

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2013

Thèse N° 103/13

**SARCOÏDOSE CUTANÉE: PROFIL ÉPIDÉMIO-CLINIQUE ET PRISE  
EN CHARGE EXPÉRIENCE DU SERVICE DE DERMATOLOGIE-  
VÉNÉROLOGIE DU CHU HASSAN  
II DE FÈS (2006-2012)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/07/2013

PAR

Mlle CHAKIRI RADIA

Née le 25/01/1987 à AOUFOUS-ERRACHIDIA

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

**SARCOÏDOSE- PEAU- GRANULOME- ENZYME DE CONVERSION**

**JURY**

Mme.AMARTI RIFFI OUAF AE .....PRESIDENT

Professeur d'Anatomo-pathologie

Mme.MERNISSI FATIMA ZAHRA .....RAPPORTEUR

Professeur de Dermatologie-Venereologie

Mme.AMARA BOUCHRA .....JUGE

Professeur de Pneumo-phtisiologie

M. SALIM GALLOUJ.....Membre Associé

Professeur Assistant de Dermatologie-venereologie

## Abréviations

**F:** féminin

**M:** masculin

**NSE:** niveau socio-économique

**MS:** membre supérieur

**MI:** membre inférieur

**ECA:** enzyme de conversion de l'angiotensine

**GEGC:** granulome épithélio-giganto-cellulaire

**NFS:** numération formule sanguine

**BBS:** Besnier-Boeck-Schauman

**USA:** états unis d'amérique

**ACCESS:** a case control etiologic study of sarcoidosis

**HLA:** human leukocyte antigen

**CMH:** complexe majeur d'histocompatibilité

**TNF- $\alpha$ :** tumor necrosis factor- $\alpha$

**BTNL2:** butyrophilin like2

**SNP:** single-nucléotide-polymorphism

**TCR:** récepteur des cellules T

**Ag:** antigène

**LT:** lymphocyte T

**LT $\alpha$ :** lymphotoxine $\alpha$

**RANTES:** Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted

**IFN- $\alpha$** : interferon- $\alpha$

**MCP-1**: monocyte chemoattractant protein-1

**MIP-1 $\alpha$** : macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$

**TGF- $\beta$** : Transforming growth factor- $\beta$

**CCR2**: C-C chemokine receptor type 2

**OR**: odds ratio

**ATCDS**: antecedents

**SAGA**: sarcoidosis genetic analyse

**DNA**: acide désoxyribonucléique

**PCR**: polymerase chain reaction

**HTLV1**: Human T-lymphotropic virus Type 1

**LBA**: lavage broncho-alvéolaire

**CD**: cluster of differentiation

**VLA**: very late antigen

**ICAM**: intercellular adhesion antigen

**VCAM**: vascular cell adhesion molecule

**GM-CSF**: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

**BCL2**: B-cell leukemia protein-2

**NF $\kappa$ B**: nuclear factor-kappaB

**PPARY**: peroxisome proliferator activated receptor $\gamma$

**Th1**: T-helper

**CCL2**: chemokine ligand2

**CXCR2**: C-X-C chemokine receptor type 2

**NKT:** natural killer T

**FOXP3:** forkhead box p3

**IDR:** intra-dermo-reaction à la tuberculine

**VAS:** voies aériennes supérieures

**ADP:** adénopathie

**EN:** érythème noueux

**CBC:** carcinome basocellulaire

**Mb:** membre

**DC:** diagnostic

**PAS:** acide périodique shift

**VS:** vitesse de sédimentation

**EPP:** électrophorèse des protéines

**IgG:** immunoglobuline G

**CBP:** cirrhose biliaire primitive

**TDM:** tomodensitométrie

**HTAP:** hypertension artérielle pulmonaire

**EFR:** exploration fonctionnelle respiratoire

**TVO:** trouble ventilatoire obstructif

**TLCO:** transfert pulmonaire du monoxyde du carbone

**VEMS:** volume expiratoire maximal seconde

**CV:** capacité vitale

**<sup>67</sup>Ga:** galium 67

**<sup>18</sup>FDG TEP:** Tomographie par émission des positrons au 18 fluoro-déoxyglucose

**ECG:** électrocardiogramme

**IRM:** imagerie par résonance magnétique

**PAL:** phosphatase alcaline

**Y-GT:** gamma-glutamyl transférase

**HMG:** hépatomégalie

**Sd:** syndrome

**PR:** polyarthrite rhumatoïde

**DME:** dose minimale efficace

**APS:** antipaludéens de synthèse

**ARNm:** acide ribonucléique messenger

**CI:** contre indication

**CTC:** corticothérapie

**MMF:** mycophénolate mofétil

**MTX:** méthotrexate

**UVA:** ultra-violet A

---

# Plan

---

<b>INTRODUCTION</b>	-----	11
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	-----	14
<b>But de l'étude :</b>	-----	15
<b>Patients et méthodes :</b>	-----	15
I-Type d'étude :	-----	15
II-patients:	-----	15
III-Méthodes statistiques :	-----	19
<b>RESULTATS</b>	-----	20
I-Données épidémiologiques	-----	21
A-incidence annuelle :	-----	21
B-répartition selon l'âge :	-----	21
C-répartition selon le sexe :	-----	22
D-Niveau socio-économique :	-----	22
E-Origine :	-----	23
F-Antécédents :	-----	23
1-ATCDS personnels :	-----	23
II-les manifestations dermatologiques :	-----	24
A-Les lésions dermatologiques spécifiques :	-----	24
B-Les lésions dermatologiques non spécifiques :	-----	25
C-La distribution des lésions :	-----	25
D-La vitropression :	-----	27
E-Histologie cutanée :	-----	27

III–les manifestations extra–dermatologiques -----	27
A–les manifestations biologiques et immunologiques :-----	27
B–les manifestations pulmonaires : -----	32
C–Les manifestations cardiaques :-----	36
D–Les manifestations oculaires : -----	36
E–Les manifestations ganglionnaires périphériques :-----	37
F–Les manifestations hépato–splénique : -----	37
G–Les manifestations ostéo–articulaires :-----	38
H–Les manifestations rénales :-----	38
IV–diagnostic retenu : -----	39
V–pathologies associées : -----	39
VI–Traitement : -----	42
A–Les dermocorticoïdes : -----	42
B–Les injections intralésionnelles :-----	42
C–La corticothérapie générale : -----	42
D–Les antipaludéens de synthèse : -----	42
E–Méthotrexate : -----	42
F–La photoprotection : -----	43
VII–Evolution et suivi : -----	43
A–durée de suivi : -----	43
B–Résultat de suivi : -----	43
<b>DISCUSSION -----</b>	<b>48</b>

I–Historique :-----	49
II–Caractéristiques épidémiologiques :-----	53
A– L a prévalence et l’incidence :-----	53
B–Ethnicité :-----	55
C–Âge :-----	56
D–Sexe :-----	58
III–Etiopathogénie :-----	60
A–facteurs étiologiques -----	60
1–Génétiques -----	60
2.Environmentaux :-----	67
B– Dynamique de formation des granulomes :-----	69
IV– Les manifestations de la sarcoidose :-----	71
A–Les manifestations dermatologiques-----	71
1–Les manifestations spécifiques -----	71
a)les lésions maculo–papuleuses :-----	71
b)Les lésions sur cicatrices -----	77
c)Les plaques -----	80
d)lupus pernio -----	83
e)Les nodules dermo–hypodermiques ou sarcoïdes de Darier–Roussy: ----	84
f)  Autres formes cutanées atypiques :-----	86
g)  Atteinte muqueuse :-----	96
h)  Atteinte phanérienne :-----	97

2-Les manifestations cutanées non spécifiques : -----	99
a)L'érythème noueux -----	99
b)Autres manifestation non spécifiques de la sarcoidose cutanée : -----	100
3.La vitropression :-----	102
4.La dermoscopie -----	102
5.Histologie cutanée: -----	103
a-caractéristiques de granulome sarcoidien (fig 50, 51, 52): -----	103
b-Diagnostic différentiel histologique de la sarcoidose -----	108
B-Les manifestations extra-dermatologiques-----	117
1-Manifestations biologiques et immunologiques : -----	117
a)Hémogramme et VS : -----	118
2-Manifestations pulmonaires : -----	121
3. Les manifestations cardiaques : -----	131
4.Manifestations oculaires :-----	133
5.Manifestations ganglionnaires périphériques :-----	135
6.Manifestations neurologiques : -----	135
7.Manifestations rénales : -----	136
8.Manifestations hépato-spléniques : -----	136
9.Manifestations ostéo-articulaires : -----	139
10.Manifestations nasosinusiennes : -----	140
IV-Evolution et pronostic :-----	141
V-Sarcoïdose et comorbidités : -----	143

A.sarcoïdose et maladies de système: -----	143
B.sarcoïdose et maladies néoplasiques : -----	143
C.sarcoïdose et maladies hématologiques : -----	144
VI-Traitement de la sarcoïdose : -----	145
A.Buts : -----	145
B.Moyens thérapeutiques : -----	145
1.Les traitements locaux:-----	146
2)Les traitements généraux :-----	150
a. corticothérapie générale : -----	150
C.Stratégie thérapeutique : -----	182
<b>CONCLUSION</b> -----	<b>184</b>
<b>Bibliographie</b> -----	<b>191</b>

---

# INTRODUCTION

---

## Introduction :

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse, d'étiologie inconnue pouvant toucher n'importe quel organe [1].

Les premières descriptions de la sarcoïdose cutanée ont été rapportées à la fin de 19<sup>ème</sup> siècle par Jonathan Hutchinson et Ernest Besnier [2]. Quelques années plus tard Caesar Boeck était le premier à décrire les caractéristiques histologiques de ces lésions cutanées, qui ont été caractérisées par la présence de granulomes non caséux et l'absence de micro-organismes [2,3]. Ainsi pendant des années la sarcoïdose était considérée comme une pathologie qui intéresse la peau seule. Cependant au début de 20<sup>ème</sup> siècle SCHAUMAN a souligné le caractère systémique de la pathologie et au fil des années, il s'est avéré que la maladie de BBS pourrait toucher d'autres organes sans atteinte cutanée [2,4].

En 1950 Sven Löfgren a rapporté la forme aiguë de la BBS [2,5,6] caractérisée par l'association de l'érythème noueux à des adénopathies hilaires bilatérales, ces découvertes ont été confirmées quelques années plus tard par James [2,7].

Il est admis que l'exposition à des Ag extrinsèques chez des individus susceptibles génétiquement entraîne une activation des cellules inflammatoires aboutissant à la formation des granulomes sarcoïdosiens [2]. Les études ont montré que le risque de développer la maladie de BBS augmente avec l'exposition à des agents microbiens [2,3,4] et à des substances environnementales [2,5,8].

En effet, les manifestations dermatologiques de la sarcoïdose sont très polymorphe et d'intérêt majeur dans le diagnostic [1] et on les sépare classiquement en Lésions spécifiques car elles sont formées de granulomes, d'évolution le plus souvent chroniques, et en Lésions non spécifiques, notamment l'érythème noueux d'évolution aiguë. Les lésions cutanées sont présentes dans au moins 20% des cas

de sarcoïdose [9, 10, 11] et sont la manifestation initiale de la pathologie dans presque 1/3 des cas [9,12]. Cependant, puisque la sarcoïdose est une maladie systémique, l'atteinte cutanée survient rarement d'une façon isolée [9]. Il n'y a pas de corrélation stricte entre le type ou l'étendue de l'atteinte cutanée et l'extension ou l'évolution des lésions systémiques [1]. L'atteinte pulmonaire atteint 90 à 95% des cas, ainsi chez les patients avec sarcoïdose cutanée doivent bénéficier d'un bilan à la recherche des autres atteintes extra-cutanées [9].

---

**MATERIELS**

**ET**

**METHODES**

---

## **But de l'étude :**

Le but de notre étude est de :

- analyser le profil épidémioclinique et la prise en charge de la sarcoidose cutanée au sein de service de dermatologie du CHU Hassan II de FES.
- Discuter à la lumière de la littérature les nouvelles données épidémiologiques, physiopathologiques, thérapeutiques concernant cette affection.
- Profiter de cette expérience pour une meilleure gestion des patients atteints de cette pathologie.

## **Patients et méthodes :**

### **I- Type d'étude :**

Nous avons mené une étude rétrospective, mono-centrique, descriptive portant sur les cas de sarcoidose cutanée colligés au service de dermatologie du CHU Hassan II de FES, sur une période de 6 ans allant de Janvier 2006 jusqu'à décembre 2012.

### **II- patients:**

Pour chaque patient nous avons recueilli les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et anatomopathologiques ainsi que les modalités thérapeutiques et évolutives.

## Fiche d'exploitation de la sarcoïdose cutanée

Fiche N° :                      *IP* :                      *N°d'ordre* :

Age :

Sexe :        F                          M   

Origine :

Tel :

Profession :

Niveau socio-économique :

### A) ATCDS:

1) Personnels :

-Médicaux.....

-Chirurgicaux.....

2) Familiaux:.....

### B) Sarcoïdose cutanée :

⊗ **Manifestations cutanées spécifiques** : oui  non

- |                              |                          |                                 |                          |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| -sarcoïdes à gros nodules    | <input type="checkbox"/> | - sarcoïdose psoriasiforme      | <input type="checkbox"/> |
| -sarcoïdes à petits nodules  | <input type="checkbox"/> | -Micropapuleuse lichénoïde      | <input type="checkbox"/> |
| -sarcoïdose en plaques       | <input type="checkbox"/> | -Pseudonécrobiose lipidique     | <input type="checkbox"/> |
| - sarcoïdose sur cicatrice   | <input type="checkbox"/> | - sarcoïdose érosive ou ulcérée | <input type="checkbox"/> |
| -lupus pernio                | <input type="checkbox"/> | - sarcoïdose dyschromique       | <input type="checkbox"/> |
| - sarcoïdes de Dariey-Roussy | <input type="checkbox"/> | -erythrodermie sarcoïdosiq      | <input type="checkbox"/> |
| - sarcoïdose ichtyosiforme   | <input type="checkbox"/> |                                 |                          |

⊗ **manifestations cutanées non spécifiques** :

-Erythème noueux :         -Autres :.....

**\*Distribution des lésions cutanées :**

- face
- cou
- tronc
- membres sup
- membres inf

**\*Atteinte muqueuse et phanérienne :**

- macrocheilite
- dystrophie ungueale
- alopécie atropho-cicatricielle
- Autres :.....

**⊖ Vitropression :**

-Aspect lupoïde :    oui      non  

**Histologie cutanée :**

-Granulome épithélio-giganto-celulaire sans nécrose caséuse  

-Autres : .....

**C)Sarcoidose extra-cutanée**

**1)sarcoidose pulmonaire**

**a)Signes fonctionnels :**

-Toux                                      
-dyspnée d'effort                      
-douleurs thoraciques              

**b)Radio thorax      TDM thoracique**

-normale                                  
- stade I                                     
- stade II                                   
- stade III                                  
-stade IV                                

**c)EFR**

-normale                                   
-syndrome obstructif                  
-syndrome restrictif                

**d) fibroscopie bronchique : oui   non**

-Normale                                   
-Inflammation et épaississement des éperons     
-Nodules blanc jaunâtres               
-Hypervascularisation               

**e) LBA : oui    non**

-rapports CD4/CD8 positif  

**2)sarcoidose ganglionnaire**

a) ADP superficielles : oui                                   non  

b) ADP profondes :    oui                                   non  

**3)sarcoidose oculaire**

**a)signes fonctionnels :**

-larmoiement                              
-rougeur oculaire                       

**b)examen ophtalmologique**

-syndrome sec                           
-uveïte ant                                  
-uveïte post                              

-Autres : .....

#### 4) sarcoidose osteo-articulaire

##### a) signes fonctionnels :

- Arthralgies   
-Osteite cystique de perthes jungling

##### b) signes radiologiques :

- Osteolyse   
-Osteocondensation

#### 5)Atteinte de système nerveux

Paralysie faciale  convulsions  polynévrite

#### 6) Atteinte hépatique et/ou splénique

- Hépatomégalie  -Splénomégalie   
-GOT ↑  -GPT ↑  -PAL ↑  -GGT ↑   
-Echographie abdominale : oui  non   
+Resultats de l'écho : -HMG homogène  -HMG nodulaire   
-nodules hépatiques  -SMG   
-TDM Abdominale : oui  non   
+Resultats de la TDM :.....

#### 7)Atteinte cardiaque

- ECG : troubles de conduction  troubles de repolarisation   
-Echo-cœur : oui  non   
Si oui Resultats : normale  pericardite  endocardite

#### 8)Atteinte Renale

- Fonction renale : normale  insuffisance renale   
-Echographie : normale  lithiase renale  néphrocalcinose

#### 9)Manifestations biologiques

- NFS : anémie  lymphopénie  thrombopénie   
-EPP : normale  hypergammaglobulinémie polyclonale

##### \* Taux de l'enzyme de conversion

- Normal   
-Elevé

##### \*Bilan phosphocalcique

- Hypercalcémie   
-Hypercalciurie   
-hyperphosphatémie   
- Hyperphosphaturie

##### \*VS

- normale   
-accélérée

##### \*IDR à la tuberculine

- positive   
-négative

Diagnostic retenu : -Sarcoidose cutanée  -Sarcoidose systémique

**Traitement :**

- 1) Dermocorticoïdes : oui  non   
si oui préciser classe : très forte  forte  modérée  faible
- 2) Corticothérapie générale: oui  non  si oui préciser la dose.....
- 3) APS : nivaquine  plaquenil  si oui préciser la dose.....
- 4) methotrexate : oui  non  si oui préciser la dose.....
- 5) Photoprotection :

Autres traitements : .....

**Durée de suivi :** .....

**Evolution :**

Evolution	6mois	12mois	18 mois	2 ans
stabilisation				
amélioration				
systematisation				
aggravation				
perdus de vue				

**III- Méthodes statistiques :**

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Les données ont été transférées par la suite puis analysées sur le logiciel Epi-info dans sa septième version.

---

# RESULTATS

---

## I-Données épidémiologiques

### A-incidence annuelle :

Le nombre de cas annuel hospitalisé pour la sarcoïdose cutanée dans notre service a connu une fluctuation avec un pic observé en 2009.

Le nombre moyen annuel était de 2,86 cas/an ce chiffre est difficile à extrapoler dans le sens d'une incidence vu le type de notre étude.

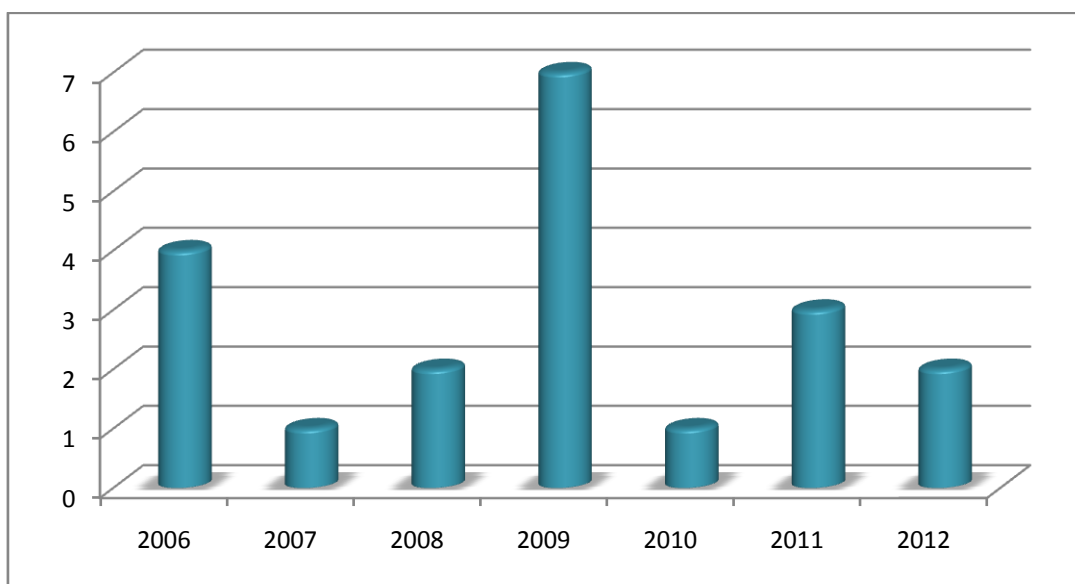


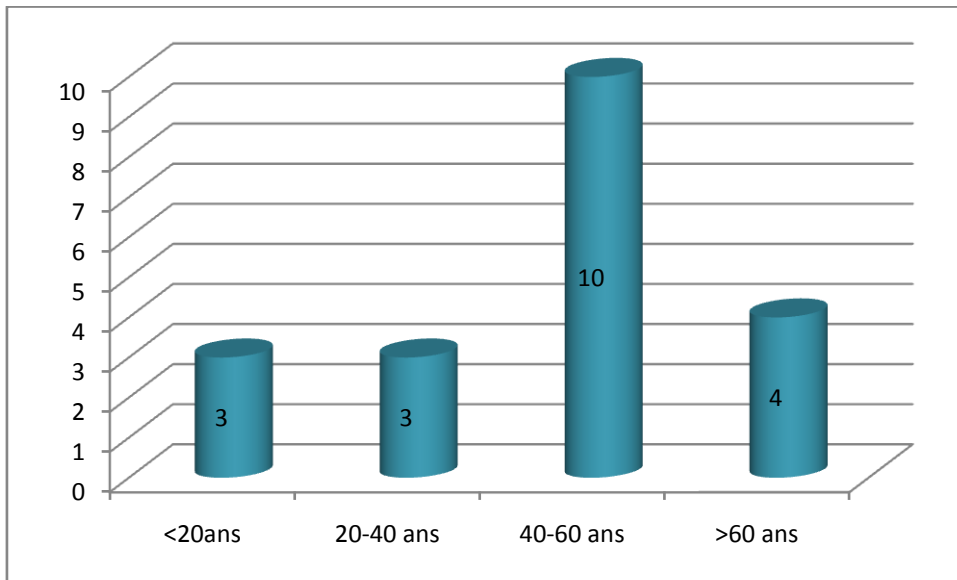
Figure 1 : nombre de cas de sarcoïdose par année

### B-répartition selon l'âge :

Dans notre série l'âge de nos patients était compris entre 12 et 70 ans avec une moyenne de 45,9 ans et un pic a été noté dans la tranche d'âge entre 40 et 60 ans.

Dans notre série 2 enfants ont été atteints âgés respectivement de 12 ans et 15ans.

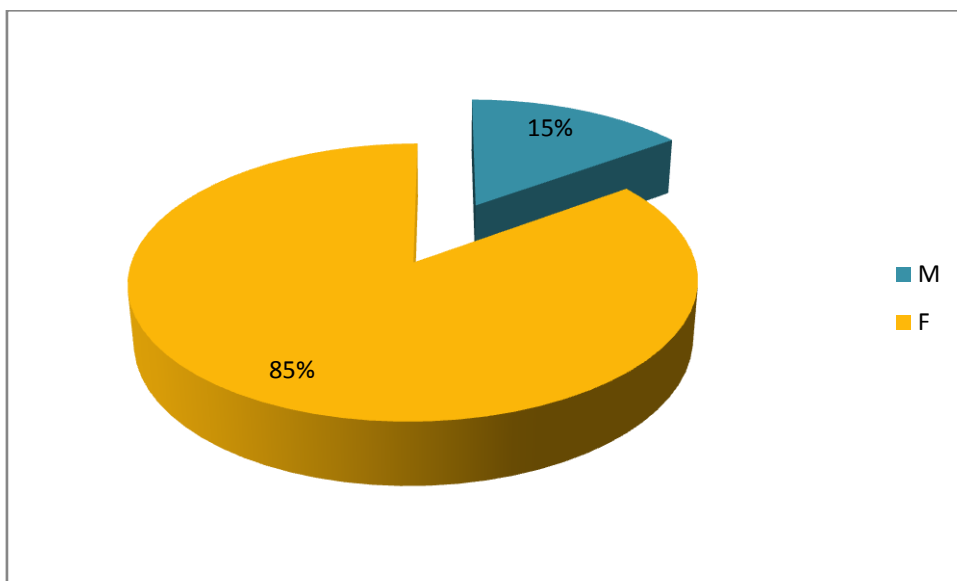
La répartition selon les tranches d'âge est la suivante :



**Figure 2 : répartition selon la tranche d'âge**

### **C-répartition selon le sexe :**

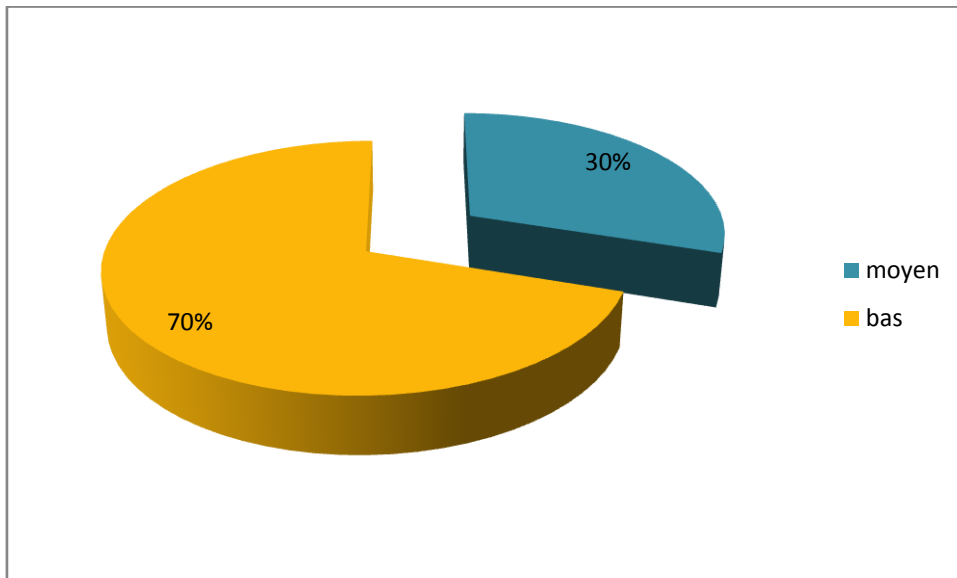
Notre série est caractérisée par une prédominance féminine : 17 femmes (85%) pour 3 hommes (15%), soit un sexe ratio de 5,6.



**Figure 3: répartition des patients selon le sexe**

### **D-Niveau socio-économique :**

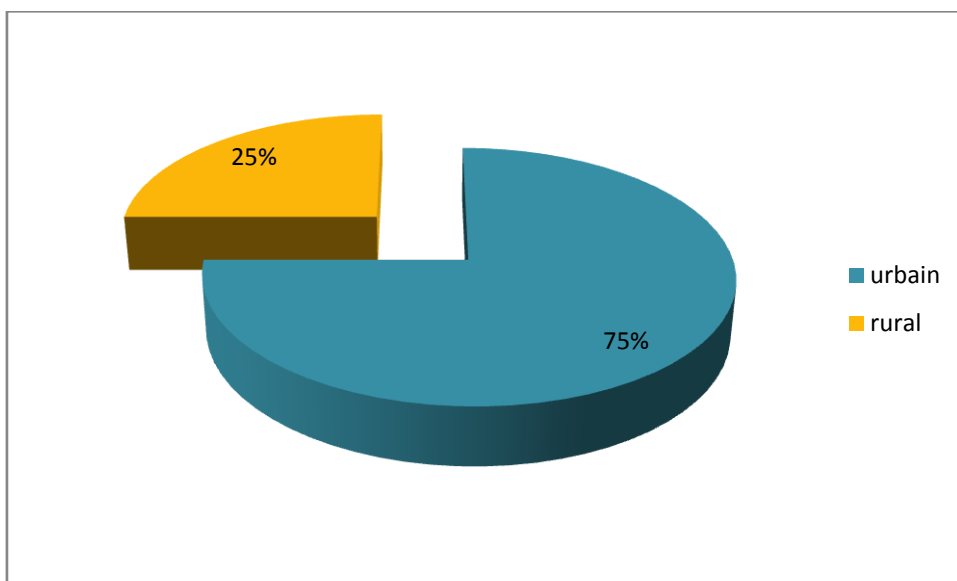
14 de nos patients (70%) étaient de bas niveau socio-économique (NSE) alors que 6 étaient d'un NSE moyen.



**Figure 4:** répartition selon le NSE

**E-Origine :**

15 malades dans notre série étaient des citadins (75%) alors que 5 patients Provenaient du milieu rural (25%).



**Figure 5:** répartition selon l'origine des malades

**F-Antécédents :**

1- ATCDS personnels :

- Maladies de systèmes :

Un patient avait un ATCD personnel de gougerot –sjögren sous corticothérapie

- **Affections granulomateuses :**

Un patient avait un ATCD de tuberculose ganglionnaire traité par anti-bacillaire

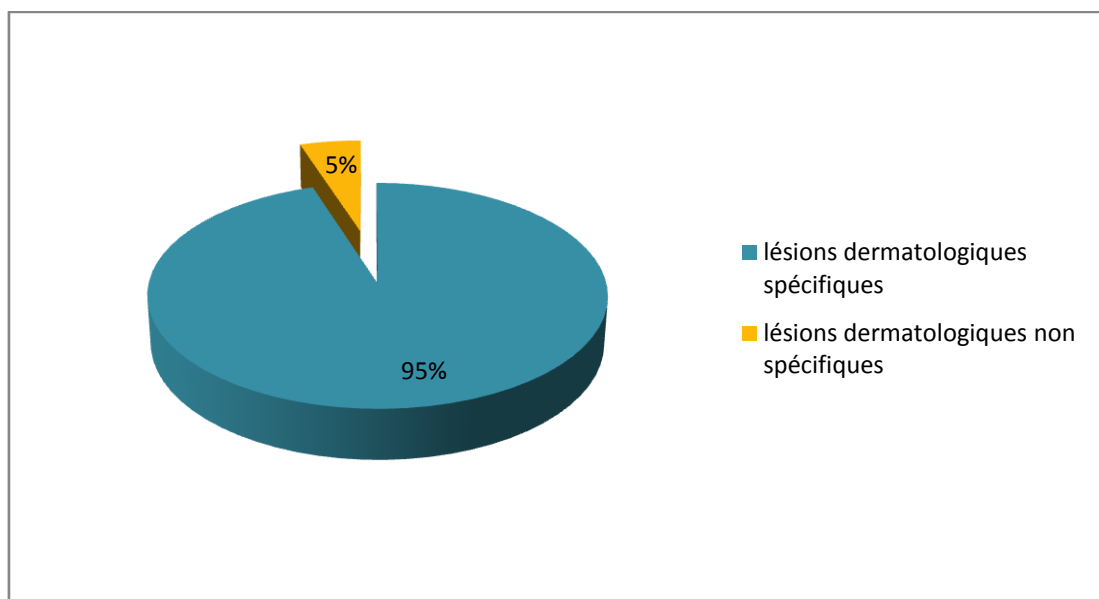
2- **Cas familiaux :**

Un de nos patients avait un ATCD familial de sarcoïdose pulmonaire et un autre avait un ATCD familial de maladie de système.

## **II- les manifestations dermatologiques :**

Les manifestations dermatologiques ont été réparties en lésions spécifiques et lésions non spécifiques.

Sur 20 malades recensés 19 malades étaient atteints de lésions dermatologiques spécifiques (95%) alors que le malade restant était atteint de lésions dermatologiques non spécifiques.

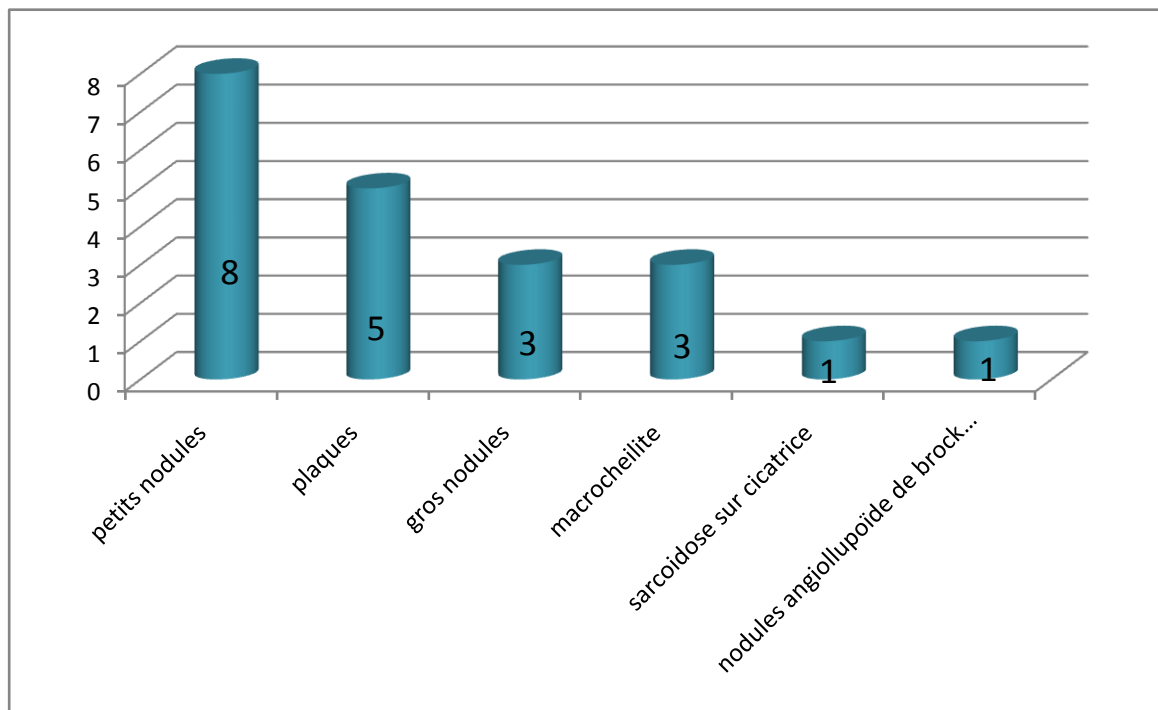


**Figure 6:** répartition des malades selon la spécificité des lésions cutanées

### **A- Les lésions dermatologiques spécifiques :**

Les lésions spécifiques retrouvées dans notre série étaient les sarcoïdes à petits nodules chez 8 cas (40%), les sarcoïdes en plaques chez 5 cas (25%), les

sarcoïdes à gros nodules et la macrocheilite étaient retrouvés dans 3 cas pour chacun (15%), et un seul cas de sarcoïdose sur cicatrice et un seul cas de nodules angioplupoides de brock pautrier (5%).



**Figure 7** : les manifestations dermatologiques spécifiques de la sarcoïdose

## **B- Les lésions dermatologiques non spécifiques :**

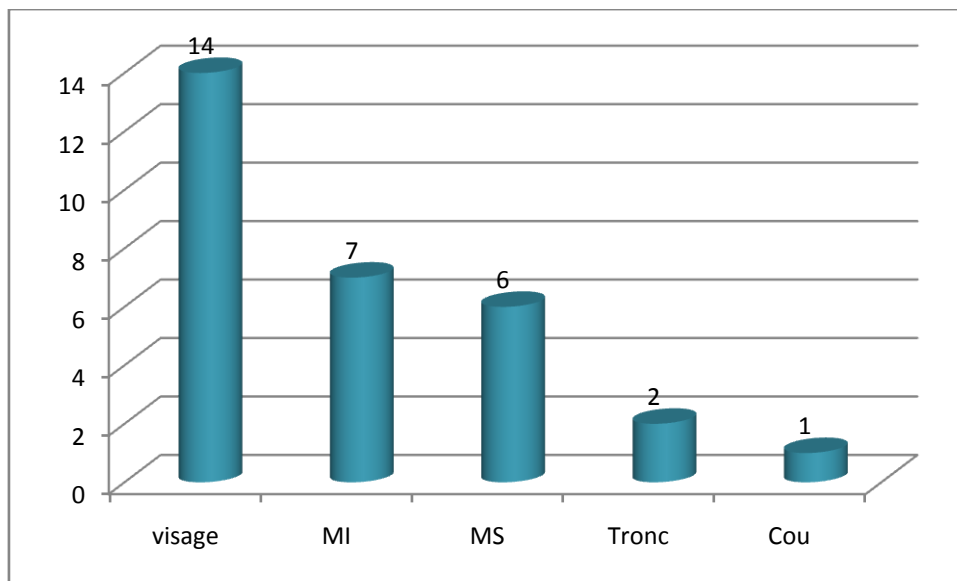
Un seul malade dans notre série était présent avec un érythème noueux (5%)

## **C- La distribution des lésions :**

### **1- L'atteinte cutanée :**

Les lésions cutanées prédominent au niveau de visage chez 14 cas (70%), une atteinte des membres inférieurs (MI) a été notée dans 7 cas (35%), celle des membres supérieurs (MS) a été retrouvée dans 6 cas (30%) et celle du tronc dans 2 cas (10%) et un cas avec une localisation au niveau du cou.

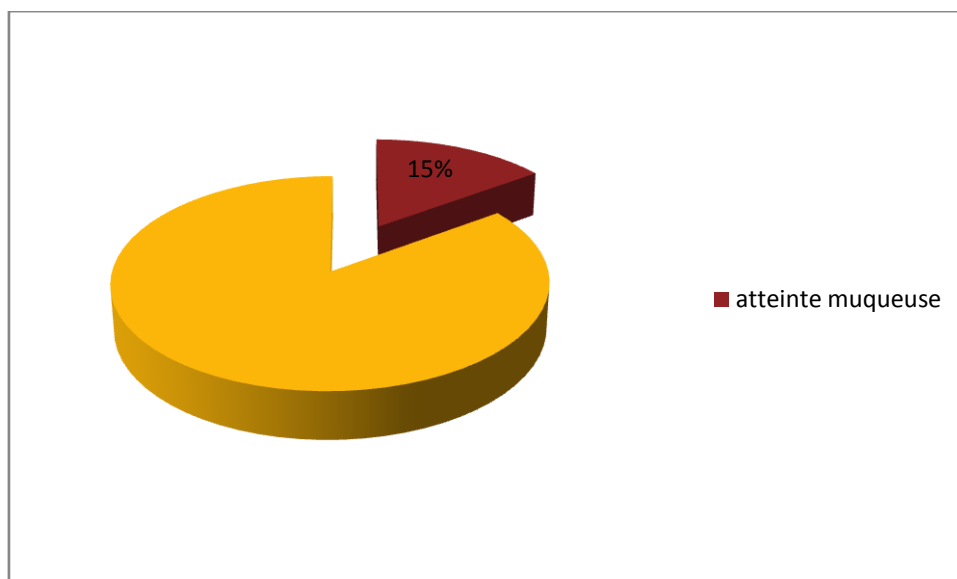
7 de nos patients avaient des lésions au niveau de 2 sites ou plus soit 35% et un cas avait des lésions photodistribuées.



**Figure 8:** Distribution des lésions cutanées

### 2- Atteinte muqueuse :

Surtout la macrochéilite qui a été observée chez 3 de nos patients (15%)



**Figure 9:** répartition de l'atteinte muqueuse chez nos patients

### 3- Atteinte phanérienne :

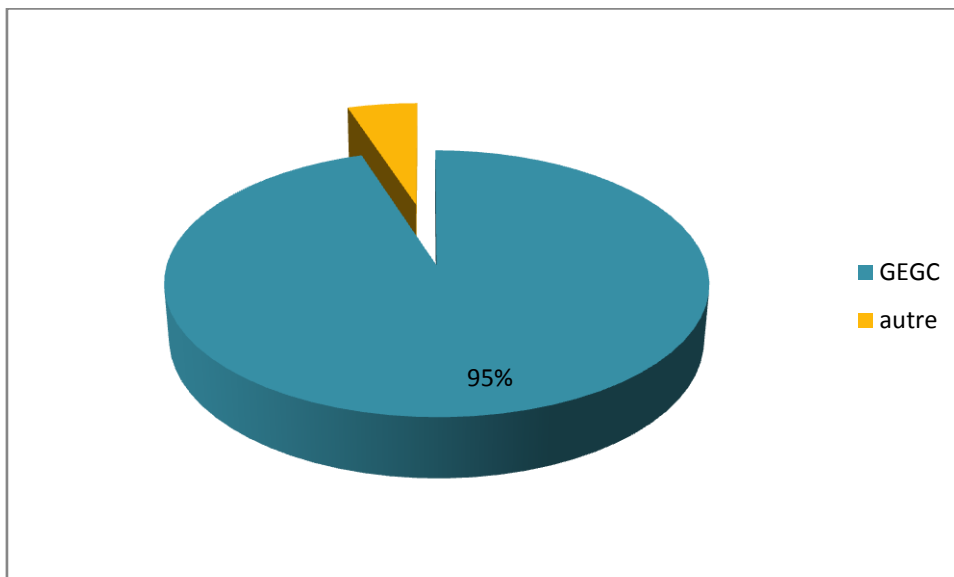
L'atteinte unguéale et de cuir chevelu n'a pas été trouvée dans notre série.

## **D- La vitropression :**

15 de nos patients parmi les 20 ont bénéficié d'une vitropression (75%) et l'aspect lupoïde a été retrouvé chez 8 malades (53,3%).

## **E- Histologie cutanée :**

Tous nos malades ont bénéficié d'une biopsie cutanée qui était en faveur d'un granulome épithélio-giganto-cellulaire (GEGC) sans nécrose caséuse chez 19 (95%) malades et remaniement inflammatoire non spécifique chez le seul malade qui avait un érythème noueux (5%).



