conduire le clinicien à diagnostiquer à tort la sarcoïdose comme de l'asthme ou une autre maladie pulmonaire obstructive [114]. La fréquence élevée de respiration sifflante et de toux dans la sarcoïdose pulmonaire peut être attribuable au fait que la maladie a une prédilection pour les voies respiratoires [115].

Une douleur thoracique peut survenir avec une sarcoïdose pulmonaire [113]. La douleur est généralement pleurétique et sous–sternale ou sous–scapulaire [116]. Les douleurs thoraciques associées à la sarcoïdose semblent souvent liées à la présence de toux et peuvent être le résultat de douleurs musculo–squelettiques induites par la toux [116]. La localisation de la douleur thoracique n'est pas corrélée à la localisation des lésions granulomateuses pulmonaires intra thoraciques ou à la sévérité de l'adénopathie médiastinale [116].

Cinq patients (50% des cas) de notre série présentaient des manifestations pulmonaires, à type de dyspnée chez tous les patients, et associée à une toux chez 2 patients. Il n'a pas été noté de douleurs thoraciques.

1-2- La radiographie pulmonaire standard :

Les radiographies thoraciques sont anormales chez plus de 90% des patients atteints de sarcoïdose [117]. Une adénopathie hilare bilatérale est observée dans 50 à 85% des cas [117]. Les opacités pulmonaires parenchymateuses sont présentes dans 25 à 60% [118].

Un « système de stadification » radiographique thoracique a été développé pour la sarcoïdose il y a plusieurs décennies [119] :

- Stade 0 :

Le cliché radiologique est normal, correspond parfois à des formes extra-thoraciques pures de la maladie. Ce stade était noté dans 2 patients soit 20% des cas de notre série.

- Stade I :

Existence d'adénopathies hilaires et médiastinales symétriques volontiers volumineuses mais non compressives. Le parenchyme pulmonaire est normal. Ce stade radiographique était noté chez 4 patients dans notre étude, ce qui correspond à 40% des cas.

- Stade II :

Adénopathies médiastinales et atteintes parenchymateuses à type de pneumopathie interstitielle. Ce syndrome interstitiel est le plus souvent de

type micro-nodulaire ou réticulo micro nodulaire, de distribution symétrique prédominant dans les régions supérieures et moyennes. Il existe un contraste entre l'importance du syndrome interstitiel et l'absence de signes cliniques, notamment à l'auscultation. D'autres images parenchymateuses sont possibles : aspect alvéolaire avec bronchogramme aérien d'allure pseudo-tumorale réalisant un véritable « lâcher de ballons » plutôt rare mais de signification péjorative [120]; opacités en « verre dépoli » rares mais témoignant toujours d'une sarcoïdose active et grave. L'atteinte pleurale à type d'épanchement pleural sérofibreux lymphocytaire est exceptionnelle et doit faire avant tout éliminer d'autres diagnostics, en particulier une tuberculose [121].

Dans notre série, ce stade radiologique était noté chez 3 patients, ce qui correspond à 30 % des cas. L'aspect le plus souvent rencontré était celui du syndrome interstitiel de type micro nodulaire ou réticulo-micro nodulaire atteignant les régions supérieures et moyennes de distribution symétrique.

- Stade III :

Pneumopathie interstitielle diffuse sans adénopathies médiastinales associées [122]. La sémiologie radiologique est comparable à celle décrite dans le stade 2 concernant l'atteinte parenchymateuse.

Cet aspect était noté chez 1 patient (10% des cas).

- Stade IV :

Correspond à un stade de fibrose pulmonaire caractérisé par des opacités rétractiles pseudo-tumorales à localisation sus-hilaire entraînant une ascension des hiles, très fréquemment associée à des lésions emphysémateuses des bases. On peut constater un aspect réticulaire diffus parfois un aspect en « rayon de miel ». Aucun de nos patients n'était classé au stade de fibrose pulmonaire.

Les groupes avec des stades plus élevés ont tendance à avoir plus de symptômes pulmonaires, un plus grand dysfonctionnement pulmonaire, des taux de rémission plus faibles et une mortalité plus élevée [117, 118, 123]. Cependant, il n'y a pas nécessairement de progression vers un stade supérieur et une résolution radiographique peut survenir à n'importe quel stade, à l'exception du stade 4, car cela reflète une maladie parenchymateuse fibreuse.

Stades	Étude Brompton [119]	ACCESS [124]	CHU Rabat [20]	Notre étude
	136 cas	736 cas	25 cas	10 cas
Stade 0	0%	8,3%	28%	20%
Stade I	24%	39,7%	49%	40%
Stade II	29%	36,7%	16%	30%
Stade III	27%	9,8%	8%	10%
Stade IV	20%	5,4%	0%	0%

Tableau XI : Répartition des stades radiologiques de la sarcoïdose au moment de la présentation selon les séries.

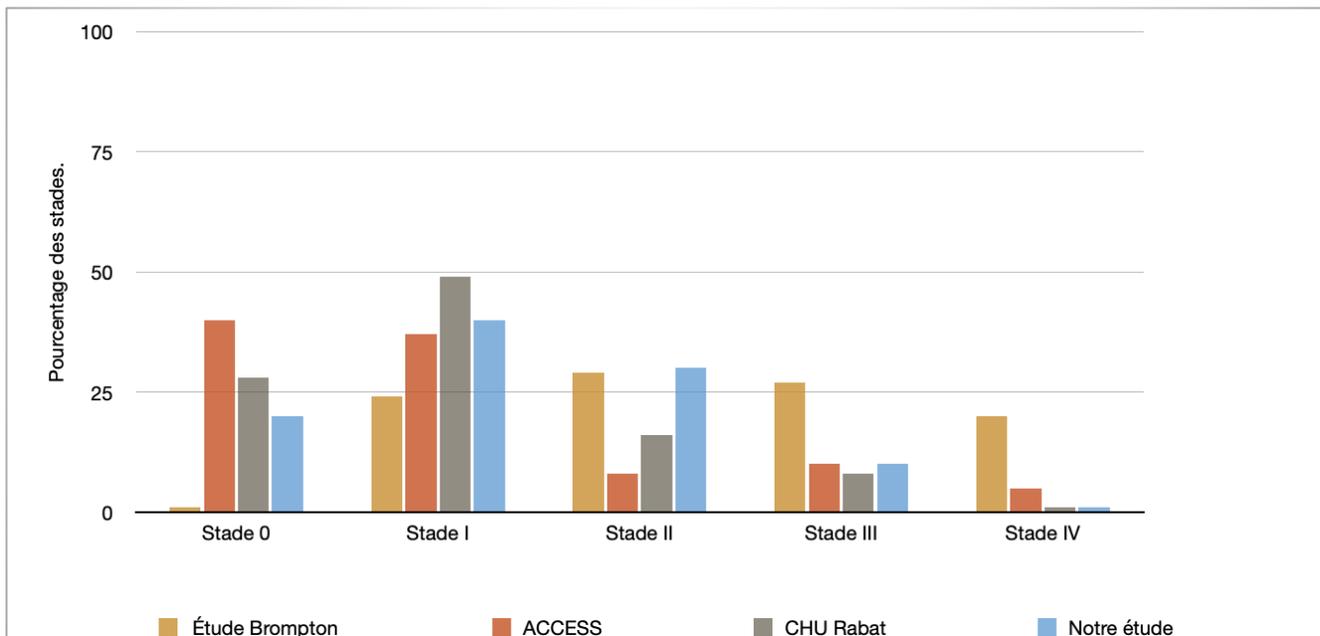


Figure 13 : Répartition des stades radiologiques de la sarcoïdose au moment de la présentation selon les séries.

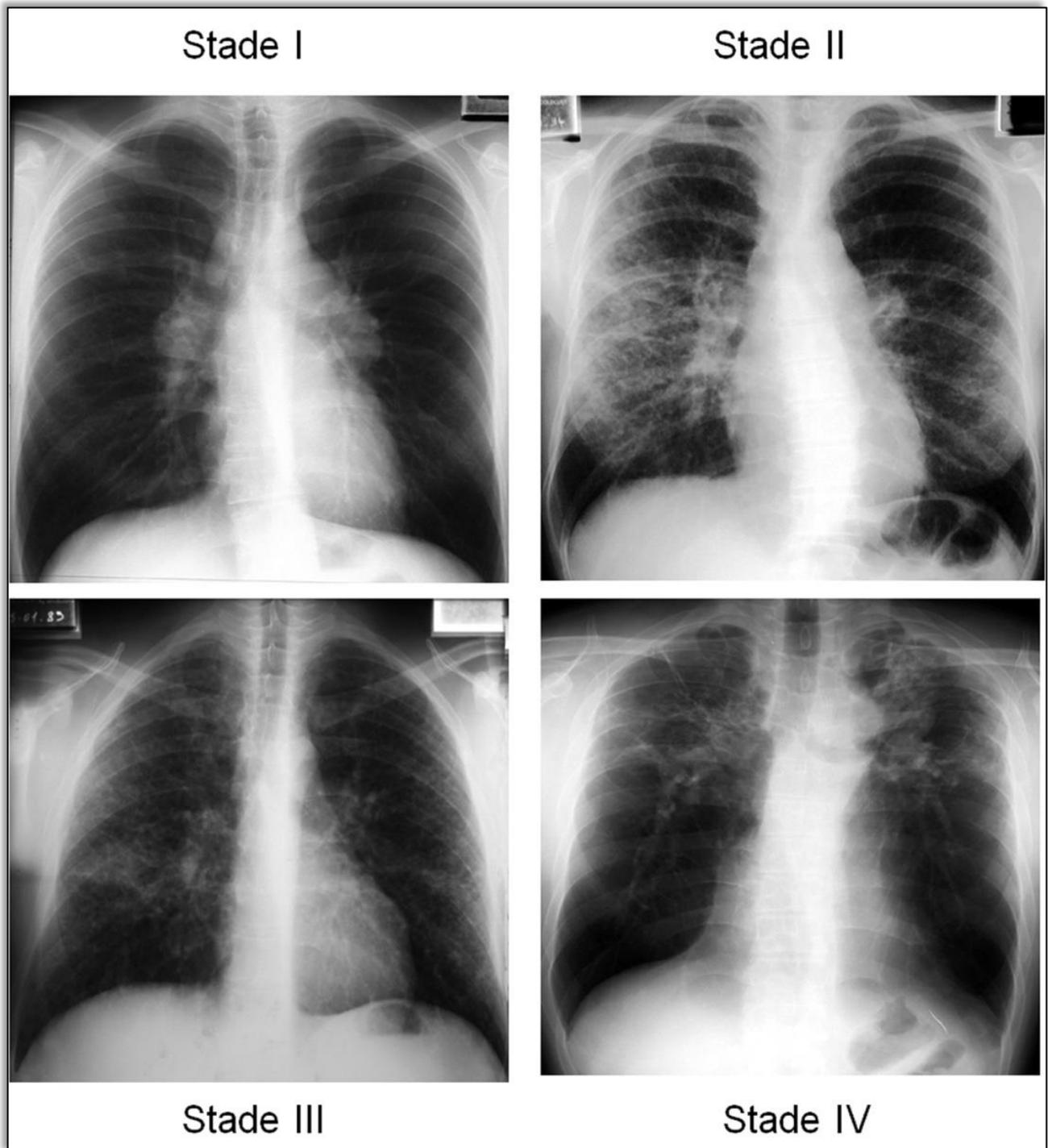


Figure 14: Images de radiographie thoracique, illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire.



Figure 15 : Radigraphie thoracique de face montrant des adénopathies hilaires bilatérales associé à une atteinte parenchymateuse.
(Service de médecine interne HMMI).

Sarcoïdose stade II.



Figure 16: Radiographie thoracique de face montrant une atteinte parenchymateuse réticulo nodulaires prédominant aux bases.
(Service de médecine interne HMMI).

Sarcoïdose stade III.

2– Examens complémentaires :

2-1– La tomодensitométrie thoracique haute résolution (TDM)

La TDM thoracique haute résolution révèle plus d'anomalies que ce qui peut être détecté sur la radiographie thoracique, y compris l'identification de lésions parenchymateuses, médiastinales et hilaires [125]. De plus, elle permet de mieux identifier les détails parenchymateux, de sorte que la sarcoïdose peut souvent être différenciée de manière fiable des autres anomalies parenchymateuses diffuses [126].

Les caractéristiques de l'inflammation granulomateuse de la sarcoïdose sur la TDM comprennent les adénopathies médiastinales et / ou hilaires, les opacités nodulaires et micronodulaires le long des faisceaux bronchovasculaires, les nodules pleuraux et sous pleuraux, la confluence des opacités nodulaires en masse comme les agglomérations, souvent adjacentes aux voies respiratoires, aux vaisseaux et aux emplacements sous-pleuraux [126, 127].

La TDM est également supérieure à la radiographie thoracique pour identifier les signes radiographiques de sarcoïdose fibreuse, y compris la distorsion architecturale, les bandes fibreuses, la rétraction hilare, la bronchectasie par traction, l'évolution des bandes larges, le changement en nid d'abeille et la maladie fibrokystique [126–129]. Tous ces changements fibrotiques sont irréversibles par opposition aux changements mentionnés ci-dessus associés à une inflammation granulomateuse qui sont potentiellement réversibles.

Bien que la TDM soit supérieure à la radiographie thoracique pour détecter les anomalies radiographiques de la sarcoïdose pulmonaire, il n'y a pas suffisamment de preuves que la TDM joue un rôle clinique majeur dans la prise en charge de la maladie [130]. Étant donné que le risque radiologique de la TDM est important [131], la TDM en série pour surveiller la sarcoïdose est potentiellement dangereuse et a probablement moins de valeur que les symptômes et la fonction pulmonaire [132]. La TDM peut jouer un rôle dans le diagnostic d'un patient avec une radiographie thoracique normale ou atypique en cas de suspicion clinique de sarcoïdose et dans l'évaluation des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire évoluant vers la fibrose [125].

Dans notre étude la TDM était normale chez 1 patient (10% des cas), 2 patients avaient des adénopathies médiastinales (20% des cas), 6 patients avaient une atteinte parenchymateuse associée à des adénopathies médiastinales, soit 60% des cas. Une atteinte parenchymateuse isolée était diagnostiquée dans 1 cas correspondant à 10% des cas, et aucun cas de fibrose pulmonaire n'a été notée.

2-2- Exploration fonctionnelle respiratoire :

Chez les patients atteints de sarcoïdose toutes sortes d'anomalies des tests de fonction respiratoire peuvent être observées : obstruction, restriction, trouble de la diffusion ou combinaison de ces éléments. Ainsi que tous les paramètres suivants des tests de fonction respiratoire peuvent être anormaux :

- La capacité vitale (CV)

- La capacité pulmonaire totale (CPT)
- La capacité vitale forcée (CVF)
- La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)
- La pression partielle en oxygène (PO₂) artérielle au repos ou à l'effort
- La compliance pulmonaire

Chez 20 à 40% des patients avec un parenchyme pulmonaire normal au moins un des paramètres sus mentionnés est anormal, et chez 50 à 70 % des patients avec un parenchyme pulmonaire anormal au moins un de ces paramètres est anormal [133].

Cependant, chez les patients atteints de sarcoïdose dont les tests de fonction pulmonaire sont anormaux, on observe le plus souvent une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et un défaut restrictif de la ventilation. Dans une série de 607 patients présentant une maladie radiographique de stade 2-4, la prévalence de capacité pulmonaire totale (CPT) réduite n'était que de 7 % ; dans la même cohorte, plus de 20 % des patients présentant une CPT normale avaient une faible compliance statique ou une faible DLCO [134].

Les patients dont la radiographie pulmonaire est au stade 4 ont tendance à présenter les troubles de la fonction pulmonaire les plus graves [135], et ce sont les patients les plus susceptibles de présenter une maladie pulmonaire progressive [136, 137].

La sarcoïdose est considérée comme une maladie restrictive, et on s'attend donc à ce qu'elle provoque un défaut ventilatoire restrictif. Au début, la capacité vitale forcée se situe généralement dans la partie inférieure de la plage normale de réduction minimale [138]. Cependant, un défaut ventilatoire obstructif peut être observé, car les granulomes sarcoïdes ont une prédilection pour les voies respiratoires [139]. L'obstruction est en fait assez courante dans les cas de fibrose kystique de stade 4 [127], car la distorsion pulmonaire induite par la fibrose peut rétrécir les voies respiratoires [139-141].

Les imageries de radiographie thoracique présentent une faible corrélation avec les résultats physiologiques et les troubles fonctionnels [142-144]. C'est pourquoi l'EFR est utilisé pour définir les mécanismes responsables des symptômes des patient.

Concernant notre étude, l'EFR était réalisée chez 9 patients et s'était révélée normale chez 5 patients (55,6% des cas), un syndrome obstructif léger était noté chez 2 patients (22,2%), un syndrome restrictif était rencontré chez 1 patient (11,1%), et un atteinte mixte était notée chez 1 patient (11,1%).

	Cadelis [145] 113 cas	Tiress [20] 25	Benothmane [104] 30	Notre série 10 cas
Normale (%)	65	84	40	55,6
Syndrome restrictif (%)	14	0	43,3	11,1
Syndrome obstructif (%)	11	4	6,7	22,2
Syndrome mixte (%)	8	12	10	11,1

Tableau. XII : Résultats de l'EFR dans notre série en comparaison avec la littérature.

3- Présentations pulmonaires peu communes

Plusieurs présentations pulmonaires de sarcoïdose sont peu fréquentes et souvent confondues avec d'autres affections cliniques.

3-1- Hypertension artérielle pulmonaire :

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication rare (<5%) de la sarcoïdose qui engage le pronostic vital [146-148]. La cause la plus fréquente de l'hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose est la sarcoïdose fibrokystique qui provoque une distorsion et une compression du système vasculaire pulmonaire [149]. Cependant, il existe plusieurs autres causes d'hypertension pulmonaire dans la sarcoïdose, notamment une vascularopathie pulmonaire granulomateuse [150], une compression vasculaire par les ganglions lymphatiques médiastinaux (rare) et une embolie pulmonaire qui est faiblement associée à la sarcoïdose [151].

L'hypertension pulmonaire n'a pas été notée dans notre série.

3-2- Épanchements pleuraux :

Les épanchements pleuraux sont rares dans la sarcoïdose, avec une prévalence inférieure à 3 % [152]. Ces épanchements ont tendance à être à prédominance lymphocytaire et à être exsudatifs [138]. Le pourcentage de lymphocytes dans le liquide pleural peut dépasser 80 % [152].

Dans notre série, 1 cas d'épanchement pleural a été observé.

3-3- Opacités alvéolaires :

Bien que les anomalies radiographiques de la sarcoïdose pulmonaire se manifestent généralement par des opacités réticulonodulaires pulmonaires, des opacités/masses alvéolaires peuvent rarement être observées [153, 154]. Une cavitation pulmonaire peut notamment être observée [155].

III. Sarcoïdose extra- thoracique :

Les localisations extra-thoraciques sont fréquentes au cours de la sarcoïdose qui est une maladie à localisation multi viscérale, certaines atteintes sont bénignes, et peuvent être d'une aide considérable au diagnostic comme les adénopathies périphériques ou les manifestations cutanées. D'autres, peuvent mettre en jeu un pronostic d'organe (localisations ophtalmologiques, neurologiques ou rénales) voire même le pronostic vital (localisation cardiaque).

La totalité des patients de notre série présentaient des manifestations extra thoraciques, et 50% des patients présentaient des manifestations extra thoraciques pures, sans manifestations cliniques pulmonaires.

1- Sarcoïdose oculaire :

L'œil est l'un des organes les plus fréquemment impliqués dans la sarcoïdose [156, 157]. Si les modifications inflammatoires sont identifiées et traitées efficacement, une déficience visuelle permanente et une perte de vision peuvent être évitées [158, 159]. La sarcoïdose peut se présenter au départ avec des symptômes oculaires.

30% des patients dans notre série ont eu des symptômes oculaires à la présentation de la maladie, et 70% des patients ont développé des manifestations oculaires après le diagnostic.

1-1- Uvéite :

L'uvéite est la manifestation la plus courante de la sarcoïdose oculaire (14-33% des cas) [160], 50% dans notre série. (Figure. 17)

- Uvéite antérieure :

Une uvéite antérieure est définie comme une inflammation dans la partie du tractus uvéal s'étendant vers l'avant de l'iris et du corps ciliaire et peut provoquer un œil rouge, une douleur oculaire et une photophobie. Cependant, un tiers des patients atteints d'uvéite antérieure ne présentent aucun symptôme. Par conséquent, tous les patients diagnostiqués avec une sarcoïdose doivent subir un examen oculaire indépendamment des symptômes oculaires [161]. L'examen à la lampe à fente dans l'uvéite antérieure sarcoïde révèle généralement des précipitations kératiques qui sont des globules de cellules inflammatoires coalescées flottant dans la chambre antérieure ou se sédimentant à la base du champ [162]. L'uvéite antérieure chronique peut provoquer des cataractes et conduire au glaucome, et il est souvent problématique de distinguer le développement de ces conditions de la sarcoïdose par rapport à une complication de la thérapie aux corticostéroïdes.

L'uvéite antérieure était présente chez 40% des patients de notre série.

- Uvéite intermédiaire :

Une uvéite intermédiaire implique une inflammation du vitré, de la pars plana ou de la rétine périphérique [162] et peut provoquer chez le patient des flottements ou d'autres troubles visuels. Le résultat ophtalmologique typique d'une uvéite intermédiaire est une accumulation de cellules inflammatoires le long de la pars plana, conduisant à la formation d'un collier de perles ou d'un amas de neige.

- Uvéite postérieure :

Une uvéite postérieure se produit sur les parties centrales de la rétine. Une uvéite postérieure sarcoïde est généralement une veinulite qui provoque une exsudation de protéines des veines de la rétine, entraînant l'apparition de gouttes de cire de bougie [162, 163]. Cela peut entraîner une cicatrisation de la rétine et une perte de vision permanente.

Aucun patient dans notre série n'a présenté une uvéite intermédiaire ni postérieure isolée mais entrant dans le cadre d'une panuvéite. Ainsi, 2 patients (20% des cas) ont présenté une uvéite totale.

1-2- Conjonctivite :

L'atteinte conjonctivale est la deuxième constatation oculaire la plus fréquente dans la sarcoïdose oculaire. Une conjonctivite phlycténulaire ou non spécifique se produit dans 3 à 25% [164-166]. La kératoconjonctivite sèche est observée

chez environ 5% de tous les patients atteints de sarcoïdose[164,166–168], elle était présente chez 20% des patients de notre série.

1-3- Atteinte des glandes lacrymales :

L'implication des glandes lacrymales dans la sarcoïdose se produit dans un quart des cas et peut se présenter sous la forme d'un syndrome des glandes lacrymales et/ou d'une sécheresse oculaire [169, 170]. La biopsie de la glande lacrymale peut être une méthode de diagnostic préférée par rapport à la biopsie d'un organe viscéral [171].

Trois patients (30% des cas) de notre série ont présenté un syndrome sec oculaire, et 1 patient a développé une masse orbitaire au dépend des glandes lacrymales.

1-4- Névrite optique :

La névrite optique est une manifestation de la sarcoïdose oculaire rare mais potentiellement dangereuse pour la vision [172, 173]. Les patients présentent généralement une perte soudaine de la vision ou de la vision des couleurs [162]. Cette affection est une urgence ophtalmologique qui nécessite un traitement antigranulomateux systémique immédiat [162]. L'examen funduscopique montre une papillite, un papilloedème et/ou une néovascularisation avec atrophie optique résultante [173].

La névrite optique n'a pas été observée dans notre série.

1-5- Autres manifestations :

Les autres manifestations oculaires de la sarcoïdose comprennent l'atteinte de l'annexe et de l'orbite [174], la sclérite [169], les muscles extra-oculaires [175] et l'atteinte de la peau adjacente à l'œil.

Les manifestations oculaires peuvent s'intégrer dans des associations syndromiques:

-Syndrome de Heerfordt : fait d'uvéïte (iridocyclite bilatérale), de fièvre, de parotidite bilatérale et de neuropathie périphérique (VII++, VI). Le liquide céphalo-rachidien détecte une hyper-cellularité [176].

-Syndrome de Miculicz : associe un syndrome sec oculaire à une augmentation de volume des glandes lacrymales [177].



Figure 17 : Uvéite subaiguë. [178]

Notez la congestion ciliaire de la circonférence de la cornée, les pupilles irrégulières, les taches de bougie caractéristiques, et les précipités kératiques dans la chambre antérieure.

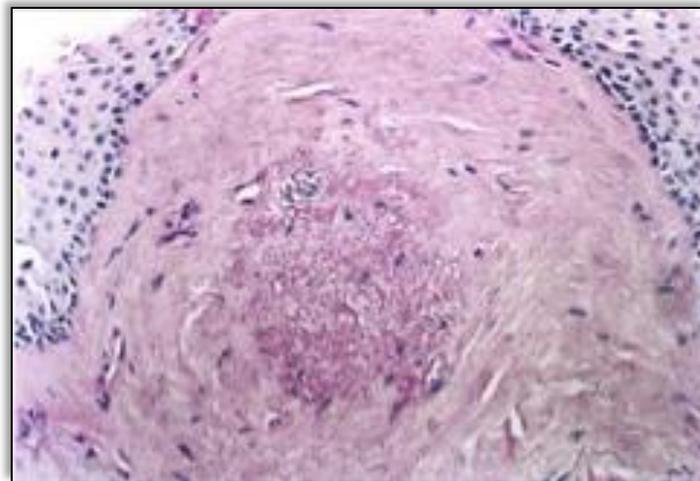


Figure 18 : Échantillon de biopsie de la paupière représentant un granulome avec hyalinisation [178].

2–Sarcoïdose cutanée :

L'atteinte cutanée survient chez environ un quart des patients atteints de sarcoïdose (20 à 35 %), elle était observée chez 30% des patients de notre série. La fréquence de l'atteinte cutanée est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

La sarcoïdose cutanée est classée sous deux formes : les lésions spécifiques qui présentent une inflammation granulomateuse à la biopsie et les lésions non spécifiques qui sont des réactions inflammatoires de la peau sans preuve d'inflammation granulomateuse [179].

2-1– Lésions spécifiques :

- Lupus pernio :

Le lupus pernio est une sarcoïdose faciale défigurante qui est une lésion cutanée spécifique de la sarcoïdose. Il se caractérise par des lésions indurées rouges à violacées affectant le nez, les joues, les zones périorales et le front (Figure. 19) [179]. Ces lésions peuvent s'éroder dans les os, en particulier les os nasaux, et peuvent être associées à une sarcoïdose des sinus nasaux [180].

Le lupus pernio est généralement associé à une sarcoïdose chronique et progressive impliquant d'autres organes. La fibrose pulmonaire, l'uvéite chronique, l'atteinte des voies respiratoires supérieures ou les lésions osseuses

sont chacune présentes chez 30 à 60% des patients atteints de lupus pernio [181].

Aucun patient de notre série n'a présenté un lupus pernio.

- Plaques cutanées :

Les plaques cutanées se manifestent par des taches persistantes et chroniques de couleur violette, généralement situées sur les membres, le visage, le dos et les fesses (Figure. 20). Le centre de la plaque est généralement pâle et atrophié, tandis que la périphérie est indurée, surélevée et sombre, la distribution est généralement symétrique. Des zones d'hypopigmentation peuvent être évidentes, en particulier chez les patients noirs. La splénomégalie, la fibrose pulmonaire ou la lymphadénopathie périphérique sont des caractéristiques concomitantes fréquentes associées aux plaques, par opposition au lupus pernio, dans lequel les lésions osseuses et oculaires sont courantes. En présence de vaisseaux télangiectasiques, les lésions sont appelées angiolupoïdes [182].

