

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 135

**SARCOIDOSE**  
**EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIC CLINICO-BIOLOGIQUE**  
**ET THERAPEUTIQUE**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mr. Youssef YAIKOUBI**  
*Né le 11 Juillet 1987 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Sarcoïdose – Erythème Nouveau- Intradermo-réaction à la tuberculine –  
atteinte multiviscérales - Syndrome de Löfgren.

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Mr. S. El HAMZAoui**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de biochimie

**Mme. A. GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



## UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



#### ADMINISTRATION :

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufik DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

#### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

#### PROFESSEURS :

##### Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Thoracique

##### Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

##### Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

##### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie

##### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACoubi Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAoui Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAoui Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopéd  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie



Pr. CHRAIBI Chafiq  
 Pr. DAOUDI Rajae  
 Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 Pr. FELLAT Rokaya  
 Pr. GHAFIR Driss\*  
 Pr. JIDDANE Mohamed  
 Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
 Pr. TAGHY Ahmed  
 Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 Pr. BEN RAIS Nozha  
 Pr. CAOUI Malika  
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 Pr. EL AMRANI Sabah  
 Pr. EL AOUAD Rajae  
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 Pr. EL HASSANI My Rachid  
 Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 Pr. ESSAKALI Malika  
 Pr. ETTAYEBI Fouad  
 Pr. HADRI Larbi\*  
 Pr. HASSAM Badredine  
 Pr. IFRINE Lahssan  
 Pr. JELTHI Ahmed  
 Pr. MAHFOUD Mustapha  
 Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 Pr. RHRAB Brahim  
 Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
 Pr. ABDELHAK M'barek  
 Pr. BELAIDI Halima  
 Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 Pr. BENTAHILA Abdelali  
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 Pr. CHAMI Ilham  
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 Pr. EL ABBADI Najia  
 Pr. HANINE Ahmed\*  
 Pr. JALIL Abdelouahed  
 Pr. LAKHDAR Amina  
 Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétr  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétr  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie



Radiothérapie  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale



Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAC Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédique  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique



Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil

Pr. BALKHI Hicham\*

Pr. BELMEKKI Mohammed

Pr. BENABDELJIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOUACHANE Thami

Pr. BENYOUSSEF Khalil

Pr. BERRADA Rachid

Pr. BEZZA Ahmed\*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane\*

Pr. CHAT Latifa

Pr. DAALI Mustapha\*

Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL MOUSSAIF Hamid

Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi\*

Pr. GOURINDA Hassan

Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABBAJ Saad

Pr. KABIRI EL Hassane\*

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MAHASSIN Fattouma\*

Pr. MEDARHRI Jalil

Pr. MIKDAME Mohammed\*

Pr. MOHSINE Raouf

Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBABH Farid

Pr. SEFIANI Yasser

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

ORL

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Ophtalmologie

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Chirurgie Générale

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Médecine Interne

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Urologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pédiatrie





### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdelouhab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOUE Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation



Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHABOUZE Samira  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. LEZREK Mohammed\*  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENHALIMA Hanane  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie (mise en disposition)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Pr. AKJOUJ Said\*

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*

Pr. BENCHEIKH Razika

Pr. BIYI Abdelhamid\*

Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine

Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Pr. DOGHMI Nawal

Pr. ESSAMRI Wafaa

Pr. FELLAT Ibtissam

Pr. FAROUDY Mamoun

Pr. GHADOUANE Mohammed\*

Pr. HARMOUCHE Hicham

Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*

Pr. IDRISS LAHLOU Amine\*

Pr. JROUNDI Laila

Pr. KARMOUNI Tariq

Pr. KILI Amina

Pr. KISRA Hassan

Pr. KISRA Mounir

Pr. LAATIRIS Abdelkader\*

Pr. LMIMOUNI Badreddine\*

Pr. MANSOURI Hamid\*

Pr. OUANASS Abderrazzak

Pr. SAFI Soumaya\*

Pr. SEKKAT Fatima Zahra

Pr. SOUALHI Mouna

Pr. TELLAL Saïda\*

Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*

Pr. AMHAJJI Larbi\*

Pr. AMMAR Haddou\*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed\*

Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Pr. BENZIANE Hamid\*

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie

Radiologie

Hématologie

O.R.L

Biophysique

Chirurgie - Pédiatrique

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Gastro-entérologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Urologie

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Microbiologie

Radiologie

Urologie

Pédiatrie

Psychiatrie

Chirurgie – Pédiatrique

Pharmacie Galénique

Parasitologie

Radiothérapie

Psychiatrie

Endocrinologie

Psychiatrie

Pneumo – Phtisiologie

Biochimie

Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Chirurgie générale

Chirurgie cardio vasculaire

Traumatologie orthopédie

ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Moncef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*

Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGDR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KADI Said \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*

Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Traumatologie orthopédique  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie

Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. MEHSSANI Jamal\*  
 Pr. RAISSOUNI Maha\*

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOUR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 Pr. BENSEFFAJ Nadia  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique



Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie pathologique  
 Psychiatrie  
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
 Toxicologie  
 Gastro-ENTÉROLOGIE  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
 Immunologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie

Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUY Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie  
  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne



**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES



|                                  |                                        |
|----------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia              | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie                              |
| Pr. ALAOUI KATIM                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma   | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed               | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed              | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz          | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed           | Microbiologie                          |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie                              |
| Pr. DAKKA Taoufiq                | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha              | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen           | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader            | Zootéchnie                             |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas       | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila               | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed            | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine            | Biotechnologie                         |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med   | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                  | Biochimie                              |
| Pr. TOUATI Driss                 | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                 | Chimie Organique                       |

Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines



# *Dédicaces*



*A Ma très chère Mère*

**FETTOUMA BOULSOVAK**

*A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment  
de mon existence avec son intarissable tendresse,  
à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais  
que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation  
et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier  
à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire  
mon éducation avec un dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH, puis à toi que je suis devenue  
ce que je suis aujourd'hui.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand  
soutien pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer  
ce que tu mérites, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé  
de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance  
et même à l'âge adulte.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un  
peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse ALLAH t'accorder longue vie, santé,  
bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.*

*Je t'aime maman...*

*A mon très cher père*  
*MOHEMED YAIKOUBI,*

*Dont la vie est l'exemple du courage, de dévouement,  
d'honnêteté, de persévérance, du sacrifice et de militance.*

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde  
gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.*

*Ton soutien, tes encouragements, ta prière ont été  
pour moi un stimulant tout au long de mes études.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie,  
pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape  
de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être le fils que tu as voulu que je sois,  
et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité  
que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement  
et je te le dédie tout particulièrement.*

*Puisse Allah te donner santé, bonheur et longue vie afin  
que je puisse un jour te rendre ne serait-ce qu'un peu  
de ce que tu as fait pour moi.*

*Je t'aime papa...*

*A Mes chères sœurs :*

*FATIMA, NAJAT, KABIRA ET BOUCHRA.*

*Pour le soutien et le dévouement dont vous m'avez fait preuve  
le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine  
de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Qu'ALLAH vous protège et consolide les liens sacrés  
qui nous unissent.*

*Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage  
de mon admiration, de ma gratitude,  
de mon affection la plus sincère et de mon attachement  
le plus profond.*

*A vous mes amours...*

*A mes chers frères :*

*MOHEMED, HASSAN, ALHABIB ET SAID*

*Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection  
que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de joie,  
de santé, et de prospérité.*

*J'implore ALLAH qu'il vous apporte  
le bonheur et vous aide à réaliser  
tous vos vœux et rêves.*

*A Mes chers beaux-frères*

*Rachid et Abdelhak*

*Vous n'avez pas cessé de me soutenir,  
rassurer et m'encourager depuis que vous êtes  
devenu membres de ma petite famille.*

*Ce qui m'a toujours poussé à donner le meilleur de moi...*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'affection  
et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle  
que vous m'avez offerte.*

*A toute ma famille :*

*Avec toute ma considération.*

*A tous mes ami(e)s et leurs familles*

*ANAS, SOUHAIL, MOHEMED, MEHDI,  
YASSIR, ANIS, YOUNNESS, MOHCINE,  
FAHD, BADR, YOUSSEF ET YAISSINE.*

*Mes amis, sachez que vous êtes d'une rareté rarissime.*

*Vous n'avez jamais cessé de me soutenir, de m'écouter  
et de me gâter durant toute notre amitié.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs  
de tous les moments que nous avons passé ensemble,  
je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine  
de santé et de bonheur.*

*Que dieu préserve notre amitié pour  
qu'elle ne se dénoue jamais.*

*A tous ceux qui ont participé de loin ou  
de près à la réalisation de ce travail.*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.*

*A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.*

# *Remerciements*





*À Notre Maître et Président de thèse*

*Mr. Pr. M .ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie*

*C'est un grand honneur que vous nous faites  
en acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Permettez nous Maître de vous témoigner ici notre  
profonde gratitude et notre respect.*

*Veuillez accepter cher Maître nos vifs remerciements  
pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.*

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse*

*Mme. Pr. S. ELHAMZAOUI*

*Professeur de Microbiologie*

*C'est un grand honneur que vous nous avez*

*fait en acceptant d'être le rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous avez  
su nous guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à sa réalisation.*

*Votre bonté et votre rigueur de travail resteront  
pour le meilleur exemple.*

*Veuillez accepter cher Maître nos vifs remerciements  
pour l'aide et la compréhension que vous nous  
avez apporté durant l'élaboration de ce travail.*

*À Notre Maître et juge de thèse*

*Mme Pr. S. TELLAL*

*Professeur de Biochimie*

*Votre assistance parmi les membres de notre jury  
de thèse nous honore.*

*Croyez chère professeur en notre sincère gratitude  
et pour l'estime qu'on vous porte.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements  
et nous vous prions de trouver, ici le témoignage  
de notre reconnaissance et notre profond respect.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse*

*Mr. Pr. A. GAOUZI*

*Professeur de pédiatrie*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir  
dans notre jury pour juger ce travail.*

*Merci de votre serviabilité dont vous nous avez  
témoigné en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.*

*Recevez à travers ce travail notre gratitude  
et notre grande estime.*

## SOMMAIRES

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| I. INTRODUCTION :                                            | 2  |
| II. HISTORIQUE :                                             | 4  |
| III. EPIDEMIOLOGIE                                           | 10 |
| III – 1 La fréquence                                         | 10 |
| III -2 Ethnicité                                             | 10 |
| III - 3 Répartition selon l'âge                              | 11 |
| III -4 Répartition selon sexe                                | 11 |
| III -5 Répartition selon la race                             | 11 |
| III-6 Facteurs favorisants                                   | 11 |
| 6.1 Génétique                                                | 11 |
| 6.1.1 Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)    | 12 |
| 6.1.2 Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) | 12 |
| 6.1.3 Autres gènes                                           | 13 |
| 6.2 Agents environnementaux                                  | 13 |
| 6.2.1 Toxiques environnementaux                              | 13 |
| 6.2.2 Antigènes microbiens                                   | 14 |
| IV. ETIOPATHOGENIE                                           | 16 |
| 1. Hypothèses étiologiques                                   | 16 |
| 2. Pathogénie                                                | 17 |
| a. Alvéolite de sarcoïdose                                   | 18 |
| b. Granulome sarcoïdien                                      | 23 |
| c. Fibrose                                                   | 25 |

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| VI ANATOMOPATHOLOGIE .....                                      | 27 |
| 1Granulome sarcoïdien .....                                     | 27 |
| 2. Cellules épithélioïdes .....                                 | 29 |
| V MANIFESTATIOS CLINICO-BIOLOGIQUES .....                       | 31 |
| V.1 Manifestation biologiques et immunologiques .....           | 31 |
| V 1.1 Données biologiques .....                                 | 31 |
| a. Numération formule sanguine et vitesse de sédimentation..... | 31 |
| b. Bilan phosphocalcique .....                                  | 32 |
| c. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).....            | 32 |
| V 1.2 Critères immunologiques :.....                            | 33 |
| a. Intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) :.....            | 33 |
| b. Dosages immunologiques .....                                 | 34 |
| c. Autres anomalies sériques et urinaires .....                 | 34 |
| V.2 Signes généraux .....                                       | 35 |
| V.3 Les Manifestations Pulmonaires :.....                       | 35 |
| V.3.1 Signes cliniques :.....                                   | 35 |
| V.3.2 Radiographie thoracique:.....                             | 36 |
| V.3.4 Tomodensitométrie (TDM) thoracique .....                  | 39 |
| V.3.5 Endoscopie bronchique et LBA :.....                       | 40 |
| V.3.6 Exploration fonctionnelle respiratoire: .....             | 42 |
| V.3.7 Autres examens :.....                                     | 42 |
| V.4 Les manifestations dermatologiques .....                    | 44 |
| V.4.1.1 Les lésions maculo-papuleuses :.....                    | 45 |
| V.4.1.2 Les lésions sur cicatrices : .....                      | 49 |
| V.4.1.3 Les plaques :.....                                      | 50 |

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| V.4.1.4 Lupus pernio :                                                       | 52 |
| V.4.1.5 Les nodules dermo-hypodermiques ou sarcoïdes de Darier-Roussy :      | 53 |
| V.4.2 Autres formes cutanées atypiques :                                     | 55 |
| V.4.3 Manifestations cutanées non spécifiques :                              | 63 |
| V.4.3.1 Erythème noueux :                                                    | 63 |
| V.4.3.2 Autres manifestation non spécifiques de la sarcoïdose cutanée :      | 64 |
| V.4.3.3 Vitropression :                                                      | 67 |
| V.4.3.4 Dermoscopie :                                                        | 67 |
| V.3.4. 5 Histologie cutanée:                                                 | 68 |
| a- Caractéristiques du granulome sarcoïdien :                                | 68 |
| b- Diagnostic histologique différentiel de la sarcoïdose                     | 73 |
| c- Autres dermites granulomateuses :                                         | 78 |
| V.5 Manifestations cardiaques                                                | 81 |
| V.5.1 Manifestations cliniques évidentes                                     | 81 |
| V.5.1.1 Atteinte Myocardique                                                 | 81 |
| V.5.1.2 Atteinte Péricardique :                                              | 83 |
| V.5.1.3 Atteinte endocardique                                                | 83 |
| V.5.2 Formes latentes ou frustes                                             | 83 |
| V.6 Localisations rénales                                                    | 85 |
| V.6.1 Manifestations rénales liées aux perturbations du métabolisme calcique | 85 |
| V.6.2 Néphrites interstitielles granulomateuses                              | 87 |
| V.6.3 Glomérulopathies                                                       | 87 |

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| V.7 Manifestations ophtalmologiques :                                        | 88  |
| V.7.1 Uvéites antérieures ou iridocyclites :                                 | 88  |
| V.7.2 Uvéite intermédiaire                                                   | 90  |
| V.7.3 Uvéite postérieure                                                     | 91  |
| V.7.4 Vascularité rétinienne                                                 | 92  |
| V.7.5 Autres manifestations oculaires sarcoidosiques sont rarement observées | 93  |
| V.8 Localisation neurologique                                                | 94  |
| V.8.1 Atteinte méningée                                                      | 94  |
| V.8.2 Atteinte du système nerveux central                                    | 95  |
| V.8.3 Atteinte des nerfs périphériques                                       | 97  |
| V.8.4 Atteinte des nerfs crâniens                                            | 97  |
| V.9 Manifestations Rhumatologiques                                           | 97  |
| V.9.1 Manifestations articulaires                                            | 97  |
| V.9.2 Localisations osseuses                                                 | 100 |
| V.10 Localisations aux glandes salivaires                                    | 101 |
| V.11 Manifestations hépatospléniques                                         | 102 |
| V.11.1 Atteinte hépatique :                                                  | 102 |
| V.11.2 Atteinte splénique :                                                  | 103 |
| V.12 Localisations des voies supérieures                                     | 104 |
| V.12.1 Localisation naso-sinusienne                                          | 104 |
| V.12.2 Localisation laryngée                                                 | 105 |
| V.13 L'hypertension artérielle pulmonaire                                    | 106 |
| V.14 Localisations gastro-intestinales                                       | 106 |
| V.15 Atteintes musculaires                                                   | 107 |



|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| V.16 Cas particuliers de la sarcoïdose .....                       | 109 |
| V.16.1 Sarcoïdose et autres maladies .....                         | 109 |
| V.16.1.1 Sarcoïdose et maladies générales : .....                  | 109 |
| V.16.1.2 Sarcoïdose et maladies infectieuses : .....               | 109 |
| V.16.2 Sarcoïdose chez l'enfant .....                              | 110 |
| V.16.3 Sarcoïdose familiale .....                                  | 111 |
| V.16.4 Sarcoïdose et grossesse .....                               | 111 |
| VI DIAGNOSTIC POSITIF .....                                        | 114 |
| VI.1 Recueil des données cliniques .....                           | 114 |
| VI. 2 Examens complémentaires .....                                | 114 |
| VI 2.1 Radiographie .....                                          | 114 |
| VI.2.2 Tomodensitométrie .....                                     | 115 |
| VI 2.3 Scintigraphie au Gallium67 (67 Ga) .....                    | 116 |
| VI 2.4 Endoscopie bronchique .....                                 | 116 |
| VI2.5 Intradermo-réaction à la tuberculine .....                   | 117 |
| VI2.6 Electrocardiogramme .....                                    | 118 |
| VI2.7 Epreuves fonctionnelles respiratoires avec gaz du sang ..... | 118 |
| VI.3 Prélèvements histopathologies .....                           | 118 |
| VI.4 Diagnostic biologique .....                                   | 121 |
| VII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....                                  | 123 |
| VII.1 Tuberculose .....                                            | 123 |
| VII.2 Bérylliose .....                                             | 124 |
| VII.3 Pathologies tumorales Médiastinales .....                    | 124 |
| VII.4 Pneumopathies interstitielles .....                          | 124 |
| VII.5 Sida .....                                                   | 125 |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| VII.6 Autres pathologies .....                       | 125 |
| Prise en charge thérapeutique .....                  | 126 |
| VIII PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....              | 127 |
| VIII.1 Indications thérapeutiques .....              | 127 |
| VIII.2 Abstention médicamenteuse .....               | 128 |
| VIII.3 Corticothérapie .....                         | 128 |
| VIII. 3.1- La corticothérapie locale .....           | 129 |
| VIII. 3.2- La corticothérapie générale .....         | 129 |
| VIII. 3.2.1 Indications .....                        | 129 |
| VIII. 3.2.2 Conduite du traitement .....             | 130 |
| VIII. 3.2.3 Effets indésirables .....                | 131 |
| VIII. 3.2.4 Surveillance .....                       | 132 |
| VIII. 4.Traitements alternatifs aux corticoïdes..... | 132 |
| VIII 4.1 Les agents immunosuppresseurs.....          | 132 |
| VIII. 4.1.1 La ciclosporine .....                    | 132 |
| VIII. 4.1.2 L'azathioprine .....                     | 133 |
| VIII. 4.1.3 Le méthotrexate .....                    | 133 |
| VIII. 4.2- Les antipaludéens de synthèse.....        | 134 |
| VIII. 4.3- Les anti-TNF $\alpha$ .....               | 135 |
| VIII. 4.3.1 Mécanisme d'action .....                 | 135 |
| VIII. 4.3.2 L'étanercept .....                       | 136 |
| VIII. 4.3.3 Les anticorps monoclonaux .....          | 136 |
| VIII. 4.3.4 Effets indésirables .....                | 137 |
| VIII. 4.4 - Autres thérapeutiques.....               | 138 |
| VIII. 4.4.1 La thalidomide.....                      | 138 |

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| VIII. 4.4.2 Le chlorambucil.....                              | 139 |
| VIII. 4.4.3 Le leflunomide .....                              | 139 |
| VIII. 4.4.4 La radiothérapie.....                             | 139 |
| VIII. 4.4.5 La fosfomycine.....                               | 140 |
| VIII. 4.5- Mesures associés : .....                           | 140 |
| VIII. 5. Traitements symptomatiques .....                     | 141 |
| VIII. 6. Transplantation d'organe.....                        | 141 |
| Evolution, Pronostic et Surveillance.....                     | 142 |
| X.1 Evolution de la sarcoïdose : .....                        | 143 |
| IX.1.1 Evolution aigue inférieure à 2 ans. ....               | 143 |
| IX.1.2 Evolution chronique supérieure à 2 ans. ....           | 143 |
| IX.2 Principales complications rencontrés se résume en :..... | 144 |
| IX.3 Pronostic .....                                          | 146 |
| IX.4 Surveillance .....                                       | 147 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                       | 148 |
| <b>Résumés</b> .....                                          | 150 |
| <b>ANNEXES</b> .....                                          | 155 |
| <b>REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....                       | 157 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1</b> Mme Mortimer, premier cas publié de sarcoïdose cutanée [1] .....                                                                         | 4  |
| <b>Figure 2</b> Johnathan Hutchinson [1].....                                                                                                            | 5  |
| <b>Figure 3</b> Ernest Besnier [2] .....                                                                                                                 | 5  |
| <b>Figure 5</b> Jorgen Nielson Chaumann [3] .....                                                                                                        | 6  |
| <b>Figure 7</b> granulome épithélio giganto cellulaire sans nécrose caséuse [42] .....                                                                   | 28 |
| <b>Figure 8</b> image microscopique d'une cellule géante [43].....                                                                                       | 29 |
| <b>Figure 9</b> radiographie thoracique normale (sarcoïdose stade 0)[173] .....                                                                          | 36 |
| <b>Figure 10</b> ADP hilaires bilatérales dans le cadre d'une sarcoïdose stade I [173] .....                                                             | 37 |
| <b>Figure 11</b> : adénopathies hilaires bilatérales et atteinte parenchymateuse (sarcoïdose stade II)[173] .....                                        | 37 |
| <b>Figure 12</b> atteinte parenchymateuse au cours d'une sarcoïdose (stade III)[173].....                                                                | 38 |
| <b>Figure 13</b> fibrose pulmonaire (sarcoïdose stade IV)[173] .....                                                                                     | 38 |
| <b>Figure 14</b> micronodules parenchymateux au cours d'une sarcoïdose pulmonaire [173].....                                                             | 40 |
| <b>Figure 15</b> Aspect fibroscopique bronchique d'une sarcoïdose [173] (Flèche rouge=nodule sarcoïdosique) .....                                        | 41 |
| <b>Figure 47</b> Tomographie par émission de positons au 18-FDG montrant une intense fixation de masses granulomateuses hilaires bilatérales [55]. ..... | 43 |
| <b>Figure 16</b> sarcoïdose à petits nodules du dos de pied [173].....                                                                                   | 46 |
| <b>Figure 17</b> sarcoïdose à petits nodules du visage [173] .....                                                                                       | 47 |
| <b>Figure 18</b> sarcoïdes à petits nodules photo distribués [173] .....                                                                                 | 47 |
| <b>Figure 19</b> sarcoïdose à gros nodules de visage [173] .....                                                                                         | 48 |
| <b>Figure 20</b> sarcoïdose sur une ancienne cicatrice de coude [72] .....                                                                               | 50 |
| <b>Figure 21</b> sarcoïdose en plaques au niveau du cou [173] .....                                                                                      | 51 |
| <b>Figure 22</b> lupus pernio [68] .....                                                                                                                 | 53 |
| <b>Figure 23</b> nodules sous cutanés de Darrier Roussy de la face postérieure de l'avant Bras.[70].....                                                 | 54 |
| <b>Figure 24</b> érythrodermie dans le cadre d'une sarcoïdose cutanée [68] .....                                                                         | 55 |
| <b>Figure 25</b> forme angiolupoïde de brock Pautrier de la sarcoïdose cutanée [68].....                                                                 | 56 |
| <b>Figure 26</b> sarcoïdose mimant une ichtyose [68].....                                                                                                | 57 |
| <b>Figure 27</b> sarcoïdose micropapuleuse lichénoïde [68] .....                                                                                         | 58 |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 28</b> | Sarcoïdose cutanée mimant une nécrobiose lipoïdique [68].....                                                                                                                                                                             | 59 |
| <b>Figure 29</b> | sarcoïdose ulcéralive des deux membres inférieurs [91] .....                                                                                                                                                                              | 61 |
| <b>Figure 30</b> | sarcoïdose cutanée mimant une morphee au niveau de visage [160]. .....                                                                                                                                                                    | 62 |
| <b>Figure 31</b> | forme hypo-pigmentée de la sarcoïdose [9] .....                                                                                                                                                                                           | 63 |
| <b>Figure 32</b> | érythème noueux des 2 jambes [173].....                                                                                                                                                                                                   | 64 |
| <b>Figure 33</b> | image d'une Pyoderma gangrenosum[70].....                                                                                                                                                                                                 | 65 |
| <b>Figure 34</b> | image d'une calcinose au niveau des mains[70] .....                                                                                                                                                                                       | 65 |
| <b>Figure 35</b> | Érythème polymorphe[] .....                                                                                                                                                                                                               | 66 |
| <b>Figure 36</b> | image du prurigo[70].....                                                                                                                                                                                                                 | 67 |
| <b>Figure 37</b> | image dermoscopique des papules sarcoidosiques montrant des structures globulaires orange translucides (flèches blanches), des zones blanchâtres (flèche noire) et des vaisseaux linéaires de diamètre variable (flèche rouge) [127]..... | 68 |
| <b>Figure 38</b> | aspect histologique d'une sarcoïdose cutanée (HESx10) [flèche noire] : couronne lymphocytaire autour du granulome, flèches rouges : granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires] [130].....                                           | 70 |
| <b>Figure 39</b> | aspect histologique d'une sarcoïdose cutanée (HESX 20) [flèches noires : cellules épithélioïdes ; flèche rouge : histiocyte ; flèche jaune : cellule géante] [130].                                                                       | 70 |
| <b>Figure 40</b> | cellule géante type langhans (flèche noire) dans le granulome sarcoidosique (HESx40) [130] .....                                                                                                                                          | 71 |
| <b>Figure 42</b> | Granulome tuberculoïde avec cellules géantes et épithélioïdes et couronne lymphocytaire [flèche rouge : ébauche de nécrose caséuse, flèche noire : cellule géante] [132].....                                                             | 74 |
| <b>Figure 43</b> | infiltrat riche en plasmocytes au cours d'une leishmaniose cutanée [130]                                                                                                                                                                  | 75 |
| <b>Figure 44</b> | infiltrat inflammatoire péri-nerveux au cours d'une lèpre [133].....                                                                                                                                                                      | 76 |
| <b>Figure 45</b> | infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes au cours de la syphilis [133].                                                                                                                                                               | 77 |
| <b>Figure 46</b> | granulome épithélioïdes et giganto-cellulaires au cours d'une macrochéilite au cours d'une maladie du crohn [47] .....                                                                                                                    | 79 |
| <b>Figure 48</b> | PET cardiaque au F-18-Fluorodéoxyglucose à la recherche d'une sarcoïdose [140].....                                                                                                                                                       | 84 |
| <b>Figure 49</b> | Echographie rénale droite : calcifications des pyramides rénales dans la sarcoïdose [143].....                                                                                                                                            | 86 |
| <b>Figure 50</b> | image montrant un nodule irien [147].....                                                                                                                                                                                                 | 89 |
| <b>Figure 51</b> | Précipités rétro-cornéens en graisse de mouton [147] .....                                                                                                                                                                                | 90 |
| <b>Figure 52</b> | image du fond d'œil montrant une pars-planite[148] .....                                                                                                                                                                                  | 91 |

|                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 53</b> image par lampe à fente d'une uvéite postérieure [150].....                                                      | 92  |
| <b>Figure 54</b> lésion conjonctivale au cours de la sarcoïdose [134].....                                                        | 93  |
| <b>Figure 55</b> rehaussement de la substance blanche neurosarcoïdose [152].....                                                  | 96  |
| <b>Figure 56</b> radiographie des mains de face avec atteinte lytique multiple bilatérale et symétrique des phalanges [154] ..... | 100 |
| <b>Figure 57</b> kystes osseux de la phalange distale au cours de la sarcoïdose [124] .....                                       | 101 |
| <b>Figure 58</b> localisation splénique de la sarcoïdose (flèches rouges : nodules)[173] ..                                       | 104 |
| <b>Figure 59</b> myosite granulomateuse sévère au cours de la sarcoïdose avant et après corticothérapie[172] .....                | 108 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tableau I : Intérêt et rendement de l'examen anatomo-pathologique pour le diagnostic de la sarcoïdose. ....</b> | <b>119</b> |
| <b>Tableau II : les causes de décès.[199] .....</b>                                                                | <b>145</b> |
| <b>Tableau III : critères pronostic de la sarcoïdose [199] .....</b>                                               | <b>146</b> |

A decorative rectangular frame with a dark red border. Inside the frame, the word "Introduction" is written in a red, italicized serif font. The bottom right corner of the frame is adorned with a complex, swirling, cloud-like or smoke-like pattern in shades of red, white, and grey.