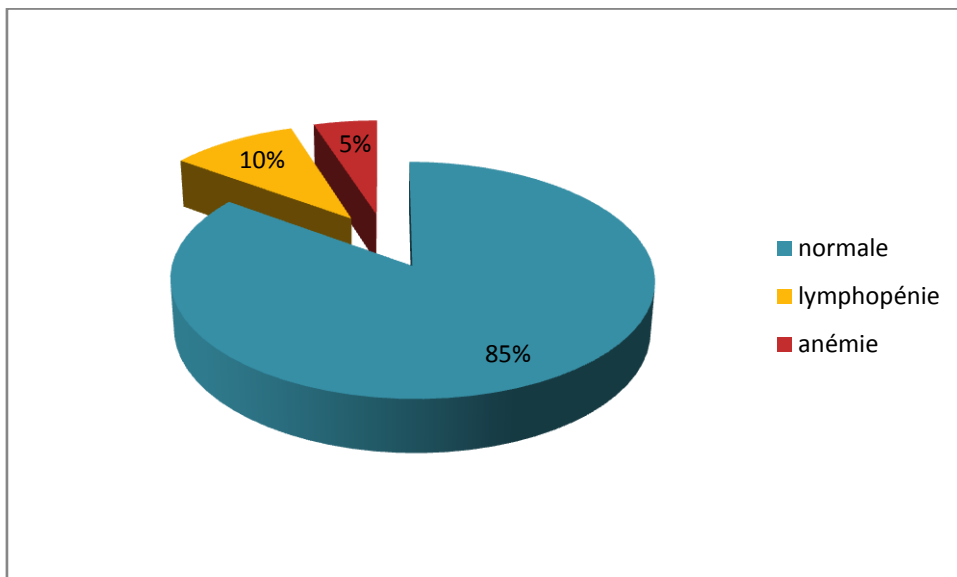
**Figure 10:** Résultats de l'histologie dans notre série

## **III- les manifestations extra-dermatologiques**

### **A- les manifestations biologiques et immunologiques :**

#### **1- Numération formule sanguine :**

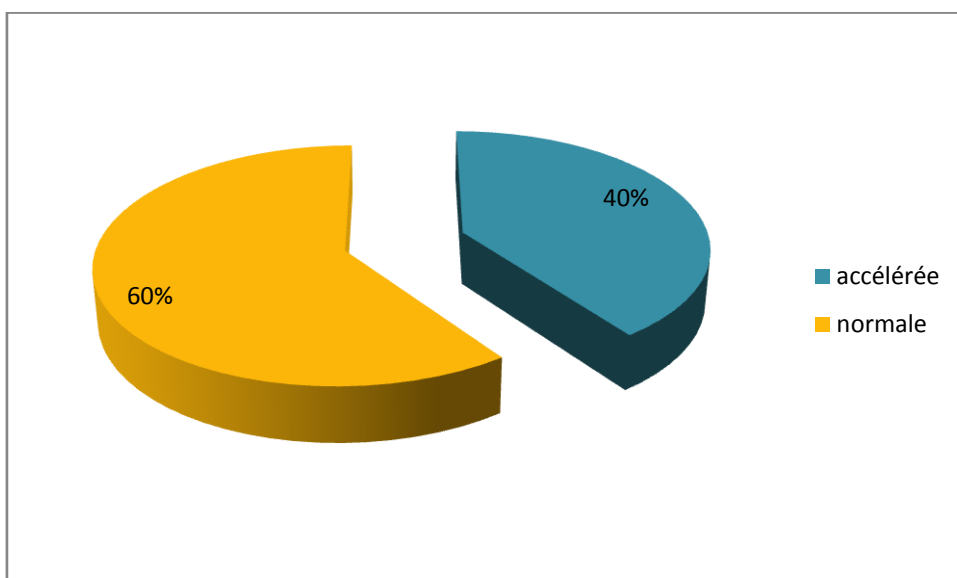
La NFS a été normale chez 17 patients (85%), La lymphopénie a été observée chez 2 cas (10%) et une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée chez un seul cas (5%).



**Figure 11:** Résultat de la NFS dans notre série

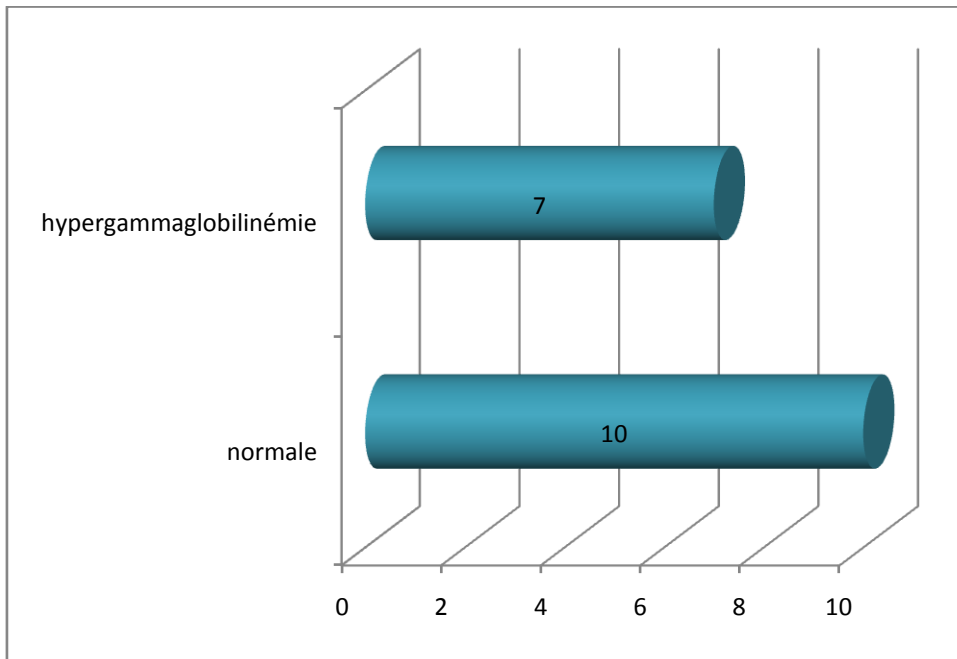
## 2- Bilan inflammatoire :

La vitesse de sédimentation (VS) a été réalisée chez tous les malades et était accélérée chez 8 patients soit 40% des cas.



**Figure 12:** Résultats de la VS dans notre série

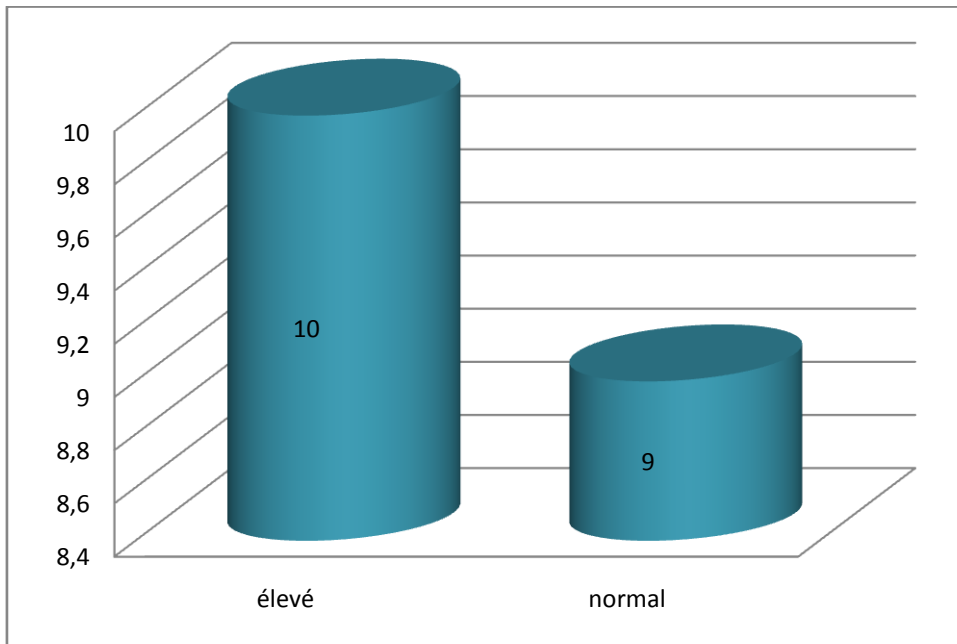
L'électrophorèse des protéines (EPP) a été réalisée chez 17 de nos malades (85%) et l'hypergammaglobulinémie a été retrouvée chez 7 cas.



**Figure 13 :** Résultats de l'EPP dans notre série

### 3- Dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :

Le dosage de l'ECA a été réalisé chez 19 malades (95%), ce test n'a pas été réalisé chez un seul patient par manque de moyen .10 (52,6%) malades avaient un taux d'ECA élevé dont 6 avaient une sarcoïdose systémique soit 75% des patients avec atteinte extra-cutanée contre 4 chez les patients avec sarcoïdose cutanée soit 33% des patients avec atteinte cutanée isolée.



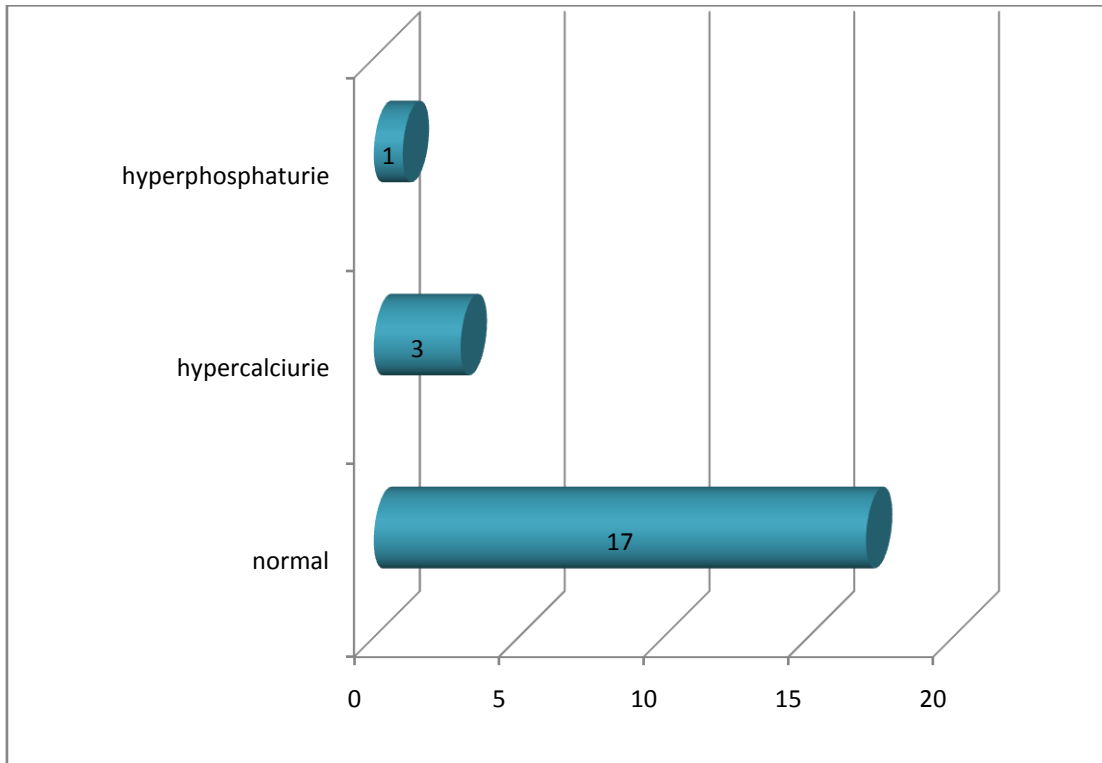
**Figure 14 :** Résultats de dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**4- Bilan phosphocalcique :**

Le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire avec dosage de la calciurie et de la phosphaturie 3 jours de suite a été réalisé chez tous les cas.

La calcémie et la phosphatémie étaient normales chez tous les cas.

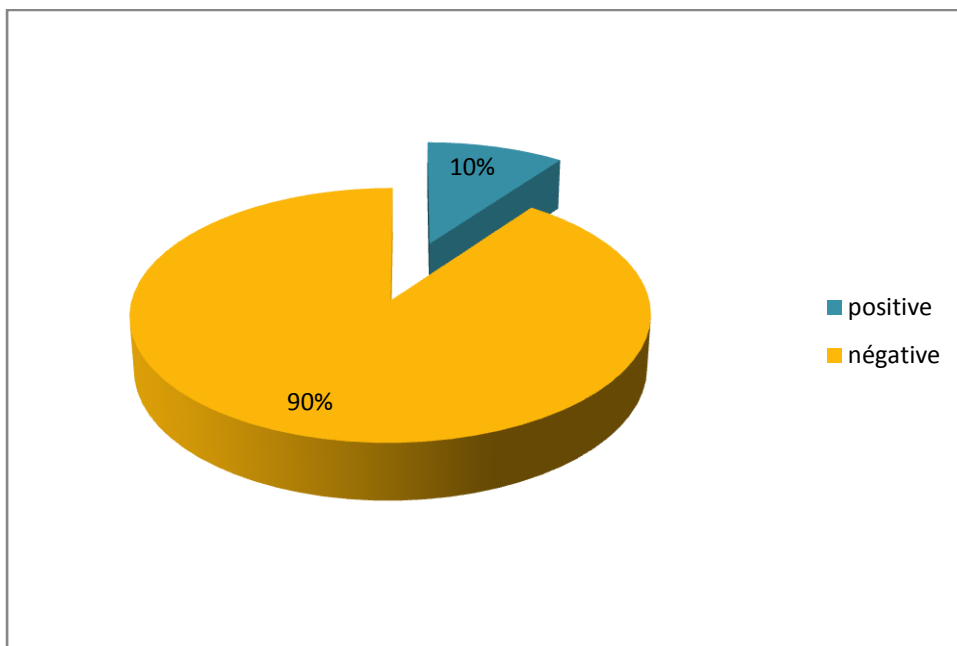
L'hypercalciurie a été retrouvée chez 3 cas (15%) dont un avait une hyperphosphaturie associée (5%).



**Figure 15 :** Résultats de bilan phosphocalcique dans notre série

**5- Intradermoréaction à la tuberculine :**

Cet examen a été réalisé chez tous les malades et il a été positif chez 2 cas.



**Figure 6 :** IDR à la tuberculine dans notre série

## B- les manifestations pulmonaires :

### 1. clinique :

- les signes fonctionnels :

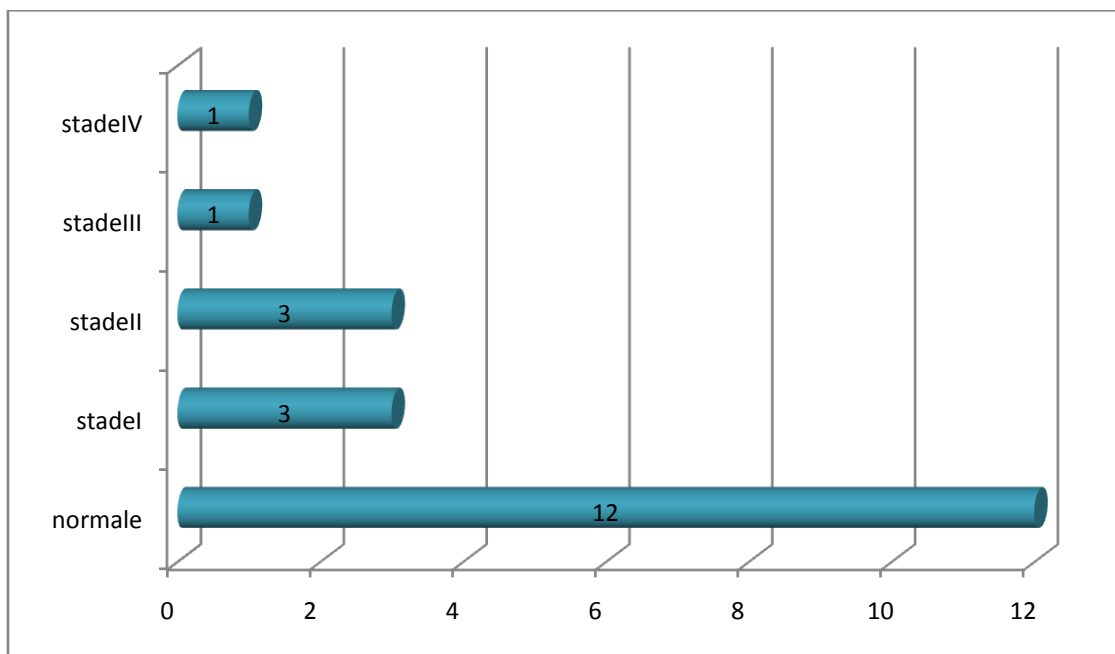
Quatre de nos malades avaient une dyspnée d'effort associée à une toux sèche chez un cas.

- L'examen clinique :

L'examen pleuro-pulmonaire était normal chez tous nos malades.

### 2. Radiographie thoracique :

La radio thorax a été réalisée chez tous nos malades revenant normale chez 12 cas (60%), en faveur d'une sarcoïdose stade I et stade II dans 3 cas pour chacun (15%), stade III et IV dans un seul cas pour chacun (5%).

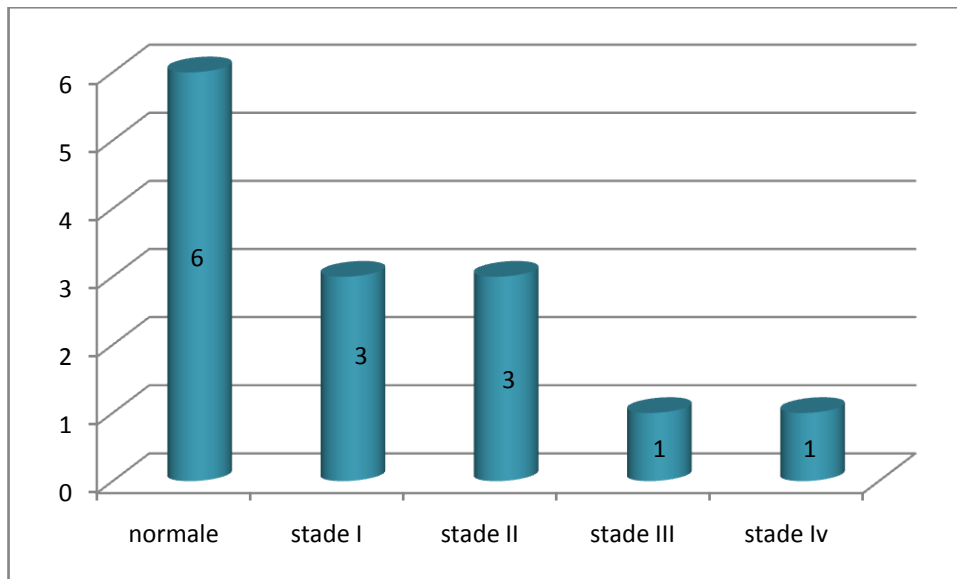


**Figure 16 :** Résultats de la radio thorax dans notre série

### 3. TDM thoracique :

14 de nos malades (70%) ont bénéficié d'une TDM thoracique revenant normale chez 6 malades, en faveur d'une sarcoïdose stade I et stade II dans 3 cas pour chacun, stade III et IV dans un seul cas chacun.

La TDM a permis de confirmer les résultats de la radiographie standard chez tous les malades.



**Figure 17 :** Résultats de la TDM thoracique dans notre série

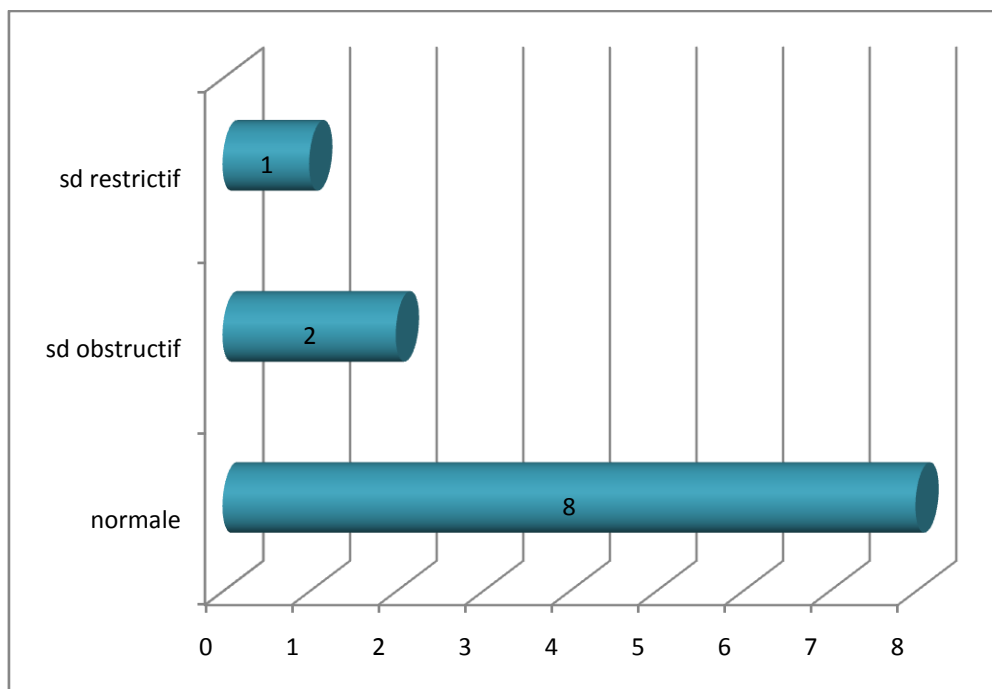
**Tableau 1** : tableau récapitulatif des résultats de la radiographie et de la TDM thoraciques dans notre série

Cas n°	Radiographie thoracique	TDM thoracique	Stade de l'atteinte pulmonaire
1	normale	normale	Stade 0
2	adénopathies hilaires bilatérales	Adénopathie paratrachéales+ parenchyme normal	Stade I
3	normale	normale	Stade 0
4	adénopathies hilaires bilatérales	Polyadénopathies hilaires bilatérale + parenchyme normal	Stade I
5	adénopathies hilaires bilatérales	Polyadénopathies hilaires bilatérale + parenchyme normal	Stade I
6	normale	normale	Stade 0
7	normale	normale	Stade 0
8	normale	normale	Stade 0
9	Adénopathies hilaires bilatérales+ syndrome interstitiel	Micronodules parenchymateux+ Adénopathies hilaires	Stade II
10	Sd interstitiel bilatéral	Micronodules parenchymateux bilatéral	Stade III

11	Adénopathies hilaires bilatérales+ syndrome interstitiel	Micronodules parenchymateux+ Adénopathies hilaires	Stade II
12	normale	Normale	Stade 0
13	Adénopathies hilaires bilatérales+ syndrome interstitiel	Micronodules parenchymateux+ adénopathies hilaires	Stade II
14	Fibrose pulmonaire	Fibrose pulmonaire	Stade IV

#### 4. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :

EFR a été réalisée chez 11 patients (55%) révélant un syndrome restrictif chez un patient, un syndrome obstructif chez 2 malades dont un était d'origine cardiaque et revenant normale chez 8 cas.



**Figure 18 :** Résultats de l'EFR dans notre série

### **5. fibroscopie bronchique :**

Réalisée chez 5 de nos malades (25%) et objectivant une inflammation et épaissement des éperons dans 3 cas et nodules blanc jaunâtres ainsi qu'une hyper-vascularisation chez les 2 autres.

### **6. Lavage broncho-alvéolaire (LBA) :**

Le LBA a été réalisé chez 2 malades dans notre série (10%) objectivant une lymphocytose.

## **C- Les manifestations cardiaques :**

### **1. ECG**

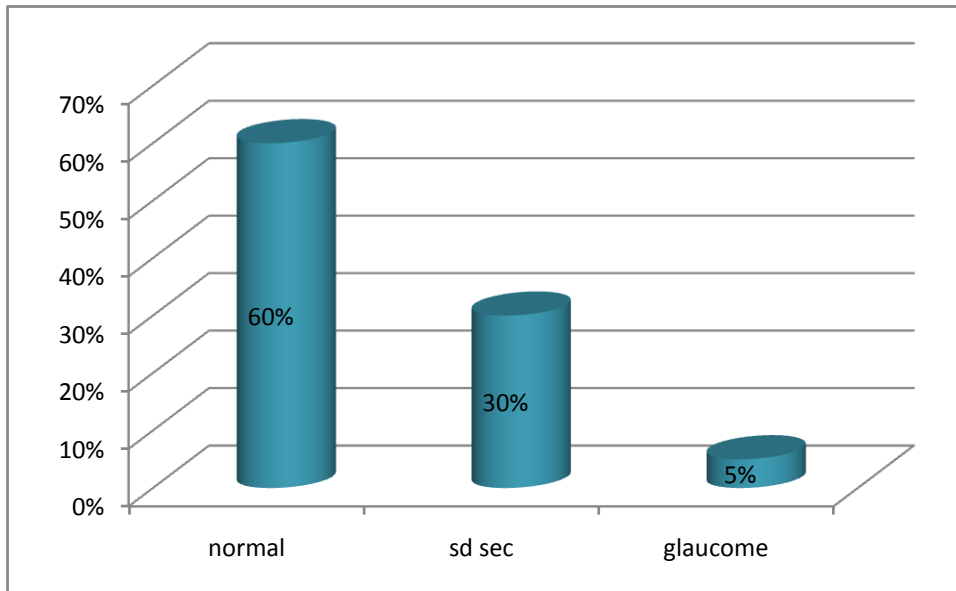
L'ECG a été réalisé chez tout nos malades objectivant une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) déjà connue chez un malade (5%), un trouble de repolarisation chez un autre malade (5%) et normal chez les 18 patients restants.

### **2. Echo-cœur :**

L'écho-cœur a été réalisée chez 6 malades parmi 20 (30%) revenant normale dans tous les cas même chez les malades qui avaient des anomalies électrocardiographiques.

## **D- Les manifestations oculaires :**

L'examen ophtalmologique a été réalisé chez 19 cas (95%) dans notre série revenant normal chez 12 malades (60%), révélant un syndrome sec chez 6 cas (30%) et glaucome bilatéral chez un cas (5%).



**Figure 19 :** Résultats de l'examen ophtalmologique dans notre série

### **E- Les manifestations ganglionnaires périphériques :**

Un seul de nos malades avait des adénopathies latéro-cervicales bilatérales et dont la biopsie ganglionnaire revenant en faveur d'une sarcoïdose ganglionnaire.

### **F- Les manifestations hépato-splénique :**

#### **1. examen abdominal :**

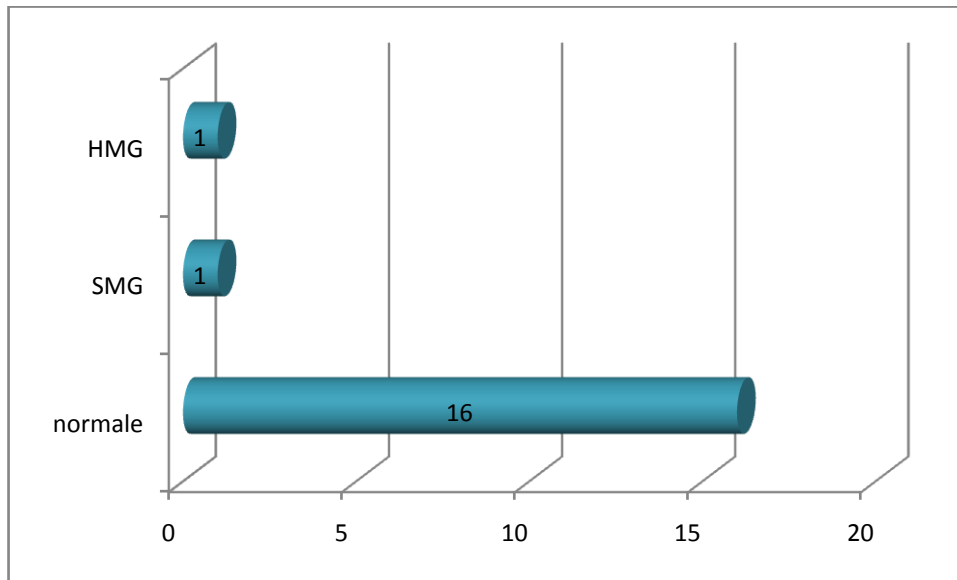
L'examen abdominal était normal chez tous nos malades

#### **2. Le bilan hépatique :**

Le bilan hépatique a objectivé une choléstase chez une patiente dont le bilan étiologique a révélé une cirrhose biliaire primitive (CBP).

#### **3. Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale a été réalisée chez 17 cas (85%), revenant en faveur d'une hépatomégalie et splénomégalie chez le seul malade qui avait une choléstase et dont le bilan étiologique était en faveur d'une CBP.



**Figure 20 :** Résultats de l'échographie abdominale dans notre série

#### **4. TDM abdominale :**

Elle a été réalisée seulement chez 2 malades (10%) dans notre série revenant normale chez un cas et confirmant une SMG et une HMG chez l'autre cas.

#### **G- Les manifestations ostéo-articulaires :**

3 de nos malades avaient des arthralgies mais l'examen clinique était normal chez tous les cas.

Les radios des mains, des pieds et des os propres du nez ont été réalisées chez 19 malades (95%) revenant normale chez tous les cas.

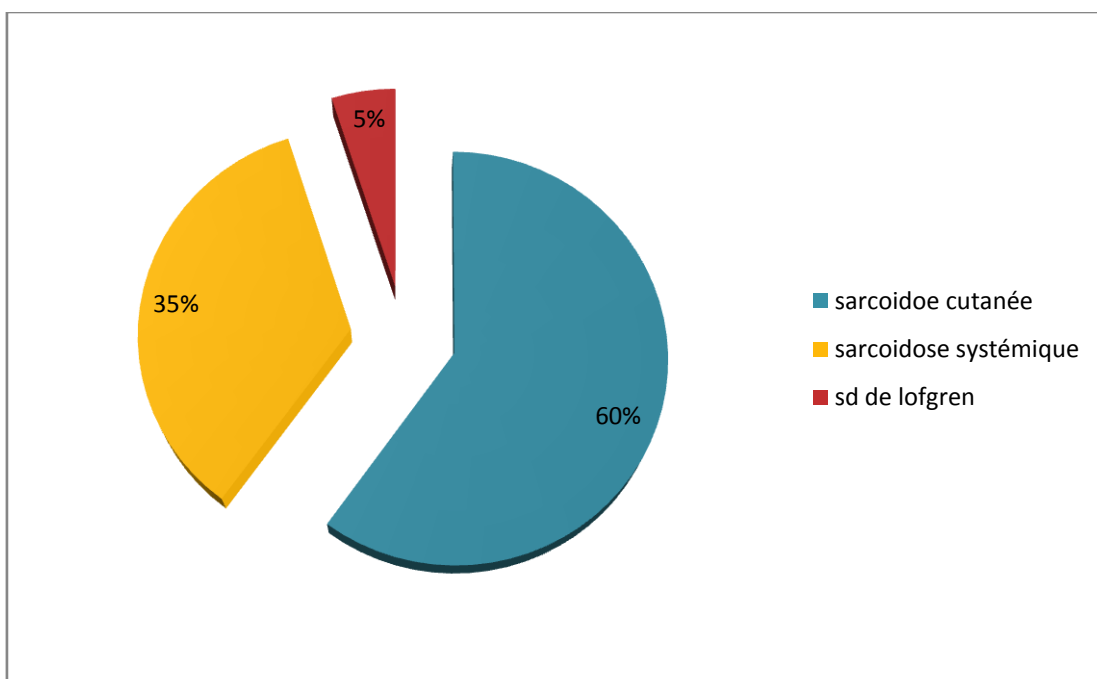
#### **H- Les manifestations rénales :**

Le bilan rénal a été réalisé chez tous les cas revenant normal.

#### IV- diagnostic retenu :

La sarcoïdose cutanée isolée a été retenue chez 12 malades (60%), la sarcoïdose cutanée avec une atteinte systémique chez 7 malades (35%) et le syndrome de Löfgren chez un seul cas (5%).

Dans les cas avec sarcoïdose systémique on a 3 malades avec une sarcoïdose cutanée associée à une sarcoïdose pulmonaire stade I, 3 cas avec une sarcoïdose cutanée associée à une sarcoïdose pulmonaire stade II et dont un cas avait une sarcoïdose ganglionnaire et un autre avait sarcoïdose splénique, un autre patient avait une sarcoïdose pulmonaire stade III associée à la sarcoïdose cutanée et un malade avait une sarcoïdose pulmonaire stade IV avec la sarcoïdose cutanée.



**Figure 21:** diagnostic retenu dans notre série

#### V- pathologies associées :

- Une CBP a été diagnostiquée chez une patiente au cours de bilan de systématisation d'une sarcoïdose cutanée.
- Une polyarthrite rhumatoïde (PR) séropositive a été objectivée chez une patiente au cours de suivi.

- Un syndrome de gougerot sjogren a été diagnostiqué chez une patiente présentant une xérostomie et la biopsie des glandes salivaires étaient en faveur d'une syaladénite stade III.

**Tableau 2 :** Tableau récapitulatif des caractéristiques de nos patients

CARACTERISTIQUES	Nombres de patients
lésions cutanées	
petits nodules	8 cas (40%)
gros nodules	3 cas (15%)
Plaques	5 cas (25%)
Macrocheilite	3 cas (15%)
Sarcoïdose sur cicatrice	1 cas (5%)
Nodules angiolupoïdes	1 cas (5%)
Erythème noueux	1 cas (5%)
La distribution des lésions	
Visage	14 cas (70%)
Membre inférieurs	7 cas (35%)
Membres supérieurs	6 cas (30%)
Tronc	2 cas (10%)
Cou	1 cas (5%)
Atteinte muqueuse	3 cas (15%)
aspect lupoïde à la vitropression	8 cas parmi les 15 ayant bénéficié de la vitropression ( 53,3% )

Histologie cutanée	
<b>Granulome épithélio-giganto-cellulaire</b>	19 cas (95%)
Manifestations biologiques	
<b>ECA élevé</b>	10 cas parmi les 19 qui ont bénéficié de dosage de l'ECA (52,6%)
<b>IDR à la tuberculine positive</b>	2 cas (10%)
<b>VS accélérée</b>	8 cas (40%)
Atteintes extra-cutanées	
<b>Pulmonaire</b>	8 cas (40%)
<b>Oculaire</b>	6 cas avec syndrome sec parmi 19 (31,6%)
<b>Ganglionnaire</b>	1 cas (5%)
<b>Splénique</b>	1 cas (5%)
Pathologies associées	
<b>CBP</b>	1 cas (5%)
<b>PR</b>	1 cas (5%)
<b>Sd de gougrot sjogren</b>	2 cas (10%)

## **VI- Traitement :**

### **A- Les dermocorticoïdes :**

16 malades ont été mis sous dermocorticoïdes dont 12 sous classe forte, 3 sous classe modérée et un cas mis sous classe très forte.

### **B- Les injections intralésionnelles :**

3 malades ont été mis sous injections intralésionnelles de corticoïdes. 2 patients ont été mis sous injections d'emblée et une patiente a été mise sous infiltration au cours d'une nouvelle poussée après arrêt du traitement par la corticothérapie générale et la chloroquine.

### **C- La corticothérapie générale :**

La corticothérapie orale à la dose de 0,5mg-1mg/kg/j a été prescrite chez 8 malades. 7 malades ont été mis sous corticothérapie en première intention avec association de la chloroquine chez un cas. Le cas restant a été mis sous corticothérapie après la non amélioration sous chloroquine.

### **D- Les antipaludéens de synthèse :**

5 malades ont été mis sous Chloroquine 100mgx2/j avec association des dermocorticoïdes chez 3 patients et corticothérapie générale chez un patient.

Une seule patiente a été mise sous hydroxychloroquine en association avec les dermocorticoïdes.

### **E- Méthotrexate :**

2 malades ont été mis sous méthotrexate dont une a été mis sous méthotrexate 15mg/sem en première intention car elle avait un glaucome bilatéral et en association avec les dermocorticoïdes.

L'autre cas a été mis sous méthotrexate à 2 reprises la première à la dose de 10 mg/sem après la non amélioration sous chloroquine et vu l'apparition de nouvelles lésions le mtx a été arrêté. La 2<sup>ème</sup> après l'apparition d'une PR séropositive.

#### **F- La photoprotection :**

La photoprotection était prescrite chez 13 malades (65%).

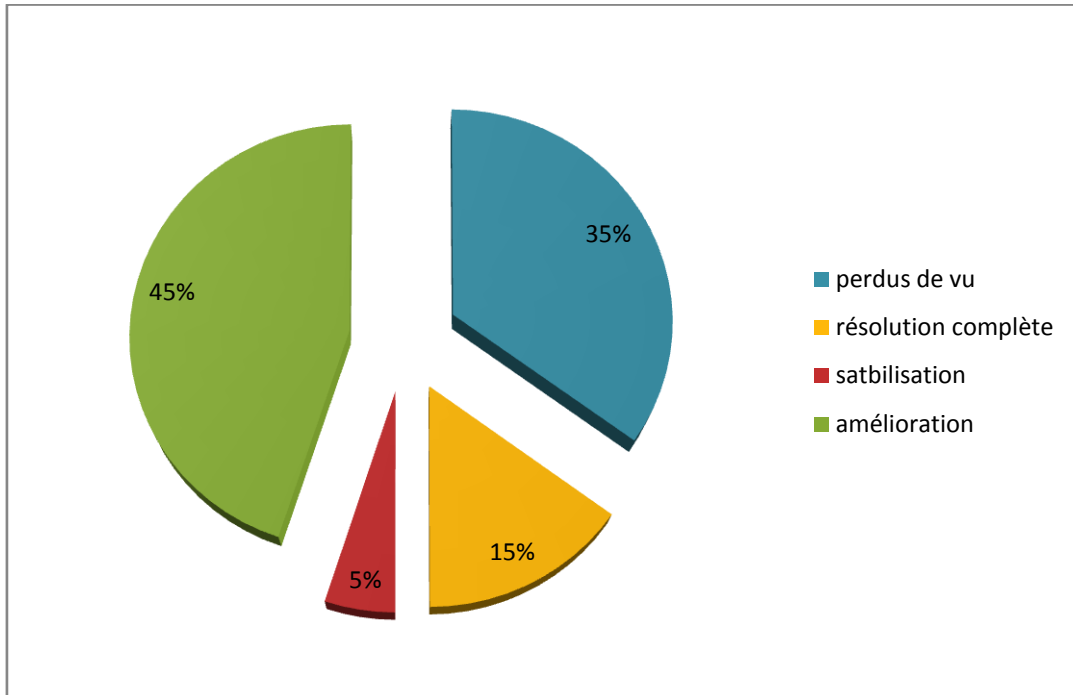
### **VII- Evolution et suivi :**

#### **A- durée de suivi :**

La durée de suivi variait entre 3 mois et 4 ans avec une moyenne de 20,75 mois.

#### **B- Résultat de suivi :**

- Sept malades ont été perdus de vu après le début du traitement soit 35% des cas.
- Résolution complète chez 3 malades (15%)
- Stabilisation chez un cas (5%)
- Amélioration chez 9 cas (45%)



**Figure 22:** Résultats de suivi des patients

Cas n°	diagnostic	Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	évolution	Traitement de 2 <sup>ème</sup> intention	évolution
1	Sarcoïdose cutanée	dermocorticoïdes	Perdu de vue		
2	Sarcoïdose cutanée	dermocorticoïdes	Perdu de vue		
3	Sarcoïdose cutanée	Chloroquine + dermocorticoïdes	Perdu de vue		
4	Macrocheilite sarcoïdosique	Infiltrations intralésionnelles	Perdu de vue		
5	Sarcoïdose cutanée+ sarcoïdose pulmonaire stade I	Dermocorticoïdes+hydro xychloroquine	Aggravation après 6 mois	Corticothérapie générale	Stabilisation
6	Sarcoïdose cutanée	dermocorticoïdes	Perdu de vue		
7	Sarcoïdose cutanée+ pulmonaire stade I	méthotrexate	Guérison après 18 mois de traitement		
8	Sarcoïdose cutanée + pulmonaire stade I	dermocorticoïdes	Perdu de vu		
9	Sarcoïdose cutanée	Chloroquine	Aggravation après 12 mois	méthotrexate	Aggravation et arrêt de méthotrexate et mise sous CTC générale

10	Sarcoïdose cutanée	dermocorticoïdes	Perdu de vue		
11	Sarcoïdose cutanée	dermocorticoïdes	Amélioration après 3 mois de TTT		
12	Sarcoïdose cutanée	Dermocorticoïdes+ Chloroquine	Amélioration après 3 mois de traitement		
13	Sarcoïdose cutanée+ sarcoïdose splénique+ sarcoïdose pulmonaire stade II	Chloroquine+ corticothérapie généralisée	Amélioration après 6 mois et dégression de la corticothérapie		
14	Macrocheilite sarcoïdique	Infiltration intra-lésionnelle de corticoïdes	Amélioration après 4 infiltrations		
15	Sarcoïdose cutanée+ sarcoïdose pulmonaire stade III	Corticothérapie générale	Amélioration après 6 mois		
16	Syndrome de Iofgren	Corticothérapie générale	amélioration		
17	Macrocheilite sarcoïdique	Corticothérapie générale + Chloroquine	Aggravation après 6 mois	Injections intra-lésionnelles	Amélioration après 4 injections
18	Sarcoïdose cutanée	Dermocorticoïdes+ corticothérapie générale	Résolution complète et dégression de la corticothérapie		

19	Sarcoïdose cutanée+ sarcoïdose pulmonaire stade II + sarcoïdose ganglinnaire	Dermocorticoïdes + corticothérapie générale	Amélioration après 6 mois de traitement		
20	Sarcoïdose cutanée+ sarcoïdose pulmonaire stade IV	Dermocorticoïdes+ corticothérapie générale	Stabilisation		

**Tableau 3 :** tableau récapitulatif du traitement et évolution chez nos malades

---

# DISCUSSION

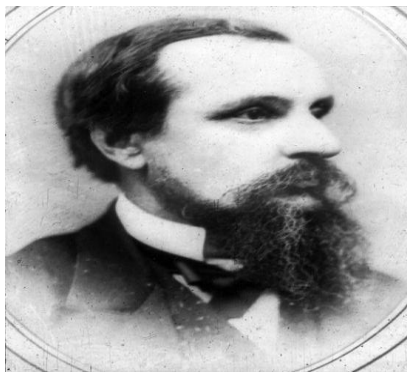
---

## I-Historique :

- La sarcoïdose a été décrite pour la première fois dans les 18<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> siècle. [13]
- En 1869 « Jonathan HUTCHINSON » chirurgien dermatologue anglais, décrit pour la première fois une lésion cutanée chez un homme de 58 ans faite de plaques pourpres et violacées siégeant au niveau des jambes et les mains qu'on peut rapporter à la Sarcoïdose, il a rapporté également un autre cas de Mme Mortimer âgée de 64 ans qui avait présenté des lésions cutanées érythémateuses surélevées au niveau de visage et les avants bras 6 mois plus tard les lésions avaient augmentées de taille avec atteinte de lobule de l'oreille et l'arête de nez qui est devenue boudinée, érythémateuse et infiltrée. HUTCHINSON a écrit que la pathologie est différente de la tuberculose et les autres lésions lupiques et vu que les lésions n'ont pas de tendance à l'ulcération et à l'évolution croûteuse, il a nommé la pathologie « maladie de Mortimer » [14].