Les lésions sarcoïdes psoriasiformes sont observées sur le tronc et les extrémités.

- Éruptions maculopapuleuses :

Les éruptions maculopapuleuses peuvent survenir au début ou à la fin de l'évolution de la sarcoïdose. Elles se produisent généralement sur le visage, dans les plis nasaux, sur les paupières, autour des orbites, ainsi que sur la nuque et

le haut du dos. Les lésions sont surélevées, avec un sommet plat distinct d'aspect cireux translucide. Leur diamètre varie de 2 mm à 6 mm. (Figure. 21)

- Nodules sous- cutanés :

Les lésions aiguës ou subaiguës dans la sarcoïdose sont appelées syndrome de Darier-Roussy (D-S). Les lésions sont constituées de nodules dermiques et sous-cutanés. Parfois, les nodules sont associés à un érythème noueux. Les nodules sont indolores et la biopsie montre un granulome non caséux [182,184].

- Infiltration granulomateuse des cicatrices :

Les lésions cutanées de sarcoïdose ont une prédilection pour se former sur les tatouages (Figure. 22), les cicatrices, les piercings et autres sites de traumatisme [183, 185]. Il s'agit de lésions spécifiques, et le diagnostic de sarcoïdose peut donc être confirmé histologiquement par une biopsie.

Dans notre série on a observé une dermite chez 1 patient. La biopsie cutanée a révélé un granulome épithélio- giganto- cellulaire sans nécrose caséuse, d'où la confirmation de la sarcoïdose cutanée à lésion spécifique. Un cas similaire était décrit dans la littérature [186].

2-2- Les lésions non spécifiques :

- Érythème noueux :

L'érythème noueux est la lésion cutanée non spécifique la plus courante associée à la sarcoïdose. Il se présente sous la forme de nodules érythémateux tendres, généralement sur les surfaces extenseurs telles que les tibias et les chevilles (Figure 23). Les résultats cliniques – érythème noueux associé à une adénopathie hilare bilatérale sur la radiographie pulmonaire, souvent accompagnée de fièvre et d'arthrite de la cheville – constituent le syndrome de Lofgren, qui suggère fortement le diagnostic de sarcoïdose [161, 179].

Ce syndrome est si spécifique au diagnostic de la sarcoïdose que, à moins qu'une autre explication de ces résultats ne soit cliniquement apparente, le diagnostic de sarcoïdose peut être posé sur des bases cliniques sans qu'une biopsie de confirmation soit nécessaire [161]. Le syndrome de Lofgren présente des signes de sarcoïdose qui ont tendance à être très aigus, se développant sur quelques jours ou quelques semaines. Le syndrome a tendance à avoir un bon pronostic, bien que ce ne soit pas toujours le cas.

Une étude récente sur des patients atteints du syndrome de Lofgren a montré que la présence de l'allèle HLA DRB1*03-positif était associée à une probabilité de 95 % de résolution de la sarcoïdose à 2 ans, alors que les chances n'étaient que de 50 % si cet allèle était absent [172]. Des récives d'érythème noueux sont

observées chez 10 % des patients, généralement dans les trois mois qui suivent [181].

L'érythème noueux n'a été noté chez aucun de nos patients.

- Autres lésions :

Parmi les autres manifestations de lésions non spécifiques de la sarcoïdose, on peut citer l'alopecie non cicatricielle, l'érythrodermie, les lésions ulcéreuses et vésiculaires, l'érythème polymorphe, l'ichtyose, les calcifications dystrophiques et les excroissances verruqueuses.



Figure 19 : Lésions cutanées défigurantes du visage : lupus pernio [178].



Figure 20 : Plaques cutanées sur le dos d'une patiente atteinte de sarcoïdose chronique [178].



Figure 21 : Lésions cutanées maculopapuleuses chez un patient atteint de sarcoïdose chronique [178].



Figure 22 : Infiltration cutanée granulomateuse de tatouage [179].



Figure 23 : Érythème noueux des jambes et des mains chez une patiente atteinte de sarcoïdose [179].

3– Sarcoïdose des glandes salivaires et lacrymales :

Une hypertrophie cliniquement évidente des glandes parotides se produit chez 6% des patients [188, 189] (Figure. 24). L'hypertrophie est habituellement bilatérale et entraîne le symptôme de sécheresse buccale. L'hypertrophie des glandes lacrymales (Figure. 25), la kérato-conjonctivite sèche et l'atteinte des glandes salivaires sont d'autres manifestations glandulaires de la sarcoïdose.

La fièvre uvéoparotidienne est connue sous le nom de syndrome de Heerfordt. Le gonflement d'une ou des deux glandes parotides, la fièvre et l'uvéïte avec ou sans les paralysies du septième nerf crânien existent simultanément chez la moitié des patients affectés [190].

Un patient parmi nos cas avait présenté une parotidite hypertrophique unilatérale isolée, non associée à la fièvre ni à l'uvéïte. 3 patients (30% des cas) avaient présenté un syndrome sec oculo- buccal.



Figure 24 : Hypertrophie des deux glandes parotides, chez un patient suivi pour sarcoïdose [178].

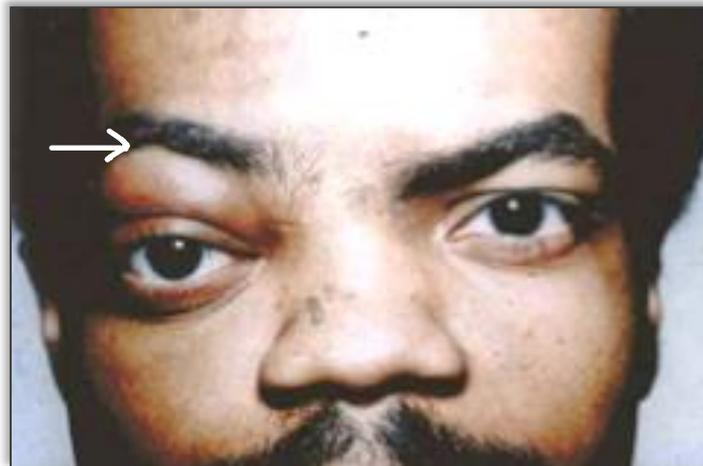


Figure 25 : Un patient présente une atteinte unilatérale de la plaque tarsienne. Notez le gonflement au-dessus de l'œil gauche. La biopsie a également montré des granulomes non caséux [178].

4– Sarcoïdose cardiaque

4-1–Manifestations :

La sarcoïdose cardiaque symptomatique se développe chez environ 5 % des patients [191], bien que jusqu'à 25 % des personnes atteintes de sarcoïdose présentent des signes de sarcoïdose cardiaque à l'autopsie [192]. La sarcoïdose cardiaque est une complication redoutée de la maladie car les manifestations peuvent être soudaines et menacer le pronostic vital. La sarcoïdose cardiaque semble être plus répandue au Japon, où elle pourrait être responsable de la majorité des décès dus à la sarcoïdose [194].

Les trois principales manifestations de la sarcoïdose cardiaque sont les anomalies de conduction, l'arythmie ventriculaire et l'insuffisance cardiaque [193].

- Anomalies de conduction :

Les troubles de la conduction peuvent se produire pratiquement n'importe où et peuvent entraîner un bloc de branche gauche ou droit qui peut être incomplet ou complet, un bloc auriculo-ventriculaire de n'importe quel degré, et même un arrêt du nœud sinusal [195–198]. Le bloc cardiaque complet est le trouble de la conduction le plus fréquemment associé à la sarcoïdose et peut se manifester par une syncope [198].

- Arythmies :

Les arythmies ventriculaires sont beaucoup plus fréquentes que les arythmies supra-ventriculaires. Les arythmies ventriculaires sont causées par une inflammation granulomateuse directe du myocarde [198]. La tachycardie ventriculaire peut être soutenue ou non soutenue et, parfois, ne peut être maîtrisée par un traitement médical [199, 200]. La mort subite peut être provoquée soit par un bloc cardiaque, soit par une arythmie ventriculaire non contrôlée [201, 195]. Des arythmies auriculaires peuvent se produire en cas de sarcoïdose, bien qu'elles soient souvent liées à une dilatation auriculaire due à un dysfonctionnement du ventricule gauche ou à un cœur pulmonaire plutôt qu'à une inflammation granulomateuse directe des oreillettes [198, 202]. L'ectopie auriculaire, la tachycardie auriculaire, le flutter auriculaire et la fibrillation auriculaire peuvent tous être observés.

- Insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque congestive est une manifestation fréquente de la sarcoïdose cardiaque [196, 203]. L'insuffisance cardiaque congestive est généralement le résultat d'une infiltration granulomateuse du myocarde qui peut provoquer une dysfonction systolique ou diastolique [195, 204]. L'atteinte granulomateuse du myocarde peut parfois conduire au développement d'anévrismes ventriculaires ou à un amincissement de la paroi libre du ventricule, qui peuvent rarement se rompre [205]. Les autres causes d'insuffisance cardiaque dues à la sarcoïdose comprennent l'inflammation granulomateuse des muscles

papillaires provoquant une régurgitation mitrale [206], l'atteinte directe des valves cardiaques (rare) [207, 208], ou l'insuffisance cardiaque droite due à l'hypertension pulmonaire.

- Autres manifestations rares :

Les manifestations rares de la sarcoïdose cardiaque comprennent la péricardite qui est souvent une première manifestation et qui est légère et asymptomatique [209, 210]. L'atteinte des artères coronaires et les grandes masses auriculaires ressemblant à des myxomes sont des présentations très rares [211–213].

4- 2-Examens complémentaires :

Le dépistage et le diagnostic de la sarcoïdose cardiaque sont des questions importantes car elle peut mettre la vie en danger. Parmi les tests de dépistage et diagnostique :

- L'électrocardiogramme :

L'ECG doit être pratiqué lors du bilan initial et du suivi de toute sarcoïdose. Il permet de détecter :

- Les troubles de conduction.
- Les troubles de rythme.
- Les troubles de la repolarisation.

- L'échocardiographie :

Peut identifier une dyskinésie localisée ou diffuse, une dilatation ventriculaire, une réduction de la fonction ventriculaire, des anomalies ventriculaires, un épanchement péricardique, un anévrysme ventriculaire [197]. Les découvertes peuvent être faites chez des patients asymptomatiques. L'échocardiographie trans-thoracique était réalisée chez 1 patient dans notre série, et elle était revenue normale.

- La scintigraphie myocardique :

La scintigraphie au thallium ou au MIBI (méthoxy-isobutil-isonitrite) met en évidence des défauts de perfusion à l'état basal, réversibles sous l'effet d'une perfusion de dipyridamole et non aggravées par l'effort. Aucun cas, parmi nos patients n'a bénéficié de cet examen.

- L'IRM :

L'IRM présente l'avantage, par rapport aux études par radionucléides, de ne pas exposer le patient aux rayonnements ionisants. Cependant, l'IRM ne peut pas être réalisée chez les patients atteints de sarcoïdose cardiaque qui ont reçu un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur implanté.

- La biopsie myocardique :

La réalisation de biopsie endo-myocardique n'a de valeur que si elle est positive [198]. Elle n'est positive que dans 20 à 30% des atteintes myocardiques de la sarcoïdose en raison de la localisation et de la disposition en mosaïque des lésions. Aussi elle n'est pas dénuée de risques. Cet examen est donc de mauvaise sensibilité mais semble être associé à une morbidité élevée. Cette biopsie, qui permet de confirmer l'origine sarcoïdique de l'affection, n'était pas réalisée dans notre série.

Diagnostic histologique

Confirmé lorsque les pièces de biopsie myocardique montrent un granulome à cellules épithélioïdes non caséux avec un diagnostic histologique ou clinique de sarcoïdose extracardiaque.

Diagnostic clinique

Bien que les prélèvements de biopsie myocardique ne mettent pas en évidence de granulome à cellules épithélioïdes non caséux, le diagnostic histologique ou clinique de sarcoïdose extracardiaque est posé et satisfait aux conditions suivantes et à plus d'un des six critères diagnostiques de base

- Plus de deux critères majeurs sont satisfaits
- Un critère majeur et plus de deux critères mineurs sont satisfaits

Critères majeurs :

- Bloc auriculo ventriculaire avancé
- Amincissement basal du septum interventriculaire
- Captation positive du gallium-67 cardiaque
- Fraction d'éjection du ventricule gauche déprimée (FEVG <50%)

Critères mineurs :

- Résultats anormaux à l'ECG : arythmies ventriculaires (tachycardie ventriculaire, extrasystole ventriculaire), bloc de branche droit, déviation de l'axe ou onde Q anormale.
- Échocardiographie anormale : anomalie régionale du mouvement de la paroi ou anomalie morphologique (anévrisme ventriculaire, épaissement de la paroi).
- Médecine nucléaire : défaut de perfusion détecté par scintigraphie myocardique au ²⁰¹Tl ou au ⁹⁹Tc
- IRM renforcée au Gd : rehaussement différé du myocarde
- Biopsie endomyocardique : fibrose interstitielle ou infiltration monocytaire de grade modéré

Encadré 1 : Lignes directrices pour le diagnostic de la sarcoïdose cardiaque (Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders [214]).

5– Neurosarcoïdose

5-1– Manifestations :

La sarcoïdose peut affecter n'importe quelle partie du système nerveux [215]. Une neurosarcoïdose symptomatique est observée chez 5 à 13 % des patients atteints de sarcoïdose [216–219]. Il est essentiel de confirmer qu'un trouble neurologique chez un patient atteint de sarcoïdose est réellement lié à la neurosarcoïdose, car dans une série rétrospective, plus de la moitié des patients atteints de sarcoïdose et présentant un trouble neurologique avaient une autre cause que la neurosarcoïdose [216].

La neurosarcoïdose est souvent classée comme affectant une ou plusieurs des parties suivantes du système nerveux : les nerfs crâniens, le cerveau, les leptoméniges et les nerfs périphériques [220].

- Atteinte des nerfs crâniens :

L'atteinte des nerfs crâniens est la manifestation la plus courante de la neurosarcoïdose [215–217, 221, 222]. Le nerf facial est le nerf crânien le plus fréquemment touché [201, 203], et la paralysie du nerf facial qui en résulte peut être unilatérale ou bilatérale [216, 223]. Une névrite optique et une perte auditive neurosensorielle due à l'atteinte du huitième nerf crânien peuvent également se produire [224]. Les muscles extra-oculaires peuvent être affectés par l'atteinte des nerfs crâniens, bien qu'ils soient plus souvent affectés par une infiltration

granulomateuse des muscles extra-oculaires eux-mêmes [225–228]. En général, l'atteinte d'un seul nerf crânien se présente de façon aiguë et se résout de façon permanente, alors que l'atteinte de plusieurs nerfs crâniens a habituellement une évolution chronique [229].

- Atteinte du parenchyme cérébral :

Environ 50 % des patients atteints de neurosarcoïdose développent une maladie cérébrale parenchymateuse [230]. Les lésions périveineuses de la substance blanche sont assez fréquentes et ressemblent à celles de la sclérose en plaques [231]. Ces lésions peuvent être de taille et de nombre variables et se développent dans n'importe quelle partie du cerveau. La présentation clinique dépend de la localisation exacte de la lésion.

- Atteinte leptoméningée :

L'atteinte leptoméningée est très fréquente avec des lésions de masse des méninges souvent observées à l'imagerie cérébrale (Figure. 26). Une méningite aseptique peut survenir, provoquant des symptômes similaires à d'autres formes de méningite, notamment de la fièvre, des céphalées et une rigidité nucale [232]. L'analyse du liquide céphalo-rachidien de ces patients montre typiquement une pléiocytose lymphocytaire, une protéinorachie élevée et des cultures négatives. Environ 20 à 40 % présentent une hypoglycorachie [232].

- Atteinte du système nerveux périphérique :

Environ 15 % des patients atteints de neurosarcoïdose développent une neuropathie périphérique [231, 233]. Les grandes et les petites fibres peuvent être affectées. L'atteinte des grosses fibres peut se présenter comme une mononeuropathie, une polyradiculopathie et une polyneuropathie symétrique [234]. La sarcoïdose peut également provoquer une neuropathie des petites fibres [235, 236], bien que le mécanisme en cause soit probablement lié à une libération systémique de médiateurs inflammatoires plutôt qu'à une inflammation granulomateuse directe des petites fibres [237].

La neuropathie sarcoïde à petites fibres est généralement une neuropathie distale douloureuse qui provoque des douleurs, des engourdissements, une sensation de brûlure et des sensations de vibration et de choc électrique. Bien que ces symptômes commencent généralement dans les pieds, ils peuvent se propager de manière inégale et non contiguë dans d'autres parties du corps [237].

La neuropathie à petites fibres de la sarcoïdose peut également se manifester sous la forme d'une neuropathie autonome entraînant des modifications de la transpiration (hyper- et hypohidrose), des palpitations, une hypotension orthostatique, des problèmes gastro-intestinaux (nausées, constipation, diarrhée), des bouffées vasomotrices, une dysfonction sexuelle et des troubles intestinaux et vésicaux [237-239].

20% des cas de notre série présentait des paresthésies des MI, mais la liaison à la sarcoïdose n'a pas été confirmée.

- Autres :

D'autres manifestations relativement rares de la neurosarcoïdose comprennent l'encéphalopathie [216], la psychose [216, 240], l'hydrocéphalie qui peut être le résultat d'une implication méningée antérieure [240] et les convulsions [241]. En outre, l'infiltration granulomateuse de la région hypothalamo- hypophysaire due à la sarcoïdose peut entraîner un dysfonctionnement neuroendocrinien, notamment un diabète insipide, une insuffisance adéno- hypophysaire et un syndrome d'aménorrhée- galactorrhée [242].

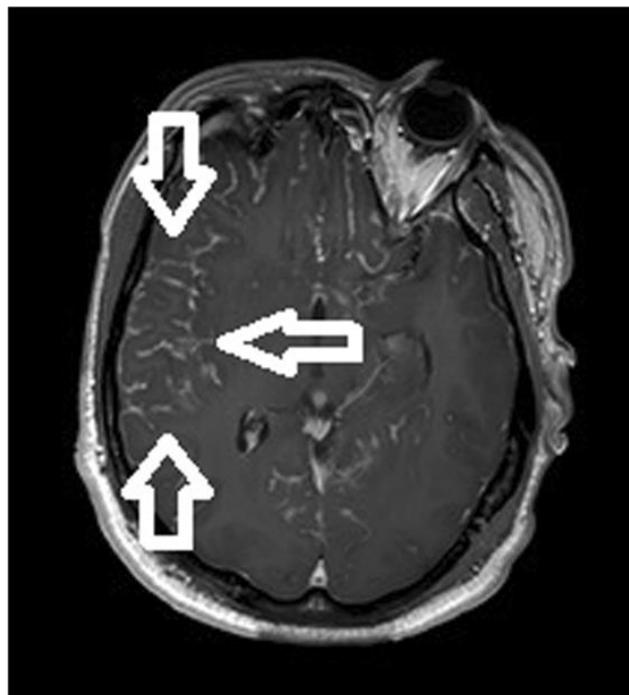


Figure 26 : IRM cérébrale : Un rehaussement leptométral au gadolinium chez un patient atteint de neurosarcoïdose [178].

5-2- Examens complémentaires :

- TDM cérébrale :

La TDM avec produit de contraste peut détecter une maladie méningée, des lésions parenchymateuses massives, des nodules ou des plaques, des lésions périventriculaires de la substance blanche et une hydrocéphalie obstructive ou communicante. Les anomalies au scanner ne sont pas spécifiques, car des lésions similaires peuvent être observées dans les méningites carcinomateuses, bactériennes ou fongiques [243]. Le scanner peut être normal chez jusqu'à 30 % des patients atteints de neurosarcoïdose, surtout lorsque les lésions sont confinées aux nerfs crâniens ou périphériques ou au tronc cérébral [244,245].

- IRM cérébrale :

L'IRM est supérieure à la TDM pour visualiser les lésions sarcoïdales dans le parenchyme, la substance blanche périventriculaire, l'hypothalamus et la moelle épinière [245]. L'IRM renforcée au gadolinium est le test préféré et le plus utile pour évaluer l'étendue et suivre l'évolution de la sarcoïdose du SNC [249]. Une IRM normale n'exclut pas la neurosarcoïdose, en particulier chez les patients présentant uniquement des neuropathies crâniennes ou recevant des corticostéroïdes [246-250]. L'imagerie IRM sans renforcement n'est pas satisfaisante en raison du faible contraste entre les os, le LCR et les méninges sur les séries pondérées Th1 et Th2 [248, 250].

- Analyse du liquide céphalo- rachidien (LCR) :

Un LCR normal peut être observé chez les patients présentant des lésions d'occupation de l'espace. Des taux élevés de protéines, une pléiocytose et une

augmentation de la pression spinale sont observés chez environ 50 % des patients présentant des paralysies des nerfs crâniens, une neuropathie périphérique et une méningite. Les taux d'ACE dans le LCR peuvent être élevés chez la moitié des patients atteints de neurosarcoïdose. Il semble que l'ACE soit sécrétée par les granulomes du SNC plutôt que de passer à travers la barrière hémato-encéphalique. Les taux de lysozyme et d'alpha2-macroglobuline du LCR sont également élevés en raison de la sécrétion locale du SNC. L'augmentation du rapport lymphocytes T auxiliaires/suppresseurs est la même dans le LCR que dans le LBA. Ce test peut aider à différencier la sarcoïdose de la sclérose en plaques [243, 246, 247, 251].

6- Sarcoïdose osseuse :

6-1- Manifestations :

La fréquence de l'atteinte osseuse dans la sarcoïdose varie de 3 à 13%, selon la source et le matériel clinique et radiologique examiné. La sarcoïdose osseuse est généralement asymptomatique. Cependant, l'atteinte osseuse des doigts et des corps vertébraux peut provoquer des douleurs importantes [252-254].

Les lésions osseuses de la sarcoïdose sont caractérisées par [255-263] :

- Une distribution bilatérale.
- Une localisation surtout au niveau des mains et des pieds.
- Une atteinte généralement aux extrémités des os.
- Un site d'origine cortical avec préservation du périoste.

D'autres localisations de sarcoïdose osseuse peuvent aussi être observées :

- Atteinte des os nasaux : les os du nez sont touchés, en particulier chez les patients atteints de lupus pernio.
- Sarcoïdose vertébrale : la sarcoïdose vertébrale est une affection rare. Une biopsie à l'aiguille ou à ciel ouvert est nécessaire pour établir le diagnostic.
- Sarcoïdose calcanéenne : la sarcoïdose s'accompagne de douleurs au talon, mais la radiographie du pied est souvent normale. Occasionnellement, une épine calcanéenne peut être observée.
- Hippocratisme digital

Les manifestations osseuses étaient présentes chez 1 patient de notre série, soit 10% des cas, avec une atteinte simultanée de l'orteil, du doigt et des os propres du nez.

6-2- Examens complémentaires :

a) Radiologie :

La sarcoïdose osseuse est plus fréquente qu'on ne le pensait jusqu'à présent car les nouvelles techniques d'imagerie sont supérieures aux radiographies standards pour détecter cette forme d'atteinte. En particulier, le PET scan est utile pour détecter la sarcoïdose osseuse [264-266] qui est souvent confondue avec une tumeur maligne métastatique sur les TDM et IRM osseuses [267, 268].

Radiographiquement, l'atteinte osseuse de la sarcoïdose se présente sous différents types et différentes localisations :

- Lésions lytiques

Les lésions lytiques sont soit un minuscule défaut cortical dans les têtes phalangiennes, soit des lésions plus importantes, arrondies, perforées, impliquant le cortex et la moelle épinière, le plus souvent des phalanges intermédiaires et proximales. Ces lésions reflètent probablement un processus ostéoporotique produisant des tunnels plus locaux et plus destructeurs. Les têtes métacarpiennes sont moins fréquemment touchées. Les lésions osseuses nasales sont toujours petites et peuvent apparaître comme des défauts lytiques sur un fond d'ostéoporose (Figure. 27).

- Lésions perméables

La tunnellation du cortex de la diaphyse de la phalange, suivie d'un remodelage de l'architecture corticale et trabéculaire, donne lieu à un aspect réticulaire. Les tiges phalangiennes concaves deviennent tubulaires. Les lésions sont généralement accompagnées d'un gonflement des tissus mous.

- Lésions destructrices

Dans la phase sclérosée avancée, l'os peut développer des fractures multiples d'une corticale dévitalisée qui aboutit à un séquestre. Si une destruction articulaire se produit, elle est localisée dans les zones sous-chondrales de l'os. Les fractures sont rares, mais peuvent survenir en présence de lésions lytiques étendues (Figure. 24).

b) Biopsie osseuse :

Dans les situations difficiles, une biopsie osseuse est nécessaire pour démontrer la présence d'un granulome non caséux et exclure d'autres affections par des tests de laboratoire et des cultures appropriés. Dans notre série le diagnostic était posé par étude histologique sur biopsie chirurgicale de l'orteil et du doigt, et par IRM faciale pour l'atteinte nasale.



Figure 27 : Radiographie des mains, avec une atteinte osseuse sarcoïdique de la 5^{ème} phalange proximale de la main gauche, la lésion est de type lytique (HMMI).

7– Sarcoïdose articulaire :

Une atteinte articulaire aiguë est souvent présente au début de la maladie et elle est associée à un bon pronostic ; elle est souvent présente au niveau des chevilles chez les patients atteints du syndrome de Lofgren [252].

L'arthrite sarcoïdique chronique est rare, et les autres causes d'arthrite doivent être soigneusement exclues [252]. La sarcoïdose articulaire chronique peut occasionnellement provoquer une destruction articulaire [252].

8– Sarcoïdose musculaire :

8-1– Manifestations :

La sarcoïdose des muscles peut se manifester de la manière suivante :

- Atteinte granulomateuse asymptomatique des muscles
- Nodules musculaires palpables
- Polymyosite : sarcoïdose musculaire symptomatique, observée plus souvent chez les femmes que chez les hommes, caractérisée par de la fièvre, des douleurs musculaires sévères et une sensibilité touchant principalement les muscles proximaux des ceintures scapulaire et pelvienne.
- Myopathie chronique : l'atrophie et la faiblesse musculaires indiquent une myopathie chronique.
- Myopathie sarcoïdique isolée : extrêmement rare et toujours accompagnée d'autres signes cliniques, radiologiques ou histologiques d'une maladie multi systémique [255].

8-2- Diagnostic de la sarcoïdose musculaire :

Le diagnostic d'atteinte musculaire possible est suggéré par des myalgies qui répondent aux critères de la maladie ou qui répondent au traitement [256].

La confirmation du diagnostic se fait par biopsie musculaire et par mise en évidence d'une augmentation des taux sériques de la créatine phosphokinase (CPK) et/ou de l'aldolase, non expliquée par autre cause.

9- Sarcoïdose splénique :

L'incidence réelle de l'atteinte splénique dans la sarcoïdose n'est pas connue.

Les patients atteints de sarcoïdose splénique sont généralement asymptomatiques [270]. Les symptômes courants de l'infiltration splénique ne se manifestent que chez 2 % des patients atteints de sarcoïdose et sont généralement limités à ceux qui présentent une splénomégalie massive [270-274]. Ces symptômes comprennent la fièvre, la perte de poids, la satiété précoce, la plénitude du quadrant supérieur gauche, ainsi que des courbatures et des douleurs intenses dues à un infarctus splénique secondaire à une compression gastrique. Les déficiences fonctionnelles chez les patients présentant une infiltration splénique comprennent l'anémie, la leucopénie, la thrombopénie et la rupture splénique.