# *Introduction*



## **I.INTRODUCTION :**

La sarcoïdose est une réponse inflammatoire chronique dont le mécanisme exacte est encore inconnu.

Moins connue sous le nom de maladie «Besnier-Boeck-Schumann (BBS) » est une granulomatose multi-systémique de cause inconnue, secondaire à une réponse immunitaire exagérée [1].

Elle se caractérise par un polymorphisme clinique, lié à des atteintes polyviscérales, dominées par les atteintes médiastino-pulmonaires, et dont la lésion pathognomonique est le nodule sarcoïdosique [1].

De nombreux facteurs étiologiques déclenchent éventuellement la sarcoïdose, parmi lesquels sont notés des facteurs génétiques, médicamenteux et minéraux.

Les objectifs de notre travail s'articulent autour des éléments suivants:

- ✓ Déterminer la fréquence de la sarcoïdose dans le monde et au Maroc.
- ✓ Prescrire les nouvelles molécules thérapeutiques éradiquant la sarcoïdose.



## *Historique*

## II. HISTORIQUE :

La sarcoïdose a été décrite pour la première fois à l'issue du 19<sup>ème</sup> siècle.  
[13]

▪ **1869** « Jonathan HUTCHINSON » (fig 2) 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'il a rapporté à la sarcoïdose, il en va de même pour Mme Mortimer âgée de 64 ans, qui avait des lésions cutanées érythémateuses surélevées au niveau du visage et des avant bras, 6 mois plus tard les lésions avaient augmentées de taille avec atteinte du 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 des autres lésions lupiques, et vu que les lésions ne s'ulcèrent pas et ne génèrent pas de croûtes, il l'a nommé « maladie de Mortimer » (fig1).



**Figure 1 Mme Mortimer, premier cas publié de sarcoïdose cutanée [1]**



**Figure 2 Johnathan Hutchinson [1]**

▪ **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. [2](fig3)



**Figure 3 Ernest Besnier [2]**

▪ **1892** « TENESSON » a rapporté un autre cas de *lupus pernio* et a souligné les caractéristiques histologiques de la *sarcoïdose* avec prédominance des cellules épithéloïdes et des cellules géantes. [3].

▪ **1899** « CASER BOECK » (fig 4) a décrit les différentes formes cutanées, et a utilisé le terme de *sarcoïdose* pour la première fois, parce que les lésions ressemblaient aux lésions de sarcome. [3]



**Figure 4 CAESER BOECK [3]**

▪ **1914** « JORGEN CHAUMANN » (fig5) a proposé le terme de lymphogranulomatose bénigne et a considéré la sarcoïdose comme une maladie proliférative de tissu lymphatique, ressemblant au lymphome de hodgkin. Cependant, cette pathologie est probablement liée à une infection par une variante non acide de bacille tuberculeux ou à une forme atténuée de la tuberculose bovine [3].



**Figure 4 Jorgen Nielson Chaumann [3]**

▪ **1915** Kuznizky et Bittorf ont rapporté un cas d'atteinte clinique et radiologique du poumon par la sarcoïdose, ces auteurs ont suggéré que l'origine de ces lésions est due au même processus responsable de la sarcoïdose cutanée décrite par Caesar Boeck.

▪ **1923** « MARTENSTEIN » a signalé le premier cas de Sarcoïdose familiale.

▪ **1935**, Salvesen a rapporté une hypergammaglobulinémie chez 3 de ses 4 patients atteints de sarcoïdose à OSLO au NORVEGE.

▪ **1939**, Harrell et Fisher ont constaté une hypercalcémie chez 6 de leurs 11 patients.

▪ **1941** « KVEIM » a réalisé chez les patients sarcoïdosiques l'injection sous cutanée d'une suspension de ganglions sarcoïdosiques induisant l'apparition locale d'un granulome typique, après une durée de quatre semaines

Cette première série de descriptions réalisée principalement par les auteurs du Nord de l'Europe a conduit à retenir une entité spécifique, dont les mécanismes demeurent inconnus.

▪ **1951** « SONES et ISRAEL » mènent les premiers essais, sur l'action de la corticothérapie sur la Sarcoïdose.

▪ **1953** « J. TURIAF et J. BRUN » présentent en France les premiers résultats de cette nouvelle thérapeutique.

Au fil des années, la corticothérapie a trouvé une justification théorique par la mise en évidence des désordres immunologiques qui caractérisent la maladie ,et le développement des examens radiologiques systématiques a permis l'identification des formes profondes sans extériorisation clinique obligatoire.

▪**1955** « J. TURIAF et J. BRUN » ont notés que les atteintes thoraciques constituent une détermination initiale et prédominante.

Le caractère systémique véritable de la maladie et son approche multidisciplinaire ont conduit « JAMES » à organiser en 1958 la première réunion internationale sur la Sarcoïdose, qui a marqué le début des travaux internationaux concernant cette maladie qui demeure invincible.

▪**1956** « SKEGGS » a identifié l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

▪**1975** « LIEBERMAN » a observé qu'une augmentation du taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est fréquemment retrouvée dans la Sarcoïdose. Actuellement, son dosage est le principal test biochimique de l'évolution de la maladie.

Depuis 1974, le lavage broncho-alvéolaires est devenu une exploration systématique, qui permet une meilleure compréhension des aspects immunologiques de la Sarcoïdose.

L'approche immunologique a connu récemment des progrès importants grâce aux nouvelles méthodes cytofluorométriques, par contre, les réponses aux interrogations étiopathogéniques demeurent encore à l'état d'hypothèse.



*Epidémiologie*



### **III EPIDEMIOLOGIE**

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,
- Et l'absence de critères diagnostiques uniques et simples. [3 ; 4]

#### **III – 1 La fréquence**

L'estimation de la fréquence de la sarcoïdose reste très approximative, l'incidence et la prévalence apparaissent très variables d'un pays à l'autre. Elle est aux Etats-Unis comprise entre 10 à 20/100.000 habitants par an chez les blancs et autour de 30/100.000 habitants par an chez les noirs. En France elle serait de 6 à 7/100.000 habitants par an avec une fréquence plus grande chez les métis originaire des Caraïbes et les noirs africains [3,4]

#### **III -2 Ethnicité**

La sarcoïdose de distribution mondiale apparaît plus fréquente dans certains pays et, parmi certains groupes tel que les Noirs, les Hispaniques de la banlieue NEW-YORKAISE, les Irlandais, les Antillais, et les Scandinaviens.

Cependant, elle est plus rarement notée dans certains pays comme l'Inde, l'Iran et le Portugal. [3]

### **III - 3 Répartition selon l'âge**

La sarcoïdose reste l'affection de l'adulte jeune avec un pic entre 20 à 34 ans, mais elle connaît un second pic chez le sexe féminin autour de la ménopause entre l'âge de 45 à 65 ans. Elle est très rare chez l'enfant et après 65 ans [3,4 ,5]

### **III -4 Répartition selon sexe**

L'incidence en fonction du sexe varie selon les séries certaines n'objectivant aucune prédominance féminine ou masculine [6], d'autres notent que la prédominance féminine est régulièrement retrouvée. [6,7]

### **III -5 Répartition selon la race**

La classique prédominance de la race noire est variable d'un pays à l'autre. [8]

Aux U.S.A 75 % des sarcoïdoses surviennent chez la race noire, alors que dans les pays scandinaves où la prévalence est élevée, les cas surviennent presque exclusivement dans la race blanche, en France celle-ci représente la majorité des cas soit 81,6 %. [8]

### **III-6 Facteurs favorisants**

#### **6.1Génétiq**

Une prédisposition génétique existe chez les patients sarcoïdosiques. Cependant l'étude de formes familiales est en faveur d'une transmission complexe, polygénique, récessive et de pénétrance variable [14, 15].

Il existe un risque élevé de développer une sarcoïdose en cas d'antécédents familiaux, et par conséquent les formes familiales et les particularités ethniques observées ont conduit à rechercher les gènes de prédisposition impliqués dans la maladie.

#### **6.1.1 Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**

Le polymorphisme des gènes du CMH de type II situés sur le bras court du chromosome 6 a été largement étudié dans la sarcoïdose notamment dans les formes familiales [9 ; 10 ; 11]. D'une part, la relation entre ces gènes et la maladie, concerne plus l'expression clinique que la susceptibilité à la développer, d'autre part, Les allèles HLA DRB1 et HLA DQB1 sont les plus impliquées dans l'expression clinique de la maladie. Les allèles DRB1\*0301, DRB1\*0201 et DRB1\*01 sont associés au syndrome de Löfgren, et ont un bon pronostic et un effet protecteur contre les formes chroniques [12 ; 13]. L'allèle DRB1\*0301 est absent dans la population Japonaise où le syndrome de Löfgren est exceptionnel [18]. Les allèles DRB1\*12 et DRB1\*14 sont liés à une expression pulmonaire de la maladie [18]. Les formes chroniques sont associées aux allèles DRB1\*07, DRB1\*14 et DRB1\*15. L'allèle DRB1\*15 est plus fréquent en cas d'atteinte pulmonaire restrictive et de troubles de la diffusion [18-20].

#### **6.1.2 Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)**

Une seule étude sur le polymorphisme du gène codant pour l'ECA montre une délétion située sur l'intron 16 plus fréquente chez les patients souffrant de sarcoïdose [14]. Une autre étude révèle que les patients homozygotes pour cette délétion ont un pronostic à 5 ans plus défavorable [15]. D'autres études portant sur le polymorphisme de ce gène ne permettent pas de conclure à son implication dans la sarcoïdose [16 ; 17].

### **6.1.3 Autres gènes**

Les autres gènes identifiés impliqués dans la sarcoïdose sont des gènes intervenant dans la réaction cytokinique (récepteurs à l'IL2 et au Transforming growth factor beta (TGFβ)) [18], et le gène du TNFα se situe au voisinage des gènes du CMH. Une association du polymorphisme du promoteur du gène du TNFα au polymorphisme des gènes du CMH [19] et à l'expression clinique de la maladie a été démontrée [20]. Enfin, une variation sur un gène codant pour une molécule de co-stimulation lymphocytaire (BTNL2 : butyrophilin-like 2) a été mise en évidence [21].

## **6.2 Agents environnementaux**

L'implication de facteurs environnementaux est évoquée en raison de l'observation de foyers de la sarcoïdose et d'épidémies saisonnières. Des foyers géographiques ont été observés notamment au Japon, et sur l'île de Man au Royaume Uni. Des foyers professionnels très localisés ont été décrits aux Etats-Unis chez des professionnels de santé, chez des exploitants agricoles et chez des pompiers [22 ; 23].

### **6.2.1 Toxiques environnementaux**

Aucun toxique environnemental n'a pu être identifié avec certitude. Mais plusieurs études suggèrent une relation possible avec l'exposition à des produits de combustion de fours à bois, des particules non organiques, des insecticides, des moisissures ou des pollens d'arbres [24 ; 25].

### **6.2.2 Antigènes microbiens**

Le rôle d'antigènes microbiens est évoqué dans la genèse de la sarcoïdose. Ainsi deux cas de transmission de la sarcoïdose au décours d'une transplantation de cœur et de moelle osseuse ont été décrits soulignant le rôle possible d'agents infectieux [26 :27]. Plus directement il a été démontré que l'injection sous cutanée d'une suspension de tissu sarcoïdosique est capable d'induire la formation de granulomes [28].

Plusieurs agents infectieux ont été étudiés notamment les mycobactéries et le *Propionibacterium acnés et granulosum*, dont les données sont contradictoires. L'étude la plus précise réalisée utilisant une recherche très sensible de mycobactérie par PCR n'a pas retrouvé trace du génome de *Mycobacterium tuberculosis* chez des patients atteints de sarcoïdose [29]. Et concernant *Propionibacterium acnés et granulosum*, une recherche par PCR dans des ganglions lymphatiques thoraciques a révélé de nombreux fragments d'ADN de ces germes chez les patients atteints de sarcoïdose comparés à des patients atteints par d'autres pathologies (tuberculose ou cancer pulmonaire) [30].

Cette bactérie pourrait constituer un des éléments déclencheur de la maladie d'autant qu'elle survient chez l'adulte jeune après une période de forte prévalence de l'acné. [33]



*Etiopathogenie*

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white inner area. The word "Etiopathogenie" is written in a red, italicized serif font in the center. The bottom right corner of the frame is decorated with a complex, swirling, scroll-like pattern in shades of red, white, and grey.

## **IV ETIOPATHOGENIE**

Il est admis que la formation des granulomes de type immun nécessite la présence d'un antigène déclenchant. Toute une variété d'agents est connue pour stimuler la formation de ses granulomes (germes intrus – complexe Ag-Ac), cependant l'identité du stimulus antigénique au cours de la sarcoïdose reste inconnue jusqu'à ce jour.

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

Mais aucun argument en faveur de leur rôle pathogénique de la sarcoïdose n'a été démontré. [32 ; 33]

### **1. Hypothèses étiologiques**

La similitude histologique, l'association simultanée ou successive d'une sarcoïdose et d'une tuberculose ont conduit à penser que la sarcoïdose pourrait être une variété particulière d'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Si de nombreuses études ont tenté de mettre en évidence sa présence au sein de prélèvements sarcoïdiens, leurs résultats discordants permettent difficilement de conclure clairement sur son rôle potentiel dans la pathogénie de la sarcoïdose [33 ; 34] et ceci malgré l'évolution des techniques de biologie moléculaire.

Certains auteurs retrouvent la présence de *Mycobacterium tuberculosis* dans 15 à 50% des biopsies prélevées chez des patients sarcoïdiens alors que d'autres n'en retrouvent jamais.

Bien que la plupart des travaux ne soient concentré que sur le rôle de *mycobactérium Tuberculosis* (MyB T) dans la pathogénie de la sarcoïdose, quelques études ont recherché la présence d'autres Mycobactéries.

Une forme modifiée de *Mycobactérium* proche de MyB T a pu être isolée dans le sang périphérique de 95% de patients sarcoïdiens [35], cependant, le rôle de cette bactérie dans la pathogénie de la sarcoïdose est inconnu. D'autres études ont mis en évidence la présence de *Mycobactrium avium* dans des prélèvements cutanés, pulmonaires ou de liquide céphalo-rachidien de sujets sarcoïdiens.

La détection d'anticorps dirigés contre différents virus (virus Epstein-Barr, cytomégalovirus ou Herpes simplex virus) chez des patients sarcoïdiens fait évoquer la possibilité d'une implication de ces virus dans la formation du granulome sarcoïdien. [32]

## **2. Pathogénie**

Le granulome non nécrotique constitue la lésion histopathologique pathognomoniques de la sarcoïdose et résulte d'une réaction immunitaire et inflammatoire complexe. Il est constitué d'un follicule central de macrophages, présents à différents stades de différenciation (macrophages, cellules épithéloïdes et cellules géantes) et d'une couronne de lymphocytes T, essentiellement T CD4+, accompagnés de quelques lymphocytes TCD8+.

Bien que la pathogénie de la sarcoïdose demeure mal comprise, les similitudes existant avec d'autres maladies granulomateuses et les récents progrès techniques, en particulier le développement des techniques de biologie moléculaire, ont permis de préciser le mécanisme de la réaction immunitaire . Ainsi, ces connaissances devraient permettre, à terme, de créer de nouveaux traitements. [32]



### **a. Alvéolite de sarcoïdose**

Les concepts actuels sur l'immunologie de la sarcoïdose postulent l'existence d'une agression tissulaire par un agent exogène ou endogène d'origine inconnue. Au niveau du poumon, ce stimulus active les macrophages alvéolaires et les lymphocytes T résidents de l'alvéole. Ces cellules activées sont susceptibles de sécréter un certain nombre de cytokines parmi lesquelles l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 2 (IL-2), l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 12 (IL-12), l'interleukine 18 (IL-18), le facteur de nécrose Tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Ces cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle majeur dans la mise en place de la réaction inflammatoire. Elles assurent l'activation des cellules localement présentes, en particuliers les lymphocytes T et les macrophages. [36]

Actuellement plusieurs publications ont rapporté la fréquence accrue de la sarcoïdose chez des patients traités par l'interféron  $\gamma$  lors d'une hépatite virale C.

L'arrêt ou la diminution de la posologie a permis la rémission de la maladie chez certains patients. [37]

Par ailleurs, un certain nombre de ces cytokines sont chimiotactiques et induisent le recrutement, particulièrement à partir de la circulation capillaire pulmonaire, de monocytes sanguins vers le tissu interstitiel pulmonaire et vers les espaces alvéolaires. Ces cellules nouvellement recrutées sont en partie activées par le stimulus initial toujours présent. Les macrophages et les lymphocytes alvéolaires, par la libération de leurs cytokines, et renforcent réciproquement leur potentiel d'action. Il est observé au niveau de l'alvéole, une prolifération de macrophages et de lymphocytes T. Ce processus immunologique est habituellement désigné sous le nom d'alvéolite. Les médiateurs biologiques libérés dans le cadre sont indispensables à la formation des granulomes. [36 ; 38]

➤ **Les lymphocytes :**

Ils présentent la principale population cellulaire du lavage broncho-alvéolaire (LBA) des patients sarcoïdiens. Chez le sujet normal non-fumeur, les cellules recueillies par LBA sont constituées de plus de 90% de Macrophages et de moins de 10% de lymphocytes. Chez les patients sarcoïdiens le pourcentage de lymphocytes alvéolaires est augmenté, de façon variable, le plus souvent entre 20% et 40% de la cellulose totale, mais peut parfois atteindre plus de 70% des cellules totales, notamment dans le syndrome de Löfgren (annexe 1). [38 ; 39]

Plus de 90% de ces lymphocytes sont des lymphocytes T comme en témoigne leur expression membranaire du marqueur CD3. L'augmentation de la cellularité totale explique que la lymphocytose est encore plus importante lorsqu'elle est exprimée en valeur absolue. L'étude du phénotype des lymphocytes T alvéolaires sarcoïdiens a montré qu'il s'agit, comme chez le sujet normal, de lymphocytes qui ont déjà été en contact avec des antigènes, appelés de types « mémoire » [39]. Il s'agit surtout de lymphocytes T CD4+, en particulier dans les formes récentes actives de la maladie.

Dans ces formes, le nombre des lymphocytes TCD8+ est normal ou modérément augmenté, ce qui explique que le rapport CD4/CD8 soit élevé, pouvant atteindre des valeurs supérieures à 10 (valeur de référence CD4/CD8= 2). Il existe néanmoins de très rares cas de sarcoïdoses avec alvéolite à lymphocytes T CD8+ et un ratio lymphocytes TCD4/TCD8 diminué, en dehors de tout traitement et de toute immunodépression cellulaire.

De nombreux éléments témoignent de l'activité des lymphocytes. Ils expriment à leur surface des marqueurs d'activation tels que le récepteur de l'IL-2, le very late activation antigen-1 (VAL-1), les antigènes HLA-DR, le récepteur de transferrine CD71, et diverses molécules d'adhésion qui renforcent leurs interactions membranaires en particulier avec les macrophages.

Ils produisent spontanément de nombreuses cytokines qui ont des fonctions variées :

- Stimulation de la prolifération lymphocytaire T en particulier l'IL-2.
- Activation des monocytes/macrophages (INF- $\gamma$  GM-CSF, MF, MIF)  
(GM-CSF : Facteur de stimulation de colonisation des macrophages).  
(CMF : Facteur chimiotactique des monocytes).  
(MIF : Facteur d'inhibition de la migration des macrophages).
- Et activation des lymphocytes B.

La détermination de deux sous grandes populations lymphocytaires T CD4+, nommées TH1, et TH2 en fonction des cytokines qu'elles sécrètent, a permis de mieux comprendre la pathogénie de la sarcoïdose. Les lymphocytes TH1 sécrètent l'interféron  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ), l'interleukine 2 (IL2) et le Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). A l'inverse, les lymphocytes TH2 produisent l'IL-4 et l'IL-5.

Classiquement, ces deux types de réponses ont des fonctions distinctes, puisque les cytokines TH1 sont plus particulièrement impliquées dans les réactions d'hypersensibilité retardée, tandis que les cytokines TH2 interviennent dans le recrutement des mastocytes, des basophiles et des éosinophiles et stimulent la réponse immunitaire humorale à immunoglobulines E (IgE).

Habituellement une réponse immunitaire débute par un profil TH0 caractérisé par la production concomitante de cytokines TH1 et TH2 avant de s'orienter vers un profil TH1 ou TH2, influencée par de nombreux facteurs (type de l'antigène ou présence ou non de cellules accessoires, facteurs liés à l'hôte comme des facteurs génétiques ou état du système immunitaire), De nombreux modèles expérimentaux ont démontré que le type de cytokines produites avait des effets importants sur la nature et l'efficacité de la réponse immunitaire.

Récemment, il a été montré aussi bien dans le LBA et au sein des lésions granulomateuses des patients sarcoïdiens, que le profil des cytokines produites par les lymphocytes T est de type TH1.

➤ **Les macrophages et les monocytes :**

Ils constituent la seconde population cellulaire importante de l'alvéolite sarcoïdienne. Bien que leur pourcentage soit diminué du fait de l'augmentation de la cellularité totale, leur nombre absolu est normal ou augmenté. Les macrophages des sarcoïdiens sont hétérogènes.

Sur le plan morphologique, des macrophages typiques, des macrophages jeunes (ayant les caractéristiques des monocytes) ainsi que quelques cellules épithéloïdes et géantes sont présentes. Ils expriment à leur surface des marqueurs caractéristiques des monocytes témoignant du recrutement intense de ces cellules à partir du sang périphérique.

Néanmoins une partie des macrophages sarcoïdiens prolifèrent in-situ. [38]

Et leur activation est représentée par :

- La fonction métabolique accrue comme en témoigne la production spontanée de radicaux libres de l'O<sub>2</sub> (O<sub>2</sub><sup>°-</sup>) et d'enzymes bactéricides.
- L'incorporation importante de gallium 67.
- La production d'enzymes de conversion de l'angiotensine et de lysozyme.

Ils secrètent aussi de nombreuses cytokines : IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, INF $\gamma$  et GM-CSF, ils expriment à leur surface une densité accrue de molécules HLA-DR, le récepteur de l'IL-2 (P55), le récepteur de la transferrine CD71 et une molécule d'adhésion importante pour l'activation des lymphocytes T [40;38].

### **Interaction monocytes/macrophages et lymphocytes T.**

Une des fonctions essentielles des monocytes/macrophages est la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Chez les patients sarcoïdiens, la densité des récepteurs T est diminuée sur les lymphocytes du LBA comparativement aux lymphocytes sanguins et l'ARN messager codant pour la région C (région constante) est augmenté, ce qui suggère fortement une activation récente des cellules du LBA via leurs récepteurs antigénique. D'autre part, si la production spontanée d'IL-1 par les macrophages des sarcoïdiens est controversée, l'expression de certaines molécules d'adhésion impliquées dans les interactions entre cellules présentatrices d'antigènes et lymphocytes T, est accrue à la surface des cellules alvéolaires (et pas sur les cellules du sang des patients ayant une sarcoïdose).

Cependant l'action des lymphocytes T a pour conséquence l'amplification des fonctions de macrophages par le biais de l'interféron.

Les interactions entre ces deux types cellulaires constituent donc un élément important de l'expansion de la réponse immunitaire au cours de la sarcoïdose.

### **b. Granulome sarcoïdien**

L'organisation du granulome est un processus dynamique au cours duquel le renouvellement cellulaire est très important et permanent.

Schématiquement, son déroulement peut être divisé en quatre étapes principales, dont chacune dépend étroitement de la précédente. La nécessité d'une communication intense entre les différents types cellulaires impliqués dans la formation du granulome rend ce phénomène particulièrement complexe. Cette communication intervient par deux mécanismes différents : soit par un contact direct des récepteurs membranaires, qui aboutit à l'activation de ces cellules, soit par l'intermédiaire de médiateurs produits par les cellules activées et parmi lesquels les cytokines qui jouent un rôle fondamental [32].

#### **▪ 1<sup>ère</sup> étape : Initiation de la réponse granulomateuse.**

L'agent initiateur demeure inconnu. L'antigène une fois internalisé, est dégradé et exprimé à la surface du macrophage sous forme de peptides en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) ce complexe (CMH II Antigène) se présente aux lymphocytes TCD4<sup>+</sup> et débute la réaction immunitaire granulomateuse.

▪ **2ème étape : Recrutement des cellules inflammatoires au site de la réaction granulomateuse.**

L'internalisation de l'antigène par le macrophage est suivie d'une activation et d'une différenciation du macrophage en cellule épithélioïde.

Parallèlement, les lymphocytes TCD4<sup>+</sup> et les monocytes sanguins affluent en réponse à la libération de facteur chimiotactiques (ce qui explique la lymphopénie TCD4<sup>+</sup> observée dans le sang périphérique).

Lors de cette étape les cellules de l'immunité naturelle dont font partie les polynucléaires neutrophiles, les cellules natural Killer, les lymphocytes T, les mastocytes et les macrophages limitent l'expansion de l'agent pathogène et permettent le développement de la réponse immunitaire. [32].

▪ **3<sup>ème</sup> étape : Réponse immunitaire.**

Faisant intervenir les lymphocytes T spécifiques et contribuant à l'éradication de l'agent pathogène, les interactions entre les lymphocytes T activés stimulent leur différenciation en cellules épithélioïdes, et augmentent leurs capacités cytotoxiques par plusieurs mécanismes tels que l'accroissement de leurs capacités phagocytaires et la production d'enzymes protéolytiques, et de radicaux libres de l'oxygène et de l'azote.

L'ensemble des cytokines et autres médiateurs responsables de l'activation des macrophages qui sont produits par les lymphocytes T au cours de la réaction granulomateuse est incomplètement caractérisé, mais l'interféron  $\gamma$ , le facteur de nécrose tumorale TNF $\alpha$  et la 1-25 (OH) $_2$  vit D3 exercent un rôle important dans ce processus [32].

▪ **4<sup>ème</sup> étape : Modulation de La réponse immunitaire et inflammatoire**

La modulation de la réponse immunitaire et inflammatoire permet d'éviter une destruction et une fibrose tissulaire excessive [18]. Les macrophages activés libèrent des facteurs favorisant le recrutement des fibroblastes qui s'accumulent en périphérie du granulome, stimulent leur croissance et la production des collagènes. Le plus souvent, cette production est modulée permettant au granulome d'involuer de façon spontanée en ne laissant qu'une cicatrice fibreuse. Dans certains cas imprévisibles, l'évolution est défavorable, conduisant à une fibrose excessive et à un délabrement de l'architecture pulmonaire (dont les mécanismes sont encore inexpliqués).

**c. Fibrose**

La fibrose est une des modalités évolutives du granulome et non de l'alvéolite. Dans la plupart des cas, cependant le granulome évolue spontanément ou sous traitement corticoïde vers la résolution sans séquelles (70 % à 80 % des cas). Ce n'est que dans 5 à 15% des cas que se produisent, après une période de temps variable, des lésions de fibrose rétractile.

Ce sont les médiateurs libérés par les macrophages alvéolaires et les lymphocytes T qui interviennent dans l'apparition de la fibrose.