**Figure 23 :** Mme mortimer : premier cas publié de sarcoïdose cutanée



**Figure 24 :** Johnathan Hutchinson.

- En 1889 « BESNIER » décrit, sous le nom de lupus pernio, une lésion de la face distincte du lupus tuberculeux, cette observation est généralement considérée comme la première description clinique originale. [14]



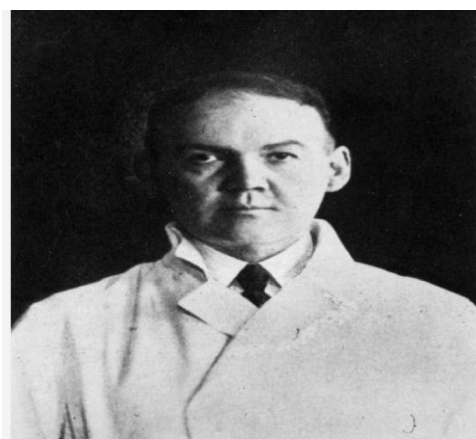
**Figure 25:** Ernest Besnier.

- En 1892 « TENESSON » a rapporté un autre cas de lupus pernio et il a souligné les caractéristiques histologiques de la sarcoïdose avec prédominance des cellules épithéloïdes et des cellules géantes. [14].
- En 1899 « CASER BOECK » apporte une description des différentes formes cutanées, il utiliserait le premier le terme de Sarcoïdose parce que les lésions ressemblaient aux lésions de sarcome. [14]



**Figure 26 :** Caesar Boeck.

- En 1914 « JORGEN SCHAUMAN » a proposé le terme de lymphogranulomatose bénigne et il a considéré la sarcoïdose comme une maladie proliférative de tissu lymphatique ressemblant au lymphome de hodgkin mais probablement liée à une infection par une variante non acide de bacille tuberculeux ou une forme atténuée de la tuberculose bovine [14].



*Jorgen Schaumann*

**Figure 27 :** Jorgen Nielsen Schaumann.

- En 1915 Kuznizky et Bittorf ont rapporté un cas d'atteinte clinique et radiologique du poumon par la sarcoïdose avec atteinte également d'autres viscères, ces auteurs ont suggéré que l'atteinte des viscères et compris le poumon est dû au même processus responsable de la sarcoïdose cutanée décrite par Caesar Boeck. [13]
- En 1923 « MARTENSTEIN » signale le premier cas de Sarcoïdose familiale.

- En 1935, Salvesen a rapporté une hypergammaglobulinémie chez 3 de ses 4 patients atteints de sarcoïdose à OSLO [14,15].
- En 1939, Harrell et Fisher ont constaté une hypercalcémie chez 6 de leurs 11 patients. [14,16]
- En 1941 « KVEIM » a réalisé chez les patients Sarcoïdosiques l'injection sous cutanée d'une suspension de ganglions Sarcoïdosiques induisant l'apparition locale, quatre semaines plus tard d'un granulome typique [17]
- Cette première série des descriptions, menée principalement par les auteurs du Nord de l'Europe conduisait donc à retenir une entité spécifique, bien qu'elle ne soit pas clairement définie dans ses mécanismes d'apparition [18].
- En 1951 « SONES et ISRAEL » mènent les premiers essais, sur l'action de la corticothérapie sur la Sarcoïdose [18].
- En 1953 « J. TURI AF et J. BRUN » présentent en France les premiers résultats de cette nouvelle thérapeutique [18].

Purement empirique à ses débuts, la corticothérapie a trouvé au fil des années, une justification théorique par la mise en évidence des désordres immunologiques qui caractérisent la maladie [18].

Le développement des examens radiologiques systématiques par la suite, a permis l'identification des formes profondes sans extériorisation clinique obligatoire.

- En 1955 « J. TURI AF et J. BRUN » soulignent que les atteintes thoraciques constituent une détermination initiale et prédominante [18].

Au cours des multiples publications, se trouvent progressivement précisées les principales caractéristiques cliniques et se dégage bientôt le profil biologique de la maladie. [18]

Le caractère véritablement systémique de la maladie et donc son approche multidisciplinaire ont conduit JAMES à organiser en 1958 la première réunion internationale sur la Sarcoïdose, c'est le début des travaux internationaux concernant cette maladie dont l'historique continue de nos jours.

- En 1956 « SKEGGS » identifie l'enzyme de conversion de l'angiotensine [18].
- En 1975 « LIEBERMAN » observe qu'une augmentation du taux de l'ECAS est fréquemment retrouvée dans la Sarcoïdose. Actuellement c'est le test biochimique qui trouve son utilité dans le suivi évolutif de la maladie. [18]
- Depuis 1974, le lavage broncho-alvéolaires a été introduit de façon systématique. Ce qui a permis une meilleure compréhension des aspects immunologiques de la Sarcoïdose. [18]

L'approche immunologique a connu récemment des progrès importants grâce aux méthodes nouvelles telles que, l'étude par anticorps monoclonaux et cytofluorométrie. [18]

Cependant, les réponses aux interrogations étiopathogéniques demeurent encore à l'état d'hypothèse. [18]

## **II-Caractéristiques épidémiologiques :**

Les limites des études épidémiologiques en matière de Sarcoïdose résultent de plusieurs facteurs :

- La latence fréquente de la maladie, la diversité de ses présentations cliniques, l'absence de critères diagnostiques uniques et simples.

### **A- La prévalence et l'incidence :**

La prévalence de la sarcoïdose varie selon l'origine géographique, la race et le sexe. Aux USA la prévalence varie entre 10 et 40 cas/100000 habitant [9 ,19] avec

une incidence annuelle plus élevée chez les afro-américain (35,5–64 cas/100000 habitants) par rapport au caucasiens (10,9–14cas/100000 habitants) [9,20,21].

La plus haute prévalence dans le monde était observée en scandinave : 50–60 cas/100000habitants [9,22]. Alors que la prévalence en Europe varie entre 64cas/100000 habitants en Suède et 0,2 cas/100000 habitants en Portugal avec des prévalences intermédiaires dans le Danemark (53cas/100000habitants), l'Allemagne(43/100000), l'Irlande (40), la Norvège (27), les Pays-Bas (22), le Royaume-Uni (20), La Suisse (16), la France (10), la Hongrie (5) et l'Espagne (1,2) [23].

En japon l'incidence annuelle est très faible estimée à seulement 1 –2 cas/100000 habitants. [9, 24]

Dans notre série le nombre moyen annuel de cas était faible 2,86 cas /an et cela peut être expliqué par la présence d'autres granulomatoses infectieuses plus fréquente telle que la tuberculose dont on est un pays d'endémie qui peut dans certain cas mimer en tout point une sarcoïdose et poser des problèmes d'ordre diagnostique et thérapeutique.

**Tableau 4 :** nombre de cas et nombre de cas moyen tels que rapportés dans les différentes séries

série	Année	Nombre de cas	Nombre moyen annuel de cas	Reference
Inde	1999–2004	23	4,6	[38]
Tunisie série de Khaled	1973–2004	128	4,1	[31]
Série de Collin et al	1996–2005	34	3,7	[40]
Sigapore	1980–2003	25	1,1	[37]
Taiwan	2002–2010	37	4,6	[43]
Notre série	2006–2012	20	2,86	

## **B- Ethnicité :**

Les manifestations de la sarcoïdose varient selon les races et les ethnies [9,25].

- En USA la sarcoïdose est d'expression plus sévère et d'une évolution rapidement progressive chez les noirs par rapports aux blancs [9, 20, 26]

Les manifestations chroniques de la sarcoïdose cutanée, comme le lupus pernio, les plaques, les nodules et la dystrophie unguéale, sont également plus fréquentes chez les afro-américains que chez les blancs [9, 27].

- Au Japon environ la moitié des malades ont une sarcoïdose oculaire par rapport à 10% dans les autres groupes ethniques [9, 27], les Japonais ont

également un taux élevé d'atteinte cardiaque qui est la cause principal de décès par rapport à la sarcoïdose [9, 27].

- Dans notre série, tous les patients étaient de nationalité marocaine et une recherche ethnique n'a pu être réalisée.

### C- Âge :

Bien que La sarcoïdose peut survenir à n'importe quel âge mais il est plus fréquente chez l'adulte jeune entre 20 et 45 ans. Un second pic chez la femme aux alentours de la ménopause a été observé. [23]

Chez l'enfant la sarcoïdose est plus rare que chez l'adulte, l'âge des cas d'enfants rapportés dans la littérature était compris entre 13 et 15 ans [28, 29, 30]

Dans la série de Khaled en Tunisie l'atteinte des enfants était de 14,4% des cas [31].

Dans notre série la sarcoïdose était observée chez 2 enfants soit 10% des cas avec un âge compris entre 12 et 15 ans rejoignant en globalité les données de la littérature.

Chez les femmes scandinaves et japonaises l'âge de survenue était bimodal avec un pic de 25 ans à 29 ans et de 65 à 69 ans chez les scandinaves [9,32] et de 25ans à 39ans et 50 à 69ans chez les japonaises. [9, 33, 34]

Chez les afro-américains la sarcoïdose survient dans la 4<sup>ème</sup> décennie [9,35].

En Tunisie, dans la série de Ben Jennet portant sur 28 cas l'âge moyen était de 45,5 ans [36], une autre étude réalisée par Khaled portant sur 128 cas l'âge moyen était de 39,5 ans. [31]

L'étude menée à Singapour entre 1980 et 2003 l'âge était compris entre 15 et 72 ans avec une moyenne de 41 ans [37].

En Inde, une étude réalisée entre 1994 et 2004 l'âge était compris entre 31 et 78 ans avec une moyenne de 44,3 ans [38].

Dans une large série de 188 cas de sarcoïdose cutanée rapportée par Veien et al entre 1974 et 1986 l'âge était compris entre 5 et 83 ans avec un âge moyen de 44,2 ans [39].

Dans la série de Collin et al portant sur 34 cas de sarcoïdose cutanée entre 1996 et 2005 l'âge était compris entre 27 et 84 ans avec un âge moyen de 49 ans. [40]

Dans notre série l'âge de nos patients était compris entre 12 et 70 ans avec une moyenne de 45,9 ans et un pic a été noté entre 40 et 60 ans, ce qui rejoint en globalité les données de la littérature.

**Tableau 5 :** intervalles et moyennes d'âge de la sarcoïdose cutanée telles que rapportés par les auteurs dans différentes séries.

Séries	Durée	Intervalle d'âge	Moyenne d'âge	Réf
Inde	1999–2004	31–78	44,3	[38]
NIGERIA	1978–1987	14–73		[41]
Tunisie Série de Ben Jennet	Juillet 2008		45,5	[36]
Tunisie série de Khaled	1973–2004		39,5	[31]
Singapore	1980–2003	15–72	41	[37]
Série de Veien et al	1974–1986	5–83	44,2	[39]
Korea	2000–2008	26–79	53	[42]
Série de Collin et al	1996–2005	27–84	49	[40]
Taiwan	2002–2010	26–84	54, 3	[43]
Black south africa	1986–1997	20–62		[44]
Notre série	2006–2012	12–70	45,9	

#### **D- Sexe :**

L'incidence en fonction du sexe varie selon les séries certaines n'objectivant aucune prédominance féminine ou masculine, d'autres notent que la prédominance féminine est régulièrement retrouvée.

Dans l'étude réalisée en inde entre 1994 et 2004 Vikram a recensé 15 femmes pour 8 hommes soit un sexe ratio de 1,87/1[38], dans l'étude réalisée au

Niger entre 1978 et 1987 presque il y a pas de prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,1/1[41], par contre à Singapore Chong et al ont noté une prédominance masculine avec 15 hommes pour 10 femmes soit un sexe ratio de 0,67F/1H [37].

En Tunisie la prédominance féminine a été observée dans 2 études avec un sexe ratio de 4,6 F/1H dans la série de Ben Jennet [36], et 4F/1H dans celle de Khaled [31].

Dans notre série on a recensé 17 femmes pour 3 hommes soit un sexe ratio de 5,6F/1H rejoignant en globalité les données de la littérature.

**Tableau 6 : sexe ratio dans les différentes séries rapportées.**

Séries	Années	Sexe ratio F/H	Références
Inde	1999–2004	1,87 /1	[38]
NIGERIA	1978–1987	1 ,1 /1	[41]
Kouria	2000–2008	1,6/1	[42]
Tunisie dans la série de Ben Jennet	2008	4,6/1	[36]
Tunisie dans la série de Khaled	1973–2004	4/1	[31]
Taiwan	2002–2010	5,16/1	[43]
Black south africa	1986–1997	5	[44]
Singapore	1980–2003	0,67/1	[37]
Série de Collin et al	1996–2005	2,7/1	[40]
Notre serie	2006–2012	5,6	

### **III–Etiopathogénie :**

Il est admet que la formation des granulomes de type immun nécessite la présence d'un antigène déclenchant.

L'identité du stimulus antigénique au cours de la sarcoïdose reste encore inconnue jusqu'à present.

Plusieurs hypothèses concernant l'agent inducteur ont été proposées, que ce soit un agent infectieux bactérien, viral ou bien une substance organique.

Cependant en aucun cas, il était possible d'apporter des arguments en faveur de leur rôle pathogénique dans la sarcoïdose [18].

#### **A– facteurs étiologiques**

##### **1–Génétiques**

###### **1.1. Les aspects familiaux :**

Jorgensen a été le premier à évaluer la fréquence de la sarcoïdose familiale. Sur 2475 patients atteints de sarcoïdose, il avait recensé 54 sujets dont un membre au moins de la famille était également atteint de sarcoïdose, soit 2,18%, c'est-à-dire une fréquence de la maladie, 30 fois supérieure à ce qu'elle était dans une population témoin. [45,46].

A côté des études d'agrégation familiale, un travail épidémiologique récent, de l'étude ACCESS, a permis de montrer que le risque de la maladie était significativement augmenté chez les membres de premier et second degré de la famille [46,47].

Plusieurs études anciennes ont montré qu'il n'existe pas de divergence dans le mode de présentation entre sarcoïdose familiale et sporadique [45,46].

L'analyse de la fréquence de survenue de la sarcoïdose familiale n'est pas en faveur d'une transmission mendélienne, mais d'une prédisposition polygénique complexe. [48].

Les études des jumeaux sont peu nombreuses dans le cadre de la sarcoïdose. Ces études ont essentiellement porté sur des jumeaux homozygotes.

Il n'a jamais été rapporté de cas où un seul des jumeaux ait été atteint. La nette prédominance des homozygotes sur les dizygotes est très en faveur d'une origine génétique de la sarcoïdose, de même que la similitude clinique très poussée chez les jumeaux homozygotes qui minimisent mais n'écarte pas le rôle éventuel de l'environnement dans la genèse de la maladie. [46]

## 1.2. Gènes Candidats :

L'expression des gènes candidats, dont beaucoup régulent des processus impliqués dans la pathogenèse de granulomes sarcoïdosiens, a été associée aux variations dans la susceptibilité de développer la maladie de BBS ainsi que le pronostic de cette pathologie [9,49]

### a-Les gènes commandant les protéines de la synapse immunitaire :

- **Gènes du système HLA et gènes voisins :**

Les gènes les plus étudiés sont ceux intéressant le système HLA [9], en raison de l'importance de ce système dans la présentation d'antigène et la régulation immunitaire. [23].

Les études sur des associations HLA-DRB1 avec la maladie de BBS dominent la littérature, ainsi les différences de la distribution de gènes HLA-DRB1 entre les sujets atteints par la maladie et les sujets témoins étaient fortement significatives avec un  $P < 0.0001$  dans l'étude ACCESS [23,50]. Les antigènes de classe II le plus souvent rencontrés sont : DR3, DR4, DR5 et plus récemment, DRB1-11, DRB1-14,

DRB1-08 chez les japonais, DRB1-1101, DR1-0401, DRB3 et DPB1-0101 chez les Afro-Américains [45,51]. Il faut, néanmoins, noter que les études les plus anciennes ont été réalisées avec un typage sérologique et non en PCR, ce qui est susceptible d'induire jusqu'à 47% des erreurs. Certains récepteurs CMH de classe II sont associés à une évolution favorable de la maladie dans les populations anglaise et hollandaise : HLA-DQB1-0201 alors que HLA-DQB1-0602 est associé à une évolution fibrosante [45,52].

Dans une étude génomique récente sur 55 familles, Schurman et al ont identifié une liaison de la maladie avec la région 6p-21-p22 du chromosome 6. La liaison avec le score le plus élevé est trouvée au niveau D6S1666 dans la région CMH de classe III ou est situé le gène du TNF $\alpha$  [45]. Cette observation est particulièrement importante car le TNF $\alpha$  est une cytokine qui potentialise la production d'IL1, elle-même favorisant la formation du granulome inflammatoire. Les antigènes classe II se trouvent dans la même région chromosomique [45].

Différentes études successives récentes ont permis de mettre en évidence une association forte avec le gène butyrophiline-like2 (BTNL2), dans différentes populations blanche ou noire Amériques et allemande [46, 53]. Une cartographie fine de la région 6p-21 par technique single nucleotid polymorphisms (SNP) a permis de cibler le gène BTNL2 [46].

- **Récepteur spécifique de l'Ag sur le lymphocyte T (TCR ou CD3Ti) :**

Dans une perspective proche du système HLA, l'étude du récepteur TCR a fait l'objet de différents travaux. Il semble que dans la sarcoïdose, existe une utilisation préférentielle des chaînes  $\beta$  du récepteur du lymphocyte T pour l'Ag, cela pouvant constituer un bon marqueur génétique dans cette maladie. Le récepteur spécifique de l'Ag sur les LT est composé d'un hétéro-dimère ( $\alpha/\beta$ ) dans 95% des cas et dans 5% des cas ( $\gamma/\delta$ ). Les sous unités du récepteur comportent chacune une région

constante et une région variable cette dernière composant le site de fixation de l'Ag et du CMH. Moller et al ont montré, chez des patients atteints de sarcoïdose, un usage anormalement fréquent de l'idiotype V $\beta$ 8 dans la région variable de la chaîne  $\beta$  du récepteur T à l'antigène sur les lymphocytes alvéolaires, en moindre proportion sur les lymphocytes circulants [46,54]. Blabi et al ont montré une élévation des LT ayant un TCR ( $\gamma/\delta$ ) sérique et pulmonaire dans une population de patients porteurs d'une sarcoïdose [55]. Grunewald et al ont révélé que les patients HLA DR17 (DRB1\*0301) avaient une élévation des LT exprimant un segment de gène de la région V particulier (V $\alpha$  2.3 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 LT, porteurs de récepteurs particuliers et spécifiques pour un Ag responsable de la sarcoïdose.

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 Ag encore non connu de certains clones lymphocytaires T.

- **Gènes de cytokines et de leurs récepteurs :**

- TNF $\alpha$ , LT $\alpha$ , RANTES :

Certains gènes de cytokines, en particulier ceux de TNF $\alpha$  et de LT $\alpha$ , situés dans la région de CMH de classe III, semblent contribuer à une susceptibilité particulière vis-à-vis de la sarcoïdose [57].

Le gène AA de RANTES est plus fréquemment rencontré dans le cadre de la sarcoïdose [58].

- **Interleukines 1,4,6,12,18 et IFN $\alpha$**  :

Certains polymorphismes du gène de l'IL1 sont surexprimés chez les patients porteurs de sarcoïdose [59]. En revanche, il n'y a pas d'association entre la sarcoïdose et les polymorphismes des gènes du récepteur de l'IL1 et de l'IL1 $\beta$  [60]. Il n'y a pas de liaison avec les polymorphismes de l'IL4 receptor (IL4R) et ceux de l'IL6 en Angleterre et en Hollande [61]. Dans des études de SNP concernant l'IL12 et l'IFN $\alpha$ , des polymorphismes ont été mis en évidence pour l'IFN $\alpha$  (T551G et T60A) [62]. Des résultats divergents ont été obtenus pour l'IL18, avec un polymorphisme significatif, dans la population japonaise, non retrouvé dans une population hollandaise [63,64].

- **MCP-1 et le MIP-1 $\alpha$**  :

Les polymorphismes rencontrés pour ces chimiokines ne semblent pas jouer un rôle notable dans la prédisposition génétique à la sarcoïdose [65].

- **TGF $\beta$**  :

Les polymorphismes du TGF $\beta$  ne semblent pas avoir d'influence significative sur la sarcoïdose [66,67].

- **Récepteurs de chimiokines** :

Lors d'une étude de prédisposition génétique à la sarcoïdose, ont montré un lien important entre la sarcoïdose et le bras court du chromosome 3 où se trouvent les gènes de CCR2 et de CCR5 [46].

Bien que ces différentes cytokines et leurs récepteurs jouent des rôles importants dans la physiopathologie de la sarcoïdose, l'étude de leur polymorphisme ne permet pas pour l'instant de dégager un impact génétique prédominant [45].

- **Autres récepteurs membranaires :**

Les polymorphismes : Asp299Gly et Thr399Ile de toll-like receptor 4(TLR4) mis en évidence en Allemagne n'ont pas été retrouvés dans une étude hollandaise [68]. Il n'y a pas de lien avec les polymorphismes rencontrés dans les molécules CD80 et CD86 qui participent à la synapse immunitaire [69]. Contrairement à ce qui observé avec BTNL2 [45].

Certains polymorphismes du récepteur 1 du complément sont plus fréquemment rencontrés dans la sarcoïdose [45].

- **Facteurs cytoplasmiques:**

Les polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D ne représentent pas un facteur de risque d'hypercalcémie dans la sarcoïdose [70]. En revanche, une mutation du gène CARD15/NOD2, qui favorise la survenue de la maladie de crohn n'a pas été identifiée dans la sarcoïdose dans deux études [48, 71, 72].

- **Facteurs sériques :**

Il existe une élévation de l'activité sérique de l'ECA au cours de la sarcoïdose. Le gène codant pour l'ECA est situé sur le chromosome 23q. Tomita et al [73] ont tenté de démontrer une relation entre le polymorphisme du gène de l'ECA et la sarcoïdose. Ils ont comparé une population témoin à une population de malades japonais, avec étude de la répartition des trois génotypes du gène de l'ECA. Aucune différence significative n'a été démontrée tant au niveau de la distribution de ce polymorphisme entre les 2 populations, qu'en termes de pronostic évolutif et de profil clinique de la maladie entre les trois génotypes. En revanche, ils ont montré que l'élévation du taux de l'ECA sérique variait selon le génotype, avec un taux plus élevé pour le génotype DD, que pour les génotypes DI et II.

Maliarik et al [74], ont démontré que chez les noirs américains, le génotype DD était associé à une plus forte prévalence de la maladie avec un OR à 3,17, cet OR s'élevait à 4,83 s'il existait des ATCDS familiaux de la sarcoïdose. Cette observation n'a pas été reproduite dans la population caucasienne faite en parallèle à cette étude. Ces différences retrouvées entre les noirs américains et les populations européennes laissent penser qu'il existe un agent environnemental ou génétique chez les noirs américains interagissant avec le gène de l'ECA et prédisposant à la maladie. Ces travaux révèlent les difficultés rencontrées dans cette pathologie pour reproduire certains résultats, cela étant probablement lié à des variations ethniques [45].

### **1.3. Les études pangénomiques :**

Deux grandes études ont été réalisées à partir des familles de sujets atteints de sarcoïdose :

- L'étude de Schurmann et al sur 63 familles allemandes avec l'étude de 225 microsatellites. Le pic de liaison le plus important a été mis en évidence dans la région du bras court du chromosome 6p21-6p22. L'association la plus forte a été avec le polymorphisme D6S1666 dans la région CMH de classe III au niveau du gène TNF- $\alpha$ . Des pics secondaires ont été révélés 3p2, 1p2, Xq22,7q22 et 7q36.

L'étude Sarcoidosis Genetic Analysis (SAGA) [75], portant sur 229 familles américaines, qui porte sur 380 microsatellites. Les principaux pics révélés se situent en 1p22, 2p25, 5p15-13, 5q11, 5q35, 9q34, 11p15 et 20q13 avec un pic principal en D5S2500 sur 5q11. Des sous-groupes de patients ont été individualisés dans l'étude de Thompson et al. Correspondant soit aux pics 1p22, 3p21-14, 11p15 et 17q21, soit aux pics 5p15-13 et 20q13 [76].

## 2. Environnementaux :

### 2.1. les agents microbiens : bactéries et virus :

Les étiologies microbiennes ont été envisagées sur la base de similitudes cliniques avec les pathologies granulomateuses. Des efforts très importants ont été faits pour isoler des mycobactéries à partir des tissus sarcoïdiens, mais ces travaux ont donné de rares résultats positifs chez une minorité des patients [77,78]. La recherche de mycobactéries dans les tissus a connu un regain d'intérêt lié au développement des techniques de biologie moléculaire particulièrement sensibles, fondées sur l'amplification d'ADN par PCR [79,80]. Les résultats demeurent cependant, contradictoires avec des résultats faisant état de DNA microbien dans 0 à 80% dans les tissus sarcoïdiens et de 0 à 30% dans les tissus contrôles. Parmi les résultats de l'étude ACCESS, sur 700 sujets récemment diagnostiqués pour une sarcoïdose, les questionnaires d'ordre professionnel et environnemental ne permettent pas d'isoler un facteur étiologique précis et les cultures de tissus ne permettent pas de montrer une différence entre sujets normaux et sujets atteints quant à la présence de mycobactéries. L'étude ACCESS rapporte des résultats compatibles avec certains environnements riches en microbes. Mais certains faux positifs sont difficiles à exclure. [45]

Des travaux ont été poursuivis par l'équipe de Moller sur la préparation des antigènes de Kveim. Néanmoins, malgré des techniques très élaborées, les résultats obtenus sur de possibles antigènes solubles, sont peu concluants. La piste de certains antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*, tels que la catalase-peroxydase, a été récemment explorée et la présence de cet antigène a été révélée dans 55% des tissus sarcoïdiens avec des techniques d'hybridation et d'immunoblotting [81].

D'autres germes tels que propionibacterium acnes ont été évoqués [45]. 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 [82].

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 [83]. Le virus herpès 8 ne semble pas impliquer dans la sarcoïdose au vu de quelques résultats contradictoires [84,85].

## **2.2. les autres facteurs :**

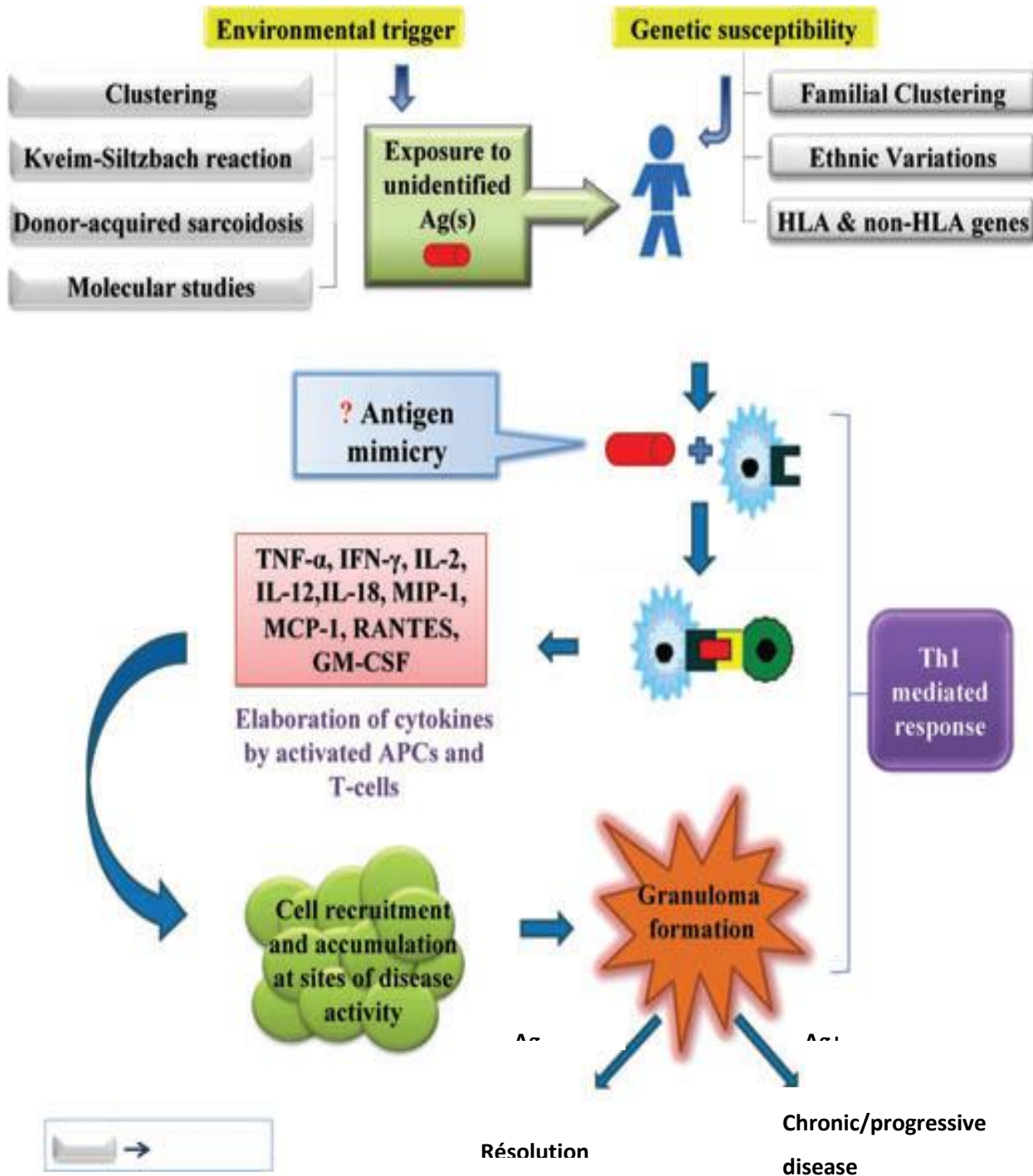
Les similitudes très fortes qui existent, tant sur le plan clinique qu'histopathologique, entre la sarcoïdose et la béryllose chronique, mais aussi avec d'autres granulomatoses induites par des métaux comme le zirconium ou le titanium, ont plaidé pour la recherche d'une exposition environnementale (professionnelle ou non) à des métaux chez les patients sarcoïdiens [48,86].

Ces études épidémiologiques sont difficiles à réaliser, en particulier parce que l'exposition professionnelle responsable peut être très ancienne, et du fait de nécessité d'un échantillonnage très précis, à la fois clinique et ethnique, des populations étudiées. Les résultats préliminaires de l'enquête environnementale et professionnelle de l'étude ACCESS n'ont pas retrouvées d'association de la maladie avec la poussière de bois, le pollen de pin, les métaux, la silice, le talc ou les métiers de la santé [87]. Cette étude a mis en évidence une augmentation faible du risque de sarcidose chez les patients exerçant un métier agricole, travaillant dans les insecticides ou les pesticides, ou exposés à des moisissures, mais ceci peut être le reflet indirect d'un environnement riche en micro-organismes. Elle a confirmé la prévalence plus faible de la sarcoïdose en cas de tabagisme, mais aussi en cas d'exposition à certains allergènes (phanères de chats et autres animaux

domestiques, plumes d'oiseaux), qui ont la particularité d'induire plutôt une réponse Th2 [48, 87].

## **B- 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, s'ils ne peuvent pas l'éliminer que partiellement ou très lentement, ils se transforment alors progressivement 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 leur capacité fonctionnelle. Les monocytes/macrophages activent à leurs tours les lymphocytes T en stimulant leur prolifération locale et leur accumulation par le biais de la production de l'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 [45].



**Figure 28 :** Modèle pathogénétique de la BBS. L'exposition d'un individu génétiquement susceptible à un antigène (s) environnemental non encore identifié déclenche une réponse immunitaire, qui aboutit à la formation de granulome. L'élimination de l'Ag aboutit à la résolution, tandis que l'échec de son élimination aboutit à la forme chronique de la maladie [88].

## **IV- Les manifestations de la sarcoïdose :**

### **A- Les manifestations dermatologiques**

Les manifestations dermatologiques occupent une place privilégiée car elles sont facilement biopsiables. Elles sont très polymorphes, et on les sépare classiquement en Lésions spécifiques car formées de granulomes [9], d'évolution le plus souvent chroniques, et en Lésions non spécifiques [9,89], notamment l'érythème noueux d'évolution aiguë.

#### **1- Les manifestations spécifiques**

Les lésions spécifiques se développent dans 9% à 15% chez les patients atteints de sarcoïdose [9, 89], ces lésions ont des manifestations fortement variables et peuvent mimer beaucoup de maladies cutanées [9].

##### **a) les lésions maculo-papuleuses :**

- **sarcoïdes à petits nodules (fig 29, 30, 31)**

Petites élevures hémisphériques, indolores, rose jaunâtre au début puis rouge brunâtre ou violacée, de taille inégale de 2 à 5 mm, et nombre variable quelques uns à plusieurs centaines.

Leur surface est lisse, ou très légèrement squameuse.

Leur consistance est demi-molle ou ferme.

A la palpation, il existe une infiltration qui atteint tout le derme sans le dépasser.

La vitropression fait apparaître une teinte jaunâtre « gelée de coing », et souvent même des grains séparés semblables aux lupomes, d'où le nom de « lupoïde » [2,90].

Ces lésions siègent souvent de façon symétrique sur le visage (paupières, sillon naso-génien, nuque), les épaules, les faces d'extension des membres et plus rarement sur le tronc [9].

L'éruption se fait par poussées, en quelques semaines sans phénomènes généraux, et reste ensuite stationnaire quelques mois ou années avec parfois des poussées récidivantes.

Les lésions cutanées persistent ou s'affaissent, laissant place à des macules hypochromes ou télangiectasiques. Parfois, la régression débute par leur centre donnant un aspect annulaire. L'ulcération est exceptionnelle.

Le diagnostic différentiel se pose avec : l'acné, la rosacée, les syringomes, le lichen plan (surtout dans les formes lichénoïdes), les trichoépithéliomes, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le xanthélasma, la syphilis et le lupus érythémateux [91, 92, 93].

En Tunisie dans la série de Khaled les sarcoïdes à petits nodules étaient rapportés dans 32% [31]. Alors que dans la série de Ben Jennet parmi les 28 cas 6 (21,4%) avaient des sarcoïdes à petits nodules [36].

Collin et al ont rapporté dans leur série 15 cas (44%) de sarcoïdes à petits nodules. [40]

Veien et al dans une large série de 188 cas 24(12%) étaient atteints de sarcoïdes à petits nodules [39].

Mahajan VK et al ont rapportés 9 cas de sarcoïdose à petits nodules parmi les 23 cas soit 39% [38]. YE-JIN JUNG et MI RYUNG ROH dans leur série ont rapporté 3 cas (23,5%) avec sarcoïdose à petits nodules [42].

Dans notre série 8 patients étaient atteints de sarcoides à petits nodules soit 40% avec un cas de sarcoidose à petits nodules photodistribuée, ce qui rejoint globalement les données de la littérature.

**Tableau 7 :** fréquence des sarcoides à petits nodules dans les différentes séries.

Series	Années	% des sarcoides à petits nodules	References
Serie de khaled en tunisie	2008	32% d	[31]
Série de Ben Jennet	1973–2004	21,4% (6 cas)	[36]
Série de Collin et al	1996–2005	44% (15 cas)	[40]
Viein et al	1974–1986	12% (24 cas)	[39]
Mahajan VK et al	1999–2004	39% (9 cas)	[38]
Série de YE–JIN JUNG et MI RYUNG ROH	2000–2008	23,5% (3 cas)	[42]
Notre série	2006–2012	40% (8cas)	



**Figure 29** : sarcoïdose à petits nodules du dos de pied



**Figure 30** : sarcoïdose à petits nodules du visage



**Figure 31** : sarcoides à petits nodules photodistribués

- **sarcoïdes à gros nodules (fig32)**

Plus fréquents que les précédents, sont formés d'éléments moins nombreux 1 à 10 et plus volumineux 1 à plusieurs cm, sous forme de gros nodules hémisphériques, très saillants. Ils siègent surtout sur la face, le tronc et la racine des membres. Ils sont rouge brun ou violacés, ou jaunâtres, parfois parcourus de petits vaisseaux, lisses et rarement squameux, ils sont fermes, indolents et infiltrant assez profondément la peau. Elles sont isolés ou confluentes en lésions irrégulières circonscrites à centre déprimé. La vitropression met en évidence l'infiltrat lupoïde jaunâtre.

Après des années, ils s'affaissent au centre laissant place à des taches brunes télangiectasiques définitives ou des cicatrices blanches pouvant être entourées d'un fin liseré jaune ambré toujours actif.

Le diagnostic différentiel se pose avec : la leishmaniose, le lupus tumidus, le lymphome, le pseudolymphome, la Lèpre tuberculoïde et la Syphilis tertiaire.

En Tunisie dans la série de Khaled les sarcoïdes à gros nodules étaient rapportés dans 24,2% [31]. Alors que dans la série de Ben Jennet parmi les 28 cas 8 (28,5%) avaient des sarcoïdes à gros nodules [36].

Collin et al ont rapporté dans leur série 10 cas de sarcoïdes à gros nodules [40]

Dans notre série 3 patients étaient atteints de sarcoïdes à gros nodules soit 15% de nos malades.

Series	Années	% des sarcoïdes à gros nodules	References
Serie de khaled en tunisie	2008	24,2%	[31]
Série de Ben Jennet	1973–2004	28,5% (8 cas)	[36]
Série de Collin et al	1996–2005	29,4% (10 cas)	[40]
YE–JIN JUNG et MI RYUNG ROH	2000–2008	41,5% (7 cas)	[42]
Notre série	2006–2012	15% (3cas)	

**Tableau 8 :** fréquence de la sarcoïdose à gros nodules dans les différentes séries



**Figure 32 :** sarcoïdose à gros nodules de visage

**b) Les lésions sur cicatrices (fig33):**

Cette localisation est classique : les cicatrices deviennent inflammatoires, augmentent de volume, s'infiltrent, s'indurent et deviennent violacées.

Elles ne sont pas prurigineuses et la vitropression peut mettre en évidence des grains lupoides.

L'infiltration des cicatrices peut être la seule manifestation cutanée de la sarcoïdose.

Parfois le diagnostic de la BBS sur cicatrice peut être difficile parce que les lésions peuvent être diagnostiquées à tort comme des cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes. [2, 94]

La maladie de BBS sur cicatrice peut précéder la maladie systémique, et a tendance à persister selon l'activité de la maladie et se résout d'habitude lentement

et spontanément [2, 4, 90, 94, 95]. Une nouvelle infiltration des cicatrices chez les patients avec la maladie en rémission indique une réactivation de la maladie [2,96].

Dans la phase évolutive de la maladie, la sarcoïdose sur cicatrice peut suivre un EN, tandis que dans la maladie de BBS chronique on la voit associé à l'atteinte pulmonaire et médiastinale de longue durée, l'uvéite, la lymphadénopathie périphérique, des kystes osseux ou parotidomégalie [2,4]. Dans l'étude réalisée par Veien et al [2,39], 22 sur 26 patients (85 %) avec la BBS sur cicatrice avaient la maladie chronique et active deux ans après le diagnostic. Cependant dans une étude récente sur le pronostic de la sarcoïdose cutanée, l'infiltration des cicatrices n'a pas été associée avec les formes aiguës ou chroniques de la maladie de BBS systémique, indiquant ainsi qu'il n'ait pas de signification pronostique [2,97].

L'infiltration granulomateuse des anciens tatouages et le développement des lésions granulomateuses dans les sites qui ont précédemment contenu un corps étranger a été décrite comme des variantes de la maladie de BBS sur cicatrice [2 4, 90, 98, 99,100, 101].

La sarcoïdose sur cicatrice a aussi été rapportée après des injections de silicone [2, 102, 103]. Donc, la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann devrait être exclue devant n'importe quelle cicatrice qui s'infiltré ou s'hypertrophie.

De plus, les anciennes cicatrices devraient toujours être examinées quand la maladie de BBS est suspectée.

2 cas ont été rapporté dans la série de Ben Jennet [36], alors dans la série de Khaled 2,3 % ont été atteint de sracoide sur cicatrice [31].

Collin et al ont rapporté un seul cas dans leur série atteint de sarcoïdose sur cicatrice [40].

La sarcoidose sur cicatrice a été notée chez un seul cas dans la série de Jacyk [44]. YE-JIN JUNG et MI RYUNG ROH ont rapporté 3 cas de sarcoidose sur cicatrice.

Dans notre série un seul patient était atteint de sarcoidose sur cicatrice ce qui rejoint globalement les données de la littérature.

**Tableau 9 :** fréquence de la sarcoidose sur cicatrice telle que rapporté dans les différentes séries.

Series	Années	% des sarcoïdes sur cicatrice	References
Série de khaled en Tunisie	1973–2004	2,3%	[31]
Série de Ben Jennet	2008	7,14% (2 cas)	[36]
Série de Collin et al	1996–2005	2,94% (1 cas)	[40]
Série de YE-JIN JUNG et MI RYUNG ROH	2000–2008	17,6% (3 cas)	[42]
Série de Jacyk	1986–1997	1,85%(1 cas)	[44]
Notre série	2006–2012	5% (1 cas)	



**Figure 33** : sarcoïdose sur une ancienne cicatrice de coude [91]

c) **Les plaques (fig 34):**

Elle forme des nappes violacées, livides, tuméfiées, de consistance pâteuse ou dure, non douloureuse. La peau est souvent lisse, luisante, parcourue de grosses veines, ou de capillaires. La bordure est volontiers serpentineuse. Elle mesure plusieurs cm de diamètre et correspond à la confluence de papules sarcoïdiques. [2,90]

Les plaques peuvent avoir un centre clair et apparaître sous forme annulaire particulièrement au niveau de front mimant d'autres pathologies cutanées à manifestation annulaire [2,104].