Les aspects tomodensitométriques abdominaux typiques de la sarcoïdose splénique comprennent une splénomégalie ou des nodules spléniques de faible

intensité (Figure. 28) Aucun patient dans notre série n'a présenté une atteinte splénique.

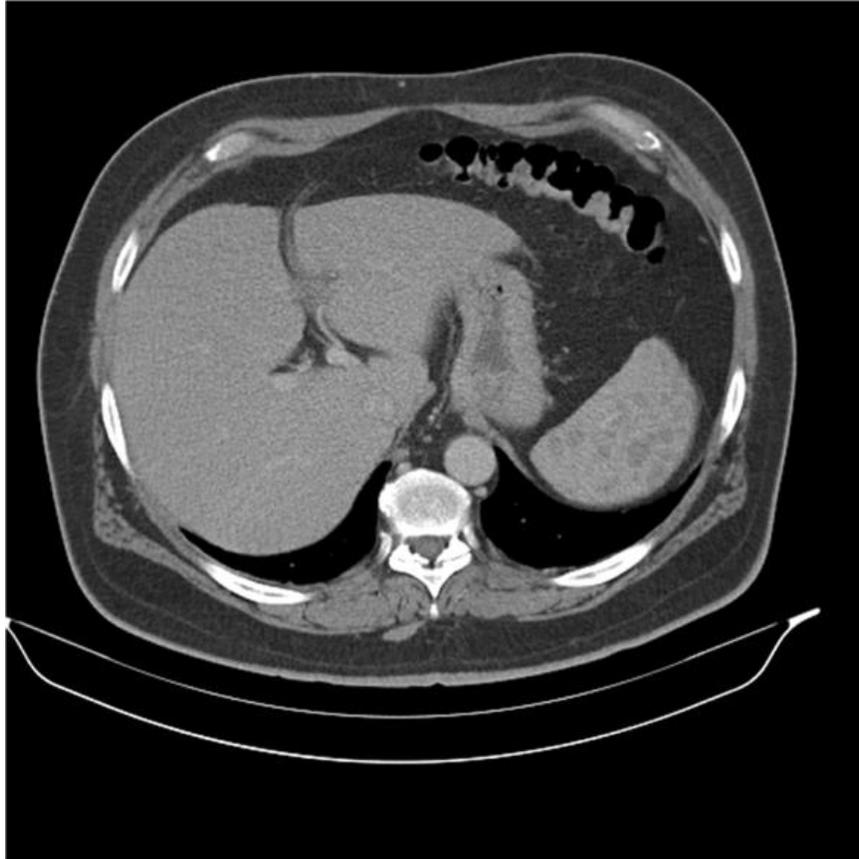


Figure 28 : Scanner abdominal : nodules spléniques à faible atténuation chez un patient atteint de sarcoïdose [178].

10– Sarcoïdose digestive :

10-1– Sarcoïdose hépatique :

a) Manifestations cliniques :

L'atteinte hépatique est souvent asymptomatique, malgré d'éventuelles anomalies des tests de laboratoire de la fonction hépatique. Le foie n'est palpable que chez environ 20 % des cas [275]. Les patients présentent parfois une forte fièvre, une anorexie, des malaises et une perte de poids. Certains syndromes cliniques associés à la sarcoïdose hépatique comprennent la cholestase intrahépatique, l'hypertension portale et le syndrome de Budd–Chiari [276].

b) Examens complémentaires :

▪ Biologie :

Biologiquement, la sarcoïdose hépatique peut être suspectée devant les preuves de sarcoïdose systémique, l'absence d'autres causes connues de maladie granulomateuse du foie, en particulier la tuberculose, et une ou plusieurs des anomalies suivantes de la fonction hépatique [255] :

- Phosphatase alcaline sérique supérieure à trois fois les limites supérieures de la normale.
- Bilirubine totale sérique supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale.
- Aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) sériques supérieures à trois fois les limites supérieures de la normale ; avec albumine sérique inférieure à 3,0 mg/ml⁴.

- Une élévation de l'alcalino-phosphatase supérieure à trois fois les limites supérieures de la normale, sans autre raison connue pour l'augmentation.

- Biopsie :

La preuve de l'atteinte hépatique nécessite une biopsie positive. Il existe un taux de biopsie hépatique positive de 60 à 80 % des patients (plus fréquemment positive dans la maladie active précoce, alors que dans la sarcoïdose chronique, la fréquence de l'implication hépatique est faible) [275,276].

Le granulome hépatique de la sarcoïdose se caractérise par de petits granulomes bien formés qui présentent des amas d'histiocytes au cytoplasme cellulaire mal défini. Des cellules géantes multinucléées peuvent être présentes. Dans le foie, les granulomes contiennent rarement des corps astéroïdes, des corps de Schaumann ou des inclusions cristallines. Parfois, il y a une zone centrale de nécrose éosinophile. Les lymphocytes entourent souvent les histiocytes ou s'y mélangent. La caséification est absente [276, 277].

10-2- Sarcoïdose gastro intestinale : [278]

Les localisations gastro-intestinales de la sarcoïdose sont rares. Tout le tube digestif peut être touché avec cependant une nette prédilection pour l'estomac et en particulier pour l'antré. L'atteinte intestinale, recto colique et œsophagienne est beaucoup plus rare. La sarcoïdose gastro-intestinale entre le plus souvent dans le cadre d'une atteinte systémique, multiviscérale de la maladie.

Dans la majorité des cas asymptomatique. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques et dépendent du siège de l'atteinte :

- En cas de localisation gastrique, ils sont dominés par des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements, une anorexie et par un amaigrissement parfois important, L'atteinte de l'estomac peut aussi être responsable d'une gastrite atrophique à l'origine d'une achlorhydrie et d'une carence en vitamine B12.
- L'atteinte duodénale et de l'intestin grêle se manifeste classiquement par des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un syndrome de malabsorption, une anémie « pernicieuse ».
- La sarcoïdose colique beaucoup plus rare peut se révéler par une diarrhée chronique.

Bien que le plus souvent bénigne, l'atteinte gastro-intestinale peut se manifester par une complication : un syndrome obstructif en rapport avec une sténose de la lumière gastrique, une invagination iléocœcale, un tableau d'hémorragie digestive, parfois massive, due à la présence d'ulcères gastro-intestinaux ou à une hypertension portale (dans le cadre d'une atteinte hépatique)

Ainsi, l'apparition de manifestations digestives en présence d'une sarcoïdose connue ou suspectée doit imposer une exploration digestive endoscopique.

11 – Sarcoïdose nasosinusienne :

On distingue 1 à 6 % de localisations nasales et de plus rares localisations sinusiennes. La sarcoïdose nasosinusienne peut être une atteinte ORL révélatrice de la maladie mais elle est rarement isolée et s'intègre souvent dans une atteinte sarcoïdique systémique en particulier thoraco-médiastinale. Les signes cliniques sont multiples et aspécifiques, ceci montre l'importance d'évoquer le diagnostic de sarcoïdose devant un tableau de rhinosinusite inflammatoire chronique.

Les atteintes nasales sont soit externes cutanées, soit endonasales muqueuses, soit osseuses par atteinte des os propres du nez responsable d'une déformation inesthétique du nez [279].

Les atteintes de la muqueuse nasale parfois asymptomatiques en début d'évolution, entraînent dans 72 à 82 % des cas une obstruction nasale chronique puis, une rhinorrhée, des épistaxis, des algies faciales, des mouchages de croûtes, une hypo- ou anosmie

L'examen endonasal peut être normal mais retrouve le plus fréquemment des lésions qui siègent au niveau de la cloison et des cornets inférieurs :

- A un stade précoce, la muqueuse apparaît oedématiée et inflammatoire, d'une couleur violacée avec des papules blanches entourées d'un liseré

hyperhémique, puis elle devient plus indurée et sèche avec des croûtes souvent infectées des synéchies ainsi que des nodules de couleur jaune

- Au stade de fibrose, on observe des ulcérations, les synéchies turbinoseptales qui deviennent extensives et il peut s'y associer des lésions ostéocartilagineuses responsables de déformations de la pyramide nasale. Il peut alors être constaté une atteinte par contiguïté du tissu cutané ainsi que de très rares perforations septales.

A partir de ces signes cliniques, Krespi et al. ont proposé une classification de cette localisation en trois stades (tableau XIII) [280].

Stades	Signes cliniques	Scanner
I	-Obstruction nasale partielle -Oedème muqueux hypertrophie turbinale inférieure	Pas d'atteinte sinusienne
II	-Epistaxis -Croutes -Synéchies limitées	Atteinte limitée à un sinus Epaississement muco-périosté
III	-Ulcérations -Synéchies extensives -Sténose nasale -Destructions cartilagineuses -Déformations nasales -Fistules cutanées externes	Atteinte sinusienne multiple extensive

Tableau XIII: Classification des localisations sinusiennes de sarcoïdose selon KRESPI et al. [280].

12– Sarcoïdose rénale :

12–1– Désordres du métabolisme phosphocalcique :

L'hypercalcémie peut provoquer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (habituellement réversible) par une déshydratation secondaire à une perte tubulaire de sodium et une polyurie liée à un défaut de concentration des urines, ainsi qu'une nécrose tubulaire aiguë par précipitation calcique. L'hypercalciurie, plus fréquente que l'hypercalcémie, est souvent méconnue. L'hypercalcémie et l'hypercalciurie ont été retrouvées dans 01 (10%) cas dans notre série.

L'hypercalciurie chronique peut se compliquer de lithiases urinaires de nature oxalocalcique. Celles-ci sont présentes chez environ 10% des patients et peuvent parfois révéler la sarcoïdose [281]. 2 de nos patients (20% des cas) avaient un antécédent de lithiase urinaire.

La néphrocalcinose concernerait moins de 5 % des patients, mais plus de 50 % de ceux ayant une insuffisance rénale chronique. Elle est souvent détectée à un stade avancé par un examen d'imagerie.

12–2– La néphropathie granulomateuse tubulo–interstitielle

Au cours de la sarcoïdose, l'atteinte rénale parenchymateuse la plus fréquente est la néphropathie granulomateuse tubulo–interstitielle (NGTI) [282]. Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques. Lorsqu'elles sont symptomatiques le mode de révélation le plus fréquent est une altération aiguë de la fonction

rénale (baisse de la clairance de la créatinine), une protéinurie, une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie aseptique) [282].

Une hypercalcémie et une fièvre doivent orienter le diagnostic vers une sarcoïdose devant une néphropathie interstitielle. La NGTI secondaire à une sarcoïdose constitue une indication formelle à un traitement systémique car elle menace le pronostic fonctionnel rénal [281].

12-3- L'atteinte glomérulaire :

Plus rarement des atteintes glomérulaires ont été décrites, dont la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM), des cas de néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA, de hyalinose segmentaire et focale, d'amyloses AA, de glomérulopathies à dépôts d'IgM et de néphropathies à lésions glomérulaires minimales (SNLGM) [281].

12-4- Autres atteintes :

Des lésions granulomateuses des uretères, des adénopathies rétropéritonéales ou une fibrose rétropéritonéale rarissime au cours de la sarcoïdose, peuvent être potentiellement une cause d'insuffisance rénale obstructive. Des formes pseudotumorales en cas d'atteinte interstitielle floride sont possibles [283,284]. Des cas de transplantation rénale avec récurrence fréquente de la granulomatose sur le greffon ont été rapportés [285] .

La néphropathie tubulo-interstitielle aiguë avec uvéite constitue une forme particulière rare de sarcoïdose. Elle survient principalement (80 % des cas) chez des adolescents et des femmes jeunes. Le mode de présentation est marqué généralement par une insuffisance rénale sans hypertension artérielle associée à une altération de l'état général, des troubles digestifs et à une uvéite [285].

Aucun cas d'atteinte rénale n'a été noté dans notre série.

	ACCESS [124]	MUSC [156]	TTS [286]	Notre série
	736 cas	1 582 cas	293 cas	10 cas
Atteinte médiastino-pulmonaire (%)	95	89	99	90
Atteinte oculaire (%)	12	23	5	50
Atteinte cutanée (%)	16	32	16	30
ADP périphériques (%)	15	12	13	30
Atteinte osseuse (%)	1	7	7	10
Atteinte de la glande parotide (%)	4	3	Non reporté	10
Atteinte neurologique (%)	5	9	3	30 Non confirmé
Atteinte hépatique (%)	12	20	Non reporté	10
Atteinte cardiaque (%)	2	5	2	0
Atteinte rénale (%)	1	1	1	0

Tableau. XIV : Fréquence des atteintes de sarcoïdose selon les séries.

BIOLOGIE :

Aucun paramètre biologique n'est spécifique de la sarcoïdose.

1 – Numération de la formule sanguine :

La numération de la formule sanguine objective dans 40% des cas une lymphopénie habituellement caractérisée par une diminution du taux de lymphocytes CD4 [289], un taux normal de lymphocytes CD8 et un rapport CD4/CD8 diminué [290]. Une négativité des tests tuberculiniques est habituellement associée à la lymphopénie. Une leucopénie peut également être retrouvée. Une anémie est présente dans 5 à 20% des cas, elle peut être liée à un hypersplénisme ou à une granulomatose de la moelle osseuse, exceptionnellement à une hémolyse auto-immune. Une éosinophilie et une thrombopénie sont rarement observées [291]. Dans notre étude, une anémie était présente dans 2 cas soit 20%, elle était de type macrocytaire arégénérative chez 1 cas, et entrant dans le cadre d'une pancytopénie dans le 2^{ème} cas.

2 – Marqueurs de l'inflammation (VS, CRP) :

Les marqueurs de l'inflammation ne sont retrouvés élevés que dans les formes aiguës et récentes et dans les formes fébriles et très évolutives ou encore en cas de syndrome de Löfgren. Un syndrome inflammatoire avec VS accélérée et CRP élevée a été retrouvé chez 3 patients dans notre étude ce qui correspond à 30%

des cas, il a été rapporté dans 60% des cas par Tires [20], et 72% dans la série de Ben Othmane [292].

3- Bilan biologique hépatique :

Les anomalies biologiques hépatiques telles une élévation des PAL ou des transaminases sont fréquentes. Dans notre étude, une cholestase biologique anictérique était notée chez 2 patients, soit 20% des cas. Les transaminases étaient normales chez tous nos patients. Il est difficile de conclure de la nature sarcoïdique ou non des anomalies biologiques hépatiques sans preuve histologique.

4- Marqueurs de l'activation lymphocytaire :

L'hyper- gammaglobulinémie polyclonale est présente dans un cas sur deux, cette élévation touche l'ensemble des immunoglobulines mais plus particulièrement les IgG, observée surtout dans les formes avec localisations extra-thoraciques [293,295]. L'élévation de l'IgM est observée surtout en cas d'érythème noueux [290]. La beta 2 micro globuline est augmentée dans 20 à 60% des cas [290]. Des complexes immuns circulants sont présents dans 1 à 2% des cas [293].

Dans notre étude, une hypergammaglobulinémie était observée dans 4 cas, les β -globulines étaient élevées dans 2 cas et les α -globulines dans 2 cas. L'EPP était normale dans 3 cas alors qu'elle n'était pas réalisée chez 2 patients.

5– Marqueurs de l'activation monocytaire :

5-1– Anomalies du métabolisme phospho–calcique :

Les anomalies du métabolisme phospho– calciques sont le reflet de la synthèse enzymatique par les macrophages des granulomes d'une α - hydroxylase qui transforme la 25 hydroxy vitamine D3 (25 OH D3) en calcitriol (1–25 OH D3). Une hypercalciurie supérieure à 0,1mmol/kg/24h est retrouvée dans 40 à 60% des cas, une hypercalcémie dans 40% des cas [269]. La phosphorémie est normale et la parathormone sérique est basse [296].

L'hypercalcémie était rencontrée chez 1 patient soit 10% des cas, elle était modérée. L'hypercalciurie était présente également chez 1 patient.

5-2–Enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA)

L'ECA représente l'élément biologique le plus pertinent [62]. Elle est élevée dans 40 à 90% des cas et son taux peut être considéré comme le reflet de la masse granulomateuse et de son activité [297]. L'ECA est aussi utile dans la surveillance de la maladie par la répétition des dosages. Il est classique de retrouver un taux normal ou bas au cours des formes aiguës récentes [298]. L'ECA, dans notre étude, était réalisée chez tous nos patients, elle était augmentée dans 6 cas, ce qui correspond à 60%, et normale dans 4 cas (40% des patients).

5-3- Le lysozyme et la néoptérine

Le lysozyme et la néoptérine sériques sont élevés au cours de la sarcoïdose mais n'ont pas d'intérêt pratique. Il en est de même pour de nombreux marqueurs proposés par des travaux de recherche clinique [296].

6- Anomalies immunologiques :

6-1- Immunité à médiation cellulaire :

Au cours de la sarcoïdose, il existe un profil de déficience immunitaire cellulaire périphérique acquise, attesté par :

- La fréquence de la négativité des tests tuberculiques dans environ 75% des cas selon Tazi et Al avec une fourchette qui varie de 40 à 96% [296]. Dans notre travail, tous les patients avaient bénéficié d'une IDR, les résultats étaient négatifs chez 7 patients ce qui correspond à 70% des cas, et positifs chez 3 patients (30% des cas), ce qui est concordant avec les données de la littérature.
- Une lymphopénie relative T, surtout CD4, avec rapport CD4/CD8 inférieur à la normale.
- Le test de Kveim [298] : ce test est quasiment tombé en désuétude.

6-2- Immunité à médiation humorale :

- On peut observer une hyper-gammaglobulinémie polyclonale dans 50% des cas, observée surtout dans les formes avec localisations extra thoraciques [293]
- Parfois apparaissent des auto-anticorps (facteur rhumatoïde, Ac anti-nucléaires, Ac anti-lymphocytes T)
- Les complexes immuns sériques sont également élevés dans 1/3 à 2/3 des cas, en particulier au cours de l'érythème noueux et de l'arthrite, mais ne s'accompagnent pas de lésions vasculaires ou rénales ni de stigmates biologiques d'activation du complément [296]. Le dosage des complexes immuns n'a été pratiqué chez aucun de nos Patients.

7- Cytologie du lavage broncho alvéolaire (LBA) :

Il montre une élévation des lymphocytes rencontrée dans plus de 70% des cas dans les syndromes de Löfgren avec augmentation des CD4+, diminution des CD8+ et augmentation du rapport CD4+/CD8+, qui est moins marquée chez les fumeurs. Cette alvéolite lymphocytaire n'est pas propre à la sarcoïdose mais retrouvée dans de nombreuses autres pneumopathies interstitielles comme l'asbestose, la tuberculose et la berylliose [299]. De plus, tous les patients atteints de sarcoïdose ne présentent pas nécessairement cette alvéolite [300]. Cette lymphocytose n'a donc aucune valeur diagnostique [301]. L'élévation des neutrophiles et des éosinophiles est évocatrice de l'évolution vers la fibrose, elle peut se voir également dans les formes aiguës et récentes tels le syndrome de Löfgren [302].

Dans notre étude, l'alvéolite était constatée chez 2 patients parmi 5 à qui on a réalisé un LBA, ce qui correspond à 40% des cas et une cellularité polymorphe était constatée chez 1 patient (20% des cas). Le LBA est revenu normal dans 2 cas (40%).

BIOPSIE

I. Siège du prélèvement :

1 – Biopsie cutanée :

La biopsie d'une lésion spécifique périphérique doit être privilégiée. Il s'agit de la biopsie cutanée en présence d'une localisation cutanée de la sarcoïdose. L'étude histologique permet souvent le diagnostic selon Chapelon et al [99]. On exclut de ces lésions cutanées l'érythème noueux pouvant se rencontrer dans le cadre du syndrome de Löfgren et au cours duquel la biopsie de la peau révèle une hypodermite nodulaire non spécifique avec absence de toute formation granulomateuse. La sensibilité des biopsies cutanées est de 100% [179]. La biopsie cutanée a été pratiquée chez 1 patient de notre étude, elle était revenue en faveur de la sarcoïdose.

2 – Biopsie ganglionnaire :

Les biopsies ganglionnaires superficielles en particulier cervicales permettent d'éliminer d'autres étiologies, avec une sensibilité avoisinant 100% [259]. Ces biopsies comportent un préjudice esthétique inutile. La biopsie ganglionnaire était pratiquée chez 3 patients de notre série et les résultats mettaient en évidence un granulome de type sarcoïdosique dans tous les cas.

3– Biopsie conjonctivale :

La positivité de la biopsie conjonctivale est estimée à environ 75% lorsqu'il existe une atteinte clinique à type de nodule visible à la lampe à fente [166]. 1 patient dans notre série a bénéficié d'une biopsie d'une masse oculaire d'origine lacrymale, elle était revenue positive.

4– Biopsie des glandes salivaires accessoires :

La biopsie des glandes salivaires accessoires (GSA) est une méthode peu invasive qui, lorsqu'elle est positive, permet de fournir de manière rapide un argument histologique en faveur du diagnostic de sarcoïdose. En effet, diverses études ont montré que le rendement de la biopsie systématique des GSA est importante, lorsqu'il existe des signes de diffusion systémique de la maladie [189].

Dans notre étude, la biopsie des GSA a été pratiquée chez 6 patients et était positive dans 5 cas, soit 83% des cas.

5– Biopsie bronchique :

Les biopsies étagées de la muqueuse bronchique ont une rentabilité de 60% [115]. Les prélèvements sont faits sur les éperons bronchiques et si possible en zone lésionnelle macroscopique [115]. La biopsie bronchique était pratiquée chez 4 patients dans notre étude, elle était positive chez 3 patients, soit 75% des cas et non spécifique dans 1 cas.

6– Biopsie hépatique :

La ponction biopsie hépatique (PBH) à une sensibilité de 90% d'autant qu'il existe des anomalies biologiques du bilan hépatique [277]. Cependant, elle est peu spécifique car de nombreuses maladies peuvent donner lieu à des granulomes hépatiques. 1 patient dans notre série a bénéficié d'une PBH, qui est revenue positive.

7– Biopsie osseuse :

La sensibilité et spécificité de la biopsie osseuse n'ont pas été décrites dans la littérature. Deux biopsies osseuses chirurgicales étaient réalisées chez 1 cas, les 2 biopsies étaient positives.

II. Histologie du granulome :

Ces granulomes sont typiquement composés d'un follicule central riche en macrophages activés, à type de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées. Les lymphocytes T sont intercalés entre les cellules épithélioïdes et sont regroupés en couronne autour du follicule, les LT CD4+ prédominent au centre de la lésion alors que les LT CD8+ et les LB regroupés en amas, sont particulièrement présents en périphérie. Les PNN et éosinophiles sont typiquement absents. La nécrose caséuse est classiquement absente. Toutefois, quelques granulomes peuvent être centrés par une petite zone de nécrose de type fibrinoïde acellulaire. Des inclusions non spécifiques (corps astéroïdes et

corps de Schaumann) peuvent être observés [99]. Dans les lésions anciennes, apparaît du collagène dense hyalinisé.

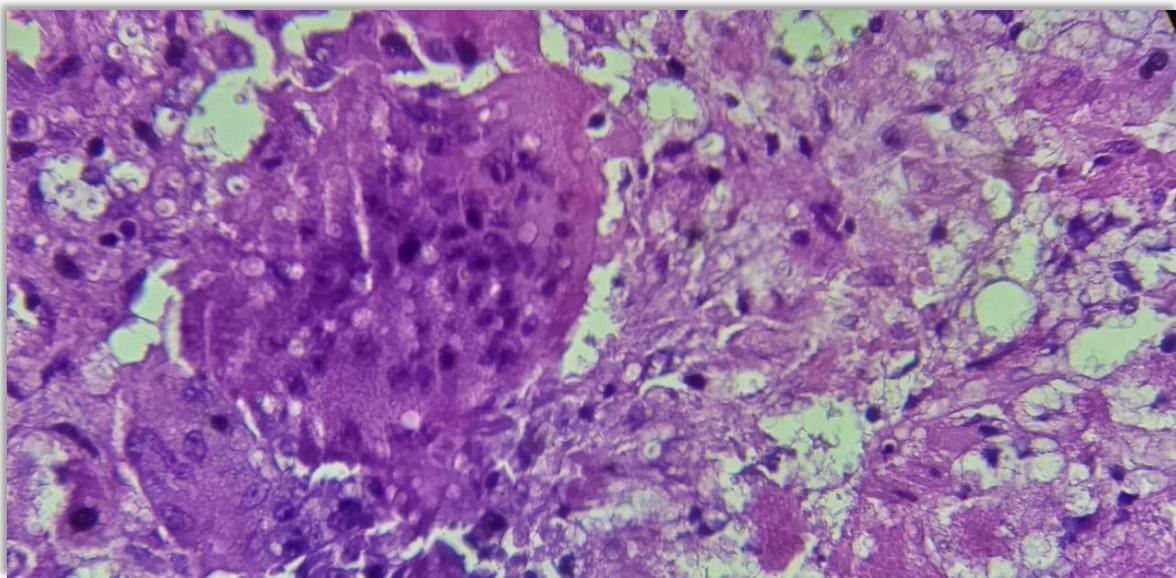
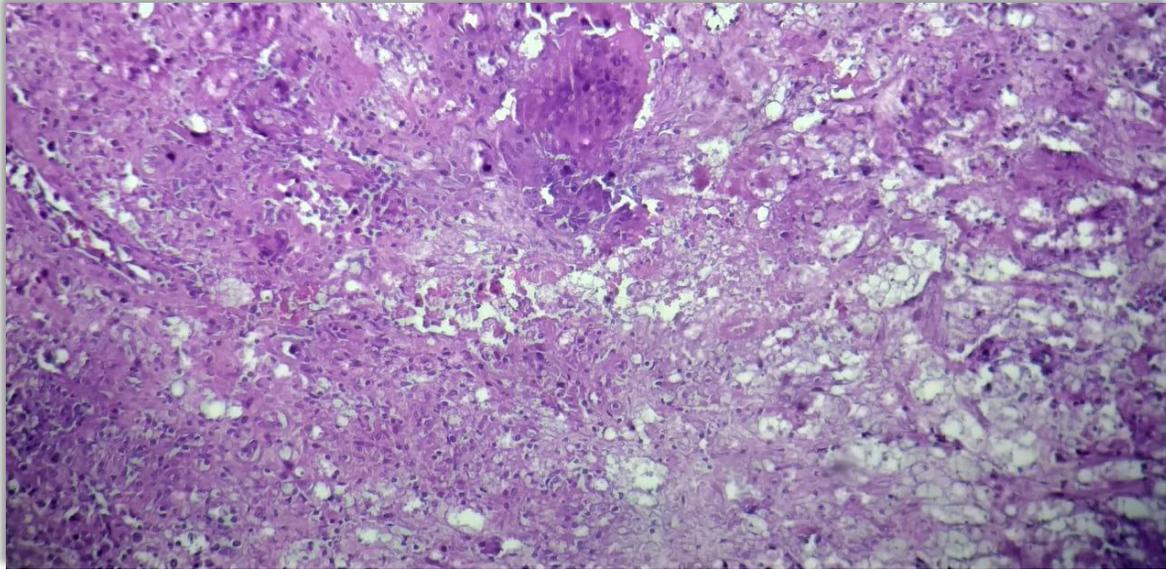


Figure 29 : Image histologique d'un granulome épithélio- giganto cellulaire sans nécrose caséuse d'une biopsie cutanée. (Service de l'anatomie pathologique, HMMI).