*Anatomopathologie*

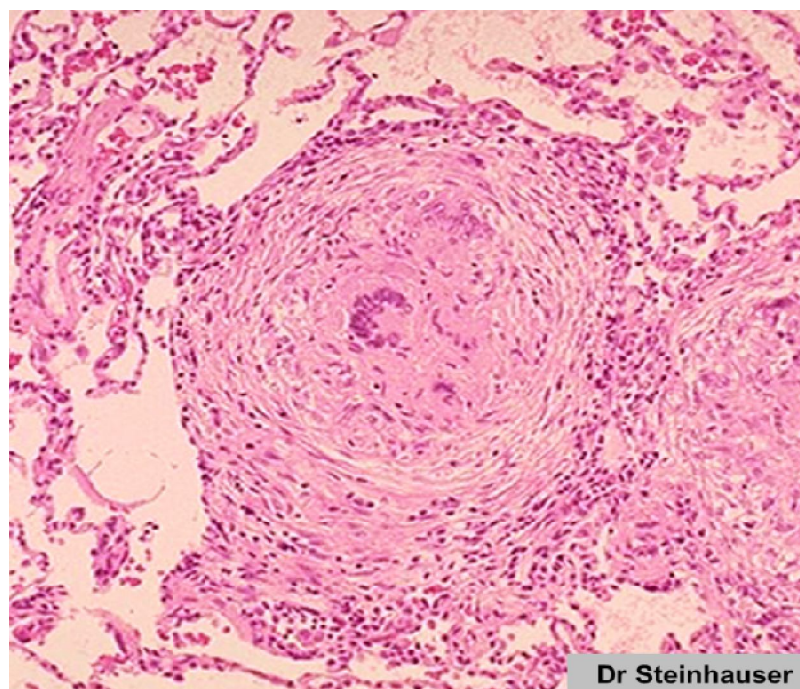
## **VI ANATOMOPATHOLOGIE**

### **1Granulome sarcoïdien**

La sarcoïdose se caractérise par la présence de lésions granulomateuses typiques, c'est le granulome épithélio-giganto-cellulaire sans nécrose caséuse (fig7). Il a une forme sphérique avec une nette délimitation, ne contient qu'exceptionnellement de la nécrose, et constamment de nature fibrinoïde. Le follicule central est constitué de l'association de macrophages activés (cellules épithélioïdes) et de cellules géantes. Il est partiellement séparé de la zone périphérique par une couronne de fibroblastes. [9;41]

La zone périphérique est composée d'un tissu conjonctif lâche, riche en fibres de collagène, et infiltré par des monocytes, des macrophages, des lymphocytes T CD8+ organisés en couronne et des lymphocytes B regroupés en amas. Une fibrose lamellaire qui apparaît progressivement autour des granulomes, et lorsqu'elle persiste, elle réalise des nodules parenchymateux denses.

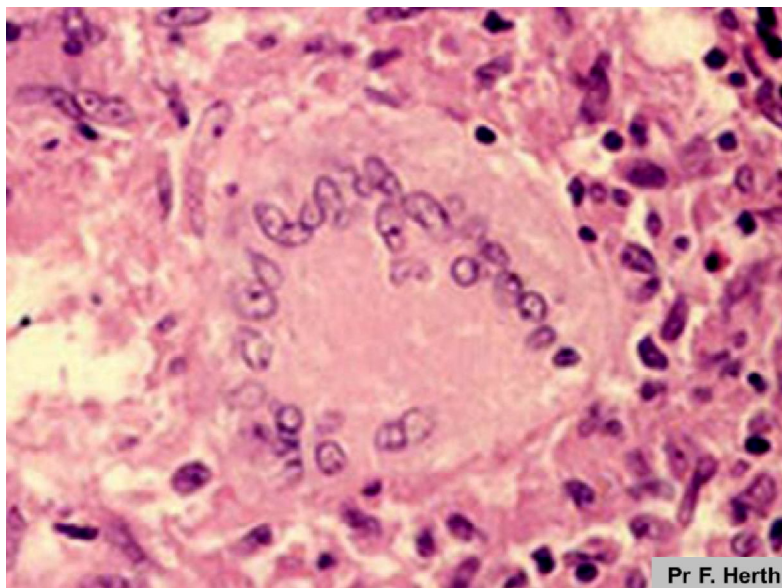
Il n'est pas observé au contact des granulomes sarcoïdiens d'agents infectieux ou de corps étrangers. Les nodules parenchymateux constitués de l'amas de granulomes peuvent avoir une évolution cavitaire, lieu d'une possible greffe aspergillaire. Dans le poumon, le granulome sarcoïdien a une répartition lymphatique le long des axes bronchovasculaires, de la plèvre et des cloisons septales, et par extension il peut entraîner une atteinte des parois vasculaires veineuses et artérielles, et une sténose endoluminale. [42 ;43]



**Figure 5** granulome épithélio giganto cellulaire sans nécrose caséuse [42]

## **2. Cellules épithélioïdes**

Les cellules épithélioïdes sont de grande taille. En microscopie optique, elles sont à contours flous, et ont un noyau ovalaire encoché à chromatine peu dense. En microscopie électronique les émettent des expansions cytoplasmiques nombreuses interdigitées avec celles des cellules voisines favorisant leur regroupement et leur immobilisation (fig8). Elles possèdent des organites intracellulaires typiques de cellules sécrétrices.[42 ;43]



**Figure 6 image microscopique d'une cellule géante [43]**



*Manifestations  
Clinico-Biologiques*

## **V MANIFESTATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES**

### **V.1 Manifestation biologiques et immunologiques**

Les paramètres biologiques ne sont pas spécifiques de la sarcoïdose 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 d'activité de la maladie [40].

#### **V 1.1 Données biologiques**

##### **a. Numération formule sanguine et vitesse de sédimentation**

Leurs anomalies sont peu fréquentes et non spécifiques [134;40], la 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 [154].

Un pourcentage élevé de polynucléaires éosinophiles existe dans 25 % des cas et une augmentation des monocytes a été signalée. [154]

Exceptionnellement une anémie ou une thrombocytopénie de mécanisme auto-immun ou secondaire à un hypersplénisme sont retrouvées.

La vitesse de sédimentation est en règle normale mais peut être élevée dans les formes aiguës et récentes comme le syndrome de Löfgren.

### **b. Bilan phosphocalcique**

La sarcoïdose est responsable de perturbations du métabolisme calcique. Il s'agit principalement d'une hypercalciurie rencontrée dans 15 à 60 % des cas [154]. Pour certains auteurs, l'hypercalciurie serait un marqueur de l'activité de la maladie [154].

L'hypercalcémie vraie est plus rare, rencontrée dans 7 à 24 % des cas, 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 Meyrier) [44].

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

Est une dipeptidylcarboxypeptidase activant l'angiotensine I en angiotensine II, sécrétée par les cellules épithéloïdes du granulome inflammatoire, donc le taux 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 [134;31;40].

#### **➤ Sensibilité :**

Elle varie selon les séries entre 60 à 95 % des cas. Elle est plus élevée chez les sarcoïdiens fumeurs, dans les stades radiologiques II, dans la sarcoïdose avec localisation diffuse extra-thoracique notamment ganglionnaires périphériques, au cours des formes aiguës récentes [134;40].

➤ **Spécificité :**

Des nombreuses affectations pulmonaires et extra-pulmonaires s'accompagnent d'une élévation l'ECA, ce qui réduit son intérêt diagnostic. En fait, cette « non spécificité » n'est que relative puisque certaines de ces affections ne posent aucun problème de diagnostic différentiel.

➤ **Son intérêt :**

L'intérêt essentiel du dosage répétitif de l'ECA, qui est un examen simple, non invasif, réside dans la surveillance de l'évolution et le suivi de la maladie.

La valeur de l'ECA suit assez bien l'évolution de la sarcoïdose. Elle revient à des valeurs normales lors des guérisons spontanées, baisse avec retard pour se normaliser chez les sujets traités par les corticoïdes et augmente à nouveau à l'arrêt des corticoïdes lors des récives de la maladie bien avant son expression clinique, radiologique ou fonctionnelle [134]. La persistance de taux élevés de l'ECA traduit la prolongation du processus granulomateux.

**V 1.2 Critères immunologiques :**

**a. Intradermo-réaction à la tuberculine (IDR) :**

Une anergie tuberculinique est retrouvée dans 75 % des cas. Elle peut avoir une valeur d'orientation diagnostique intéressante lorsque la notion d'une intradermoréaction antérieurement positive est retrouvée [174;134].

La négativité des tests tuberculiniques au cours de la sarcoïdose semble corrélée à l'activité de la maladie et souvent associée à une lymphopénie.



### **b. Dosages immunologiques**

Il existe fréquemment une hypergammaglobulinémie, consécutive à une activation exagérée des lymphocytes B au niveau du poumon chez les sujets sarcoïdiens. Cette élévation est de nature polyclonale, touchant l'ensemble des immunoglobulines, mais plus particulièrement les IgG. L'élévation des IgM est plus fréquemment observée au cours de l'érythème noueux [134;40].

La présence de complexes immuns circulants est notée dans un à deux tiers des cas, en particuliers au cours de l'érythème noueux et des arthrites, mais ne s'accompagne pas de lésions vasculaires ou rénales, ni de stigmates biologiques d'activation du complément. L'emballement lymphocytaire B se traduit aussi par l'existence d'anticorps contre *Mycoplasma Pneumoniae* et certains virus comme l'Epstein-Barr, la Rubéole et l'Herpes-Simplex.

### **c. Autres anomalies sériques et urinaires**

-L'activité des macrophages alvéolaires et des monocytes de l'organisme peut être évaluée indirectement à l'aide de la mesure des taux sériques de néoptérine, marqueur de l'activité des lymphocytes T à l'aide de la mesure des taux sériques du récepteur de l'interleukine 2 à la surface cellulaire des lymphocytes T alvéolaires [134;40].

-Un rapport élevé de néoptérine / créatinine urinaire marqueur reflétant l'activation des lymphocytes T et des macrophages, a été mis en évidence dans les urines de 80 % des sujets atteints de sarcoïdose. Il reflète l'activité et suit le cours évolutif de la maladie. Il n'est cependant pas spécifique de la sarcoïdose, pouvant s'observer au cours des maladies pulmonaires diffuses s'accompagnant d'une alvéolite lymphocytaire. [134;40].

-La  $\beta 2$  micro-globuline est une protéine de bas poids moléculaire associée au complexe d'histocompatibilité HLA classe I, qui reflète l'activité cellulaire immunocompétente et représente un marqueur d'activation lymphocytaire [174].

## **V.2 Signes généraux**

L'état général est souvent altéré à des degrés divers [52].

Une asthénie profonde est le signe le plus fréquent.

La fièvre est fréquente, isolée ou associée à une altération de l'état général. Elle doit faire écarter une pathologie infectieuse et notamment la tuberculose tuberculeuse.

Il est possible de constater une fièvre au long cours, des sueurs nocturnes et un amaigrissement [53]. Cependant ceci accompagne les formes polyviscérales et évolutives de la maladie, le syndrome de Löfgren (annexe 1), le syndrome d'Heerfordt (annexe 2), les localisations hépatiques et les adénopathies rétro-péritonéales.

## **V.3 Les Manifestations Pulmonaires :**

L'atteinte pulmonaire au cours de la sarcoïdose survient dans 90% des cas [54]

### **V.3.1 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 [55, 65]. L'examen clinique est normal chez la quasi-totalité des patients et dans de rare cas on trouve des râles à l'auscultation pulmonaire.

### **V.3.2 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 [57].

Classification radiologique : il y a plus de 40 ans Scadding élaborait une classification radiographique de la sarcoïdose qui a été par la suite adoptée sous la forme de 5 stades [57, 58].

**Stade 0** correspond à une radiographie thoracique normale. (figure9).



**Figure 7 radiographie thoracique normale (sarcoïdose stade 0)[173]**

**Stade I** Adénopathies intrathoraciques isolées sans atteinte de parenchyme (figure10).



**Figure 8 ADP hilaires bilatérales dans le cadre d’une sarcoïdose stade I [173]**

**StadeII** correspond à des adénopathies intra-thoraciques associées à une infiltration pulmonaire. (fig11)



**Figure 9 : adénopathies hilaires bilatérales et atteinte parenchymateuse (sarcoïdose stade II)[173]**

**Stade III** correspond à une infiltration pulmonaire sans adénopathies intrathoraciques (figure12).



**Figure 10** atteinte parenchymateuse au cours d'une sarcoïdose (stade III)[173]

**Stade IV** correspond à une fibrose pulmonaire patente (figure13).



**Figure 11** fibrose pulmonaire (sarcoïdose stade IV)[173]

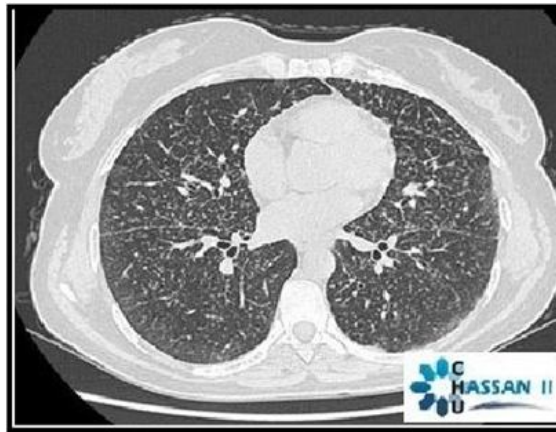
Dans la large étude multicentrique prospective américaine ACCESS, la fréquence de chacun de ces stades au diagnostic est la suivante : Stade 0 : 8,3%, Stade I : 39,7%, Stade II : 36,7%, Stade III : 9,8%, Stade IV : 5,4% [55, 59].

#### **V.3.4 Tomodensitométrie (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 [57, 58, 59] (fig14)

- 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 hypertension pulmonaire (HTAP) et d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO).



**Figure 12 micronodules parenchymateux au cours d'une sarcoïdose pulmonaire [173]**

### **V.3.5 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.(figure12)

Les biopsies bronchiques montrent des granulomes dans environ 60% des cas et jusqu'à 80% s'il existe un épaissement 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 [57, 60]. (fig15)

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 a 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 [55, 61].

Cependant, d'autres granulomatoses pulmonaires comme la beryllose pulmonaire chronique peuvent donner cette anomalie [57].



**Figure 13 Aspect fibroscopique bronchique d'une sarcoïdose [173]  
(Flèche rouge=nodule sarcoïdosique)**



### **V.3.6 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)[62], cette dernière reflétant fidèlement la diminution de la capacité de diffusion transmembranaire et l'anomalie de l'hématose à l'exercice. [62, 63] 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. [62, 64,65, 66].

### **V.3.7 Autres examens :**

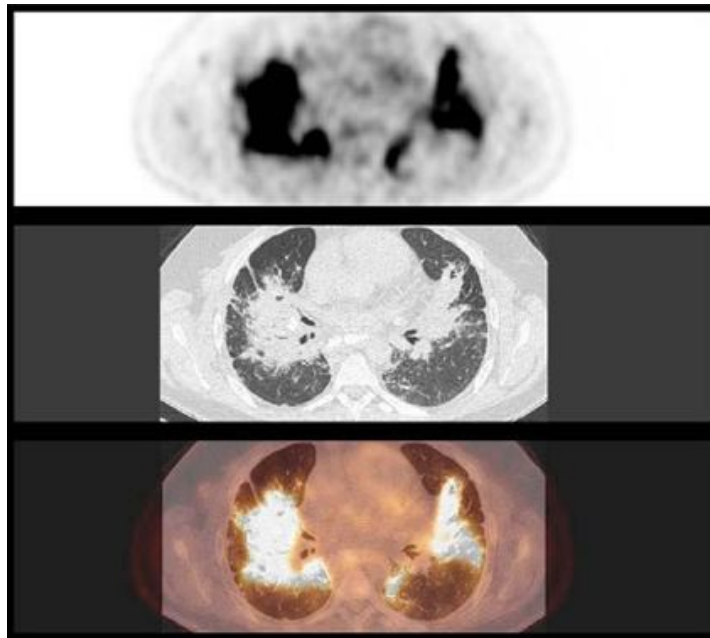
**Tomographie par émission des positrons au 18 fluoro-déoxyglucose (18 FDG TEP) ou TEP scan :**

Principe : C'est une scintigraphie faite après l'injection intraveineuse d'un produit radioactif (traceur) : le 18F-fluoro-désoxy-glucose (18F-FDG). L'activité injectée est fonction du poids du patient. La caméra TEP détecte les rayonnements qui proviennent des organes du patient et est équipée d'un système informatique capable de donner des images précises, en 3 dimensions.

Bien que le 18 FDG TEP semble prometteuse au cours de la sarcoïdose, 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>Gallium.

Le 18FDG TEP pourrait être corrélée à l'activité de la maladie et à la réponse au traitement [57, 66, 67]. A cet égard, elle pourrait être un élément important pour décider d'instaurer un traitement en cas de fibrose pulmonaire.(fig 47)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) thoracique pourrait représenter un moyen non irradiant pour évaluer l'activité de l'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose [57].



**Figure 14 Tomographie par émission de positons au 18-FDG montrant une intense fixation de masses granulomateuses hilaires bilatérales [55].**

### **V.3.8 Scintigraphie au gallium 67 (67Ga) :**

Le 67 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 [55, 59]. 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 intra-thoraciques ou une infiltration pulmonaire radiographique sont très spécifique de la sarcoïdose [57,59].

La scintigraphie au 67Ga 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.

## **V.4 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 [68], d'évolution le plus souvent chroniques, et en Lésions non spécifiques [68,69], notamment l'érythème noueux d'évolution aiguë.

### **V.4.1 Les manifestations spécifiques**

Les lésions spécifiques se développent dans 9% à 15% chez les patients atteints de sarcoïdose [68, 69], ces lésions ont des manifestations fortement variables, et peuvent mimer beaucoup de maladies cutanées [68].

#### **V.4.1.1 Les lésions maculo-papuleuses :**

##### **➤ Sarcoïdes à petits nodules**

Petites élevures hémisphériques, indolores, rose jaunâtre au début puis rouge brunâtre ou violacée, de taille inégale de 2 à 5 mm, et de 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. (fig 16)

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 » [70,71]. Ces lésions siègent souvent de façon symétrique sur le visage (paupières, sillon naso-génien ou nuque) (fig17), les épaules, les faces d'extension des membres et plus rarement sur le tronc [68]. 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. (fig18)

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 [72, 73, 74].



**Figure 15 sarcoïdose à petits nodules du dos de pied [173]**



**Figure 16** sarcoïdose à petits nodules du visage [173]



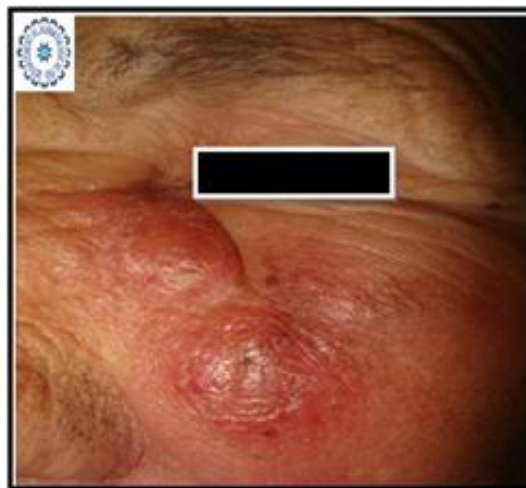
**Figure 17** sarcoïdes à petits nodules photo distribués [173]

➤ **sarcoïdes à gros nodules**

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 confluent en lésions irrégulières circonscrites à centre déprimé. La vitropression met en évidence l'infiltrat lupoïde jaunâtre.[68]

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 (fig19).

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



**Figure 18 sarcoïdose à gros nodules de visage [173]**

#### **V.4.1.2 Les lésions sur cicatrices :**

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 lupoïdes.

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. [70, 76](fig20)

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 [70, 75, 71, 76, 77]. Une nouvelle infiltration des cicatrices chez les patients avec la maladie en rémission indique une réactivation de la maladie [70,77].

Dans la phase évolutive de la maladie, la sarcoïdose sur cicatrice peut suivre un érythème noueux, tandis que dans la phase chronique on la voit associée à l'atteinte pulmonaire et médiastinale de longue durée, l'uvéïte, la lymphadénopathie périphérique, des kystes osseux ou parotidomégalie [70,75]. Dans l'étude réalisée par Veien et al [70,79], 22 sur 26 patients (85 %) avec la BBS sur cicatrice avaient la maladie chronique et active deux ans après le diagnostic.





**Figure 19 sarcoïdose sur une ancienne cicatrice de coude [72]**

#### **V.4.1.3 Les plaques :**

Elles forment 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 serpigineuse. Elle mesure plusieurs cm de diamètre et correspond à la confluence de papules sarcoïdosiques [70,71].

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 [70,80].

La vitropression met en évidence des points jaunâtres lupoïdes [70, 71]. Elles siègent habituellement au niveau du visage, des oreilles, le dos des mains et des doigts, la face d'extension des membres [70, 68, 71, ,82].

Dans quelques cas rapportés les plaques peuvent se localiser au niveau des zones photo-exposées [70,75, 71, 81,83, 84].

Les plaques sont généralement associées aux formes chroniques de la BBS comme la fibrose pulmonaire, les adénopathies périphériques, la splénomégalie et l'uvéite chronique [70, 79, 75, 77,81, 83] (fig 21). Contrairement au lupus pernio les plaques ne sont pas associées aux kystes osseux et à l'atteinte des voies aériennes supérieures.

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



**Figure 20** sarcoïdose en plaques au niveau du cou [173]

#### **V.4.1.4 Lupus pernio :**

Le lupus pernio a été décrit pour la première fois par Besnier à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle et est la lésion cutanée la plus caractéristique de la sarcoïdose cutanée [70,75].

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 [68, 85, 86].

Ces lésions peuvent s'étendre au niveau des voies aériennes supérieures et entraîner l'ulcération et l'obstruction nasale [70,86], voire même une perforation de la cloison nasale [70,68, 85, 86,89, 90].(fig22)

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 [80, 85, 90, 91, 92].

Le lupus pernio est typiquement associé à la fibrose pulmonaire, l'uvéite chronique et les kystes osseux [68,93, 94].

Le diagnostic différentiel se fait avec le lupus érythémateux, le lupus tuberculeux, le rhinophyma, la granulomatose de Wegener et la syphilis tertiaire [70, 95].



**Figure 21 lupus pernio [68]**

#### **V.4.1.5 Les nodules dermo-hypodermiques ou sarcoïdes de Darier-Roussy :**

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.

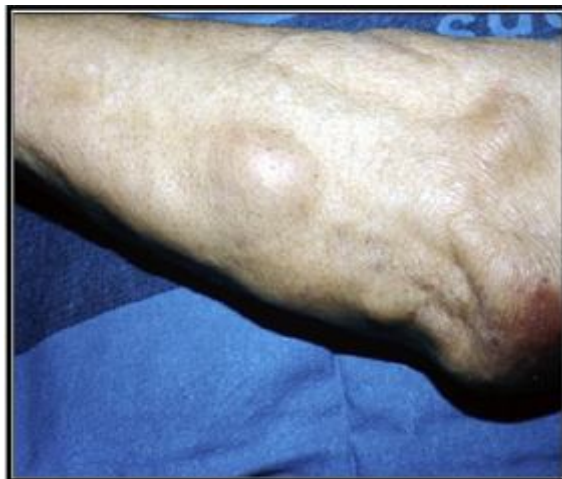
Ils se localisent le plus souvent au niveau de tronc et des extrémités.

Les nodules sous cutanées apparaissent fréquemment au début de la maladie en association avec d'autres localisations de la sarcoïdose y compris l'érythème noueux [70, 75, 96, 97, 98], parfois comme la seule manifestation initiale de la maladie [70, 98] ou tardivement au cours de la sarcoïdose [70, 99]. (fig23)

Les nodules sous cutanés sont le plus souvent associés au stade I sur la radiographie thoracique 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 [97, 100].

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, les métastases cutanées, les lipomes ou les nodules rhumatoïdes [91,101, 102].



**Figure 22 nodules sous cutanés de Darrier Roussy  
de la face postérieure de l'avant Bras.[70]**

#### **V.4.2 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 [70].

Plusieurs formes cliniques atypiques ont été décrites :

##### **➤ forme érythrodermique**

Réalisant l'aspect d'une érythrodermie sèche et exfoliante, prurigineuse, évoquant une hémato-dermie surtout lorsqu'il existe des zones infiltrées ou des adénopathies [70].(fig 24)



**Figure 23 érythrodermie dans le cadre d'une sarcoïdose cutanée [68]**

➤ **Forme angiolupoïde de Brocq-Pautrier :**

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 lupoïde à la vitropression. Ils siègent le plus souvent au niveau de l'arête de nez, au niveau centro-facial, des oreilles ou au niveau de cuir chevelu. L'évolution est lente sans tendance à la régression spontanée [70, 79].(fig25)

Le diagnostic différentiel se pose avec la rosacée et le carcinome basocellulaire (CBC) [70, 103].



**Figure 24 forme angiolupoïde de Brock Pautrier  
de la sarcoïdose cutanée [68]**

### ➤ **Sarcoïdose ichtyosiforme**

Dans de rare cas, la sarcoïdose cutanée peut mimer une ichtyose acquise.(fig 26)

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 1cm et siégeant surtout au niveau des membres inférieures [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].



**Figure 25 sarcoïdose mimant une ichtyose [68]**



➤ **Sarcoïdose psoriasiforme :**

Cette forme a été retrouvée dans 0,9% des cas [70, 141]. Elle est caractérisée par des plaques érythémato-squameuses qui ne peuvent être cliniquement indiscernables du psoriasis [70, 142].

➤ **Sarcoïdose micropapuleuse lichénoïde :**

Elle a été retrouvée dans 1 à 2% des cas de sarcoïdose cutanée [70, 104]. Elle est généralement faite de nombreuses petites élevures hémisphériques, rose jaunâtre, lisses, brillantes, disséminées sur le tronc, le visage et les membres avec absence des stries de Wickham [70]. Ces papules sont parfois groupées, légèrement acuminées simulant des tuberculides ou des syphilides folliculaires. (fig27)

Cette forme a été décrite le plus souvent chez l'enfant [70, 105, 106].

Le diagnostic différentiel se fait avec le lichen plan, lichen nitidus, la mucinose papuleuse, le lupus érythémateux et les éruptions médicamenteuses lichénoïdes [70, 107, 108].



**Figure 26 sarcoïdose micropapuleuse lichénoïde [68]**

➤ **Pseudonécrobiose lipoïdique (fig25) :**

Caractérisée par des plaques roses violacées avec un centre déprimé siégeant surtout au niveau des tibias [70, 109]. (fig 28)



**Figure 27** Sarcoïdose cutanée mimant une nécrobiose lipoïdique [68]

➤ **Sarcoïdose verruqueuse :**

C'est une manifestation rare de la sarcoïdose, décrite pour la première fois en 1950 par Irgang [151]. Caractérisée par des plaques éxophytiques hyperkératosiques ou des papules papillomateuses de couleur normale qui se localisent le plus souvent au niveau des extrémités inférieures, les lésions peuvent ressembler aux verrues, au prurigo nodulaire ou au lichen plan hypertrophique [70, 152].

La sarcoïdose verruqueuse semble être fréquente chez les afro-américain [70,153].

➤ **Sarcoïdose ulcérate :**

Les patients atteints de la sarcoïdose peuvent développer des lésions ulcéraives [70].

Plus de 50% des patients atteints de sarcoïdose ulcéraive rapportés dans la littérature étaient des noirs [70, 111] et l'incidence de la BBS ulcéraive chez les japonais semble être la même que chez les noirs [70, 112].

Rarement ces ulcérations sont la manifestation initiale de la sarcoïdose cutanée et elles se développent généralement sur des lésions papulo-nodulaires, bien que certaines apparaissent de novo [70, 111].

Les ulcérations peuvent aussi se développer sur des lésions atrophiques [70, 110].

Les lésions de la sarcoïdose ulcéraive se localisent au niveau de la partie inférieure des jambes et ont tendance à guérir avec la lésion cicatricielle [70, 111]. Il a été proposé que le principal mécanisme pathogénique de la sarcoïdose ulcéraive soit le traumatisme par pression sur les lésions atrophiques [70, 110]. (fig29)

La maladie de BBS ulcéraive peut imiter d'autres maladies ulcéraives comme les ulcérations de stase veineuses. Donc, on devrait considérer le diagnostic de la sarcoïdose dans n'importe quel ulcère avec l'inflammation granulomateuse [70, 111].



**Figure 28** sarcoïdose ulcération des deux membres inférieurs [91]

#### ➤ **Lésions de morphee**

Le développement des plaques cliniquement indurées et atrophiques indiscernables de la morphee a été aussi décrite dans la maladie de BBS. Les lésions se localisent principalement sur les cuisses de femme noire [70, 113]. Dans quelques cas ces lésions peuvent avoir une distribution linéaire ressemblant à la morphee linéaire [70,114] (fig30). En plus les granulomes épithélioïdes, la sclérose dermique ont été observée histologiquement [70,113, 115].