La vitropression met en évidence des points jaunâtres lupoides [2, 90]. Elles siègent habituellement au niveau du visage, des oreilles, le dos des mains et des doigts, la face d'extension des membres [2, 9, 90, 105,106].

Dans quelques cas rapportés les plaques peuvent se localiser au niveau des zones photoexposées [2,4, 90, 105,107, 108].

Les plaques sont généralement associées aux formes chroniques de la BBS comme la fibrose pulmonaire, les ADP périphériques, la splénomégalie et l'uvéite chronique [2, 39, 94, 95, 105, 107].

Contrairement au lupus pernio les plaques ne sont pas associées aux kystes osseux et à l'atteinte des VAS.

L'évolution est chronique laissant une atrophie cicatricielle pigmentée ou hypopigmentée, rarement une ulcération. Au niveau de cuir chevelu les plaques peuvent laisser place à une alopécie cicatricielle [2].

Le diagnostic différentiel se pose avec le lupus érythémateux et les engelures.

La sarcoïdose en plaques a été rapportée dans 18% des cas dans la série de Khaled et dans 21,4% dans celle de Ben Jennet [36].

54 cas ont été rapportés dans la série de Veien et al [39], et 9 cas dans celle de Collin et al [40].

W-S.Chong et al ont rapportés 8 cas de sarcoïdose en plaques parmi les 23 cas de sarcoïdose cutanée.

Jacyk dans sa série a rapporté 13 cas de sarcoïdose en plaques [44].

Dans notre série la sarcoïdose en plaques a été notées chez 5 cas soit 25% des cas rejoignant en globalité les données de la littérature.

**Tableau 10 :** fréquence de la sarcoïdose en plaques dans les différentes séries

Séries	Années	% des sarcoïdes en plaques	References
Serie de khaled en tunisie	1973-2004	18%	[31]
Série de Ben Jennet	2008	21,4% (6 cas)	[36]
Série de Collin et al	1996-2005	26,4% (9 cas)	[40]
Veien et al	1974-1986	28,7% (54 cas)	[39]
Série de Jacyk	1986-1997	24% (13 cas)	[44]
Notre série	2006-2012	25% (5cas)	



**Figure 34 :** sarcoïdose en plaques au niveau du cou

#### **d) lupus pernio (fig35) :**

Le lupus pernio a été décrit pour la première fois par Besnier à la fin de 19<sup>ème</sup> siècle et est la lésion cutanée la plus caractéristique de la sarcoïdose cutanée [2, 4].

C'est une forme particulière qui touche avec prédilection la femme, et est formée de plaques ou de larges nodules infiltrés, bleu-violacé, chroniques, siégeant sur le nez et les joues [9, 109, 110].

Ces lésions peuvent s'étendre au niveau des voies aériennes supérieures et entraîner l'ulcération et l'obstruction nasale [2,110], voir même une perforation de la cloison nasale [2,9, 109, 110, 111, 112].

L'atteinte des mains a été rapportée dans certains cas avec des doigts souvent boudinés en saucisse et parfois des lésions osseuses kystiques et synoviales sous jacentes [2, 9,90, 104, 109, 113, 114, 115].

Le lupus pernio est typiquement associé à la fibrose pulmonaire, l'uvéite chronique et les kystes osseux [9,35, 116, 117].

Dans une série de 35 cas de lupus pernio, l'atteinte intra-thoracique était de 74 %, celle des VAS était de 54%, la présence des kystes osseux étaient de 43%, l'atteinte oculaire chronique et les ADP périphériques dans 37% des cas chacun, la splénomégalie dans 17%, d'autres lésions dermatologiques spécifiques particulièrement les plaques dans 26% et l'EN au début dans 9% des cas et l'atteinte rénale et de système nerveux dans 6% des cas [2, 113]. L'évolution est chronique, avec un suivi de 25 ans a été rapporté chez certains patients [2, 94, 108, 118].

Dans l'étude pronostique réalisée par Marcoval et al le lupus pernio et les sarcoïdes en plaques étaient associés à la forme chronique de la maladie et nécessitent un traitement par la corticothérapie générale [2, 119].

Le diagnostic différentiel se fait avec le lupus érythémateux, le lupus tuberculeux, le rhinophyma, la granulomatose de Wegener et la syphilis tertiaire [2, 120].

Le lupus pernio a été rapporté chez 13,3% dans la série de Khaled et chez 2 patients dans celle de Ben Jennet.

Collin et al ont rapporté 3 cas parmi les 34 (8,8%) cas [40] alors que Veien et al ont rapporté dans leur série 22 cas de lupus pernio sur 188 soit 11,7 % [39].

Jacyk a rapporté 5 cas de lupus pernio dans sa série [44].

Dans notre série aucun de nos patients n'a été atteint de lupus pernio.



**Figure 35 :** lupus pernio [9]

e) Les nodules dermo-hypodermiques ou sarcoïdes de Darier-Roussy (fig 36) :

Bien que la fréquence des nodules sous cutanés ait été évaluée entre 1,4 et 6 % mais dans une étude récente ils ont représenté 16 % des lésions cutanées

spécifiques, suggérant que cette variante soit sous diagnostiquée [2, 119, 121, 122, 123].

Ils touchent le plus souvent les femmes d'âge moyen, ces nodules sont fermes, indolores, de 0,5 à 2 cm de diamètre, leur nombre peut aller d'un à 100 nodules et sont recouverts par une peau de couleur normale.

Ils se localisent le plus souvent au niveau de tronc et des extrémités.

Les nodules sous cutanées apparaissent fréquemment au début de la maladie en association avec d'autres localisations de la sarcoïdose y compris l'EN [2, 94, 124, 125, 126], parfois comme la seule manifestation initiale de la maladie [2, 127] ou tardivement au cours de la sarcoïdose [2, 121, 128].

Les nodules sous cutanés sont le plus souvent associés au stade I sur la radio thorax avec d'autres manifestations systémiques non sévères de la maladie et sont fréquemment associés à moins de 2 ans d'activité de la sarcoïdose systémique [2, 119, 125, 129].

Cependant certains auteurs ont constaté que les nodules de Dariey roussy n'ont pas de signification pronostique.

Le diagnostic différentiel de cette forme clinique se pose avec : la tuberculose, les mycoses profondes, métastases cutanées, les lipomes, les nodules rhumatoïdes [91, 130, 131].

Dans la série de Ben Jennet 2 cas de nodules de darrier roussy ont été rapportés [36] et dans la série de Khaled les nodules sous cutanés ont été observés dans 4% des cas [31].

Un seul cas de nodules dermo-hypodermiques de Darrier Rousy a été rapporté dans la série de Collin et al [40].

Dans l'étude réalisée à Kouria entre 2000 et 2008, 2 patients ont été atteints de nodules dermo-hypodermiques de Darrier Roussy [42].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de nodules dermo-hypodermiques.



**Figure 36 :** nodules sous cutanés de Darrier Roussy de la face postérieure de l'avant bras [2]

**f) Autres formes cutanées atypiques :**

La sarcoïdose est dite grande simulatrice au même titre que la syphilis. Une grande variété de lésions cutanées granulomateuses cliniquement atypiques a été décrite dans la BBS. Bien que leur fréquence soit très basse ils devraient néanmoins être pris en considération dans le diagnostic différentiel de lésions cutanées avec à l'histologie un granulome épithéloïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse [2].

Plusieurs formes cliniques atypiques ont été décrites :

- forme érythrodermique (fig 37)

Réalisant l'aspect d'une érythrodermie sèche et exfoliante, prurigineuse, évoquant une hématoïdémie surtout lorsqu'il existe des zones infiltrées ou des ADP [2].

Dans notre série on n'a pas rapporté de sarcoïdose érythrodermique comme c'était le cas pour d'autres séries.



Figure 37 : érythrodermie dans le cadre d'une sarcoïdose cutanée [9]

- Forme angioloïde de Brocq-Pautrier (fig 38) :

Variante rare de la sarcoïdose cutanée qui touche essentiellement les femmes, caractérisée par la présence d'un placard nodulaire isolé, arrondi ou ovalaire, bien limité parcouru par un important réseau de télangiectasies qui masque l'aspect lupôïde à la vitropression. Ils siègent le plus souvent au niveau de l'arête de nez, au niveau centrofacial, des oreilles ou au niveau de cuir chevelu. L'évolution est lente sans tendance à la régression spontanée [2, 38].

Dans la série de WU et Lee 14 patients (38%) parmi les 37 étaient atteints de nodules angioloïdes [43] par contre, en Inde Mahajan et al ont rapporté 2 cas parmi les 23 cas de sarcoïdose cutanée [38].

Dans notre série un seul patient (5%) était atteint de nodule angioloïde de Brock Pautrier.

Le diagnostic différentiel se pose avec la rosacée et le carcinome basocellulaire (CBC) [2, 132].



**Figure 38 :** forme angioloïde de Brock Pautrier de la sarcoïdose cutanée [9]

- **sarcoïdose ichtyosiforme (fig39)**

Dans de rares cas que la sarcoïdose cutanée peut mimer une ichtyose acquise. Cette forme clinique a été décrite chez 23 cas rapportés indépendamment surtout chez les noirs [2, 133].

Les lésions sont faites de squames irrégulières, sèches, polygonales et d'une taille de 0,1 à 1 cm et siégeant surtout au niveau des MI [2, 134, 135].

Le diagnostic différentiel se fait avec l'ichtyose acquise d'autres origines par exemples : l'ichtyose paranéoplasique, l'ichtyose dans le cadre d'une collagénose, l'ichtyose secondaire à des anomalies endocriniennes, à certains médicaments, à la malnutrition chronique ou à une infection [91, 136, 137, 138, 139].

Jacyk a rapporté 2 cas de sarcoïdose ichtyosiforme dans sa série [44]. En 2000 un cas d'érythrodermie ichtyosiforme a été rapporté par S. Amal et collaborateurs [140].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose ichtyosiforme.



**Figure 39** : sarcoïdose mimant une ichtyose [140]

- **sarcoïdose psoriasiforme** :

Cette forme a été retrouvée dans 0,9% des cas [2, 141]. Elle est caractérisée par des plaques érythémato-squameuses qui ne peuvent être cliniquement indiscernables du psoriasis [2, 142].

Mahajan VK et al ont rapporté un seul cas de sarcoïdose psoriasiforme dans leur série.

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose psoriasiforme ce qui était le cas pour la plupart des séries.

- **Sarcoïdose micropapuleuse lichénoïde (fig40):**

Elle a été retrouvée dans 1 à 2% des cas de sarcoïdose cutanée [2, 143]

Elle est généralement faite de nombreuses petites élevures hémisphériques, rose jaunâtre, lisses, brillantes, disséminées sur le tronc, le visage et les Mb avec absence des stries de wickham [2]. Ces papules sont parfois groupées, légèrement acuminées simulant des tuberculides ou des syphilides folliculaires.

Cette forme a été décrite le plus souvent chez l'enfant [2, 144, 145].

Le DC différentiel se fait avec le lichen plan, lichen nitidus, la mucinose papuleuse, le lupus érythémateux et les éruptions médicamenteuses lichénoïdes [2, 146, 147].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose micropapuleuse lichénoïde et c'était le cas pour la plupart des séries.



**Figure 40** : sarcoïdose micropapuleuse lichénoïde [9]

- **Pseudonécrobiose lipoïdique (fig41) :**

Caractérisée par des plaques roses violacées avec un centre déprimé siégeant surtout au niveau des tibias [2, 148].

Dans une série récente 3 cas de sarcoïdose cutanée se manifestant par une nécrobiose lipoïdique ont été rapportés [149]. Takahito Chiba et collaborateurs ont rapporté un cas d'une sarcoïdose cutanée mimant une nécrobiose lipoïdique [150].

La nature granulomateuse de la nécrobiose lipoïdique et de la sarcoïdose peut expliquer cette ressemblance ainsi que la difficulté de DC différentiel entre les deux entités [2].



**Figure 41** : sarcoïdose cutanée mimant une nécrobiose lipoïdique [150]

- **Sarcoïdose verruqueuse :**

C'est une manifestation rare de la sarcoïdose, décrite pour la première en 1950 par Irgang [151]. Caractérisée par des plaques éxophitiques hyperkératosiques ou des papules papillomateuses de couleur peau normale qui se localisent le plus

souvent au niveau des extrémités inférieures, les lésions peuvent ressembler au verrues, au prurigo nodulaire ou au lichen plan hypertrophique [2, 152].

La sarcoïdose verruqueuse semble être fréquente chez les afro-américain [2, 153].

Une nouvelle observation de sarcoïdose cutanée verruqueuse a été rapportée récemment par Stockman et al [151].

- **Sarcoïdose ulcérative (fig 42):**

Les patients atteints de la sarcoïdose peuvent développer des lésions ulcératives [2].

Veien et al ont rapporté que 1% des patients blancs sarcoïdosiques ont développé des lésions ulcératives [2, 39].

Dans une autre série de 147 cas de sarcoïdose cutanée 7 étaient atteints de BBS ulcérative [2, 9, 154].

Plus de 50% des patients atteints de sarcoïdose ulcérative rapportés dans la littérature étaient des noirs [2, 155] et l'incidence de la BBS ulcérative chez les japonais semble être la même que chez les noirs [2, 156].

Rarement que les ulcérations soient la manifestation initiale de la sarcoïdose cutanée et elles se développent généralement sur des lésions papulo-nodulaires, bien que certaines apparaissent de novo [2, 155].

Les ulcérations peuvent aussi se développer sur des lésions atrophiques [2, 154].

Les lésions de la sarcoïdose ulcérative se localisent au niveau de la partie inférieure des jambes et ont tendance à guérir avec la lésion cicatricielle [2, 155]. Il a été proposé que le principal mécanisme pathogénique de la sarcoïdose ulcérative soit le traumatisme par pression sur les lésions atrophiques [2, 154].

La maladie de BBS ulcéralive peut imiter d'autres maladies ulcéralives comme les ulcéralions de stase veineuses. Donc, on devrait considérer le diagnostic de la sarcoïdose dans n'importe quel ulcère avec l'inflammation granulomateuse [2, 155].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose ulcéralive et c'était le cas pour d'autres séries.



**Figure 42** : sarcoïdose ulcéralive des 2 MI [91]

- **Lésions de morphée (fig 43)**

Le développement des plaques cliniquement indurées et atrophiques indiscernables de la morphée a été aussi décrite dans la maladie de BBS. Les lésions se localisent principalement sur les cuisses de femme noire [2, 157]. Dans quelques cas ces lésions peuvent avoir une distribution linéaire ressemblant à la morphée linéaire [2,158]. En plus les granulomes épithélioïdes, la sclérose dermique ont été observée histologiquement [2,157, 159].

Jusqu'à l'heure actuelle 6 observations de morphée sarcoïdique ont été rapportées dont juste 2 ont été atteints de sarcoïdose systémique [160].



**Figure 43** : sarcoïdose cutanée mimant une morphee au niveau de visage [160].

- **sarcoïdose hypopigmentée (fig 44):**

Les macules hypopigmentées sarcoïdiques sont de temps en temps observées chez les noirs d'origine africaine [2]. Dans une série de 145 cas 8 étaient atteints de lésions hypopigmentées surtout les afro-caraïbes [2, 121]

Les lésions correspondent à des macules hypopigmentées bien limitées à l'emporte de pièce situées surtout au niveau des membres [2, 91, 161]

Ces lésions peuvent être centrées par des papules érythémateuses.

Le DC différentiel se pose avec la lèpre, hypopigmentation post-inflammatoire, l'hypomélanose idiopathique et le pityriasis lichénoïde chronique [2].

Même si l'hypopigmentation est considérée comme une lésion spécifique de la sarcoïdose cependant le granulome peut manquer à l'étude histologique des lésions [2, 162].

Jacyk dans sa série portant sur 54 cas de sarcoïdose cutanée, 4 cas étaient atteints de sarcoïdose hypopigmentée [44].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas sarcoïdose hypopigmentée et c'était le cas pour d'autres séries.



**Figure 44 :** forme hypopigmentée de la sarcoïdose [9]

- **autres manifestations très rares :**

Il existe d'autres lésions spécifiques de la BBS mais moins communes telle que les lésions de lupus discoïde [2, 163,164], les lésions de lichen scléreux [2,165], les lésions folliculaires [2,166], l'érythème palmaire [2,167], des lésions photo-induites [2,168], les lésions lipodermatose-like [2,169], et les lésions ressemblant à la cellulite [2,170], l'apparition de l'œdème des membres inférieurs surtout unilatéral peut être une manifestation spécifique de la BBS [2,171].

**g) Atteinte muqueuse :**

• **muqueuses buccale, nasale et laryngée :**

Les formes muqueuses sont rares réalisant des nodules ou des plaques jaunâtres sur les muqueuses buccales, nasales, le larynx. Une forme particulière à connaître est la macrocheilite sarcoïdique (fig 45) [172].

Dans la série de Khaled en Tunisie l'atteinte muqueuse était de 8,6% [31].

Dans notre série on a recensé 3 cas de macrocheilite sarcoïdique soit 15% des cas et c'est un pourcentage plus élevé par rapport à ce qui était rapporté dans la littérature.



**Figure 45 :** macrochéilite sarcoïdique

- **atteinte génitale :**

Quatre cas de sarcoïdose vulvaire ont été rapportés avant 2005 [2, 173, 174].

Cliniquement, les lésions correspondent à des papules semi-translucides, brun rougeâtre et à des nodules [2, 174]. Le premier cas de sarcoïdose vaginale a été récemment décrit [2, 175].

Chez l'homme l'atteinte des organes génitaux au cours de la sarcoïdose est à type de masses testiculaires ou épидидymaires sans lésions cutanées [2, 176, 177]. Cependant, plusieurs cas de lésions cutanées scrotales ou péniennes étaient de temps en temps rapportés sous forme de papules indurées, de nodules douloureux ou l'enflure de scrotum ou de pénis [2, 176, 178].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas d'atteinte génitale comme c'était le cas pour la majorité des séries.

#### **h) Atteinte phanérienne :**

- **Atteinte de cuir chevelu (fig 46):**

L'alopécie cicatricielle est rarement rapportée au cours de la sarcoïdose [2, 164, 181, 182].

L'alopécie sarcoïdosique est plus fréquente chez les femmes d'origine afro-américaine [2]. En effet dans une revue de la littérature publiée en 2000, 20 des 22 patientes étaient Afro-américaines [2, 183].

Quand les lésions cutanées spécifiques de la sarcoïdose atteints le cuir chevelu l'alopécie cicatricielle fait suite à la destruction de follicule pileux par les granulomes [2, 133].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas d'atteinte de cuir chevelu.



**Figure 46 :** alopecie cicatricielle dans le cadre de la sarcoïdose [91]

- **atteinte de l'ongle (fig47) :**

L'atteinte unguéale au cours de la sarcoïdose est rare, elle s'associe le plus souvent à la forme systémique de la maladie.

Il peut s'agir de dystrophie unguéale, d'hyperkératose sous unguéale, de stries longitudinales, d'onycholyse ou de perte totale de l'ongle.

Dans une revue de la littérature réalisée par S. E. Momen and F. Al-Niaimi 33 cas d'atteinte unguéale au cours de la sarcoïdose ont été rapportés avec 10 cas de dystrophie unguéale (30%), 8 cas de stries longitudinales (24%), 7 cas d'hyperkératose sous unguéale (21%), 7 cas d'onycholyse (21%), 2 cas d'hyperkératose unguéale (6%) et 2 cas de perte complète de l'ongle (6%) [179].

Dans une série un cas d'atteinte unguéale parmi les 400 malades a été rapporté [2, 180], et 3 parmi les 188 dans la série de viein et al [2, 39].

L'atteinte unguéale au cours de la sarcoïdose est le plus souvent associée à une atteinte osseuse sous jacente d'où la nécessité de réaliser des radiographies standards systématiquement.

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas d'atteinte unguéale.



**Figure 47 :** dystrophie unguéale dans le cadre d'une sarcoïdose [179]

## 2- Les manifestations cutanées non spécifiques :

### a) L'érythème noueux (fig48) :

Principale manifestation cutanée non spécifique de la sarcoïdose, se caractérise par des nodules dermo-hypodermiques rouges douloureux non ulcératifs de 1 à 6cm de diamètre leur localisation est grossièrement bilatérale et symétrique surtout au niveau des MI plus particulièrement au niveau des crêtes pré-tibiales bien qu'ils peuvent se localiser également au niveau des chevilles, les parties inférieures des cuisses et les avant bras.

L'érythème noueux est d'apparition brutale, il s'associe dans la plupart des cas à la présence des adénopathies médiastinales bilatérales et symétriques, d'une hyperthermie entre 38 et 40°C, d'une pharyngite, d'un syndrome pseudo-grippal, de poly-arthralgies, volontiers migratrices, qui précèdent ou sont concomitantes de l'érythème noueux , d'une uvéite aigue, d'une anergie tuberculinique et d'un syndrome inflammatoire. L'ensemble du tableau réalise le syndrome de Löfgren, révélateur de l'affection dans 20% des cas.

Veien et al dans leur série ont rapporté 20 cas (10,6%) d'érythème noueux [39], dans la série de Ben Jennet 3 cas d'érythème noueux ont été recensés (10,7%) [36].

Dans notre série un cas était atteint d'érythème noueux soit 5% des cas.



**Figure 46 :** érythème noueux des 2 jambes

**b) Autres manifestation non spécifiques de la sarcoïdose cutanée :**

• **Hippocratisme digital :**

L'hippocratisme digital a été rapporté comme une manifestation non spécifique de la maladie de BBS [2, 184] et a été récemment observé dans trois de 93 patients avec la maladie de BBS [2, 185]. Quelques auteurs ont suggéré que l'hippocratisme digital est un signe de mauvais pronostic [2, 186].

• **Le syndrome de Sweet :**

Au moins 13 patients avec le syndrome du Sweet associé à la maladie de BBS ont été rapportés [2, 187, 188]. Les patients avec cette association ont tendance à être plus jeunes que ceux avec le syndrome de Sweet idiopathique et 12 des 13 cas

étaient des femmes [2, 188]. Certains auteurs disent que le syndrome de sweet dans le cadre de la sarcoïdose est un signe de bon pronostic [2,188].

- **Pyoderma gangrenosum :**

Les deux premiers cas étaient rapportés en 1984 par Powell et d'autres [2].

Quatre cas Supplémentaires depuis ont été décrits [2, 189, 190]. Bien que l'association puisse être fortuite [2, 190].

- **La Calcinose :**

Bien que l'hypercalcémie survienne dans 5 à 10 % des cas de la maladie de BBS systémique, la calcinose cutanée a été exceptionnellement décrite comme une lésion non spécifique de la sarcoïdose [2, 191, 192].

- **Érythème polymorphe :**

Bien que l'érythème polymorphe ait été rapporté comme une lésion non spécifique de maladie de Besnier–Boeck–Schaumann dans plusieurs revues, il n'y a pas récemment de cas publiés avec cette association [2].

- **Prurigo :**

Le prurigo a été décrit dans le cadre de la maladie de BBS dans quelques vieux papiers [2, 193]. Cependant, ces dernières années il n'y a eu aucun cas rapporté avec cette association.

Dans notre série comme c'était le cas pour la plupart des séries, aucun de nos patients n'a été atteint de prurigo, ni de calcinose, ni d'érythème polymorphe, ni d'hippocratisme digital, ni de syndrome de sweet ou de pyoderma gangrinusum dans le cadre de la sarcoïdose.

### **3. La vitropression :**

La vitropression fait disparaître l'erythème et fait apparaître des grains jaunâtres, couleur gelée de coing qui correspondent aux infiltrats granulomateux.

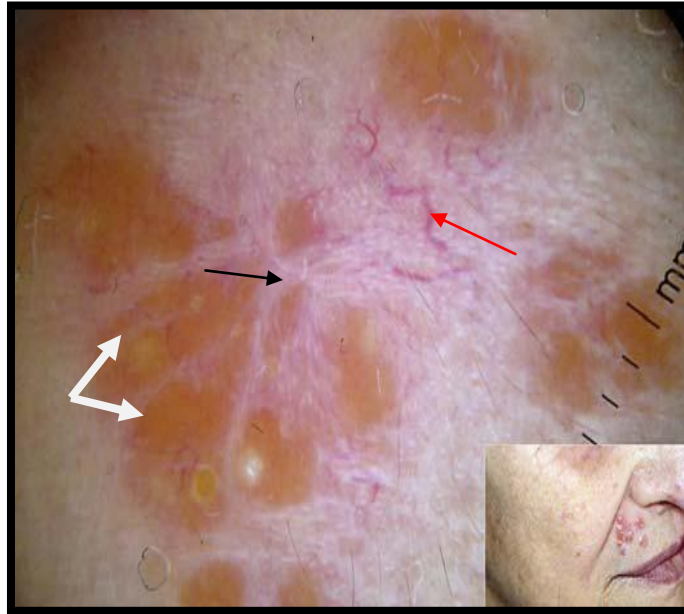
L'aspect lupoïde à la vitropression n'a pas été signalé dans d'autres séries.

Dans notre série la vitropression a été réalisée chez 15 (75%) patients et elle a mis en évidence un aspect lupoïde chez 8 malades (53,3%).

### **4. La dermoscopie (fig49):**

La dermoscopie est un examen non invasive permettant la visualisation des structures pigmentées et vasculaires non visibles à l'œil nu [194, 195]. Bien qu'elle est surtout utilisée dans le diagnostic des tumeurs cutanées, mais dans ces dernières années la dermoscopie a aussi gagnée un intérêt comme aide dans le diagnostic clinique des pathologies cutanées inflammatoires et infectieuses [194, 196].

En matière de la sarcoïdose cutanée la dermoscopie permet de visualiser des vaisseaux linéaires, des structures globulaires translucides de couleur orange qui peuvent correspondre histologiquement aux granulomes, avec parfois présence des zones blanchâtres semblables à une cicatrice, mais ces manifestations ne sont pas spécifiques, elles peuvent se voir également dans le lupus vulgaire et la leishmaniose cutanée [194].



**Figure 47 :** image dermoscopique des papules sarcoidosiques montrant des structures globulaires orange traslucides (flèches blanches), des zones blanchatres (flèche noir) et des vaisseaux linéaires de diamètre variable (flèche rouge) [194]

## 5. Histologie cutanée:

### a-caractéristiques de granulome sarcoidien (fig 50, 51, 52):

Le granulome typique de la sarcoïdose est constitué d'histiocytes à différenciation épithélioïde auxquels sont mêlées quelques cellules géantes plurinucléées. Les cellules épithélioïdes sont des éléments ovalaires dont le cytoplasme est abondant, éosinophile, homogène et le noyau ovoïde, clair [197].

Ces histiocytes sont groupés en amas nodulaires bien circonscrits de taille relativement égale dans l'ensemble du derme. Les nodules régulièrement et harmonieusement répartis n'ont pas de tropisme particulier pour les annexes pilaires ou sudorales qui peuvent être fortuitement englobées dans ces infiltrats [197].

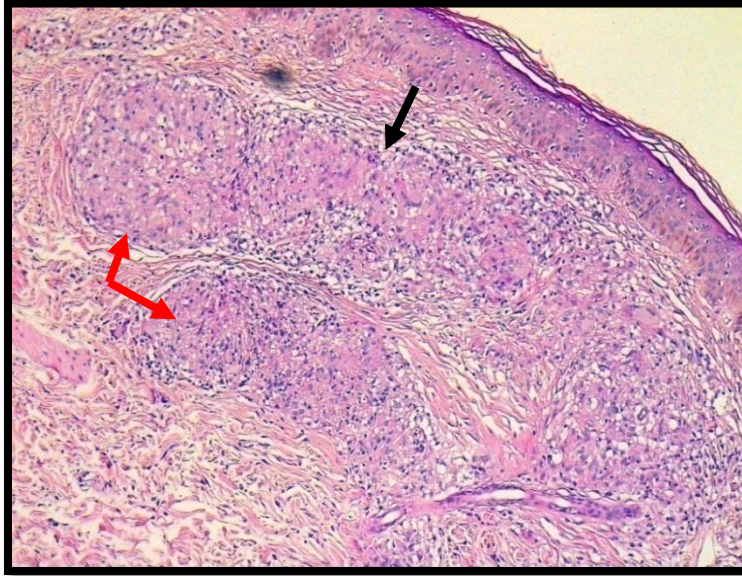
La bonne délimitation périphérique des nodules peut être accentuée par la présence d'une fibrose [197].

Le centre des nodules peut comporter des petits foyers de nécrose fibrineuse et la périphérie peut être soulignée par une fine couronne de lymphocytes [197].

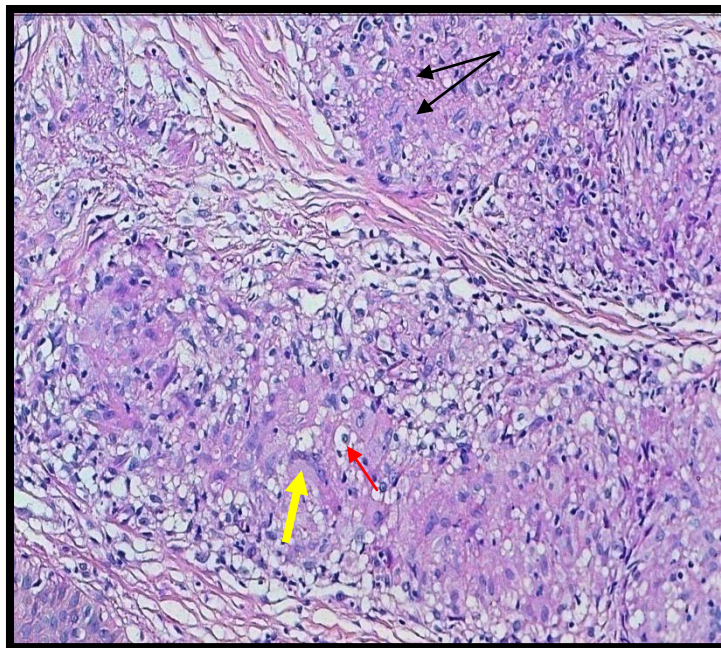
Les nodules épithélioïdes s'étendent parfois dans l'hypoderme. L'atteinte exclusive de l'hypoderme correspond à une forme clinique particulière de la sarcoïdose. Elle est bien différente de l'érythème noueux si souvent observé dans cette maladie et correspond à une hypodermite septale avec polynucléaires neutrophiles [197].

L'épiderme est intact, simplement refoulé et parfois aminci par l'infiltrat nodulaire dermique sous-jacent.

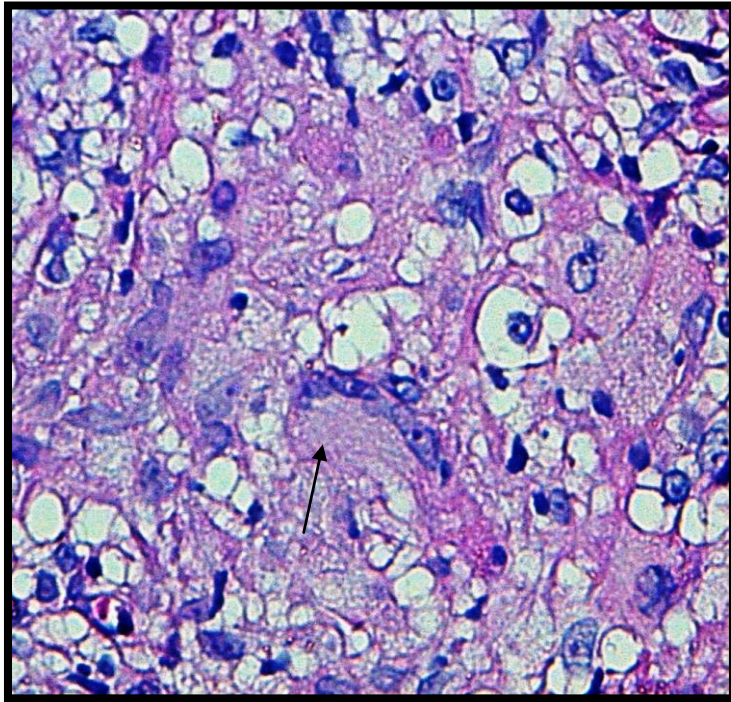
Les cellules géantes plurinucléées sont peu nombreuses dans les cas typiques. Deux types d'inclusion peuvent se voir dans leur cytoplasme portant les noms de corps astéroïdes (structures éosinophiles en étoiles) et de corps de Schaumann (corps basophiles feuilletés ou en tourbillons). Ils ne sont en aucune manière, spécifiques de la sarcoïdose et peuvent se voir dans d'autres maladies granulomateuses [197].



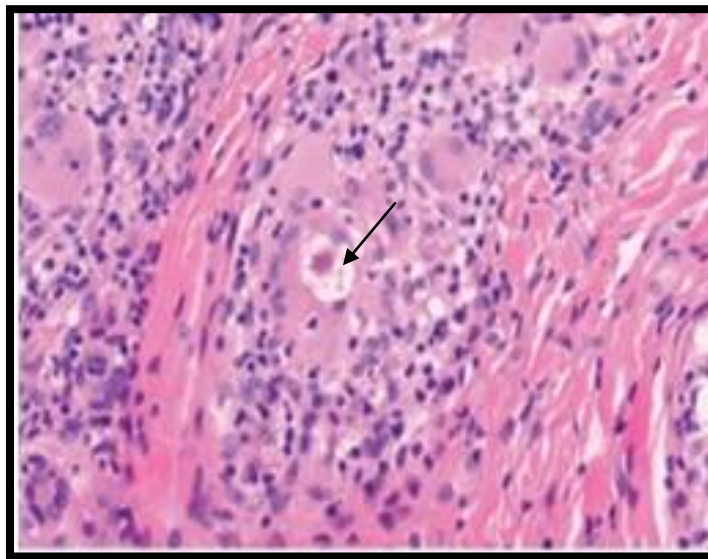
**Figure 50** : aspect histologique d'une sarcoïdose cutanée (HESx10) [flèche noire : couronne lymphocytaire autour du granulome, flèches rouges : granulomes épithéloïdes et gigan-to-cellulaires] [198]



**Figure 51** : aspect histologique d'une sarcoïdose cutanée (HESx 20) [flèches noires : cellules épithéloïdes ; flèche rouge : histiocyte ; flèche jaune : cellule géante] [198]

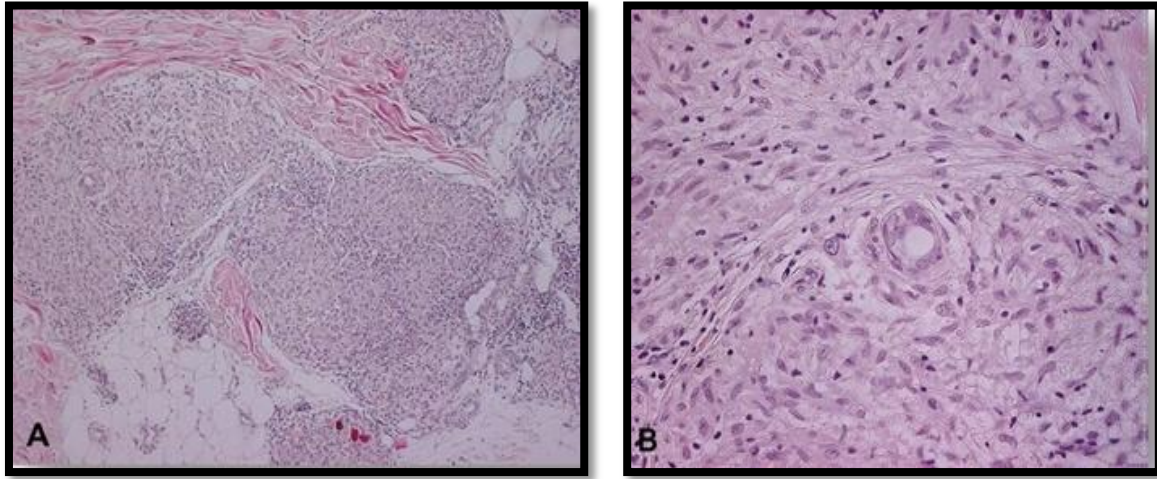


**Figure 52 :** cellule géante type langhans (flèche noire) dans le granulome sarcoïdosi que (HESx40) [198]



**Figure 53 :** image histologique montrant le corps astéroïde au cours de la sarcoïdose [43]

Récemment trois observations ont été décrites avec des granulomes localisés autour des glandes sudoripares et dites syringotropiques (fig 54), cette localisation peut expliquer l'hypohidrose et la sècheresse cutanées observées chez les 3 patientes [199].



**Figure 54 :** granulomes sarcoïdiques entourant les glandes sudorales (A= HESx40, B= HES x 400) [199]

Dans l'étude réalisée en Inde entre 1999 et 2004 le granulome typique a été retrouvé chez 20 patients ayant bénéficié d'une biopsie cutanée, la biopsie ganglionnaire a été réalisée chez deux patients ayant objectivé des lésions granulomateuses compatibles avec les lésions de la BBS [38].

Ball et al dans leur série 89% des patients avaient histologiquement des granulomes épithélio-giganto-cellulaires [200].

Dans l'étude réalisée au sud de taiwan entre 2002 et 2010 le granulome sarcoïdique a été rapporté dans 95% des cas [43].

W.-S. Chong et al ont rapporté dans leur série que tous les patients avaient un granulome sarcoïdien histologiquement [37].

Dans notre série 95% des patients avaient un granulome épithélio-giganto-cellulaire sans nécrose caséuse à l'histologie ce qui rejoint en globalité les données de la littérature.

## **b- Diagnostic différentiel histologique de la sarcoïdose**

### **• Les maladies infectieuses :**

La tuberculose, la leishmaniose, la lèpre, les mycobactéries atypiques, les mycoses profondes, et la syphilis sont évoqués devant tout granulome épithéloïde a fortiori s'il n'est pas typique de la sarcoïdose [197].

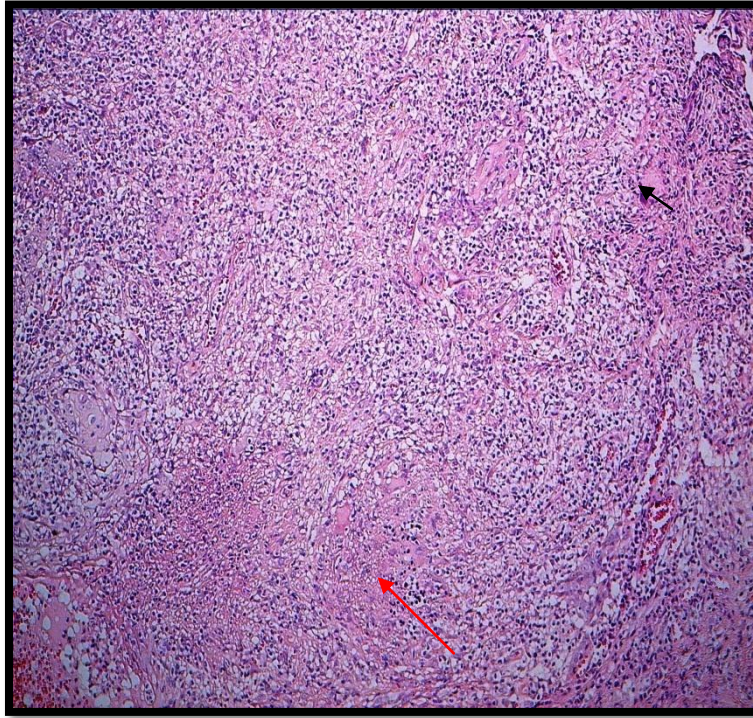
Les colorations histochimiques qu'il faut considérer comme un examen microbiologique direct sont systématiquement effectués. Ce sont les colorations par le Ziehl pour les mycobactéries, par le PAS et le Grocott pour les champignons et par le Giemsa pour les leishmanies. Elles sont négatives dans la grande majorité des cas, car le granulome histiocytaire et épithéloïde est le reflet histologique d'une résistance immunitaire de l'organisme aux agents infectieux et ceux-ci, peu nombreux ne sont le plus souvent identifiés que sur les cultures tissulaires [197].

#### **- Tuberculose (fig 55):**

Il réalise typiquement le granulome tuberculoïde, fondamental pour le diagnostic d'une tuberculose cutanée. L'aspect de ce granulome est variable selon l'interaction entre l'intensité de l'infection et les réponses immunitaires.

Dans le cas du lupus tuberculeux, il est fait de follicules épithélioïdes et gigantocellulaires souvent confluent, situés dans les parties superficielles et moyennes, voire profondes du derme et parfois même dans l'hypoderme. La caséification est habituellement absente ou peu marquée [201, 202]. Les couronnes lymphocytaires sont d'épaisseur variable, parfois très importante.

L'épiderme en regard de ce granulome est souvent aminci, parfois ulcéré, plus rarement, il est épaissi ou papillomateux dans les formes hyperkératosiques [201].