SYNTHESE DU DIAGNOSTIC POSITIF

Il n'existe aucun test spécifique de la sarcoïdose. Le diagnostic repose sur la conjonction de trois critères stricts définis par la conférence de consensus American thoracic society (ATS)/ European respiratory society (ERS)/ World association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (WASOG) [9] :

- Histoire clinique et radiologique compatible ;
- Mise en évidence de granulomes non caséux ;
- Exclusion des autres causes de granulomatose.

Néanmoins, la sarcoïdose a une expression clinique et radiologique polymorphe depuis l'aspect pathognomonique jusqu'à l'aspect franchement atypique. De plus, pour diverses raisons, la confirmation histologique est parfois impossible à obtenir. Ainsi, l'approche diagnostique doit être ajustée d'un sujet à l'autre.

I. Tableau clinique et radiologique compatible:

Dans cette situation, trois scénarios peuvent être envisagés en pratique clinique:

1 – Confirmation histologique non nécessaire :

Plusieurs tableaux typiques peuvent être considérés comme pathognomoniques et dispensent d'une preuve histologique :

- Syndrome de Löfgren.
- Documentation d'une séquence évolutive stade 1 /stade II.

- Stade I typique et latent à condition que le patient soit asymptomatique et ait un examen physique normal ou une présentation aiguë avec une uvéite ou une polyarthrite.

2- Confirmation histologique nécessaire et possible :

La confirmation s'impose d'autant plus qu'un traitement a été décidé ou que la surveillance s'annonce difficile. La première étape est alors de choisir le site à biopsier. Il faut privilégier les prélèvements de localisations superficielles facilement accessibles, telles que les lésions cutanées en dehors de l'érythème noueux, une adénopathie périphérique ou des nodules conjonctivaux. La rentabilité des biopsies perendoscopie bronchique est très élevée mais dépend de la technique employée et du stade radiographique. La biopsie des glandes labiales accessoires est peu invasive et peut apporter la preuve diagnostique de sarcoïdose dans un contexte clinique et radiologique approprié. La réalisation d'un prélèvement pulmonaire sous TDM peut être très utile dans certaines formes. Le recours à des procédures plus agressives, médiastinoscopie ou biopsie pulmonaire chirurgicale, est devenu rare.

L'étape suivante est d'éliminer les autres causes de granulomatose médiastinopulmonaire.

3- Confirmation histologique impossible :

Pour diverses raisons la confirmation histologique peut s'avérer impossible : par exemple, refus du geste biopsique par le patient ou encore biopsie dangereuse ou irréalisable du fait d'un retentissement fonctionnel respiratoire trop sévère ou

du type de la localisation thoracique (inaccessibilité de certaines adénopathies) ou extrathoracique (atteinte exclusive d'organes profonds comme le système nerveux central ou le cœur). L'enjeu est alors d'établir le diagnostic de sarcoïdose avec un haut niveau de confiance en rassemblant un faisceau d'arguments.

La TDM thoracique est un élément clef, elle permet de détecter des anomalies infraradiographiques et de montrer le plus souvent une image suggestive du diagnostic, voire quasipathognomonique.

Une lymphocytose CD4 dans le LBA avec un rapport CD4/CD8 $> 3,5-4$ a une spécificité autour de 95 % [303]. Bien que l'ECA puisse également être augmentée au cours des maladies hépatiques, du diabète, de l'hyperthyroïdie, de l'asbestose ou de la silicose, une mesure supérieure à deux fois le seuil de la normale pourrait avoir une spécificité de près de 99 % pour la sarcoïdose. Une anomalie du métabolisme calcique ou une négativation récente des réactions cutanées tuberculinales peuvent aussi constituer des arguments diagnostiques supplémentaires.

II. Tableau clinique ou radiologique atypique :

Le tableau clinique ou radiologique peut être atypique d'emblée, ce qui implique une rigueur accrue pour exclure les diagnostics différentiels. Il faut spécialement se méfier de signes généraux trop marqués en dehors de formes particulières de la maladie, d'une évolution anormalement aiguë de l'atteinte pulmonaire, d'une hémoptysie ou d'un hippocratisme digital voire de crépitants, d'une atteinte pulmonaire ou ganglionnaire unilatérale, d'adénopathies compressives, de siège

atypique (adénopathie du médiastin antérieur sans adénopathie hilare, adénopathie mammaire interne ou péricardique) ou d'aspect très nécrotique, de cavitations pulmonaires, d'une distribution "hématogène" ou "bronchiolaire" des lésions pulmonaires ou d'une atteinte pleurale dominante. Une confirmation histologique est alors impérative. L'atypie peut aussi apparaître au cours de la surveillance d'un patient ayant une sarcoïdose préalablement connue. Il faut à ce titre souligner le risque d'erreur diagnostique par excès lorsque survient une nouvelle manifestation prise à tort pour une atteinte spécifique. La biopsie peut alors se justifier pour ne pas manquer une comorbidité tumorale ou infectieuse.

La synthèse du diagnostic positif dans notre série fondait sur l'association des 3 critères définis par la conférence de consensus. Les présentations étaient réparties comme suit :

⇒ Présentation clinique typique : 7 patients

- Un patient présentait un syndrome sec oculo buccal, une dyspnée stade II et une toux sèche, avec à l'examen clinique des adénopathies cervicales et axillaires. Le bilan biologique standard, et le bilan immunologique sont revenus normaux. La radiographie thoracique a montré un élargissement médiastinal puis complétée par une TDM thoracique qui a révélé des ADP médiastinales et hilaires bilatérales. Une fibroscopie bronchique avec biopsie ganglionnaire étaient donc réalisées, revenues en faveur de la sarcoïdose. Le diagnostic était donc posé sur preuve histologique, clinique et radiologique.

- Trois patients étaient référés par l'ophtalmologue pour uvéite granulomateuse, le diagnostic était suspecté sur la TDM thoracique qui objectivait des ADP médiastinales chez 2 patients, un tableau clinique marqué par un syndrome sec oculo buccal et une polyarthrite chez 1 patient. La biopsie des glandes salivaires était donc réalisée et revenue en faveur de la sarcoïdose. Le diagnostic s'est posé après exclusion des autres causes de granulomatoses.
- Un patient présentait une asthénie profonde, dyspnée stade II, et une toux sèche avec à l'examen clinique des crépitants des deux bases pulmonaires. Le patient a bénéficié d'une radiographie thoracique standard et d'une TDM thoracique qui montraient un aspect parenchymateux réticulo micronodulaire et des ADP médiastinales, le bilan était complété par une fibroscopie et biopsie bronchique revenant en faveur de la sarcoïdose.
- Deux patients présentaient des adénopathies cervicales dont les biopsies révélaient un GEGC sans nécrose caséuse. Le tableau clinique des deux patients était marqué par une polyarthrite, associée à une dyspnée et une parotidite chez 1 patient. Le bilan fut complété par une TDM thoracique qui a mis en évidence des ADP médiastinales et un aspect réticulo micro nodulaire chez le 1^{er} patient et des plages en verre dépoli associées à un syndrome interstitiel chez le 2^{ème}. Le diagnostic de sarcoïdose était donc posé après élimination des autres causes de granulomatoses.

⇒ Présentation clinique atypique : 3 patients

- Un patient présentait des douleurs abdominales avec sensation de pesanteur de l'hypocondre droit, et une hépatomégalie à l'examen clinique. Biologiquement le bilan hépatique était perturbé avec une cholestase anictérique. Le diagnostic de sarcoïdose fût confirmé par biopsie hépatique révélant une hépatite granulomateuse, avec un granulome épithélio- giganto cellulaire sans nécrose caséuse.
- Un patient présentait une masse orbitaire et une dyspnée stade III dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général. La TDM a montré des ADP médiastinales associées à un aspect réticulo micro nodulaire du parenchyme pulmonaire, la biopsie de la masse orbitaire a montré un GEGC sans nécrose caséuse. Le diagnostic de sarcoïdose fût donc posé après élimination des autres causes de granulomatoses.
- Un patient présentait une masse osseuse de l'orteil dont la biopsie chirurgicale a révélé un GEGC sans nécrose caséuse. Le tableau clinique était marqué par une dyspnée et un antécédent d'uvéïte. Le bilan fût complété par une TDM thoracique qui a mis en évidence des ADP médiastinales avec des plages en verre dépoli du parenchyme pulmonaire. Le diagnostic de sarcoïdose était donc posé après élimination des autres causes de granulomatoses.

N° de dossier	Motif de consultation	Éléments diagnostiques
1	ADP cervicale	<ul style="list-style-type: none"> -Cliniques : dyspnée, polyarthrite, ADP axillaire et cervicale, parotidite. -Biologique : ECA augmentée. - Radiologique : ADP médiastinales avec aspect réticulo micronodulaire du parenchyme pulmonaire. -Histologique : biopsie ganglionnaire positive. -Élimination des diagnostics différentiels.
2	Uvéite granulomateuse	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : syndrome sec oculo bucal. -Biologique : ECA augmentée. -Radiologique : ADP médiastinales. -Histologique : BGS positive -Élimination des diagnostics différentiels
3	Asthénie profonde	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : dyspnée stade II, toux sèche, crépitant des deux bases pulmonaires. -Biologique : ECA augmentée. -Radiologique : ADP médiastinales avec syndrome interstitiel bilatéral. -Histologique : biopsie bronchique positive. -Élimination des diagnostics différentiels
4	Syndrome sec oculo buccal	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : dyspnée stade II, toux sèche, adénopathies cervicales et axillaires. -Biologique : hyperciurie. -Radiologique : ADP médiastinales et hilaires. -Histologique : biopsie ganglionnaire positive. -Élimination des diagnostics différentiels.
5	Masse osseuse	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : dyspnée stade II, antécédent d'uvéite. -Biologique : ECA augmentée.

		<ul style="list-style-type: none"> -Radiologique : ADP médiastinales avec des plages en verre dépoli du parenchyme pulmonaire. -Histologique : GEGC de la biopsie osseuse. -Élimination des diagnostics différentiels.
6	Masse orbitaire, dyspnée stade III	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : fièvre, polyarthrite et altération de l'état général. -Biologique : ECA augmentée. -Radiologique : ADP médiastinales avec aspect réticulo micro nodulaire du parenchyme pulmonaire. -Histologique : biopsie de la masse orbitaire positive. -Élimination des diagnostics différentiels.
7	Uvéite granulomateuse	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : polyarthrite, sécheresse oculaire. -Radiologique : ADP médiastinale, aspect réticulo micro nodulaire du parenchyme pulmonaire. -Histologique : BGS positive. -Élimination des diagnostics différentiels.
8	Douleur abdominale, pesanteur de l'hypocondre droit	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : hépatomégalie, polyarthrite, syndrome sec oculo buccal. -Biologique : ECA augmentée. -Radiologique : ADP médiastinales. -Histologique : biopsie hépatique positive. -Élimination des diagnostics différentiels
9	Adénopathie cervicale	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : polyarthrite, ADP cervicales. -Radiologique : plages en verre dépoli du parenchyme pulmonaire, avec aspect réticulo micro nodulaire. -Élimination des diagnostics différentiels
10	Uvéite granulomateuse	<ul style="list-style-type: none"> -Clinique : polyarthrites, altération de l'état général, syndrome sec oculo buccal. -Histologique : BGS positive. -Élimination des diagnostics différentiels.

Tableau. XV : Synthèse du diagnostic positif dans notre série.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Vu le polymorphisme symptomatique et l'absence de signes cliniques, paracliniques ou histologiques pathognomoniques de la sarcoïdose, l'élaboration de ce diagnostic doit faire éliminer les autres pathologies granulomateuses.

I. Diagnostic différentiel devant adénopathie médiastinale :

2 diagnostics peuvent être envisagés :

- La primo-infection tuberculeuse (PIT)
- Les lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens.

II. Diagnostic différentiel devant une atteinte pulmonaire interstitielle :

Trois aspects peuvent être mis en évidence :

1 – Aspect réticulonodulaire :

- Miliaire tuberculeuse.
- Lymphangite carcinomateuse.
- Pneumoconiose (surtout Berylliose).
- Histiocytose X.

2 – Alvéolites :

3– Fibroses :

Les autres causes et la fibrose idiopathique.

III. Diagnostic différentiel devant une granulomatose :

La présence de granulomes à cellules géantes implique la recherche d'autres diagnostics qui sont parfois fonctionnels du terrain en cause.

1– Béryllose :

L'exposition à cette substance peut provoquer à long terme la Beryllose pulmonaire chronique (BPC) qui provoque à son tour une granulomatose systémique avec atteinte médiastino-pulmonaire et atteinte hépatique fréquente [304]. Le tableau clinique, radiologique et biologique de la BPC peut être indiscernable de celui de la sarcoïdose mais plusieurs points opposent les deux maladies [305]. Dans la BPC, l'anamnèse retrouve une exposition professionnelle manifeste au Beryllium (domaine électronique, nucléaire..).

De plus, une exposition simplement environnementale peut également induire une BPC [306]. L'atteinte pulmonaire de la BPC est souvent cliniquement sévère, la présence de râles crépitants ou d'un hippocratisme digital est fréquente et les ADP intra-thoraciques ne sont pas très volumineuses [299]. La BPC n'est pas à discuter devant des ADP intra-thoraciques seules. Certains auteurs ont insisté sur la présence d'un verre dépoli à la TDM thoracique correspondant histologiquement à des granulomes dans les cloisons alvéolo-capillaires [307].

La prolifération des lymphocytes sanguins et alvéolaires en présence de Beryllium traduit l'hypersensibilité au Beryllium, élément diagnostique majeur. Soulignons enfin le caractère prédisposant quasi constant d'un variant du gène HLA DP β 1 codant pour un glutamate en position β 69. Ce variant favorise la présentation antigénique du Beryllium [308].

2- Granulomatose infectieuse :

2-1- Bactéries :

- Mycobactérium Tuberculosis : (agent responsable de la tuberculose) : la possibilité d'une tuberculose doit être systématiquement discutée et rend nécessaire la pratique de prélèvements bactériologiques au moindre doute. La négativité des réactions tuberculiniques réduit la probabilité de tuberculose [309]. Mais, leur positivité n'élimine pas une sarcoïdose qui peut être seulement partiellement anergisante. Le quantiféron pourrait être intéressant pour distinguer les deux maladies, mais sa place n'a pas été évaluée [309]. Dans notre série, le diagnostic de la tuberculose a été retenu initialement dans 1 cas. L'absence d'amélioration clinique et radiologique sous traitement antibacillaire conduit pendant 6 mois, l'apparition de nouvelles lésions cutanées, la biopsie cutanée ont permis de redresser le diagnostic et le patient s'est amélioré sous corticothérapie générale.
- Mycobactérium leprae (responsable de la lèpre)

- Mycobactéries atypiques
- Brucella, Chlamydia, Tularemi, Treponema, Bartonella, P. Pseudomallei.

2-2- Champignons :

- Histoplasmosse: Sa fréquence a augmenté avec l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) mais aussi avec les traitements par les anti- TNF α [310]. Les tableaux respiratoires réalisés sont variés et le diagnostic d'adénopathies intra-thoraciques ou d'une médiastinite fibreuse est souvent difficile [307]. Elle est évoquée sur la notion de séjour en zone d'endémie essentiellement vallée de l'Ohio et du Mississippi au Etats unis, Caraïbes, Amérique latine et Guyane, mais aussi Afrique équatoriale et du Sud, Asie du sud est et Italie du nord et certifié par la mise en évidence directe ou indirecte de l'*Histoplasma Capsulatum* [311].
- Coccidiomyose.

2-3- Parasites :

- Leishmaniose et Toxoplasmose

3- Granulomatoses de cause immunitaire :

Peuvent s'observer au cours de pathologies dysimmunitaires parmi lesquelles on peut citer :

- La granulomatose de Wegener.
- La cirrhose biliaire primitive.

- Le syndrome de Churg et Strauss.
- Le syndrome de Gougeröt Sjögren.

4-Granulomatoses sarcoïd-like induises par des médicaments :

Il s'agit des interférons de type I, principalement l'interféron alpha prescrit isolément ou en association à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C [312, 313]. L'interféron beta est plus rarement responsable. L'aspect de la granulomatose induite est identique à celui de la sarcoïdose avec une atteinte pulmonaire dans 66% des cas [304]. L'évolution est quasi constamment favorable dans les mois suivant l'arrêt du Traitement [312]. De façon intéressante, les interférons de type I n'entraînent pas forcément un rebond de la maladie chez des patients ayant eu antérieurement une sarcoïdose, et leur prescription peut être envisagée en fonction de l'enjeu moyennant une surveillance étroite. Récemment, plusieurs cas de granulomatose pulmonaire sarcoid-like ont été colligés sous anti-TNF alpha [312]. La BCG thérapie intra-vésicale pour cancer de vessie est une autre cause de granulomatose systémique avec atteinte pulmonaire très ressemblante à la sarcoïdose [304]. Une granulomatose pulmonaire peut aussi se développer chez les patients infectés par le VIH après restauration immunitaire sous traitement antirétroviral [310].

III. Diagnostic différentiel des uvéites sarcoïdiques :

Les principaux diagnostics différentiels des uvéites sarcoïdiques sont répertoriés dans le Tableau VI [314, 315, 316].

Uvéites antérieures	<ul style="list-style-type: none"> -Tuberculose -Syphilis -Hétérochromie irienne de Fuchs -Virus du groupe herpès -Arthrite idiopathique juvénile -Maladie de Behcet
Uvéites intermédiaires	<ul style="list-style-type: none"> -Pars planite idiopathique (enfant ou adulte jeune) -Sclérose en plaques -Maladie de Lyme -Lymphome intraoculaire primitif
Uvéites postérieures et / ou panuvéites	<ul style="list-style-type: none"> -Toxoplasmose -Toxocarose -Histoplasmose Tuberculose (PU) -Syphilis (PU) -Rétinochoroïdopathie de Birdshot Choroïdite serpigineuse -Vogt-Koyanagi-Harada (PU) -Lymphome intraoculaire -Ophtalmie sympathique (PU) -Maladie de Behcet (vascularite) (PU) -Maladie de Whipple (PU) -Syndrome de Blau (PU)

Tableau XVI : Diagnostics différentiels des uvéites sarcoïdiques .

IV. Diagnostic différentiel des formes osseuses :

1– Dactilytes sarcoidosiques :

Au cours des dactilytes, le diagnostic différentiel peut se poser avec la goutte tophacée , la dysplasie fibreuse, le chondrome, la maladie d'Ollier, la tuberculose et les phacomatoses. Dans les cas litigieux, la scintigraphie et l'IRM peuvent être d'un grand apport, permettant de retrouver le caractère multifocal des lésions et d'orienter vers leur nature granulomateuse [317,318].

2– Autres localisations osseuses:

- Une atteinte focale sarcoidosique d'un os long (généralement ostéolytique) peut mimer une lésion tumorale ou plus rarement une lésion infectieuse [319].
- Dans les atteintes rachidiennes, le doute se pose avec une atteinte infectieuse (tuberculose) ou tumorale (métastase, plasmocytome, Lymphome non hodgkinien) [320].
- Au cours des localisations crâniennes de la sarcoïdose, les diagnostics différentiels à évoquer sont : un hémangiome, une histiocytose, des métastases ou une tumeur primitive (lymphome, plasmocytome, ostéosarcome) [321].

V. Diagnostic différentiel de la forme cutanée :

- Les lésions papuleuses peuvent être confondues avec certains acnés, rosacée, lichen plans, sclérose tubéreuse de Bourneville , syphilides.
- La présentation annulaire peut évoquer un granulome annulaire.
- Les formes nodulaires peuvent faire discuter une leishmaniose, un lupus, un lymphome ou un pseudolymphome.
- Le lupus pernio est à différencier de simples engelures.

VI. Diagnostics différentiels des neurosarcoïdoses :

Les principaux diagnostics différentiels sont : une tuberculose, une maladie de Lyme, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, les vascularites à ANCA, les autres maladies inflammatoires du système nerveux, systémiques (tels que le lupus, la maladie de Gougerot-Sjogren, les histiocytoses..), ou non (sclérose en plaque et neuromyéélite optique de Devic), les lymphomes et les cancers [322].

VII. Diagnostic différentiels des sarcoïdoses hépatiques :

Le diagnostic différentiel de la sarcoïdose hépatique nécessite d'éliminer une granulomatose d'autre étiologie. Les étiologies d'hépatite granulomateuse sont dominées en occident par la cirrhose biliaire primitive et à travers le monde par les causes infectieuses particulièrement la tuberculose [323].

TRAITEMENT

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la sarcoïdose [324]. Les différentes thérapeutiques disponibles ne font que modifier le processus granulomateux et ses conséquences cliniques. La plupart des médicaments ciblent le TNF α , qui joue un rôle crucial dans l'initiation et la persistance de la réponse granulomateuse. Il n'y a pas de recommandation établie pour savoir quand et comment commencer le traitement de la sarcoïdose en général [325, 326]. Si certaines formes répondent au traitement local, entre 20% et 70% des patients atteints de sarcoïdose auront besoin d'un traitement systémique [327–329]. La décision de traiter immédiatement ou au cours du suivi est guidée par trois facteurs généraux : le risque de dysfonctionnement grave ou de lésions irréversibles d'organes vitaux, le risque de décès, ou la présence de symptômes invalidants.

Selon les cas, la sarcoïdose peut guérir sans traitement dans environ 50% des cas, ou bien nécessiter un traitement qui peut être définitivement efficace en 12 mois [330]. Dans certains cas, la corticothérapie doit être prolongée au-delà de 12 mois, voire indéfiniment [330]. Le traitement de référence demeure la corticothérapie. De nombreux autres traitements dont certains immunosuppresseurs, les APS et l'infliximab ont prouvé leur efficacité et peuvent être prescrits dans certaines situations [331]. Certaines règles thérapeutiques doivent être respectées : le traitement est purement suspensif et un rebond à l'arrêt de traitement est possible avec toutes les molécules [332]. La guérison est

affirmée en l'absence de récurrence de la maladie trois ans après l'arrêt de tout traitement [333]. Même s'il n'existe pas de critères de réponse validés pour certaines localisations, le pourcentage de réponse thérapeutique, le délai d'obtention de cette réponse et la dose nécessaire pour l'obtenir sont variables selon les localisations, l'ancienneté de la maladie et les doses utilisées [334]. La mise en route d'une corticothérapie par voie générale peut être nécessaire d'emblée ou au cours de l'évolution du fait de la progression d'une atteinte connue ou de l'apparition d'une atteinte potentiellement sévère. Un soin particulier doit être apporté aux facteurs prédisposant à des complications iatrogènes et au terrain, en particulier pour les jeunes femmes et hommes ayant d'éventuels projets de procréation [335]. Nous présentons, ci-après, les principaux traitements de la sarcoïdose et leurs règles d'utilisation, les principales indications de traitement spécifique et les traitements non spécifiques souvent nécessaires pour pallier à un dysfonctionnement d'organe et la surveillance à mettre en œuvre chez les patients ne justifiant pas de traitement [331].

I. Traitements classiques de la sarcoïdose

1 – La corticothérapie par voie générale :

La corticothérapie par voie générale a été proposée dans la sarcoïdose dès les années 1950 [328]. C'est le traitement de référence, il s'avère efficace dans la plupart des cas, même si son effet est purement suspensif [328]. Il y'a eu peu d'études contrôlées en double insu permettant de démontrer son efficacité. Des

problèmes éthiques faciles à comprendre ne permettent pas de donner un placebo dans les formes les plus sévères pour lesquelles l'utilisation des corticoïdes est la plus justifiée [336]. Les études contrôlées montrent, néanmoins, le bénéfice sous traitement à court terme mais aussi dans certains travaux à long terme même si dans ce dernier cas, il est moins évident [331].

La corticothérapie permet la régression des lésions granulomateuses en bloquant la production d'IL2, d'interféron γ et de TNF α notamment [338]. La Prednisone permet le plus souvent d'obtenir une réponse en 4 à 12 semaines mais le pourcentage de réponse dépend de la posologie : maximum à 1 mg/kg par jour et de moins en moins important jusqu'à 10 mg/j. A 0,5mg/kg par jour, une réponse est néanmoins attendue dans la plupart des cas [301]. La dose choisie dépendra de l'enjeu : pour une atteinte sévère, il est urgent d'obtenir un effet avec un maximum de probabilité d'où les doses de 1 mg/kg par jour préconisées pour certaines atteintes ophtalmologique, cardiaque, neurologique, rénale ou laryngée [339]. A contrario, une dose de 0,3 à 0,5mg/kg par jour est souvent suffisante lorsque la prévention des risques iatrogènes devient particulièrement importante [340]. L'utilisation de méthylprednisolone en bolus intraveineux peut être proposée dans quelques situations particulièrement sévères et urgentes mettant en péril une fonction vitale ou sensorielle (par exemple une névrite optique ou une atteinte laryngée mal tolérée), voire en cas d'impasse thérapeutique [339]. Une fois obtenue une réponse la plus complète possible, le traitement est diminué toutes les six à 12 semaines, soit jusqu'à l'arrêt du

traitement, soit jusqu'à une éventuelle rechute qui nécessitera de revenir à la dernière posologie efficace. Le traitement peut être arrêté à un an si la maladie est contrôlée [345]. La survenue possible de récurrences à l'arrêt du traitement justifie une surveillance à trois, six, 12, 24, 36 mois avant d'affirmer la guérison [345]. Les corticoïdes sont à l'origine de nombreux effets secondaires chez plus de 50% des patients [342]. Les effets étant d'autant plus fréquents que la dose est élevée et la durée de traitement plus prolongée. Pour ces raisons, il est recommandé d'associer un traitement d'épargne cortisonique lorsque la dose seuil de réponse est supérieure à 10 mg/j ou lorsqu'il existe des signes de mauvaise tolérance [334]. Dans ce contexte, la prévention de l'ostéoporose cortisonique repose sur l'utilisation de bisphosphonates, préférable à la supplémentation vitamino-calcique qui fait courir le risque d'induire une hypercalcémie- hypercalciurie ou une lithiase urinaire lors de la décroissance de la corticothérapie [296].

Cinq sur les 10 patients inclus dans notre étude avaient bénéficié d'une corticothérapie systémique dont 1 a bénéficié d'un bolus de méthylprednisolone pour uvéite totale pendant 3 jours à la suite duquel une dose de 1 mg/kg par jour lui était administrée. Les autres patients étaient mis sous traitement d'attaque à raison de 1 mg/kg/jr pendant 8 à 12 semaines, les doses ont ensuite été diminuées tout au long de la période du traitement.

2- Les antipaludéens de synthèse (APS) :

Ils sont surtout utilisés en cas d'atteinte cutanée extensive, non accessible à un traitement local [343]. Ces molécules induisent une diminution de la présentation antigénique via la modification du PH intra-lyzosomal [336]. La chloroquine pourrait être plus efficace que l'hydroxychloroquine mais est, cependant, plus souvent responsable de toxicité rétinienne. L'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg/j avec une surveillance ophtalmologique tous les six à 12 mois, est habituellement préféré pour cette raison [344]. Les APS ont, en outre, prouvé leur efficacité sur les troubles du métabolisme calcique et en cas d'atteinte pulmonaire [347]. Mais, cette efficacité est moins constante et plus lente (entre trois et huit mois) à se manifester qu'avec les corticoïdes [345]. Les APS peuvent être proposés en première intention ou en alternative aux corticoïdes en cas d'échec ou d'intolérance à ceux-ci, ou comme traitement d'épargne aux corticoïdes [346].

La prescription des APS doit obéir à certaines règles : [347]

- Le traitement doit être envisagé sur plusieurs mois,
- Un bilan initial doit impérativement précéder la mise en route du traitement. Il inclura un hémogramme, un bilan hépatique, une créatinémie, un examen ophtalmologique avec les tests ophtalmologiques complémentaires suivants : champ visuel, grille d'Amsler, électrorétinogramme et vision des couleurs.

- Une surveillance par hémogramme est nécessaire tous les 3 mois pendant six mois puis tous les 4 à 6 mois. Le bilan hépatique et la créatinémie seront demandés tous les 4 à 6 mois.
- Une surveillance ophtalmologique semestrielle est également indispensable avec un test aux couleurs et un champ visuel, éventuellement associés à un électrorétinogramme afin d'éviter les complications en particulier de rétinopathie.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement à base d'APS.

3- Les immunosuppresseurs :

3-1- Méthotrexate :

Parmi les immunosuppresseurs, le Méthotrexate à faible dose hebdomadaire est habituellement efficace à la dose de 10 à 15mg /semaine par voie intramusculaire pour une durée de 2 ans. Le mode d'action du Méthotrexate à cette posologie est mal connu [336]. Il passe probablement par l'intermédiaire de la production d'adénosine et une diminution de la sécrétion de TNF α au niveau des lésions granulomateuses [344]. Le Méthotrexate a fait la preuve de son efficacité comme traitement d'épargne cortisonique dans une étude contrôlée [345]. Il est souvent proposé comme alternative aux corticoïdes en cas d'inefficacité, de contre-indication ou d'effets secondaires sévères, ou surtout

comme traitement d'épargne lorsqu'un traitement par Prednisone est nécessaire au long cours à une dose supérieure à 10 mg/j [348].

Les contre-indications (grossesse, projet de grossesse ou de paternité, hépatopathie associée, éthylisme) doivent être respectées et une information claire des patients et une surveillance biologique régulière sont nécessaires. L'adjonction d'acide folique améliore le confort des patients. L'efficacité n'est plus apparente qu'avec les corticoïdes (entre deux et six mois), ce qui peut impliquer d'associer initialement une corticothérapie. En absence d'amélioration franche du traitement à base de Méthotrexate au bout de 6 mois, il faut envisager une autre thérapeutique. Dans notre série, aucun de nos patients n'a reçu un traitement immunosuppresseur à base de Méthotrexate.

3-2- Azathioprine :

L'Azathioprine administrée à la dose de 2mg/kg par jour a également montré son efficacité qui est probablement assez superposable à celle du Méthotrexate. Il faut en respecter les contre-indications (déficit en thiopurine- méthyl-transférase, hépatopathie, allaitement) et mettre en œuvre une surveillance biologique [348].

3-3- Cyclophosphamide :

Le Cyclophosphamide peut s'avérer nécessaire dans certaines situations graves comme les localisations neurologiques ou cardiaques réfractaires aux corticoïdes

et autres immunosuppresseurs en sachant que des effets secondaires particulièrement graves sont possibles (infections opportunistes, risque carcinologique, stérilité).

Le cyclophosphamide en bolus était instauré chez 1 patient de notre étude qui présentait une uvéite totale bilatérale. Le patient a bénéficié de 6 bolus sur une période de 6 mois. L'évolution était favorable.

3-4- Léflunomide :

Le Léflunomide a fait l'objet de peu d'investigations mais pourrait s'avérer intéressant en cas de contre-indication ou d'intolérance au Méthotrexate [337].

3-5- Mycophénolate mofétil :

Le Mycophénolate mofétil a pu donner quelques succès et peut s'avérer intéressant comme relais thérapeutique après obtention d'une rémission avec les traitements classiques mais les données publiées nous paraissent insuffisantes pour en préconiser l'usage en première ligne [349].

3-6- Thalidomide :

Le Thalidomide semble être bénéfique en cas de lupus pernio au prix de complications fréquentes et lourdes dans ce contexte où un traitement prolongé est nécessaire. Le risque majeur est l'effet tératogène tristement célèbre mais

d'autres complications sévères sont possibles (neuropathie périphérique, maladie thrombo-embolique veineuse profonde, etc.) [350, 351].

II. Les biothérapies :

Les traitements biologiques représentent une grande avancée thérapeutique dans la prise en charge de la sarcoïdose réfractaire aux traitements conventionnels. Les inhibiteurs du TNF α sont la classe qui a montré les meilleurs résultats en terme d'efficacité [352–354]. Par ailleurs, de nouvelles modalités de traitement expérimental peuvent constituer des alternatives thérapeutiques de quatrième ligne [352].

1 – Anti– TNF α

1–1– Infliximab (IFX) :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique biologique qui se lie au TNF α , bloquant ainsi son interaction avec le récepteur du TNF [354]. L'infliximab a montré une efficacité significative mais cliniquement très modérée sur l'atteinte pulmonaire dans une étude contrôlée [332]. Le bénéfice était quantitativement modéré mais proportionnel au degré de retentissement fonctionnel préalable [355]. Il a également permis une réponse spectaculaire dans certaines atteintes réfractaires à tous les autres traitements au niveau de l'œil, du cerveau, de la peau (lupus pernio) et du rein [356].

L'effet d'épargne cortisonique semble modéré comme le suggère l'étude rétrospective du groupe sarcoïdose francophone [345]. Les complications à court terme semblent peu fréquentes mais une étude française récente montre que des événements graves peuvent survenir jusqu'à dans 23% des cas, de sorte que l'utilisation de l'infliximab doit être argumentée et débattue avec des médecins très expérimentés dans le domaine de la sarcoïdose [332].

1-2- Etanercept (ETA) :

L'étanercept est un antagoniste des récepteurs du TNF [304]. L'Etanercept serait moins ou non efficace, comme dans les autres granulomatoses. Cela est fortement suggéré par le résultat d'une étude contrôlée concernant l'atteinte oculaire et une étude ouverte concernant l'atteinte pulmonaire [357].

1-3- Adalimumab (ADA)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain [354]. Récemment en 2016, une équipe néerlandaise a montré l'efficacité de l'ADA chez les patients ayant développé une intolérance à l'IFX [358]. Chez 142 patients traités par IFX, 18 ont dû interrompre le traitement à cause de la formation d'anticorps ou d'effets secondaires sévères. Ils ont été switchés vers l'ADA. Après 12 mois de traitement, 7 patients ont présenté une amélioration clinique (39%), 6 patients sont restés stables (33%), et 5 patients ont connu une mauvaise réponse clinique (28%).

Aucun de nos patients n'a reçu un traitement à base d'Azathioprine, Léflunomide, Thalidomide, ni à base d'anti TNF α .

2- Traitements expérimentaux :

2-1- Rituximab (RTX) :

Le premier cas d'utilisation du RTX dans la sarcoïdose a été publié en 2005 [359]. Il s'agit d'un homme de 37 ans présentant une sarcoïdose ganglionnaire cervicale et mésentérique réfractaire aux CSS à 20 mg/j. Le RTX a été administré selon le protocole de cure du lymphome avec une bonne tolérance. La réponse était favorable à partir de la huitième semaine avec un recul de 11 mois et diminution des CSS à 10 mg/j.

Dans une étude multicentrique assortie d'une revue systématique de la littérature publiée en 2018 [360], 27 patients atteints de sarcoïdose et ayant reçu du RTX à la dose de 1000 mg étaient analysés. Le traitement était considéré comme efficace chez 22 patients (74% des cas).

2-2- Anti-interleukines 12 et 23

Dans une étude randomisée, des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire chronique et/ou de sarcoïdose cutanée ont reçu soit de l'ustékinumab, soit du golimumab, soit un placebo [361].

Les résultats de cette étude étaient que ni l'ustékinumab ni le golimumab n'ont démontré leur efficacité dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire. Cependant, des tendances à l'amélioration ont été observées avec le golimumab, mais uniquement sur le plan cutané.

III. Les traitements topiques :

Les collyres de corticoïdes sont le traitement de référence en cas d'uvéïte antérieure [362]. Les corticoïdes inhalés n'ont pas d'efficacité sur l'atteinte pulmonaire parenchymateuse mais s'avèrent très efficaces comme traitement symptomatique de la toux chez les patients ne nécessitant pas de traitement général [354]. Les dermocorticoïdes peuvent être prescrits en cas d'atteinte dermatologique localisée. Les tetracyclines topiques pourraient selon certains auteurs s'avérer également utiles pour la sarcoïdose cutanée [336].

Les collyres de corticoïdes étaient prescrits chez 1 patient dans notre série pour uvéïte antérieure unilatérale pendant 1 mois.

IV. Traitement d'organes :

De nombreux autres traitements peuvent être prescrits selon le retentissement viscéral.

- Atteinte respiratoire : oxygénothérapie de longue durée ; traitement médical, chirurgical ou radiologique interventionnel d'une infection

aspergillaire ou de ses complications hémorragiques. Traitement de l'hypertension pulmonaire ou traitement des surinfections.

-Atteinte cardiaque : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, β -bloquants, anti-arythmiques, diurétiques, anticoagulants, entraînement électro-systolique voire défibrillateur implantable.

-Atteinte neurologique et neuro-endocrinienne : antiépileptiques, dérivation ventriculaire, psychotropes, opothérapie substitutive.

-Atteinte rénale : correction d'une hypercalcémie aiguë sévère, traitement d'une lithiase urinaire, dialyse transitoire ou définitive.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement d'organe.

V. Transplantation d'organe :

La transplantation d'un organe peut se discuter malgré le caractère systémique de la maladie devant la défaillance terminale d'un organe après un traitement médical bien conduit s'il n'existe pas de contre-indication. Le cas le plus fréquent est celui d'une transplantation pulmonaire dont l'opportunité devra être soigneusement évaluée et pour laquelle une transplantation bi pulmonaire est habituellement préférable. Une récurrence de la sarcoïdose peut se développer sur le poumon transplanté lors de la surveillance radiologique ou sur une biopsie transbronchique de contrôle, nécessitant un réajustement du traitement mais sans conséquence sévère dans la plupart des cas [363].

D'autres organes ont pu être transplantés comme le cœur ou le rein avec également la possibilité de récurrence sur le greffon [364].

Molécules	Dose habituelle	Principaux effets secondaires	Commentaires
Corticoïdes	Prednisone : de 20 à 40 mg/j initialement, 5-10 mg/j en entretien per os	Prise de poids, diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, infections...	Traitement de référence
APS ^a	Hydroxychloroquine : de 200 à 400mg/j per os	Nausées, toxicité rétinienne	Intérêt en cas d'atteinte cutanée et d'hypercalcémie Traitement d'épargne cortisonique Délai d'action retardé
Méthotrexate	De 10 à 15 mg/semaine per os ou i.m. suivi le lendemain d'acide folique ou folinique	Nausées, neutropénie, hépatotoxicité ^b , pneumopathie d'hypersensibilité	Intérêt en cas de corticorésistance Traitement d'épargne cortisonique Délai d'action retardé
Azathioprine ^c	De 50 à 150 mg/j per os	Nausées, neutropénie, hépatotoxicité	Moins de données qu'avec le méthotrexate Traitement d'épargne
Cyclophosphamide	De 50 à 150 mg/j per os ou de 500 à 1 500 mg/2-4 semaines i.v.	Neutropénie, nausées, cystite hémorragique, carcinogène	Effets secondaires potentiellement graves limitant son utilisation Intérêt en cas d'atteinte encéphalique réfractaire
Pentoxifylline	De 400 à 1 200 mg/j per os	Nausées	Une seule étude disponible
Thalidomide	De 50 à 200 mg/j per os	Téatogénicité, somnolence, polynévrite, maladie thromboembolique veineuse, bradycardie, hypothyroïdie	Intérêt en cas d'atteinte cutanée chronique sévère, de lupus pernio et d'atteinte rhinosinusienne Délai d'action rapide Effets secondaires potentiellement graves
Inhibiteurs du TNF α	Infliximab : 5 mg/kg, semaine 0, semaine 2 puis toutes les 6 à 8 semaines i.v. ^d	Risque infectieux, particulièrement de tuberculose, réaction allergique	Très peu de données sur l'efficacité et la posologie optimale dans la sarcoïdose
	Etanercept : 25 mg deux fois par semaine s.c. ^d	Effets secondaires à long terme ? Carcinogène ?	Réservé aux formes graves après échec de toutes les autres options

Tableau XVII : Posologie et principaux effets secondaires des médicaments utilisés dans le traitement de la sarcoïdose.

VI. Surveillance des patients non traités :

La moitié des patients vont guérir sans complications ni séquelles en l'absence de tout traitement [365]. La guérison est définie par la disparition des signes de la maladie. Dans cette situation, le risque de récurrence est extrêmement faible [342]. La surveillance périodique jusqu'à la guérison avérée est indispensable quelle que soit la présentation clinico-radiologique, y compris en cas de syndrome de Löfgren où 5 à 20% des patients vont avoir une évolution chronique [333]. Il n'existe à ce jour aucun paramètre prédictif garantissant une évolution favorable [301]. Le patient sera surveillé tous les trois à six mois en prenant en compte l'histoire de la maladie. Sont recommandés au minimum : un examen clinique complet et au moins tous les six mois une radiographie de thorax, un ECG et une biologie standard avec au moins une numération formule sanguine, une créatininémie et une calcémie [331].

Dans notre série, l'abstention thérapeutique avec traitement symptomatique était préconisée dans 4 cas où les patients présentaient essentiellement des manifestations générales, des atteintes ganglionnaires, et des atteintes rhumatologiques. Une évolution favorable était notée dans tous les cas.

VII. Indications thérapeutiques :

Plusieurs études contrôlées ont permis de valider certaines indications thérapeutiques dans la sarcoïdose. Un point essentiel avant de décider d'un traitement est de préciser le bénéfice attendu et d'évaluer ensuite si la cible a été atteinte. Sachant l'extrême diversité des situations, certaines indications peuvent être schématisées (figure. 26) [345].

1 – Traitement immédiat par une corticothérapie générale :

Il s'agit des localisations cardiaque, neurologique centrale, rénale, uvéite postérieure bilatérale ou vascularite rétinienne occlusive, névrite optique, localisation pulmonaire sévère, compression ganglionnaire, forme diffuse et progressive mal supportée, hypercalcémie sévère. La dose et le recours éventuel à la Méthylprednisolone à forte dose par voie veineuse se discutent en fonction des enjeux.

2 – Traitement différé par une corticothérapie générale :

Apparition secondaire au cours de la surveillance d'une atteinte décrite en (1) qui peut correspondre à la progression d'une atteinte viscérale connue mais jusque-là bien supportée ou d'une nouvelle atteinte, progression d'une atteinte pulmonaire sur la radiographie ou l'exploration fonctionnelle respiratoire, atteinte ophtalmologique non contrôlée par un traitement local [366,367].

3- Traitement immunosuppresseur :

Indication exceptionnelle d'emblée, le plus souvent en cas de non réponse ou de mauvaise tolérance aux corticoïdes ou bien comme traitement d'épargne cortisonique lorsque la dose seuil quotidienne de Prednisone dépasse 10 mg/j. Dans ce dernier cas, il conviendra d'attendre deux mois avant de réduire les corticoïdes. Le traitement ne sera considéré comme efficace que s'il permet de diminuer significativement la dose seuil de corticoïdes. Sont préférés le Méthotrexate à faible dose ou l'Azathioprine. Le cyclophosphamide est indiqué en cas d'atteinte cardiaque ou neurologique centrale sévère et réfractaire à une corticothérapie à forte dose et à un autre immunosuppresseur [345, 348, 355, 368].

4- Antipaludéen de synthèse (APS) :

Indiquée d'emblée devant une atteinte cutanée extensive. Il faut savoir attendre deux à huit mois pour juger de l'efficacité [347]. Les APS peuvent également être proposés en cas d'atteinte pulmonaire persistante ou lentement évolutive ou comme traitement d'épargne cortisonique pour d'autres localisations en dehors des atteintes sévères. Les APS sont particulièrement appréciables en cas de diabète [369].

5-Thalidomide :

Indication exceptionnelle, éventuellement en cas de lupus pernio [350].

6–Infliximab :

Sarcoïdose sévère et réfractaire à tous les autres traitements sous réserve du respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi [332,355,356].

Stade	Nb de patients	Traitement	Indication	Évolution clinique	Évolution radiologique	Traitement d'entretien	Recul
Stade 0	2	Corticoïde en collyre	Uvéite antérieure	Régression de l'uvéite sans séquelles	Évolution vers stade 1	-	2 ans
		Cyclophosphamide en bolus	Uvéite totale bilatérale	Régression de l'uvéite Baisse de l'acuité visuelle	Pas d'évolution	Corticothérapie 15mg/jr	5 ans puis perdu de vue
Stade 1	4	Corticothérapie systémique en bolus puis relais PO	Uvéite totale Dyspnée stade II	Favorable : -Pas de baisse de l'AV -Tonicité oculaire normale -Évolution de la dyspnée	Pas d'évolution	-	3 ans
		Corticothérapie	Granulomatose hépatique et hépatomégalie	Régression de l'hépatomégalie et la douleur abdominale Normalisation du bilan hépatique Examen ophtalmologique normal	Pas d'évolution	Corticothérapie 20mg /jr depuis un mois	2 ans
		Abstention	Masse orbitaire d'origine lacrymale	Stagnation de la taille de la masse, examen ophtalmologique normal	Pas d'évolution	-	2 ans
		AINS	Polyarthrite	Favorable	Défavorable : Évolution vers stade 2	-	2 ans

			Uvéite antérieure unilatérale				
Stade 2	3	Corticothérapie systémique PO	Parotidite Dyspnée stade I Manifestations systémiques	Régression de la parotidite, la dyspnée et des manifestations systémiques	Favorable : évolution vers stade 0	-	6 ans
		Corticothérapie systémique PO	Dyspnée stade II Rhinite sur masse tissulaire des os propres du nez	Régression de la dyspnée Amélioration de la rhinite sans régression de la masse	Pas d'évolution	Corticoïde 10m/jour	6 ans
		Abstention	Dyspnée stade II	Régression spontanée de la dyspnée Apparition d'une asthénie profonde	Pas d'évolution	Mise sous corticothérapie 1mg/kg/jr puis diminution progressive jusqu'à 10mg/jr	7 ans
Stade 3	1	Abstention	Adénopathies cervicales avec CEG	Pas de régression des ADP. Apparition d'une sinusite crouteuse, dont la biopsie revient normale. Conservation de l'état général.	Régression spontanée de l'atteinte parenchymateuse, sans décroissance des ADP médiastinales	-	6 ans

Tableau XVIII : Évolution des patients sous traitement dans notre étude.

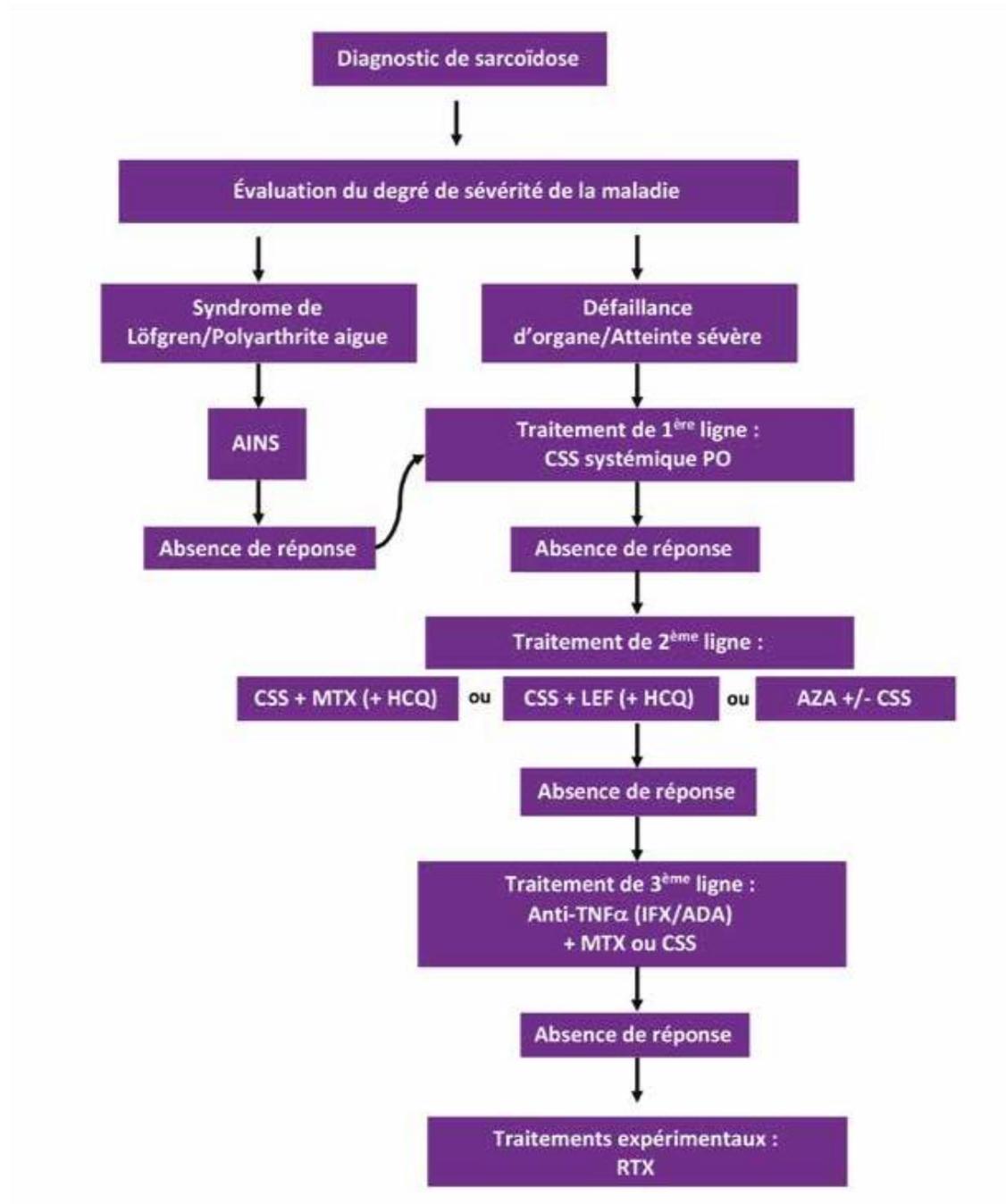


Figure 30 : Proposition de stratégie thérapeutique des patients atteints de sarcoïdose [333].

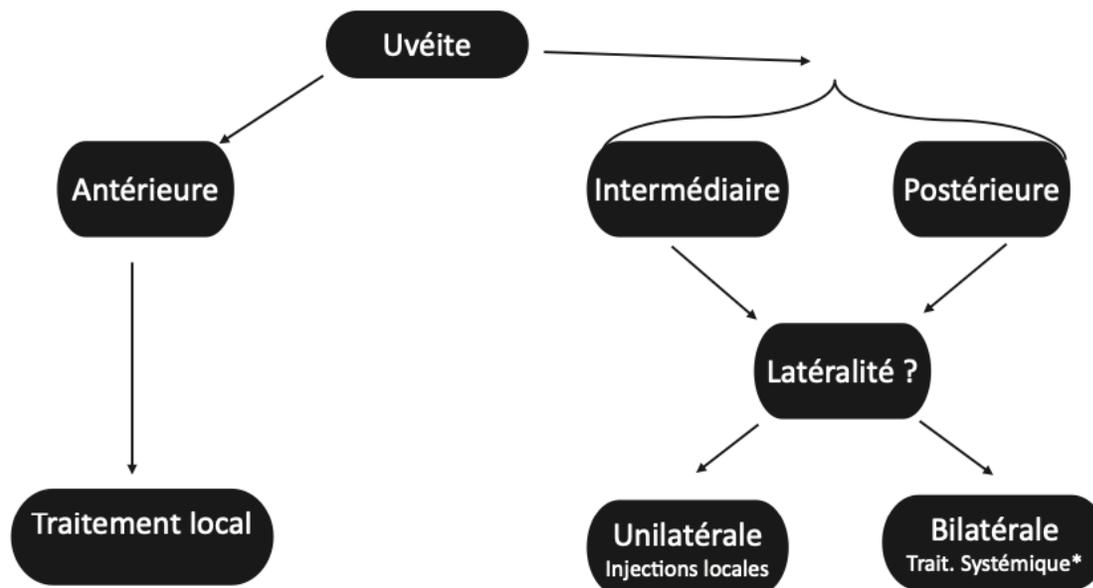


Figure 31 : Principes du traitement des uvéites sarcoïdiques.

MODALITÉS ÉVOLUTIVES ET PRONOSTIQUE :

I. Les phénotypes évolutifs :

L'évolution de la sarcoïdose est extrêmement variable en durée et en sévérité .Le phénotype de la maladie est hétérogène et son profil évolutif est difficile à déterminer [371]. On distingue trois formes évolutives [371]:

- Une forme aiguë résolutive avec ou sans traitement avec résolution spontanée et complète des signes cliniques et radiologiques en quelques semaines ou au maximum dans les 2 ans surtout en cas de syndrome de Löfgren [372].
- Une forme chronique contrôlée par un traitement corticoïde ou immunosuppresseur faible prolongé et adapté. La durée est limitée dans la plupart des autres cas à moins de 60 mois ou parfois l'évolution peut être très prolongée jusqu'à plusieurs décennies chez une minorité des patients [373]. L'évolution chronique est stable ou régressive sous traitement mais sujette à des exacerbations à la baisse ou à l'arrêt de la corticothérapie [374].
- Une forme chronique dite "difficile" avec un contrôle non satisfaisant et / des effets secondaires sévères du traitement.

Prasse et al. [375] distinguent selon la nécessité de recourir ou pas au traitement:

- Une forme aiguë ou il n 'ya pas de nécessité de recours à un traitement
- Une forme subaigüe, ou la durée du traitement est inférieure à 1 an

- Une forme chronique de sarcoïdose où la durée du traitement se prolonge au delà d'un an

L'Association mondiale de la sarcoïdose et autres maladies granulomateuses (WASOG) a créé un groupe de travail chargé de fournir une meilleure définition de l'issue clinique de la sarcoïdose, qui tienne compte de la variabilité des résultats avec et sans traitement [376]. La WASOG a permis de distinguer 9 groupes évolutifs d'après une étude réalisée sur une cohorte de 500 patients ayant été suivis jusqu'à 5 ans après le diagnostic de la maladie. Les résultats de cette étude sont les suivants :

- La moitié des patients pris en charge gardent un traitement après 5 ans d'évolution ; Ils s'agit des formes dites chroniques.
- Le maintien d'un traitement immunosuppresseur à faible dose s'avérait nécessaire pour maintenir la maladie quiescente chez des patients asymptomatiques dans 11.4% des cas et chez des patients symptomatiques dans 23% des cas .
- Des éléments de progression ou des difficultés thérapeutiques ont imposés une escalade thérapeutique dans 9 % des cas.
- Concernant les malades ne requérant pas de traitement dans les 6 mois suivant le diagnostic de sarcoïdose, 10 % ont un risque de traitement prolongé.

Concernant nos malades, l'évolution a été globalement favorable sous corticothérapie. Il s'agit donc principalement de formes spontanément résolutive sous traitement.

II. Complications :

Diverses complications morbides peuvent émailler l'évolution de la sarcoïdose.

1- Complications médiastino- pulmonaires :

- Fibrose pulmonaire :

La complication la plus fréquente est la fibrose pulmonaire, observée dans 5 à 10 % des cas, habituellement après plusieurs années d'évolution de la maladie [377-379]. Elle donne un retentissement plus ou moins sévère avec un syndrome restrictif et/ou obstructif et une baisse de TLCO plus ou moins marquée selon la présentation tomodensitométrique.

- Syndrome obstructif :

Un syndrome obstructif franc avec rapport VEMS/CV inférieur à 70 % se voit dans 5 % des cas. Il est rarement sévère. Il est souvent lié à une fibrose pulmonaire avec distorsion bronchique importante et, dans ce cas, il n'est pas réversible avec le traitement [380]. D'autres mécanismes sont possibles mais rares: atteinte granulomateuse bronchique diffuse, sténoses localisées multifocales de

bronches lobaires ou segmentaires, ou compressions extrinsèques par des adénopathies.

- Hypertension artérielle pulmonaire :

Une hypertension artérielle pulmonaire est rare mais a une signification pronostique péjorative [381]. Elle se voit en cas de fibrose pulmonaire et résulte en partie d'une atteinte vasculaire pulmonaire propre, indépendante de toute hypoxémie. À titre exceptionnel, l'hypertension artérielle pulmonaire est précoce et peut être réversible sous corticostéroïdes [382].

L'hypertension pulmonaire est une complication grave. Elle appartient au groupe 5 de la classification OMS de l'hypertension pulmonaire (c'est-à-dire l'hypertension pulmonaire dont les mécanismes ne sont pas clairs et/ou multifactoriels). L'hypertension pulmonaire doit être recherchée lorsqu'une dyspnée inexplicquée persiste, en particulier lorsque la DLCO est disproportionnellement basse par rapport aux volumes pulmonaires, lorsque le test de marche de six minutes est anormal ou en cas d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire systémique et de dilatation et d'hypertrophie du ventricule droit à l'échocardiographie ou lorsque le diamètre de l'artère pulmonaire par rapport au diamètre de l'aorte est > 1 au scanner, ou probablement mieux, lorsque le diamètre de l'artère pulmonaire au scanner par rapport à la surface corporelle est augmenté.

Le cathétérisme cardiaque droit est le seul moyen de diagnostiquer officiellement l'hypertension pulmonaire et de la classer avec précision en hypertension pulmonaire précapillaire ou post capillaire. Une évaluation spécialisée est nécessaire pour préciser les mécanismes impliqués – hypoxémie, compression des artères pulmonaires par une lymphadénopathie ou une médiastinite fibrosante, implication spécifique des vaisseaux pulmonaires par des lésions de sarcoïdose, thrombo-embolie artérielle pulmonaire ou hypertension pulmonaire post capillaire due à une sarcoïdose cardiaque ou à une autre maladie cardiaque [383].

- Hémoptysie :

Les hémoptysies sont rares. Elles sont dues dans la moitié des cas à la greffe d'un aspergillome dans une cavitation au sein de lésions fibreuses apicales.

2- Complications extra médiastino pulmonaires :

- Cardiaque :

La sarcoïdose cardiaque est la deuxième cause de décès après l'atteinte pulmonaire. Une classe fonctionnelle élevée de la New-York Heart Association, une insuffisance cardiaque gauche, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, une hypertrophie veineuse gauche, un bloc cardiaque complet, une tachycardie ventriculaire soutenue et l'absence d'implant de stimulateur ou de défibrillateur sont des facteurs de mauvais pronostic [384–386].

- Neurologiques centrales :

Épilepsie, troubles psychiatriques, trouble des fonctions cognitives, insuffisance hypothalamohypo-physaire, hydrocéphalie, syndrome médullaire, sont tous des complications neurologiques graves le plus souvent irréversibles, qui peuvent conduire à un handicap sévère et au décès [390].

- Hépatique :

Une fibrose hépatique significative doit être envisagée en présence d'anomalies sévères de la fonction hépatique évaluées sur trois ou quatre tests montrant des résultats trois fois supérieurs à la limite supérieure normale pendant un minimum de 3 mois [387].

- Rénales :

L'insuffisance rénale terminale, souvent asymptomatique, peut survenir à tout moment de l'évolution, justifiant des contrôles réguliers de la fonction rénale.

- Ophtalmologiques :

Une baisse de l'acuité visuelle sévère est décrite chez 6 à 24% des patients atteints de sarcoïdose oculaire. La baisse de l'acuité visuelle est en priorité due à l'œdème maculaire ou à l'existence d'un glaucome. Le pronostic visuel est d'autant plus péjoratif qu'il existe un glaucome, lorsqu'il s'agit d'une uvéite intermédiaire ou

postérieure, et que le délai de prise en charge de l'uvéïte par le spécialiste dépasse 1 an [388].

- Métabolique :

Une hypercalcémie sévère est rare et se voit en cas de sarcoïdose disséminée et évolutive : elle peut être favorisée par une exposition solaire ou la prise de vitamine D.

III. Pronostique :

1- Pronostique de l'atteinte pulmonaire :

La probabilité de résolution spontanée de l'atteinte pulmonaire décroît avec le stade radiographique [384]. Une probabilité de résolution de :

- 60 à 90 % pour le stade I.
- 40 à 70 % pour le stade II.
- 30 % pour le stade III.
- 0 % pour le stade IV.

La question de savoir si l'histoire naturelle se fait d'un stade au suivant n'est pas complètement tranchée. La résolution survient pour 85 % des cas dans les 24 mois suivant le diagnostic et la probabilité de guérison est faible au-delà de ce délai quel que soit le stade. Le stade I se pérennise dans 7 % des cas pendant plus de 2 ans avec l'apparition de calcifications ganglionnaires après 5 ans. La sarcoïdose est une maladie lentement fibrosante si bien qu'il est très rare

d'observer un stade IV avant au moins 3 ans de recul et une fibrose pulmonaire étendue avant, sauf exception, 5 ans.

2- Facteurs pronostiques :

Les principaux facteurs pronostiques de la sarcoïdose sont résumés dans le tableau XIX.

Défavorables	Favorables
<p style="text-align: center;"><u>Majeurs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Début après 40 ans <p style="text-align: center;">Chronicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stades 3/4 radiographiques - Syndrome obstructif - Localisations extra-respiratoires graves* <p style="text-align: center;"><u>Mineurs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Origine Afro-caribéenne - Dissémination progression rapide 	<ul style="list-style-type: none"> - Érythème noueux - Syndrome de Löfgren - Forme aiguë - Stade 1 radiographique isolé ou associé à une uvéite aiguë - HLA-DRB1*03

*atteinte neurologique centrale, atteinte cardiaque, lupus pernio, uvéite chronique, hypercalcémie chronique, néphrocalcinose, atteinte osseuse

Tableau XIX: Critères pronostiques de la sarcoïdose [66].

IV. Mortalité :

Pour la plupart des patients, la sarcoïdose a une évolution clinique bénigne, mais pour un sous-ensemble de patients, il s'agit d'une maladie chronique qui met la vie en danger.

- Une étude du centre épidémiologique français sur les causes médicales de décès a identifié les certificats de décès mentionnant la sarcoïdose comme cause du décès [390]. Le taux de mortalité standardisé sur l'âge était de 3,6 par million et augmentait avec le temps. Les décès liés à la sarcoïdose sont survenus à un âge plus jeune que dans la population générale.
- Une étude américaine a identifié les taux de mortalité normalisés par âge liés à la sarcoïdose pulmonaire en utilisant les données des certificats de décès du National Center for Health Statistics [391]. L'étude a rapporté que le taux de mortalité lié aux pneumopathies interstitielles et à la sarcoïdose pulmonaire est passé de 2,7 décès pour 100.000 en 1980 à 5,5 décès pour 100.000 en 2014.
- Une étude de la Mayo Clinic d'Olmsted County, MN (USA) a rapporté que la mortalité chez les patients atteints de sarcoïdose n'était pas plus élevée que dans la population générale [392] .
- Dans une étude hospitalière réalisée en Pologne, le nombre de comorbidités et le stade de la sarcoïdose prédisaient de manière significative la survie [393].
- Au Maroc, le taux de mortalité par sarcoïdose n'est pas connu, et on a noté aucun cas de décès dans notre série.

Les études de mortalité basées sur les certificats de décès exigent que la sarcoïdose soit mentionnée comme cause de décès pour être incluse dans l'étude, ce qui inclut probablement les cas les plus graves de sarcoïdose. De plus, les changements dans le temps des décès liés à la sarcoïdose peuvent refléter des changements dans les pratiques de remplissage des certificats de décès.

Les autopsies sont pratiquées moins souvent. Par conséquent, les changements dans le temps doivent être interprétés avec prudence.

Par ailleurs, le fardeau de la comorbidité chez les patients atteints de sarcoïdose, doit également être pris en compte.

CONCLUSION

La sarcoïdose est une maladie de système inflammatoire d'étiologie indéterminée qui se caractérise sur le plan histologique par la formation de granulomes épithéloïdes et géantocellulaires rencontrés dans un grand nombre de maladies. L'affection est généralement bénigne et de bon pronostic, néanmoins, certaines localisations peuvent engager le pronostic fonctionnel ou même vital.

Notre étude, réalisée sur les patients pris en charge dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès a permis de conclure à certaines caractéristiques :

- L'âge des malades atteints est de plus en plus avancé.
- La femme est la plus touchée avec un sexe ratio de 4/1.
- Les comorbidités associées à la sarcoïdose extra médiastino-pulmonaire sont surtout endocriniennes et cardiovasculaires.
- La découverte fortuite de la sarcoïdose dans notre contexte marocain est rare. Les manifestations cliniques générales, ophtalmologiques, rhumatologiques, et pulmonaires sont les principales circonstances de découverte de la sarcoïdose.
- L'atteinte extra médiastino-pulmonaire est associée de manière quasi constante à une atteinte pulmonaire patente ou latente.
- Les formes cliniques de sarcoïdose extra médiastino-pulmonaires les plus fréquemment retrouvées sont par ordre de décroissant : les formes

oculaires, articulaires, ganglionnaires, neurologiques, cutanées, hépatiques, parotidiennes, et osseuses .

- Les formes cardiaques, ORL, rénales, urogénitales, nasosinusiennes, musculaires, gastro-intestinales et autres formes ne sont pas retrouvées.
- Le diagnostic de cette affection repose sur un faisceau d'arguments cliniques (caractère systémique de l'affection), radiologiques (imagerie standard et tomodensitométrie), biologiques (données hématologiques, électrophorétiques, du lavage broncho-alvéolaire, du bilan phosphocalcique, dosage ECA), histologiques (surtout biopsies bronchiques, ganglionnaires et des glandes salivaires accessoires), et immunologiques (IDR négative).
- Le diagnostic différentiel reste principalement celui de la tuberculose, mais certains éléments permettent de relever le diagnostic : la négativité des réactions cutanées tuberculiques, la distribution des images à la radiologie, la négativité des examens bactériologiques sur le liquide de lavage, la mise en évidence du granulome épithéloïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse.
- La pierre angulaire du traitement des sarcoïdoses systémiques reste la corticothérapie.
- Le cyclophosphamide s'est avéré efficace dans le traitement des neurosarcoïdoses, des formes digestives (hépatiques, spléniques) et des formes oculaires réfractaires à la corticothérapie.

- Les biothérapies semblent être une alternative thérapeutique intéressante et prometteuse en cas d'échecs des autres thérapeutiques bien qu'onéreuses dans notre contexte marocain. L'Adalimumab et l'Infliximab se sont avérés efficaces dans le traitement des sarcoïdoses systémiques avec forme pulmonaire chronique et dans les cas d'atteintes oculaires sévères. Des études devraient être réalisées dans ce sens pour mieux codifier le traitement.
- Dans l'ensemble, le pronostic était bon et l'évolution favorable, néanmoins nous insistons sur la nécessité d'un registre national de la sarcoïdose pour suivre le profil évolutif de cette affection.
- Les avancées récentes en matière de la physiopathologie de cette maladie nous permettraient-ils d'avoir des implications thérapeutiques en vue d'une prise en charge radicale ?

ANNEXES

ANNEXE N° 1 : Fiche sarcoïdose

Nom:..... **prénom :** **NE:**..... **N dossier:**..... **Age:**..... **Sexe:** F M **Date d'hospitalisation:**.....
Phototype: I II III IV V
Etat civil : célibataire marié(e) divorcé(e) veuf
Niveau d'instruction: analphabète primaire secondaire universitaire
Profession: sans profession cadre d'état agriculteur privé commerçant
Autre :..... **Habitat:** rural urbain **Origine géographique :**.....
Niveau économique: bas moyen élevé

Antécédent personnel

Médicaux: hypertension artérielle diabète cardiopathie tuberculose ophtalmologique
 prise médicamenteuse **Autre :**.....
Chirurgicaux :..... **Gynéco-obstétricaux :**.....

Antécédent familiaux

Médicaux: Hypertension artérielle diabète cardiopathie tuberculose cas similaire
Autre:..... **Chirurgicaux :**.....

Histoire de la maladie

- Diagnostic initial :.....
- Durée d'évolution avant la consultation :
- Mode évolutif : poussée /continu
- Traitement antérieure :.....
- Durée :.....
- Evolution sous traitement.....

L'examen clinique

L'examen de la peau :

Lésion élémentaire :

nodule cutané nodule sous cutané nouure papule macule ulcération érythrodermie
 plaque aspect lupoïde

Autre:.....

Topographie :.....

Taille des lésions :.....

Couleur des lésions :.....

L'examen de la muqueuse :

Topographie: buccal conjonctival génital nasal

Lésion élémentaire: nodules ulcération syndrome sec oculaire syndrome sec buccal
 infiltration hyperhémie parotidomegalie rhinite obstruction nasale

L'examen des phanères :

Alopécie cicatricielle Onycholyse Pachyonychie

Autre :.....

Forme clinique retenue :.....

Reste de l'examen clinique**L'examen pulmonaire**

douleur thoracique toux dyspnée râles matité

Autre :.....

L'examen cardiaque

angor syncope souffle signe Insuffisance cardiaque gauche signe Insuffisance cardiaque droite

Autre :.....

ECG :.....

L'examen ophtalmologique

diminution de l'acuité visuelle rougeur oculaire trouble vision

trouble de la motilité oculaire conjonctivite exophtalmie

Autre :.....

L'examen articulaire

Arthralgie mécanique

Nombre d'articulation:.....Topographie :.....

Arthralgie inflammatoire

Nombre d'articulation:.....Topographie :.....

L'examen neurologique

Céphalée Vertiges Syndrome dépressif trouble moteur trouble sensitif Paralysie des paires crâniennes

Autre :.....

L'examen ganglionnaire

.....

Autre atteinte

.....

Examen complémentaire**Biologie**

NFS: lymphopénie thrombopénie anémie **Type d'anémie :**.....

VS: élevé normal **Taux VS :**.....

Calcémie:normal bas élevé

Calciurie de 24 : normal bas élevé

Protéinurie de 24h :.....

Dosage Enzyme de conversion :.....

Electrophorèse des protéines (sérique /urique) :.....

Histologie**Lieu de biopsie** : peau glandes salivaires

autres.....

 Granulome tuberculoïde derme Granulome tuberculoïde hypoderme Autres lésions histologiques associées :..... Colorations ziehl :..... coloration giemsa :..... Coloration grocott :.....**Bactériologie****IDR** : positive négative **diamètre de la réaction** :..... Bacille de koch crachat :..... Bacille de koch sur prélèvement biopsique :..... Etude mycologique du prélèvement biopsique :..... Recherche corps leishman :.....**Radiologie**Radiologie du thorax: stade I stade II stade III stade IV stade V

Radiologie Mains :.....

Autre Radiologie du :.....

Tomodensitométrie thoracique :.....

Echocoeur :.....

Echo abdominale :.....

Bilan de systématisation

Exploration respiratoire fonctionnelle :.....

FO :.....

Bilan pré thérapeutique

.....

.....

Traitement **Corticothérapie locale** Niveau1 Niveau2 Niveau3 Niveau4

Molécule :.....Dose :.....

 Corticothérapie généraleMolécule :.....Dose: 0,5 mg/kg/jr 1 mg/kg/jr 1,5mg/kg/jr **Anti paludéens de synthèse** : hydroxy chloroquine chloroquine

Dose :.....

 Cycline Molécule :.....Dose :..... **Immunosuppresseurs**: Molécule :.....Dose :.....

RÉSUMÉ

Résumé

Titre de la thèse : La sarcoïdose en médecine interne.

Auteur : Oumansour Soukaina.

Mots clés : sarcoïdose, uvéite granulomateuse, syndrome de Löfgren, adénopathie, corticothérapie, immunosuppresseurs.

La sarcoïdose est une granulomatose systémique fréquente pouvant affecter la quasi-totalité des organes. Les atteintes médiastinales et parenchymateuses pulmonaires sont les plus fréquentes et les mieux connues mais les autres localisations ne sont pas exceptionnelles.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service de médecine interne de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès portant sur des patients suivis pour sarcoïdose sur une période de 7 ans s'étendant de 2013 à 2020.

L'étude a inclu 10 patients, dont 80 % de femmes et 20 % d'hommes, l'âge moyen était de 53 ans avec des extrêmes allant de 42 à 70 ans. Les formes médiastino-pulmonaires ont été retrouvées dans 90% des cas, les formes oculaires dans 70% des cas, les formes articulaires dans 60% des cas , les formes ganglionnaires dans 30% des cas, les atteintes cutanées, hépatiques, osseuses et parotidiennes dans 10% des cas chacune. L'atteinte extra thoracique était quasi- constamment associée à une atteinte pulmonaire. Les examens radiologiques et biologiques étaient contributifs au diagnostic. L'examen histologique a été rentable dans une majorité des cas en objectivant un granulome non caséeux.

L'abstention thérapeutique était préconisée dans 30% des cas. La corticothérapie était instaurée chez 50% des cas, et le recours aux immunosuppresseurs a été nécessaire dans 10% des cas. L'évolution était favorable à long terme chez tous les patients.

Abstract

Title: Sarcoidosis in internal medicine.

Author: Oumansour Soukaina

Key words: sarcoidosis, granulomatous uveitis, Löfgren's syndrome, adenopathy, corticotherapy, immunosuppressants.

Sarcoidosis is a common systemic granulomatosis that can affect almost all organs. Mediastinal and pulmonary parenchymal involvement are the most frequent and best known, but other localizations are not exceptional.

This is a retrospective study conducted in the internal medicine department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes on patients followed for sarcoidosis over a 7-year period from 2013 to 2020.

The study included 10 patients, 80% female and 20% male, the mean age was 53 years with extremes ranging from 42 to 70 years. Mediastino-pulmonary involvement was found in 90% of cases, ocular involvement in 70% of cases, joint involvement in 60% of cases, lymph node involvement in 30% of cases, skin, liver, bone and parotid involvement in 10% of cases each. Extra thoracic involvement was almost always associated with pulmonary involvement. Radiological and biological examinations contributed to the diagnosis. Histological examination was profitable in a majority of cases, showing a non-caseating granuloma.

Therapeutic abstention was recommended in 30% of cases. Corticosteroid therapy was initiated in 50% of cases, and immunosuppressive drugs were required in 10% of cases. The long-term evolution was favorable in all patients.

ملخص

العنوان: الغرناوية في الطب الباطني

من طرف: أمنصور سكيينة

الكلمات الأساسية: الغرناوية، التهاب القزحية الحبيبي، متلازمة لوفجرين، كورتيكوستيروويد، الأدوية المثبطة للمناعة.

الغرناوية هو مرض حبيبي شائع يمكن أن يصيب كل الأعضاء تقريباً. الإصابة الرئوية هي الأكثر شيوعاً والأكثر انتشاراً، لكن التوطنات الأخرى ليست استثنائية.

هذه دراسة بأثر رجعي في قسم الطب الباطني في مستشفى مولاي اسماعيل العسكري في مكناس على مرضى الغرناوية على مدى ٧ سنوات من ٢٠١٣ إلى ٢٠٢٠ .

شملت الدراسة ١٠ مرضى، من بينهم ٨٠% من النساء و ٢٠% من الرجال، بلغ متوسط العمر ٥٣ عاماً، في حين تراوح الحد الأقصى بين ٤٢ إلى ٧٠ عاماً. تم عد ٩٠% من حالات الغرناوية الرئوية، ٧٠% من حالات الغرناوية البصرية، ٦٠% من حالات الغرناوية المفصلية، ٣٠% من حالات الغرناوية للمفاوية. إصابات الجلد والكبد والعظام و النكفية بلغت ١٠% من الحالات لكل إصابة .

الاختبارات البيولوجية والإشعاعية ساهمت في التشخيص. كان الفحص النسيجي موجبا في أغلب الحالات، حيث اظهر وجود ورم حبيبي غير غلاف.

تمت التوصية بالامتناع العلاجي في ٣٠% من الحالات. بدأ العلاج بالكورتيكوستيرويد في ٥٠% من الحالات، وكانت الأدوية المثبطة للمناعة مطلوبة في ١٠% من الحالات. كان التطور طويل الأمد مواتياً لدى جميع

المرضى.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. **Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P, Müller-Quernheim J.**
Sarcoidosis. *The Lancet*. 2014;383(9923):1155–1167.
- [2]. **Hutchinson J.**
Illustrations of Clinical Surgery. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1877;73(146):511–512.
- [3]. **Besnier E.**
Lupus pernio de la face. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1889;10:33–6.
- [4]. **Boeck C.**
Multiple Benign Sarkoid of the Skin. *Norsk Mag Laegevidensk*
1899;14:132–34.
- [5]. **Kreibich K. Über Lupus pernio.**
Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1904;71(1):3–16.
- [6]. **Kuznitzky EB, A.**
Boecksches sarkoid mit beteiligung innerer organe. *MMW Munch Med Wochenschr*. 1915;62:1349–53.
- [7]. **Schaumann J.**
Lymphogranulomatosis benigna in the light of prolonged clinical observations and autopsy findings. *Br J Dermatol*. 1936;48:399–446.
- [8]. **Lofgren S.**
Primary Pulmonary Sarcoidosis. *Acta Med Scand*. 1953;145:424– 55.
- [9]. **Costabel U, Hunninghake G, on behalf of the Sarcoidosis Statement Committee.**
ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 1999;14(4):735.

- [10]. **Arkema E, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J.**
Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1690–1699.
- [11]. **Baughman R, Field S, Costabel U, Crystal R, Culver D, Drent M et al.**
Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(8):1244–1252.
- [12]. **Duchemann B, Annesi–Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P, Brauner M et al.**
Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1602419.
- [13]. **Arkema E, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J.**
Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1690–1699.
- [14]. **Beghè D, Dall’Asta L, Garavelli C, Pastorelli A, Muscarella M, Sacconi G et al.**
Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0176859.
- [15]. **Brito–Zeron P, Sellares J, Bosch X, Hernandez F, Kostov B et al.**
Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34: 380–388.
- [16]. **Henke CE, Henke G, Elveback LR, et al.**
The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 123: 840–845.

[17]. Byg KE, Milman N, Hansen S.

Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry–based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vascular and Diffuse Lung Diseases*. 2003; 20: 46–52.

[18]. Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, et al.

Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *European Respiratory Journal*. 2010; 35: 1088–1097.

[19]. Fehri M, Aouadi S, Zribi H, Gharssali H, Maalej S, Douik El Gharbi L.

Profil évolutif de la sarcoïdose médiastino–pulmonaire chez les patients tunisiens. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2018;35:126.

[20]. Tiress N.

Sarcoïdose en médecine interne. Étude rétrospective à propos de 25 cas. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.; 2011.

[21]. Kouider N, Saifi M, Birem M, Chemmi H, Boughandjioua S, Ali–Guechi S, Boukhris N.

Modes de révélation de la sarcoïdose : à propos de 74 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2017 ;38 :123–124.

[22]. Hillerdal G, Nöu E, Osterman, Schmekel B.

Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15–year european study. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;130:29–32.

[23]. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Malarik MJ, Iannuzzi MC.

Racial difference in sarcoidosis incidence: a 5–year study in a health maintenance organization. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145:234–41.

[24]. James DG.

Epidemiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1992;9:79–87.

[25]. Siltzbach LE, James DG, Nevielle E.

Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847-52.

[26]. Freemer M, King TE.

The ACCESS study. Characterization of sarcoidosis in the United States. *American Journal of respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164:2001-2.

[27]. Edmondstone WM, Wilson AG.

Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *British Journal of Diseases of th Chest*. 1985;79:27-36.

[28]. Honeybourne D.

Ethnic differences in the clinical features of sarcoidosis in south-east London. *British Journal of Diseases of the Chest*. 1980;74:63-9.

[29]. Iway K, Sekiguti M, Hosoda Y, De Remeé RA, Tazelaar HD, Sharma Om P, et al.

Racial difference in cardiac sarcoidosis observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 1994;11:26-31.

[30]. Gideon NM, Mannino DM.

Sarcoidosis mortality in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *American Journal of Medecine*. 1996;100:423-7.

[31]. Robinson DS, Richeldi L, Saltini C.

Granulomatous processes. In: RG Crystal, JB West, editors. *The lung*. 2nd ed. Scientific Foundations. New York: Raven Press. 1997. p. 2395-409.

- [32]. **Agostini C, Facco M, Chilosi M, Semenzato G.**
Alveolar macrophage-T cell interactions during Th-1 type sarcoid inflammation. *Microsc Res Tech.* 2001;53:278-87.
- [33]. **Grunewald J, Eklund A.**
Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:461-4.
- [34]. **Nicod LP, Isler P.**
Alveolar macrophages in sarcoidosis coexpress high levels of CD86 (B7.2), CD40, and CD30L. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;17:91-6.
- [35]. **Kaneko Y, Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, Hagimoto N, Miyazak H.**
Immunohistochemical localization of B7 costimulating molecules and major histocompatibility complex class II antigen in pulmonary sarcoidosis. *Respiration.* 1999;66:343-8.
- [36]. **VanDinther-Janssen A, vanMaarsseveen TC, EckertH, Newman W, Meijer CJ.**
Identical expression of ELAM-1, VCAM-1, and ICAM-1 in sarcoidosis and usual interstitial pneumonitis. *J Pathol.* 1993;170(2):157-64.
- [37]. **Itoh A, Yamaguchi E, Furuya K, Kawakami Y.**
Secretion of GM-CSF by inflammatory cells in the lung of patients with sarcoidosis. *Respirology.* 1998;3:247-51.
- [38]. **Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T, Tschernig T, Vollmer E, Pabst R, et al.**
Alveolar macrophages are the main sources for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2003;21:421-8.
- [39]. **John M, Oltmanns U, Fietze I, Witt C, Jung K.**
Increased production of matrix metalloproteinase-2 in alveolar macrophages and regulation by interleukin-10 in patients with acute pulmonary sarcoidosis. *Exp Lung Res.* 2002;28:55-68.

- [40]. **Petrek M, Kolek V, Szotkowska J, Du Bois RM.**
C-C and C chemokine expression in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2002;20:1206-12.
- [41]. **Oltmanns U, Schmidt B, Hoernig S, Witt C, John M.**
Alveolar macrophages and T cells from sarcoid, but not normal lung, are permissive to Adenovirus infection and allow analysis of NF- κ B-dependent signaling pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25:141-9.
- [42]. **Culver DA, Barna BP, Raychaudhuri B, Bonfield TL, Abraham S, Malur A.**
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity is deficient in alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;30(1):1-5.
- [43]. **Maver A, Medica I, Salobir B, Tercelj-Zorman M, Sabovic M, Petrovic D.**
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma/Pro12Ala polymorphisms and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha/Gly482Ser polymorphism in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008;25(1):29-35.
- [44]. **Thomas PD, Hunninghake GW.**
Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:747-60.
- [45]. **Pacheco Y, Cordier G, Perrin Fayolle M, Revillard JP.**
Flow cytometry analysis of T lymphocytes in sarcoidosis. *Am J Med.* 1982;73:82-8.
- [46]. **Koktysz M, Kieszko R, Dmoszynska A, Milanowski J, Rolinski J.**
Expression of IL-2 receptor in peripheral blood lymphocytes and bronchoalveolar lavage fluid (BAL) in patients with sarcoidosis. *Pol Arch Med Wewn.* 1998;99:9-14.

- [47]. **Prasse A, Georges CC, Biller H, Hamm H, Matthys H, Luttmann W, et al.**
Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4+ and CD8 T cells. *Clin Exp Immunol.* 2000;122:241–8.
- [48]. **Agostini C, Cabrelle A, Calabrese F, Bortoli M, Squizzato E, Carraro S, et al.**
Role for CXCR6 and its ligand CXCL16 in the pathogenesis of T-cell alveolitis in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1290–8.
- [49]. **Taha RA, Minshall EM, Olivenstein R, Ihaku D, Wallaert B, Tsicopoulos A.**
Increased expression of IL-12 receptor mRNA in active pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1119–23.
- [50]. **Agostini C, Facco M, Chilosi M, Semenzato G.**
Alveolar macrophage–T cell interactions during Th-1 type sarcoid inflammation. *Microsc Res Tech.* 2001;53:278–87.
- [51]. **Fukami T, Miyazaki E, Matsumoto T, Tsuda T.**
Elevated expression of IL 18 in the granulomatous lesions of muscular sarcoidosis. *Clin Immunol.* 2001;101: 12–20.
- [52]. **Faguet GP.**
Cellular immunity in sarcoidosis. Evidence for an intrinsic defect of effector cell function. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:89–96.
- [53]. **Nemoz G, Prigent AF, Aloui R, Charpin G, Gormand F, Gallet H, et al.**
Impaired G- proteins and cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in T-lymphocytes from patients with sarcoidosis. *Eur J Clin Invest* 1993;23:18–27.
- [54]. **Moller DR, Konishi K, Kirby M, Balbi B, Crystal RG.**
Bias toward use of a specific Tcell receptor beta-chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *J ClinInvest.* 1988;82(1):118391.

- [55]. **Forman JD, Klein JT, Silver RF, Liu MC, Greenlee BM, Moller DR.**
Selective activation and accumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1994;94:1533-42.
- [56]. **Grunewald J, Janson CH, Eklund A, Ohrn M, Olrup O, Persson U, et al.**
Restricted V alpha 2.3 gene usage by CD4+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3. *Eur J Immunol* 1992;22:1239-135.
- [57]. **Inui N, Matsui T, Suda T, Chida K.**
Antiendothelial cell antibodies in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2008;133:955-60.
- [58]. **Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoua IC, Dorgham K, Trad S, et al.**
The immune paradox of sarcoidosis and regulatory cells. *J Exp Med*. 2006;203:359-70.
- [59]. **Bopp T, Becker C, Klein M, Klein-Hessling S, Palmetshofer A, Serfling E.**
Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression. *J Exp Med*. 2007;204:1303-10.
- [60]. **Elias, J. A., Freundlich, B., Kern, J. A. & Rosenbloom, J.**
Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* . 1990;97 (6):1439-1445.
- [61]. **Zissel, G., Prasse, A. & Muller-Quernheim, J.**
Immunologic response of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 31(13):390-403.
- [62]. **Henry, M. T. et al. Matrix**
Metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J*. 2002;20(7):1220-1227.

[63]. Prasse, A. et al.

A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11) :781-792.

[64]. Rybicki BA, Iannuzzi 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 Dec 1;164(11):2085-91.

[65]. Darlington P, Haugom-Olsen H, von Sivers K, Wahlstrom J, Runold M, Svjatoha V, et al.

T-cell phenotypes in bronchoalveolar lavage fluid, blood and lymph nodes in pulmonary sarcoidosis--indication for an airborne antigen as the triggering factor in sarcoidosis. *Journal of internal medicine.* 2012 Nov;272(5):465- 71.

[66]. Moller DR.

Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Aug 15;4(5):465-8.

[67]. Alavi HA, Moscovic EA.

Immunolocalization of cell-wall-deficient forms of *Mycobacterium tuberculosis* complex in sarcoidosis and in sinus histiocytosis of lymph nodes draining carcinoma. *Histology and histopathology.* 1996 Jul;11(3):683- 94.

[68]. Hance AJ.

The role of mycobacteria in the pathogenesis of sarcoidosis. *Seminars in respiratory infections.* 1998 Sep;13(3):197-205.

- [69]. **Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK.**
Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2007 Sep;30(3):508–16.
- [70]. **Chen ES, Wahlstrom J, Song Z, Willett MH, Wiken M, Yung RC, et al.**
T cell responses to mycobacterial catalase–peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol.* 2008 Dec 15;181(12):8784–96.
- [71]. **Yamada T, Eishi Y, Ikeda S, Ishige I, Suzuki T, Takemura T, et al.**
In situ localization of *Propionibacterium acnes* DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol.* 2002 Dec;198(4):541–7.
- [72]. **Negi M, Takemura T, Guzman J, Uchida K, Furukawa A, Suzuki Y, et al.**
Localization of *propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol.* 2012 Sep;25(9):1284–97.
- [73]. **Homma JY, Abe C, Chosa H, Ueda K, Saegusa J, Nakayama M, et al.**
Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *The Japanese journal of experimental medicine.* 1978 Jun;48(3):251–5.
- [74]. **Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y.**
Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene Series A, Medical microbiology, infectious diseases, virology, parasitology.* 1984 Apr;256(4):541–7.
- [75]. **Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, et al.**
Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005 Mar;22(1):33–42.

- [76]. **Sieminska A, Jassem E, Dziadziuszko R, Wolska-Goszka L, Slominski JM.**
The prevalence of serum IgG antibodies against HTLV viruses type I and II in sarcoidosis patients. *Pneumonol Alergol Pol.* 2002;70:52-7.
- [77]. **Ramos-Casals M, Mana J, Nardi N, Brito-Zeron P, Xaubet A, Sanchez-Tapias JM, et al.**
Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine.* 2005;84:69-80.
- [78]. **Alberti LD, Piattelli A, Artese L, Favia G, Patel S, Saunders N, et al.**
Human Herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet.* 1997;350:1655-61.
- [79]. **Maeda H, Niimi T, Sato S, Kawaguchi H, Sugiura Y, Mori S, et al.**
Human Herpesvirus 8 is not associated with sarcoidosis in Japanese patients. *Chest.* 2000;118:923-7.
- [80]. **Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, et al.**
Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax.* 2008 Oct;63(10):894-6.
- [81]. **Iannuzzi MC, Rybicki BA.**
Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Jan;4(1):108-16.
- [82]. **Fischer A, Grunewald J, Spagnolo P, Nebel A, Schreiber S, Muller-Quernheim J.**
Genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Jun;35(3):296-306.
- [83]. **Martinetti M, Tinelli C, Kolek V, Cuccia M, Salvaneschi L, Pasturenzi L, et al.**
"The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152(2):557-64.

- [84]. Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A, Jones E.
HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax*. 1984 Jan;39(1):19–22.
- [85]. Simon R, Radmacher MD, Dobbin K.
Design of studies using DNA microarrays. *Genet Epidemiol*. 2002 Jun;23(1):21–36.
- [86]. Dobbin K, Simon R.
Sample size determination in microarray experiments for class comparison and prognostic classification. *Biostatistics*. 2005 Jan;6(1):27–38.
- [87]. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al.
Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
- [88]. Grutters JC, Sato H, Welsh KI, du Bois RM.
The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003 Sep;29(3 Suppl):S59– 62.
- [89]. Grunewald J, Eklund A, Olerup O.
Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar 15;169(6):696–702.
- [90]. Grunewald J, Brynedal B, Darlington P, Nisell M, Cederlund K, Hillert J, et al.
Different HLA–DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients. *Respiratory research*. 2010 Feb 26;11:25.
- [91]. Berlin M, Fogdell–Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J.
HLA–DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1601–5.

- [92]. 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 Apr;37(4):357–64.
- [93]. Hofmann S, Franke A, Fischer A, Jacobs G, Nothnagel M, Gaede KI, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet.* 2008 Sep;40(9):1103–6.
- [94]. Kreider M, Christie J, Thompson B, Newman L, Rose C, Barnard J et al. Relationship of Environmental Exposures to the Clinical Phenotype of Sarcoidosis. *Chest.* 2005;128(1):207–215.
- [95]. 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(1): 226–34.
- [96]. Rossman MD, Kreider ME. Lesson learned from ACCESS. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(1):453–6.
- [97]. Michon–Pasturel U, Hachulla E, Bloget F, Labalette P, Hatron P, Devulder B et al. Place de la biopsie de glandes salivaires accessoires dans le syndrome de Löfgren et les autres formes de sarcoïdose. *La Revue de Médecine Interne.* 1996;17(6):452–455.
- [98]. Nendaz M, Perrier A. Etude de validation d'un test diagnostique : un guide de lecture critique. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2004;21(4):26–36.

- [99]. **Chapelon C, Piette J, Uzzan B, Coche E, Herson S, Ziza J et al.**
Rentabilité des prélèvements histologiques au cours de la sarcoïdose: Analyse rétrospective multicentrique de 618 biopsies pratiquées chez 416 malades. *La Revue de Médecine Interne*. 1987;8(2):181–185.
- [100]. **Valeyre D, Bernaudin J, Jeny F, Duchemann B, Freynet O, Planès C et al.**
Pulmonary Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2015;36(4):631–641.
- [101]. **Judson M, Thompson B, Rabin D, Steimel J, Knattereud G, Lackland D et al.**
The Diagnostic Pathway to Sarcoidosis*. *Chest*. 2003;123(2):406–412.
- [102]. **Anantham D, Ong S, Chuah K, Fook–Chong S, Hsu A, Eng P.**
Sarcoidosis in Singapore: Epidemiology, clinical presentation and ethnic differences. *Respirology*. 2007;12(3):355–360.
- [103]. **Chawad W.**
Sarcoïdose extra médiastino pulmonaire à propos de 32 cas et revue de littérature. *Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*; 2018.
- [104]. **Benothmane N.**
Prise en charge de la sarcoïdose médiastino– pulmonaire: Expérience du service de pneumologie de l’hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. *Faculté de médecine et de pharmacie de Marakech*; 2018.
- [105]. **Sharma O.**
Sarcoidosis: clinical management. London: Butterworth, 1984.

[106]. Katz S.

Clinical presentation and natural history of sarcoidosis. In: Fanburg BL, eds. Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung. Annals of Internal Medicine. 1983;99(2):289.

[107]. Petersdorf R, Beeson P.

Fever of obscure origin: report of 100 cases. Medicine. 1961; 40(4) :1–30.

[108]. Mayock R, Bertrand P, Morrison C, et al.

Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with review of nine series selected from the literature. Am J Med. 1963;35(1):67–89.

[109]. Silzbach L, James D, Neville E.

Course and prognosis of sarcoidosis around the world. Am J Med. 1974;57(5):847–852.

[110]. Thomas P, Hunninghake G.

Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis Am Rev Resp Dis 1987;135(13):747–760.

[111]. American Thoracic Society, the European Respiratory Society, and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders.

Statement on sarcoidosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999;160(20):736–755.

[112]. Peuringer R, Schwartz D, Dayton C, et al.

The relationship between alveolar macrophage, TNF, IL-1 and PGE2 release, alveolitis and disease severity in sarcoidosis. Chest. 1993; 103(6):832–838.

[113]. McKinzie B, Bullington W, Mazur J, Judson M.

Efficacy of short-course, low-dose corticosteroid therapy for acute pulmonary sarcoidosis exacerbations. *The american journal of the medical sciences*. 2010;339(3):1-4.

[114]. Kalkanis A, Judson M.

Distinguishing Asthma From Sarcoidosis: An Approach To A Problem That Is Not Always Solvable. *Journal Of Asthma*. 2012;50(5):1-6.

[115]. Shorr A, Torrington K, Hnatiuk O.

Endobronchial biopsy for sarcoidosis. *Chest*. 2001;120(5):109-114.

[116]. Highland K, Retalis P, Coppage L, Schabel S, Judson M.

Is there an anatomic explanation for chest pain in patients with pulmonary sarcoidosis?. *Southern medical journal*. 1997;90(9):911-914.

[117]. Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gay SE.

Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 1997; 18 (20):755-785.

[118]. Sones M, Israel HL.

Course and prognosis of sarcoidosis. *Am J Med*. 1960 ;29(9):84-93.

[119]. Scadding JG.

Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. a review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J*. 1961 ;2 (7) :1165-1172.

[120]. Hashimoto M, Watanabe O, Sato K et al.

The CT findings of pulmonary sarcoidosis. *Tohoku J Exp Med*. 1996 ;179(7): 259-266.

[121]. Polychronopoulos VS, Prakash UB.

Airway involvement in sarcoidosis. Chest. 2009 ;136(1):1371–1380.

[122]. Yamada G, Aketa K, Takahashi H et al.

Endobronchial lesions of sarcoidosis. Intern Med. 2005 ;44(1):909–910.

[123]. Mana J, Salazar A, Manresa F.

Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. Respiration. 1994; 61(6) :219–225.

[124]. Baughman R, Teirstein A, Judson M, Rossman M, Yeager H, Bresnitz E et al.

Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;164(10):1885–1889.

[125]. Lynch JP 3rd, Ma YL, Koss MN et al.

Pulmonary sarcoidosis. Seminar of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007 ;28(21):53–74.

[126]. Lynch JP 3rd.

Computed tomographic scanning in sarcoidosis. Seminar of Respiratory and Critical Care Medicine . 2003; 24(16):393–418.

[127]. Nishimura K, Itoh H, Kitaichi M et al.

CT and pathological correlation of pulmonary sarcoidosis. Semin Ultrasound CT MR. 1995; 16(9): 361–370.

[128]. Brauner MW, Grenier P, Mompont D et al.

Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology*. 1989;172(5): 467-471.

[129]. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti J, Brauner M.

Sarcoidosis with Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Roentgenology*. 2000;174(6):1751-1757.

[130]. Mana J, Teirstein A, Mendelson D, Padilla M, DePalo L.

Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Thorax*. 1995;50(12):1264-1266.

[131]. Smith-Bindman R.

Radiation Dose Associated With Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(22):2078.

[132]. Panselinas E, Judson M.

Acute Pulmonary Exacerbations of Sarcoidosis. *Chest*. 2012;142(4):827-836.

[133]. Winterbauer R, Hutchinson J.

Use of Pulmonary Function Tests in the Management of Sarcoidosis. *Chest*. 1980;78(4):640-647.

[134]. Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, Borsboom GJ, Wesolowski SP, Hyatt RE.

Impaired lung compliance and DL, CO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2010;36(6):1315-22.

[135]. Bergin CJ, Bell DY, Coblenz CL et al.

Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology*. 1989; 171(5):619–624.

[136]. Nardi A, Brillet P, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y et al.

Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *European Respiratory Journal*. 2011;38(6):1368–1373.

[137]. Teirstein A, Siltzbach L, Berger H.

Patterns of sarcoidosis in three population groups in new york city. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976;278(1 Seventh Inter):371–376.

[138]. Judson MA, Boan AD, Lackland DT.

The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *F1000 Prime Reports*. 2012; 29(8):119–127.

[139]. Kalkanis A, Judson M.

Distinguishing Asthma from Sarcoidosis: An Approach to a Problem that is not Always Solvable. *Journal of Asthma*. 2012;50(1):1–6.

[140]. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti J, Brauner M.

Sarcoidosis with Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Roentgenology*. 2000;174(6):1751–1757.

[141]. Polychronopoulos V, Prakash U.

Airway Involvement in Sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(5):1371–1380.

[142]. Sharma OP, Johnson R.

Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest*. 1988;94(2):343-6.

[143]. Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK.

Sarcoidosis: the value of exercise testing. *Chest*. 2001;120(1):93-101.

[144]. Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, Crystal RG.

The alveolitis of pulmonary sarcoidosis. Evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(2):256-65.

[145]. Cadelis G, Cordel N, Coquart N, Etienne N, Macal M.

Incidence de la sarcoïdose en Guadeloup :Etude rétrospective sur 13ans(1997-2009). 2011

[146]. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A et al.

Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest*. 2001 ;120(6):873-880.

[147]. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L et al.

Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010 ;138(7):1078-1085.

[148]. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD.

Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest*. 2003 ;124(6): 922-928.

[149]. Handa T, Nagai S, Miki S et al.

Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006 ;129(6):1246-1252.

[150]. Smith LJ, Lawrence JB, Katzenstein AA.

Vascular sarcoid- osis: a rare cause of pulmonary hypertension. *American Journal of Medical Science*. 1983;285(6): 38-44.

[151]. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ et al.

Increased risk of pulmonary embolism among US decedents with sarcoidosis from 1988 to 2007. *Chest*. 2011 ;140(5):1261-1266.

[152]. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA et al.

Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest*. 2006; 129(5):1599-1604.

[153]. Tsiodras S, Eiger G, Guttentag A et al.

Sarcoidosis presenting as unilateral alveolar consolidation. *American Journal of Medical Science*. 1997;314(1):346-347.

[154]. Sharma SK, Soneja M, Sharma A et al.

Rare manifestations of sarcoidosis in modern era of new diagnostic tools. *Indian Journal of Medical Research*. 2012 ;135(8):621-629.

[155]. Ozseker ZF, Yilmaz A, Bayramgurler B et al.

Cavitary sarcoidosis: analysis of two cases. *Respirology*. 2002 ;7(2):289-291.

[156]. Judson MA, Boan AD, Lackland DT.

The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012;29(8):119-127.

[157]. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al.

Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.* 2001;164(4):1885-1889.

[158]. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA et al.

Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(7):1846-1853.

[159]. Baughman RP, Lower EE, Kaufman AH.

Ocular sarcoidosis. *Seminar of Respiratory Critical Care Medicine.* 2010;31(4):452-462.

[160]. Angi M, De Caro G, Bergamo L, et al.

Low prevalence of uveitis in Italian sarcoidosis patients. *Sarcoidosis.* 1991;8: 181-182.

[161]. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al.

ATS/ERS/ WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/ European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999 ;16(24):149-173.

[162]. Ohara K, Judson MA, Baughman RP.

Clinical aspects of ocular sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2005;10(9):188–209.

[163]. Rothova A.

Ocular involvement in sarcoidosis. *Br Journal of Ophthalmology*. 2000;84(6):110–116.

[164]. Karma A.

Ocular sarcoidosis. *Sem Resp Med*. 1992;13: 425–431.

[165]. Mihailovic–Vucinic V.

Sarkoidoza. Infohome, Belgrad, Yugoslavia, 2000.

[166]. Khan F, Wessley Z, Chazin S, et al.

Conjunctival biopsy in sarcoidosis. *Annals of Ophthalmology*. 1977;9:671–676.

[167]. James D, Angi M.

Ocular sarcoidosis. In: James D, ed. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. New York: Marcel Dekker. 1994:275–284.

[168]. Chumbley L, Kearns T.

Retinopathy of sarcoidosis. *American Journal of Ophthalmology*. 1972;73:123–131.

[169]. Jabs DA, Johns CJ.

Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Americal Journal of Ophthalmology*. 1986 ;102(4):297–301.

[170]. Yanardag H, Pamuk ON.

Lacrimal gland involvement in sarcoidosis. The clinical features of 9 patients. *Swiss Med Wkly.* 2003 ;133(3):388-391.

[171]. Tannen BL, Kolomeyer AM, Turbin RE et al.

Lacrimal gland uptake of (67)Ga-gallium citrate correlates with biopsy results in patients with suspected sarcoidosis. *Ocular Immunologic Inflammation.* 2014; 22(7):15- 22.

[172]. Bradley DA, Baughman RP, Raymond L et al.

Ocular manifestations of sarcoidosis. *Sem Resp Crit Care Med.* 2002; 23(5):543-548.

[173]. Mayers M.

Ocular sarcoidosis. *Intenal Ophthalmology of Clinician.* 1990 ; 30(5):257-263.

[174]. Prabhakaran VC, Saeed P, Esmaeli B et al.

Orbital and adnexal sarcoidosis. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(5):1657-1662.

[175]. Parma ES, Abrams JE, Bhattacharjee MB et al.

A nodular extraocular muscle lesion in a patient with sarcoidosis. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2002;39(1):367-368

[176]. Hammoune N, Janah H.

Le syndrome de Heerfordt. *Pan African Medical Journal.* 2015;22:307.

[177]. Penfold, C. N.

Mikulicz syndrome. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1985;43(11), 900–905.

[178]. Mihailovic–Vucinic, Violeta, and Om P. Sharma.

Atlas of Sarcoidosis: Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Features. Springer Science & Business Media, 2004.

[179]. Eklund A, Rizzato G.

Skin manifestations in sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2005;10(13):150–163.

[180]. Aubart FC, Ouayoun M, Brauner M et al.

Sinonasal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients. *Medicine*. 2006;85(6):365–371.

[181]. Lynch J, Sharma O, Baughman R.

Extrapulmonary saroidosis. *Seminar of Respiratory Infections*. 1998;13: 229–254.

[182]. Sharma O.

Sarcoidosis: Clinical Management. London: Butterworth, 1984.

[183]. Antonovich DD, Callen JP.

Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Archives of Dermatology*. 2005 ;141(3):869–872.

[184]. James DG, Studdy PR.

A Colour Atlas of Respiratory Diseases. London: Wolfe Medical Publications Ltd, London. 1981;183(4)–206.

[185]. Chao SC, Yan JJ, Lee JY.

Cutaneous sarcoidosis among Taiwanese. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2000;99(5):317–323.

[186]. Chebbi D, Ben Salah R, Chabchoub I, Boudaya S, Turki H, Bahloul Z.

Une sarcoïdose systémique révélée par un granulome jugal. *La Revue de Médecine Interne.* 2019;40:A121.

[187]. Grunewald J, Eklund A.

Lofgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *American Journal of Respiratory Critical Care of Medicine.* 2009;179(5):307–312.

[188]. Neville E, Mills R, Jash D.

Sarcoidosis of the upper respiratory tract and its association. *Thorax.* 1976;31:660–664.

[189]. Brantley S, Orzel J, Weiland F, et al.

Parotid gland biopsy and ⁶⁷GA uptake imaging correlation in systemic sarcoidosis. *Chest.* 1987;91:403–407.

[190]. James D, Sharma O.

Parotid gland sarcoidosis. *Sarcoidosis Vascul Diff Lung Dis.* 2000;17:27–32.

[191]. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K.

Myocardial sarcoidosis. *Chest.* 1993;103(5):253–258.

[192]. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH.

Cardiac sarcoid: a clinicopathological study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*.1978;58(6):1204–1211.

[193]. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F et al.

HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*.2014;11(10):1305–1324.

[194]. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y et al.

Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*.1994;11(5): 26–31.

[195]. Kim JS, Judson MA, Donnino R et al.

Cardiac sarcoidosis. *American Heart Journal*.2009;157(11):9–21.

[196]. Chapelon–Abric C, de Zuttere D, Duhaut P et al.

Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004 83(10):315–334.

[197]. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP et al.

Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in The Netherlands. *Chest*.2005;128(5):30–35.

[198]. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ.

Sarcoidosis of the heart. a clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *American Journal of Medicine*.1977;63(23):86–108.

[199]. Winters SL, Cohen M, Greenberg S et al.

Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *Journal of American College of Cardiology*.1991;18(6):937-943.

[200]. Aizer A, Stern EH, Gomes JA et al.

Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *American Journal of Cardiology*.2005;96(6):276- 282.

[201]. Tavora F, Cresswell N, Li L et al.

Comparison of necropsy findings in patients with sarcoidosis dying suddenly from cardiac sarcoidosis versus dying suddenly from other causes. *American Journal of Cardiology*. 104(6):571-577.

[202]. Viles-Gonzalez JF, Pastori L, Fischer A et al.

Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications. *Chest*.2013;143(5):1085-1090.

[203]. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M et al.

Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *American Journal of Cardiology*.2001;88(4):1006-1010.

[204]. Blauwet LA, Cooper LT.

Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Failure Review*.2013; 18(13):733-746.

[205]. Iwai K, Takemura T, Kitaichi M et al.

Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathologica Japonica*.1993;43(8):377-385.

[206]. Desai MY, Fallert MA.

Rapidly progressing congestive heartfailure due to cardiac sarcoidosis involving papillary muscles: a casereport and brief review of the literature. *Cardiology Review*.2003; 11(5):163-168.

[207]. Goyal SB, Aragam JR.

Cardiac sarcoidosis with primary involvement of the tricuspid valve. *Cardiology Review*.2006;14(1):12-13.

[208]. Gasparovic H, Bueno R, Rybicki FJ et al.

Sarcoidosis of the aortic root. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.2004; 128(1):761-762.

[209]. Kinney E, Murthy R, Ascunce G et al.

Pericardial effusions in sarcoidosis. *Chest*.1979;76(2):476-478.

[210]. Wyplosz B, Marijon E, Dougados J et al.

Sarcoidosis: an unusual cause of acute pericarditis. *Acta Cardiologica*.2010;65(1):83-84.

[211]. Lam CS, Tolep KA, Metke MP et al.

Coronary sarcoidosis presenting as acute coronary syndrome. *Clinical Cardiolology*.2009;32(2):68-71.

[212]. Butany J, Bahl NE, Morales K et al.

The intricacies of cardiac sarcoidosis: a case report involving the coronary arteries and a review of the literature. *Cardiovascular Pathology*.2006;15(5):222–227.

[213]. Abrishami B, O'Connel C, Sharma O.

Cardiac sarcoidosis with presentation of large left atrial mass. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*.2004;10(3): 397–400.

[214]. Hiraga H, Hiroe M, Iwai K et al.

Guideline for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis [study report on diffuse pulmonary diseases]. Japanese Ministry of Health and Welfare, Tokyo.1993 ;23–24.

[215]. Sharma OP.

Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest*.1997;112(8):220–228.

[216]. Stern BJ, Krumholz A, Johns C et al.

Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Archives of Neurology*.1985;42(8):909–917.

[217]. Delaney P.

Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. *Annals of Internan Medicine*.1977;87(9):336– 345.

[218]. Lower EE, Broderick JP, Brott TG et al.

Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Archives of Internal Medicine*.1997;157(4): 1864–1868.

[219]. Chen RC, McLeod JG.

Neurological complications of sarcoidosis. *Clinical and Experimental Neurology*.1989; 26(3):99–112.

[220]. Nozaki K, Judson MA.

Neurosarcoidosis: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *La Presse Medicale*.2012;41(17):331–348.

[221]. Joseph FG, Scolding NJ.

Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.2009;80(7):297–304.

[222]. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O et al.

Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. *QJM*.1999; 92(4):103–117.

[223]. Allen RK, Sellars RE, Sandstrom PA.

A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease*.2003;20(7):118–125.

[224]. Colvin IB.

Audiovestibular manifestations of sarcoidosis: a review of the literature. *Laryngoscope*. 2005;116(7):75–82.

[225]. Takahashi T, Fujita N, Takeda K et al.

A case of sarcoid myopathy with external ocular muscle involvement—diagnosis and follow-up study with 99mTc pyrophosphate scintigraphy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2000;40(3):145–148.

[226]. Parma ES, Abrams JE, Bhattacharjee MB et al.

A nodular extraocular muscle lesion in a patient with sarcoidosis. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*.2002;39(1):367–368.

[227]. Biesman BS.

Extraocular muscle sarcoid. *Ophthalmology*.1994;101(1):1–2.

[228]. Patel AS, Kelman SE, Duncan GW et al.

Painless diplopia caused by extraocular muscle sarcoid. *Archives of Ophthalmology*. 1994;112(1):879– 880.

[229]. Gullapalli D, Phillips LH 2nd.

Neurosarcoidosis. *Current Neurology and Neuroscience*.2004;4(6):441–447.

[230]. Lower EE, Weiss KL.

Neurosarcoidosis. *Clinical Chest Medicine*.2008;29(18): 475–492.

[231]. Hoitsma E, Faber CG, Drent M et al.

Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet of Neurology*.2004;3(10):397–407

[232]. Nozaki K, Scott TF, Sohn M et al.

Isolated neurosarcoidosis: case series in sarcoidosis centers. *Neurologist*.2012; 18(5):373–377.

[233]. Galassi G, Gibertoni M, Mancini A et al.

Sarcoidosis of the peripheral nerve: clinical, electrophysiological and histological study of two cases. *European Neurology*.1984;23(6):459–465.

[234]. Nemni R, Galassi G, Cohen M et al.

Symmetric sarcoid polyneuropathy: analysis of a sural nerve biopsy. *Neurology*.1981; 31(5):1217-1223.

[235]. Bakkers M, Merkies IS, Lauria G et al.

Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology*. 2009; 73(6):1142- 1148.

[236]. Hoitsma E, Drent M, Verstraete E et al.

Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fibre neuropathy in sarcoidosis. *Clinical Neurophysiology*.2003;114(7):2326-2333.

[237]. Tavee J, Culver D.

Sarcoidosis and small-fiber neuropathy. *Current Pain and Headache Reports*. 2011;15(5):201-206.

[238]. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG et al.

Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*.2002;359(1):2085-2086.

[239]. Parambil JG, Tavee JO, Zhou L et al.

Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2011;105(4):101-105.

[240]. Westhout FD, Linskey ME.

Obstructive hydrocephalus and progressive psychosis: rare presentations of neurosarcoidosis. *Surgical Neurology*. 2008;69(4):288-292.

[241]. Krumholz A, Stern BJ, Stern EG.

Clinical implications of seizures in neurosarcoidosis. *Archives of Neurology*. 1991;48(2):842–844.

[242]. Murialdo G, Tamagno G.

Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *Journal of Endocrinological Investigations*. 2002;25(12):650–662.

[243]. Mana J, Salazar A.

Neurosarcoidosis: A report of 14 cases. *Sarcoidosis*. 1994;11(1):373.

[244]. Oksanen V. Neurosarcoidosis.

Seminars of Respiratory Medicine. 1992;13(8): 459–467.

[245]. Sauter M, Panitch H, Kristt D.

Myelopathic neurosarcoïdose: diagnostic value of enhanced MRI. *Neurology*. 1991;41(1): 150–151.

[246]. Kayama S, Kikuchi S.

Intramedullary spinal cord sarcoidosis: report of two cases. *Spine*. 1993;18(2):2118–2120.

[247]. Nesbit J, Miller G, Baker H, et al.

Spinal cord sarcoidosis: a new finding at MR imaging and Gd–DTPA enhancement. *Radiology*. 1989;173(4):839–843.

[248]. Zouaou A, Maillard J, Darmont D.

MRI in neurosarcoidosis. *Journal of Neuroradiology*. 1992;19(3):271–274.

[249]. Williams D, Elster A, Kramer S.

Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14(3):704-707.

[250]. Handler M, Johnson L, Dick A.

Neurosarcoidosis with unusual MRI findings. *Neuroradiology*. 1993;35(2):146-148.

[251]. McLean B, Miller D, Thompson E.

Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus and Behcet disease involving the nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995;58(6):548-554.

[252]. Jansen TLTA, Geusens PPMM.

Sarcoidosis: joint, muscles, and bones. *European Respiratory Journal*. 2005;32(9):210-219.

[253]. Doty JD, Mazur JE, Judson MA.

Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127(7):1064-1071.

[254]. Clarencon F, Silbermann-Hoffman O, Lebreton C.

Diffuse spine involvement in sarcoidosis with sternal lytic lesions: two case reports. *Spine*. 2007;32(3):594-597.

[255]. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, ACCESS Research Group.

Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Disease*. 1999;16(11):75-86.

[256]. Rizzato G, Montemurro L.

The locomotor system. In: James DG, ed. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. New York: Marcel Dekker.1994;349–373.

[257]. Johnason D, Yamakido M, Sharma O.

Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. Seminar in Respiratory Medicine. 1992;13(4):415–419.

[258]. Ost D, Yeldandi A, Cugell D.

Acute sarcoid myositis with respiratory muscle involvement. Case report and review of the literature. Chest.1995;107(3):879–882.

[259]. Lynch J, Sharma O, Baughman R.

Extrapulmonary sarcoidosis. Seminars in Respiratory Infections. 1998;13(3):229–254.

[260]. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma O.

Bone sarcoidosis. Current Opinion in Rheumatology.2000;12(9):321–330.

[261]. Sharma O, Vucinic V.

Clinical features and treatment of bone sarcoidosis. CPD Rheumatology. 2001;2(6):40–46.

[262]. Mihailovic–Vucinic V.

Sarkoidoza. Infohome, Belgrad, Yugoslavia, 2000.

[263]. Sartoris D, Resnic D, Resnic C, et al.

Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Semin Roentgenol. 1985;4(10):376–386.

[264]. Cremers JP, Van Kroonenburgh MJ, Mostard RL et al.

Extent of disease activity assessed by 18F-FDG PET/CT in a Dutch sarcoidosis population. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Disease*. 2014;31(8):37-45.

[265]. Rubini G, Cappabianca S, Altini C et al.

Current clinical use of 18FDG-PET/CT in patients with thoracic and systemic sarcoidosis. *Radiology*. 2014;119(10):64-74.

[266]. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE et al.

F-18 FDG PET/ CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clinical Nuclear Medicine*. 2012;37(4):21-25.

[267]. Caobelli F, Gabanelli SV, Brucato A et al.

Unsuspected active sarcoidosis diagnosed by 18F-FDG PET/CT during the search for a primary tumour in a patient with bone lesions. *Nuclear Medicine*. 2013;47(2):205-207.

[268]. Montini KM, Tulchinsky M.

False-positive bone metastases on PET/CT secondary to sarcoidosis in a patient with rectal cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2012;37(3):307-310.

[269]. Awada H, Abi-Karam G, Fayad F.

Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Practice and Research : Clinical Rheumatology*. 2003;17(16):971-987.

[270]. Selroos O.

Sarcoidosis of the spleen. *Acta Medica Scandinava*. 1976;200(3): 337-340.

[271]. Sharma O, Vucinic V, James D.

Splenectomy in Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2002;19: 66–71.

[272]. Warshauer D, Dumbleton S, Molina P, et al.

Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology*. 1994;192(5):93–98.

[273]. Kataria Y, Wincomb M.

Splenomegaly in sarcoidosis. *Archives of Internal Medicine*. 1980; 140(2):35–37.

[274]. Warshauer D, Dumbleton S, Molina P, Hamman S, et al.

Nodular sarcoidosis of the liver and spleen. Analysis of 32 cases. *Radiology*. 1995;4(5):757–762.

[275]. Sharma O.

Sarcoidosis: Clinical Management. Butterworth. 1984.

[276]. Vatti R, Sharma O.

Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Disease*. 1997;14(3): 73–76.

[277]. Sherlock S.

The liver in sarcoidosis. *Seminar of Respiratory Medicine*. 1992; 13(8):450–458.

[278]. Maàmouri N, Guellouz S , Ben Hariz F, Ketari S, Belkahla N, Ouerghi H et al.

Sarcoïdose gastro-intestinale. La Revue de médecine interne 31 (2010) 262-267.

[279]. Hübsch G, Barre P, Solans Th, Merol JCL, Jaussaud R, Labrousse M, et al.

Les localisations naso-sinusiennes de la sarcoïdose. Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale Volume 122, Issue 6, December 2005, Pages 281-286.

[280]. Krespi Y, Kuriloff D, Aner M.

Sarcoidosis of the sinonasal tract: A new staging system. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 112:221-7.

[281]. Stehlé T, Boffa J, Lang P, Desvaux D, Sahali D, Audard V.

Atteintes rénales de la sarcoïdose. La Revue de Médecine Interne. 2013;34(9):538-544.

[282]. Chapelon Abric C.

Localisations extrathoraciques graves de la sarcoïdose. La Revue de Médecine Interne. 2011;32(2):80-85.

[283]. Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al.

Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. Medicine (Baltimore) 2009;88:98-106.

[284]. Heldmann M, Behm W, Reddy MP, Bozeman C, Welman G, Abreo F, et al.

Pseudotumoral renal sarcoid: MRI, PET, and MDCT appearance with pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2005;185:697-9.

- [285]. **[Aouizerate J, Matignon M, Kamar N, Thervet E, Randoux C, Moulin B, et al.**
Renal transplantation in patients with sarcoidosis: a French multicenter study. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2101–8.
- [286]. **Okumus G, Musellim B, Cetinkaya E et al.**
Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis in Turkey. Respiriology. 2011 ;16: 446–450
- [289]. **Simon J, Hubert P, Autran B, Dhote R, Christovorov B, Boissonas A.**
Déficit CD4 et sarcoïdose chez un sujet VIH négatif. Apport de l'étude des phénotypes et des fonctions lymphocytaires. La Revue de Médecine Interne. 1996 ;17(4) :165–169.
- [290]. **Bader–Meunier B, Fabre M, Gauthier F.**
Sarcoïdose avec atteinte hématologique et hypogammaglobulinémie. Archives de Pédiatrie. 1996;3(3):576–579,
- [291]. **Affo c, Pepin M, Grasland A et al.**
Thrombopénie sévère et sarcoïdose. La Revue de Médecine Interne. 2008;29(1) :179–180.
- [292]. **Othmani B.**
Profil de la sarcoïdose dans le service de dermatologie. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca. 1987.
- [293]. **Turiaf J, Menault M, Battesti J.**
Protéines et immunoglobulines sériques dans la sarcoïdose. Revue Française d'Allergologie. 1970 ;10(9) :107–116.

[294]. Carles P.

Localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. Revue des Maladies Respiratoires. 2004;21(1): 122-123.

[295]. Mignot P, Landru I, Mandard J.

Sarcoïdose hypercalcémique et hyperparathyroïdie primaire révélées par une insuffisance rénale. La Revue de Médecine Interne. 1984 ;5(4):239-243.

[296]. Tazi A. , Battesti Jp.

Expression clinique et paraclinique de la sarcoïdose médiastinopulmonaire. La revue du praticien (Paris). 1994, 44 : 2025-2032.

[297]. Baudin B.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. Pathologie Biologie. 2005;53(3):183-188.

[298]. Lyons D, Mitchell E, Mitchell D.

Sarcoidosis: in search of Kveim reactivity in vitro. Biomedicine & Pharmacotherapy. 1991;45(4):187-192.

[299]. Marchand-Adam S, Guillon F, Brauner M, Valeyre D.

Béryllose pulmonaire chronique (2^e partie): Pathogénie, expression clinique, prévention et législation . Revue des Maladies Respiratoires. 2005;22(2) :271-287.

[300]. Chapelon C, Piette J, Uzzan B, Coche E.

Rentabilité des prélèvements histologiques au cours de la sarcoïdose: Analyse rétrospective multicentrique de 618 biopsies pratiquées chez 416 malades. *La Revue de Médecine Interne*. 1987 ;8(2):181–185.

[301]. Tazi A.

Actualités sur la sarcoïdose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2005;61(3): 203–210.

[302]. Uzunhan Y.

Sarcoïdose, les formes graves. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2008 ;25(1) :77–78.

[303]. Costabel U.

CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis?. *European Respiratory Journal*. 1997;10(12):2699–2700.

[304]. Vuyst P, Lebargy F.

Sarcoïdose et granulomatoses. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006 ;23(2) :68–70.

[305]. Marchand–Adam S, Valeyre D

Béryllose Pulmonaire Chronique : un modèle d'interaction entre environnement et prédisposition génétique (1^{re} partie): Minéralogie, toxicologie, épidémiologie et facteurs de risque. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005;22(2):257–269.

[306]. Nunes H.

Aucune cause environnementale ou professionnelle univoque n'est retrouvée dans la sarcoïdose. *Revue des Maladies Respiratoires*.2005;22(2):150–151.

[307]. Hennequin J, Delval O, Moumouh A, Ardilouze P, Cabon E, Tasu P.

Le scanner thoracique de la sarcoïdose de l'adulte. *Journal de Radiologie*. 2004;85(9) :150–159.

[308]. Seve P, Pavic M.

Sarcoïdose : quoi de neuf pour l'interniste en 2010 ? *La Revue de Médecine Interne*. 2011;32(2):71–72.

[309]. Soria P, V Loustaud–Ratti et al.

Mycobactérie au cours de la sarcoïdose : cause ou conséquence ? À propos de trois cas. *La Revue de Médecine Interne*. 1998;19(3) : 477.

[310]. Bernard C, Perard L, Cornut L et al.

Infection par le VIH compliquée d'une sarcoïdose neuroméningée lors d'un syndrome de restauration immunitaire ; à propos d'un cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2009 ;30(4):431.

[311]. Robin D, Abad S, Aleyre D.

Complications infectieuses de la sarcoïdose. *La Presse Médicale*. 2009;38(2):317–323.

[312]. Bras M, Hervier B, Wastiaux H et al.

Sarcoïdose systémique au décours d'un traitement par interféron–alpha pégylé. *La Revue de Médecine Interne*. 2010; 31(4):11–13.

- [313]. **Moudden M, Ziadi T, Al Bouzidi A, Ouarssani A, Hadri L, EL Baaj M.**
Sarcoïdose chez un patient traité par interféron pégylé pour une hépatite chronique C. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2014;70(6):362–365.
- [314]. **Bonfioli A, Orefice F.**
Sarcoidosis. *Seminars in Ophthalmology*. 2005;20(3):177–182.
- [315]. **Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P.**
Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(8):840–849.
- [316]. **Martin J, Kodjikian L, Duquesne A, Le Scanff J, Seve P.**
Blau syndrome. *QJM*. 2010;104(11):997–998.
- [317]. **Handa T, Nagai S, Ito I et al.**
Multiple bone fractures found in a young sarcoidosis patient with long stable disease. *Internan Medicine*. 2005;44:1269–75.
- [318]. **[Karkowski L, Carassou P, Debourdeau P, Crevon L, Pavic M.**
Une ostéolyse des doigts. *Revue de Medecine Interne*. 2008;29:63–4.
- [319]. **Beasley EW, 3rd, Peterman SB, Hertzler GL.**
An unusual form of tibial sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149:754–6.
- [320]. **Ginsberg LE, Williams DW, 3rd, Stanton C.**
MRI of vertebral sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17:158–9.

[321]. Aptel S , Lecocq Teixeira S, Olivier P , Regent D , Gondim Teixeira P, Blum A.

Mieux connaître les manifestations radiologiques des atteintes ostéoarticulaires et musculaires de la sarcoïdose. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2017; 98, 131–145.

[322]. Cohen Aubart F, et al.

Les atteintes neurologiques au cours de la sarcoïdose : diagnostic et traitement. *Revue Med Interne*. 38(6) :393–401.

[323]. Ketari and al.

L'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose : à propos de sept cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31(1) :12–16.

[324]. Corrigan C.

'Clinical Immunology: Principles and Practice (Third Edition)' by Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Anthony J. Frew and Cornelia M. Weyand. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(12):1827–1827.

[325]. Sweiss N, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al.

Rheumatologic Manifestations of Sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. août 2010;31(04):463–73.

[326]. Wells AU, Hirani N, on behalf of the BTS Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society.

Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 1 sept 2008;63(Supplement 5):v1–58.

[327]. Statement on Sarcoidosis.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. août 1999;160(2):736–55.

[328]. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P.

The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Disease. mars 1998;15(1):52–8.

[329]. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al.

British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax. 1 mars 1996;51(3):238–47.

[330]. Amri R, Ben Fredj I, et al.

La sarcoïdose systémique à révélation tardive : particularités cliniques, paracliniques, évolutives et thérapeutiques. La Revue de Médecine Interne. 2009;30(2) :117.

[331]. Edouard S, Astudillo L, Pugnet G et al.

Traitements médicamenteux de la sarcoïdose évaluation chez 156 patients au CHU de Toulouse La Revue de Médecine Interne. 2010;31(3):392– 395.

[332]. Boulard C, Duval A, Dominique S, Courville P, Joly P.

Sarcoïdose réfractaire traitée par infliximab Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2011;138(12) :188–200.

[333]. Douira A.

Sarcoïdose étude rétrospective d'une série de 65 cas Mémoire de fin de spécialité. 2006

[334]. Valeyre D.

Traitement de la sarcoïdose et des granulomatoses sarcoid-like. La Revue de Médecine Interne. 2005;26(1):9-10.

[335]. Grasland A, Pouchot J, Chaumaiziere D, Aitken G, Vinceneux P.

Efficacité d'un traitement par thalidomide au cours d'une sarcoïdose cutanée. La Revue de Médecine Interne. 1998;19(3) :208-209.

[336]. Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B.

Thérapeutique dermatologique. Medicine sciences Flammarion. 2000.

[337]. Chapelon C.

La sarcoïdose et ses actualités. La Revue de Médecine Interne. 2004;25(5):337-339.

[338]. Guilpain P, Andreu M, Cassoux N et al.

Neuropathie optique bilatérale révélatrice d'une sarcoïdose systémique. La Revue de Médecine Interne. 2004;25(10):755-758.

[339]. Chapelon C.

Localisations extrathoraciques graves de la sarcoïdose. La Revue de Médecine Interne. 2011;32(2) :80-85.

[340]. Essid A, Ben Fredj F, et al.

La sarcoïdose systémique: à propos de 34 observations tunisiennes . La Revue de Médecine Interne. 2009;30(2) :117.

[341]. Nunes H, Uzunhan Y, et al.

Sarcoïdose médiastinopulmonaire. La Presse Médicale. 2010;39(1):93-106/

[342]. Nassar A, Hammani L, Lola N, Imani F.

THO–WP–1 Manifestations thoraciques extracardiaques de la sarcoïdose .
Journal de Radiologie. 2007;88(10) :1609.

[343]. El Ouni F, Arifa N, Souei M, Hasni I, Elbahri F, Tlili K.

Neurosarcoïdose révélatrice d'une sarcoïdosesystémique . Journal of
Neuroradiology. 2006;33(4) :274–275.

[344]. Ryborjard M.

Prise en charge des atteintes cutanées sévères de la sarcoïdose. Annales de
Medecine interne. 2001;152 :89–95

[345]. Valeyre D.

Traitement de la sarcoïdose. Revue du Praticien. 1994 ; 44 : 2059–2062.

[346]. Do–Pham G, Verola O, Perrin P, Flageul B.

Granulome silicotique et sarcoïdose. Annales de Dermatologie et de
Vénérologie. 2011;138(12):108–109.

[347]. Hirschi S, Brauner M, Cadranel J, Battesti J, Valeyre D

Étude de 18 cas de sarcoïdose pulmonaire sévère traités par antipaludéens
de synthèse. La Revue de Médecine Interne. 1997;18(5) :454–460.

[348]. Gary A, Modeste B, C. Richard C et al.

Traitement de la sarcoïdose cutanée par le méthotrexate : 4 observations.
Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2005;132(8) :659–662.

[349]. Chaussonot C, Bourg V, Chanalet S, Fornari J, Lebrun C.

Neurosarcoïdose et mycophénolate mofétil . Revue Neurologique.
2007;163(4) : 471–475.

[350]. Grasland A, Pouchot J, Chaumaiziere D, Aitken G, Vinceneux P.

Efficacité d'un traitement par thalidomide au cours d'une sarcoïdose cutanée. *La Revue de Médecine Interne*. 1998;19(3) :208–209.

[351]. Rybojad M.

Traitement de la sarcoïdose cutanée par Thalidomide. Essai multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2004;131(6) :650.

[352]. Drent M, Cremers JP, Jansen TL.

Pulmonology meets rheumatology in sarcoidosis: a review on the therapeutic approach. *Current Opinion in Rheumatology*. mai2014;26(3):276–84.

[353]. Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ.

Nonsteroidal therapy of sarcoidosis: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. sept 2013;19(5):516–23.

[354]. Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE.

Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. juin 2013;41(6):1424–38.

[355]. Sené T, Juillard C, Rybojad M, Cordoliani F, Morel P, Guibal F.

Traitement par infliximab de la sarcoïdose cutanée réfractaire : étude rétrospective monocentrique de 9patients. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31(3) :356– S357.

[356]. Maria A, Cartry O, Soria P, Rhaïem K, Seiberras S, Combe B.

Intérêt de l'infliximab dans la sarcoïdose articulaire destructrice, à propos d'un cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31(3) :418–419.

[357]. Crestani B.

L'etanercept (Enbrel®) n'est pas un traitement efficace de la sarcoïdose. Revue des Maladies Respiratoires. 2004;21:155–156.

[358]. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars ADM, Drent M, van Moorsel CHM, Rijkers GT, et al.

Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. Respiratory Medicine. 2016;115:72–7.

[359]. Gottenberg J-E.

Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Annals of the Rheumatic Diseases. 1 juin 2005;64(6):913–20.

[360]. Lhote R, Nunes H, Sacré K, Launay D, Mahevas M, Haroche J, et al.

Efficacité et tolérance du rituximab dans la sarcoïdose : étude multicentrique de 11 patients et revue de 27 cas de la littérature. La Revue de Médecine Interne. déc 2018;39:A72–3.

[361]. Judson M, Baughman R, Costabel U, Drent M, Gibson K, Raghu G et al.

Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. European Respiratory Journal. 2014;44(5):1296–1307.

[362]. Derkaoui M, Chana N, Amrani Y, Daoudi S, Amazouzi A, Aoudi R.

Étude rétrospective de la sarcoïdose oculaire. À propos de 18 cas . Journal Français d'Ophtalmologie.2009;32(1) :221.

[363]. Ghorbel B, Belfeki N, Ghoul F et al.

L'atteinte médiastinopulmonaire au cours de la sarcoïdose systémique. À propos de 90 cas. La Revue de Médecine Interne. 2011;32(2) :322–323.

- [364]. Sadek B, Sqalli Z, Hamany A, Benamar L, Bayahia R, Ouzeddoun N.
L'insuffisance rénale au cours de la sarcoïdose. *Revue de Pneumologie*. 2011;67(6) :342–346.
- [365]. Valeyre D, Nunes H, Duperron F, Soler P, Kambouchner M, Brauner M.
Sarcoïdose. *EMC – Pneumologie*. 2005;2(3) :147–164.
- [366]. Letonturier M, Aumaitre O et al.
Imagerie des localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. *Feuillets de Radiologie*. 2007;47(3) :147–158.
- [367]. Nunes H.
Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la sarcoïdose. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005; 22(5) :106–111.
- [368]. Belkhou A, Younsi R, Bouchti I, Hassani S.
Rituximab, comme alternative thérapeutique dans la sarcoïdose. *Revue du Rhumatisme*. 2008;75(7) :698–699.
- [369]. Henno P, Nunes H, Letoumelin P, Reach G, Pigne E, Valeyre D.
Le diabète est associé à une présentation clinique et à une évolution sévères de la sarcoïdose: étude cas–contrôle sur 28 cas. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2004;21(1) :80.
- [370]. El Ouali Z, Nassar K, Janani S.
Traitement de la sarcoïdose articulaire: quoi de neuf?. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 2019; 50: 22–9

[371]. Uzunhan Y, et al.

Sarcoïdose pulmonaire : aspects cliniques et modalités thérapeutiques. La Revue Medecine Interne (2016).

[372]. Alaoui FZ ,Talaoui M, Benamour S.

Manifestations ostéo-articulaires de la sarcoïdose. Presse Med 2005; 34: 19-24.

[373]. Edouard S, Astudillo L, Pugnet G et al

Traitements médicamenteux de la sarcoïdose évaluation chez 156patients au CHU de Toulouse. La Revue de Médecine Interne. 2010;31(3) :392.

[374]. [122]. Ryborjard M.

Prise en charge des atteintes cutanées sévères de la sarcoïdose
Ann Med interne 2001 ; 152 : 89-95.

[375]. Prasse A, Katic C, Germann M, Buchwald A, Zissel G, Müller- Quernheim J.

Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2008;177:330-6.

[376]. Baughman RP, Nagai S, Balter M, Costabel U, Drent M, du Bois R, et al.

Defining the clinical outcome status (COS)in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2011;28:56-64

[377]. ATS/ERS/WASOG Committee.

Statement on sarcoidosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999;160:736-55.

[378]. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE.

Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:755–85.

[379]. Viskum K, Vestbo J.

Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993;6:349–53.

[380]. Sharma OP.

Airway obstruction in sarcoidosis. *Chest* 1978; 73:6–7.

[381]. Rizzato G, Pezzano A, Sala G, Merlini R, Ladelli L, Tan–sini G, et al.

Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *European Journal of Respir Dis* 1983;64:121–8.

[382]. Davies J, Nellen M, Goodwin JF.

Reversible pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1982;58: 282–5.

[383]. Boucly A, Cottin V, Nunes H, Jaïs X, Tazi A, Prévôt G, et al.

Management and long– term outcomes of sarcoidosis–associated pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2017;50.

[384]. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al.

Prognostic determinants of long–term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *American Journal of Cardiology*. 2001;88:1006–10.

[385]. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al.

Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015;131:624–32.

[386]. Zhou Y, Lower EE, Li H–P, Costea A, Attari M, Baughman RP.

Cardiac sarcoidosis: the impact of age and implanted devices on survival. *Chest* 2017;151:139–48.

[387]. Cremers J, Drent M, Driessen A, Nieman F, Wijnen P, Baughman R, et al.

Liver– test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:17–24.

[388]. Sève P, Kodjikian L , Jamilloux Y.

Manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose que doit savoir l'interniste ? .*La revue de médecine interne* 2017.

[389]. Collège des enseignants de pneumologie 2017

Item 207 sarcoïdose.

[http://cep.splf.fr/wp-](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_207_SARCOIDOSE- d.pdf)

[content/uploads/2017/04/item_207_SARCOIDOSE- d.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_207_SARCOIDOSE- d.pdf)

[390]. Jamilloux Y, Maucort–Boulch D, Kerever S, Gerfaud–Valentin M, Brousolle C, Eb M et al.

Sarcoidosis–related mortality in France: a multiple–cause–of–death analysis. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1700–1709.

[391]. Dwyer–Lindgren L, Bertozzi–Villa A, Stubbs R, Morozoff C, Shirude S, Naghavi M et al.

Trends and Patterns of Differences in Chronic Respiratory Disease Mortality Among US Counties, 1980–2014. *JAMA*. 2017;318(12):1136.

- [392]. Ungprasert P, Carmona E, Utz J, Ryu J, Crowson C, Matteson E.
Epidemiology of Sarcoidosis 1946–2013. Mayo Clinic Proceedings.
2016;91(2):183–188.
- [393]. Nowiński A, Puścińska E, Goljan A, Peradzynska J, Bednarek M, Korzybski D et al.
The influence of comorbidities on mortality in sarcoidosis: a observational prospective cohort study. The Clinical Respiratory Journal.
2015;11(5):648–656.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0243601+ | +012112+ 8 +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 168/21

سنة 2021

الغرداوية في الطب الباطني (بصدد 10 حالات)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 07/04/2021

من طرف

الآنسة أمنصور سكينه

المزداة في 08/03/1995 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الغرداوية، التهاب القرزية الحبيبي، متلازمة لوفجرين، كونيكيوستيروويد، الأدوية المثبطة للمناعة

اللجنة

السيد مودن عبد الكريمالرئيس والمشرّف

أستاذ فيعلم الطب الباطني

..... السيد الكرطوطي عبد السلام

أستاذ في الصيدلة السريرية

..... السيد الزنبي علي

أستاذ في علم الطب الباطني

..... السيد سيناء محمد

أستاذ في أمراض التشريح

..... السيد الضو هشام

أستاذ في أمراض الدم

الأعضاء