**Figure 29** sarcoïdose cutanée mimant une morphee au niveau de visage [160].

➤ **Sarcoïdose hypopigmentée (fig 31):**

Les macules hypopigmentées sarcoïdiques sont de temps en temps observées chez les noirs d'origine africaine [70].

Les lésions correspondent à des macules hypopigmentées bien limitées à l'emporte de pièce situées surtout au niveau des membres [70, 72, 116]

Ces lésions peuvent être centrées par des papules érythémateuses.

Le diagnostic différentiel se pose avec la lèpre hypopigmentation post-inflammatoire, l'hypomélanose idiopathique et le pityriasis lichénoïde chronique [70].

Même si l'hypopigmentation est considérée comme une lésion spécifique de la sarcoïdose cependant le granulome peut manquer à l'étude histologique des lésions [70, 117].



**Figure 30** forme hypo-pigmentée de la sarcoïdose [9]

### **V.4.3 Manifestations cutanées non spécifiques :**

#### **V.4.3.1 Erythème noueux :**

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 membres inférieures plus particulièrement au niveau des crêtes pré- tibiales bien qu'ils peuvent se localiser également au niveau des chevilles(fig32), les parties inférieurs 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. [70]



**Figure 31 érythème noueux des 2 jambes [173]**

#### **V.4.3.2 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 [70, 118] et a été récemment observé dans 3 de 93 patients avec la maladie de BBS [70, 119]. Quelques auteurs ont suggéré que l'hippocratisme digital est un signe de mauvais pronostic [70, 120].

##### **➤ Syndrome de Sweet :**

Au moins 13 patients avec le syndrome du Sweet associé à la maladie de BBS ont été rapportés [70, 121, 122]. 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 [70, 122]. Certains auteurs disent que le syndrome de sweet dans le cadre de la sarcoïdose est un signe de bon pronostic [70,122].

➤ **Pyoderma gangrenosum :**

Les deux premiers cas étaient rapportés en 1984 par Powell et d'autres [70].

Quatre cas supplémentaires depuis ont été décrits [70,124]. Bien que l'association puisse être fortuite [70, 124].(fig33)



**Figure 32 image d'une Pyoderma gangrenosum[70]**

➤ **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 [70, 124, 125].(fig34)



**Figure 33 image d'une calcinose au niveau des mains[70]**



➤ **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 [70].(fig35)



**Figure 34 Érythème polymorphe[]**

➤ **Prurigo :**

Le prurigo a été décrit dans le cadre de la maladie de BBS: dans quelques vieux papiers [70, 126]. 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 la cadre de la sarcoïdose.(fig36)



**Figure 35 image du prurigo[70]**

#### **V.4.3.3 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.

#### **V.4.3.4 Dermoscopie :**

La dermoscopie est un examen non invasif permettant la visualisation des structures pigmentées et vasculaires non visibles à l'œil nu [127, 128]. 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 [127, 128]. [fig37)

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 [127].



**Figure 36** image dermoscopique des papules sarcoidosiques montrant des structures globulaires orange translucides (flèches blanches), des zones blanchâtres (flèche noire) et des vaisseaux linéaires de diamètre variable (flèche rouge) [127]

#### **V.3.4. 5 Histologie cutanée:**

##### **a- caractéristiques du granulome sarcoïdien :**

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 et clair [130].

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 [130]. (fig38)

La bonne délimitation périphérique des nodules peut être accentuée par la présence d'une fibrose [130].

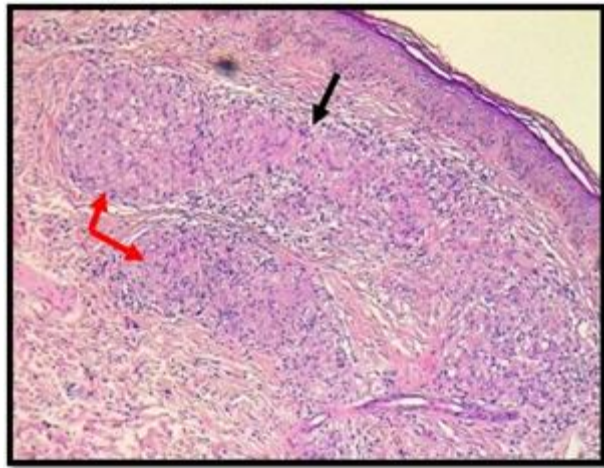
Le centre des nodules peut comporter des petits foyers de nécrose fibrineuse et la périphérie peut être soulignée par une fine couronne de lymphocytes [130].

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 [130].

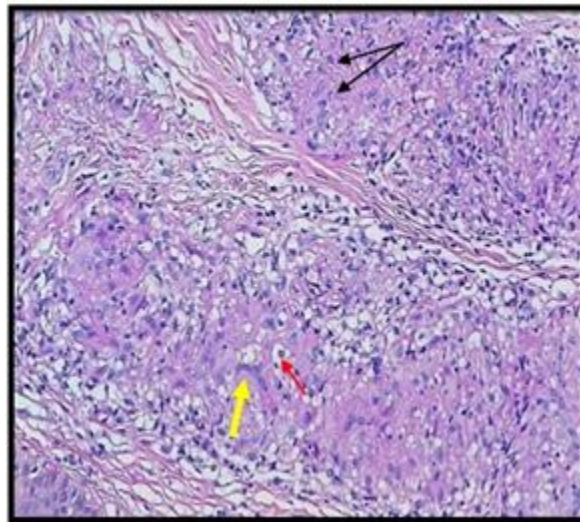
L'épiderme est intact, simplement refoulé et parfois aminci par l'infiltrat nodulaire dermique sous-jacent.

Les cellules géantes plurinucléées sont peu nombreuses dans les cas typiques. (fig39)

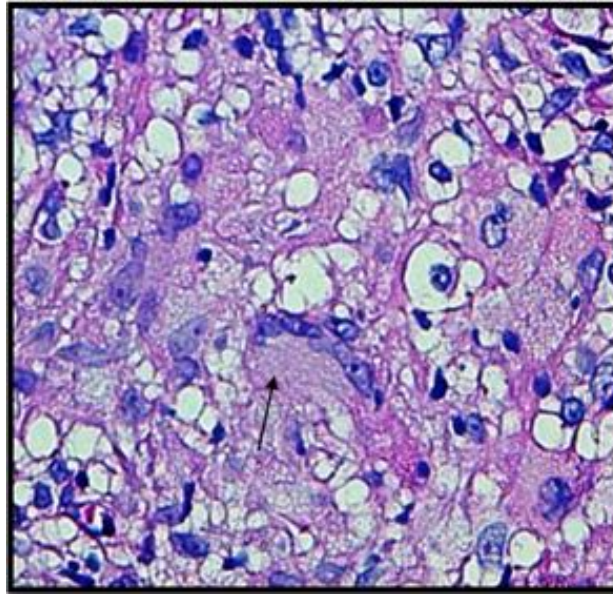
Deux types d'inclusion peuvent se voir dans leur cytoplasme portant les noms de corps astéroïdes (structures éosinophiles en étoiles) (fig41) et de corps de Schaumann (corps basophiles feuilletés ou en tourbillons). Ils ne sont en aucune manière, Spécifiques de la sarcoïdose et peuvent se voir dans d'autres maladies granulomateuses [130].



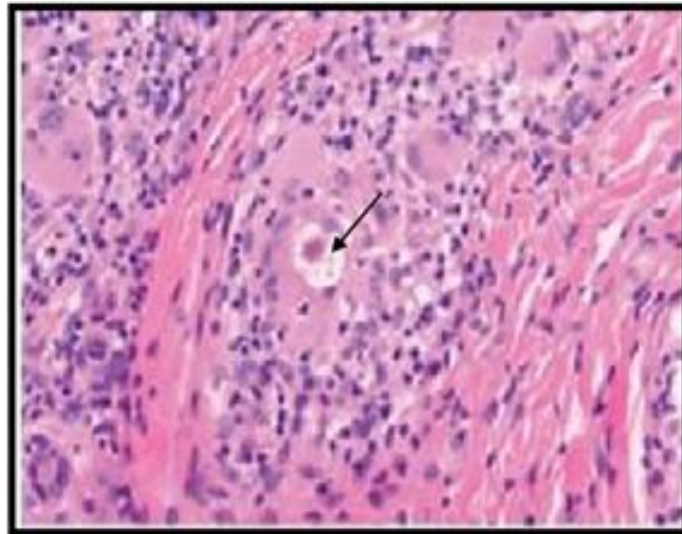
**Figure 37** aspect histologique d'une sarcoïdose cutanée (HESx10) [flèche noire] :  
couronne lymphocytaire autour du granulome, flèches rouges :  
granulomes épithéloïdes et giganto-cellulaires] [130]



**Figure 38** aspect histologique d'une sarcoïdose cutanée (HESX 20)  
[flèches noires : cellules épithéloïdes ; flèche rouge : histiocyte ;  
flèche jaune : cellule géante] [130]



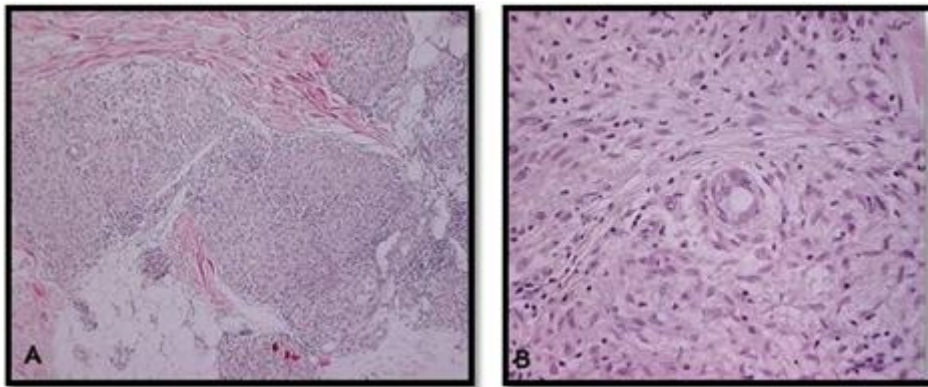
**Figure 39** cellule géante type langhans (flèche noire)  
dans le granulome sarcoïdosique (HESx40) [130]



**Figure 41** image histologique montrant le corps astéroïde  
au cours de la sarcoïdose [130]



Récemment trois observations ont été décrites avec des granulomes localisés autour des glandes sudoripares et dites syringotropiques , cette localisation peut expliquer par l'hypohidrose et la sècheresse cutanées observées chez les 3 patientes.(fig42)



**Figure 42** granulomes sarcoïdosiques entourant les glandes sudorales (A= HESx40, B= HES x 400) [130]

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 [25].

Ball et al dans leur série 89% des patients avaient histologiquement des granulomes épithélio-giganto-cellulaires [25].

Dans l'étude réalisée au sud de taiwan entre 2002 et 2010 le granulome sarcoïdosique a été rapporté dans 95% des cas [30].

W.-S. Chong et al ont rapporté dans leur série que tous les patients avaient histologiquement un granulome sarcoïdien[30].

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

Une maladie comme la sarcoïdose, prête à confusion, essentiellement à son début, avec plusieurs pathologies entre autres :

#### **➤ Maladies infectieuses :**

La tuberculose, la leishmaniose, la lèpre, les mycobactéries atypiques, les mycoses profondes, et la syphilis sont évoqués devant tout granulome épithéloïde à fortiori s'il n'est pas typique de la sarcoïdose [130].

Les colorations histochimiques qu'il faut considérer comme un examen microbiologique direct sont systématiquement effectuées. 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 [130].

#### **➤ Tuberculose :**

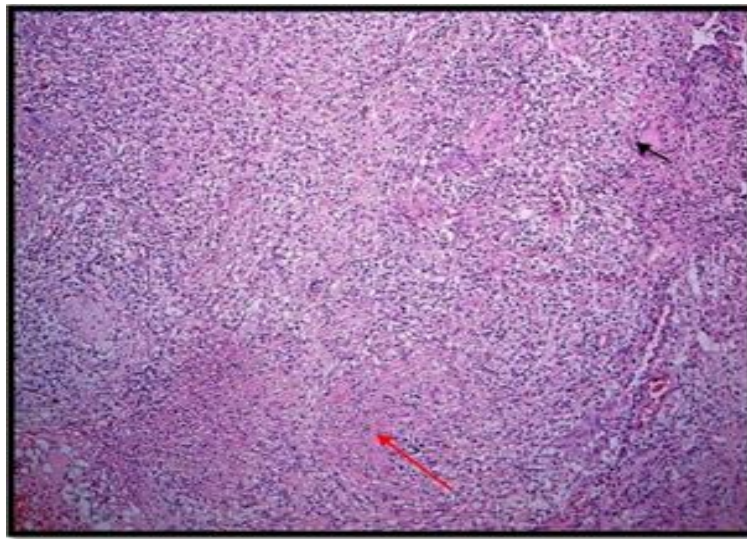
Il réalise typiquement le granulome tuberculoïde, fondamental pour le diagnostic d'une tuberculose cutanée. L'aspect de ce granulome est variable selon l'interaction entre l'intensité de l'infection et les réponses immunitaires. (fig42)

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 [132, 133].



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 [132].

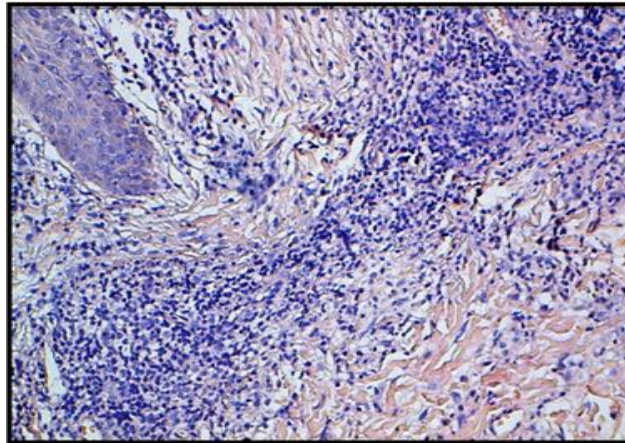


**Figure 40** Granulome tuberculoïde avec cellules géantes et épithélioïdes et couronne lymphocytaire [flèche rouge : ébauche de nécrose caséuse, flèche noire : cellule géante] [132]

➤ **Leishmaniose :**

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.

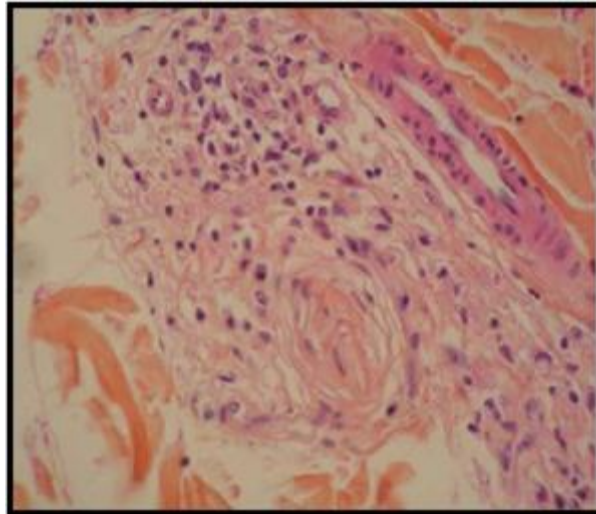
Dans les formes débutantes ou subaiguës, les lésions sont plus superficielles et des lésions épidermiques sont souvent présentes. Le granulome est plus polymorphe. (fig43) La composante macrophagique y est mêlée à des polynucléaires, des plasmocytes et des lymphocytes [132].



**Figure 41 infiltrat riche en plasmocytes au cours d'une leishmaniose cutanée [130]**

➤ **Lèpre :**

La lèpre tuberculoïde polaire est caractérisée par un granulome tuberculoïde composée de 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 (fig44). 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 [133].



**Figure 42** infiltrat inflammatoire péri-nerveux au cours d'une lèpre [133].

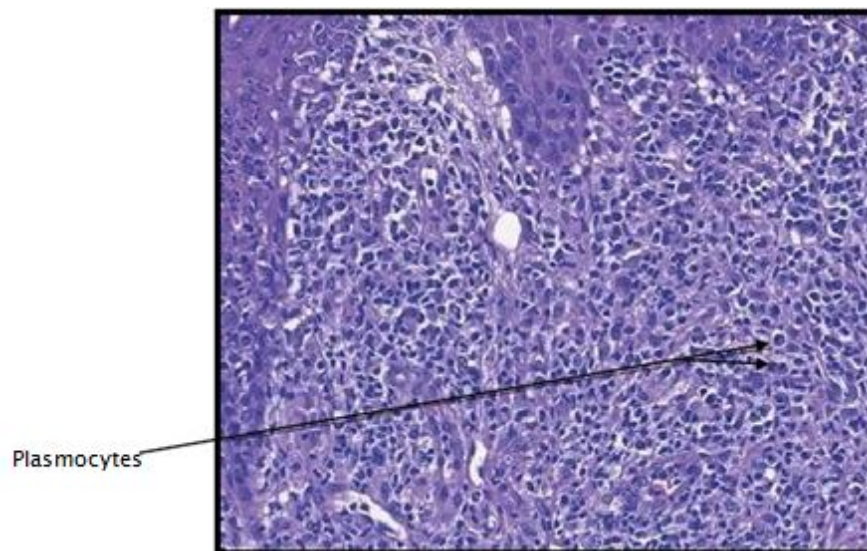
➤ **Mycobactéries atypiques et mycoses profondes:**

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 et de fibrose.

L'infiltrat est polymorphe comportant des cellules épithéloïdes, des macrophages, des cellules pluri-nucléées, 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 [130].

➤ **Syphilis :**

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 (fig45) et s'accompagnent d'une hyperplasie avec turgescence des cellules endothéliales [133]. (fig45)



**Figure 43 infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes au cours de la syphilis [133]**

➤ **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 [130].

**c- Autres dermites granulomateuses :**

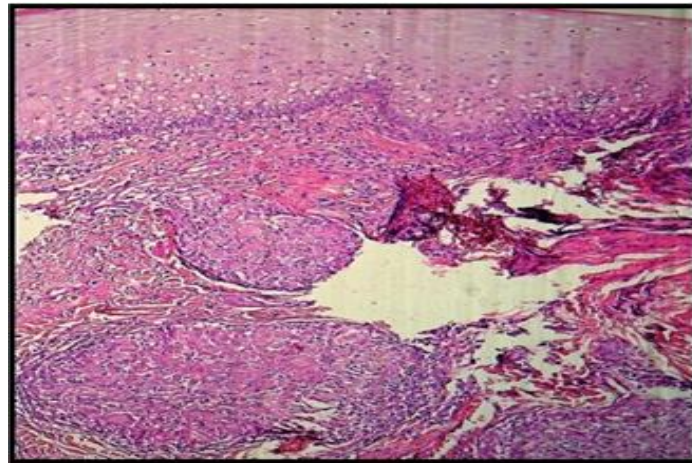
➤ **Rosacée :**

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 [130].

➤ **Maladie de crohn :**

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 [130]. ( fig 46)





**Figure 44 granulome épithéloïdes et giganto-cellulaires au cours d'une macrochéilite au cours d'une maladie du crohn [47]**

➤ **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 [130].

➤ **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 [130].

➤ **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 [130].

➤ **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 au moins dense, en bande et surtout épidermotropisme [130].

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 [130].

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 [130]

## **V.5 Manifestations cardiaques**

Les manifestations cardiaques peuvent être liées à un cœur pulmonaire chronique secondaire aux lésions respiratoires sévères ou primitives dues à la localisation de la maladie au niveau des feuillets cardiaques, myocarde, le plus souvent, plus rarement l'endocarde ou péricarde. Les lésions myocardiques histologiques sont présentes chez 20% à 30% des cas de sarcoïdose, les manifestations cardiaques primitives sont parfois difficiles à reconnaître cependant leur identification est très importante en raison de leur incidence thérapeutique et du risque de mort subite. Elles sont parmi les premières causes de mortalité dans la sarcoïdose [134;135;136].

En pratique, deux situations cliniques peuvent se présenter :

### **V.5.1 Manifestations cliniques évidentes**

La présence de manifestations cliniques majeures est rarement observée dans la sarcoïdose médiastino-pulmonaire.

Les signes cliniques de la sarcoïdose cardiaque sont variés, non spécifiques et dépendent de la localisation de l'infiltration granulomateuse.

#### **V.5.1.1 Atteinte Myocardique**

L'insuffisance cardiaque congestive qui se manifeste cliniquement dans un tiers des cas. Elle est d'installation progressive [137 ; 138] à prédominance droite (suite à une HTAP pré-capillaire secondaire à une fibrose pulmonaire) ou à prédominance gauche (suite à l'inflammation et la fibrose myocardique) [138]. Il s'agit le plus souvent d'une cardiomyopathie dilatée non obstructive. L'IRM est très sensible pour la détection d'une telle atteinte [142].



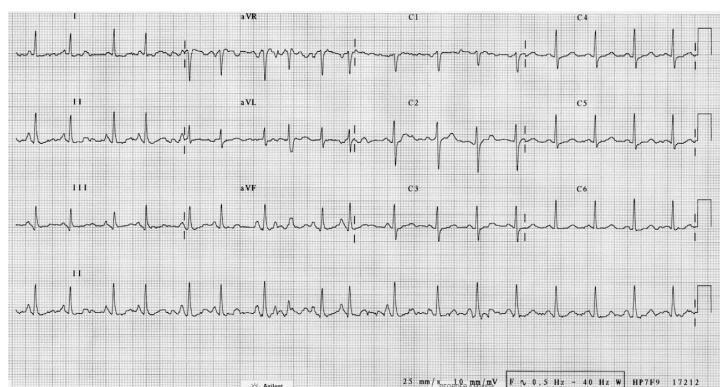
### **Trouble de rythme et de conduction :**

**Troubles de rythme :** Retrouvés dans 23 % des cas [138], essentiellement ventriculaire à type d'extra-systoles ventriculaires isolées ou en salve polymorphe avec des tachycardies ventriculaires typiquement réfractaires aux anti-arythmiques usuels, répondant, parfois de façon spectaculaire aux corticoïdes.[fig 47)

**Troubles de conduction :** ce sont les plus fréquents selon CHAPLON [137]. Ils doivent-être recherchés systématiquement, ils sont à type de bloc auriculo-ventriculaires (BAV) de degré variable ou de Bloc de branche.

Des lipothymies, des palpitations, des syncopes ne sont pas rares, d'après CHAPELON [137], révélant le plus souvent un trouble de rythme ou de conduction.

La mort subite est le risque évolutif principal de toute atteinte cardiaque sarcoïdienne, révélatrice dans 40 % des cas de sarcoïdose cardiaque. Elle est plus fréquente chez les Japonais.



**Figure 47** tracé de ECG montrant des troubles de rythme au cours de la sarcoïdose [137]

#### **V.5.1.2 Atteinte Péricardique :**

Souvent asymptomatique, même si des cas de tamponnade ont été décrites, ainsi que des péricardites aiguës et chroniques, et des péricardites chroniques constrictives [134 ; 141].

#### **V.5.1.3 Atteinte endocardique**

L'atteinte endocardique est exceptionnelle, elle intéresse les quatres valves [134;141].

#### **V.5.2 Formes latentes ou frustes**

Elles posent le problème de dépistage de sarcoïdose du myocarde, deux types de symptômes peuvent suggérer une telle éventualité :

L'existence de douleurs thoraciques, de type coronarien ou atypiques, présence d'anomalies à l'électrocardiogramme à type de troubles de conduction mineurs, d'extrasystoles ou de trouble de la repolarisation sans cause évidente.

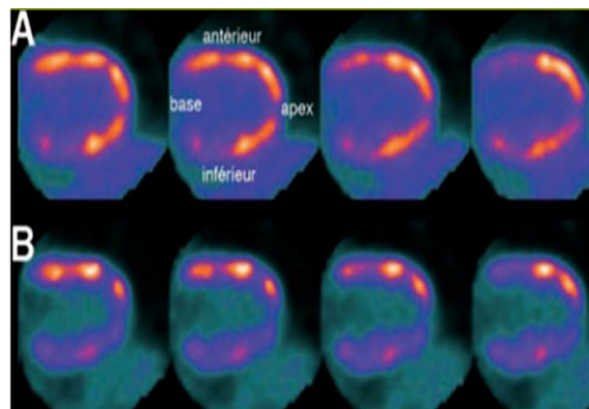
Toutes ces anomalies à l'électrocardiogramme (ECG) peuvent être confirmées par un holter sur 24 h, une étude électrophysiologique du faisceau de His, voire des programmes de stimulation ventriculaire, qui permettent au mieux d'ajuster la thérapeutique anti-arythmique Ou immunosuppressive [134 ; 141 ; 137].

**Echocardiographie :** Au niveau du septum inter ventriculaire, il est possible de visualiser un épaississement du septum, une dyskinésie, des échos brillants hétérogènes, elle permet également de rechercher une atteinte péricardique, un anévrisme ventriculaire, des thrombus ou une atteinte valvulaire [138].

Bien qu'elle peut mettre en évidence une atteinte myocardique asymptomatique dans 24% à 31%. CHAPELON et MESSAS [138] trouvent que cet examen n'est pas un bon test de dépistage de sarcoïdose cardiaque car les signes échocardiographiques sont présents à un stade évolué de l'atteinte cardiaque. [138]

**Scintigraphie au thallium 201** : L'examen le plus sensible dans les formes frustes ou latentes est la tomoscintigraphie au thallium par perfusion myocardique du thallium 201. Elle objective la présence des anomalies, prédominant dans la paroi antérieure et le septum interventriculaire, disparaissant totalement ou partiellement sur les prises de vue tardives témoignant d'un phénomène de redistribution, ou après dipyridamol, suggérant à l'origine des lésions cardiaques et le rôle d'une vasoconstriction des micro-vaisseaux coronariens dont le mécanisme demeure inconnu [139].(fig48)

L'imagerie par résonance magnétique permet elle aussi de contribuer au diagnostic précoce et à la surveillance après traitement [134 ; 140].



**Figure 45 PET cardiaque au F-18-Fluorodéoxyglucose  
à la recherche d'une sarcoïdose [140]**

## **V.6 Localisations rénales**

L'atteinte secondaire des reins par des granulomes sarcoïdiques est présente dans 7 à 27 % des sarcoïdoses à l'autopsie. Par contre l'atteinte primitive isolée des reins par des granulomes sarcoïdiques est rare. Les lésions rénales au cours de la sarcoïdose résultent de multiples mécanismes. Le plus souvent, elle se manifeste par une néphrocalcinose ou une lithiase rénale. Il peut également se traduire par une néphropathie tubulo-interstitielle ou des lésions de glomérulopathie de types variables [142].

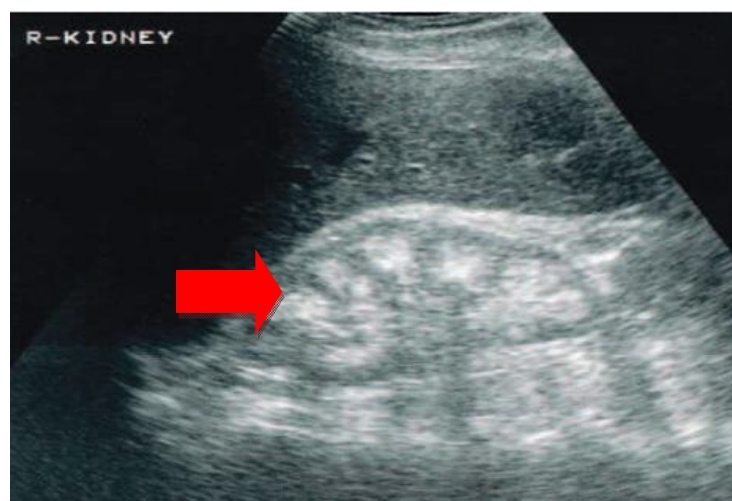
### **V.6.1 Manifestations rénales liées aux perturbations du métabolisme calcique**

Sont les plus fréquentes, cependant, la distinction entre une néphropathie granulomateuse et une néphropathie hypercalciurique est arbitraire puisque ces deux formes sont souvent associées [143]. La néphrocalcinose et la lithiase rénale sont les tableaux classiques.