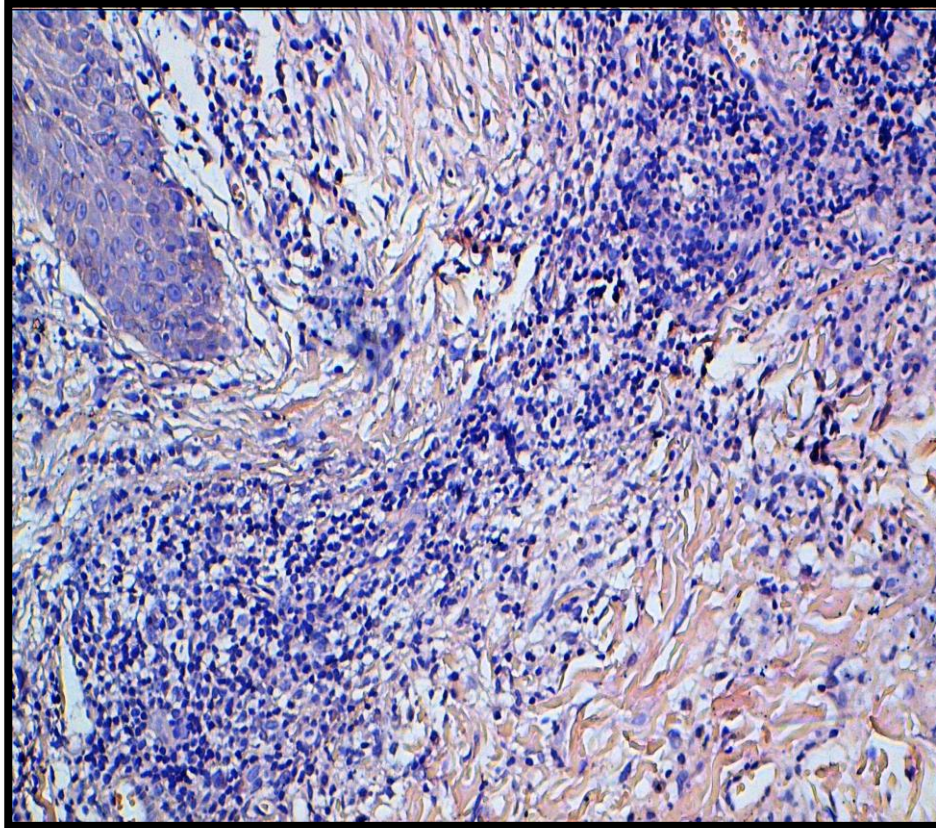


**Figure 48 :** Granulome tuberculoïde avec cellules géantes et épithélioïdes et couronne lymphocytaire [flèche rouge : ébauche de nécrose caséuse, flèche noire : cellule géante] [198]

- **Leishmaniose (fig 56):**

Dans la forme chronique des granulomes tuberculoïdes s'observent dans le derme superficiel et profond. Ces infiltrats peuvent également comporter des lymphocytes et des plasmocytes. Il n'y a pas de nécrose. L'épiderme a un aspect variable selon l'ancienneté de la lésion.

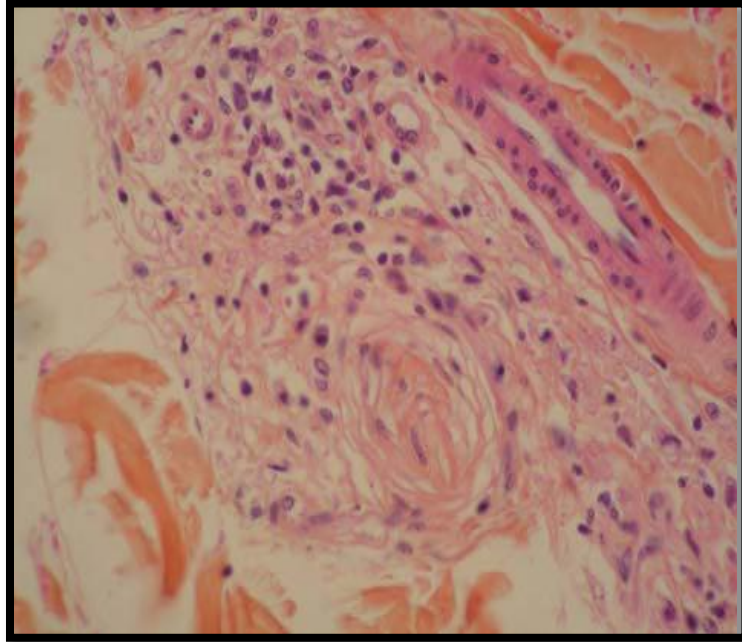
Dans les formes débutantes ou subaiguës, les lésions sont plus superficielles et des lésions épidermiques sont souvent présentes. Le granulome est plus polymorphe. La composante macrophagique y est mêlée à des polynucléaires, des plasmocytes et des lymphocytes [203].



**Figure 49 :** infiltrat riche en plasmocytes au cours d'une leishmaniose cutanée [198]

- **La lèpre (fig 57):**

La lèpre tuberculoïde polaire est caractérisée par un granulome tuberculoïde: cellules épithélioïdes, quelques cellules géantes et une couronne de lymphocytes. Ces follicules tuberculoïdes se trouvent dans le derme et arrivent au contact de la basale. Les glandes sudoripares sont envahies par l'infiltrat qui dissocie leurs acini, ainsi que les follicules pilo-sébacés. Les filets nerveux sont également envahis et détruits par l'infiltrat épithélioïde. Les bacilles acido-alcool-résistants sont rares [204].



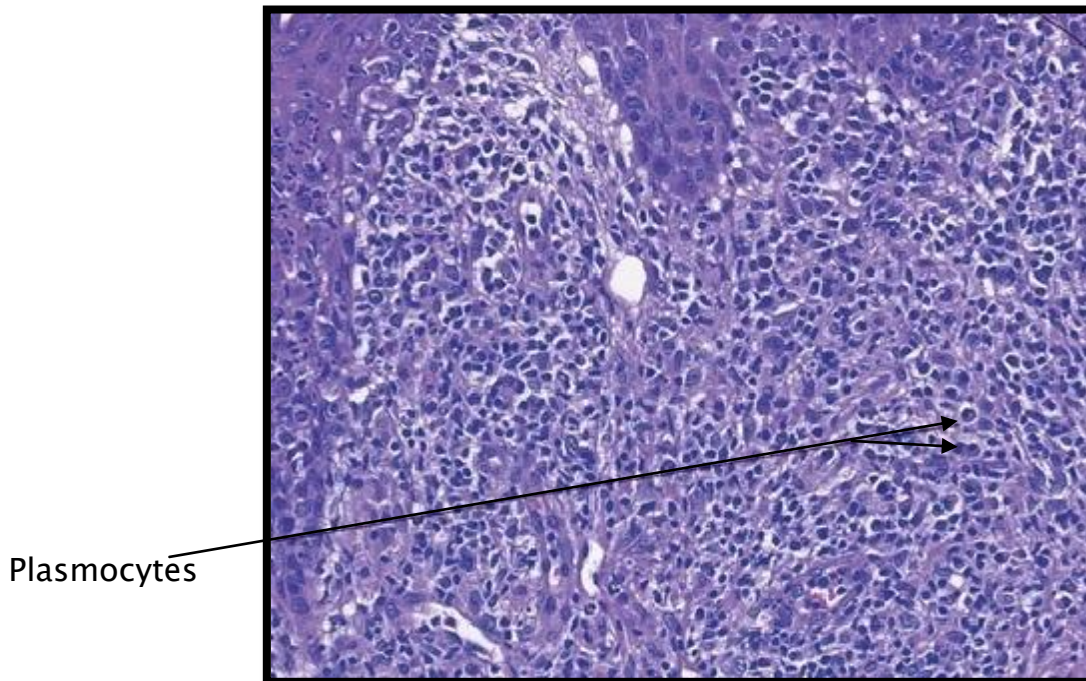
**Figure 57:** infiltrat inflammatoire péri-nerveux au cours d'une lèpre [205].

- **les mycobactéries atypiques et mycoses profondes:**

Dans les mycobactéries atypiques et les mycoses profondes, outre les modifications de l'épiderme, on constate le plus souvent un infiltrat dermique dense, mal organisé, parfois associé à des plages de nécrose, d'œdème, de fibrose. L'infiltrat est polymorphe comportant des cellules épithéloïdes, des macrophages, des cellules plurinucléées, des plasmocytes, des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles. Le nodule « mycotique » (qui n'est pas spécifique des mycoses) est fortement évocateur d'une infection. Il est fait de polynucléaires neutrophiles intacts ou altérés groupés en un petit amas bordé d'histiocytes [197].

- **La syphilis (fig 58):**

Histologiquement caractérisée par la présence de granulomes histiocytaires, plus ou moins bien circonscrits, parfois franchement tuberculoïdes, constitués de cellules épithélioïdes et pouvant contenir des cellules géantes multinucléées. Ces granulomes associent de nombreux plasmocytes et s'accompagnent d'une hyperplasie avec turgescence des cellules endothéliales [206].



**Figure 50** : infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes au cours de la syphilis [207]

- **Les granulomes à corps étrangers :**

Ce sont ceux qui ressemblent le plus à la sarcoïdose, même si les cellules plurinucléées sont plus nombreuses. Aussi l'examen en lumière polarisée est systématique montrant dans le granulome silicotique en particulier des particules cristallines biréfringentes. La taille trop petite des cristaux dans le granulome au zirconium ne permet pas de les identifier et le diagnostic doit alors être suspecté par la topographie des lésions. La polarisation n'est pas nécessaire lorsque le corps étranger est spontanément visible [197].

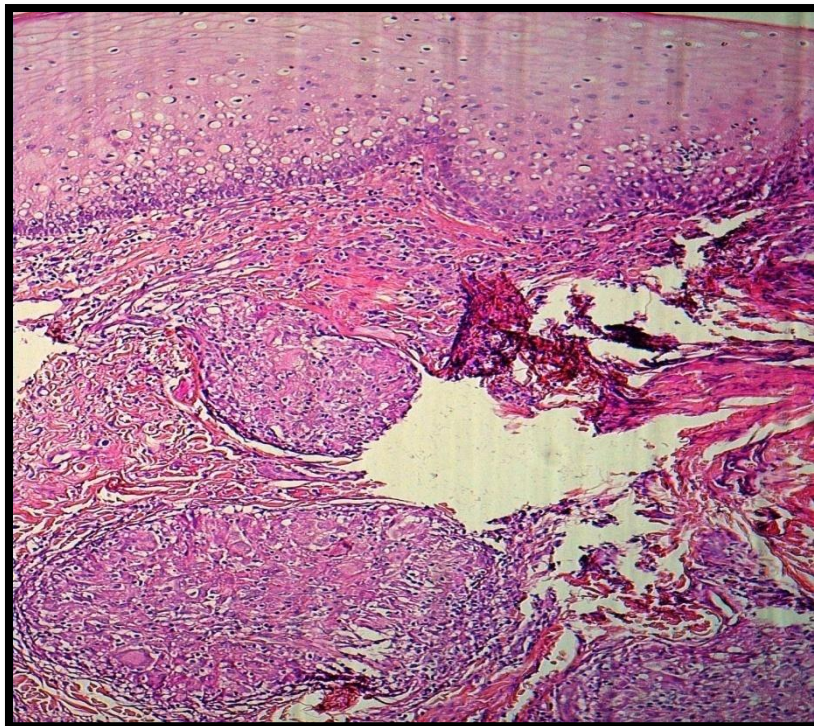
- **Autres dermites granulomateuses :**

- **La rosacée :**

Les dermites péri-orales peuvent être tuberculoïdes. La prédominance périfolliculaire des granulomes, l'existence de télangiectasies dans le derme superficiel, la présence d'œdème et le polymorphisme de l'infiltrat, surtout s'il existe des polynucléaires neutrophiles peuvent orienter. Le diagnostic est plus difficile si les follicules pileux ont été détruits par les granulomes histiocytaires [197].

- maladie de crohn (fig 59):

La maladie de crohn est responsable d'un granulome histiocytaire dermique qui est peu différent de celui de la sarcoïdose, même si la fibrose est absente, même si les granulomes sont de taille plus irrégulière et moins bien limités. Le diagnostic est néanmoins facilité par le contexte clinique, ces formes cutanées dites métastatiques n'apparaissant en règle qu'au cours d'une maladie de crohn connue [197].



**Figure 59 :** granulome épithéloïdes et gigan-to-cellulaires au cours d'une macrochéilite au cours d'une maladie du crohn [212]

- Le granulome annulaire :

Le granulome annulaire, en particulier dans sa forme disséminée en petites papules peut, histologiquement, se caractériser par la présence dans l'ensemble du derme de micro-granulomes épithéloïdes. La recherche d'altérations du collagène, souvent peu marquées dans cette forme, et des dépôts de mucine vont aider au diagnostic [197].

- **Lupus miliaire :**

Au cours de lupus miliaire, la présence d'une vaste plage de nécrose éosinophile englobant parfois un follicule pileux et une organisation périphérique des granulomes histiocytaires au contact de cette nécrose permettent le diagnostic [197].

- **Lichen nitidus :**

Le lichen nitidus ne pose guère de problème. Les cellules épithéloïdes associées à quelques lymphocytes sont groupées en petits amas exclusivement localisés au niveau des papilles dermiques [197].

- **Les granulomes survenant au cours des lymphomes et de l'immunodépression :**

**Mycosis fongoïde :**

Le mycosis fongoïde granulomateux est une variante clinique particulière dont le diagnostic peut être très difficile si l'infiltrat lymphoïde n'est pas typique et surtout si les granulomes épithéloïdes sont florides. Le diagnostic histologique, orienté par la clinique, pourra être évoqué s'il existe un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel plus ou moins dense, en bande et surtout un épidermotropisme [197].

**Chalazodermie granulomateuse :**

La chalazodermie granulomateuse est une affection très rare caractérisée par des granulomes épithéloïdes accompagnés de très nombreuses cellules géantes plurinucléées et d'une élastolyse avec élastophagie [197].

### Déficits immunitaires :

Au cours de certains déficits immunitaires congénitaux ou au cours de l'immunodépression acquise dans le contexte d'une infection VIH, des lésions cutanées avec granulomes épithéloïdes en dehors de tout processus infectieux viral, bactérien, parasitaire ou fongique peuvent se voir. Le diagnostic est anatomo-clinique [197].

	Cellules géantes	Cellules épithélioïdes	Lymphocytes	Autres cellules	architecture	Nécrose	topographie
<b>Sarcoïdose</b>	++ (corps astéroïdes, corps de schumann)	+++	+	-	volontiers en nids denses, parfois dispersée ou circonscrite par une fibrose	+/- microfoyers de nécrose fibrinoïde (punctiforme, rose soutenu, lisse...	derme superficiel à profond
<b>Tuberculose</b>	cellules de Langhans ++	++	+ à +++ en couronne périphérique	± polynucléaires neutrophiles	multinodulaire, en strates concentriques	Caséuse (nécrose large, rose pâle, craquelée) 0 à ++	derme superficiel à profond
<b>Lèpre Tuberculoïde</b>	+++ cellules de Langhans ou de type xénique	++	+ / +++	nodules tuberculoïdes	nodules tuberculoïdes	0	périannexiel, périnerveux, parfois au contact de l'épiderme
<b>Leishmaniose chez un sujet immun</b>	+++		++	Plasmocytes + initialement	Nodulaire	0	superficiel à moyen
<b>Syphilis tertiaire</b>	+ cellules multinucléées	+	++ Périvasculaires	Plasmocytes ++	désorganisée	++	dermique profond hypodermique

<b>Mycobactéries atypiques chez un sujet non immunodéprimé</b>	±	+	+	+ polynucléaires neutrophiles, ± plasmocytes	± organisée	±	variable
<b>Mycoses profondes</b>	+ cellules multinucléées	+	+	polynucléaires neutrophiles	+/- couronne de lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, entourant des cellules histiocytaires phagocytant les champignons (macrophages, cellules épithélioïdes, cellules spumeuses, cellules multinucléées) autour d'une nécrose centrale parsemée de polynucléaires neutrophiles		
<b>Granulome annulaire profond</b>	+ cellules Langhans plutôt périphériques	++	+++	fibroblastes, macrophages	infiltrat palissadique autour des foyers de dégénérescence du collagène	nécrose du collagène remplacé par du matériel mucineux basophile puis fibrinoïde	derme profond

**Tableau 11** : diagnostic différentiel histologique de la sarcoidose cutanée [208].

## **B- Les manifestations extra-dermatologiques**

### **1- Manifestations biologiques et immunologiques :**

Les paramètres biologiques ne sont pas spécifiques de la sarcoidose mais représentent l'expression biologique des mécanismes physiopathologiques et

reflètent les perturbations lymphocytaires et monocytaires impliquées dans la formation des granulomes. Elles représentent un élément d'orientation diagnostique et expriment le degré de l'activité de la maladie [18].

**a) Hémogramme et VS :**

- Lymphopénie : est caractérisée par une diminution du taux de lymphocytes TCD4+, un taux normal ou augmenté de lymphocytes TCD8+, et un rapport TCD4+/TCD8+ normal ou abaissé [18].
- Un pourcentage élevé de polynucléaires éosinophiles existe dans 25 % des cas et une augmentation des monocytes a été signalée
- Exceptionnellement une anémie ou une thrombocytopénie de mécanisme auto-immun ou secondaire à un hypersplénisme sont retrouvées.
- La VS peut être accélérée surtout dans les formes aiguës de la maladie.

Dans l'étude réalisée à Kouria entre 2000 et 2008 la NFS a révélée une leucopénie chez un seul patient (5,9%) et une élévation de la VS chez 6 patients (35,3%) [42].

Dans notre série l'hémogramme a été réalisé chez tous nos patients ayant objectivé une lymphopénie chez 2 malades (10%) et une anémie hypochrome microcytaire chez un seul cas (5%), la VS réalisée chez tous les patients et a été accélérée chez 8 cas (40%)

**b) EPP :**

Il existe fréquemment une hypergammaglobulinémie poly-clonale touchant l'ensemble des immunoglobulines, mais plus particulièrement les IgG, l'élévation des IgM est plus fréquemment observée au cours de l'érythème noueux [18].

Dans notre série l'EPP a été réalisée chez 17 malades objectivant une hypergammaglobulinémie chez 7 cas (35%).

**c) Bilan phosphocalcique :**

La sarcoïdose est responsable d'une perturbation du métabolisme calcique. Il s'agit principalement d'une hypercalciurie rencontrée dans 15 à 60% des cas. Pour certains auteurs l'hypercalciurie serait un marqueur d'activité de la maladie [18].

L'hypercalcémie vraie est plus rare (7 à 24%) elle est habituellement modérée et asymptomatique et exceptionnellement révélatrice de la maladie.

Ces perturbations du métabolisme calcique sont liées à plusieurs mécanismes. Il existe une synthèse extra-rénale de calcitriol par les macrophages. Cela est à l'origine d'une hyperabsorption intestinale du calcium et également d'un accroissement de la résorption osseuse dans 30 à 50% des cas (selon meyerier) [18].

Mais les phosphates sont le plus souvent normaux [209].

Dans l'étude réalisée à Taiwan un patient avait une hypercalcémie et un autre avait une hypercalciurie [43]. Collin et al dans leur étude ont rapporté 3 cas d'hypercalcémie [40]. Dans la série de W.-S. Chong et al. Le bilan calcique était normal chez tous les patients de même pour la série de Vikram K et al.

Dans notre série la calcémie était normale chez tous nos malades, une hypercalciurie a été noté chez 3 cas (15%) et un des ces trois avait une hyperphosphaturie associée rejoignant en globalité les données de la littérature.

**d) l'enzyme de conversion de l'angiotensine :**

ECA est une dipeptidylcarboxypeptidase activant l'angiotensine I en angiotensine II, sécrétée par les cellules épithélioïdes du granulome inflammatoire, donc le taux de sérique de l'ECA reflète l'importance de la masse granulomateuse. Il est plus utile dans le suivi et la surveillance que pour le diagnostic de la maladie [18].

L'ECA n'est pas spécifique de la sarcoïdose, il peut être élevé dans d'autres pathologies telles que : la lèpre, le déficit en  $\alpha 1$  anti-trypsine, le diabète sucré, maladie de Kaposi, syndrome de Melkerson Rosenthal, la CBP, l'histoplasmosse et l'asbestose [210, 211, 212, 213, 214].

La sensibilité n'est que de 60% à 80% selon les études [209]. Ainsi les élévations de l'ECA plus de 50% de la limite supérieure de la normale est fortement évocateur de la sarcoïdose [215, 216].

L'ECA est moins souvent et peu augmenté dans les localisations cutanées, oculaires, ou neurologiques isolées de la sarcoïdose ; en revanche elle est plus fréquemment augmentée dans les atteintes lymphoïdes, hépatiques et digestives que pulmonaires seules [209].

Dans la série de Collin et al [40] portant sur 34 cas de sarcoïdose cutanée 28 patients avaient bénéficié de dosage de l'ECA objectivant une élévation de ce dernier chez 16 cas dont 14 avaient une sarcoïdose extracutanée. Dans l'étude réalisée à Kouria entre 2000 et 2008 l'ECA étaient élevés chez 6 patients parmi les 31 (35,3%) [42].

Dans notre série le dosage de l'ECA a été réalisé chez 19 malades objectivant une élévation chez 10 cas parmi 19 (52,6%) .

#### e) IDR à la tuberculine :

L'anergie tuberculinique est quasi constante dans 75% des cas. La négativité des tests tuberculiques au cours de la sarcoïdose semble corrélée à l'activité de la maladie et souvent associée à une lymphopénie.

Dans la série de Ben Jennet IDR à la tuberculine était négative dans 77% des cas [36], alors que dans la série de Collin et al 7 cas parmi les 34 avaient bénéficié de l'IDRT revenant négative chez 6 patients [40].

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié de l'IDRT et revenant négative chez 18 cas (90%).

## **2- Manifestations pulmonaires :**

L'atteinte pulmonaire au cours de la sarcoïdose survient dans 90% des cas [217].

### **a) Les signes cliniques :**

Les symptômes communs de la sarcoïdose sont représentés par : la dyspnée, la toux sèche, la douleur thoracique, le wheezing et l'oppression thoracique [215, 218]. L'examen clinique est normal chez la quasi-totalité des patients et dans de rare cas ou on trouve des râles à l'auscultation pulmonaire.

### **b) La radiographie thoracique:**

Malgré les progrès en imagerie thoracique, la simple radiographie thoracique a toujours une grande valeur diagnostique, pronostique et pour suivre l'évolution de la maladie. Elle montre des adénopathies et/ou des opacités pulmonaires dans environ 90% des cas [219].

Classification radiologique : il y a plus de 40 ans Scading élaborait une classification radiographique de la sarcoïdose qui a été par la suite adoptée sous la forme de 5 stades [219, 220].

**Stade 0:** correspond à une radiographie thoracique normale.



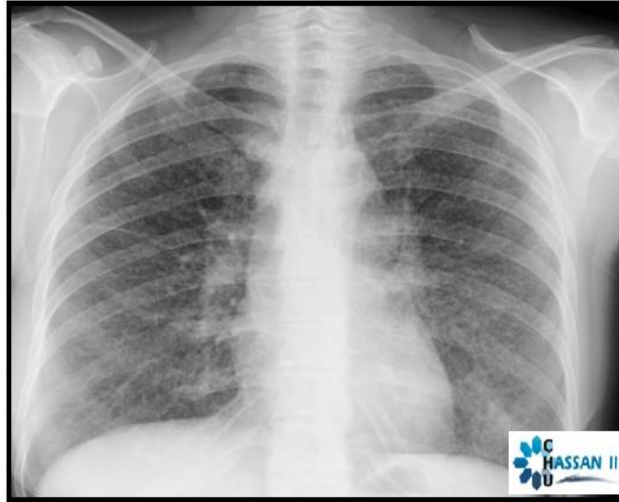
**Figure 60 :** radio thorax normale (sarcoïdose stade 0)

**Stade I:** Adénopathies intrathoraciques isolées sans atteinte de parenchyme pulmonaire.



**Figure 61 :** ADP hilaires bilatérales dans le cadre d'une sarcoïdose stade I

**Stade II :** correspond à des adénopathies intra-thoraciques associées à une infiltration pulmonaire.



**Figure 62 :** adénopathies hilaires bilatérales et atteinte parenchymateuse (sarcoïdose stade II)

**Stade III :** correspond à une infiltration pulmonaire sans adénopathies intrathoraciques.



**Figure 63 :** atteinte parenchymateuse au cours d'une sarcoïdose (stade III)

-**Stade IV :** correspond à une fibrose pulmonaire patente.



**Figure 64** : fibrose pulmonaire (sarcoïdose stade IV)

Dans la large étude multicentrique prospective américaine ACCESS, la fréquence de chacun de ces stades au diagnostic est la suivante : Stade 0 : 8,3%, Stade I : 39,7%, Stade II : 36,7%, Stade III : 9,8%, Stade IV : 5,4% [219, 221].

**Tableau 12** : stades radiologiques d'atteinte pulmonaire telle que rapportée dans les différentes séries

Série	Années	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Ref
w.-S. Chong et al	1980-2003	17 cas	5 cas	1 cas	2 cas	0 cas	[37]
Collin et al	1996-2005	13 cas	7 cas	7 cas	2 cas	0 cas	[40]
Veien et al	1974-1986	67 cas	43 cas	78 stade II et III cas		0 cas	[39]
Notre série	2006-2012	12 cas	3 cas	3 cas	1 cas	1 cas	

### c) TDM thoracique :

Au cours de la sarcoïdose la TDM thoracique n'est pas indispensable. Si le tableau clinico-radiologique est typique, notamment en cas de stade I et II, la TDM a peu d'intérêt diagnostique. En revanche, elle peut s'avérer précieuse dans certaines situations [219, 220, 222] :

- En présence d'un tableau clinique et/ou radiographique atypique quel que soit le stade ;
- Lorsque le diagnostic différentiel est difficile notamment en cas de stade III radiographique ;
- En cas de radiographie thoracique normale avec une suspicion clinique de sarcoïdose ;
- Pour détecter d'éventuelles complications ou comorbidités pulmonaires, notamment infectieuses ou tumorales.

La TDM précise les informations apportées par la radiographie et aide à distinguer les lésions pulmonaires inflammatoires actives et les lésions fibreuses irréversibles. Elle participe à mieux comprendre les mécanismes d'une HTAP et d'un TVO.

Dans notre série la TDM thoracique a été réalisée chez 14 malades et elle a permis de confirmer les résultats de la radiographie thoracique standard.



**Figure 51 :** micronodules paenchymateux au cours d'une sarcoïdose pulmonaire

**d) Endoscopie bronchique et LBA :**

L'intérêt principal de la fibroscopie bronchique est avant tout diagnostique. Elle permet de visualiser d'éventuelles lésions macroscopiques nodulaires bronchiques avec parfois un aspect caractéristique en « fond d'œil » et dans 1 à 2% des lésions sténosantes localisées proximales uniques, multiples ou parfois diffuses. Elle permet de confirmer la présence de lésions granulomateuses par des biopsies de muqueuse bronchique étagées et des biopsies pulmonaires trans-bronchiques. Les biopsies bronchiques montrent des granulomes dans environ 60% des cas et jusqu'à 80% s'il existe un épaississement de la muqueuse bronchique. Elles peuvent être positives dans 40% des cas où la muqueuse bronchique est macroscopiquement normale. La positivité des biopsies transbronchiques varie selon les études de 40% à plus de 90%, elle serait moins bien prédite par le stade radiographique que par l'extension des lésions et leur nature à la TDM thoracique [219, 223].

Le profil cytologique de LBA montre une hypercellularité modérée (500000/ml) avec une augmentation le plus souvent inférieure à 50% du pourcentage des lymphocytes dans 80% des cas. Cette lymphocytose peut exister

même lorsque la radiographie est normale. Il s'agit typiquement d'une lymphocytose CD4 avec un rapport CD4/CD8 augmenté [219]. Ce rapport à une grande valeur diagnostique lorsqu'il dépasse 3,5-4 avec une sensibilité de 52 à 59% des cas mais une spécificité de 94-96% des cas [219, 224].

Cependant, d'autres granulomateuses pulmonaires comme la béryllose pulmonaire chronique peuvent donner cette anomalie [219].

Dans notre série la fibroscopie bronchique a été réalisée chez 5 de nos malades (25%) et objectivant une inflammation et épaississent des éperons dans 3 cas et nodules blanc jaunâtres ainsi qu'une hyper-vascularisation chez les 2 autres. Le LBA a été réalisé chez 2 malades dans notre série (10%) objectivant une lymphocytose.



**Figure 52 :** Aspect fibroscopique bronchique d'une sarcoïdose

e) **Exploration fonctionnelle respiratoire:**

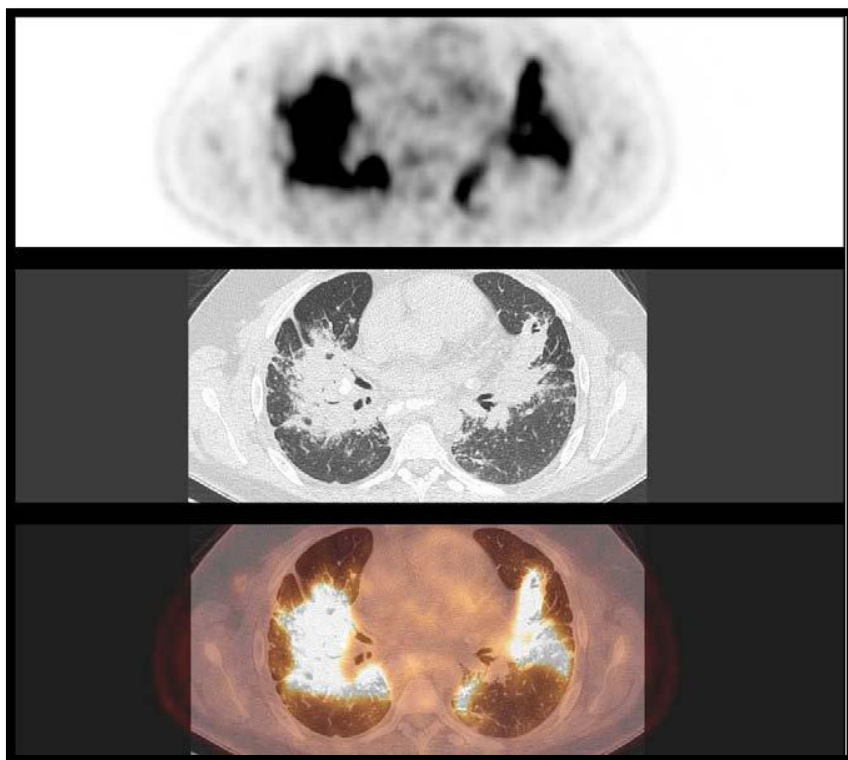
L'exploration fonctionnelle respiratoire fait partie de l'investigation de routine de la sarcoïdose. Les anomalies les plus fréquentes consistent en une réduction des volumes pulmonaires, des débits à bas volumes et surtout de la capacité de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone (TLCO)[225], cette dernière reflétant fidèlement la diminution de la capacité de diffusion transmembranaire et l'anomalie de l'hématose à l'exercice. [225, 226] Les anomalies ont tendance à être plus fréquentes et plus marquées en fonction du stade radiographique, avec toutefois des particularités individuelles. Une baisse du rapport volume expiratoire maximum-seconde/capacité vitale (VEMS/CV) se voit dans 5 % des cas. Elle se voit surtout en cas de stade IV et constitue un facteur pronostique péjoratif. [225, 227, 228, 229].

f) Autres examens :

- Tomographie par émission des positrons au 18 fluoro-déoxyglucose (<sup>18</sup>FDG TEP) :

Bien que la <sup>18</sup>FDG TEP semble prometteuse au cours de la sarcoidose, sa place reste à évaluer dans l'atteinte médiastino-pulmonaire par rapport aux autres méthodes d'investigation. Sa sensibilité reste proche de la scintigraphie au <sup>67</sup>Ga. <sup>18</sup>FDG TEP pourrait être corrélée à l'activité de la maladie et à la réponse au traitement [219, 230, 231]. A cet égard, elle pourrait être un élément important pour décider d'instaurer un traitement en cas de fibrose pulmonaire.

L'IRM thoracique pourrait représenter un moyen non irradiant pour évaluer l'activité de l'atteinte pulmonaire de la sarcoidose selon une étude reste à confirmer [219].



**Figure 53 :** Tomographie par émission de positons au 18-FDG montrant une intense fixation de masses granulomateuses hilaires bilatérales [215].

- Scintigraphie au gallium 67 (67Ga) :

Le <sup>67</sup>Ga est capté par les macrophages alvéolaires activés et les protéines de l'inflammation et va donc, au cours de la sarcoïdose, marquer les sites d'activité granulomateuses [219, 222]. L'hyperfixation dessine parfois un aspect « lambda » (fixation bilatérale et symétrique des ganglions hilaires et latéro-trachéaux) qui peut être visible même si la radio est normale, ou les traits d'un visage de « panda » (fixation symétrique des parotides et des glandes lacrymales et salivaires respectant le nasopharynx). L'association d'un aspect lambda/panda ou d'un aspect panda avec des adénopathies intrathoraciques ou une infiltration pulmonaire radiographique sont très spécifique de la sarcoïdose [219, 222].

La scintigraphie au <sup>67</sup>Ga pourrait être aussi l'un des meilleurs moyens d'apprécier le degré d'activité résiduelle de la maladie au stade de fibrose pulmonaire. Néanmoins, cet examen a été largement délaissé en raison de son irradiation.

En conclusion : l'atteinte pulmonaire a été observée chez 21 patients (57%) dans la série de Wu et Lee [43]. W.-S. Chong et al ont rapporté 8 (32%) cas d'atteinte pulmonaire parmi 25[37].

Collin et al dans leur série ont rapporté 18 cas d'atteinte pulmonaire parmi les 29 qui ont bénéficié d'une exploration radiologique [40].

En Tunisie, Khaled a rapporté 50% d'atteinte pulmonaire dans sa série de 128 cas [31] alors que dans la série de Ben Jennet 8 cas (28,5%) parmi les 28 avaient une localisation pulmonaire [36].

Dans notre série 8 patients (40%) avaient une atteinte pulmonaire ce qui rejoint en globalité les données de la littérature.

**Tableau 13 :** l'atteinte pulmonaire telle que rapportée dans les différentes séries

Série	Année	Atteinte pulmonaire	Reference
Série de Khaled en tunisie	1973–2004	50%	[31]
Série de Ben jennet	2008	8 cas (28,5%)	[36]
Série de Wu et Lee	2002–2010	21 cas (57%)	[43]
Série de W.-S. Chong	1980–2003	8 cas (32%)	[37]
Série de Collin et al	1996–2005	18 cas	[40]
Notre série	2006–2012	8 cas (40%)	

### **3. Les manifestations cardiaques :**

L'atteinte cardiaque dans la sarcoïdose est extrêmement difficile à diagnostiquer cliniquement, car les manifestations cliniques sont non spécifiques et la sensibilité et la spécificité des modalités diagnostiques sont limitées.

#### **a) ECG :**

L'électrocardiogramme reste l'examen clé. Systématique lors du bilan initial de tout sarcoïdien, il doit être répété au moment des phases clés du suivi, en particulier lors des rechutes ou lors de la diminution du traitement immunosuppresseur vers un traitement d'entretien [232, 233]. Les anomalies observées sont le reflet des localisations préférentielles : troubles de la conduction essentiellement le bloc auriculo-ventriculaire et troubles du rythme ventriculaire dans moins de 10 % des

cas [232, 233], il est possible de noter des anomalies de la repolarisation, des aspects de pseudonécrose (6 %). Parfois, une banale tachycardie sinusale pourra attirer l'attention. L'holter ECG sur 24 heures permet avec une sensibilité de 67 % et une spécificité de 80 % de dépister une sarcoïdose cardiaque asymptomatique [232, 234], lorsqu'il révèle plus de 100 extrasystoles ventriculaires.

L'ECG est indispensable mais insuffisant.

**b) Echo-cardiographique :**

Des anomalies échocardiographiques ont été détectées chez 14 à 40% des patients de la sarcoïdose même en l'absence des signes cliniques et électrocardiographiques [235, 236, 237]. Elle peut montrer un épanchement péricardique, une baisse de la fraction d'éjection, des anévrismes ventriculaires, un prolapsus de la valve mitrale en raison de dysfonctionnement du pilier, une dilatation ou hypertrophie ventriculaire, hypokinésie segmentaire ou totale. Cependant l'échographie ne peut pas définitivement établir ou exclure le diagnostic de la sarcoïdose cardiaque [235].

**c) scintigraphie au thallium 201**

L'imagerie isotopique au thallium-201 chez les patients atteints de sarcoïdose cardiaque soupçonnée est utile pour identifier une atteinte myocardique et exclure une dysfonction cardiaque due à une coronaropathie. Les examens d'imagerie au repos peuvent simuler la présence de manifestations observées en association avec la coronaropathie mais contrairement à la coronaropathie, les anomalies de perfusion diminuent durant l'exercice chez les patients atteints de sarcoïdose (distribution inverse). L'utilisation combinée du thallium-201 et du gallium-67 peut améliorer la détection de la sarcoïdose cardiaque. De petites séries suggèrent que la présence de lésions avides de gallium pourrait prédire une réponse plus prononcée

au traitement par des corticostéroïdes [238, 239]. La tomographie par émission de positrons au 18F-fluoro-2-désoxyglucose (TEP au 18F-FDG) permet de détecter une inflammation précoce associée à la sarcoïdose cardiaque, avant l'apparition d'une fibrose avancée [238, 240].

d) **IRM :**

L'indication de l'IRM cardiaque n'a toujours pas été validée, néanmoins toutes les études sont concordantes pour insister sur l'intérêt majeur de cet examen qui permet de visualiser le myocarde, d'apprécier sa structure, sa fonction globale et régionale. Au cours des sarcoïdoses cardiaques, il existe des images myocardiques hyperintenses en T1, qui se majorent en T2. Grâce à une injection de gadolinium, il est également possible d'apprécier le caractère actif ou non de l'anomalie de signal ; une prise de contraste étant le témoin de lésions inflammatoires et de la présence d'un œdème interstitiel, corticosensibles [232, 241].

L'atteinte cardiaque a été rapportée chez un cas dans la série de Collin et al [40].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose cardiaque et c'était le cas pour la plupart des séries.

**4. Manifestations oculaires :**

La forte proportion d'atteinte oculaire dans certaines séries s'explique par la prise en compte des syndromes secs et de l'atteinte conjonctivale. Les uvéites, notamment antérieures, constituent la manifestation oculaire la plus fréquente, l'atteinte ophtalmologique, ayant un intérêt diagnostique et pouvant être sévère, doit être toujours recherchée par l'examen ophtalmologique systématique.

**a) Uvéite antérieure :**

C'est la manifestation oculaire la plus fréquente de la sarcoïdose qui se voit dans environ les 2/3 des cas de sarcoïdose [215, 242]. Les signes de l'uvéite antérieure sont représentés par : la rougeur et la douleur oculaire, la photophobie ainsi qu'une vision floue. Cependant l'uvéite antérieure aiguë peut être asymptomatique et donc l'examen ophtalmologique chez les patients sarcoïdosiens doit être systématique même en l'absence de symptômes oculaires [215, 243].

Le pronostic de l'uvéite antérieure aiguë est meilleur que l'uvéite chronique qui peut provoquer des complications comme le glaucome, la kératite ou la cataracte [215, 242, 244], parfois il est difficile de distinguer les complications de la BBS des effets secondaires de la corticothérapie [215].

**b) Uvéite postérieure :**

Uvéite postérieure peut mener à une atteinte permanente de la rétine nécessitant un traitement agressif. Elle est souvent associée à un risque accru d'atteinte de système nerveux central [215, 242]. Les uvéites étaient le plus souvent associées avec des manifestations cutanées spécifiques : les lésions maculo-papuleuses [215, 245], la sarcoïdose sur cicatrice [215, 246] et le lupus pernio [215, 245].

Wu et Lee ont rapporté 9 cas (43%) de sarcoïdose oculaire [43]. Alors que, W.-S. Chong ont rapportés 2 cas d'atteintes oculaires [37].

En Tunisie, dans la série de Khaled 13,5% avaient une atteinte oculaire [31] et dans la série de Ben Jennet 2 cas d'uvéite antérieure ont été rapportés [36].

Dans notre série l'examen ophtalmologique a révélé un sd sec chez 6 cas et un glaucome bilatéral chez une patiente.

## **5. Manifestations ganglionnaires périphériques :**

La présence d'adénopathies périphériques s'observe dans 10% des cas de sarcoïdose [215, 247]. L'hypertrophie ganglionnaire est habituellement modérée et même de petite taille. Les adénopathies sont fermes, mobiles, non adhérentes, indolores. Elles sont exceptionnellement défigurantes par leur volume et symptomatiques par compression vasculaire ou des organes de voisinage. Les territoires atteints sont par ordre de fréquence décroissante: les aires cervicales sus-claviculaires, Axillaires, épithrochléennes, inguinales. Des adénopathies pré auriculaires, sous maxillaires, peuvent également s'observer.

4 cas de sarcoïdose ganglionnaire ont été rapportés dans la série de W.-S. Chong [37].

Collin et al ont rapportés également 4 cas de sarcoïdose ganglionnaire [40].

En Tunisie, Khaled a rapporté 13% d'atteinte ganglionnaire [31], alors que Ben Jennet a rapporté 4 cas d'atteinte ganglionnaire [36].

Dans notre série on a rapporté un cas (5%) d'atteinte ganglionnaire confirmée par la biopsie.

## **6. Manifestations neurologiques :**

La sarcoïdose peut toucher n'importe quelle partie du système nerveux [248]. L'atteinte des nerfs crâniens est la manifestation la plus fréquente de la neurosarcoïdose en particulier la paralysie faciale périphérique [215, 249]. D'autres lésions neurologiques peuvent se voir comme : manifestations neuroendocriniennes par infiltrations de l'hypothalamus ou de l'hypophyse par les granulomes sarcoïdiens [250], la méningite sarcoïdique, l'hydrocéphalie, des crises comitiales et les symptômes neuropsychiatriques [248].

La biopsie de tissu neuronale expose à plusieurs risques et donc le diagnostic de la neurosarcoïdose se porte quand il y a une atteinte extraneuronale car la localisation neurologique de la sarcoïdose survient exceptionnellement d'une façon isolée [215]. L'IRM est le plus souvent pratiquée quand la localisation neurologique de la sarcoïdose est suspectée mais les signes ne sont pas spécifiques.

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de neurosarcoïdose ce qui rejoint en globalité les données de la littérature.

## **7. Manifestations rénales :**

L'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose peut se voir dans 7 à 23% des cas, cependant l'insuffisance rénale est moins significative. Ainsi l'atteinte rénale la plus commune est la néphrite interstitielle granulomateuse qui est associée à l'hypercalcémie et l'hypergammaglobulinémie. La pyurie stérile, la protéinurie et l'hématurie microscopique peuvent se voir et rarement que l'infiltration granulomateuse simule une tumeur maligne d'un ou des deux reins. L'atteinte rénale peut être également la conséquence de perturbation du métabolisme de  $Ca^{2+}$  aboutissant à la lithiase rénale ou à la néphrocalcinose [251].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas d'atteinte rénale comme c'était le cas pour la plupart des séries.

## **8. Manifestations hépato-spléniques :**

### **a) Atteinte hépatique :**

L'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose est le plus souvent asymptomatique [252, 253]. La prévalence des manifestations cliniques est estimée à 12% [252, 254]. Il peut s'agir de douleurs abdominales (5 à 33%) [252, 255, 256], d'HMG généralement modérée, molle et indolore (5 à 73%) [252, 257, 258, 259, 260]. Rarement l'atteinte hépatique se traduit par un ictère cutanéomuqueux [252, 258,

259, 261]. Le syndrome de cholestase chronique peut être observé dans moins de 5% des cas [252, 254, 261]. Le bilan hépatique est perturbé dans 20 à 40% des cas de sarcoïdose [252, 257, 259]. Il s'agit d'une augmentation modérée des PAL, des  $\gamma$ -GT et des transaminases [252, 254, 259]. Les PAL sont plus fiables que les  $\gamma$ -GT dans la prédiction de l'atteinte hépatique. L'augmentation du taux des PAL peut être observée chez 90% des patients ayant une atteinte hépatique symptomatique contre 10 à 15% des patients ayant seulement des lésions histologiques [252, 259, 262]. L'imagerie est d'un grand apport dans le diagnostic de la sarcoïdose hépatique. L'HMG est la constatation la plus fréquente [252, 257, 263]. Elle est retrouvée à l'échographie ou au scanner abdominal dans plus de 50% des cas [252, 264, 265, 266]. Des nodules hépatiques peuvent être constatés dans 5% des cas [252, 257, 263, 264]. Les données de l'échographie abdominale ne sont pas spécifiques mais utiles au dépistage de l'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose. Elle peut montrer une modification de l'échogénicité du parenchyme hépatique, une HMG ou des nodules hépatiques le plus souvent hypoéchogènes [252, 263, 266]. Le scanner abdominal montre en général un foie normal ou une HMG homogène. Plus rarement on peut observer des lésions micronodulaires [252, 263, 267, 268]. Les nodules hépatiques sont observés dans 0 à 19% des cas selon les séries [252, 264, 267, 268]. Ces nodules sont typiquement hypodenses, nombreux et diffus. Ils correspondent à la fusion des granulomes et sont fréquemment associés à une HMG.

Dans la série de Collin et la. 3 cas d'atteinte hépatique ont été rapportés [40].

En Tunisie, Khaled a rapporté 4 cas de sarcoïdose hépatique [31] et aucun cas n'a été rapporté par Ben Jennet [36].

Dans notre étude on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose hépatique.

## **b) Atteinte splénique :**

L'atteinte splénique au cours de la sarcoïdose survient dans 10 à 50 % des cas [215, 269]. La localisation splénique est en règle asymptomatique ou elle ne se manifeste que par une splénomégalie en général modérée. Pour cette d atteinte, le scanner ou l'IRM injectés révèlent [270, 271, 272] le plus souvent une organomégalie modérée et dans 5 à 15 % des cas, des granulomes qui prennent l'aspect de multiples nodules coalescents, hypodenses ou hypointenses en T1, hyperintenses en T2 et se rehaussant après injection de gadolinium, qui peuvent faire discuter des localisations tumorales (métastases, lymphome) ou infectieuses (tuberculose), l'architecture de l'organe étant conservée [270, 273]. L'atteinte splénique est plus fréquente que l'atteinte hépatique et les nodules spléniques sont plus gros [270].

Collin et al ont rapporté un cas d'atteinte splénique [40]. En Tunisie l'atteinte n'a pas été rapportée dans les 2 études réalisées respectivement par Khaled [31] et Ben Jennet [36].

Dans notre série on a rapporté un cas de sarcoïdose splénique.



**Figure 54 :** localisation splénique de la sarcoïdose (flèches rouges : nodules spléniques sarcoïdosiques)

### 9. Manifestations ostéo-articulaires :

Les manifestations articulaires de la sarcoïdose sont fréquentes. Leur prévalence varie selon les séries de 10 à 35% des cas. Les arthralgies ont une prévalence évaluée près de la moitié des patients [274]. En dehors du syndrome de lofgren, les manifestations articulaires sont rarement inaugurales et révélatrices de la sarcoïdose. Leur fréquence varie selon le mode de recrutement des séries [274].

Les atteintes osseuses ont été décrites par Perthes en 1920 et par Jugling en 1928 sous le nom « d'ostéite tuberculoïde » ou d'«ostéitis tuberculosa multiplex cystica ». Leur prévalence varie selon les séries de 1 à 15% des cas. Elle est proche de 5% si les radiographies des mains sont réalisées d'une façon systématique et de 10 à 15% si les radiographies de squelette complet sont effectuées. Les atteintes osseuses sont rarement révélatrices de la maladie et surviennent au cours d'une sarcoïdose pulmonaire ou cutanée notamment le lupus pernio. Elles sont souvent asymptomatiques. Dans la moitié des cas, elles s'accompagnent d'un gonflement des tissus mous, réalisant aux doigts la forme la plus fréquente, la dactylite sarcoïdosique [274].

La série de Khaled en Tunisie a été marquée par une atteinte osseuse très importante 50 % par contre l'atteinte articulaire a été observée chez 13,5% [31].

Collin et al ont rapporté un cas d'atteinte osseuse [40].

Dans notre série on n'a pas observé d'atteinte osseuse par contre 3 de nos malades avaient des arthralgies mais les examens radiologiques revenant sans particularité.



**Figure 69:** kystes osseux de la phalange distale au cours de la sarcoïdose [190]

#### 10. Manifestations nasosinusiennes :

Reste rare dont la fréquence varie entre 1-20% selon les séries. S'inscrit généralement dans le cadre d'une sarcoïdose systémique. Les principaux signes retrouvés n'ont rien de spécifique (obstruction nasale, rhinorrhée purulente, épistaxis, anosmie, algies faciales Rhinite croûteuse) [18]. Il existe 2 formes : diffuse ou circonscrite. Forme circonscrite sous forme de nodule sous muqueux de siège préférentiel sur la cloison et les cornets inférieurs et forme diffuse à un stade plus avancé. La muqueuse, au niveau du plancher, cloison, cornets, est épaissie, parfois

polypoïde, pâle, infiltrée et dure au toucher. Avec le temps, l'évolution se fait vers la formation d'un tissu fibreux rétrécissant les cavités nasales [18].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose naso-sinusienne comme c'était le cas pour la plupart des séries.

#### **IV- Evolution et pronostic :**

L'évolution des lésions cutanées à l'exception de l'érythème noueux, est volontiers chronique ; elles peuvent rester inchangées pendant des années. Elles s'affaissent souvent en leur centre prenant l'aspect annulaire. L'évolution se fait rarement vers l'ulcération. Les lésions papuleuses sont en général associées à un bon pronostic avec une régression spontanée dans les deux années suivantes : seulement 28% des patients de Mana gardaient des signes cliniques d'activité après 2 ans. Les lésions en plaques sont volontiers chroniques. Le lupus pernio a une évolution prolongée (2-25 ans). En cas de guérison, il laisse place à une cicatrice [275].

Les atteintes cutanées sont observées en moyenne chez 25% (9 à 37%) des patients au cours de la sarcoïdose [275, 276]. Elles peuvent être présentes à tous les stades évolutifs de la maladie, mais elles sont souvent inaugurales ou présentes au moment du diagnostic [275]. Ceci illustre l'importance de l'examen dermatologique et la bonne connaissance de ces lésions cutanées par le dermatologue.

Toutefois, ces données sont difficilement quantifiables : il existe des biais évidents par le recrutement différent des patients selon les spécialités médicales (pneumologie, dermatologie) intéressées [275].

Dans une étude espagnole réalisée dans des services de médecine interne et de dermatologie [275, 277], les lésions cutanées spécifiques étaient présentes chez 37% des patients au début de la maladie avec pour 70% d'entre eux la présence

d'autres manifestations systémiques de sarcoïdose. Pour les autres patients, les manifestations cutanées ont précédé les manifestations systémiques de 6 mois à 3 ans. La recherche d'atteinte systémique doit donc être réalisée de façon régulière en cas d'atteinte cutanée isolée. A l'inverse, l'atteinte cutanée peut apparaître de façon ratardée : dans cette série espagnole, chez 27% des patients les lésions cutanées sont apparues 6 mois à 9 ans après le diagnostic initial [275].

Le bon pronostic de l'érythème noueux a déjà été évoqué. Il est à signaler que dans les facteurs cliniques connus comme de mauvais pronostic au cours de la sarcoïdose figure l'absence de l'érythème noueux ; les autres facteurs sont l'origine afro-américaine, le début de la maladie après 40ans, la persistance des symptômes pendant plus de six mois, la splénomégalie, l'atteinte de plus de trois organes, le stade III [275].

Les atteintes dermo-hypodermiques sont le plus souvent observées tardivement au cours de l'évolution de la sarcoïdose et le plus souvent associées à des atteintes systémiques. Toutefois elles ne sont pas considérées comme un marqueur de mauvais pronostic [275].

Le lupus pernio est lui considéré comme un marqueur de mauvais pronostic. Il témoigne souvent d'une atteinte plus profonde avec outre l'atteinte des muqueuses nasales, des localisations aux voies respiratoires supérieures (54%) avec atteinte pharyngée, laryngée et une évolution vers la fibrose. La présence de kystes osseux est elle aussi fréquentes [275].

## **V- Sarcoïdose et comorbidités :**

### **A. sarcoïdose et maladies de système:**

L'association d'une sarcoïdose avec une autre affection systémique dysimmunitaire est rarement décrite. Elles ont été rapportées des associations avec le lupus érythémateux aigu disséminé et la cirrhose biliaire primitive, mais également avec la néphropathie à IgA, la sclérodémie systémique, les spondylarthropathies et les entérocolopathies inflammatoires [278, 279, 280]. L'association d'une sarcoïdose avec une myasthénie a été également rapportée. Enfin, sont signalées des associations de sarcoïdose avec un déficit immunitaire [278, 281]. Toutes ces associations plaident pour un mécanisme de dérégulation du système immunitaire à l'origine de désordres immunologiques et argumentent l'hypothèse de la sarcoïdose comme une maladie réactionnelle.

Notre série est caractérisée par l'association de la sarcoïdose cutanée avec des maladies de système chez 4 patientes. Une patiente avait une CBP, 2 avaient un sd sd gougerot sjogren et une PR chez une patiente.

### **B. sarcoïdose et maladies néoplasiques :**

L'association sarcoïdose et néoplasies va dans le même sens. Si l'existence d'une granulomatose a pu être décrite en association avec de nombreux cancers solides (en particulier ovariens, pulmonaires et testiculaires), l'identification d'une authentique sarcoïdose, définie par des critères biologiques et cliniques, associée au néoplasie est plus rare [278, 282, 283]. Ces associations ne semblent néanmoins pas fortuites et les études épidémiologiques sont actuellement discordantes quant au risque accru de cancer que représenteraient les patients atteints de sarcoïdose [278, 284, 285]. La sarcoïdose représenterait, le plus souvent, une maladie inflammatoire réactionnelle au néoplasie, par le biais d'une stimulation

immunologique, expliquant la découverte concomitante de la sarcoïdose et du néoplasie. La frontière entre granulomatose réactionnelle et sarcoïdose est difficile à définir et reflète les difficultés nosologiques de classement de la sarcoïdose lorsqu'elle s'associe à une autre affection chronique [278].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas d'association entre sarcoïdose et néoplasie.

### **C. sarcoïdose et maladies hématologiques :**

L'association entre la sarcoïdose et les maladies hématologiques est également évoquée à travers la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes et les myélomes [278, 286, 287]. En particulier, les rapports entre lymphome malin non hodgkinien et sarcoïdose semblent étroits. La découverte simultanée d'un lymphome malin non hodgkinien et d'une granulomatose pose le problème du diagnostic différentiel entre un lymphome malin non hodgkinien s'accompagnant d'une réaction granulomateuse de type sarcoïdosique et un lymphome malin non hodgkinien survenant dans le cadre d'une sarcoïdose méconnue. 2 à 7% des lymphomes malins non hodgkinien s'accompagnent ainsi de lésions épithélioïdes [278, 287]. À l'opposé, de nombreuses observations font état de la survenue de lymphome malin non hodgkinien au cours du suivi d'une sarcoïdose et dans une série danoise portant sur 2 544 cas de sarcoïdose, l'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens était multipliée par 11 par rapport à la population générale [278, 288].

Dans notre série on n'a pas rapporté de cas de sarcoïdose et maladies hématologiquess.

## **VI-Traitement de la sarcoïdose :**

### **A. Buts :**

- Contrôler la maladie,
- Assurer la meilleure efficacité à court et à long terme avec le traitement le mieux toléré.
- traitement des formes sévères.
- Tenir compte du caractère évolutif imprévisible de la pathologie et la toxicité des traitements.

### **B. Moyens thérapeutiques :**

Le traitement de la sarcoïdose pose plusieurs problèmes : qui devrait recevoir le traitement ? Quand le traitement devrait être commencé et quand l'arrêter ? Et quand changer la corticothérapie par un autre traitement ?

Ainsi, la Société thoracique américaine et la société respiratoire européenne et l'association mondiale de la sarcoïdose et des maladies granulomateuses ont élaborées des recommandations pour les indications de traitement systémique au cours de la sarcoïdose qui sont : la sarcoïdose cardiaque, la neurosarcoïdose, la sarcoïdose oculaire ne répondant pas au traitement topique et l'hypercalcémie. Au cours de la sarcoïdose pulmonaire le traitement est indiqué chez les patients symptomatiques ou en cas d'altération de la fonction respiratoire. Pour la sarcoïdose cutanée il n'y a pas de consensus, le traitement est indiqué en cas lésions cutanées récidivantes, progressives, mutilantes ou altérant la fonction cutanée [289, 290].

## 1. Les traitements locaux:

### a) les dermocorticoïdes :

Les corticoïdes topiques ou dermocorticoïdes sont largement utilisés en dermatologie du fait de leur très puissant pouvoir anti-inflammatoire.

#### - Mécanisme d'action [291] :

L'essentiel de l'activité des dermocorticoïdes réside dans leurs propriétés anti-inflammatoires. Celles-ci sont secondaires à plusieurs mécanismes :

- action dépressive sur certaines cytokines comme l'interleukine 1 et l'interféron  $\gamma$  ;
- augmentation de production de lipocortine qui inhibe la phospholipase A2 responsable de la libération d'acide arachidonique et donc de la cascade des prostaglandines, leucotriènes et thromboxane qui s'en suit ;
- L'activité antimitotique est responsable d'une activité thérapeutique dans certaines dermatoses mais aussi des effets secondaires atrophiants sur l'épiderme, le derme et tous les constituants de la peau.
- ils réduisent la margination et la migration des polynucléaires neutrophiles et des monocytes ainsi que la phagocytose et la bactéricidie ;
- -inhibition de la dégranulation des éosinophiles ;
- ils diminuent le nombre et inhibent la fonction des cellules de Langerhans ainsi que le nombre et la prolifération des lymphocytes T.
- Ils réduisent durablement le nombre de mastocytes, propriété qui est utilisée dans le traitement des mastocytoses ;
- effet vasoconstricteur puissant. Cet effet vasoconstricteur est responsable du phénomène de blanchiment que l'on observe après quelques heures

d'application d'un dermocorticoïde sur une peau normale et à fortiori sur une peau inflammatoire.

- **Dermocorticoïdes et sarcoïdose :**

Trouvent leur indication en cas de lésions peu sévères et limitées à la peau. Des dermocorticoïdes étaient rapportés d'être efficaces comme l'halobetasol propionate et le clobetasol propionate [289, 292, 293]. Ainsi, Une étude a montré une guérison des papules et des nodules sans atrophie après l'application sous occlusion de clobetasol propionate 0,05% crème 1fois/semaine pendant 3 à 5 semaines, par contre l'application 2fois/jour de l'halbestol propionate a entraîné l'affaissement des lésions sans disparition de lupus pernio [9]. Les dermocorticoïdes ont comme particularité un passage systémique minime mais leur application peut être difficile si la surface cutanée atteinte est très importante [9].

Size de nos patients ont été mis sous dermocorticoïdes.

- **Effets secondaires [291] :**

Atrophie, télangiectasies, dermite cortisonique, vergetures, retard de cicatrisation, dépigmentation.

Les complications systémiques sont rares et secondaires à une utilisation aberrante : utilisation en grande quantité, plusieurs tubes par jour, sur de larges surfaces de corticoïdes de classe I ou plus rarement II.

- **Les contre-indications [291]:**

Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués dans toutes les dermatoses infectieuses et en particulier au cours des dermatoses virales (herpès, varicelle) en raison du risque d'aggravation de la pathologie infectieuse. Ils sont également contre-indiqués sur des lésions d'acné, de rosacée et d'érythème fessier qu'ils entretiennent et/ou aggravent.

- Classification (voir tableau 14):

**Tableau 14 :** Dermocorticoïdes disponibles au Maroc, en dehors des associations à d'autres molécules

Classe	DCI	Nom de spécialité	présentation
<b>Très forte</b>	-Clobéatasol de propionate	Dermoveal	-Crème 0,05% -Gel 0,05%
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène	-Pde 0,05% -Crème 0,05%
<b>Forte</b>	Bétaméthasone 17-Valérate	Betneval	-Pde 0,1% -Crème 0,1%
	Bétamétasone dipropionate	Diprosone	-Pde 0,05% -Crème 0,05%
	Hydrocortisone éponate	Efficort	-Crème hydrophile 0,127% -Crème lipophile 0,127%
<b>Modérée</b>	Désonide	Locapred	-Crème 0,1%
<b>Faible</b>	Hydrocortisone	Hydracort	-Crème 0,5%

**b) les injections intralésionnelles des corticoïdes :**

- **mécanisme d'action (idem dermocorticoïde):**
- **injections intra-lésionnelles des corticoïdes et sarcoïdose :**

Les lésions cutanées de la sarcoïdose peuvent être traitées par l'injection intra-lésionnelle de Triamcinolone à la dose de 3 mg/ml à 20 mg/ml chaque 4 semaines jusqu'à l'affaissement des lésions. Les injections intra-lésionnelles sont indiquées dans les petites papules et plaques avec le choix de la concentration selon le degré d'infiltration et la taille des lésions. Ces injections peuvent provoquer des effets secondaires tels que l'hypo-pigmentation et l'atrophie [9].

Dans la série de Ben Jennet en tunisie un seul cas était traité par injection intra-lésionnelle de corticoïdes.

Dans notre série les infiltrations intra-lésionnelles ont été utilisées chez les 3 malades qui avaient une macrochéilite avec bonne évolution chez 2 cas et 1 cas perdu de vue.

- **Effets secondaires et contre-indications (idem dermocorticoïdes).**

- Les corticoïdes en injections intralésionnelles sont disponibles au Maroc sous les noms suivants (voir tableau) :

Nom de spécialité	DCI	présentation	posologie
Dépo-Médrol	Méthylprédnisolone retard	-Susp. Inj. 40mg/ml -Susp. Inj. 80mg/2ml	10 à 60 mg tous les 7 à 10 jrs
Célestène Chronodose Diprostène	Béthamétasone retard	Susp. Inj.	2,5 à 10mg/sem ou toutes les 2 sem

## 2) Les traitements généraux :

### a. corticothérapie générale :

- mécanisme d'action [294]:

Génomique anti-inflammatoire et immunosuppresseur, notamment par action directe sur la transcription via les GRE (Glucocorticoids-Responsive-Elements) (augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1, l'interleukine 10 ou la protéine IKappaB) ou sur les facteurs de transcription AP-1, NF-κB et NF-IL6.

Il existe également des effets non génomiques indépendants du passage intracellulaire de la molécule qui expliqueraient le caractère instantané ou au moins

rapide de certaines actions des glucocorticoïdes (par exemple, effet sur la perméabilité des lipides membranaires avec effet stabilisant de membrane).

- **Corticothérapie générale et sarcoïdose :**

La corticothérapie générale reste le traitement de choix dans les formes généralisées, rapidement progressives ainsi que les formes mutilantes. La dose est de 20 à 60 mg de prédnisone pendant 1 à 3 mois, et si réponse favorable dégression par 5 à 10mg/sem jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace. L'accélération de la résolution des lésions cutanées par l'association avec un traitement topique ou systémique n'a pas été prouvée mais cette association est indiquée si DME de Prédnisone est supérieur à 10mg [9].

En tunisie dans la série de Ben Jennet 5 patients ont été traités par corticothérapie par voie générale alors que dans la série de Khaled 25 cas ont été traité par corticothérapie générale.

En Singapore dans la série de W.-S. Chong et al 3 cas ont été traités par prédnisolone.

Dans notre série La corticothérapie orale à la dose de 0,5mg-1mg/kg/j a été prescrite chez 8 malades.

- **Effets secondaires [294]:**

- Obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing, lipomatose de l'espace épidural.
- Troubles endocriniens : diabète, inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- Hyperlipidémie
- Hypercatabolisme protidique

- Troubles hydro-électrolytiques : rétention hydrosodée (HTA), hypokaliémie
- Pathologies rhumatologiques : ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance
- Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
- Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes et autres pathologies infectieuses cutanéomuqueuses, vergetures, érythrose, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles de la pigmentation.
- Risque infectieux : bactéries de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques, herpès, varicelle-zona, anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, gale, aspergillose...
- Maladie de Kaposi
- Ulcères gastroduodénaux
- Troubles neuropsychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques
- Effets oculaires : cataracte postérieure sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert.
- **contre-indications [294]:**
  - Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées ;
  - certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona) ;
  - états psychotiques encore non contrôlés par un traitement;
  - vaccins vivants ;
  - hypersensibilité à l'un des constituants.

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale.

**b. Les APS :**

Les antipaludéens (ou antimalariques) utilisés en dermatologie sont des dérivés de synthèse ou d'hémisynthèse de la quinine. La quinine est le principal alcaloïde, extrait de l'écorce d'un arbuste sud-américain, le quinquina.

• **mécanismes d'action [295] :**

En dehors du paludisme, les mécanismes d'action des APS restent encore mal connus aujourd'hui mais seraient liés à des actions variées et synergiques notamment anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antiprolifératives.

- **action anti-inflammatoire :**

L'effet anti-inflammatoire des APS serait principalement lié à leur grande affinité pour les lysosomes entraînant une inhibition des enzymes protéolytiques responsables d'effets immunologiques et non immunologiques. Ils modifient ainsi le chimiotactisme, la phagocytose et la présentation antigénique des cellules dendritiques, des macrophages et des monocytes et l'activation lymphocytaire, notamment des lymphocytes CD4+ autoréactifs, qui en découle. Chloroquine et hydroxychloroquine exercent une action inhibitrice sur la phospholipase A2 et sur la synthèse des prostaglandines impliquées dans l'inflammation.

- **Action photoprotectrice :**

Les APS absorbent les ultraviolets (UV) mais ce rôle « écran » ne suffit pas à expliquer leur action photoprotectrice. En effet, la chloroquine diminue l'érythème actinique induit par les UVB alors que son spectre d'absorption présente deux pics dans les UVA (l'un à 328 nm et l'autre à 342 nm) donc situés en dehors du spectre UVB responsable de l'érythème actinique. Il a cependant été démontré in vitro que

l'irradiation de la chloroquine pouvait modifier sa structure, déplaçant son spectre d'absorption vers les UVB. L'effet photoprotecteur des APS fait probablement intervenir préférentiellement les mécanismes anti-inflammatoires et immunosuppresseurs discutés ci-dessus ainsi que les interactions avec l'ADN.

- Liaison à l'acide désoxyribonucléique :

La chloroquine se fixe rapidement à l'ADN bicaténaire, en s'intercalant entre deux bases ; elle stabilise ainsi la molécule, inhibant sa dépolarisation enzymatique et les phénomènes de réplication de l'ADN et de transcription de l'acide ribonucléique (ARN). Il en résulte une inhibition de la synthèse des protéines à l'origine des effets antiprolifératifs et sans doute à la base de l'activité antimicrobienne des APS. Par ailleurs, la stabilisation de la molécule d'ADN empêcherait l'exposition et la formation d'anticorps anti-ADN. In vitro, la chloroquine préviendrait la formation de dimères de thymine après irradiation UV mais cette propriété reste incertaine in vivo.

- Autres actions des antipaludéens de synthèse :

Les APS inhibent l'agrégation plaquettaire. L'hydroxychloroquine s'est d'ailleurs révélée efficace dans la prévention des thromboses veineuses profondes. Ils s'opposent également à l'agrégation des érythrocytes observée dans certaines circonstances pathologiques. À côté de leur action antipaludéenne, les APS ont des effets antimicrobiens notamment antiviraux démontrés. Les APS ont des actions hypoglycémiantes et hypolipémiantes. Ils augmentent l'excrétion des porphyrines et réduisent l'hydroxylation de la vitamine D.

• APS et sarcoïdose :

L'hydroxychloroquine et la chloroquine sont fréquemment utilisées dans le traitement de la sarcoïdose cutanée. Ils ont été utilisés en monothérapie ou comme

agents épargnant la corticothérapie. Cependant, aucun essai contrôlé randomisé n'a été fait pour prouver l'efficacité des APS contre un placebo.

Ils sont d'efficacité variable avec des récurrences fréquentes à l'arrêt du traitement. Plusieurs études prospectives ont montré l'efficacité des antipaludéens de synthèse sur les lésions cutanées [296, 297] ; ainsi dans l'étude de Siltzbach et Teirstein [296, 298], les lésions de sarcoïdose cutanée ont été améliorées chez tous les malades après 4 à 17 mois de traitement par la chloroquine. Cependant, le taux de rechutes à l'arrêt du traitement est important comme le montre l'étude de Jones et Callen, dans laquelle 6 des 12 malades mis en rémission complète ont rechuté 2 à 4 semaines après l'arrêt ou la diminution du traitement [296, 299].

Les APS sont utilisés avec des doses maximales de 3,5mg/kg/j pour la chloroquine et 6,5mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine. Ces médicaments peuvent causer des effets secondaires tels les nausées, l'anorexie, les vertiges, la vision floue et les céphalées mais la complication la plus redoutée est la rétinopathie puisqu'elle peut mener à la cécité [289]. D'où l'intérêt de l'examen ophtalmologique avec test de couleurs et champs visuel avant le début du traitement et tout les 6 mois.

Au Maroc la chloroquine est disponible sous le nom de Nivaquine comprimé dosé à 100mg, mais l'hydroxychloroquine n'est pas encore disponible.

13 cas ont été traités par la chloroquine dans la série de Ben Jennet en tunisie.

Dans la série de W.-S. Chong et al 3 cas ont été traités par l'hydroxychloroquine.

Dans notre série 4 patients ont été mis sous Chloroquine et un patient sous hydroxychloroquine.

- Effets secondaires [295]:

- Effets secondaires cutanés :

Ils sont principalement représentés par les dyschromies survenant lors des traitements prolongés (10 à 30 % des patients).

Quelques cas d'alopecie et de dermite exfoliative ont été rapportés avec l'hydroxychloroquine. De rares cas de prurit généralisé ou palmoplantaire (3 à 5 % des patients) ont également été rapportés.

Enfin, les APS peuvent entraîner l'exacerbation d'un psoriasis et le déclenchement d'une érythrodermie. Ils peuvent également révéler un psoriasis encore latent. Ces risques imposent donc de peser soigneusement les indications des APS chez les patients ayant un psoriasis et d'être particulièrement vigilant dans le dépistage des effets secondaires.

- Effets secondaires oculaires :

Ils constituent le principal risque d'utilisation des APS, mais sont de plus en plus rares grâce aux posologies actuellement utilisées. La rétinopathie est la complication la plus redoutée puisqu'elle peut mener à la cécité mais sa fréquence de survenue est heureusement relativement faible. Elle est liée à l'importante fixation oculaire des APS entraînant la destruction des cônes et des bâtonnets. Elle touche principalement la macula, support de la vision nette et de la vision des couleurs.

- Effets secondaires neurologiques et musculaires :

Les signes neuropsychiatriques sont rares et d'intensité variable. Ils surviennent habituellement de façon précoce (premières semaines de traitement). Vertiges, céphalées, bourdonnements d'oreilles, hypoacousie, insomnie, difficulté à se concentrer, irritabilité, anxiété constituent le syndrome neurosensoriel des APS.

- Effets secondaires cardiovasculaires :

Rarement et tardivement, la chloroquine et l'hydroxychloroquine peuvent provoquer des troubles cardiaques. Il s'agit en général de modifications de l'électrocardiogramme (ECG) (ondes T altérées et allongement de l'espace QT), mais des troubles graves sont possibles en cas d'intoxication chronique ou de surdosage: bloc auriculoventriculaire, défaillance cardiaque voire arrêt cardiaque, collapsus cardiovasculaire.

- Effets secondaires digestifs :

Nausées, vomissements, diarrhées, stomatite et ulcérations buccales sont rapportés avec la chloroquine et l'hydroxychloroquine, surtout en début de traitement.

- Toxicité embryonnaire et fœtale :

Les APS passent la barrière placentaire et s'accumulent dans les tissus foetaux. Des cas isolés d'ototoxicité (surdité congénitale) et d'oculotoxicit  ont été rapportés avec la chloroquine. En outre, il y a eu naissance d'enfants normaux de mères ayant pris ce médicament lors de leur grossesse.

• Les contre-indications [295]:

- les contre-indications absolues : sont représentées pour la chloroquine par l'existence d'une hypersensibilité à la molécule ou à l'un de ses excipients, d'une rétinopathie préexistante ou d'une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).
- Les contre-indications relatives : sont représentées par le psoriasis, la myasthénie, la sclérose en plaques, l'insuffisance rénale ou hépatique, la porphyrie cutanée tardive et les th saurismoses, maladies lysosomiales cong nitaes, ces affections pouvant être aggravées par l'utilisation des APS.

### **c. Les immunosuppresseurs :**

- **Le méthotrexate :**

Le méthotrexate (MTX) est probablement l'agent immunomodulateur le plus communément prescrit par les dermatologues. Le MTX est un antimétabolite analogue de l'acide folique.

- **mécanisme d'action :**

L'action principale de méthotrexate est une inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase intracellulaire, enzyme intervenant dans la synthèse de l'acide thymidilique, inhibant ainsi la synthèse des bases puriques. Le MTX est un puissant inhibiteur de la prolifération et des fonctions des lymphocytes T et B, mais également de la prolifération des lignées monocyttaire et kératinocytaire [300, 301].

- **Présentation :**

METHOTREXATE 2,5 mg, comprimés (non disponible au Maroc)

METHOTREXATE 5 mg, solution injectable

METHOTREXATE 25 mg, solution injectable

METHOTREXATE 10 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie (0,75 ml- 1 ml - 1,5 ml - 2 ml- 2,5 ml) (non disponible au Maroc)

- **Méthotrexate et sarcoïdose :**

Le méthotrexate semble être l'immunosuppresseur le plus intéressant au cours de la sarcoïdose, à la fois dans les atteintes cutanées sévères, et dans les formes pulmonaires corticodépendantes ou corticorésistantes. La première étude ouverte publiée portait sur 16 malades atteints de sarcoïdose cutanée traités par 25 mg de méthotrexate par semaine pendant plus de 3 mois [296, 302]. Douze malades (75 p. 100) ont répondu au traitement après une durée moyenne de

23 mois. L'amélioration était visible après 4 mois de traitement chez 8 malades (50 p. 100). Cependant, le taux de rechute était important puisque 10 des 12 malades ont récidivé, dont 7 précocement, et 3 plus tardivement, de 5 mois à 2 ans après l'arrêt du méthotrexate. Plus récemment, deux études ouvertes portant sur 14 et 50 malades ont confirmé l'efficacité du méthotrexate sur les localisations pulmonaires et cutanées de la maladie avec également de fréquentes récurrences à l'arrêt du traitement [296, 303, 304]. Dans l'étude de Lower et Baughman réalisée chez 50 malades atteints de sarcoïdose chronique cutanéopulmonaire, traités par méthotrexate pendant 2 ans, 16 des 17 malades atteints de lésions cutanées ont eu une rémission complète. Le taux de rechute à la fois pulmonaire ou cutané était important : 35 rechutes sur 40 malades ayant arrêté leur traitement [296].

L'adjonction d'acide folique améliore le confort des patients. L'efficacité est plus lente qu'avec les corticoïdes (entre deux et six mois), ce qui peut impliquer d'associer initialement une corticothérapie [296].

Dans la série de Veien et al 40 patients ont été traités par le méthotrexate à la dose de 15 à 25 mg/semaine.

Le méthotrexate a été prescrit chez un seul cas dans la série de W.-S. Chong et al à Singapour.

Dans notre série 2 malades ont été mis sous méthotrexate respectivement à la dose de 15mg/semaine et 10 mg/semaine.

- **Effets secondaires :**

**Toxicité hématologique :**

Se manifeste par une leucopénie ou une thrombopénie et plus rarement sous la forme d'une pancytopenie qui peut être catastrophique.

La toxicité hématologique est généralement annoncée par la survenue d'une macrocytose qui doit faire interrompre le traitement [300].

#### **Toxicité hépatique :**

L'utilisation au long court de MTX peut être à l'origine d'une fibrose hépatique. Cette fibrose semble survenir préférentiellement pour des doses cumulées supérieures à 1,5 g [300].

La survenue d'une fibrose est favorisée par l'obésité et la stéatose hépatique, une intoxication alcoolique et un diabète [300, 305] chez des sujets recevant une dose hebdomadaire supérieure à 20 mg [300, 306].

#### **Toxicité pulmonaire :**

Une des complications les plus redoutées dans le cadre de la prescription du MTX est la survenue d'une toxicité pulmonaire. Celle-ci peut être de deux types : aiguë, à type de pneumopathie d'hypersensibilité pouvant survenir dès la première prise et pour des doses très faibles ou retardée, à type de fibrose interstitielle diffuse, survenant plus tardivement au cours du traitement [300, 307].

#### **Autres effets secondaires :**

Le MTX est un agent immunosuppresseur qui comme les autres peut être associé à un risque accru de cancer.

Le MTX est pourvoyeur de troubles digestifs variés, le plus souvent bénins mais pouvant aller jusqu'à des mucites sévères (favorisées par les carences en folates) [300].

#### **- les contre indications :**

L'introduction d'un traitement par MTX est impossible chez les sujets présentant une insuffisance hépatocellulaire, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min), ou une insuffisance respiratoire sévère. L'existence d'une immunodépression (en particulier sida) contre-indique

également sa prescription. Le MTX est tératogène et abortif, et ne doit pas être prescrit au cours d'une grossesse ou en cas d'allaitement maternel [300].

- **Azathioprine:**

L'AZT est un analogue synthétique des bases puriques (dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine [6-MP]).

- **Mécanisme d'action :**

Après transformation hépatique, ses métabolites inhibent la synthèse des bases puriques entrant dans la composition des acides nucléiques. Il en résulte une inhibition principalement de la prolifération des lymphocytes T et B [300].

- **Présentation :**

- 50 mg, comprimé pelliculé

- 25 mg, comprimé pelliculé

- **Azathioprine et sarcoidose :**

L'azathioprine administrée à la dose de 2 mg/kg par jour a également montré son efficacité qui est probablement assez superposable à celle du méthotrexate [308, 309].

- **Effets secondaires :**

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'AZT sont une myélotoxicité (cytopénies, macrocytose, mégalo blastose, hypoplasie médullaire) et des manifestations gastro-intestinales (nausées, diarrhées) ou hépatiques (cholestase, altération de la fonction hépatique). La surveillance de l'hémogramme doit être maintenue au long cours même si la tolérance initiale est bonne en raison de possible survenu très tardive (plusieurs années) de myélosuppressions sous traitement. L'AZT peut également entraîner une alopécie diffuse. Ces troubles sont tous réversibles à l'arrêt du traitement [300].

– **Contre indications :**

La principale contre-indication à la prescription de l’AZT est l’existence connue d’une hypersensibilité à la molécule [300].

L’AZT est tératogène chez l’animal, mais plusieurs centaines de grossesses déroulées sous prescription d’AZT n’ont pas mis en évidence d’effet malformatif de celle-ci sur le fœtus. Elle est cependant contre-indiquée dans le cadre de l’allaitement maternel [300].

• **Cyclophosphamide :**

Le cyclophosphamide (CPA) est un agent de la famille des moutardes azotées.

– **Mécanisme d’action :**

Il inhibe la réplication de l’ADN indépendamment du cycle cellulaire et peut agir sur les cellules en dehors de la phase S. Le CPA est actif sur les populations B et T, ses effets sont prépondérants sur les lignées B et l’immunité humorale [300, 310].

– **Présentation :**

Disponible au maroc sous

50 mg, comprimé enrobé

500 mg, ampoule injectable

– **Cyclophosphamide et sarcoidose :**

Le cyclophosphamide peut s’avérer nécessaire dans certaines situations graves comme les localisations neurologiques ou cardiaques réfractaires aux corticoïdes et aux autres immunosuppresseurs [308, 311].

– **Effets secondaires :**

L’effet secondaire le plus fréquemment observé lors de l’utilisation du CPA est la survenue d’une myélosuppression [300].

Les effets secondaires les plus redoutés du CPA sont en rapport avec sa toxicité urinaire : cystite hémorragique, nécrose et fibrose vésicales.

Les manifestations digestives sont également fréquentes après administration de CPA. Elles se manifestent essentiellement sous la forme de nausées et de vomissements, dose-dépendants, et aisément prévenus par la prescription d'un inhibiteur de la 5HT3 réductase et/ou de métopropramide.

Le CPA est incriminé dans des cas de ménopause précoce survenus chez des patientes jeunes [300].

- **Les contre indications :**

L'utilisation du CPA est contre-indiquée chez les sujets présentant une infection urinaire évolutive, une cystite hémorragique, une insuffisance médullaire, ou ayant reçu une vaccination par vaccin vivant atténué moins d'un mois auparavant. La grossesse est également une contre-indication formelle à sa prescription en raison de cas constatés de malformation (anomalies de membres, craniosténoses, dysmorphies faciales) après exposition au cours du premier trimestre, et du risque d'anémie néonatale ou de toxicité cardiaque fœtale en cas d'exposition au cours du troisième trimestre de grossesse. Le CPA est retrouvé dans le lait maternel et l'allaitement est également contre-indiqué [300].

• **Léflunomide :**

Le léflunomide est un immunosuppresseur de la famille des agents cytotoxiques.

- **Mécanisme d'action :**

Le léflunomide inhibe la dihydro-orate déshydrogénase, qui est une enzyme clé de la voie de biosynthèse de novo des pyrimidines. L'inhibition de cette enzyme réduit la synthèse d'ADN et d'ARN cellulaire.

L'inhibition de la DHODH produit une réduction du pool des pyrimidines à l'origine d'un arrêt de cycle des cellules sensibles, notamment des lymphocytes T activés. Ceux-ci utilisant huit fois plus la voie des pyrimidines que celle des purines lors de leur prolifération [312].

- **Présentation :**

10 mg, comprimé pelliculé (Non disponible au Maroc)

20 mg, comprimé pelliculé

100 mg, comprimé pelliculé

- **Léflunomide et sarcoïdose :**

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 [308, 313].

- **Effets secondaires :**

Les effets secondaires les plus communs de léflunomide sont les troubles digestifs à type de : diarrhées, nausées, douleurs abdominales et la dyspepsie [312].

Une élévation des transaminases a été rapportée dans les 6 premiers mois de traitement mais sans signes d'hépatotoxicité [312].

- **Les contre indications :**

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et chez les alcooliques chroniques.

• **mycophénolate mofétil:**

Le MMF est un ester de l'acide mycophénolique, converti en acide mycophénolique après hydrolyse hépatique.

- **Mécanisme d'action :**

Après transformation hépatique, ses métabolites inhibent la synthèse des bases puriques entrant dans la composition des acides nucléiques. Il en résulte une inhibition principalement de la prolifération des lymphocytes T et B [300].

– **MMF et sarcoïdose :**

Le mycophénolate mofétil a pu donner quelques succès et peut s'avérer intéressant comme relai thérapeutique après obtention d'une rémission avec les traitements classiques mais les données publiées paraissent insuffisantes pour en préconiser l'usage en première ligne [308].

– **Effets secondaires :**

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés par les patients traités par MMF concernent l'hématopoïèse (leucopénie et thrombopénie réversibles après arrêt du traitement) et le tube digestif (nausée, diarrhée, douleurs abdominales). Le risque de survenue d'infections opportunistes avec le MMF est certain, recouvrant notamment les infections virales (Herpes simplex virus [HSV], virus varicellezона [VZV], CMV). L'incidence particulière des infections à CMV initialement suspectée avec le MMF est actuellement discutée [300].

– **Les contre indications :**

Cette molécule est contre-indiquée chez les sujets présentant une hypersensibilité à l'acide mycophénolique, et chez la femme allaitante. Dans le cadre de la grossesse, il n'existe aucune donnée sur le retentissement foetal ou obstétrical du MMF. Son utilisation est donc fortement déconseillée, et il est recommandé de n'instaurer le traitement qu'après vérification de la négativité du test de grossesse et en coprescription avec une contraception efficace, qui doit être maintenue jusqu'à 6 semaines après interruption du traitement [300].

**d. Les anti-TNF $\alpha$  :**

Puisque le TNF $\alpha$  a été proposé comme facteur entrant dans la formation des granulomes, certains médicaments inhibant la production et l'action de TNF $\alpha$  ont été utilisés dans le traitement de la sarcoïdose [9].

• **Le Thalidomide :**

La thalidomide a été utilisé pour la première fois en 1950 comme traitement sédatif puis il a été retiré à cause de son effet tératogène, actuellement il est utilisé dans plusieurs conditions en se basant sur son effet immunomodulateur et ses propriétés anti-inflammatoires [289, 314, 315].

- **Mécanisme d'action :**

Bien que son mécanisme d'action exact reste peu clair, il a été démontré que le thalidomide inhibe la synthèse de TNF $\alpha$  par les monocytes [289, 316] et les macrophages alvéolaires [289, 317] probablement via l'accélération de la dégradation de l'ARNm de l'INF $\alpha$  [289, 318].

Une autre étude a montré que le thalidomide induit et améliore la production IL-4 et IL-5 cytokines associées à la réponse Th2 et inhibe la production de IFN- $\gamma$  cytokine associée à la réponse Th1 [289, 314].

- **Présentation :**

La seule forme existante est la forme orale, sous forme de gélules dosées à 50mg et 100mg

- **Thalidomide et sarcoïdose :**

Dans un essai ouvert le thalidomide a été administré à la dose de 50 à 200mg par jour chez 15 patients avec lupus pernio et sarcoïdose systémique réfractaires [9, 319], l'amélioration des lésions a été observée chez 14 patients. Dans une autre étude le traitement par le thalidomide des prélèvements de biopsies de 8 patients a montré une réduction de la taille des granulomes ainsi que l'épaisseur de l'épiderme [9, 320]. Cependant, il n'y a pas une étude clinique ou expérimentale permettant de tirer des recommandations pour l'utilisation de Thalidomide dans le traitement de la sarcoïdose et son efficacité a été rapportée par des observations médicales et par de petites séries [289].

- **Effets secondaires :**

Certains effets secondaires du thalidomide sont majeurs, avec des conséquences graves, d'autres sont mineurs, apparaissant au début et disparaissant après diminution des doses [321].

**Effets secondaires majeurs [321]:**

- Effet tératogène, pouvant théoriquement s'exprimer également chez la partenaire de l'homme traité, le thalidomide étant excrété dans le sperme ; il n'y a pas d'effet mutagène.
- neuropathie axonale, sensitive bilatérale et symétrique à début distal. Le risque semble maximal la première année de traitement, pour des doses supérieures à 25 mg/jour ;
- thromboses veineuses profondes ; pour des doses supérieures à 100 mg/jour, et chez des patients présentant des facteurs de risques thromboemboliques (syndrome des antiphospholipides, association avec des stéroïdes ou polychimiothérapie).

**Effets secondaires mineurs [321]:**

- Fréquents : somnolence, céphalées, douleurs abdominales, constipation, impuissance ;
- rares : réactions cutanées ou perturbations endocriniennes (aménorrhée, hypothyroïdie).

- **Les contre indications [321]:**

Pas de contre-indication absolue à part une grossesse évolutive ou désir de conception. Contre-indication relative en cas de neuropathie avérée (à part une neuropathie dans le cadre d'un érythème noueux lépreux, ou de pathologie thromboembolique évolutive.

- **Infliximab : RÉMICADE\***

L'infliximab est un anticorps monoclonal qui inhibe et inactive la TNF $\alpha$  circulante ou membranaire. Cette cytokine qui joue un rôle très important dans la formation et le maintien des granulomes sarcoïdiens [289].

- **Mécanisme d'action [322]:**

L'infliximab est un anticorps chimérique qui reconnaît le TNF- $\alpha$  et neutralise son action, en empêchant sa fixation sur son récepteur. Il inhibe ainsi de façon spécifique les multiples actions du TNF, cytokine qui joue un rôle-clé dans la pathogénèse de plusieurs maladies inflammatoires chroniques.

À la différence de l'éta nercept, l'infliximab est susceptible d'entraîner une apoptose de cellules (lymphocytes T, macrophages) exprimant à leur surface la forme membranaire du TNF, mais il n'entraîne pas de lymphopénie.

- **Présenaton :** disponible au Maroc sous forme d'une poudre 100 pour solution à diluer pour perfusion.

- **Infliximab et sarcoïdose :**

Dans une étude rétrospective portant sur 10 patients atteints de sarcoïdose dont 5 avaient un lupus pernio, a montré une amélioration des lésions après le traitement par l'infliximab [9].

Dans un essai ouvert non randomisé avait montré que l'administration de l'infliximab à la dose de 3mg/kg donné à 0, 2, 4, 6, 10 et 14 semaines entraîne une amélioration des lésions cutanées très étendues ne répondant pas à la corticothérapie systémique chez 3 patients, une récurrence a été observé chez 2 des 3 patients après l'arrêt de l'infliximab [9, 323].

Saleh et al ont rapporté une série de 12 patients présentant une sarcoïdose réfractaire aux traitements conventionnels ou développant des effets secondaires de la corticothérapie. Il s'agissait de patients avec une atteinte cutanée, ganglionnaire,

neurologique, osseuse ou hépatique. L'infliximab à 3mg/kg permettait d'améliorer la symptomatologie de l'ensemble des patients de cette série [324, 325].

Une étude contrôlée, randomisée, en double insu évaluant l'efficacité de l'infliximab contre placebo portant sur 138 patients atteints de sarcoïdose systémique dont 19 avaient un lupus pernio. Les patients recevaient l'infliximab ou le placebo à la dose de 3 ou 5mg/kg aux semaines S0, S2, S6, S12 et S24 avec suivi pendant 1an. Il y avait une amélioration significative de la capacité vitale. Bien qu'il n'avait pas une différence significative dans l'apparition des lésions cutanées dans n'importe quel groupe car ce point n'a pas été évalué dans cet essai [9, 326].

Un nouvel essai ouvert non randomisé en Portugal, évaluant l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la sarcoïdose résistante aux traitements conventionnels, a objectivé une amélioration significative et une résolution complète des lésions chez les 5 patients avec sarcoïdose cutanée [9, 327].

Au total, l'infliximab peut être efficace et proposé dans certaines formes chroniques et réfractaires de la sarcoïdose [324, 328]. D'après les données de la littérature, il semble que ce sont certaines formes extrapulmonaires (lupus pernio, uvéite, neurosarcoïdose) qui pourraient bénéficier de ce traitement. Mais l'atteinte pulmonaire clinique fait probablement intervenir d'autres mécanismes indépendant du TNF $\alpha$ , expliquant le caractère peu démonstratif de l'infliximab sur l'atteinte pulmonaire dans l'étude de Baughman et al [324, 329].

- **Effets secondaires [322]:**

- L'infliximab, comme les autres inhibiteurs du TNF, est associé à un risque accru d'infections bactériennes sévères et de tuberculose chez les malades atteints de pathologies inflammatoires articulaires, en particulier au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

- risque de cancer : Les données issues des essais cliniques restent rassurantes, mais l'impact à plus long terme reste inconnu.
- Réactions immuno-allergiques : parfois sévères, elles peuvent survenir dans environ 3 p. 100 des cas pour les formes sévères, et sont favorisées par des traitements intermittents et irréguliers. Elles justifient une surveillance et parfois des corticoïdes injectables.

– **Contre-indications [322]:**

- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab
- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès, et infections opportunistes.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (stade III/IV dans la classification NYHA).

- **Adalimumab (Humira\*) :**

- **Mécanisme d'action [330]:**

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant antagoniste du TNF- $\alpha$ . Bien qu'il soit a priori faiblement immunogène, l'apparition d'anticorps anti-adalimumab survient cependant chez 8,4 % à 10 % des patients.

- **Présentation :**

40 g, solution injectable en seringue pré-remplie

- **Adalimumab et sarcoïdose :**

Il existe très peu de données sur l'utilisation de l'adalimumab dans la sarcoïdose. Quatre observations rapportant son utilisation ont été publiées. Il s'agissait d'un cas d'atteinte pulmonaire et d'un cas d'atteinte neurologique, échappant aux traitements conventionnels. L'adalimumab a donné des résultats satisfaisants, permettant d'apporter une amélioration pulmonaire clinique et radiologique (ADP et atteinte interstitielle), ainsi qu'une résolution ou cicatrisation

des lésions ou de l'atteinte neurologique déficitaire. Aucun essai contrôlé n'a encore évalué l'adalimumab dans la sarcoïdose [324].

– **Effets secondaires** [330]:

- Infectieux : Ce sont les effets indésirables parmi les plus fréquents et leur gravité peut conditionner le pronostic vital : tuberculose, infections bactériennes notamment cutanées (furonculose, cellulite, érysipèle) et des voies aériennes, plus rarement légionellose, virales : le traitement par anticorps monoclonaux anti-TNF, dont l'adalimumab, majore le risque de zona, les infections fongiques et parasitaires sont peu fréquentes: aspergillose, candidose, pneumocystose.
- risque de cancer : une augmentation modérée du risque de cancer cutané a été rapportée dans certains registres de patients traités pour rhumatisme inflammatoire.
- Les réactions locales au site d'injection sont l'effet indésirable le plus fréquent, noté chez environ 10 % des patients : douleur, tuméfaction, érythème, prurit.

– **Les contre-indications** [330]:

- Une hypersensibilité à l'adalimumab ;
- une tuberculose latente non traitée ou tuberculose maladie,
- les infections sévères ou profondes évolutives, insuffisance cardiaque sévère (classe III/IV New York Heart Association) ;
- Un cancer solide évolutif ou en rémission complète depuis moins de cinq ans en dehors des cancers cutanés basocellulaires et épidermoïdes in situ.
- Les hémopathies lymphoïdes et myéloïdes.
- Pour les cancers guéris depuis plus de cinq ans, nécessités d'une concertation avec le cancérologue (discussion du rapport bénéfice/risque).

- **Etanercept (Embrel\*):**

L'étanercept est une biothérapie appartenant à la famille des anti-TNF- $\alpha$  [1].

Contrairement aux autres anti-TNF- $\alpha$  qui sont des anticorps monoclonaux, l'étanercept est une protéine de fusion.

- **Mécanisme d'action** [331]:

L'Etanercept bloque la cascade de réaction inflammatoire en créant une inhibition compétitive, fixant le TNF alpha, et empêchant la liaison à ses récepteurs membranaires. Il peut lier le TNF E, dénommé à présent, lymphotoxine D (LT-D), qui intervient dans des mécanismes immunologiques et inflammatoires.

A l'inverse des anticorps monoclonaux anti-TNF D, il ne provoque pas de lyse cellulaire avec ou sans intervention du complément [26].

- **Présentation :**

25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

25 g/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique

- **Etanercept et sarcoïdose :**

Les données concernant l'utilisation de l'étanercept dans la sarcoïdose sont beaucoup plus limitées. Khanna et al. [324, 332] ont rapporté un patient ayant un lupus pernio et une atteinte articulaire améliorés par l'étanercept à la dose de 25mgx2/semaine. Un patient a été traité avec succès par injection intra-articulaire d'étanercept pour arthrite rebelle [324, 333]. Une atteinte cutanée chronique a été traitée avec succès par étanercept [324, 334] alors qu'une myosite granulomateuse n'a pas répondu à ce traitement [324, 335].

Dans l'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose, on dispose d'une étude ouverte de phase II [324, 336] dans laquelle 17 patients atteints d'une sarcoïdose pulmonaire stade II ou III radiologique ont été traités par étanercept. Sur les 16 patients qui terminaient l'étude, 11 étaient jugés non répondeurs du fait d'une progression des lésions radiologiques ou d'une aggravation de la fonction respiratoire. Aucun paramètre clinique à l'inclusion ne permettait de prédire une réponse favorable. Le TNF $\alpha$  mesuré dans le sérum ou le liquide de LBA, ainsi que le TNF $\alpha$  produit par les macrophages alvéolaires ne permettaient pas de prédire la réponse au traitement [324].

Enfin, un autre essai contrôlé a évalué l'efficacité de l'étanercept dans des formes ophtalmologiques de sarcoïdose (uvéite antérieure, uvéite postérieure et pars planite) [324, 337]. La conclusion de cet essai était donc l'absence d'efficacité de l'étanercept sur les atteintes ophtalmologiques de la sarcoïdose [324].

L'ensemble de ces données est en faveur de la non-efficacité de l'étanercept au cours de la sarcoïdose. Il est notable que très peu de cas cliniques de succès à ce traitement aient été rapportés, contrairement à l'infliximab [324].

- **Effets secondaires [331]:**

- céphalées, nausées, réaction au site d'injection, réactivation de la tuberculose, lymphome et tumeurs solides.

- **Contre-indications [331]:**

- Une hypersensibilité à l'etanercept ;
- une tuberculose latente non traitée ou tuberculose maladie,
- les infections sévères ou profondes évolutives, insuffisance cardiaque sévère (classe III/IV New York Heart Association) ;
- Un cancer solide évolutif ou en rémission complète depuis moins de cinq ans en dehors des cancers cutanés basocellulaires et épidermoïdes in situ.

- Les hémopathies lymphoïdes et myéloïdes.
- Pour les cancers guéris depuis plus de cinq ans, nécessités d'une concertation avec le cancérologue (discussion du rapport bénéfice/risque).

**e. Les tétracyclines :**

Certaines études suggèrent que les tétracyclines sont efficaces dans le traitement de la sarcoïdose cutanée en association avec les dermocorticoïdes ou les corticoïdes pour injection intra-lésionnelle [9, 338, 339]. L'efficacité des tétracyclines peut être expliquée par leur effet immunomodulateur que leur action antimicrobienne [9]. Dans une étude ouverte non randomisée portant sur 12 patients traités par la minocycline à la dose de 100mgx2/j, une résolution complète a été observée chez 8 patients et une résolution partielle chez 2 autres [9, 339]. Les 2 patients non répondeurs étaient des afro-américains et ils avaient la sarcoïdose pour une longue durée (54 et 72 mois respectivement) [9]. De faibles réponses à la tétracycline ont été rapportées en cas de lupus pernio [9, 340].

Il est possible que certains cas, dans lesquels le traitement par la tétracycline était efficace, aient été atteints par une rosacée granulomateuse ou par une dermatose papuleuse granulomateuse plutôt qu'une sarcoïdose cutanée [9, 341, 342].

Il faut noter qu'il n'y a pas d'étude contrôlée contre placebo objectivant l'efficacité des tétracyclines dans la sarcoïdose cutanée [289].

La stratégie thérapeutique est le traitement par la minocycline en monothérapie pendant 3 mois et si la réponse est non satisfaisante, l'hydroxychloroquine peut être ajoutée [9]. Une alternative thérapeutique peut être débutée par la minocycline et l'hydroxychloroquine avec les corticoïdes topiques ou intralésionnels et avec une dose en fonction de la réponse clinique. Si l'amélioration désirée n'est pas obtenue une faible dose de méthotrexate peut être ajoutée [9].

– **Effets secondaires [343]:**

- La photosensibilisation doit être prévenue compte tenu de sa fréquence.
- Des cas de syndrome de Stevens–Johnson ont été rapportés, ainsi que des exanthèmes pustuleux. Des colorations bleutées de la bouche ont été décrites chez 10 % des patients prenant de la minocycline pendant plus de 1 an, ce taux augmentant avec la durée de traitement.
- une toxicité labyrinthique bien connue avec la minocycline, en limitant considérablement l’usage. Une hypertension intracrânienne bénigne, de mécanisme inconnu, a été décrite aussi bien chez le nouveau-né que chez l’adulte, avec potentialisation possible par les rétinoïdes.
- la toxicité rénale est très rarement décrite avec les tétracyclines semi-synthétiques, soit à type d’aggravation d’une atteinte rénale préexistante, soit à type de néphrite interstitielle aiguë avec insuffisance rénale aiguë (trois cas au total).
- l’hépatotoxicité n’est pas décrite avec les nouvelles tétracyclines, mais compte tenu de cas, parfois mortels, de stéatose aiguë gravidique avec insuffisance rénale aiguë, syndrome hémorragique et choc, décrits avec les tétracyclines naturelles, soit à fortes doses, soit chez des patients à fonction rénale altérée, la contre-indication chez la femme enceinte, pour les raisons précédemment décrites, et pour ce risque, est absolue.
- Une atteinte hématologique, avec leucopénie, thrombopénie, éosinophilie, exceptionnellement anémie hémolytique, est possible.

– **Contre-indications [343]:**

- La grossesse, en raison des risques de stéatose aiguë gravidique, de coloration du germe dentaire (surtout pendant le troisième trimestre de grossesse), du retentissement sur la croissance osseuse fœtale. La prise par

mégarde d'une dose unique ne doit pas provoquer d'inquiétude particulière : aucune tératogénicité n'a été formellement démontrée.

- L'allaitement.
- Chez le nourrisson et l'enfant de moins de 7-8 ans.
- Chez le sujet sous rétinoïdes (risque d'hypertension intracrânienne [HIC]).
- L'asthmatique et l'atopique avec la Vibraveineuset.
- La myasthénie avec la Vibraveineuset en raison de la présence d'ions-magnésium dans le solvant et de risque d'aggravation de la maladie.

#### **f. Les Rétinoïdes :**

Isotretinoïne est un produit synthétique des rétinoïdes qui joue un rôle immunomodulateur qui n'est pas bien élucidé.

- **Mécanisme d'action :**

Les rétinoïdes synthétiques diminuent la libération de l'IL-2 et suppriment la réponse immunitaire à cellules T au stimulus antigénique [289, 344], probablement en agissant sur les propriétés de présentation d'antigènes des cellules épidermiques [289, 345].

- **Rétinoïdes et sarcoïdose :**

Des observations rapportent l'amélioration des lésions de la sarcoïdose cutanée après le traitement par l'isotrétinoïne à la dose de 0,4 à 1,3mg/kg/j pour une durée de 6 mois ou plus [37, 289, 346].

Les formes nodulaires et en plaques répondent précocement et complètement au rétinoïdes synthétique [289, 346]. Une étude rapporte la rémission complète des lésions cutanées sans récurrence après 15 mois de suivi. Ainsi, une recommandation fondée sur des preuves pour l'utilisation de l'isotrétinoïne dans le traitement de la sarcoïdose cutanée ne peut être faite à ce moment [289].

- **Effets secondaires [289]:**
  - chéilite, dessèchement de la muqueuse nasale, la xérose, l'alopecie, les arthralgies et les myalgies, perturbation de la fonction hépatique, l'élévation de cholestérol et des triglycérides.
  - effet tératogène.
- **Les contre-indications [289]:**
  - grossesse
  - hypersensibilité à l'isotrétinoïne
  - Insuffisance hépatique.
  - Hyperlipidémie.
  - Hypervitaminose A.
  - l'association avec les tétracyclines.

**g. Allopurinol :**

L'allopurinol est un inhibiteur de la xantine oxydase habituellement utilisé dans le traitement de l'hyper-uricémie [289].

Il est commercialisé au maroc sous les noms suivant : LYSOPURIC cp 100mg, Zyloric cp : 100mg, 200mg et 300mg.

- **Allopurinol et sarcoïdose :**

Plusieurs études ont rapportées l'efficacité de l'allopurinol dans le traitement de la sarcoïdose cutanée [289,347, 348]. A noter que Rosof [289, 347], a rapporté la récurrence des granulomes cutanés après l'arrêt du traitement par l'allopurinol et la rémission des lésions après la réintroduction de ce médicament. Au contraire, l'échec de traitement de la sarcoïdose sous cutanée par l'allopurinol a été également rapporté [289, 349].

La dose est de 100 à 300mg/j [289, 350].

Comme les données sont limitées pour l'utilisation de l'allopurinol dans la sarcoïdose, aucune recommandation claire ne peut être proposée quant au traitement de la sarcoïdose par l'allopurinol.

- **Les effets secondaires :**

L'effet indésirable le plus commun est le développement d'une éruption maculo-papuleuse prurigineuse, mais d'autres effets secondaires incluent les troubles gastro-intestinaux, l'hépatotoxicité réversible et l'incidence accrue d'attaques goutteuses aiguës. L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse a été également associée au traitement par l'allopurinol [289].

- **Les contre-indications :**

- en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol,
- chez l'enfant de moins de 6 ans,
- en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase,
- en cas d'allaitement : ce médicament passe en quantité non négligeable dans le lait maternel, il est donc contre-indiqué en cas d'allaitement.

## **h. Autres traitements :**

- **Laser**

Au milieu des années 1980, les études de traitement de la sarcoïdose cutanée par le laser ont commencé. Puis, pendant plusieurs années suivantes, les cliniciens ont continué à expérimenter une variété de laser avec ou sans traitement concomitant [289, 351].

James et Simpson ont rapporté le traitement de la sarcoïdose laryngé par le laser CO<sub>2</sub> et la mytomycine-C avec un intervalle libre sans maladie d'au moins 2ans

et demi après le traitement. Dans ce cas, il a été admis que la chirurgie par laser réduit les granulomes et avec la mytomicine-C permet de prévenir leur récurrence par inhibition directe de la prolifération et l'accumulation des fibroblastes [289].

Plusieurs études ont rapporté l'utilisation de laser dans le traitement de lupus pernio. Deux cas de lupus pernio ont été traités par le laser à colorant pulsé, mais l'érythème et les télangiectasies ont récidivé 6 mois plus tard chez l'un des patients [289, 352,353]. D'autres ont rapporté l'utilisation de laser CO2 dans le traitement de lupus pernio faciale avec un intervalle libre sans maladie de 24 à 32 mois et un cas de récurrence partielle chez un cas [289, 354, 355]. O'Donoghue et Barlow ont traité 3 patients atteints de lupus pernio nodulaire nasale par le laser CO2 avec des résultats variables. Deux des trois patients ont reçu des injections intralésionnelles de triamcinolone en post laser pour des lésions résiduelles, et l'un de ces deux patients a reçu également 5mg/j de prédnisone pour son atteinte systémique. Le patient traité par le laser, les injections intralésionnelles de triamcinolone et les corticoïdes systémique est resté sans lésion cutanée pendant 6 ans et le patient traité par laser seul a resté sans maladie 14mois. Le patient restant a développé une récurrence partielle de l'infiltration du nez 9mois la lasérothérapie malgré les injections intralésionnelles de triamcinolone en post-laser [289, 356]. La variabilité des résultats et la nature anecdotique de ces études, il n'est pas possible d'établir une recommandation quant au traitement de la sarcoïdose par le laser. Néanmoins, si tout le traitement alternatif a échoué, la lasérothérapie peut être comme une approche expérimentale [289].

– **Autres:**

La pentoxiphylline et la mélatonine ont été utilisés dans le traitement de la sarcoïdose cutanée mais leur efficacité est limitée [9].

Des études ont rapportés le bénéfice thérapeutique de Psoralen avec la photothérapie aux UVA et la photothérapie dynamique dans la sarcoïdose cutanée [9].

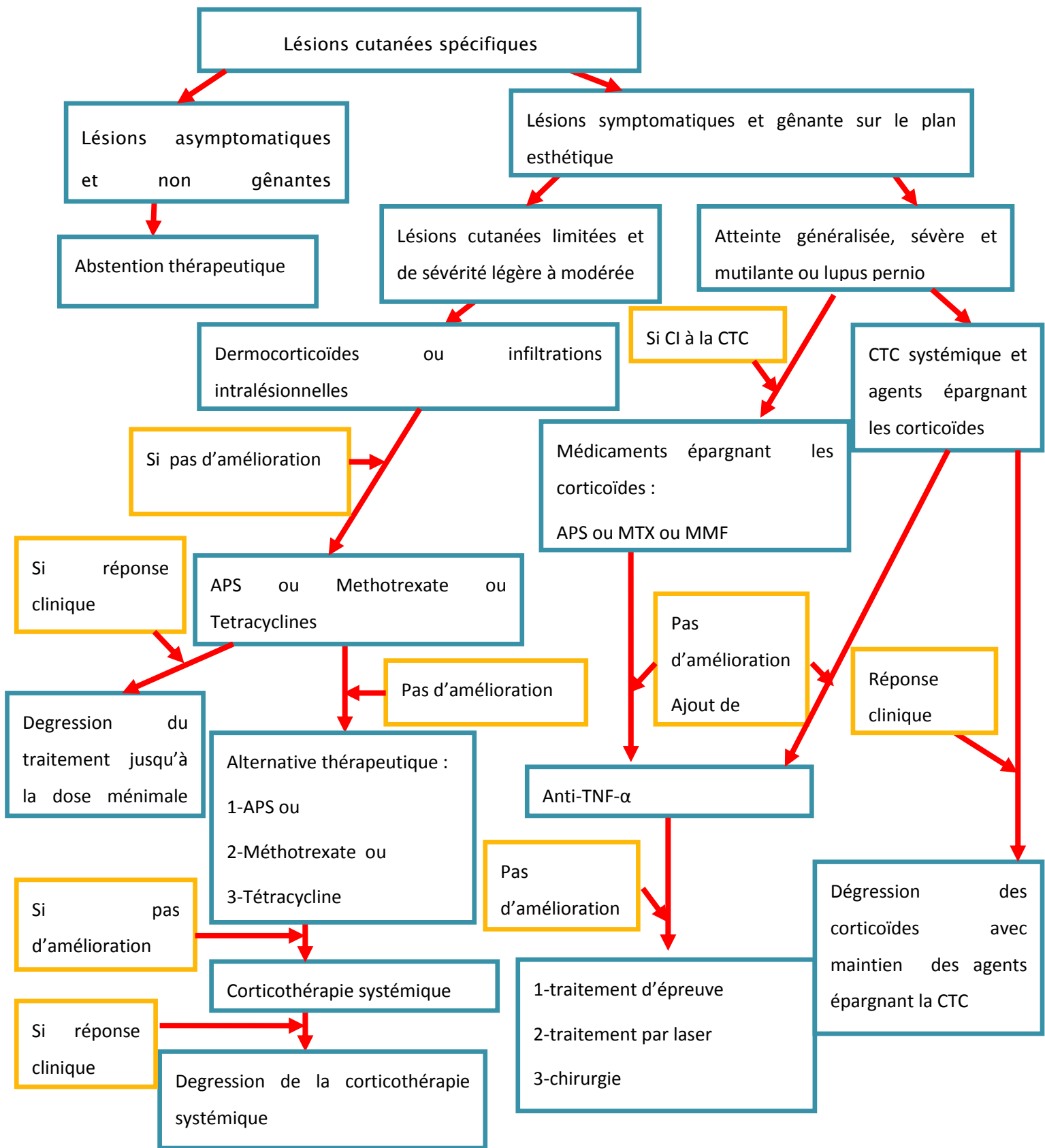
La résection chirurgicale des lésions sarcoïdosique est rarement utilisée. Cependant, les lésions mutilantes et résistantes au traitement médical peuvent nécessiter une chirurgie réparatrice [9].

**Tableau 15 :** résumé des moyens thérapeutiques au cours de la sarcoïdose cutanée

médicament	dose	indications	Effets secondaires	références
<b>Dermocorticoïde classe I</b> (clobetasol, halobetasol, propionate)	Pommade 0,05%: app 2x/sem avec ou sans occlusion	Papules et plaques discrètes et limitées	Atrophie, telangiectasies, dermatite cortisonique; des dermocorticoïdes classe modérée peuvent être utilisées dans les zones de peau sensibles	Volden, Khatri et al.
<b>Injections intralésionnelles de triamcinolone</b>	3-10mg/ml chaque 3-4sem jusqu'à la résolution des lésions	Les papules, les plaques et les nodules limités	Hypopigmentation et atrophie	Callen et Verbov
<b>Corticoïdes oraux</b>	0,5-1mg/j puis dégression progressive jusqu'à dose minimale efficace souvent 10mg/j puis passer à 1j/2	Lésions cutanées diffuses, mutilantes, chronique, ou lésions résistantes au traitement local; lupus pernio ou lésions ulcératives	HTA, diabète, sd de cushing, ostéoporose, psychose, trouble de l'humeur à cours terme, troubles gastro-intestinaux, prise de poids, nécrose vasculaire aseptique	Badgwell et Rosen, Veien, Russo et Millikan
<b>Chloroquine</b>	250-750mg/j avec une dose maximale de 3,5mg/kg/j	Agent épargnant les corticoïdes ou en monothérapie Il est efficace dans toutes les lésions; très efficace pour le lupus pernio	Depots cornéens et rétinoopathies (risque moindre si dose<3,5mg/kg/j et si absence de maladie rénale), nécrose hépatique (chez les patients atteints de porphyrie cutanée tardive)	Veien, Siltzbach et Teirstein, et Zie et al
<b>Hydroxychloroquine</b>	200-400mg/j Avec dose maximale de 6,5mg/kg/j	Idem que la chloroquine	Idem que la chloroquine; hydroxychloroquine une toxicité oculaire moindre par rapport à la chloroquine (risque de rétinoopathie diminuée si dose<6,5mg/kg/j et absence de maladie rénale)	Veien, Mosam et Morar, Jones et Callen, et Moss et al
<b>Methotrexate</b>	7,5-25mg/sem	Sarcoïdose résistante à la cortiothrapie, contre indication à la sarcoïdose, particulièrement utilisable pour la sarcoïdose ulcératrice	Hepatotoxicité, pancytopenie, neutropenie, immunodpression, et nausée; la supplémentation par l'acide folique réduit la toxicité	Rosen, Veien, Baughman et Lower, Lower et Baughman, et Webster et al
<b>Tetracycline</b>	Minocycline 200mg/j; Tetracycline 1000mg/j	Peut être utile dans certains cas	Phototoxicité, troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité, candidose vulvo-vaginale. CI: enf<8ans et femme enceinte	Marshal et Marshall; Bachelez et al
<b>Thalidomide</b>	50-400mg/j	Sarcoïdose cutanée réfractaire surtout le lupus pernio	Teratogenecité, neuropathie périphérique, sedation, nausée, neutropénie et thrombose veineuse	Baughman et al, Oliver et al, Nguyen et al
<b>Infliximab</b>	3-7mg/kg à la 0,2 et 6 <sup>ème</sup> sem puis chaque 6 sem; puis en fonction de la réponse clinique	Lésions diffuses, mutilantes et refractaires	Réactions allergiques, réactivation de la tuberculose, infections granulomateuses, tumeurs solides et maladie demyélinisante	Stagaki et al, Doty et al, Saleh et al, Baughman et al, et Meyerle et Shorr
<b>Adalimumab</b>	40mg chaque 1à 2sem	Lésions diffuses, mutilantes et refractaires	Céphalées, nausée, réaction au site d'injection, réactivation de la tuberculose, autres infections, lymphome, tumeurs solides et maladie demyélinisante	Heffernan et Smith, PHILIPS et al, Callejas-Rubio et al

### **C. Stratégie thérapeutique :**

Une stratégie thérapeutique basée sur les données de la littérature concernant le traitement de la sarcoïdose cutanée a été rapportées (voir algorithme).



**Stratégie thérapeutique devant des lésions cutanées spécifiques de la sarcoïdose [9]**

---

# CONCLUSION

---

Bien que 134 ans aient passé depuis la première publication de la sarcoïdose cutanée par Hutchinson, la cause de la maladie de BBS reste encore mal connue. Les avancés dans les techniques de recherche biomédicales facilitent la recherche d'agents causaux et la compréhension de mécanisme immunitaire de base responsable de la formation des granulomes non caséux.

La sarcoïdose cutanée se présente avec des tableaux cliniques diverses donnant à cette pathologie l'aspect de grande simulatrice.

L'explication de cette diversité des manifestations avec une histopathologie relativement semblable n'est pas claire, mais il peut impliquer des agents étiologiques différents, des réponses immunitaires individuelles variables et la disposition génétique disparate. La stratégie thérapeutique est limitée par le manque d'études contrôlées randomisées ; les praticiens sont guidés par des résultats d'expériences non contrôlées, des études descriptives et des observations médicales. Les corticoïdes restent la pierre angulaire dans le traitement de la sarcoïdose mais d'autres agents peuvent être efficaces ou épargnés les corticoïdes. L'atteinte extra-cutanée est fréquemment associée à la sarcoïdose cutanée et donc les malades doivent bénéficier du bilan de systématisation à la recherche d'autres localisations.

Au terme de notre étude, nous avons soulevé certaines particularités tel que la fréquence d'atteinte muqueuse 15% sous forme de macrocheilte sarcoïdique, la fréquence d'atteinte infantile 10%, ainsi que l'association à d'autres maladies de système : la CBP, le sd de gougerot sjogren et la polyarthrite rhumatoïde. Ces résultats méritent d'être confirmés par des études multicentriques a fin d'évaluer l'incidence réelle de la sarcoïdose cutanée et de préciser ses caractéristiques épidémio-cliniques dans tout le Maroc. Des études prospectives et multicentriques

seraient également d'un grand intérêt pour mieux évaluer les protocoles thérapeutiques et le profil évolutif de la maladie.

## Résumé

La sarcoïdose est une maladie multi-systémique d'étiologie inconnue pouvant toucher n'importe quel organe. L'atteinte cutanée peut être inaugurale dans 25% des cas.

Il y'a un manque de données chez la population marocaine atteinte de cette maladie. Ce qui nous a incités à effectuer cette étude rétrospective des patients présentant une sarcoïdose cutanée confirmée par l'histologie, recrutés au service de dermatologie du CHU du Fès entre janvier 2006 et décembre 2012. Les renseignements examinés comportent le profil épidémiologique, clinique et prise en charge.

20 patients répartis en 17 femmes et 3 hommes (sexe ratio H/F = 1/5,6) ont été colligés. Le nombre de cas annuel moyen de la sarcoïdose était estimé à 2,86 cas/an. L'âge moyen était de 45,9 ans (âges extrêmes 12 et 70 ans). Il existait un pic de fréquence entre 40-60 ans. L'atteinte infantile était de 10 % (âges extrêmes 12 et 15 ans).

L'aspect clinique des lésions était à type de : sarcoïdes à petits nodules (40%), sarcoïdes à gros nodules (15 %), plaques infiltrées (25 %), nodules sur cicatrices (5 %) et nodules angioloïdes de Brock-Pautrier (5%). L'atteinte muqueuse était retrouvée dans 15 %; aucun cas d'atteinte du cuir chevelu ni d'atteinte unguéale. L'érythème noueux était retrouvé dans 5 % des cas. L'atteinte du visage était de loin la plus fréquente (70 %), suivie par celle des membres inférieurs (35 %), des membres supérieurs (30%), puis du tronc (10%) et l'atteinte la plus faible est celle du cou (5%). Les atteintes extra-cutanées retrouvées dans 35 % des cas étaient dominées par l'atteinte pulmonaire (40 %), l'atteinte oculaire sous forme de syndrome sec oculaire (30%), l'atteinte articulaire sous forme d'arthralgies (30%), les atteintes ganglionnaire

périphérique (5 %) et splénique (5%). Des pathologies auto-immunes ont été associées à la sarcoïdose avec un cas de cirrhose biliaire primitive, un cas de polyarthrite rhumatoïde et un cas de syndrome de Gougerot Sjogren. L'ECA était positive chez 50% des cas.

Plusieurs options thérapeutiques ont été utilisées. 65% des patients ont été suivis avec une amélioration dans 45% cas, stabilisation dans 5% et résolution complète dans 15% des cas.

## Abstract

The sarcoidosis is a multi-systemic disease of unknown etiology which can affect any organ. The skin involvement can be inaugural in 25 % of the cases.

There's a lack of data in the Moroccan population affected with this disease. This prompted us to perform this retrospective study of patients with cutaneous sarcoidosis confirmed by histology, recruited in Department of Dermatology of the University Hospital of Fez between January 2006 and December 2012. The information reviewed include the epidemiological, clinical and management profile

20 patients in 17 women and 3 men (sex ratio M / F = 1/5, 6) were collected. The average annual number of cases of sarcoidosis was estimated at 2.86 cases / year. The mean age was 45.9 years (extremes age: 12 -70 years). There was a peak frequency between 40-60 years. Childhood disease was 10% (extreme age: 12 - 15 years).

The clinical appearance of the lesions was type: popular sarcoidosis (40 %), nodular sarcoidosis (15 %), plaques (25 %), scar sarcoidosis (5 %) and angiolupoid variant (5 %). The mucosal involvement was found in 15%; no case of involvement of the scalp or the nail. The erythema nodosum was found in 5 % of the cases. The involvement of the face was far the most frequent (70%), followed by the lower limbs (35%), upper extremity (30%) and trunk (10%) and the lowest is reached the neck (5%). The extra-cutaneous involvement was found in 35 % of the cases were dominated by the involvement of the lung (40 %), the ocular involvement in the form of dry eye syndrome (30%), joint damage as arthralgia (30 %), the peripheral lymph node involvement (5%) and spleen (5%). Autoimmune pathologies were associated with the sarcoidosis with a case of primitive biliary cirrhosis, a case of rheumatoid arthritis and a case of syndrome of Gougerot Sjogren. The ECAS was positive at 50 % of the cases.

Multiple therapeutic options have been used. 65% of patients were followed up with an improvement in 45% of cases, stabilization in 5% and resolution Complete in 15% of cases.

## ملخص

ان الساركويد مرض له سبب جينومي و ذو امراضية غير معروفة و الذي يمكن ان يصيب أي جهاز. الاصابة الجلدية يمكن ان تكون افنتاحية في 25% من الحالات.

هناك نقص في البيانات بخصوص مرض الغرناوية الجلدية لدى سكان المغرب مما دفعنا الى انجاز هذه الدراسة الاستعادية للمرضى المصابين بمصلحة الجلد بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس في الفترة الممتدة بين يناير 2006 وديسمبر 2012. يحتوي هذا العمل على دراسة المعلومات الوبائية والسرييرية و كيفية رعاية هؤلاء المرضى.

تم تشخيص 20 مريضا بالغرناوية الجلدية موزعين الى 17 امرأة و 3 رجال . ويقدر متوسط معدل الإصابة السنوي للمستشفى ب2.86 حالة في السنة.

وكان متوسط العمر 45.9 سنة (تردد اقصى بين 12 و 70 عاما). كان هناك حالات الذروة بين 40-60 عاما.و كان المرض في مرحلة الطفولة بنسبة 15 % (تردد اقصى بين 12 و 15 عاما).

المظاهر السرييرية التي لوحظت هي كالتالي : العقيدات الصغيرة بنسبة 40 في المئة ، العقيدات كبيرة 15 في المئة، الطفحات الجلدية بنسبة 25 في المئة، العقيدات على الندوب بنسبة 5 في المئة و العقيدات " بروك بوترييه" بنسبة 5 في المئة. اصابة المخاطية لوحظت بنسبة 15 في المئة في حين لم نلاحظ اصابة كل من الاظافر و فروة الراس. و لوحظ حمامي العقدي بنسبة 5 في المئة.

و كانت اصابة الوجه هي الاكثر شيوعا بنسبة 70 المئة متبوعة باصابة الاطراف السفلى بنسبة 35 في المئة ثم الاطراف العليا 30 في المئة و الساق 10 في المئة و كحد أدنى العنق بنسبة 5 في المئة.

الاصابات خارج الجلدية سجلت بنسبة 35 في المئة حيث ان اصابة الرئة كانت بنسبة 40 في المئة متبوعة باصابة العيون بنسبة 30 في المئة و اصابة المفاصل بنسبة 30 في المئة كذلك ثم اصابة العقد اللمفاوية و الطحال بنسبة 5 في المئة. وقد ارتبطت أمراض المناعة الذاتية مع الغرناوية كالنتشم الصفراوي الابتدائي، والتهاب المفاصل الروماتويدي ومتلازمة الحالات "شيغرن سجوجرن". و كان انزيم تحويل الأنجيوتنسين ايجابيا لدى 50 في المئة من الحالات.

وقد استخدمت العديد من الخيارات العلاجية. وقد تم تتبع 65% من المرضى مع وجود تحسن في 45% من الحالات، وتحقيق الاستقرار في 5% والشفاء التام في 15% من الحالات.

## Bibliographie

- [1] : Item 124–Sarcoïdose, Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2012 ; 139 : A121–123
- [2]: Juan M, Joaquim M. Skin manifestations of sarcoidosis, Presse Med. 2012; 41: e355–e374.
- [3]: Scadding JG, Mitchell DN. Historical survey, 2nd Ed, London, UK: Chapman and Hall Medical; 1985 ([1–12]).
- [4]: Scadding JG, Mitchell DN. Sarcoidosis of the skin, 2nd ed, London, UK: Chapman and Hall Medical; 1985 ([181–206]).
- [5]: Löfgren S, Lundbäck H. The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study of the relation to age and sex in 212 cases. Acta Med Scand 1952;142:259–64.
- [6]: Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. II. Clinical course and prognosis. Acta Med Scand 1953;145:465–74.
- [7]: James DG, Thomson AD, Willcox A. Erythema nodosum as a manifestation of sarcoidosis. Lancet 1956;2:218–21.
- [8]: Löfgren S, Lundbäck H. The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. Acta Med Scand 1952;142:265–73.
- [9]: Adele H et al. Sarcoidosis : A comprehensive review and update for the dermatologist, part I. Cutaneous disease, J Am Acad Dermatol, may 2012; 66: 699.e1–699.e18.
- [10]: Mana J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. Arch Dermatol 1997;133:882–8.

- [11]: Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest* 2009;136:583–96.
- [12]: Costabel U, Guzman J, Baughman RP. Systemic evaluation of a potential cutaneous sarcoidosis patient. *Clin Dermatol* 2007;25:303–11.
- [13]: G. ZISSEL AND J. MUELLER–QUERNHEIM. Sarcoidosis: historical perspective and immunopathogenesis (part I), *RESPIRATORY MEDICINE* 1998; 92: 126–139.
- [14]: Om P. Sharma, MD. Sarcoidosis: a historical perspective, *Clinics in Dermatology* 2007; 2: 232–241.
- [15]: Myrvik Q, Leake E, Farris B. Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit: a technique to procure them in a high state of purity. *J Immunol* 1961; 86: 1288136.
- [16]: Finley T, Swenson E, Curran W, Haber G. Ladman A. Bronchopulmonary lavage in normal subjects and patients with obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 651–658.
- [17]: J. R. MIKHAIL, D. N. MITCHELL. The Kveim test in sarcoidosis, *Postgraduate Medical Journal* August 1970; 46: 484–485.
- [18]: El Aouali, Amal. La sarcoïdose médiastino–pulmonaire à propos de 135 cas : thèse en médecine 2004. Casablanca.
- [19]: Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8: 424–8.
- [20]: Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5–year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234–41.

- [21]: Reich JM, Johnson RE. Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States population. *SarcoidosisVasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:173–7.
- [22]: Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983;5: 124–56.
- [23]: Joachim MQ, Antje P, Gernot Z. Pathogenesis of sarcoidosis. *Presse Med.* 2012; 41: e275–e287.
- [24]: Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Lofroos AB, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995;12:61–7.
- [25]: Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336: 1224–34.
- [26]: Lazarus A. Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon* 2009;55:649–60.
- [27]: Sharma OP. Sarcoidosis around the world. *Clin Chest Med* 2008;29:357–63.
- [28]: Avinash K. Shetty, Abraham Gedalia . Sarcoidosis in Children. *Curr Probl Pediatr*, May/June 2000; 153–176.
- [29]: Patishall EN, Strobe GL, Spinola SM, Denny FW. Childhood sarcoidosis. *J Pediatr* 1986; 108:169–77.
- [30]: Kendig EL Jr. Sarcoidosis in children. Personal observations on age distribution. *Pediatric Pulmonol* 1989;6:69–70.
- [31]: Khaled A, Souissi A, Zeglaoui F, Mokhtar I. Cutaneous sarcoidosis in Tunisia. *G Ital Dermatol Venereol* 2008 Jun; 143(3):181–5.