L'hypercalcémie et l'hypercalcurie proviennent d'une absorption intestinale accrue du calcium par augmentation de synthèse de la 1-25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, celle-ci semble due à une synthèse extra-rénale de 1- $\alpha$ -hydroxylase transformant la 25-OH-D<sub>3</sub> en 1-25-OHD<sub>3</sub> (calcitriol) qui est un composant actif. Cette synthèse se ferait à partir des phagocytes mononucléés activés dans les sites de formation de granulome. Cependant, le calcitriol ne serait pas le seul facteur impliqué dans l'augmentation de la calcémie, car il n'y a pas de corrélation entre celle-ci et les taux sériques de calcitriol [143].

L'hyper-calciurie est favorisée par l'augmentation de la charge filtrée du calcium. Elle est à l'origine de la lithiase rénale dans 10 % des cas qui peut se manifester par une colique néphrétique, une hématurie macro ou microscopique. Elle peut aussi rester asymptomatique justifiant ainsi la réalisation annuelle d'une échographie rénale chez les patients atteints de sarcoïdoses.

L'hypercalcémie, favorisée souvent par une baisse de la filtration glomérulaire, est modérée, exceptionnellement aiguë. Ces perturbations sont responsables de dépôts calciques dans l'interstitium cortical et la médullaire rénale. Ils sont à l'origine d'une néphrocalcinose dans moins de 5 % des cas. Il n'est pas rare de trouver une néphrocalcinose sans hypercalcémie d'où l'intérêt d'un examen tomodensitométrique rénal [143]. (fig49)



**Figure 46 Echographie rénale droite : calcifications des pyramides rénales dans la sarcoïdose [143]**

### **V.6.2 Néphrites interstitielles granulomateuses**

Elles peuvent être révélatrices de la maladie. Elles se traduisent par une protéinurie modérée, une leucocyturie, avec ou sans hypotension artérielle et parfois une acidose tubulaire. Elles peuvent entraîner une insuffisance rénale progressive [144].

L'indication d'une ponction biopsie rénale est retenue devant tout signe d'appel néphrologique clinique (coliques néphrétiques ou hématuries) ou biologique (urée et créatinine) en l'absence de troubles calciques.

### **V.6.3 Glomérulopathies**

Les glomérulopathies sont une conséquence d'une perturbation du système immunitaire humoral et cellulaire observée lors de la sarcoïdose favorisant très probablement des dépôts de complexes immuns circulants dans les glomérules. Elles sont rares, non nécessairement associées à la présence de granulomes interstitiels.

Le signe d'appel est presque toujours constitué d'une protéinurie pouvant parfois s'inscrire dans le syndrome néphrotique (annexes 3). Une hématurie, une insuffisance rénale et une hypertension artérielle, ont parfois été observées. [144;143].

## **V.7 Manifestations ophtalmologiques :**

L'atteinte ophtalmologique dans la sarcoïdose doit toujours être recherchée par un examen ophtalmologique systématique, du fait de son intérêt diagnostique et pronostique sévère.

Les manifestations ophtalmologiques s'observent chez 25 à 75% des patient [146 ; 147].

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 antérieures constituent la manifestation oculaire la plus fréquente.

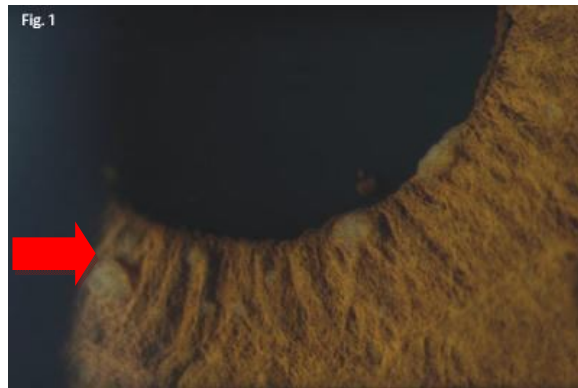
Toutes les structures oculaires peuvent être touchées.

### **V.7.1 Uvéites antérieures ou iridocyclites :**

Elles sont souvent bilatérales, on y distingue deux formes évolutives :

#### **➤ Iridocyclite subaiguë**

L'uvéite antérieure subaiguë bilatérale avec iridocyclite peut être le premier symptôme de la sarcoïdose. Elle est caractérisée par l'apparition brutale de troubles de la vision, de larmoiement, de rougeur oculaire et de congestion péri cornéenne. L'examen à la lampe à fente objective des troubles de l'humeur aqueuse, une irrégularité pupillaire et des précipités sur la face postérieure de la cornée. La constatation d'un granulome irien est rare mais très évocatrice du diagnostic de sarcoïdose. [146 ;147 ](fig50)



**Figure 47 image montrant un nodule irien [147]**

Cette iridocyclite subaiguë s'associe à d'autres manifestations précoces de la maladie tel que l'érythème noueux, les adénopathies médiastinales et/ou hilaires ; et surtout, dans le cadre du syndrome de Heerfordt, à une fièvre, une parotidite bilatérale, une hyper-cellularité du liquide céphalo-rachidien et à une paralysie transitoire des nerfs crâniens, essentiellement le nerf VII. Ce syndrome de Heerfordt s'observe souvent chez la femme jeune et évolue de façon résolutive en 6 à 12 mois. [146 ; 147]

#### ➤ **Iridocyclite chronique**

Son développement clinique est insidieux, elle se manifeste par des douleurs et des troubles de la vision. L'examen objective des précipités en « graisse de mouton » sur la face postérieure de la cornée.



L'évolution est chronique hérissée par des complications à type de synéchies iridocristaliniennes, nodules iriens, cataracte et glaucome. [146 ; 147] (fig51)



**Figure 48 Précipités rétro-cornniéens en graisse de mouton [147]**

➤ **Trabéculite :**

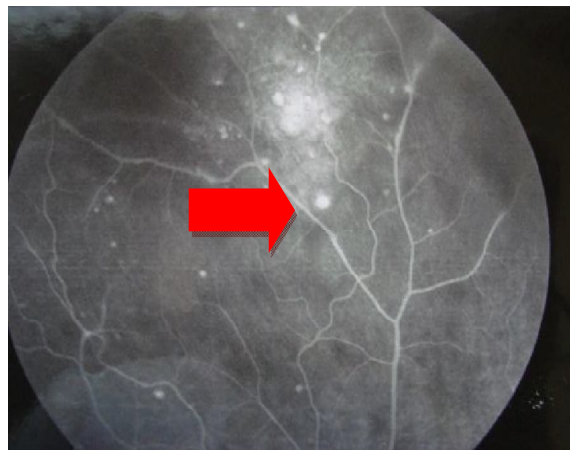
C'est une forme particulière d'uvéite antérieure, quasipathognomonique de la sarcoïdose. Il s'agit d'une infiltration de l'angle irido-cornéen par des nodules sarcoïdosiques dont la traduction est uniquement gonioscopique.

**V.7.2 Uvéite intermédiaire**

L'uvéite intermédiaire ou, pars-planite existe chez 10 % à 20 % des patients. Il s'agit d'une inflammation qui siège à la périphérie du fond d'œil, à la base du vitré [146 ; 147].

Les signes fonctionnels sont minimales à type de mouches volantes ou de sensation de brouillard visuel, toutefois sans baisse de l'acuité visuelle.

Son diagnostic repose sur l'examen systématique du fond d'œil. Il existe typiquement un exsudat vitréen « en banquise » rarement retrouvé, situé au niveau de la moitié inférieure de la pars-plana. (fig 52)



**Figure 49 image du fond d'œil montrant une pars-planite[148]**

Les principales complications sont la survenue d'un œdème maculaire cystoïde et de cataracte sous capsulaire postérieure génératrice de baisse d'acuité visuelle, et ne survenant qu'après plusieurs années d'évolution [146 ; 148].

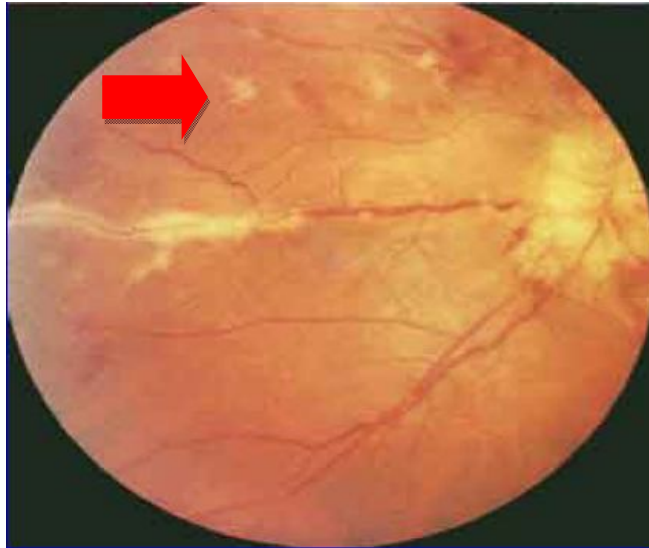
### **V.7.3 Uvéite postérieure**

Se manifeste par deux types d'atteintes :

#### **➤ Atteintes rétiniennes :**

La rétinite en tâche de bougie se caractérise par des nodules jaunâtres posés sur la rétine à disposition péri-veineuse. Ces lésions disparaissent en laissant une rétinite discrète, à multiples foyers disséminés, permettant un diagnostic rétrospectif [146 ; 149 ; 150].

Ces rétinites sont très souvent associées à la présence de périphlébites périphériques et segmentaires. Les granulomes peuvent prendre un aspect de véritable tumeur à point de départ rétinien [146 ; 149 ; 150]. (fig53)



**Figure 50 image par lampe à fente d'une uvéite postérieure [150]**

**- Atteintes choroïdiennes :**

Elles sont marquées par la présence de granulomes jaunâtres situés sous la rétine, souvent multiples, de petite taille, ils peuvent simuler une métastase, une tuberculose ou une syphilis [146 ; 149 ; 150].

**V.7.4 Vascularité rétinienne**

Il s'agit le plus souvent de périphlébites rétiniennes aboutissant à une obstruction veineuse et à l'apparition de néo-vaisseaux. A la longue se crée une néo-vascularisation hémorragique qui doit-être interrompue par photo coagulation [146].

### **V.7.5 Autres manifestations oculaires sarcoidosiques sont rarement observées**

-La lésion conjonctivale typique est représentée par des petits nodules jaunâtres saillants localisés dans les culs de sac conjonctivaux inférieurs, le plus souvent, il s'agit d'un aspect de conjonctivite folliculaire banale, non spécifique, en l'absence d'examen histologique. (fig54)



**Figure 51 lésion conjonctivale au cours de la sarcoïdose [134]**

-L'atteinte de la glande lacrymale se rencontre dans 5 à 15 % des cas, se manifeste par un syndrome sec oculaire. Il s'agit d'une hypertrophie plus ou moins importante, unilatérale ou bilatérale. Le syndrome de Mikulicz (annexe 4), moins évocateur de la sarcoïdose que le syndrome de Heerfordt associe une augmentation de volume des glandes lacrymales et des parotides, d'évolution chronique [146 ; 134].

## **V.8 Localisation neurologique**

La neurosarcoïdose se caractérise par l'infiltration du tissu nerveux par un granulome épithélioïde-giganto-cellulaire qui peut rester localisé aux méninges ou diffuser aux racines des nerfs crâniens et rachidiens, envahir les vaisseaux et les muscles, pénétrer dans le parenchyme cérébral, expliquant le polymorphisme clinique et les difficultés diagnostiques.

Elle survient le plus souvent entre 20 et 50 ans, chez des sujets de race noire avec un sexe ratio femme homme variant de 0.6 à 0.8 [151].

La fréquence des formes symptomatiques est rare de l'ordre de 5 à 16 % selon les séries [43]. Le mode d'installation des troubles est variable et souvent associé à des manifestations systémiques de la maladie [32;43;151 ; 152].

La neurosarcoïdose intéresse toutes les structures cérébrales :

### **V.8.1 Atteinte méningée**

Elle peut être symptomatique dans 8 à 64 % des cas de neurosarcoïdose, alors qu'elle est présente à l'autopsie dans 100 % des cas, l'infiltration des leptoméninges est généralement asymptomatique ou pauci-symptomatique.

Elle prédomine à la base du cerveau ce qui explique, outre la fréquence de l'atteinte des nerfs crâniens, celle des structures opto-chiasmatiques et hypothalamiques. Les modifications du LCR, non pathognomoniques, associent une hypercellularité à prédominance lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie est possible. Il existe une augmentation significative des T helper et du rapport T4/T8.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), dosée dans le LCR, est à un taux élevé dans plus de 50 % des cas, les dosages successifs montrent une bonne corrélation entre la diminution du taux de l'ECA et une évolution clinique favorable [152].

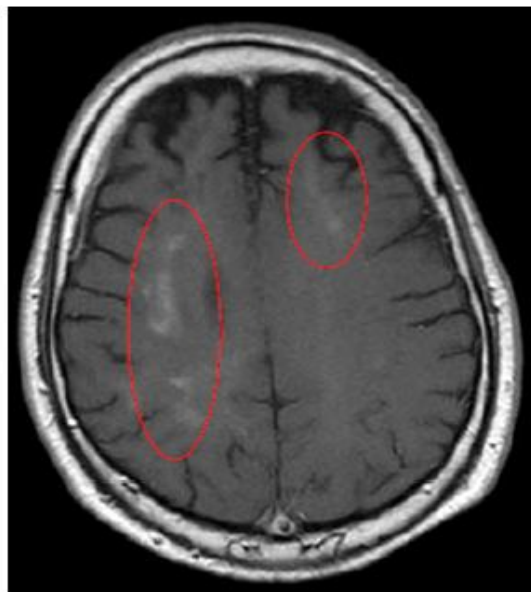
### **V.8.2 Atteinte du système nerveux central**

Représente 15 % des atteintes neurologiques, parfois révélatrice de la sarcoïdose. Elle est notée dans 36 % à 60 % des cas selon les séries. Elle est secondaire à l'existence d'un processus granulomateux au niveau des léptoméninges, à la région péri-ventriculaire, parenchymateuse et péri-vasculaire permettant d'expliquer le polymorphisme des manifestations cliniques [152].

- L'hydrocéphalie : est une complication relativement fréquente notée dans 6 % à 30 % des cas de neurosarcoïdoses. Elle peut être secondaire à plusieurs mécanismes parfois associés : infiltration granulomateuse de l'épendyme et des plexus choroïdiens, méningite chronique avec obstruction de l'espace sub-arachnoïdien, sténose de l'aqueduc de sylvius, obstruction du quatrième ventricule ou présence de granulomes intra- ventriculaires. Le pronostic serait mauvais malgré le traitement. (fig55)

- Les manifestations neuro-endocriniennes : Sont notées dans 15 à 23 % des cas de neurosarcoïdoses, secondaires à une infiltration des leptoméninges, de l'hypothalamus et de l'hypophyse. L'hypogonadisme et le diabète insipide sont les plus fréquents. Une insuffisance hypophysaire peut être associée, ainsi qu'une insuffisance hypothalamique.

- Les crises comitiales : Parfois révélatrices, sont le plus souvent généralisées.
- Les formes pseudo-tumorales : Sont rares. Il s'agit le plus souvent d'une masse unique supra tentorielle. Elles peuvent être uniques ou multiples. Cliniquement ces formes pseudo tumorales sont très souvent asymptomatiques.
- Les troubles psychiques : Parfois révélatrices de la neurosarcoïdose, les tableaux cliniques observés sont très variables à type d'état euphorique, trouble cognitifs mineurs, trouble de la mémoire, trouble de calcul jusqu'à véritable état de démence.



IRM : rehaussement de la substance blanche  
neurosarcoïdose

**Figure 52** rehaussement de la substance blanche neurosarcoïdose [152]

### **V.8.3 Atteinte des nerfs périphériques**

D'expression clinique est variable, elle peut être unique ou multiple.

Les polyradiculonévrites aiguës ou le syndrome de la queue de cheval sont exceptionnels [152;151].

### **V.8.4 Atteinte des nerfs crâniens**

L'atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens est notée dans 24% à 73% des cas de neurosarcoïdose [152]. La plus fréquente est la paralysie faciale périphérique, unilatérale ou bilatérale, isolée ou associée à d'autres signes neurologiques ou systémiques. Elle est souvent totalement résolutive.

## **V.9 Manifestations Rhumatologiques**

Les atteintes rhumatologiques se répartissent en des manifestations articulaires et osseuses :

### **V.9.1 Manifestations articulaires**

#### **➤ Arthralgies :**

Elles représentent la manifestation articulaire la plus fréquente de la sarcoïdose. Elles s'observent au stade initial de la maladie et peuvent même en présenter le symptôme révélateur. Elles sont fréquemment associées à des adénopathies médiastinales et, chez la femme en particulier, à un érythème noueux. Elles sont symétriques et touchent surtout les grosses articulations, notamment les chevilles [134 ; 153 ; 154].



➤ **Arthrites aiguës**

Elles sont moins fréquentes que les arthralgies, prédominant surtout au niveau des chevilles et des genoux et simulant un rhumatisme articulaire aigu, s'en différenciant toutefois par le caractère peu migrateur de l'atteinte articulaire. Les mono-arthrites et les oligo-arthrites sont rares [153].

L'évolution en une ou plusieurs poussées est constamment favorable sous anti-inflammatoires stéroïdiens.

➤ **Arthrites chroniques :**

Des manifestations articulaires chroniques ont été exceptionnellement signalées au cours de la sarcoïdose. Elles correspondent soit à la présence d'atteintes osseuses juxta-articulaires responsables d'une tuméfaction de l'articulation avoisinante, soit à de véritables polyarthrites chroniques sarcoïdiques sévères localisées aux grosses articulations des membres et caractérisées par une intégrité radiologique [134;153;154].(fig55)



**Figure 55** Radiographie du coude gauche. Pincement de l'interligne huméro-cubital et radio-huméral d'origine sarcoïdosi-que[153]

### **V.9.2 Localisations osseuses**

Elles sont peu fréquentes, leur pourcentage est compris entre 1% et 15% suivant les séries [155 ; 156], elles varient principalement en fonction des données radiologiques. Lorsqu'on réalise des radiographies systématiques des mains, la fréquence est de 5%, mais lorsque des radiographies systématiques du squelette complet sont réalisées, elle atteint 15%.(fig56)



**Figure 53 radiographie des mains de face avec atteinte lytique multiple bilatérale et symétrique des phalanges [154]**

L'atteinte osseuse prédomine au niveau des phalanges (fig 57), des os du carpe et du tarse. Les localisations osseuses de la sarcoïdose sont habituellement symétriques, mais asymptomatiques. Elles s'accompagnent d'une atteinte des parties molles dans 50% des cas, avec une infiltration des téguments et une déformation progressive [154].



**Figure 54** kystes osseux de la phalange distale au cours de la sarcoïdose [124]

## **V.10 Localisations aux glandes salivaires**

En dehors des syndromes de Heerfordt et de Mikulicz, envisagés à propos des localisations oculaires, une atteinte des glandes salivaires est observée dans environ 8 % des cas. [144]

La plus fréquente est la localisation parotidienne qui peut être responsable d'une sécheresse buccale ou être totalement asymptomatique. La parotidite est unilatérale ou bilatérale, indolore, de développement aigu (transitoire) ou chronique, alors que l'atteinte des glandes sous maxillaire et sublinguale est plus rare.

L'atteinte infra-clinique des glandes salivaires est très fréquente. Elle peut être soit purement histologique, soit comporter un retentissement fonctionnel minime, dépistée par la scintigraphie salivaire [144;145].

## **V.11 Manifestations hépatospléniques**

Ces manifestations hépatospléniques constituent un autre maillon des atteintes sarcoidosiques :

### **V.11.1 Atteinte hépatique :**

L'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose est le plus souvent asymptomatique. La prévalence des manifestations cliniques est estimée à 12% [157, 158]. Il peut s'agir de douleurs abdominales dans 5 à 33% des cas [157, 158, 159], d'hépatomégalie (HMG) généralement modérée, molle et indolore s'observent dans 5 à 73% des cas. Rarement l'atteinte hépatique se traduit par un ictère cutanéomuqueux [157 ; 158 ; 159]. Le syndrome de cholestase chronique (annexe 5) peut être observé dans moins de 5% des cas. Le bilan hépatique est perturbé dans 20 à 40% des cas de sarcoïdose. Il s'agit d'une augmentation modérée des phosphatases alcalines (PAL), des  $\gamma$ -glutamyl transférase et des transaminases. Les phosphatases alcalines (PAL) sont plus fiables que les  $\gamma$ -glutamyl transférase dans la prédiction de l'atteinte hépatique. L'augmentation du taux des phosphatases alcalines (PAL) peut être observée chez 90% des patients ayant une atteinte hépatique symptomatique contre 10 à 15% des patients ayant seulement des lésions histologiques [160 ; 161 ; 162].

L'imagerie est primordiale dans le diagnostic de la sarcoïdose hépatique.

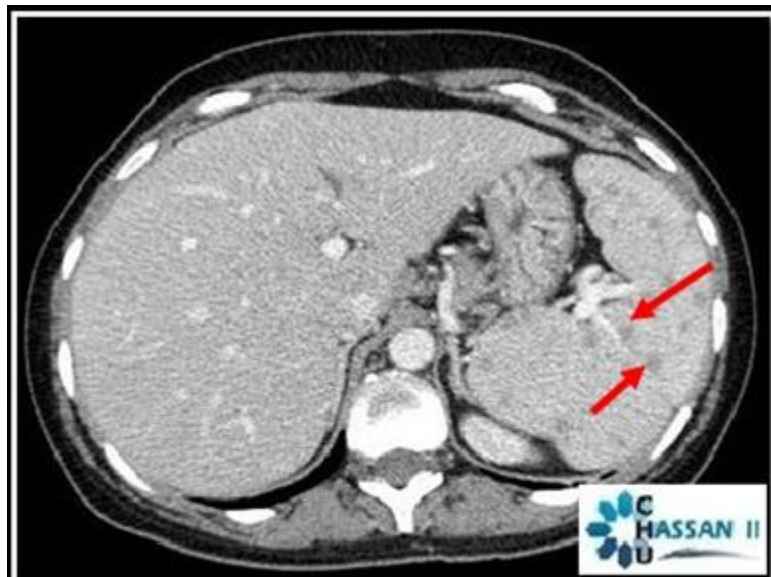
L'échographie abdominale bien qu'elle ne soit pas spécifique, est utile pour le dépistage de l'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose. Elle objective des modifications de l'échogénicité du parenchyme hépatique, une hépatomégalie ou des nodules hépatiques sont souvent hypo-échogènes.

Le scanner abdominal montre en général un foie normal ou une hépatomégalie homogène. Les nodules hépatiques sont observés dans 0 à 19% des cas [163 ; 164 ; 165], ils sont typiquement hypodenses, nombreux et diffus. Ils correspondent à la fusion des granulomes et sont fréquemment associés à une hépatomégalie.

Les lésions micronodulaires sont souvent observées au cours de la sarcoïdose.

#### **V.11.2 Atteinte splénique :**

L'atteinte splénique au cours de la sarcoïdose survient dans 10 à 50 % des cas. La localisation splénique est en règle asymptomatique ou elle ne se manifeste que par une splénomégalie en général modérée. Pour cette atteinte, le scanner ou l'IRM injectés révèlent [166, 167, 168] le plus souvent une organomégalie modérée et dans 5 à 15 % des cas, des granulomes qui prennent l'aspect de multiples nodules coalescents (fig58), hypodenses ou hypointenses en T1, hyperintenses en T2 et se rehaussant après injection de gadolinium, qui peuvent faire discuter des localisations tumorales (métastases ou lymphomes) ou infectieuses (tuberculose), l'architecture de l'organe étant conservée. L'atteinte splénique est plus fréquente que l'atteinte hépatique et les nodules spléniques sont plus gros [166].



**Figure 55** localisation splénique de la sarcoïdose (flèches rouges : nodules)[173]

## **V.12 Localisations des voies supérieures**

L'incidence de la sarcoïdose des voies aériennes supérieures est probablement sous-estimée chez les patients atteints de sarcoïdose du fait d'une recherche non systématique d'une atteinte ORL, et des difficultés du diagnostic. La sarcoïdose des voies aériennes supérieures survient le plus souvent au cours d'une forme multisystémique de la maladie [169;170].

### **V.12.1 Localisation naso-sinusienne**

Reste rare, dont la fréquence varie entre 1 et 20% selon les séries [169]. Elle 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 et rhinite croûteuse).

Il existe 2 formes : diffuse ou circonscrite

- La forme circonscrite sous forme de nodule sous muqueux de siège préférentiel sur la cloison et les cornets inférieurs.
- La forme diffuse à un stade plus avancé.

La muqueuse, au niveau du plancher, cloison et 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 [169 ; 171].

#### **V.12.2 Localisation laryngée**

Elle est exceptionnelle ne concerne que 1 à 6 % des cas de sarcoïdose et touche préférentiellement les femmes. Elle peut être isolée.

Cliniquement, elle s'exprime le plus souvent par une dysphonie. La dyspnée et la toux rencontrées dans l'atteinte laryngée sont des symptômes potentiellement communs à une atteinte respiratoire basse. Une dysphagie ou une sensation de corps étranger sont également décrits.

Elle touche le plus souvent l'épiglotte, les replis ary-épiglottiques et les fausses cordes vocales. L'aspect microscopique prend celui d'un œdème muqueux, rose pâle associé à quelques granulations pouvant donner un aspect enrubanné à l'épiglotte sans ulcérations muqueuses parfois pseudo-tumorale. [169;171].



### **V.13 L'hypertension artérielle pulmonaire**

Au cours de la sarcoïdose, les mécanismes de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTA P) sont multiples, ainsi elle peut être secondaire à une hypoxémie chronique dans les formes avec insuffisance respiratoire chronique. Dans ce cas, l'HTA P est peu ou pas réversible.

Dans certains cas, elle sera consécutive à l'infiltration granulomateuse des artérioles ou des veinules pulmonaires ; voire à une compression des artères pulmonaires par des adénopathies [172]. Elle est alors réversible sous traitement.

Plus rarement, une HTAP sera la conséquence d'une cardiomyopathie sarcoïdique.

### **V.14 Localisations gastro-intestinales**

Elle est exceptionnelle, s'observe dans moins de 1 % des cas de sarcoïdose. Elle touche, par ordre de fréquence décroissante, l'estomac, l'œsophage, l'intestin grêle et le côlon. Dans la majorité des cas, la localisation gastrique est asymptomatique et n'est objectivée que par des biopsies systématiques lors d'un examen endoscopique. Dans quelques cas, elle peut être à l'origine des symptômes cliniques avec un aspect radiologique et endoscopique évoquant un ulcère, une sténose antrale, voire une lésion plastique et ce n'est que la biopsie qui révèle la présence de granulome sarcoïdique. La difficulté diagnostique est considérable en dehors de la notion d'une sarcoïdose déjà connue. [144;4]. Beaucoup plus exceptionnellement, il a été rapporté des atteintes de l'intestin grêle, responsables d'hémorragie digestive ou d'entéropathie exsudative posant un difficile problème diagnostique avec l'iléite régionale de crohn, bien qu'une association soit possible.

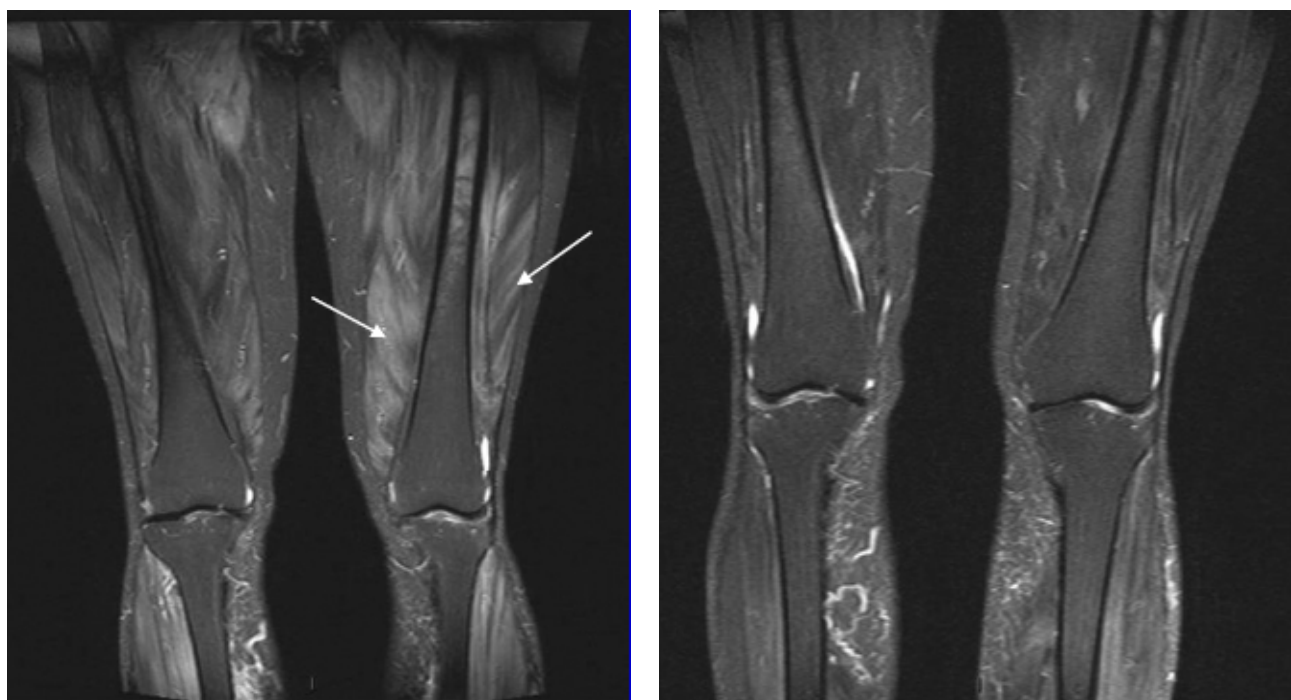
### **V.15 Atteintes musculaires**

Une atteinte musculaire symptomatique est notée dans 8 à 23 % des cas [172], la pratique de biopsies musculaires fait augmenter ces chiffres à 25 - 70 %.

Cliniquement, il s'agit souvent d'une myopathie chronique proximale et symétrique à enzymes normales à type de myoglobines et phosphokinases [172], parfois associée à une amyotrophie et à des contractures. Des myopathies aiguës ont également été rapportées.(fig59)

Ces manifestations seront révélées par des douleurs à type de crampes, une faiblesse musculaire et des nodules palpables. Cette atteinte musculaire s'observe plus volontiers chez la femme, en particulier après la ménopause [172].

L'électromyogramme confirmera l'atteinte myogène.



**granulomateuse sévère ou cours de la sarcoïdose avant et après  
corticothérapie[172]**

## **V.16 Cas particuliers de la sarcoïdose**

### **V.16.1 Sarcoïdose et autres maladies**

#### **V.16.1.1 Sarcoïdose et maladies générales :**

L'association d'une sarcoïdose avec d'autres maladies systémiques est possible, comme le lupus érythémateux disséminé, ainsi 3 cas ont été rapportés par SINGHER. [175]. 5 cas de sarcoïdose ont été signalés après un suivi de 464 malades ayant un syndrome de Gougerot sjögren (annexe 6) [176].

Des associations, sarcoïdose-syndrome des antiphospholipides [129] et sarcoïdose-psoriasis [177] ont été également rapportées.

#### **V.16.1.2 Sarcoïdose et maladies infectieuses :**

La littérature rapporte deux observations de sarcoïdose développée après un traitement anti-rétroviral chez des patients HIV positif [178].

L'association sarcoïdose-tuberculose Pose de difficiles problèmes diagnostiques. Deux situations peuvent se présenter : dans la première, les bacilles tuberculeux sont isolés chez un patient ayant une sarcoïdose. Dans la seconde, coexistent des aspects cliniques et histologiques de sarcoïdose et de tuberculose [134].

Récemment l'association sarcoïdose-cryptococcose a été signalée par plusieurs auteurs [179].

### **V.16.2 Sarcoïdose chez l'enfant**

L'incidence et la prévalence de la sarcoïdose chez l'enfant ne sont pas assez connues. La fréquence des cas rapportés par la littérature varie entre 3 et 17 % par rapport à l'adulte mais elle reste plus importante dans les pays où sont effectués des dépistages radiologiques de masse. Elle ne diffère pas cliniquement des formes de l'adulte où prédominent les localisations médiastino-pulmonaires. Ces dernières sont plus sévères chez l'enfant puisqu'elles laissent des séquelles graves dans environ 1/3 des cas, à type de fibrose pulmonaire [180].

Les circonstances de découverte de la maladie sont variables, soit à l'occasion de manifestations cliniques très polymorphes qui dépendent de l'organe atteint, soit découverte fortuite lors d'un examen radiologique systématique.

L'atteinte oculaire est relativement plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. L'uvéite antérieure est la localisation la plus couramment retrouvée, elle constitue une indication absolue à la corticothérapie [181].

Baculard [181] a retrouvé sur une série de 27 cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire 55,6% d'atteinte oculaire. Lorsqu'il existe une uvéite l'atteinte médiastino-pulmonaire est plus sévère et les manifestations systémiques plus fréquentes [181;182].

### **V0.16.3 Sarcoïdose familiale**

Les formes familiales de la sarcoïdose sont rares, la fréquence certainement sous-estimée du fait des cas asymptomatiques varie selon les auteurs entre 1,8 % pour turiaf [183] et entre 2,4-5 % pour HUAN et BATTESTI [183].

La fréquence accrue de la sarcoïdose chez des sujets d'une même famille est notée par de nombreux auteurs.

Cliniquement la sarcoïdose familiale ne diffère pas des cas de sarcoïdose non familiale sur les plans cliniques biologiques et évolutifs. La prépondérance à l'intérieur d'une même famille de sujets de même sexe, qu'il s'agisse de collatéraux directs ou de filiation parent-enfant est habituellement notée.[183]

La fréquence de transmission mère-enfant est également une notion communément admise chez les sujets homozygotes, il existe souvent une tendance à la simultanéité dans la date de révélation de la maladie et à une identité clinique, radiologique et évolutive.

### **V16.4 Sarcoïdose et grossesse**

La sarcoïdose n'affecte pas la fertilité et n'accroît pas l'incidence des complications fœtales ou obstétricales. Elle ne modifie pas l'évolution embryofœtale ou obstétricale [184].

La grossesse ne modifie pas l'évolution des sarcoïdoses chroniques ni de celle en voie de résolution avant la grossesse ou ayant préalablement guérie [185]. Elle entraîne habituellement une résolution partielle ou totale des sarcoïdoses actives, mais il existe un risque non négligeable de reprise ou d'exacerbation de la maladie dans les 3 à 6 mois qui suivent l'accouchement. [184]

Il n'existe pas de transmission materno-fœtale comme en témoignent l'absence de granulome sarcoïdosique dans le cordon et le placenta et l'absence de développement de sarcoïdose chez le nouveau-né. [185]

Il est donc important de rassurer les femmes suivies pour une sarcoïdose quant au déroulement de leur grossesse et du développement embryo-fœtale [134;184;185].





## **VI DIAGNOSTIC POSITIF**

Dans les cas typiques, le diagnostic de sarcoïdose est posé devant l'association d'éléments cliniques, radiographiques, histologiques et biologiques évocateurs.

### **VI.1 Recueil des données cliniques**

Dans un premier temps, un interrogatoire du patient permettra de rechercher les signes cliniques souvent frustes, et non révélés spontanément.

Cet interrogatoire est donc indispensable. Il permet de mettre en évidence des manifestations diverses, notamment des signes neurologiques, musculaires ou articulaires.

Un examen clinique soigneux sera nécessaire pour rechercher une éventuelle lésion facilement biopsiable (sarcoïde cutanée, adénopathie périphérique) et une lésion extra-pulmonaire.

### **VI. 2 Examens complémentaires**

Quelle que soit la présentation clinique, le bilan comportera de nombreux examens indispensables. Les examens d'imagerie jouent un rôle important dans l'identification des localisations thoraciques, abdominales et neurologiques de la sarcoïdose [186].

#### **VI 2.1 Radiographie**

La radiographie thoracique permet de mettre en évidence des adénopathies hilaires et médiastinales, une infiltration voire une fibrose pulmonaire. Anormale dans 90 % des cas, elle ne peut constituer l'unique signe diagnostique

de la maladie. En effet, des adénopathies hilaires peuvent parfois être rencontrées au cours de lymphomes, de la tuberculose, des coccidiomycoses, des brucelloses et des néoplasies bronchiques [187].

Une radiographie du foie, de la rate ou des reins peut évaluer des granulomes fusionnés, mais qui ne sont pas spécifiques de la maladie.

Une identification radiologique de complications cardiaques ou du système nerveux central est également nécessaire ; les patients étant parfois très légèrement symptomatiques [188].

### **VI.2.2 Tomodensitométrie**

Beaucoup plus sensible que la radiographie, elle permet un état des lieux précis, utile pour la surveillance évolutive ultérieure. En cas de doute diagnostique, elle permet de guider les biopsies chirurgicales [189].

La tomodensitométrie présente un intérêt pour le diagnostic de la maladie, surtout lors d'une atteinte pulmonaire. Le tableau IV présente ces intérêts.

La tomodensitométrie recherche plus particulièrement les éléments du syndrome interstitiel:

- Une irrégularité des interfaces de la plèvre viscérale et du parenchyme au niveau des parois thoraciques et des scissures,
- Un épaississement des septas , des nodules miliaires interstitiels pouvant confluer en de plus gros nodules paraissant angio-centrés ,
- Des zones d'hyper densité en verre dépoli,
- Plus rarement, des zones de condensation alvéolaire,
- Exceptionnellement, une réaction pleurale.

### **VI 2.3 Scintigraphie au Gallium<sup>67</sup> (67 Ga)**

Le 67 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 [55, 59]. 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 intra-thoraciques ou une infiltration pulmonaire radiographique sont très spécifique de la sarcoïdose [57,59].

La scintigraphie au 67Ga 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.

### **VI 2.4 Endoscopie bronchique**

L'aspect macroscopique des bronches est le plus souvent normal ou inflammatoire. Parfois, on retrouve des élevures muqueuses évocatrices de sarcoïdes bronchiques. Les biopsies bronchiques doivent être multiples et étagées pour que la recherche de granulomes soit informative.

La rentabilité des biopsies bronchiques est forte (de l'ordre de 60 %), y compris chez les patients ayant une sarcoïdose de type 0 ou de type I radiographique [190].

Une fibroscopie bronchique permettra éventuellement de réaliser un lavage broncho- alvéolaire (LBA), qui apporte des éléments supplémentaires en faveur du diagnostic.

Des biopsies transbronchiques, plus risquées que les précédentes (risque d'hémoptysies ou de pneumothorax) seront réalisées en cas de négativité des biopsies bronchiques étagées. Elles seront effectuées après repérage des territoires pathologiques parenchymateux par une TDM.

Le LBA permet de détecter:

- Une hypercellularité  $> 140.000$  éléments/mm<sup>3</sup>,
- Des macrophages alvéolaires  $< 90$  %,
- Des lymphocytes  $> 10\%$  et souvent  $> 30$  %,
- Un rapport C D4/C D8  $> 2$  et souvent  $> 6$ ,
- L'absence d'anomalie des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, et des sidérophages, et en dehors d'une infection récente, une augmentation des polynucléaires neutrophiles peut témoigner d'un processus de fibrose.

## **VI2.5 Intradermo-réaction à la tuberculine**

Elle est négative dans 80 % des cas (cette anergie disparaît après guérison). Cette négativité est informative s'il existe une notion de réaction positive antérieurement, soit à la suite d'une infection tuberculeuse, soit après une vaccination par le BCG. Chez un sujet non vacciné et dont les réactions tuberculiniques ont toujours été négatives, une IDR négative n'est pas un argument en faveur de la sarcoïdose [191].

## **VI2.6 Electrocardiogramme**

Un électrocardiogramme (ECO) est très utile pour le dépistage des formes cardiaques, pouvant entraîner des troubles du rythme et de la conduction.

## **VI2.7 Epreuves fonctionnelles respiratoires avec gaz du sang**

La spiromètre et la courbe débit-volume permettent de déceler un syndrome restrictif (annexe 7) ou obstructif (annexe 8) et d'en évaluer la sévérité.

Le syndrome restrictif isolé est le cas le fréquent.

- La capacité de diffusion du CO évalue les altérations des échanges à travers la barrière alvéolo-capillaire. Elle est d' autant plus abaissée que l'infiltration interstitielle est intense et qu'il y a de remaniements fibrogènes,
- Les gaz du sang sont le plus souvent normaux au repos. Il est donc nécessaire de dépister par une épreuve d'effort un trouble des échanges gazeux avec une hypoxémie d'exercice.

## **VI.3 Prélèvements histopathologies**

Une confirmation histologique est indispensable au diagnostic. Elle sera obtenue par la biopsie d'un organe cible.

Le choix du site à biopsier dépendra des localisations initiales, des risques iatrogènes, mais aussi de la présentation clinique de l'individu. Le tableau I énumère les différents choix possibles, ainsi que leur rendement respectif.

**Tableau I Intérêt et rendement de l'examen anatomo-pathologique  
pour le diagnostic de la sarcoïdose.[192]**

| Type de biopsie                                            | Rendement | Réalisation                                 |
|------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------|
| <b>Biopsie bronchique</b>                                  | 60%       | Aisée                                       |
| <b>Biopsie transbronchique</b>                             | 80-90 %   | Risque de pneumothorax<br>et d'hémoptysies  |
| <b>Médiastinoscopie (sous<br/>anesthésie<br/>générale)</b> | Variable  | Risque de complications<br>péri-opératoires |
| <b>Ponction biopsie hépatique</b>                          | 80-90 %   | Risque de complications<br>hémorragiques    |
| <b>Biopsie cutanée</b>                                     | 100 %     | Très aisée                                  |
| <b>Biopsie ganglionnaire<br/>périphérique</b>              | 100 %     | Aisée                                       |
| <b>Biopsie des glandes<br/>salivaires accessoires</b>      | 40-60 %   | Aisée, mais risque<br>de dysesthésies       |
| <b>Biopsie musculaire</b>                                  | Variable  | Aisée                                       |
| <b>Biopsie pulmonaire par<br/>video-thoroscopie</b>        | 100 %     | Risque de complications<br>péri-opératoires |

L'obtention d'une preuve histologique est nécessaire dans tous les cas, sauf lorsqu'il existe un tableau clinique caractéristique d'un syndrome de Löfgren. En effet, ce tableau est quasi spécifique et évolue dans tous les cas vers la guérison rapide et spontanée.

Dans tous les autres cas, le granulome épithélioïde sans nécrose caséuse doit être recherché sur les prélèvements histologiques [190].

La découverte de ces granulomes lors d'un prélèvement biopsique est un élément fondamental bien que non suffisant pour établir le diagnostic [192].

Lorsqu'il existe un site pathologique facilement accessible, par exemple une localisation cutanée ou ganglionnaire périphérique, les prélèvements seront en priorité effectués à ce niveau [190].

Dans les autres cas, l'examen le plus rentable est la biopsie bronchique, réalisée par l'intermédiaire d'une fibroscopie bronchique.

D'autres prélèvements histologiques pourront être réalisés. On donnera la priorité à la médiastinoscopie, permettant d'accéder facilement aux ganglions du médiastin. La biopsie pulmonaire est rarement nécessaire. La biopsie hépatique est très sensible mais manque de spécificité. Enfin, lorsqu'un seul organe est atteint, il faudra avoir recours à la biopsie directe de l'organe concerné (rein, cœur ou cerveau).

## **VI.4 Diagnostic biologique**

Il n'existe pas de marqueur biologique pouvant à lui seul permettre de poser le diagnostic de sarcoïdose et prévoir le pronostic de la maladie. Cependant, quelques éléments biologiques sont des out ils indispensables pour aider au diagnostic et évaluer l'activité de la maladie [193].

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est anormalement élevée dans 60% des cas. Synthétisée par les granulomes sarcoïdiques [194], elle reflète cette masse granulomateuse mais n'est en rien spécifique de la sarcoïdose. L'ECA peut être mesurée dans le liquide du LBA (où elle signe l'activité pulmonaire de la maladie), dans le liquide céphalo-rachidien, et éventuellement dans d'autres liquides biologiques. Cette mesure n'a aucune valeur pronostique, mais elle sera utile pour évaluer la réponse à la thérapeutique.

Une lymphopénie sera recherchée, avec un rapport CD4/CD8 souvent supérieur à 2. Une hyper gamma-globulinémie polyclonale se voit dans la moitié des cas.

La vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP) et une électrophorèse des protéines sanguines peuvent refléter un syndrome inflammatoire, surtout observé en cas de syndrome de Lofgren, lors des formes fébriles ou très évolutives.

La protéinurie des 24 heures, ainsi que les mesures de l'urée et de la créatinine recherchent une insuffisance rénale. Une hypercalcémie est notée dans 10 % des cas, une hypercalciurie dans 50 % des cas.

Le dosage des enzymes hépatiques, musculaires et / ou myocardiques ne sera demandé qu'en cas de suspicion clinique.





*Diagnostic différentiel*

## **VII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Il dépend de la présentation clinique initiale, notamment la présence ou non d'une atteinte extra-thoracique. Il faut rappeler ici que la sarcoïdose est un diagnostic d'élimination d'autres pathologies, au pronostic parfois beaucoup plus lourd.

### **VII.1 Tuberculose**

La tuberculose est une maladie infectieuse due à une bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, encore appelée bacille de Koch (BK).

La tuberculose se caractérise par la présence d'un nodule tuberculeux, dont l'aspect histologique est un peu différent du nodule sarcoïdosique. En effet, il présente une nécrose caséuse centrale.

Le diagnostic de la tuberculose ne peut être récusé devant l'absence de cette nécrose caséuse. Cette possibilité doit donc être éliminée de façon formelle, avec notamment des recherches répétées de BK [191].

La distribution péribronchiolaire des micronodules, l'aspect en « arbre bourgeonnant » et leur topographie aux lobes supérieurs et aux segments apicaux des lobes inférieurs permettent d'évoquer le diagnostic de la tuberculose [195]. L'absence d'amélioration sous traitement anti-tuberculeux, ainsi qu'une TDM et l'histologie sont nécessaires pour redresser le diagnostic.

## **VII.2 Béryllose**

La béryllose est une maladie pulmonaire rare, de la famille des pneumoconioses, due à l'inhalation de poussières ou de fumées contenant du béryllium (métal entrant dans la composition de nombreux alliages).

Cette atteinte présente des symptômes de la sarcoïdose, comme une dyspnée progressive, d'éventuelles lésions cutanées, hépatiques ou ganglionnaires et la formation de granulomes dits bérylliques. [191]

Afin d'éviter la confusion, il sera nécessaire d'effectuer un examen radiologique et sanguin, ainsi qu'une biopsie bronchique.

## **VII.3 Pathologies tumorales Médiastinales**

En cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire, il faut éliminer les pathologies tumorales médiastinales (comme le lymphome hodgkinien ou non hodgkinien et les adénopathies métastatiques) [190].

Ceci renforce la nécessité d'une preuve histologique, la médiastinoscopie rend alors de grands services.

Au cours d'une sarcoïdose, les lésions rencontrées sont souvent symétriques, ce qui n'est pas observé pour les pathologies tumorales.

## **VII.4 Pneumopathies interstitielles**

En cas d'atteinte parenchymateuse isolée sans adénopathie, on envisagera les autres causes de pneumopathies interstitielles, comme une lymphangite carcinomateuse, une histiocytose X, une pneumopathie médicamenteuse ou une fibrose pulmonaire primitive.

Dans la lymphangite carcinomateuse, la distribution des micronodules est de type lymphatique comme dans la sarcoïdose, elle s'associe également à un épaississement péribroncho-vasculaire et des septas périlobulaires d'aspect nodulaire [189].

Toutefois, le contexte clinique permettra d'orienter le diagnostic.

## **VII.5 Sida**

Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentent fréquemment des similitudes avec la sarcoïdose, comme une lymphopénie, une HTAP, une radiographie thoracique anormale, une scintigraphie au gallium 67 montrant des hyperfixations pulmonaires, une hyperlymphocytose du LBA à la phase initiale de la maladie et enfin des granulomes pulmonaires [187].

Pour cette raison, il est indispensable de réaliser une sérologie VIH.

## **VII.6 Autres pathologies**

En cas d'atteinte extra-thoracique, d'autres pathologies seront discutées. Il s'agit de la lèpre, des affections fongiques et parasitaires comme la bilharziose, des maladies inflammatoires telles que maladie de Crohn ou la cirrhose biliaire primitive, et de la granulomatose de Wegener (annexe 9) [189].



*Prise en charge  
thérapeutique*

## **VIII PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

L'absence de cause reconnue est l'obstacle majeur à un traitement définitif et simple de la sarcoïdose [196]. L'efficacité des corticoïdes est démontrée depuis de nombreuses années, mais les recherches récentes ont permis de mettre en évidence la valeur de certains traitements d'épargne en corticoïdes.

### **VIII.1 Indications thérapeutiques**

L'indication d'une thérapeutique de la sarcoïdose est un problème majeur. L'évolution spontanée de la maladie étant favorable dans environ 50 % des cas, il n'existe pas de consensus sur les indications thérapeutiques.

Un traitement est envisagé en cas de sarcoïdose menaçant le pronostic vital ou menaçant le pronostic fonctionnel d'un organe atteint. Le problème le plus important consiste donc à déterminer de façon précise l'extension et l'activité du processus inflammatoire dans les organes nobles tels que le poumon, l'œil, le cœur et le système nerveux central [197]

A moins d'une atteinte respiratoire très grave, l'abstention thérapeutique dans les deux ou trois premiers mois d'une sarcoïdose pulmonaire active est de règle. Au-delà de ce délai, si les manifestations persistent, la thérapeutique doit commencer. Pour l'atteinte oculaire, l'indication thérapeutique repose sur les tests d'acuité visuelle. En ce qui concerne les manifestations cardiaques et celles du système nerveux central, les indications dépendent de l'évaluation de la gravité de la maladie. Habituellement, les patients présentant des atteintes mineures sont simplement surveillés, tandis que les patients chez qui l'atteinte cardiaque ou neurologique est suffisamment importante, sont traités. Le plus souvent, les signes systémiques ne nécessitent pas de thérapeutique spécifique mais devant une fièvre, une fatigue et / ou un amaigrissement important, la thérapeutique peut s'avérer nécessaire.

## **VIII.2 Abstention médicamenteuse**

Elle est fréquente, et justifiée par l'absence de critères de gravité ou d'évolutivité [198]. En effet, deux tiers des cas de sarcoïdose guérissent spontanément sans séquelle [199].

L'abstention de tout traitement s'impose en cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire stade I ou II latente sans retentissement fonctionnel et sans localisation extrarésiratoire préoccupante. Une surveillance appropriée permettra ensuite de constater une éventuelle résolution, une stabilité ou au contraire une progression de la maladie [196]. La progression s'exprime alors au niveau d'un des sites initiaux de la maladie ou sous forme de nouvelles localisations. Si les symptômes persistent plus de 3 mois, un traitement sera tout de même instauré, afin de contrer une évolution vers un stade III.

## **VIII.3 Corticothérapie**

Bien que les indications pour la thérapeutique médicamenteuse de la sarcoïdose soient controversées, la thérapie standard pour une maladie symptomatique et progressive fait appel aux corticoïdes [199].

Les corticoïdes sont le traitement de référence de la sarcoïdose [196], grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires. Il est indéniable qu'ils suppriment de façon efficace les réactions inflammatoires secondaires à l'activation des lymphocytes auxiliaires aux différents sites de la maladie.

Il est alors possible d'utiliser la corticothérapie par voie locale ou par voie générale.

### **VIII. 3.1- La corticothérapie locale**

Sous forme de collyres, de dermocorticoïdes ou de produits inhalés, leur emploi requiert moins de précautions qu'une utilisation par voie générale.

La corticothérapie locale est indiquée en cas de lésions cutanées, sous forme de dermocorticoïdes, ou dans les atteintes oculaires sous forme de collyres.

Les corticoïdes inhalés ont un effet antitussif appréciable [200], et sont utilisés comme traitement symptomatique pour d'éventuelles manifestations bronchiques, associées à une hyperréactivité bronchique et à une augmentation des lymphocytes TH2, comme dans l'asthme [200]. Ils pourront être utilisés en relais d'une corticothérapie générale, ou parfois seuls dans les formes paucisymptomatiques. Le traitement par corticoïdes inhalés (le budésonide à 800 ug / jour) pendant deux ou trois mois est bien toléré, et peut être une option thérapeutique utile chez certains patients [201].

### **VIII. 3.2- La corticothérapie générale**

A ce jour, les corticoïdes généraux demeurent le traitement de référence, si l'on considère le taux et la rapidité de réponse thérapeutique [202].

#### **VIII. 3.2.1 Indications**

La corticothérapie est formellement indiquée d'emblée en cas de localisation extra-thoracique grave : hypercalcémie, atteinte myocardique, atteinte postérieure de l'œil, atteinte du système nerveux central, sarcoïdose avec altération importante de l'état général et atteinte rénale [202].



Elle est également indiquée d'emblée en cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire avec perturbation sévère de l'exploration fonctionnelle respiratoire (amputation de plus de 40 % de la capacité vitale).

A l'inverse, il n'y'a jamais d'indication d'emblée à la corticothérapie pour les sarcoïdoses médiastino-pulmonaires pures de type I.

### **VIII. 3.2.2 Conduite du traitement**

Les corticoïdes peuvent révoquer le processus granulomateux, mais leur effet est seulement suspensif [11]. Cet effet suspensif doit être expliqué au patient car tout arrêt intempestif, ainsi qu'une diminution trop rapide de la posologie, entraîne une rechute rapide et potentiellement sévère.

Les corticoïdes utilisés sont le plus souvent la prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®).

La posologie la plus courante est de 0,5 mg/kg/ jour. Elle sera majorée à 1 mg/kg/ jour chez les malades de race noire ou en cas de forme d'emblée sévère. Le traitement sera maintenu à la dose initiale pendant 3 mois ou jusqu'à rémission.

Après rémission, la décroissance sera lente (au moins 15 mois) et régulière. Il est d'usage de diminuer la posologie initiale par paliers de 5 à 10 mg tous les 15 jours pendant les 6 mois suivants.

En cas de rechute, décelée par une ré-ascension de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une aggravation des radiographies du thorax ou des explorations fonctionnelles respiratoires, il faut reprendre la posologie antérieurement suffisante pour contrôler la maladie, c'est la dose « seuil » [196].

En cas de récurrence à distance, le traitement sera réinstauré à la dose initiale.

### **VIII. 3.2.3 Effets indésirables**

Même si la corticothérapie est encore à l'heure actuelle le traitement de référence de la sarcoïdose de stades II et III et des localisations extra-pulmonaires, ce traitement souvent long n'est pas dénué de risques à long terme [204]. En effet, la corticothérapie est en général prescrite pour une durée minimale d'un an.

L'emploi des corticoïdes à long terme et à fortes doses est responsable de nombreux effets indésirables :

- Troubles métaboliques : rétention hydro-sodée, hypokaliémie et effet diabétogène, augmentation du catabolisme protéique (amyotrophie et faiblesse musculaire, ostéoporose, ostéonécrose ou fractures pathologiques), arrêt de croissance chez l'enfant, retard de cicatrisation.
- Troubles endocriniens : syndrome cushingoïde, atrophie corticosurrénale secondaire et irrégularités menstruelles.
- Troubles digestifs: risque d'ulcère gastro-duodéal, perforation et hémorragie digestive.
- Troubles psychiques: euphorie, excitation, insomnie, état maniaque et confusionnel.
- Infections opportunistes : viroses, mycoses et risque de facilitation bactérienne au-delà de 0,3 mg/kg/jour.
- Divers troubles : acné, hypertrichose, atrophie cutanée, purpura, ecchymoses, vergetures, cataracte postérieure sous -capsulaire, glaucome, lithiase urinaire calcique ou convulsions.

La corticothérapie doit être utilisée à bon escient, avec le meilleur rapport efficacité /effets latéraux [196]. Il est aujourd'hui nécessaire de circonscrire les indications aux formes sévères et symptomatiques [205].

#### **VIII. 3.2.4 Surveillance**

Les effets indésirables des corticoïdes imposent une surveillance particulière, concernant la tolérance clinique, la tension artérielle, le poids, la kaliémie, la créatininémie et la glycémie.

La surveillance sera maintenue jusqu'à 12 mois après l'arrêt de la corticothérapie avant de conclure à une guérison [205].

### **VIII. 4.Traitements alternatifs aux corticoïdes**

Les formes sévères et les effets indésirables des corticoïdes amènent parfois à l'utilisation de traitements d'épargne en corticoïdes.