- [32]: Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:46–52.
- [33]: Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31:372–9.
- [34]: Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153–65.
- [35]: Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Serlin DM, Rosenberg L. Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women’s Health Study. *Chest* 2011;139:144–50.
- [36]: Ben Jennet S, Benmously R, Chaâbane S, Fennich S, Marrak H, Mouhamed Z, Mokhtar I. Cutaneous sarcoidosis through a hospital series of 28 cases. *Tunis Med.* 2008 May; 86(5):447–50.
- [37]: W.–S. Chong, H.–H. Tan and S.–H. Tan. Cutaneous sarcoidosis in Asians: a report of 25 patients from Singapore. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Mar; 30 (2):120–124.
- [38]: Vikram K.M, Nand LS, Ramesh CS, Vikas CS. Cutaneous sarcoidosis: Clinical profile of 23 Indian patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* January–February 2007; vol 73, Issue1.
- [39]: Niels K. Veien, M.D., Dorrit Stahl, M.D., and Holger Brodthagen, M.D. Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 534–40.
- [40]: B. Collin, R. Rajaratnam, R. Lim and H. Lewis. A retrospective analysis of 34 patients with cutaneous sarcoidosis assessed in a dermatology department. *Clinical and Experimental Dermatology* ; 35: 131–134
- [41]: Olumide et al. Cutaneous sarcoidosis in Nigeria. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1222–1224.

- [42]: YE-JIN JUNG & MI RYUNG ROH. Clinical and histopathological analysis of specific lesions of cutaneous sarcoidosis in Korean patients. *Journal of Dermatological Treatment*. 2011; 22: 11-17.
- [43]: M.C. Wu, J.Y.-Y. Lee. Cutaneous sarcoidosis in southern Taiwan: clinicopathologic study of a series with high proportions of lesions confined to the face and angiolupoid variant. *J EADV* 2013, 27, 499-505.
- [44]: Witold K. Jacyk, MD. Cutaneous sarcoidosis in black South Africans. *International Journal of Dermatology* 1999; 38: 841-845.
- [45]: Y. Pacheco. Etiopathogénie de la sarcoïdose. *La revue de medecine interne* 2011 ; 32 : 73-79.
- [46]: Y. Pacheco. Sarcoïdose et génétique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011 ; 28 : 409-418.
- [47]: Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2085-91.
- [48]: Abdellatif TAZI. Actualités de la sarcoïdose. *REV.PNEUMOL.CLIN* 2005 ; 61 : 203-210.
- [49]: Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet* 2008; 73: 401-12.
- [50]: ACCESS research group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol* 1999;52(12): 1173-86.
- [51]: Rossman MD, Thompson B, Frederik M, Maliarik M, Rybick BA, et al. HLA-DRB1\*1101: a significant risk factor for sarcoïdose in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 720-35.

- [52]: Vooter CE, Drent M, Van Den Berg–Loonen EM. Severe pulmonary sarcoidosis is strongly associated with haplotype HLA–DQB1\*0602–DRB1\*150101. *Hum Immunol* 2005; 66: 826–35.
- [53]: Rybicki BA, Walewski JL, Maliarik MJ, et al. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and whites. *Am J Hum Genet* 2005;77:491–9.
- [54]: Moller DR, Konishi K, Kirby M, et al. Bias toward use of a specific T cell receptor beta–chain variable region in a subgroup of individuals with sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988;82:1183–91.
- [55]: Balbi B, Moller DR, Kirby M, et al. Increased numbers of T lymphocytes with gamma delta–positive antigen receptors in a subgroup of individuals with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1990; 85:1353–61.
- [56]: Grunewald J, Janson CH, Eklund A, et al. Restricted V alpha 2.3 gene usage by CD4+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLADR3. *Eur J Immunol* 1992;22:1235–9.
- [57]: Mrazch F, Hulla LI, Hatyrova B, et al. Association of tumor necrosis factor–alpha, lymphotoxin–alpha and HLA–DRB1 gene polymorphisms with Iofgren’s syndrome in Czech patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2005; 65: 163–71.
- [58]: Takada T, Suzuki E, Ishida T, et al. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects extent of sarcoidosis in a Japanese population. *Tissue Antigens* 2001;58:293–8.
- [59]: Hutyrova B, Pantelidis P, Drabek J, et al. Interleukin –1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 148–51.

- [60]: Niimi T, Sato S, Tomita H, et al. Lack of association with interleukin 1 receptor antagonist and interleukin-1beta gene polymorphisms in sarcoidosis patients. *Respir Med* 2000; 94:1038–42.
- [61]: Grutters JC, Sato H, Pantelidis P, et al. Analysis of IL6 and IL1A gene polymorphisms in UK and Dutch patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;30:20–7.
- [62]: Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, et al. Association between IFNA genotype and the risk of sarcoidosis. *Human Genet* 2004;114: 503–9.
- [63]: Takada T, Suzuki E, Morohashi K, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-18 gene with sarcoidosis in a Japanese population. *Tissue Antigens* 2002;60: 36–44.
- [64]: Janssen R, Grutters JC, Ruven HJ, et al. No association between interleukin-18 gene polymorphisms and haplotypes in Dutch sarcoidosis patients. *Tissue Antigens* 2004;63:578—88.
- [65]: Takada T, Suzuki E, Morohashi K, et al. MCP-1 and MIP-1A gene polymorphisms in Japanese patients with sarcoidosis. *Intern Med* 2002;41: 813–8.
- [66]: Niimi T, Sato S, Sugiura Y, et al. Transforming growth factorbeta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 510–5.
- [67]: Murakozy G, Gaede KI, Zissel G, et al. Analysis of gene polymorphisms in interleukin-10 and transforming growth factor-beta 1 in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse lung Dis* 2001; 18:165–9.
- [68]: Pabst S, Baumgarten G, Stremmel A, Lennarz M, Knüfermann P, Gillissen A et al. Toll-like receptor (TLR) 4 polymorphisms are associated with a chronic course of sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 420–6.

- [69]: Handa T, Nagai S, Ito I, Tabuena R, Shigematsu M, Hamada K, et al. polymorphisms of B7 (CD80 and CD86) genes do not affect disease susceptibility to sarcoidosis. *Respiration* 2005; 72: 243–8.
- [70]: Niimi T, Tomita H, Sato S, Akita K, Maeda H, Kawaguchi H, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and calcium metabolism in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 266–9.
- [71]: Schurman M, Valentonyte R, Hampe J, Muller-Quernheim J, Schwinger E, Schreiber S. CARD15 gene mutations in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 748–54.
- [72]: Martin TM, Doyle TM, Smith JR, Dinulescu D, Rust K, Rosenbaum JT. Uveitis in patients with sarcoidosis is not associated with mutations in NOD2 (CARD15). *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 933–5.
- [73]: Tomita H, Ina Y, Sugiura Y, et al. Polymorphism in the angiotensin–converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 255–9.
- [74]: Maliarik MJ, Rybicki BA, Malvitz E, et al. Angiotensinconverting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1566–70.
- [75]: Rybicki BA, Hirst K, Iyengar SK, et al. A sarcoidosis genetic linkage consortium: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 115–22.
- [76]: Thompson CI, Rybicki BA, Iannuzzi MC, et al. Reduction of sample heterogeneity through use of population substructure: an example from a population of African American families with sarcoidosis. *Am J Human Genet* 2006;79: 606–13.
- [77]: Hance AJ. The role of mycobacteria in the pathogenesis of sarcoidosis. *Semin Resp Infect* 1998; 13: 197–205.

- [78]: Du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan S, Is there role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *JIntern Med* 2003; 253: 4–17.
- [79]: Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *JClin Microbiol* 2002; 40: 198–204.
- [80]: Drake WP, Pei Z, Pride DT, Collins RD, Cover TL, Blaser MJ. Molecular analysis of sarcoidosis tissus for mycobacterium species DNA. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1334–41.
- [81]: Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Sliver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase–peroxydase is a tissue antigen and target of the adaptative immune immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005; 201: 755–76.
- [82]: Sieminska A, Jassem E, Dziadziuszek R, Wolska–Goszka L, Slominski JM. The prevalence of serum IgG antibodies against HTLV viruses type I and II in sarcoidosis patients. *Pneumol Alergol Pol* 2002; 70: 52–7.
- [83]: Ramos–Casals M, Mana J, Nardi N, Brito–Zeron P, Xaubet A, Sanchez–Tapias JM, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hapatitis C virus infection : analysis of 68 cases. *Medicine* 2005; 84: 69–80.
- [84]: 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.
- [85]: 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.
- [86]: Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003 ; 361 :1111–8.

- [87]: Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Branard J, Frederik M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324–30.
- [88]: Ali et al. Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis. *J EADV* 2010 ; 24 : 747–755.
- [89]: Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin. In: Basow D, editor. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate; 2010.
- [90]: Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: Definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986;4:35–45.
- [91]: Esteban Fernandez–Faith, MD, Jonelle McDonnell, MD. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 276–287.
- [92]: Katta R. Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. *Am Fam Physician* 2002;65:1581–4.
- [93]: Young III RJ, Gilson RT, Yanase D, et al. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249–53.
- [94]: Sharma OP. Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management. *Chest* 1972; 61:320–5.
- [95]: Hanno R, Callen JP. Sarcoidosis. A disorder with prominent cutaneous features and their interrelationship with systemic disease. *Med Clin North Am* 1980; 64: 847–66.
- [96]: English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725–43.

- [97]: Marcoval J, Mañá J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis. Relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:739–44.
- [98]: Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Gallego I, Fortuño Y, Peyrí J. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:427–30.
- [99]: Val-Bernal JF, Sanchez-Quevedo MC, Corral J, Campos A. Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies: an electron probe roentgenographic microanalytic study. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:471–4.
- [100]: Collins P, Evans AT, Gray W, Levison DA. Pulmonary sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction. *Br J Dermatol* 1994;130:658–62.
- [101]: Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol* 2005;141:869–72. 2005;141:869–72.
- [102]: Marcoval J, Mañá J. Silicone granulomas and sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2005;141:904.
- [103]: Andrews TR, Calamia KT, Waldorf JC, Walsh JS. Subcutaneous nodules on the face. *Arch Dermatol* 2005;141:93–8.
- [104]: Young III RJ, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249–53.
- [105]: Mañá J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyrí J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997;133:882–8.
- [106]: Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986;4: 35–45.

[107]: Hanno R, Needelman A, Eiferman RA, Callen JP. Cutaneous sarcoidal granulomas and the development of systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1981;117:203–7.

[108]: James DG. Dermatological aspects of sarcoidosis. *Q J Med* 1959;28:109–24.

[109]: James DG. Lupus pernio. *Lupus* 1992;1:129–31.

[110]: Jorizzo JL, Koufman JA, Thompson JN, White WL, Shar GG, Schreiner DJ. Sarcoidosis of the upper respiratory tract in patients with nasal rim lesions: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:439–43.

[111]: Paller AS, Surek C, Silva-Walsh I, Krespi Y, Freinkel RK. Cutaneous sarcoidosis associated with sarcoidosis of the upper airway. *Arch Dermatol* 1983;119:592–6.

[112]: Neville E, Mills RG, James DG. Sarcoidosis of the upper respiratory tract and its relation to lupus pernio. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:416–26.

[113]: Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, Carstairs LS, James DG. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985;112:315–22.

[114]: Kerdel FA, Moschella SL. Sarcoidosis. An updated review. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:1–19.

[115]: Young RJ 3rd, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249–53.

[116]: Dumitrescu SM, Schwartz RA, Baredes S, Whitworth JA, McDonald R, Zarbin M, et al. Mutilating facial sarcoidosis. *Dermatology* 1999;199:265–7.

[117]: Albertini JG, Tyler W, Miller OF 3rd. Ulcerative sarcoidosis. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1997;133:215–9.

[118]: Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983;208:525–33.

- [119]: Marcoval J, Mañá J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis. Relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:739–44.
- [120]: Katta R. Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. *Am Fam Physician* 2002;65:1581–4.
- [121]: Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963;35:67–89.
- [122]: Olive KE, Kataria YP. Cutaneous manifestations of sarcoidosis. Relationships to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements, and disease course. *Arch Inter Med* 1985; 145:1811–4.
- [123]: Vaisencher D, Winkelmann RK. Subcutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1984;120:1028–31.
- [124]: Higgins EM, Salisbury JR, Du Vivier AWP. Subcutaneous sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:65–6.
- [125]: Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Peyrí J. Subcutaneous sarcoidosis—clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2005;153:790–4.
- [126]: Ahmed I, Harshad S. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:55–60.
- [127]: Ruiz de Erenchun F, Vazquez-Doval FJ, Idoate M, Leache A, Quintanilla E. Subcutaneous nodules as the first clinical manifestation of sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:192–4.
- [128]: Kalb RE, Epstein W, Grossman ME. Sarcoidosis with subcutaneous nodules. *Am J Med* 1988;85:731–6.

- [129]: Marcoval J, Moreno A, Mañá J, Peyrí J. Subcutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2008;26:553–6.
- [130]: Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986;4:35–45.
- [131]: Ruiz de Erenchun F, Vazquez–Doval FJ, Idoate M, et al. Subcutaneous nodules as the first clinical manifestation of sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:192–4.
- [132]: Arias–Santiago S, Fernández–Pugnaire MA, Aneiros–Fernández J, Serrano C, Callejas–Rubio JL, Ortego–Centeno N et al. Recurrent telangiectasias on the cheek: angiolutoid sarcoidosis. *Am J Med* 2010;123:e7–8.
- [133]: Marchell RM, Judson MA. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:442–51.
- [134] : Banse–Kupin L, Pelachyk JM. Ichthyosiform sarcoidosis: report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:616–20.
- [135]: Cather JC, Cohen PR. Ichthyosiform sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:862–5.
- [136]: Cather JC, Cohen PR. Ichthyosiform sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(5 Pt 2):862–5.
- [137]: Rosenberg B. Ichthyosiform sarcoisis. *Dermatol Online J* 2005;11: 15.
- [138]: Kauh YC, Goody HE, Luscombe HA. Ichthyosiform sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1978; 114: 100–1.
- [139]: Matsuoka LY, LeVine M, Glasser S, et al. Ichthyosiform sarcoid. *Cutis* 1980; 25: 188–9.

- [140]: S.AMAL et Collaborateurs. *Ann Dermatol Venereol* 2000 ; 127 : 64–6
- [141]: Yanardag H, Pamuk ON, Pamuk GE. Lupus pernio in sarcoidosis. Clinical features and treatment outcomes of 14 patients. *Clin Rheumatol* 2003;9:72–6.
- [142]: Fulton RA. Psoriasiform sarcoidosis. *Br J Dermatol* 1984;111:52–3.
- [143]: Nozaki T. Sarcoidosis with lichenoid type eruption. Report of two cases. *Jpn J Dermatol* 1972;82:47–57.
- [144]: Gange RW, Smith NP, Fox ED. Eruptive cutaneous sarcoidosis of unusual type. *Clin Exp Dermatol* 1978;3:299–306.
- [145]: Nakahigashi K, Kabashima K, Akiyama H, Utani A, Miyachi Y. Refractory cutaneous lichenoid sarcoidosis treated with tranilast. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:171–2.
- [146]: Garrido–Ruiz MC, Enguita–Valls AB, de Arriba MG, Vanaclocha F, Peralto JL. Lichenoid sarcoidosis: a case with clinical and histopathological lichenoid features. *Am J Dermatopathol* 2008;30:271–3..
- [147]: Fernandes JD, Lourenço SV, Nico MM. Violaceous and lichenoid papules on the trunk of a 61–year–old woman. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:119–20.
- [148]: Harman KE, Calonje E, Robson A, Black MM. Case 1. Sarcoidosis presenting as a scarring alopecia resembling necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:565–6.
- [149]: Vinia Mendoza, Bobbak Vahid, Heidic Kozic , Sandra Weibel. Case report Clinical and pathologic manifestations of necrobiosis lipoidica–like skin involvement in sarcoidosis. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 647–649
- [150]: Takahito Chiba, M.D. Cutaneous Sarcoidosis Clinically Mimicking Necrobiosis Lipoidica in a Patient with Systemic Sarcoidosis. *Ann Dermatol* 2012; 24: 74–6.

- [151]: Stockman et al. Verrucous Cutaneous Sarcoidosis: Case Report and Review of This Unusual Variant of Cutaneous Sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 2013;35:273–276.
- [152]: Glass LA, Apisarnthanarax P. Verrucous sarcoidosis simulating hypertrophic lichen planus. *Int J Dermatol* 1989;28:539–41.
- [153]: Koch LH, Mahoney MH, Pariser RJ. Cutaneous sarcoidosis manifesting as extensive verrucous plaques. *Int J Dermatol* 2010;49:1458–9.
- [154]: Yoo SS, Mimouni D, Nikolskaia OV, Kouba DJ, Saunder DN, Nousari CH. Clinicopathologic features of ulcerative–atrophic sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2004;43:108–12.
- [155]: Albertini JG, Tyler W, Miller III OF. Ulcerative sarcoidosis. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1997;133:215–9.
- [156]: Ichiki Y, Kitajima Y. Ulcerative sarcoidosis: case report and review of the Japanese literature. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:526–8.
- [157]: Burov EA, Kantor GR, Isaac M. Morpheaform sarcoidosis: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:345–8.
- [158]: Ginarte M, Zulaica A, Toribio J. Morpheaform sarcoidosis. *Acta Derm Venereol* 2006;86:264–5.
- [159]: Choi SC, Kim HJ, Kim CR, Byun JY, Lee DY, Lee JH et al. A case of morpheaform sarcoidosis. *Ann Dermatol* 2010;22:316–8.
- [160]: Attiyeh Vasaghi1 and Amir Kalafi. Unusual Manifestation of Cutaneous Sarcoidosis: A Case Report of Morpheaform Sarcoidosis. *Acta Medica Iranica*, 2012; 50(9): 648–651.

- [161]: Terunuma A, Watabe A, Kato T, Tagami H. Coexistence of vitiligo and sarcoidosis in a patient with circulating autoantibodies. *Int J Dermatol* 2000;39:551–3.
- [162]: Hall RS, Floro JF, King LE. Hypopigmented lesions in sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1163–4.
- [163]: Dash SS, Malhotra AK, Bhatti SS, Karak AK, Gupta S. Discoid lupus erythematosus–like sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:442–3.
- [164]: Henderson CL, Lafleur L, Sontheimer RD. Sarcoidal alopecia as a mimic of discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:143–5.
- [165]: Levine EG, Osztreicher P, Heymann WR. Sarcoidosis mimicking lichen sclerosus. *Int J Dermatol* 2005;44:238–9.
- [166]: Demongeot C, Moulonguet I, Georges P, Bagot M, Flageul B. Gastric sarcoidosis revealed by cutaneous follicular sarcoidosis. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138: 116–9.
- [167]: Makkar RP, Mukhopadhyay S, Monga A, Arora A, Gupta AK. Palmar erythema and hoarseness: An unusual clinical presentation of sarcoidosis. *Med J Aust* 2003;178:75–6.
- [168]: Truchot F, Skowron F, Grande S, Balme B, Perrot H, Bérard F. Photo–induced sarcoidosis. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:40–2.
- [169]: Huang CL, Mutasim DF. Sarcoidosis mimicking lipodermatosclerosis. *Cutis* 2005;7: 322–4.
- [170]: Papadavid E, Dalamaga M, Stavrianeas N, Papis SA. Subcutaneous sarcoidosis masquerading as cellulitis. *Dermatology* 2008;217:212–414.
- [171]: Hoover RD, Stricklin G, Curry TW, Carmichael LC. Unilateral lower limb edema caused by infiltrative sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*

1994;30:498–500.

[172]: V. Descamps, F. Bouscarat , E. Marinho. Manifestations cutanées de la sarcoïdose. EMC–Dermatologie Cosmétologie 2005 ; 2 : 177–188.

[173]: Tatnall FM, Barnes HM, Sarkany I. Sarcoidosis of the vulva. Clin Exp Dermatol 1985;10: 384–5.

[174]: Ezughah FI, Ghaly AF, Evans A, Green CM. Vulval sarcoid: a systemic presentation of sarcoidosis. J Obstet Gynaecol 2005;25: 730–2.

[175]: Allen SL, Judson MA. Vaginal involvement in a patient with sarcoidosis. Chest 2010;137:455–6.

[176]: McLaughlin SS, Linquist AM, Burnett JW. Cutaneous sarcoidosis of the scrotum: a rare manifestation of systemic disease. Acta Derm Venereol 2002;82:216–7.

[177]: Datta SN, Freeman A, Amerasinghe CN, Rosenbaum TP. A case of scrotal sarcoidosis that mimicked tuberculosis. Nat Clin Pract Urol 2007;4: 227–30.

[178]: Wei H, Friedman KA, Rudikoff D. Multiple indurated papules on penis and scrotum. J Cutan Med Surg 2000;4: 202–4.

[179]: S. E. Mome and F. Al-Niaimi. Sarcoid and the nail: review of the literature. Clinical and Experimental Dermatology 2012, 38, 119–125.

[180]: Patel KB, Sharma OP. Nails in sarcoidosis: response to treatment. Arch Dermatol 1983;119:277–8.

[181]: Maurice PDL, Goolamali SK. Sarcoidosis of the scalp presenting as scarring alopecia. Br J Dermatol 1988;119:116–7.

[182] : Rapp SE. An unusual case of hair loss. Arch Dermatol 2002;138:259–64.

- [183]: Katta R, Nelson B, Chen D, Roenigk H. Sarcoidosis of the scalp: a case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 690–2.
- [184]: Tariq S, McConnochie K, Mahy NJ, Williams WJ. Silent sarcoidosis and clubbing. *Sarcoidosis* 1990;7: 67–70.
- [185]: Sharma SK, Mohan A. Uncommon manifestations of sarcoidosis. *J Assoc Physicians India* 2004;52: 210–4.
- [186]: Lewis MM, Mortelliti MP, Yeager HJr, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:154–9.
- [187]: Pouchot J, Bourgeois–Droin C, Vinceneu P, Barge J, Brun P, Granier F et al. Sweet’s syndrome and mediastinal lymphadenopathy due to sarcoidosis: three cases of a new association. *Arch Dermatol* 1993;129: 1062–4.
- [188]: Dadban A, Hirschi S, Sanchez M, Lagrange B. Association of Sweet’s syndrome and acute sarcoidosis: report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:189–91.
- [189]: Losada A, García–Doval I, de la Torre C, Cruces MJ. Subcutaneous sarcoidosis worsened by cyclosporin treatment for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1998;138:1103–4.
- [190]: Herrero JE, Mascaro´ JMjr, Llambrich A, Herrero C. Sarcoidosis and pyoderma gangrenosum: an exceptional association. The role of trauma and immunosuppressive agents. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:97–9.
- [191]: Kroll JJ, Shapiro L, Koplun BS, Feldman F. Subcutaneous sarcoidosis with calcification. *Arch Dermatol* 1972;106: 894–5.
- [192]: Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693–706.

- [193]: Schaumann J. Sarcoidosis with prurigo. *Ann Dermatol Syphiligr* 1953;80:457–76.
- [194]: Pellicano et al. Dermoscopy of Cutaneous Sarcoidosis. *Dermatology* 2010;221:51–54.
- [195]: Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, Ruocco E, Hofmann–Wellenhof R, Soyer HP: Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1485–1489.
- [196]: Zalaudek I, Argenziano G, Di Stefani A, Ferrara G, Marghoob AA, Hofmann–Wellenhof R, Soyer HP, Braun R, Kerl H: Dermoscopy in general dermatology. *Dermatology* 2006; 212: 7–18.
- [197]: M.–D. VIGNON– PENNAMEN. Histopathologie cutanée: sarcoïdose. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 89–91.
- [198]: Laboratoire d’anatomo–pathologie, CHU Hassan II de Fès.
- [199]: Jun Hayakawa et al. A syringotropic variant of cutaneous sarcoidosis: Presentation of 3 cases exhibiting defective sweating responses. *J AM ACAD DERMATOL* 2013; 68: 1016–1021.
- [200]: Ball et al. The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of twenty–eight cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 160–168.
- [201]: N. El Fekih et al. Le lupus tuberculeux. *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39 : 409–412.
- [202]: Zahaf A, Turki H, Masmoudi A. Lupus tuberculeux. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 503–7.
- [203]: Philippe Courville et al. *Pathologie cutanée non tumorale*. Elsevier SAS 2005 : page 254.
- [204]: [www.atlas-dermato.o/cours/LEPRE.html](http://www.atlas-dermato.o/cours/LEPRE.html).

- [205] : Béatrice Flageul. Le diagnostic de la lèpre. Revue francophone des laboratoires- Avril 2011-N°431: 37-42.
- [206] : Vasiliu V, Freitag S, Brousse N. Aspects histologiques des lésions cutanées de la syphilis secondaire. Ann Pathol 2004 ; 24 : 192-7.
- [207] : W.kemp F, M.Hantschke, H.Kutzner, W.H.C. Burgdorf, R.G.Panizzon. Dermatoâthologie livre. Page93.
- [208]: Morand J.-J., Lightburn E. Tuberculose cutanée. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-360-A-10, 2007.
- [209]: B. Baudin. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. Pathologie Biologie 2005; 53 : 183-188.
- [210]: English, Patel, and Greer. Sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 2001; 44:725-43.
- [211]: Johns CJ,Michelle TM.The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital.Medicine 1999;78:65-111.
- [212]:Dessoukey MW, Dayem HA, Omer MF. Kaposi's sarcoma and sarcoidosis coexisting in lesions of HIV-seronegative patient. Int J Dermatol 1996;35:824-6.
- [213]: Puryear DW, Fowler AA III. Sarcoidosis: a clinical overview. Compr Ther 1996;22:649-53.
- [214]: Farmer KL. Additional tests of interest to the dermatologist. Dermatol Clin 1994;12:191-9.
- [215]: Haimovic et al. Sarcoidosis: A comprehensive review and update for the dermatologist Part II. Extracutaneous disease. J Am Acad Dermatol 2012;66:719.e1-e10.
- [216]: Costabel U, Guzman J, Baughman RP. Systemic evaluation of a potential cutaneous sarcoidosis patient. Clin Dermatol 2007; 25:303-11.

[217]: Robert P. Baughman, Elyse E. Lower, Kevin Gibson. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Med.* 2012; 41: e289–e302.

[218]: Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153–65.

[219]: Hilario Nunes et al. sarcoïdose médiastino pulmonaire. *Presse Med.* 2010; 39: 93–106.

[220]: statement on sarcoidosis. Joint statement of the américain thoracic society (ATS), the European respiratory society (ERS) and the world association of sarcoïdosis and other granulomatous disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of directors and by the ERS Executive committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736–55.

[221]: Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager HJr, Bresnitz EA et al. clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoïdosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885–9.

[222]: Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU, Imaging in Sarcoïdosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 102–20.

[223]: de Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML, Does CT Scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoïdosis? *Thorax* 2009; 64: 436–9.

[224]: Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoïdosis? *Eur Respir J* 1997; 10: 2699–700.

[225]: D. Valeyre, H.Nunes, F.Duperron, P.Soler, M.Kambouchner, M.Brauner. sarcoïdose.

[226]: Lamberto C, Nunes H, Le Toumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for

carbon monoxide in pulmonary sarcoïdosis: relation to exercise gas exchange. Chest 2004; 125: 2061–8.

[227]: Lunch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoïdosis. Clin Chest Med 1997; 18: 755–85.

[228]: Levinson RS, Metzger LF, Stanley NN, Kelsen SG, Altose MD, Cherniack NS, et al. Airway function in sarcoïdosis. Am J Med 1977; 62: 51–9.

[229]: Viskum K, Vestbo J. vital prognosis in intrathoracic sarcoïdosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. Eur Respir J 1993; 6: 349–53.

[230]: Keijsers RG, Verzijlbergen JF, Van Diepen DM, Van den Bosch JM, Grutters JC. <sup>18</sup>F–TDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2008; 25: 143–9.

[231]: Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Lannuzzi MC. Results of 188 whole–body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoïdosis. Chest 2007 ; 132 : 1949–53.

[232]: C. Chapelon–Abric. Sarcoïdoses cardiaques. La Revue de médecine interne 2007 ; 28 : S33–S35.

[233]: Chapelon–Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DL, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study in 41 cases. Medicine (Baltimore) 2004;83:315–24.

[234]: Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. Chest 1994; 106:1021–4.

[235]: Simon W. Dubrey, Rodney H. Falk. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis. Progress in Cardiovascular Diseases 2010 ; 52 : 336–346.

- [236]: Soejima K, Yada H: The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:578–583.
- [237]: Koplan BA, Soejima K, Baughman K, et al: Refractory ventricular tachycardia secondary to cardiac sarcoid: electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart Rhythm* 2006;3:924–929.
- [238]: FAHAD BASLAIB, M.D. , FRCPC et GORDON MOE, M.D. , FRCPC, FACC. Aperçu sur la sarcoïdose cardiaque. *CARDIOLOGIE Conférences Scientifiques* 2007 ; 12: N°5.
- [239]: Okayama K, Kurata C, Tawarahara K, et al. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1995;107:330–334.
- [240]: Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2004;45:1989–1998.
- [241]: Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, Kanao S, Saga T, Harada M, et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR* 2005;185:110–5.
- [242]: Jabs D, Nguyen QD. Sarcoidosis. In: Ryan S, editor. *Retina*. 4th ed. Los Angeles: Elsevier Mosby; 2006.
- [243]: Rothova A, Alberts C, Glasius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol* 1989;72:287–96.
- [244]: Baughman RP, Lower EE, Kaufman AH. Ocular sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:452–62.
- [245]: Scadding JG, Mitchell DN, editors. *Sarcoidosis of the skin*. London: Chapman & Hall Medical; 1985. pp. 181–206.

- [246]: Mana J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997;133:882–8.
- [247]: Rizzato G, Montemurro L. The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:71–80.
- [248]: Kenkichi Nozaki, Marc A. Judson. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med.* 2012; 41: e331–e348.
- [249]: Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 2001;248:363–72.
- [250]: Benjamin M. Segal. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2013, 26.
- [251]: Deepak A. Rao, MD, PhD, Paul F. Dellaripa, MD. Extrapulmonary Manifestations of Sarcoidosis. *Rheum Dis Clin N Am* 2013; 39: 277–297
- [252]: H. Elloumia, S. Marzouk, N. Tahri, Z. Bahloul, M.M. Azouz. Sarcoïdose et atteinte hépatique : étude de 25 cas. *La Revue de médecine interne* 2012 ; 33 :607–614.
- [253]: Chapelon Abric C. Localisations extrathoraciques graves de la sarcoïdose. *Rev Med Interne* 2011;32:80–5.
- [254]: Ganne–Carrie N, Guettier C, Ziol M, Beaugrand M, Trinchet JC. Sarcoïdose et foie. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:103–7.
- [255]: Ketari Jamoussi S, Mâamouri N, Ben Dhaou B, Baili L, Boussema F, Kochbati S, et al. L'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose : à propos de sept cas. *Rev Med Interne* 2010;31:12–6.
- [256]: Israel HL, Margolis ML, Rose LJ. Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. Further observations. *Dig Dis Sci* 1984;29:353–6.

- [257]: Ayyala US, Padilla ML. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:475–83.
- [258]: Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3184–92.
- [259]: Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A. Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol* 2006;5:251–6.
- [260]: Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, Papadopoulou AM, Murray–Lyon I, Du Bois RM, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:721–6.
- [261]: Blich M, Edoute Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:732–7.
- [262]: Vatti R, Sharma OP. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14:73–6.
- [263]: Warshauer DM, Lee JK. Imaging manifestations of abdominal sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:15–28.
- [264]: Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, Yankaskas BC, Parker LA, Woosley JT. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology* 1994;192:93–8.
- [265]: Warshauer DM, Molina PL, Hamman SM, Koehler RE, Paulson EK, Bechtold RE, et al. Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. *Radiology* 1995;195:757–62.
- [266]: Kessler A, Mitcell DG, Israel HL, Golberg BB. Hepatic and splenic sarcoidosis: ultrasound and MR imaging. *Abdom Imaging* 1993;18:159–63.
- [267]: Folz SJ, Johnson CD, Swensen SJ. Abdominal manifestations of sarcoidosis in CT studies. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:573–9.

- [268]: Britt AR, Francis IR, Glazer GM, Ellis JH. Sarcoidosis: abdominal manifestations at CT. *Radiology* 1991;178: 91-4.
- [269]: Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:83-101.
- [270]: M. Michel-Letonturier, O. Aumaître, J.-L. Kemeny, P. Clavelou, M. Soubrier, J.-J. Dubost, J.-L. Michel. Imagerie des localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. *Feuillets de Radiologie* 2007 ; 47: 147-158.
- [271]: Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004; 24: 87-104.
- [272]: Warshauer DM, Molina PL, Hamman SM, et al. Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. *Radiology* 1995; 195: 757-62.
- [273]: Jung G, Brill N, Poll LW, Koch JA, Wettstein M. MRI of hepatic sarcoidosis: large confluent lesions mimicking malignancy. *AJR* 2004; 183: 171-3.
- [274]: Thelier N., Allanore Y. Localisations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-027-C-10, 2009.
- [275]: Descamps V, Bouscarat F. Manifestations cutanées de la sarcoïdose. EMC-Dermatologie 2013 ; 8 (2) : 1-10.
- [276]: Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis : clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011 ; 305 : 391-9.1 in (275)
- [277]: Mana J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 882-8. 32 in (275)
- [278]: F. Bonnet et al. Sarcoïdose et comorbidité : étude rétrospective de 32 observations. *Rev Méd Interne* 2001 ; 22 : 619-23.

- [279]: Schnabel A, Barth J, Schubert F, Gross WL. Pulmonary sarcoidosis coexisting with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1996 ; 25 : 109–11.
- [280]: Fries W, Grassi SA, Leone L, Giacomini D, Galeazzi F, Naccarato R, et al. Association between inflammatory bowel disease and sarcoidosis. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 1221–3.
- [281]: Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns CJ, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 1996 ; 75 : 251–61.
- [282]: Montag TW, Dyer LL, Spirtos NM, James LP. Sarcoid-like lesions associated with epithelial ovarian adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 78 : 978–80.
- [283]: Rayson D, Burch PA, Richardson RL. Sarcoidosis and testicular carcinoma. *Cancer* 1998 ; 83 : 337–43.
- [284]: Romer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited : a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 906–12.
- [285]: Askling J, Grunewald J, Eklund A, Hillerdal G, Ekblom A. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1668–72.
- [286]: Marruchella A, Epis R, Camerone G, Tondini M. Association between chronic lymphocytic leukemia and sarcoidosis : clinical value of bronchoalveolar lavage. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999 ; 16 : 101–3.
- [287]: Hollingsworth HC, Longo DL, Jaffe ES. Small non cleaved cell lymphoma associated with florid epithelioid granulomatous response. *Am J Surg Pathol* 1993 ; 17 : 51–99.
- [288]: Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974 ; 29 : 247–51.

- [289]: Christy Badgwell, MD, and Ted Rosen, MD. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:69–83.
- [290]: Albertini JG, Tyler W, Miller OF III. Ulcerative sarcoidosis: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1997; 133:215–9.
- [291]: J. REVUZ. Corticothérapie locale. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (8), 1139–1143.
- [292]: Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol* 1992;72:69–71.
- [293]: Khatri KA, Chotzen VA, Burrall BA. Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol* 1995;131:617–8.
- [294]: O. CHOSIDOW, B. LEBRUN–VIGNES. Corticothérapie par voie générale. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:942–8.
- [295]: Leccia MT. Antipaludéens de synthèse en dermatologie. *EMC–Dermatologie* 2013 ; 8(1) : 1–7.
- [296]: A. Gary et collaborateurs. Traitement de la sarcoïdose cutanée par le méthotrexate : à propos de 4 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 659–662.
- [297]: Zic JA, Honowitz DH, Arzubiaga C, King LE. Treatment of cutaneous sarcoïdosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1034–40.
- [298]: Siltzbach LE, Teirstein AS. Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoïdosis. *Acta Med Scand* 1964; 425: 302–8.
- [299]: Jones E, Callen JP. Hydroxuchloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoïdal granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 487–9.

[300]: Meyer N., Viraben R., Paul C. Immunosuppresseurs systémiques en dermatologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-950-A-30, 2008.

[301]: Jeffes 3rd EW, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, et al. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995; 104:183-8.

[302]: Veien NK, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *Br J Dermatol* 1977; 97: 213-6.

[303]: Lower EE, Baughman RP. The use of low dose méthotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1990; 299: 153-7.

[304]: Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846-51.

[305]: Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;46:1111-8.

[306]: Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology* 2005;211:307-8.

[307]: Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:479-519.

[308]: C. Londner et collaborateurs. Traitement de la sarcoïdose. *La Revue de médecine interne* 2011; 32 : 109-113.

[309]: Muller-Querheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14:1117-22.

- [310]: Hemendinger RA, Bloom SE. Selective mitomycin C and cyclophosphamide induction of apoptosis in differentiating B Lymphocytes Compared to T lymphocytes in vivo. *Immunopharmacology* 1996;35:71–82.
- [311]: Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al. Neurosarcoidosis: signs, course, and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:261–76.
- [312]: Alan S.Boyd. Leflunomide in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2012;66: 673–9.
- [313]: Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:43–8.
- [314]: McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, LockwoodCM, et al. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995;99:160–7.
- [315]: Meierhofer C, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ. Theoretical basis for the activity of thalidomide. *BioDrugs* 2001;15: 681–703.
- [316]: Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173: 699–703.
- [317]: Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, Marshall B, Kotecha S, Shaw RJ. Thalidomide reduces tumor necrosis factor-alpha production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1997; 9: 31–9.

- [318]: Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993;177:1675–80.
- [319]: Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002;122: 227–32.
- [320]: Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol* 2002; 102: 225–36.
- [321]: E. LAFFITTE , J. REVUZ. Thalidomide. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:957–60.
- [322]: H. BACHELEZ. Infliximab : Rémicade®. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:978–81.
- [323]: 128. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006;100:2053–9.
- [324]: E.Toussirot, E.Pertuiset. Agents anti-TNF- $\alpha$  et sarcoïdose. *La Revue de médecine interne* 2010; 31: 828–837.
- [325]: Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006;100:2053–9.
- [326]: Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 795–802.
- [327]: Aguiar M, Marcal N, Mendes AC, Bugalho de Almeida A. Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience. *Rev Port Pneumol* 2011;17:85–93.

- [328]: Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Lung Dis* 2008; 25: 76–89.
- [329]: Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, Du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802.
- [330]: F. Aubin, H. Barthelemy. Adalimumab. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011) 138, 842—844.
- [331]: A. SPARSA. Etanercept. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:861–76.
- [332]: Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1864–7.
- [333]: Hobbs K. Chronic sarcoid arthritis treated with intraarticular etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 987–90.
- [334]: Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 538–40.
- [335]: Le Roux K, Streichenberger N, Vial C, Petiot P, Feason L, Bouhour F, et al. Granulomatous myositis: a clinical study of thirteen cases. *Muscle Nerve* 2007; 35: 171–7.
- [336]: Utz JP, Limper AH, Kalra S, Speck U, Scott JP, Vuk–Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177–85.
- [337]: Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A, Etanercept for refractory ocular sarcoidosis results of a double blind randomized trial. *Chest* 2005; 128: 1062–7.

- [338]: Marshall TG, Marshall FE. Sarcoidosis succumbs to antibiotics—implications for autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2004;3:295–300.
- [339]: Bachelez H, Senet P, Cadranel J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:69–73.
- [340]: Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA. The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest* 2009;135:468–76.
- [341]: Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs* 2008;68:1361–83.
- [342]: Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. Granulomatous rosacea treated with tetracycline. *Dermatologica* 1981;163: 267–9.
- [343]: Lucht F. Tétracyclines. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-004-E-10, 2000, 9 p.*
- [344]: Massacesi L, Castigli E, Vergelli M, Olivotto J, Abbamondi AL, Sario F, et al. Immunosuppressive activity of 13-cis-retinoic acid and prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Clin Invest* 1991;88:1331–7.
- [345]: Dupuy P, Bagot M, Heslan M, Dubertret L. Synthetic retinoids inhibit the antigen presenting properties of epidermal cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1989;93:455–9.
- [346]: Waldinger TP, Ellis CN, Quint K, Voorhees JJ. Treatment of cutaneous sarcoidosis with isotretinoin. *Arch Dermatol* 1983; 119:1003–5.
- [347]: Rosef BM. Allopurinol for sarcoid? *N Engl J Med* 1976;294: 447.
- [348]: Breghoej A, Jemec GB. Low-dose allopurinol in the treatment of cutaneous sarcoidosis: response in four of seven patients. *J Dermatolog Treat* 2005;16:125–7.

- [349]: Voelter–Mahlknecht S, Benez A, Metzger S, Fierlbeck G. Treatment of subcutaneous sarcoidosis with allopurinol. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1560–1.
- [350]: Pollock JL. Sarcoidosis responding to allopurinol. *Arch Dermatol* 1980;116:273–4.
- [351]: Grema H, Greve B, Raulin C. Scar sarcoidosis–treatment with the Q–switched ruby laser. *Lasers Surg Med* 2002; 30: 398–400.
- [352]: Goodman MM, Alpern K. Treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. *Lasers Surg Med* 1992;12:549–51.
- [353]: Cliff S, Felix RH, Singh L, Harland CC. The successful treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. *J Cutan Laser Ther* 1999;1:49–52.
- [354]: Stack BC Jr, Hall PJ, Goodman AL, Perez IR. CO2 laser excision of lupus pernio of the face. *Am J Otolaryngol* 1996;17:260–3.
- [355]: Young HS, Chalmers RJ, Griffiths CE, August PJ. CO2 laser vaporization for disfiguring lupus pernio. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4: 87–90.
- [356]: O’Donoghue NB, Barlow RJ. Laser remodeling of nodular nasal lupus pernio. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 27–9.