#### **VIII 4.1 Les agents immunosuppresseurs**

Le rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la maladie a donné un intérêt aux immunosuppresseurs.

##### **VIII. 4.1.1 La ciclosporine**

La ciclosporine (Néoral® ou Sandimmun®) est un immunosuppresseur, agissant en inhibant de façon sélective et réversible la production par les lymphocytes T CD4 des interleukines ou lymphokines.

Elle n'a pas d'efficacité reproductible, mais certaines observations isolées témoignent de réponses inespérées après échec des autres traitements [206].

Les effets indésirables dose-dépendants sont une néphrotoxicité, une hépatotoxicité et un risque d'hyperuricémie.

#### **VIII. 4.1.2 L'azathioprine**

L'azathioprine (Imurel®) est un immunosuppresseur de la famille des analogues des bases puriques, ayant un effet anti-prolifératif principalement sur les lymphocytes T.

Utilisée afin de réaliser une épargne en corticoïdes, elle aurait un effet favorable sur la maladie. Cependant, ses effets latéraux sur la moelle osseuse (leucopénie) et le foie limitent ses indications.[206]

#### **VIII. 4.1.3 Le méthotrexate**

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique pouvant être utilisé notamment au cours des formes sévères, cortico-résistantes ou cortico-dépendantes, afin de réaliser une épargne cortisonique. Prescrit à faibles doses (10 mg/semaine, par voie intramusculaire ou orale), il est efficace sur Les manifestations médiastino-pulmonaires [17]. De plus, il semble être efficace sur les atteintes cutanées. Une utilisation à des posologies allant de 12,5 mg à 30 mg/semaine pendant plusieurs mois (de 16 à 36 mois) permet d'observer une rémission complète des lésions cutanées [206].

Son usage est limité par sa toxicité hépatique (élévation des enzymes hépatiques) et surtout par les risques de pneumopathies dont le diagnostic positif est difficile à établir en cas d'atteinte parenchymateuse de la sarcoïdose.

Une supplémentation en folates peut être réalisée par l'acide folique per os, à raison de 5 mg/semaine, administrés 24 à 48 heures après le méthotrexate.

#### **VIII. 4.2- Les antipaludéens de synthèse**

Les antipaludéens, comme la chloroquine (Nivaquine®) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) dérivent du noyau quinoléine de la quinine. Leur indication initiale était le traitement du paludisme, mais, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, ils sont désormais utilisés pour traiter d'autres pathologies, comme la sarcoïdose cutanée [207].

Les antipaludéens de synthèse sont fréquemment utilisés pour les lésions cutanées, mais ont un succès limité dans le traitement des atteintes pulmonaires [208].

La chloroquine inhibe la synthèse de TNF- $\alpha$ , des interleukines IL-1 et IL-6 par les monocytes et les macrophages. Elle bloque la conversion du précurseur du TNF-  $\alpha$  en protéine mature soluble; tandis qu'elle réduit les taux d'ARNm, d'IL-1 et d' IL-6, au moins en partie, en diminuant leur stabilité [208].

Les posologies recommandées sont de 6,5 mg/kg/jour pour l'hydroxychloroquine et de 4 mg/kg/ jour pour la chloroquine [207].

Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif (nausées et diarrhées) et cutanés (pigmentation réversible). Cependant, une rétinopathie peut survenir. L'utilisation des antipaludéens nécessite donc une surveillance bi-annuelle de l'électrorétinogramme, en alternance avec une étude du champ visuel et de la vision des couleurs.

### **VIII. 4.3- Les anti-TNF $\alpha$**

Le tumor necrosis factor (TNF)-  $\alpha$  est essentiel pour les défenses immunitaires. Il joue un rôle majeur dans le recrutement des cellules inflammatoires au site de l'infection, et dans la formation et le maintien des granulomes. De plus, il joue un rôle primordial et préjudiciable dans les pathologies chroniques auto- immunes [209].

Les médicaments inhibant le TNF $\alpha$  pourraient donc être efficaces dans le traitement des pathologies inflammatoires et auto- immunes. Cette classe médicamenteuse innovante apporte de grands espoirs pour le traitement de la sarcoïdose.

#### **VIII. 4.3.1 Mécanisme d'action**

Trois médicaments anti-TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor) sont actuellement disponibles : un récepteur soluble du TNF $\alpha$ , l'éтанercept (Enbrel®), et deux anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$ , l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®). Ces médicaments ont entraîné une révolution thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en permettant le contrôle de maladies réfractaires aux traitements classiques, et en réduisant les destructions osseuses radiologiques [210]. Compte tenu du rôle majeur du TNF $\alpha$  dans le processus inflammatoire, les indications des anti-TNF  $\alpha$  se sont diversifiées.

En effet, lors d'une sarcoïdose, la production de TNF $\alpha$  par les macrophages est augmentée [211], ceci a directement conduit à l'utilisation d'anti-TNF  $\alpha$  dans des formes réfractaires de sarcoïdoses cutanées, musculaires, digestives et cela avec succès.

Les anti-TNF  $\alpha$  vont donc diminuer l'activité macrophagique et la production de TNF  $\alpha$ .

De plus, un des mécanismes de contrôle de la maladie est une augmentation des récepteurs solubles du TNF  $\alpha$ , ce qui bloque son action [211], et complète la thérapeutique par anti-TNF  $\alpha$ .

#### **VIII. 4.3.2 L'éтанercept**

L'éтанercept est un récepteur du TNF-  $\alpha$ , se comportant comme un anti-TNF  $\alpha$  en s'opposant à son action pro-inflammatoire.

Selon certains auteurs, l'éтанercept, analogue des récepteurs pour le TNF  $\alpha$ , prometteur dans les pathologies interstitielles fibrosantes, semble efficace dans les atteintes oculaires chroniques de la sarcoïdose [212].

Cependant, une étude réalisée en 2004 révèle que, pour la plupart des patients, le traitement par étanercept n'est pas responsable d'une amélioration significative des pathologies oculaires chroniques [213].

D'autres études seront nécessaires pour permettre de cerner au mieux ce médicament, et de déterminer son rôle dans le traitement de la sarcoïdose.

#### **VIII. 4.3.3 Les anticorps monoclonaux**

Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur TNF $\alpha$ . En s'y liant, ils inhibent ces actions pro-inflammatoires.

Ils sont efficaces dans les phases aiguës et chroniques de la sarcoïdose. Plusieurs cas de sarcoïdoses résistants aux thérapeutiques, traitées par adalimumab ont été rapportés [214].

Les effets secondaires tels que l'alopecie, les réactions allergiques et infectieuses limitent ce traitement aux lésions sévères de lupus pernio [212].

Ces produits étant réservés aux hôpitaux, ils ne permettent pas une utilisation souple.

En effet, leur usage nécessite une hospitalisation régulière.

#### **VIII. 4.3.4 Effets indésirables**

Au cours des traitements par anti-TNF $\alpha$ , les effets indésirables les plus fréquents sont l'apparition d'infections virales ou bactériennes.

Les trois antagonistes du TNF $\alpha$  diminuent la résistance de l'hôte à des pathologies granulomateuses, comme la tuberculose. L'incidence de la tuberculose chez les patients traités par antagonistes du TNF $\alpha$  est plus importante que dans la population générale [215]

De nombreux cas ont été rapportés, associant un traitement par antagoniste du TNF $\alpha$  et la présentation d'autres pathologies infectieuses, comme l'histoplasmosse, la listériose, les mycoses, les candidoses et les aspergilloses.

Ces cas sont anecdotiques. Néanmoins, les patients traités par anti-TNF $\alpha$  sont immunodéprimés et ces infections opportunistes peuvent en être la conséquence.

Les autres effets indésirables rencontrés sont divers à type de réaction au point d'injection, fièvre, céphalées, vertiges, hypertension, bouffées de chaleur, dyspnée, aggravation des insuffisances cardiaques, troubles digestifs, sudation, sécheresse cutanée, eczéma, fatigue et séborrhée.



Néanmoins, l'utilisation des anticorps monoclonaux reste possible chez des patients présentant une inefficacité ou une contre-indication de la corticothérapie. En effet, les modes d'action de l'éтанercept et de l'infliximab sont différents. L'éтанercept est un récepteur soluble, et peut théoriquement constituer un stock TNF $\alpha$  susceptible d'être secondairement libéré, tandis que l'infliximab se lie de façon irréversible au TNF $\alpha$  [216].

Le cout élevé de ses produits constitue un obstacle majeur devant le patient marocain.

#### **VIII. 4.4 - Autres thérapeutiques**

##### **VIII. 4.4.1 La thalidomide**

Une étude fut réalisée entre Janvier 1998 et Mars 1999[217], elle concerne l'utilisation de la thalidomide pour traiter 10 patients atteints de sarcoïdose cutanée. [217]

Cette étude montre l'efficacité d'une dose journalière de 1,84 mg/kg chez 7 patients, mais une complète régression des lésions chez seulement 3 patients.

La thalidomide pourrait alors suspendre la maladie, avec une rechute à l'interruption du traitement et une nouvelle efficacité à la réintroduction [217]. Cet argument permet de réfuter un effet placebo.

La thalidomide peut être proposée dans des cas exceptionnels, moyennant des précautions drastiques [218]. En effet, son utilisation entraîne de nombreux effets indésirables. Il est indispensable d'imposer une contraception stricte chez les femmes et des rapports sexuels protégés pour les hommes, afin d'éviter tout effet tératogène. De plus, un examen neurologique doit être pratiqué tous les 6 mois, en raison de possibles neuropathies périphériques.

En clinique, son utilisation reste rare compte tenu du coût et des effets indésirables potentiels. Son indication est essentiellement limitée aux lésions cutanées résistantes de lupus pernio [212].

#### **VIII. 4.4.2 Le chlorambucil**

Le chlorambucil (Chloraminophène®) est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées, déprimant surtout la lignée lymphoïde, et ayant un effet immunodépresseur.

Il est efficace sur la sarcoïdose, mais les risques d'induction d'une hémopathie maligne sont généralement inacceptables [199].

#### **VIII. 4.4.3 Le leflunomide**

Le leflunomide (Arava®) est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse des pyrimidines, avec action antiproliférative sur les lymphocytes T activés.

Le leflunomide est bien toléré chez les patients atteints de sarcoïdose chronique. Il est aussi efficace que le méthotrexate, avec moins de toxicité. Ce traitement pourrait être considéré comme une alternative thérapeutique chez les patients chroniques qui ne peuvent tolérer le méthotrexate [219].

#### **VIII. 4.4.4 La radiothérapie**

Certaines formes de neurosarcoïdoses du système nerveux central sont résistantes aux corticoïdes. Dans ce cas, il est possible d'avoir recours à la radiothérapie.

Après une irradiation des lésions isolées du système nerveux central à faible dose (20 Gy), une résolution partielle des symptômes cliniques traduit une stabilisation de l'atteinte, confirmée par IRM [220].

En cas de neurosarcoïdose et si le traitement initial a échoué, la radiothérapie demeure une option thérapeutique appropriée, avec moins de résultats défavorables.

#### **VIII. 4.4.5 La fosfomycine**

La fosfomycine est un antibiotique inhibant l'enzyme catalysant la première étape de la synthèse de la paroi bactérienne ; elle serait dotée d'une activité immunomodulatrice.

Une étude a permis de comparer les effets de la fosfomycine avec ceux de la prednisolone, à propos de la production de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine-I et celle de l'interleukine-I par les macrophages au niveau du liquide de lavage broncho- alvéolaire chez les patients atteints de sarcoïdose.

La fosfomycine montre un effet anti-inflammatoire d'un mode différent, quand celle est comparée à la prednisolone[221] . Il pourrait être utilisé à la place ou en relais des corticoïdes.

#### **VIII. 4.5- Mesures associés :**

Une éducation soigneuse du patient est nécessaire, par des gestes qu'il faut respecter :

- Eviter les expositions solaires excessives entre 11h et 16h,
- Eviter la consommation abusive et les supplémentations en calcium en dépit des effets ostéoporotiques des corticoïdes.
- En cas de corticothérapie, les patients devront appliquer un régime hyposodé et équilibré en glucides. Pendant les traitements au long terme, une prophylaxie de l'ostéoporose est obligatoire [222], par emploi d'un biphosphonate.

## **VIII. 5. Traitements symptomatiques**

L'ostéoporose est une complication induite par la corticothérapie, et fera l'objet d'un traitement hormonal substitutif.

Une oxygénothérapie à raison de 3L /min peut s'avérer nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire.

Les atteintes cardiaques peuvent demander l'utilisation de traitements anti-arythmiques tels que les bêtabloquants, ou d'anticoagulants tels que les anti-vitamines K en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, voire la pose d'un stimulateur cardiaque ou d'une dérivation ventriculaire.

Des anti-épileptiques tel que la dépakine et les benzodiazépines sont parfois utilisés dans les formes neurologiques accompagnées de crises d'épilepsie.[223]

## **VIII. 6. Transplantation d'organe**

Elle peut être proposée en cas de défaillance viscérale irréversible malgré le caractère « systémique » de la maladie et la possibilité de rechutes, peu sévères, sur l'organe transplanté [223].

La transplantation peut intéresser les poumons et les reins, voire le cœur.



*Evolution, Pronostic  
et Surveillance*

## **IX EVOLUTION, PRONOSTIC ET SURVEILLANCE**

L'évolution de la maladie est difficile à prévoir.

D'une façon générale, les chances de guérison de la sarcoïdose sont bonnes. La plupart des patients présentant une forme aiguë guérissent sans séquelle [187]. Toutefois des troubles fonctionnels modérés voire stable au niveau d'un viscère peuvent persister. Dans 15 à 20%, le passage à la chronicité est éminent, hérissé de d'éventuelle rechute. A noter que le taux de mortalité directement lié à la sarcoïdose est d'environ 5%.

Cette pathologie nécessite une surveillance continue.

### **X.1 Evolution de la sarcoïdose :**

La sarcoïdose est une maladie systémique susceptible d'évoluer selon deux principaux modèles.

#### **IX.1.1 Evolution aiguë inférieure à 2 ans.**

Elle est favorable sans traitement et aboutissant à une résolution spontanée des signes cliniques et radiologiques. Elle se complique exceptionnellement par une uvéite, une atteinte cardiaque voire une aggravation des lésions médiastio-pulmonaires induisant des perturbations fonctionnelles sévères impliquant l'utilisation de la corticothérapie.

#### **IX.1.2 Evolution chronique supérieure à 2 ans.**

La chronicité de la maladie rend peu probable la guérison, ainsi évolution chronique non compliquée se caractérise par la persistance des lésions radiologiques sans modification et sans évolution vers la fibrose pulmonaire ; alors que l'évolution chronique compliquée, elle s'accompagne rarement de localisations extra-respiratoires, elle se fait vers les perturbations respiratoires, liées à la constitution de lésions fibreuses irréversibles pouvant aboutir à l'insuffisance respiratoire chronique et au cœur pulmonaire chronique [190].

## **IX.2 Principales complications rencontrés se résume en :**

- ✓ Insuffisance respiratoire restrictive subaiguë qui peut engager le pronostic vital.
- ✓ Syndrome obstructif consécutif suite à une atteinte granulomateuse spécifique des bronches proximales par fibrose pulmonaire ou une compression ganglionnaire.
- ✓ Fibrose pulmonaire de pronostic sombre, se voit dans 10% des cas.[223] Elle induit un syndrome restrictif (annexe 7) ou obstructif (annexe 8) voire une baisse de la diffusion de CO<sub>2</sub>.
- ✓ Hypertension artérielle pulmonaire et cœur pulmonaire.
- ✓ Hémoptysie sur aspergillome intra-cavitaire.
- ✓ Complications extra-respiratoires.

### **Se résumant en:**

- ✓ une hypercalcémie responsable d'une éventuelle insuffisance rénale aigue.
- ✓ Et une corticorésistance.
- ✓ Toutefois des complications iatrogènes peuvent se voir, elles sont dues aux prélèvements biopsiques à visée diagnostique, ou aux traitements.
- ✓ Et la mortalité près de 5 % des patients atteints de sarcoïdose en meurent.

Les causes de décès les plus fréquentes sont énumérées dans le tableau II. [199]

**Tableau II les causes de décès. [199]**

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Causes fréquentes</b> | • insuffisance respiratoire avec cœur pulmonaire chronique<br>• hémoptysie massive (aspergillome)                                                                                                                                                |
| <b>Causes rares</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• localisation cardiaque</li><li>• localisation cérébrale</li><li>• insuffisance hépatique</li><li>• hémorragie digestive par hypertension portale ou thrombopénie</li><li>• hypercalcémie aigue</li></ul> |



### IX.3 Pronostic

La détermination du pronostic de la sarcoïdose est basé sur quatre principaux critères : épidémiologique, clinique, radiologique et fonctionnel.

**Tableau III : critères pronostic de la sarcoïdose [199]**

| <b>Critères pronostiques</b>              |                                    |
|-------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Défavorables</b>                       | <b>Favorables</b>                  |
| <b>Majeurs</b>                            |                                    |
| -début après 40 ans                       | -érythème noueux                   |
| -chronicité                               | -début récent                      |
| -stades III et IV radiographiques         | -latence clinique                  |
| -syndrome obstructif                      | -stade 1 radiographique            |
| -localisations extra-respiratoires graves |                                    |
| <b>Mineurs</b>                            |                                    |
| -origine africaine noire                  | -antécédent familial de sarcoïdose |
| -dissémination                            |                                    |
| -progression rapide                       |                                    |
| -antécédent familial de sarcoïdose grave  |                                    |

## **IX.4 Surveillance**

Tous les cas de sarcoïdose doivent bénéficier d'une surveillance périodique jusqu'à la guérison. Les stades I peuvent être suivis tous les 6 mois, et les patients aux stades II, III ou IV doivent être initialement suivi tous les 3 à 6 mois. Au-delà des 2 ans et en l'absence de traitement, un suivi annuel est suffisant en cas de lésions persistantes et stables.

Cette surveillance a pour objet la recherche de complications nécessitant une corticothérapie. Elle comprend au minimum un examen clinique, une radiographie thoracique et un dosage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ce bilan sera effectué tous les 3, 6 ou 12 mois, selon l'ancienneté et l'évolutivité de la maladie. D'autres paramètres seront contrôlés au moins tous les ans, à savoir: une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure de la capacité de transfert du CO, un examen ophtalmologique, un électrocardiogramme et un bilan biologique incluant une numération formule sanguine, une numération plaquettaire, une étude des fonctions hépatique et rénale et du métabolisme calcique. [199]

A decorative rectangular frame with a dark red border and a white inner area. The word "Conclusion" is written in a red, italicized serif font in the center. The bottom right corner of the frame is decorated with a complex, swirling pattern in red, white, and grey.

## *Conclusion*

## **X CONCLUSION**

La sarcoïdose est une maladie multisystémique de cause inconnue caractérisée par une réaction immunitaire exagérée avec formation de granulomes dans les organes atteints.

Le diagnostic de cette affection repose sur un faisceau d'arguments cliniques (atteinte multi-systémique), radiologiques, biologiques, immunologiques (IDR négative) et histologiques (biopsies bronchiques étagées, biopsies ganglionnaires et biopsies cutanées).

La tuberculose est considérée dans notre pays comme le premier diagnostic différentiel.

Les indications de la corticothérapie systémique doivent être bien pesées pour ne pas exposer les malades inutilement, aux effets indésirables de cette thérapeutique.

A noter que nous insistons sur la nécessité d'un registre national de la sarcoïdose pour suivre son évolution.



## *Résumés*

## **RESUME**

**Titre :** Sarcoïdose : épidémiologie, diagnostic clinico-biologique et thérapeutique

**Auteur :** YAIKOUBI YOUSSEF

**Rapporteur :** Pr EL HAMZAOUI SAKINA

**Mots clés :** Sarcoïdose, érythème noueux, intradermoréaction à la tuberculine, atteinte multiviscérales, Syndrome Löfgren.

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schauman (Maladie de BBS), est une granulomatose multi-systémique de cause inconnue, secondaire à une réponse immunitaire exagérée.

Elle se caractérise par un polymorphisme clinique, lié à des atteintes multiviscérales( poumons, peau, yeux, os, foie, rate, muscles, système nerveux et glandes salivaires ), au premier rang desquelles se trouvent les localisations médiastino-pulmonaires.

Elle atteint les deux sexes, avec un pic entre 20 et 34 ans, et avec une légère prédominance chez les femmes de race noire.

Le diagnostic de cette affection repose sur un faisceau d'arguments cliniques (atteinte multisystémique), radiologiques, biologiques, immunologiques (IDR négative) et histologiques (surtout biopsies bronchiques étagées, biopsies ganglionnaires et biopsies cutanées) qui montre la lésion caractéristique : le granulome épithelio-giganto-cellulaire sans nécrose caséuse.

Elle pose le problème de diagnostic différentiel avec de nombreuses pathologies dont la plus important, dans notre pays, est la tuberculose (IDR+ et granulome épithelio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse).

le traitement de référence de la sarcoïdose reste la corticothérapie par voie générale. Cependant, les avancées pharmaceutiques récentes ont permis la découverte de nouvelles molécules, les anti-TNF alfa, qui pourraient être utiles au traitement des formes sévères ou cortico-résistantes.

## **ABSTRACT**

**Title:** sarcoidosis : epidemiology, clinicobiological diagnostic and therapeutic .

**Author:** YAIKOUBI YOUSSEF

**Rapporteur :** Pr EL HAMZAOUI SAKINA

**Keywords :** sarcoidosis , erythema nodosum, tuberculin skin test , multisystem disorders ,Löfgren syndrome .

Sarcoidosis or Besnier - Boeck - Schauman Disease (BBS disease), is a secondary unknown multisystemic granulomatosis due to an exaggerated immune response.

It is characterized by a clinical polymorphism related to multisystem disorders (lungs, skin , eyes, bone, liver, spleen, muscles , nervous system and salivary glands) , most of them are the mediastinal - pulmonary locations.

It affects both sexes, with a peak between 20 and 34 years, with a predominance in black women .

The diagnosis of this condition is based on ( especially bronchial biopsies , lymph node biopsies and skin biopsies) immunological clinical arguments ( multisystem disease) , biological, radiological ( IDR negative) and showing the characteristic histological lesion : The epithelioid granuloma - giant cell without caseous necrosis.

The real problem is the differential diagnosis of many diseases , the most important in our country is tuberculosis ( IDR + epithelioid and giant cell granuloma with caseous necrosis).

the standard treatment for sarcoidosis remains corticosteroids. However, recent pharmaceutical advances have enabled the discovery of new molecules, TNF alfa, which could be useful in treatment of severe or steroid- resistant.

## ملخص

**العنوان:** الساركويد علم الأوبئة، والممارسة الطبية السريرية والبيولوجية والعلاجية

**المؤلف:** اليعقوبي يوسف

**المؤطر:** الأستاذة الحمزاوي سكينه

**الكلمات الأساسية:** ساركويد، حمامي عقدية، السلين اختبار الجلد، تعدد الإضطرابات ومتلازمة وفجرين.

الساركويد أو مرض بنبيه بيك شومن (مرض ب ب ش) هو مرض حبيبي يصيب مختلف الأعضاء راجع إلى استجابة مناعية مفرطة مجهولة السبب.

يتميز بتنوع الأشكال السريرية المتعلقة بتعدد الإضطرابات التي تصيب (الرئتين، الجلد، العيون، العظام والكبد والطحال والعضلات والجهاز العصبي والغدد اللعابية ) وعلى رأسها إصابة الجهاز التنفسي.

و للإشارة فإن السركويد يصيب كلا الجنسين و يبلغ ذروته ما بين 20 و 34 سنة مع غالبية طفيفة لدى النساء السود.

ويستند تشخيص هذه الحالة على مجموعة من التقارير السريرية (مرض متعدد الإضطرابات) والبيولوجية والإشعاعية والمناعية (السلين اختبار الجلد السلبي) والنسجية ( خصوصاً خزعات الشعب الهوائية، وخزعات العقد اللمفاوية وخزعات الجلد) مما يدل على آفة مميزة: الورم الحبيبي ذو الخلايا العملاقة دون نخر جيني.

فإنه يطرح مشكلة التشخيص التفريقي للعديد من الأمراض، والأكثر أهمية في بلدنا هو مرض السل (السلين اختبار الجلد الإيجابية والورم الحبيبي ذو الخلايا العملاقة مع نخر جيني).

العلاج القياسي لساركويد يبقى القشرية. و مع ذلك، فقد مكنت التطورات الصيدلانية مؤخرًا اكتشاف جزيئات جديدة، مضاد عامل نخر الورم ألفا، والتي يمكن أن تكون مفيدة في علاج الحالات المستعصية أو المقاومة للقشرية.





*Annexe*

## Annexes

**Annexe 1 :** syndrome de Löfgren : est l'une des formes de la sarcoïdose, maladie de cause inconnue, caractérisée par la dissémination dans l'organisme de granulomes (amas microscopiques de cellules inflammatoires). Il se traduit par l'apparition, sur les jambes, d'un érythème noueux (boules sous-cutanées rouges et douloureuses), par des douleurs articulaires, une légère fièvre et une augmentation de volume des ganglions lymphatiques situés sur les hiles (autour des vaisseaux destinés aux poumons). Ce syndrome guérit spontanément en quelques semaines ou quelques mois.

**Annexe 2 :** syndrome d'Heerfordt ; syndrome retrouvé dans la sarcoïdose associée :

1. une parotidite bilatérale
2. une paralysie faciale périphérique
3. une uvéite antérieure bilatérale
4. une fièvre

**Annexe 3 :** syndrome néphrotique : caractérisé par les désordres suivants:

- 1- Protéinurie abondante, égale ou supérieure à:
  - 3,5 g/24 h chez l'adulte;
  - 50 mg/kg/jour (soit approximativement 2 g/24 h) chez l'enfant.
- 2- Hypoprotidémie (taux inférieur à 60 g/l) avec hypoalbuminémie (taux < 30 g/l);
- 3-Syndrome œdémateux: habituel mais non requis.

**Annexe 4 :** Le syndrome salivaire lacrymal de Mikulicz correspond à une augmentation de volume, le plus souvent indolore, des glandes salivaires (parotides), et des glandes lacrymales dont la cause est inconnue.

**Annexe 5 :** syndrome de cholestase chronique : c'est une diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire (défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin), et par conséquent une augmentation des concentrations sériques et tissulaires d'acides biliaires (toxicité membranaire, mitochondriale, action pro-inflammatoire).

**Annexe 6 :** Gougerot sjögren

**Annexe 7:** syndrome restrictif :

**Annexe 8 :** syndrome obstructif :



*Référence  
bibliographiques*

- [1] **Agarwal V, Pal S, Agarwal A, Gupta RK, Mishra R.** Thrombocytopenia as the presenting manifestation of sarcoidosis. J Assoc Physicians India. 2002Feb;50:268-9.
- [2] **Om P. Sharma, MD.** Sarcoidosis: a historical perspective, Clinics in Dermatology 2007; 2: 232–21. 4
- [3] **CHRETIEN J, STANISLAS-LEGUERN G, SALTIEL JC.** Sarcoïdose. In : **KAHN MF, PELTIER AP, MEYER O, PIETTE JC** Eds. Les maladies systémiques. Paris, Paris, Flammarion Médecine-Sciences éd, 1991, 857-889.
- [4] **VALEYRE D., SOLER P., TAZI A., BRAUNER M., CHAPELON C. – ABRIC, SADOON D., BATTESTI J-P .** Sarcoïdose maladie systémique syndromes systémiques. Flammarion, 4ème Edition 2000, pp : 1207-1236.
- [5] **[5] CHAPUIS L. :** La sarcoïdose I et II. Le concours médical ; 1995 ; 117 ;(1468-70) et **(1571-75).**
- [6] **[6] CERF – PYSTRE I, LIOTE F.** Manifestations ostéo-articulaires et musculaires de la sarcoïdose. Sem hôp Paris 1997 ; 73 n° 29-30, 945-952
- [7] **DELAVAL PH. – DESRUES. B – QUINQUENEL. ML – LINEAU. C – LENA. H :** La sarcoïdose médiastinopulmonaire. Rev Pneumol Clini, 1993, 49, (310-316).
- [8] **Risgallah A. Michel G. Fouda A :** Sarcoïdose rhino-pharyngé pseudo-tumorale. Ann Oto-Laryng. Paris, 1989, 106, 330-333.

- [9] **Statement on sarcoidosis.** Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-55.
- [10] **Schurmann M., Reichel P., Muller-Myhsok B., Schlaak M., Muller-Quernheim J., Schwinger E.** Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:840-6.
- [11] **Schurmann M., Lympany P. A., Reichel P., Muller-Myhsok B., Wurm K., Schlaak M., et al.** Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:861-4.
- [12] **Sato H., Woodhead F. A., Ahmad T., Grutters J. C., Spagnolo P., van den Bosch J. M., et al.** Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet.* 19:4100-11.
- [13] **Sato H., Grutters J. C., Pantelidis P., Mizzon A. N., Ahmad T., Van Houte A. J., et al.** HLA-DQB1\*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:406-12.

- [14] **Maliarik M. J., Rybicki B. A., Malvitz E., Sheffer R. G., Major M., Popovich J., Jr., et al.**  
Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1566-70.
- [15] **Pietinalho A., Furuya K., Yamaguchi E., Kawakami Y., Selroos O.**  
The angiotensin-converting enzyme DD gene is associated with poor prognosis in Finnish sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 1999;13:723-6.
- [16] **Furuya K., Yamaguchi E., Itoh A., Hizawa N., Ohnuma N., Kojima J., et al.** Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax.* 1996;51:777-80.
- [17] **Tomita H., Ina Y., Sugiura Y., Sato S., Kawaguchi H., Morishita M., Et Al.** Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:255-9.
- [18] **Ziegenhagen M. W., Muller-Quernheim J.** The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med.* 2003;253:18-30.
- [19] **Wilson A. G., de Vries N., Pociot F., di Giovine F. S., van der Putte L. B., Duff G. W.** An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med.* 1993;177:557-60.

- [20] **Somoskovi A., Zissel G., Seitzer U., Gerdes J., Schlaak M., Muller Quernheim J.** Polymorphisms at position -308 in the promoter region of the TNF-alpha and in the first, intron of the TNF-beta genes and spontaneous and lipopolysaccharide-induced TNF-alpha release in sarcoidosis. *Cytokine*. 1999;11:882-7.
- [21] **Valentonyte R., Hampe J., Huse K., Rosenstiel P., Albrecht M., Stenzel A., et al.** Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet*. 2005;37:357-64.
- [22] **Hills S. E., Parkes S. A., Baker S. B.** Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man--2: Evidence for space-time clustering. *Thorax*. 1987;42:427-30.
- [23] **Sartwell P. E., Edwards L. B.** Epidemiology of sarcoidosis in the U.S. Navy. *Am J Epidemiol*. 1974;99:250-7.
- [24] **Rybicki B. A., Amend K. L., Maliarik M. J., Iannuzzi M. C.** Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21:49-55.
- [25] **Kucera G. P., Rybicki B. A., Kirkey K. L., Coon S. W., Major M. L., Maliarik M. J., et al.** Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest*. 2003;123:1527-35.
- [26] **Burke W. M., Keogh A., Maloney P. J., Delprado W., Bryant D. H., Spratt P.** Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet*. 1990;336:1579. Page # 74



- [27] **Heyll A., Meckenstock G., Aul C., Sohngen D., Borchard F., Hadding U., et al.** Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:161-4.
- [28] **James D. G., Williams W. J.** Kveim-Siltzbach test revisited. *Sarcoidosis.* 1991;8:6-9.
- [29] **Vokurka M., Lecossier D., du Bois R. M., Wallaert B., Kambouchner M., Tazi A., et al.** Absence of DNA from mycobacteria of the *M. tuberculosis* complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1000-3.
- [30] **Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y.** Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet.* 1999;354:120-3.
- [31] **Conron M., Du Bois R. M.** Immunological mechanisms in sarcoidosis. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:543-54.
- [32] **Battesti Jp, Bergeron A Et Azoulay E :** Sarcoïdose de l'adulte. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-039-D-10, 1999, 14p.*
- [33] **Valeyre D., Soler P., Tazi A., Brauner M., Chapelon C. – Abric, Sadoun D., Battesti J-P .** Sarcoïdose maladie systémique syndromes systémiques. *Flammarion, 4ème Edition 2000, pp : 1207-1236.*
- [34] **Mangiapan G, Hance Aj.** Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 1995, 12, 20-37.

- [35] **Almenoff Pl, Johnson A, Lesser M, Mattman Lh.** Growth of acid fast forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996, 51, 530-533
- [36] **Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, Takahashi R, Kon S, Okamura H, Kurimoto M, Hiraga Y,** Tatsuno T, Abe S, Sato N. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J Immunol.* 2001 Jan 1; 166(1):642-9.
- [37] **Tsimpoukas F, Goritsas C, Papadopoulos N, Trigidou R, Ferti A.** Sarcoidosis in untreated chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol.* 2004 Apr; 39(4):401-3.
- [38] **Delaporte. E, Perez. T.** *Ann Dermatol Venereol.*1998, 125, 845-850. 13
- [39] **Tazi A, A J Hance.** *Presse Médicale* 1999, 28, 31, 1723-1728.
- [40] MIREILLE PADOVANI, ISABELLE TILLIE-LEBLOND,BENOIT WALLAERT. *Revue Du Praticien (Paris )*, 1994, 44, 2055-58.
- [41] **Soler P., Basset F.** Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;278:147-60. Page # 75
- [42] **Soler P.** Pathogénie-étiologie de la sarcoïdose. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152:28-33.
- [43] **Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R.** Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol.* 1992;23:1216-23.
- [44] **El Aouali, Amal.** La sarcoïdose médiastino-pulmonaire à propos de 135 cas :thèse en médecine 2004. Casablanca.

- [45] **English, Patel, and Greer. Sarcoidosis.** J Am Acad Dermatol 2001; 44:725-43.
- [46] **Johns CJ,Michelle TM.**The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital.Medicine 1999;78:65-111.
- [47] **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.
- [48] **Puryear DW, Fowler AA III.** Sarcoidosis: a clinical overview. Compr Ther 1996;22:649-53.
- [49] **Farmer KL.** Additional tests of interest to the dermatologist. Dermatol Clin 1994;12:191-9.
- [50] **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.
- [50] **Costabel U, Guzman J, Baughman RP.** Systemic evaluation of a potential cutaneous sarcoidosis patient. Clin Dermatol 2007; 25:303-11.
- [51] **B. Baudin.** L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. Pathologie Biologie 2005; 53 : 183–188.
- [52] **Ellaft M., Lacronique I.**La sarcoïdose. Immunopathologie et réactions inflammatoires, Editions de Boeck, Sciences médicales -série Laennec, 2003, 1ère édition, 22 1-234
- [53] **Robert P. Baughman, Elyse E. Lower, Kevin Gibson.** Pulmonary manifestations of sarcoidosis. Presse Med. 2012; 41: e289–e302.

- [54] **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.
- [55] **Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS.** Sarcoidosis. N Engl J Med 2007;357:2153-65.
- [56] **Hilario Nunes et al.** sarcoïdose médiastino pulmonaire. Presse Med. 2010; 39:93–106.
- [57] 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.
- [58] **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.
- [58] **Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW,** Wells AU, Imaging in Sarcoïdosis. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28: 102-20.
- [59] **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.
- [60] **Costabel U.** CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoïdosis? Eur Respir J 1997; 10: 2699-700.

- [61] **D. Valeyre, H.Nunes, F.Duperron, P.Soler, M.Kambouchner, M.Brauner.** sarcoïdose.
- [62] **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 21 carbon monoxide in pulmonary sarcoïdosis: relation to exercise gas exchange. *Chest* 2004; 125: 2061-8.
- [63] **Lunch JP, Kazerooni EA, Gay SE.** Pulmonary sarcoïdosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755-85.
- [64] **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.
- [65] **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.
- [66] **Keijsers RG, Verzijlbergen JF, Van Diepen DM, Van den Bosch JM, Grutters JC.** 18F-TDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25: 143-9.
- [67] **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.

- [68] **Adele H et al.** Sarcoidosis : A comprehensive review and update for The dermatologist, part I. Cutaneous disease, J Am Aca Dermatol, may 2012; 66: 699.e1-699.e18.
- [69] **Sanchez M, Prystowsky S.** Sarcoidosis of the skin. In: Basow D, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate; 2010.
- [70] **Juan M, Joaquim M.** Skin manifestations of sarcoidosis, Presse Med. 2012; 41: e355–e374.
- [71] **Elgart ML.** Cutaneous sarcoidosis: Definitions and types of lesions. Clin Dermatol 1986;4:35-45.
- [72] **Esteban Fernandez-Faith, MD, Jonelle McDonnell, MD.** Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. Clinics in Dermatology 2007; 25: 276–287.
- [73] **Katta R.** Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. Am Fam Physician 2002;65:1581-4.
- [74] **Young III RJ, Gilson RT, Yanase D, et al.** Cutaneous sarcoidosis. Int J Dermatol 2001;40:249-53.
- [75] **Scadding JG, Mitchell DN.** Sarcoidosis of the skin, 2nd ed, London, UK: Chapman and Hall Medical; 1985 ([181–206]).
- [76] **Sharma OP.** Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management. 1972; 61:320-5.
- [77] **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.

- [78] **English JC, Patel PJ, Greer KE.** Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725- 43.
- [79] **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. [104]: **YoungIII RJ, Gilson RT, Yanase D, Elston DM.** Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249-53.
- [80] **YoungIII RJ, Gilson RT, Yanase D, Elston DM.** Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249-53.
- [81] **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.
- [82] **Elgart ML.** Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986;4: 35-45.201
- [83] **Hanno R, Needelman A, Eiferman RA, Callen JP.** Cutaneous sarcoidal Granulomas and the development of systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1981;117:203-7.
- [84] **James DG.** Dermatological aspects of sarcoidosis. *Q J Med* 1959;28:109-24.
- [85] **James DG.** Lupus pernio. *Lupus* 1992;1:129-31.
- [86] **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.

- [87] **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.
- [88] **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.
- [89] **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.
- [90] [90]: **Kerdel FA, Moschella SL.** Sarcoidosis. An updated review. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:1-19.
- [91]
- [92] **Young RJ 3rd, Gilson RT, Yanase D, Elston DM.** Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249-53.
- [93] **Dumitrescu SM, Schwartz RA, Baredes S, Whitworth JA, McDonald R, Zarbin M, et al.** Mutilating facial sarcoidosis. *Dermatology* 1999;199:265-7.
- [94] **Albertini JG, Tyler W, Miller OF 3rd.** Ulcerative sarcoidosis. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1997;133:215-9.
- [95] **Katta R.** Cutaneous sarcoidosis: a dermatologic masquerader. *Am Fam Physician* 2002;65:1581-4.
- [96]
- [97] **Higgins EM, Salisbury JR, Du Vivier AWP.** Subcutaneous sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:65-6.



- [98] **Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Peyrí J.** Subcutaneous sarcoidosis-clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2005;153:790-4.
- [99] **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.
- [99] **Kalb RE, Epstein W, Grossman ME.** Sarcoidosis with subcutaneous nodules. *Am J Med* 1988;85:731-6. 203
- [100] **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.
- [100] **Marcoval J, Moreno A, Mañá J, Peyrí J.** Subcutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2008;26:553-6.
- [101] **Elgart ML.** Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986;4:35-45.
- [102] **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.
- [103] **Arias-Santiago S, Fernández-Pugnaire MA, Aneiros-Fernández J, Serrano C, Callejas- Rubio JL, Ortego-Centeno N et al.** Recurrent telangiectasias on the cheek: angiolupoid sarcoidosis. *Am J Med* 2010;123:e7-8.
- [104] **Nozaki T.** Sarcoidosis with lichenoid type eruption. Report of two cases. *Jpn J Dermatol* 1972;82:47-57.

- [105] **Gange RW, Smith NP, Fox ED.** Eruptive cutaneous sarcoidosis of unusual type. Clin Exp Dermatol 1978;3:299-306.
- [106] **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.
- [107] **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..
- [108] **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.
- [109] **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.
- [110] **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.
- [111] **Albertini JG, Tyler W, MillerIII OF.** Ulcerative sarcoidosis. Case report and review of the literature. Arch Dermatol 1997;133:215-9.
- [112] **Ichiki Y, Kitajima Y.** Ulcerative sarcoidosis: case report and review of the Japanese literature. Acta Derm Venereol 2008; 88:526-8.
- [113] **Burov EA, Kantor GR, Isaac M.** Morpheaform sarcoidosis: report of three cases. J Am Acad Dermatol 1998;39:345-8.

- [114] **Ginarte M, Zulaica A, Toribio J.** Morpheaform sarcoidosis . Acta Derm Venereol 2006;86:264-5.
- [115] **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.
- [116] **Attiyeh Vasaghi1** and Amir Kalafi. Unusual Manifestation of Cutaneous Sarcoidosis: A Case Report of Morpheaform Sarcoidosis. Acta Medica Iranica, 2012; 50(9): 648-651.206
- [116] **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.
- [117] **Hall RS, Floro JF, King LE.** Hypopigmented lesions in sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 1984;11:1163-4.
- [118] **Tariq S, McConnochie K, Mahy NJ, Williams WJ.** Silent sarcoidosis and clubbing. Sarcoidosis 1990;7: 67-70.
- [119] **Sharma SK, Mohan A.** Uncommon manifestations of sarcoidosis. J Assoc Physicians India 2004;52: 210-4.
- [120] **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.
- [121] **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.

- [122] **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.
- [123] **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.
- [124] **Kroll JJ, Shapiro L, Koplon BS, Feldman F.** Subcutaneous sarcoidosis with calcification. Arch Dermatol 1972;106: 894-5.
- [125] **Walsh JS, Fairley JA.** Calcifying disorders of the skin. J Am Acad Dermatol 1995;33:693-706. 209
- [126] **Schaumann J.** Sarcoidosis with prurigo. Ann Dermatol Syphiligr 1953;80:457- 76.
- [127] **Pellicano et al.** Dermoscopy of Cutaneous Sarcoidosis. Dermatology 2010;221:51–54.
- [128] **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.
- [129] **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.
- [130] **M.-D. VIGNON- PENNAMEN.** Histopathologie cutanée: sarcoïdose. Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 89-91.
- [131] **N. El Fekih et al.** Le lupus tuberculeux. Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 : 409-412.

- [132] **Zahaf A, Turki H, Masmoudi A.** Lupus tuberculeux. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 503-7.
- [133] **www.atlas-dermato.o/cours:** la sarcoïdose/LEPRE.html.
- [134] **Battesti Jp, Bergeron A Et Azoulay E :** Sarcoïdose de l'adulte. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-039-D-10, 1999, 14p.
- [135] **Hea Lty T., Skelta M., Berger R:** Singlelung transplantation involving a donor with documented pulmonary sarcoidosis. *J-Heart-Lung-Transplant.* 1994 Jul-Aug, 13, 4, 720-23.
- [136] **Perry A. Vuitch F :** Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch- Pathol- Lab – Med.* 1995, Feb, 119 (2): 167- 72.
- [137] **Chapelon Abric.** Forme extra pulmonaires graves de la sarcoïdose. *Rev Prat*, 19 MESSAS. E-CHARNIOT. JC- LANFRANCHI. JL-BATTESTI. JP-94, 44, 2064-2049.
- [138] **Messas. E-Charniot. Jc- Lanfranchi. Jl-Battesti. Jp- Weinman. P-Zerhouni. K-Gallot.D- Artigou. Jy:** Choc cardiogénique révélant une sarcoïdose cardiaque (1 cas). *Arch Mal Cœur Vaiss*, 1998, 91, 771- 776.
- [139] **Vignaux O, Dhote R, Duboc D, Blanche P, Dusser D, Weber S, Legmann P.** Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2002 Dec; 122(6):1895-901.
- [140] **Chapuis L. :** La sarcoïdose I et II. *Le concours médical* ; 1995 ; 117 ;(1468- 70) et (1571-75).

- [141] **Chapelon Abric** : Les localisations rares de la sarcoïdose : aspects cliniques et réflexion sur l'approche diagnostique. Rev Med Interne, 1994, 15, 308s -310s.
- [142] **Alkilic-Genauzeau H., Helenono., Correas Jm., Balleyguier C., Hamida K. Et Moneau Jf.** Diagnostic radiologique d'une sarcoïdose rénale. J. Radiol. 1999, 80, pp : 1672-1675.
- [143] **Duvic C., Herody M., Rossignol P., Pecoules S., Didelot F., Nedelec G.** Les manifestations rénales de la sarcoïdose à propos de neuf observations. Rev. Med. Interne, 1999, 20, pp : 226-233.
- [144] **Battesti Jp, Bergeron A Et Azoulay E** : Sarcoïdose de l'adulte. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-039-D-10, 1999, 14 p.
- [145] **El Hssani, Benchakroun B., El Maghraoui A., Adnaoui A., Hajjaj Hassouni N.** Sarcoïdose et syndrome sec (20 observations). Sem. Hôpi. Paris, 1997, 73ème année, 33-34 pp : 1078-1080.
- [146] **Badelon I, Gilles Chaine.** Les manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose. Ann. Med. Interne, 2001, 152, n° 2, pp. 108- 112.
- [147] **Karma A, Taskinien E, Kainu H, Partanen M:** Phenotypes of conjunctival inflammations in sarcoidosis. Br J Ophthalmol, 1992, 76, 101-106.
- [148] **Capone A, A Aberg Tm: Intermediate UVEITIS. In: Albert Da, Jakobiec Fa,** eds. Principles and practice of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders, 1994, 423-442.

- [149] **Raona, Blacckman Hj, Franklin Rm, Meisler D, Sheppard Jd.** Intraocular inflammation and uveitis. In Basic and Clinical Science Course – Section 9, San Francisco. American Academey of Ophtalmology ed, 1996, 122-25.
- [150] **Wu HK, FRIBERG T:** Uveitis and inflammation Semin Ophtalmol (WB Saunders), 1996, 11, n° 1, 41-2.
- [151] **Fred. J, Benghorbel. I, Jebloun. M, Mrabet. A.** Polyradiculonévrite et sarcoïdose. Revue de Med. Interne 1998, 19, pp : 745-746
- [152] **Chapelon Catherine – Abric.** Neurosarcoïdose. Ann. Med. Interne 2001, 152, n° 2, pp: 113-124.
- [153] **Schurch M.-A, J.-C. Gester, F. Delacretaz.** Rhumatologie- juin 2000- Tome 52. n°5. 19-21.
- [154] **Cer F – Paystre I, Liote F.** Manifestations ostéo-articulaires et musculaires de la sarcoïdose. Sem hôp Paris 1997 ; 73 n° 29-30, 945-952.
- [155] **Mathur A, Kremer J.M.** Immunopathology, rheumatic features, and therapy of sarcoidosis. Curr Opinion Rheumatol 1992, 4, 76-80.
- [156] **PERROT S.** Manifestations ostéoarticulaires chroniques de la sarcoïdose. A propos de huit observations. Thèse de Médecine, Paris, 1989.
- [157] **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.

- [158] **Ganne-Carrie N, Guettier C, Ziol M, Beaugrand M, Trinchet JC.** Sarcoïdose et foie. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:103–7.
- [159] **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
- [160] **Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A.** Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol* 2006;5:251–6.
- [161] **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.
- [162] **Blich M, Edoute Y.** Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:732–7.
- [163] **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.
- [164] **Folz SJ, Johnson CD, Swensen SJ.** Abdominal manifestations of sarcoidosis in CT studies. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:573–9.216
- [165] **Britt AR, Francis IR, Glazer GM, Ellis JH.** Sarcoidosis: abdominal manifestations at CT. *Radiology* 1991;178: 91–4.
- [166] **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.



- [167] **Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S.** Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. Radiographics 2004; 24: 87-104.
- [168] **Warshauer DM, Molina PL, Hamman SM, et al.** Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: analysis of 32 cases. Radiology 1995; 195: 757-62.
- [169] **Oster J-P., Braun J-J., Quin E., Bourjat P., Paul G.** Sarcoïdose des voies aériennes supérieures : à propos de 4 observations. Rev. Mal. Resp. 2000, 17, pp : 863-866.
- [170] **Righini. Ch., Cuisnier O., Dumas G., Lantugoul S., Rey E.** Manifestations ORL de la sarcoïdose à propos de 4 cas. JFORL, 1997, 46, 3, pp : 162-169.
- [171] **Hulliat Th., Carrat X., Carles D., Labbe L., Francois Jm., Devas F., Traissa Cl.** Manifestations de la sarcoïdose ORL (10 cas). Rev. ORL 1998, 119, pp : 19-23.
- [172] **Chapelon-Abric C.** Les formes neurologiques de la sarcoïdose . Presse Med., 2000, 29, n06, 327-33
- [173] **Chakiri R.** sarcoidose cutanée. Thèse de médecine . faculté de médecine et de pharmacie de Fès. 2013 .103/13 . 160p.
- [174] **Bensiali A., Alain Dider :** La sarcoïdose. Revue du praticien (Paris) 1999. 49 ; 1227-1232.
- [180] **Ben Jelloun Bs., Elhassani A., Mahroui C., Assermouh A., Jorio M., Elharim L., Elmalki Tazi A.** Sarcoïdose médiastino- pulmonaire chez l'enfant. Maroc Médical 1999, 21, 1, mars 1999.

- [181] **Baculard A.** Les sarcoïdose médiastino-pulmonaire chez l'enfant. La presse médicale, 30 mai 1987, n°20, 16.
- [184] **Cha Pelon Abric, Ginsburg C., Biousse V., Wechsler, Degennes C., Darbois Y., Jandemarec,** GODEAU, PIETTE. Sarcoïdose et grossesse, étude retrospective de 11 cas. Rev. Med. Interne 1998, 19, pp : 305-312.
- [185] **KING TE.** Restrictive lung disease in pregnancy clin. Chest Med. 1992, 13, pp: 607-622.
- [186] **Brauner M ., Attali P., Dumas J L., Valeyre D .**Intérêt de l'imagerie dans la sarcoïdose .Ann . Med. Interne, 2001, 152, nOI, 39-44
- [187] **Crysta l RG.**Sarcoïdose .Médecine interne, édition Harrisson , 1995, 13Eme édition, chapitre 292 , 1679 -16 81
- [188] **Koyama T., Ueda H., Togashi K., Umeoka S., Kataoka M., Nagai S.**Radiologie manifestations of sarcoidosis in various organs. Radiographies, 2004, 24, n"l, 87-104
- [189] **Hantous-Zannad S., C harrada L., Zidi A., Mestiri K ., Ben Miled-M' rad K.** Apport de la TDM dans l' exploration de la sarcoïdose thoracique. Rev . Ma l. Respir. , 2003, 20, n02, 207-2 13
- [190] **Bensiali A., Didier A.**Sarcoïdose : diagnostic, évolution, traitement. Rev. Prat., 1999, 49, n°11 , 1227-1232
- [191] **Ellaft M., Lacronique 1.**La sarcoïdose. Immunopathologie et réactions inflammatoires, éditions de Boeck, Sciences médicales -série Laennec, 2003, 1ère édition, 22 1-234

- [192] **Chapelon-Abric C.** La sarcoïdose et ses actualités. Rev. Med., 2004(a), n025, 337-339
- [193] **Bergoin c, Lamblin c. Wallaert B.** Manifestations biologiques de la sarcoïdose I, Ann. Med. Interne, 200 1, I S2, nO 34-38
- [194] **Baudin B** L'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 pour le diagnostic de sarcoïdose. Pathol. Biol., 2005, 53, n03, 183- 188
- [195] **Cordeau MP. , Samson L.** Tuberculose et mycobactéries atypiques. Imagerie thoracique de l' adulte, édition Grenier P., Médecine -sciences Flammarion, 2ème édition, 1996, 337-344
- [196] **Va leyre D.** Traitement de la sarcoïdose. A.F.C.P .P., Journées de pneumologie « Pierre Bourgeois », 1999, 43-50
- [197] **Crystal RG.Sarcoïdose .** Médecine interne, édition Harrisson , 1995, 13 Eme édition, chapitre 292 , 1679 -16 81
- [198] **Ellaft M.,** Lacronique L.La sarcoïdose. Immunopathologie et réactions inflammatoires, éditions de Boeck, Sciences médicales série Laennec, 2003, 1ère édition, 22 1-234 .
- [199] **Valeyre D.Sarcoïdose.** Pneumologie, Editions Flammarion, Médecine-sciences, 1998, 2ème édition , Chapitre n085, 883-893
- [200] **Fazzi P .** Pharmacotherapeutic managem en t of pulmonary sarcoidosis. Am . J . Respir. Med. , 2003,2, n04, 3 11-3 20
- [201] **Valeyre D., Nakazawa S., Kobayashi A., Yamasawa H., Bando M., Sugiyama Y.** Inhaled corticosteroid rapidly improved pulmonary sarcoidosis. Intern. Med., 2005, 44, n01 2, 1276-1279

- [202] **O. Chosidow, B. Lebrun-Vignes.** Corticothérapie par voie générale. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:942-8.
- [203] **Nunes H., Soler P., Valeyre D.** Sarcoïdose pulmonaire. *Allergy*, 2005, 60, n05, 565-582
- [204] **O. Chosidow, B. Lebrun-Vignes.** Corticothérapie par voie générale. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:942-8.
- [205] **Boulay V.** Nouvelles thérapeutiques dans la sarcoïdose. *Rev. Mal. Respir.*, 2001, il., n06, 43
- [206] **Meyer N., Viraben R., Paul C.** Immunosuppresseurs systémiques en dermatologie. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie*, 98-950-A-30, 2008.
- [207] **Fardet L., Revuz J.** Les antipaludéens de synthèse. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2005, 132, n08, 665 -674
- [208] **Jang CH., Choi JH., Byun MS., Jue DM.** Chloroquine inhibits production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, sous presse.
- [209] **Gaemperli A., Hauser T., Speck RF.** Risk of infection during treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Z. Rheumatol.*, 2006, sous presse
- [210] **Sany J.** Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev. Prat.*, 2003, n053, 1755-1756
- [211] **Fain O.** Les inhibiteurs du TNF $\alpha$  : les indications s'étendent. *Rev. Prat.*, 2003, 53, n018, 1989-1990

- [212] **Boulay V** .Nouvelles thérapeutiques dans la sarcoïdose. Rev . Mal. Respir. , 200 1, il, n06, 43
- [213] **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, n02, 1047-1062
- [214] **Callejas-Rubio JL., Ortego-Centeno N., Lopez-Perez L., Benticuaga MN.** Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. Clin. Rheumatol., 2005, sous presse
- [215] **Gaemperli A . Hauser T. , Speck RF.** Risk of infection during treatment with tumor necrosis factor - alpha inhibitors . Z . Rheumatol., 2006, sous presse
- [216] **E. LAFFITTE , J. REVUZ.** Thalidomide. Ann Dermatol Venereol 2007;134:957-60.
- [217] **Estines O., Revuz I., Wolkenstein P., Bressieux JM ., Roujeau JC, Cosnes A** .Sarcoïdose : traitement par le thalidomide chez 10 patients. Ann. Dermatol. Venereol., 200 1, 128, n05, 6 11-6 13
- [218] **E. Laffitte, J. Revuz.** Thalidomide. Ann Dermatol Venereol 2007;134:957-60.
- [219] **Alan S.Boyd.** Leflunomide in dermatology. J Am Acad Dermatol 2012;66: 673-9.
- [220] **Bruns F ., Pruemer B. , Haverkamp U., Fischedick AR .** Neurosarcoidosis : an unusual indication for radiotherapy.Br. J. Radio l., 2004 , 77, n0921 , 777-779

- [221] **Mikuniya T ., Nagai S., Takeuchi M., Izumi T.** Differential effects of fosfomycin and corticosteroid on the molar ratio of interleukin- I receptor antagonist/interleukin- I B in the culture supernatants of mononuclear phagocytes From patients with sarcoidosis.1. Infect. Chemoter., 2004,11)" nO 293-298S,
- [222] **Kaiser H.** Cortisone therapy today. Wien. 1Gin. Wochenschr., 2003, 115, n01 , 6-21
- [223] **Valeyre D.** Sarcoïdose . Rev. Prat. , 2002, 52, n° 13, 1465- 1471

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
  - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



**الساركويد**  
**علم الأوبئة والممارسة الطبية السريرية**  
**والبيولوجية والعلاجية**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيد: يوسف اليعقوبي**

المزاد في: 11 يوليوز 1987 بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** ساركويد، حامي عقدية، السيلين اختبار الجلد، تعدد الإضطرابات ومتلازمة وفجرين.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال