

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 90

LA SARCOÏDOSE EXTRA-MEDIASTINO-PULMONAIRE  
(A PROPOS DE 32 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mme. Wyssal CHAWAD

Née le 28 Août 1992 à Lyon (France)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES :** Sarcoïdose extra-médiastinopulmonaire – Granulomes – Corticothérapie –  
Immunosuppresseurs – Biothérapies.

JURY

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mr. F. EL ASRI

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. L. ACHEMLAL

Professeur de Rhumatologie

JUGES

Mme. J. BENAMOR

Professeur de Pneumologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
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 Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                   |

**Novembre et Décembre 1985**

|                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

**Janvier, Février et Décembre 1987**

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan        | Médecine Interne   |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed      | Neurologie         |

**Décembre 1988**

|                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie            |

**Décembre 1989**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Pr. ADNAOUI Mohamed            | Médecine Interne – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i> |
| Pr. CHAD Bouziane              | Pathologie Chirurgicale                           |
| Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie  |

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

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

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **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 Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
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. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*

Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### **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. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
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. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAI ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda

Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 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

Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 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 HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU 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\*  
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. KHARMAZ Mohamed  
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. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
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\*

Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie



*(mise en disponibilité)*

Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS 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

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
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. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
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\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*

Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
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  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie



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. 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 \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufik\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 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. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique

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\*

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

### **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\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
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 GUERROUJ Hasnae  
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. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI 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\*

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

**Avril 2013**

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **\*Enseignants Militaires**



### AOÛT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie – chimie                     |
| 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 OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| 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           | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                | Chimie Organique                       |

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*Dédicaces*

*A mes parents,*

*Je vous remercie de tout mon cœur de m'avoir permis de réaliser mon rêve et de suivre ma voie. Avec tout mon amour et toute mon admiration.*

*A mon père :*

*A mon père, sans qui ce travail n'aurait pas lieu d'être , et qui trouvera dans cette thèse un sens tout particulier de mon affection .Merci de me faire partager ta vision du monde qui n'appartiens qu'a toi et qui me fait grandir de jour en jour.*

*A ma mère,*

*Pour ses encouragements incessants, sa présence et ses sacrifices tout au long de ces années. J'espère te rendre aussi fière de moi que tu le souhaiterai.*

### *A mon fiancé,*

*Pour m'avoir soutenu tout au long de ces années. Merci pour ta patience, ta compréhension, ta vision positive de voir les choses, et pour tous ces moments de bonheur passés et à venir. Tu es toujours là quand il le faut et sans toi rien de tout cela n'aurait été possible. Merci de mettre un grain de soleil dans ma vie. Avec tout mon amour.*

### *A Malak, Ayaa, et Ismael,*

*Mes amours, merci pour le soutien et l'affection que vous m'avez prodigués tout au long de ces années. Vous êtes ce qu'il y a de plus beau dans ma vie, et je vous souhaite un avenir rempli de succès et de bonheur.*

### *A Saraa,*

*Pour ces années de souvenirs fidèlement ancrés dans ma mémoire et pour cette amitié qui persiste malgré les kilomètres. Nous avons traversé tant d'épreuves pour en arriver là. Tu es une sœur pour moi et ma compagne « du destin ». Merci de m'avoir épaulé et de m'avoir souhaité ce que tu te souhaites pour toi-même. Avec tout mon amour et ma gratitude.*

### *A mes grands –parents et ma famille*

*A la famille Safraoui,*

*Merci de m'avoir considéré comme un membre à part entière de votre  
généreuse famille. Merci pour ces années d'hébergement gratuit, de bons  
petits plats et d'encouragements.*

*A la famille Chbourk,*



# *Remerciements*

*A*

*Notre Maître et Président de thèse*

*Monsieur Bourazza Ahmed*

*Professeur de Neurologie*

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.*

*A*

*Notre Maître et Rapporteur de thèse*

*Monsieur Sekkach Youssef*

*Professeur de Médecine interne*

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse. Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.*

*A*

*Notre Maître et jury de thèse*

*Monsieur Achemlal Lahcen*

*Professeur de Rhumatologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger notre travail.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner de notre estime et notre  
profond respect.*

*A*

*Notre Maître et jury de thèse*

*Monsieur El Asri Fouad*

*Professeur d'ophtalmologie*

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury. Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération.*

*A*

*Notre Maître et jury de thèse*

*Madame Benamor Jouda*

*Professeur de Pneumologie*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.*



*Liste des illustrations*

## Liste des tableaux

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tableau I:</b> Antécédents médicaux et tuberculeux des patients.....                                | 12  |
| <b>Tableau II:</b> Symptômes inauguraux .....  | 16  |
| <b>Tableau III :</b> Manifestations extra médiastino-pulmonaires et pulmonaires de la sarcoïdose. .... | 21  |
| <b>Tableau IV:</b> Données biologiques .....   | 25  |
| <b>Tableau V:</b> données de prélèvements anato-mo-pathologiques : .....                               | 27  |
| <b>Tableau VI:</b> Examens radiologiques réalisés et leur résultats.....                               | 28  |
| <b>Tableau VII:</b> Données du bilan respiratoire :.....   | 31  |
| <b>Tableau VIII:</b> Modalités de traitement .....   | 37  |
| <b>Tableau IX:</b> Atteintes oculaires et annexielles au cours de la sarcoïdose.....                   | 72  |
| <b>Tableau X:</b> Classification des localisations sinusiennes de sarcoïdose selon KRESPI et al. ....  | 93  |
| <b>Tableau XI:</b> Classification de la sarcoïdose pulmonaire à la radiographie thoracique .....       | 114 |
| <b>Tableau XII:</b> fréquence des stades radiologiques retrouvées dans notre série. ....               | 114 |
| <b>Tableau XIII :</b> Diagnostics différentiels des uvéites sarcoïdiques .....                         | 143 |
| <b>Tableau XIV:</b> Critères pronostiques de la sarcoïdose .....                                       | 170 |

## Liste des figures

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figure 1:</b> âges des patients au moment du diagnostic .....  | 10  |
| <b>Figure 2:</b> ATCD des patients de notre série.....  | 13  |
| <b>Figure 3:</b> Symptômes inauguraux .....   | 16  |
| <b>Figure 4:</b> Manifestations extra médiastino-pulmonaires de la sarcoïdose dans notre série.....           | 22  |
| <b>Figure 5:</b> Résultats des examens biologiques .....  | 26  |
| <b>Figure 6:</b> Données de la radiographie thoracique pulmonaire.....  | 29  |
| <b>Figure 7:</b> Données de la tomodensitométrie thoracique : .....   | 29  |
| <b>Figure 8:</b> Résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires .....                                    | 30  |
| <b>Figure 9:</b> Données du lavage broncho-alvéolaire.....  | 31  |
| <b>Figure 10:</b> Modalités thérapeutiques .....  | 39  |
| <b>Figure 11:</b> Coupes histologiques d'une biopsie pulmonaire . .....                                       | 44  |
| <b>Figure 12:</b> Modèle hypothétique de l'immunopathogénie de la sarcoïdose . .....                          | 54  |
| <b>Figure 13:</b> Sarcoïdose cutanée : forme en plaque avec coloration jaunâtre à la vitro pression.<br>..... | 69  |
| <b>Figure 14:</b> Sarcoïdes à petits nodules . .....  | 69  |
| <b>Figure 15:</b> Sarcoïdes à gros nodules .....  | 69  |
| <b>Figure 16:</b> Sarcoïdose forme angiolupoïde .....   | 70  |
| <b>Figure 17:</b> Sarcoïdose sur cicatrice . .....  | 70  |
| <b>Figure 18:</b> Sarcoïdose en plaque . .....  | 70  |
| <b>Figure 19:</b> Lupus pernio .....  | 71  |
| <b>Figure 20:</b> sarcoïdose : gonflement marqué des interphalangiennes distales . .....                      | 71  |
| <b>Figure 21:</b> Sarcoïdose cutanée : érythème noueux .....  | 71  |
| <b>Figure 22:</b> Précipités rétrodescemétiques granulomateux en « graisse de moutons » .....                 | 77  |
| <b>Figure 23:</b> Nodules iriens de Koeppé (collerette irienne) .....   | 77  |
| <b>Figure 24:</b> Nodules iriens de Busacca (stroma irien) .....  | 77  |
| <b>Figure 25:</b> Uvéite intermédiaire (hyalite) dans le cadre d'une sarcoïdose .....                         | 78  |
| <b>Figure 26:</b> Vascularites veineuses ou périphlébites .....   | 78  |
| <b>Figure 27:</b> Lésions typiques d'une choroïdite multifocale dans le cadre d'une sarcoïdose..              | 78  |
| <b>Figure 28:</b> Dactylite sarcoïdosique .....   | 82  |
| <b>Figure 29:</b> Infiltration granulomateuse massive du tissu interstitiel rénal.....                        | 109 |
| <b>Figure 30:</b> Stade I radiologique .....  | 112 |
| <b>Figure 31:</b> Stade II radiologique .....   | 112 |
| <b>Figure 32:</b> Stade III radiologique .....  | 113 |
| <b>Figure 33:</b> Stade IV : aspect de fibrose mutilante diffuse. ....  | 113 |
| <b>Figure 34:</b> Syndrome de Löfgren .....   | 117 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figure 35:</b> Dactylite sarcoidosique de type II .....  | 117 |
| <b>Figure 36:</b> Dactylite sarcoidosique de type III.....  | 117 |
| <b>Figure 37:</b> Épaississement périfonchovasculaire proximal majeur associé à des nodules .               | 123 |
| <b>Figure 38:</b> le signe de la galaxie (galaxy sign) .....  | 123 |
| <b>Figure 39:</b> Lésion cavitaire apicale droite résolutive à un an de traitement immunosuppresseur .      | 123 |
| <b>Figure 40:</b> Signe du « cluster » au cours de la sarcoïdose .....                                      | 124 |
| Figure 41: A. Aspect de scissure « perlée » B adénomégalies hilaires bilatérales non compressives.<br>..... | 124 |
| <b>Figure 42:</b> Sarcoïdose compliquée d' aspergillome .....   | 124 |
| <b>Figure 43:</b> Masses de fibrose centrales contenant des bronchectasies par traction.....                | 125 |
| <b>Figure 44:</b> Opacités linéaires multiples, principalement hilo-périphériques .....                     | 125 |
| <b>Figure 45:</b> Aspect en verre dépoli et adénopathies hilaires bilatérales. ....                         | 125 |
| <b>Figure 46:</b> Lésions parenchymateuses d'allure pseudotumorales.....                                    | 131 |
| <b>Figure 47:</b> Rehaussement micronodulaire des leptoméniges frontobasales .....                          | 131 |
| <b>Figure 48:</b> Aspect « d'homme léopard» en plus du « signe du panda » au massif facial...               | 133 |



# *Sommaire*


|   |    |
|---|----|
| <b>Introduction- définition</b> .....                                 | 1  |
| <b>Matériel et méthodes</b> .....                                     | 4  |
| <b>Résultats</b> .....  | 9  |
| I. Données épidémiologiques : .....                                   | 10 |
| 1. Répartition selon L'âge : .....                                    | 10 |
| 2. Répartition selon le sexe : .....                                  | 10 |
| 3. Le délai moyen de consultation : .....                             | 11 |
| 4. Les antécédents : .....  | 11 |
| II. Données cliniques : .....   | 14 |
| 1. Les symptômes inauguraux : .....                                   | 14 |
| 2. Les manifestations cliniques : .....                               | 17 |
| 2.1. Les manifestations cliniques extra médiastino pulmonaire : ..... | 17 |
| 2.2. Les manifestations cliniques pulmonaires : .....                 | 20 |
| III. Données paracliniques : .....                                    | 25 |
| 1. Biologie.....  | 25 |
| 2. Données des prélèvements histopathologiques : .....                | 26 |
| 3. Données radiologiques : .....                                      | 27 |
| 4. Données du bilan respiratoire : .....                              | 30 |
| 5. Autres explorations : .....  | 32 |
| IV. Traitement et évolution : .....                                   | 33 |
| 1. L'abstention thérapeutique : .....                                 | 33 |
| 2. La corticothérapie systémique : .....                              | 33 |
| 3. La corticothérapie locale : .....                                  | 34 |
| 4. Les immunosuppresseurs et les biothérapies : .....                 | 34 |
| <b>Discussion</b> .....   | 40 |
| I. Historique .....   | 41 |
| II. Pathogénie -étiologies : .....                                    | 43 |
| 1. Mécanismes physiopathologiques de l'affection : .....              | 43 |
| 1.1. Histologie d'un granulome : .....                                | 43 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.2.  | Description du processus immunitaire à l'origine de la formation des granulomes .. | 45 |
| 1.3.  | Autres perturbations immunologiques rencontrées :                                  | 49 |
| 1.4.  | Dysfonctionnement des organes atteints:  | 49 |
| 2.    | Facteurs étiologiques :  | 50 |
| 2.1.  | Les facteurs héréditaires et génétiques:   | 50 |
| 2.2.  | Facteurs de risque environnementaux et locaux :                                    | 51 |
| III.  | Epidémiologie :  | 55 |
| 1.    | Prévalence et incidence globale :  | 55 |
| 2.    | Pays : facteurs de différences cliniques :   | 55 |
| 3.    | Répartition selon l'âge :  | 57 |
| 4.    | Répartition selon le sexe :  | 57 |
| 5.    | Variations raciales:   | 58 |
| IV.   | Manifestations de la sarcoïdose :  | 61 |
| 1.    | Circonstances de découverte :  | 61 |
| 2.    | Manifestations cliniques :   | 62 |
| 2.1.  | Signes généraux :  | 62 |
| 2.2.  | Atteinte pulmonaire :  | 63 |
| 2.3.  | Atteintes cutanées :   | 65 |
| 2.4.  | Atteintes ophtalmologiques :   | 72 |
| 2.5.  | L'atteinte ostéoarticulaire :  | 79 |
| 2.6.  | Atteintes musculaires :  | 83 |
| 2.7.  | L'atteinte cardiaque :   | 84 |
| 2.8.  | L'atteinte neurologique :  | 86 |
| 2.9.  | L'atteinte ganglionnaire périphérique et abdominale:                               | 89 |
| 2.10. | L'atteinte oto-rhino-laryngologique:   | 90 |
| 2.11. | L'atteinte digestive :   | 94 |
| 2.12. | L'atteinte rénale :  | 96 |
| 2.13. | L'atteinte urogénitale.....  | 98 |
| 2.14. | Autres organes pouvant être touchés :  | 99 |

|   |     |
|---|-----|
| V. Paraclinique :   | 100 |
| 1. Biologie :   | 100 |
| 1.1. Perturbations immunologiques :                               | 100 |
| 1.2. Numération formule sanguine :                                | 101 |
| 1.3. La vitesse de sédimentation et la protéine -c -réactive :    | 101 |
| 1.4. Les anomalies du métabolisme calcique :                      | 101 |
| 1.5. Protéinurie des 24 heures et anomalies du sédiment urinaire: | 102 |
| 1.6. Anomalies biologiques hépatiques:                            | 102 |
| 1.7. L'enzyme de conversion de l'angiotensine :                   | 102 |
| 1.8. Autres bilans biologiques :                                  | 103 |
| 2. Prélèvements histopathologiques :                              | 104 |
| 2.1. Les biopsies bronchiques :                                   | 104 |
| 2.2. La biopsie cutanée et la biopsie ganglionnaire :             | 106 |
| 2.3. La biopsie des glandes salivaires accessoires :              | 106 |
| 2.4. La biopsie hépatique:  | 107 |
| 2.5. La biopsie conjonctivale :                                   | 107 |
| 2.6. La biopsie digestive :                                       | 108 |
| 2.7. La biopsie nasale :  | 108 |
| 2.8. La biopsie cardiaque :                                       | 108 |
| 2.9. La biopsie rénale :  | 108 |
| 2.10. La biopsie splénique échoguidée:                            | 109 |
| 3. Radiologie :   | 110 |
| 3.1. Radiographie de thorax :                                     | 110 |
| 3.2. Radiographie standard des articulations:                     | 114 |
| 3.3. Radiographie osseuses:                                       | 115 |
| 4. Epreuves fonctionnelles respiratoires :                        | 118 |
| 5. Les gaz du sang :  | 119 |
| 6. Le holter ECG sur 24 heures :                                  | 119 |
| 7. L'électromyogramme :   | 119 |
| 8. Examens échographiques:  | 120 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 8.1.  | Echocardiographie doppler :.....   | 120 |
| 8.2.  | Echographie abdominale : .....   | 120 |
| 9.    | Examens tomodensitométriques :.....  | 121 |
| 9.1.  | Tomodensitométrie thoracique : .....   | 121 |
| 9.2.  | Tomodensitométrie abdominale : .....   | 126 |
| 9.3.  | Tomodensitométrie cérébrale : .....  | 126 |
| 9.4.  | Tomodensitométrie des sinus : .....  | 127 |
| 9.5.  | Tomodensitométrie osseuse:.....  | 127 |
| 10.   | Imagerie par résonance magnétique : .....  | 127 |
| 10.1. | Imagerie par résonance magnétique cérébrale: .....   | 127 |
| 10.2. | Imagerie par résonance magnétique médullaire : .....   | 128 |
| 10.3. | Imagerie par résonance magnétique cardiaque: .....   | 129 |
| 10.4. | Imagerie par résonance magnétique abdominale : .....   | 129 |
| 10.5. | Imagerie par résonance magnétique musculaire : .....   | 129 |
| 10.6. | Imagerie par résonance magnétique et échographie doppler des articulations ..<br>.....         | 130 |
| 10.7. | Imagerie par résonance magnétique osseuse : .....  | 130 |
| 11.   | L'imagerie isotopique :.....   | 132 |
| 11.1. | La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates marqués au Tc99m : .....                          | 132 |
| 11.2. | La scintigraphie au Gallium 67: .....  | 132 |
| 11.3. | La tomoscintigraphie myocardique de perfusion : .....  | 132 |
| 11.4. | Apport de la tomographie par émission de positons dans le diagnostic de la<br>sarcoïdose:..... | 134 |
| VI.   | Diagnostic positif : .....   | 136 |
| 1.    | Arguments cliniques : .....  | 136 |
| 2.    | Arguments radiologiques : .....  | 136 |
| 3.    | Arguments biologiques et /ou immunologique:.....   | 137 |
| 4.    | Arguments anatomopathologiques : .....   | 138 |
| VII.  | Diagnostic différentiel : .....  | 140 |
| 1.    | Diagnostics différentiel de la forme médiastinopulmonaire :.....                               | 140 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 2.    | Diagnostic différentiel de la forme cutanée : .....          | 142 |
| 3.    | Diagnostic différentiel des uvéites sarcoidosiques: .....    | 143 |
| 4.    | Diagnostic différentiel des formes ostéo-articulaires :..... | 144 |
| 5.    | Diagnostics différentiels des neurosarcoidoses: .....        | 145 |
| 6.    | Diagnostic différentiels des sarcoïdoses hépatiques : .....  | 145 |
| VIII. | Traitement : .....   | 146 |
| 1.    | Les moyens thérapeutiques : .....                            | 146 |
| 1.1.  | L'abstention thérapeutique : .....                           | 146 |
| 1.2.  | La corticothérapie systémique : .....                        | 147 |
| 1.3.  | La corticothérapie locale : .....                            | 149 |
| 1.4.  | Les antipaludéens de synthèse : .....                        | 149 |
| 1.5.  | Les immunosuppresseurs et immunomodulateurs : .....          | 150 |
| 1.6.  | Les anti tumor -necrosis factor- alpha :.....                | 152 |
| 1.7.  | Autres approches thérapeutiques : .....                      | 155 |
| 1.8.  | Le Traitement d'organe : .....                               | 156 |
| 1.9.  | La transplantation d'organe : .....                          | 163 |
| 2.    | Les indications thérapeutiques: .....                        | 163 |
| IX.   | Modalités évolutives et complications de la sarcoïdose:..... | 166 |
| 1.    | Les phénotypes évolutifs : .....                             | 166 |
| 2.    | Pronostic : .....  | 167 |
| 3.    | La mortalité : .....   | 170 |
| 4.    | modalités de surveillance : .....                            | 171 |
|       | <b>Conclusion</b> .....                                      | 172 |
|       | <b>Annexe</b> .....  | 175 |
|       | <b>Résumés</b> .....   | 180 |
|       | <b>Bibliographe</b> .....                                    | 184 |



*Introduction-  
définition*

Maladie ubiquitaire par excellence, La sarcoïdose est une maladie systémique inflammatoire d'étiologie indéterminée décrite initialement par Boeck en 1899 caractérisée par une infiltration lymphocytaire T, la formation de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires et la distorsion de l'architecture des tissus atteints [1].

La sarcoïdose touche des individus de toutes origines ethniques et raciales et peut survenir à tout âge, bien qu'elle débute le plus souvent avant 50 ans, avec un pic de survenue entre 20 et 39 ans [1]. On retrouve un deuxième pic de fréquence chez la femme après la ménopause.

Elle affecte, dans 90% des cas, le médiastin et les poumons. Elle peut être multi-systémique et atteindre pratiquement tous les organes [2] principalement les yeux, la peau, les ganglions lymphatiques, la rate et le foie.

Son incidence est variable suivant les pays probablement en raison de facteurs génétiques, d'expositions environnementales mais aussi des méthodes de mesure [1]. En France, elle serait de 6 à 7/ 100 000 habitants/an [2]

Son diagnostic sera fait par la confrontation d'éléments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

La lésion histologique typique mais non spécifique de la sarcoïdose est un granulome à cellules épithélioïdes et géantes sans nécrose caséuse. La constatation de ce granulome tuberculoïde est nécessaire (mais non suffisante) au diagnostic.

Les signes cliniques sont aspécifiques et dans un tiers des cas la découverte est fortuite sur une radiographie pulmonaire. Dans 20 % des cas elle est découverte à l'occasion de signes fonctionnels respiratoires.

La sarcoïdose peut également être révélée par des manifestations cliniques extra thoraciques diverses (le plus souvent cutanées et oculaires). D'autres localisations plus rares peuvent mettre en jeu le pronostic d'organes (localisations ophtalmiques, immunologiques et rénales), voire le pronostic vital (atteinte cardiaque) [2]

Il nous est donc paru utile de tenter de préciser la démarche diagnostique et thérapeutique devant une suspicion de sarcoïdose à travers une étude rétrospective réalisée dans un service de médecine interne, en insistant sur les localisations extra pulmonaires:

Nous évoquerons les mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de lésions caractéristiques: les granulomes sarcoïdosiens ; puis nous détaillerons la diversité des manifestations cliniques de cette pathologie. Ensuite, nous présenterons les différents éléments d'une démarche diagnostique, sachant qu'il n'existe pas de critère spécifique de la maladie.

Enfin, nous envisagerons les diverses possibilités thérapeutiques. Actuellement, 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 alpha qui pourraient être utiles dans les formes corticorésistantes .



*Matériel  
et  
méthodes*

Nous avons étudié de façon rétrospective les dossiers de 32 patients colligés dans le service de médecine interne de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, sur une période de 5 ans s'étendant de 2013 à 2018.

Les données initiales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients lors de l'inclusion à partir d'une grille de recueil standardisée préalablement établie (voir annexe 1).

Les aspects cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques ont été analysés. L'évolution a été notée à travers les données rapportées dans le cadre de leur suivi.

- **Les critères d'inclusion** étaient les patients présentant une atteinte extra médiastino-pulmonaire de la sarcoïdose, isolée ou associée à la forme médiastino-pulmonaire. Le diagnostic était porté sur un faisceau d'arguments cliniques et para cliniques évocateurs dont la présence sur le plan histologique du granulome épithéloïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse.

- **Les critères d'exclusion** étaient l'élimination des autres causes de granulomatoses notamment de la tuberculose particulièrement fréquente dans notre contexte.

Pour chacun des patients, il a été précisé un certain nombre d'items:

- **Données épidémiologiques :**

- l'âge
- le sexe
- Les antécédents :
  - ❖ Les antécédents médicaux personnels : les antécédents infectieux (notamment de tuberculose), les antécédents de tabagisme .
  - ❖ Les antécédents familiaux, et surtout l'existence de forme familiales de sarcoïdose.

- **Données cliniques :**

- ❖ **les symptômes inauguraux :**

Les patients accusaient lors de la consultation initiale :

- Soit de signes fonctionnels d'atteinte extra pulmonaire de la sarcoïdose ( arthralgies , uvéite, érythème noueux...)
- Soit de signes fonctionnels d'atteinte médiastino pulmonaire (toux , dyspnée, douleur thoracique)
- Soit de signes généraux tels que l'altération de l'état général et la fièvre
- Soit d'une forme clinique particulière de la sarcoïdose ( syndrome de Löfgren).

- ❖ **Les manifestations cliniques :**

- Les manifestations cliniques extra pulmonaires : nous avons rapporté la présence d'atteinte sarcoïdique : cutanée, rhumatologique, ophtalmologique, neurologique, hépatique, splénique, ganglionnaire et des glandes exocrines.
- Les manifestations cliniques pulmonaires : toux , dyspnée et douleur thoracique.
- Les manifestations générales : asthénie, anorexie, amaigrissement.

- **Données paracliniques :**

Au cours de notre étude , nous avons précisé les éléments paracliniques suivants :

**les résultats du bilan biologique :** notamment ceux du : bilan inflammatoire, de l'intradermoréaction tuberculique, de la numération formule sanguine, du bilan phosphocalcique, de la fonction rénale et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

**les résultats des prélèvements histopathologiques** obtenus :

- Soit par biopsies bronchiques étagées dans certains cas.
- Soit par biopsie des glandes salivaires accessoires dans d'autres cas.
- ou même par biopsie stéréotaxique dans un cas .

Ces prélèvements anatomopathologiques ont été réalisés dans le but de l'obtention d'une preuve histologique, lorsque celle-ci s'avérait nécessaire , et dans ce sens pour l'élimination d'une tuberculose ou d'une pathologie lymphomateuse, en mettant en évidence un granulome épithéloïde et giganto cellulaire sans nécrose caséuse.

**les résultats des examens radiologiques :**

Nous avons mentionné les différents résultats obtenus lors des radiographies standards pulmonaires et des tomodensitométries thoraciques. Ces examens ont permis la définition du stade radiologique de nos patients et par conséquent de connaître leur pronostics et d'orienter leur thérapeutique.

**-Les résultats des examens spécifiques de l'appareil pulmonaire à savoir :**

- De l'exploration fonctionnelle respiratoire
- De la fibroscopie bronchique
- et du lavage broncho- alvéolaire, lorsqu'il était réalisé.
  - **Les données thérapeutiques et évolutives :**

Nous avons précisé :

- Les différentes thérapeutiques prescrites : au cours de l'hospitalisation initiale et lors du relais. La pierre angulaire du traitement était la corticothérapie avec recours dans certaines situations aux immunosuppresseurs et exceptionnellement aux anti TNF alpha.
- la durée du traitement et les modalités de dégression de la corticothérapie
- l'évolution clinique des patients qui était soit : favorable ou marquée par l'apparition d'une corticodépendance ou d'une corticorésistance.

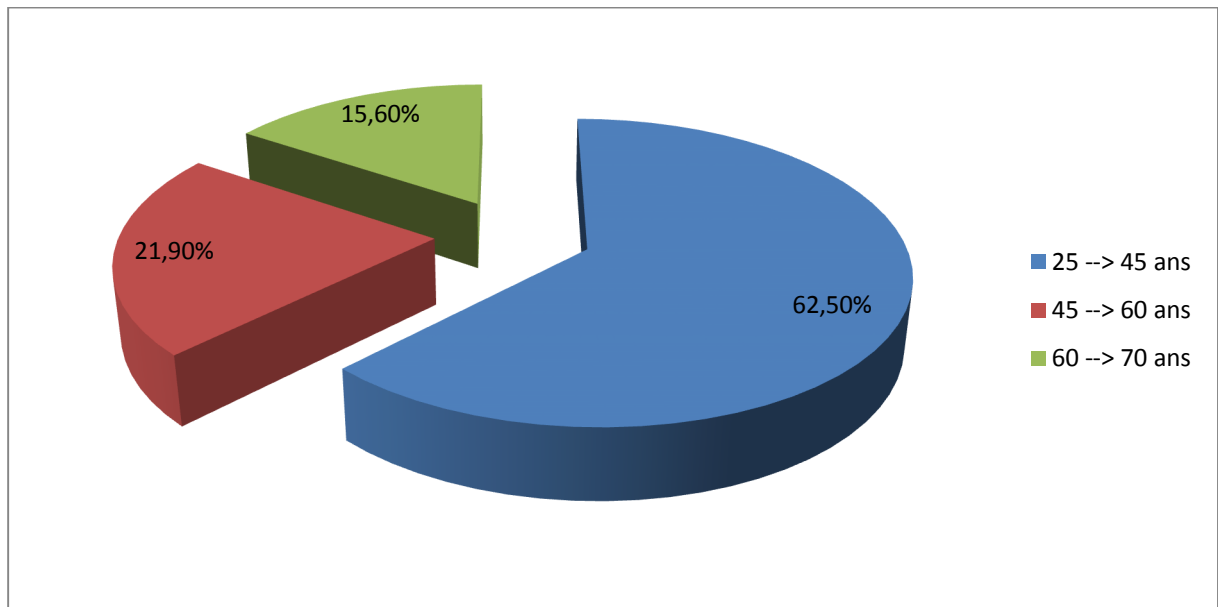


*Résultats*

## I. Données épidémiologiques :

### 1. Répartition selon L'âge :

L'âge moyen était de 47.5 ans avec des extrêmes allant de 25 à 70 ans. La tranche d'âge la plus concernée était celle allant de 25 à 45 ans, elle englobait 20 patients soit 62.5 %. 7 patients avaient un âge compris entre 45 et 60 ans ce qui correspond à 21.9% et 5 patients avaient une limite d'âge supérieure à 60 ans soit 15.60%. A partir de 50 ans, 6 patients sur 11 soit (54.5 % des patients âgés de plus de 50 ans) ont présenté des manifestations sévères de la maladie ayant nécessité l'administration de méthyl prednisolone .



**Figure 1: âges des patients au moment du diagnostic**

### 2. Répartition selon le sexe :

Une prédominance féminine a été notée( 28 femmes soit 87.5% contre 4 hommes soit 12.5% ) avec un sexe ratio de 7 femmes pour 1 homme.

### **3. Le délai moyen de consultation :**

La durée d'évolution avant la première consultation peut être répartie comme suit :

- Elle était inférieure à 6 mois dans 20 cas soit 62.5 % des patients
- Elle était supérieure à 6 mois dans 12 cas soit 37.5 % des patients

### **4. Les antécédents :**

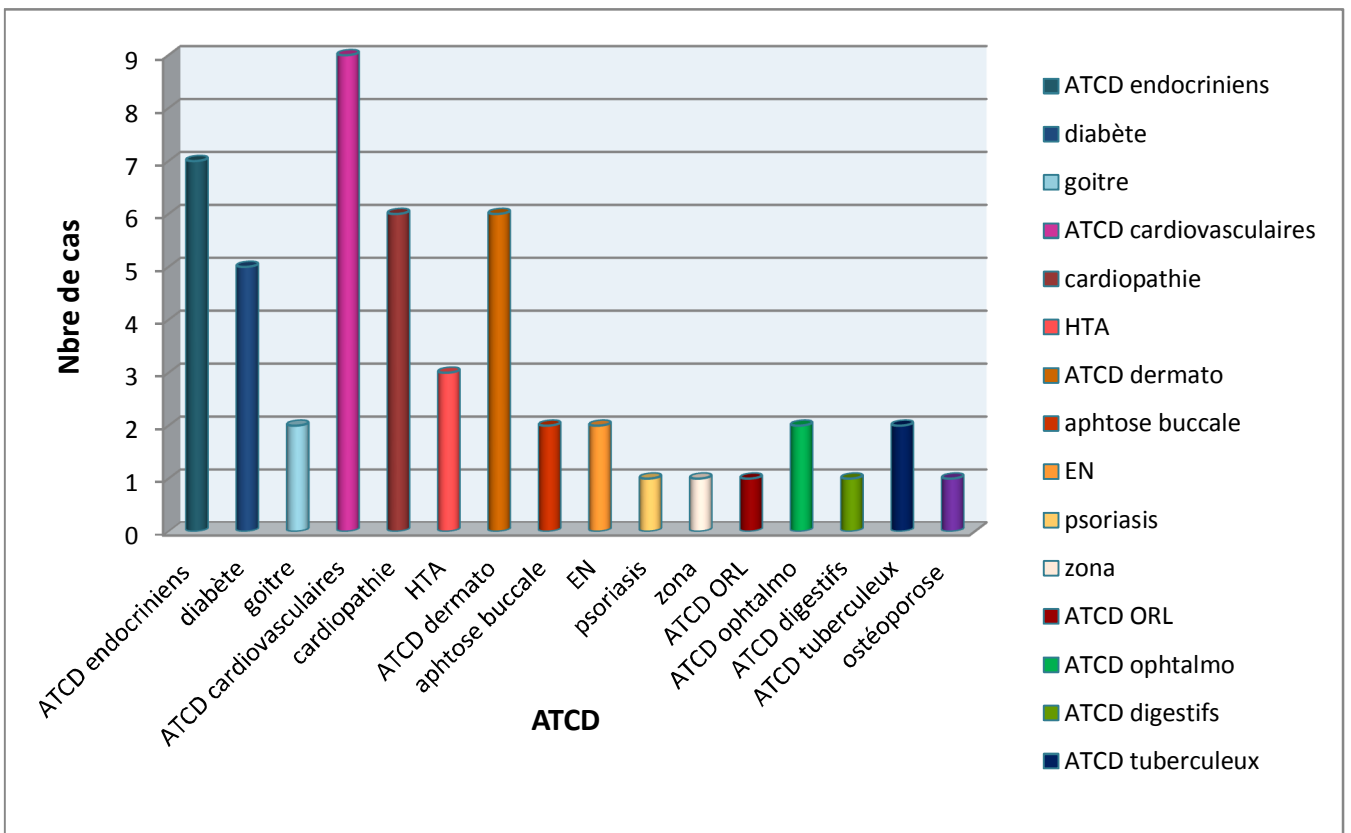
Notre étude a pu mettre en évidence différents antécédents chez nos patients répertoriés comme suit :

- Antécédents endocriniens : ont été décelés chez 7 patients , 5 d'entre eux étaient suivis pour un diabète de type 2 , les 2 autres pour une pathologie thyroïdienne a type de goitre .
- Antécédents cardiovasculaires : ont été notés chez 9 cas , dont 6 cas de cardiopathie non documentées et 3 cas d'hypertension artérielle essentielle.
- Antécédents dermatologiques : ont été retrouvés chez 6 malades ; à type d'aphtose buccale chez deux d'entre eux , d'érythème noueux chez deux autres, de zona chez le 5ème et de psoriasis chez le dernier.
- Antécédents rhumatologiques : un antécédent d'ostéoporose a été noté chez 01 cas
- Antécédents ORL : à type de sinusite chronique chez un patient.
- Antécédents ophtalmologiques : 2 cas de cécité bilatérale
- Antécédents digestifs : de gastrites chroniques retrouvés chez 2 cas

- Antécédents pulmonaires : nous avons relevés 2 cas de tuberculose pulmonaire confirmés a la bactériologie, traités et considérés comme guéris.
- Aucun antécédent de tabagisme actif n'a été décelé chez nos patients.
- Aucun antécédent familial de sarcoïdose n'a été retrouvé.

**Tableau I: Antécédents médicaux et tuberculeux dans notre série**

| <b>Antécédents</b>            | <b>Nombre de cas</b> | <b>Pourcentage</b> |
|-------------------------------|----------------------|--------------------|
| Antécédents endocriniens      | 7                    | 21.9%              |
| *Diabète                      | 5                    | 15.6%              |
| *Goitre                       | 2                    | 6.3%               |
| Antécédents cardiovasculaires | 9                    | 28.1%              |
| *Cardiopathie non documentée  | 6                    | 18.7%              |
| *HTA essentielle              | 3                    | 9.4%               |
| Antécédents dermatologiques : | 6                    | 18.8%              |
| *Aphthose buccale             | 2                    | 6.3%               |
| *psoriasis                    | 1                    | 3.1%               |
| *érythème noueux              | 2                    | 6.3%               |
| *zona                         | 1                    | 3.1%               |
| Antécédents rhumatologiques : |                      |                    |
| *ostéoporose                  | 1                    | 3.12%              |
| Antécédents ORL :             |                      |                    |
| sinusite chronique            | 1                    | 3.12%              |
| Antécédents ophtalmologiques  | 2                    | 6.25%              |
| Antécédents digestifs :       |                      |                    |
| gastrite chronique            | 2                    | 6.25%              |
| Antécédents de tuberculose    | 2                    | 6.25%              |



**Figure 2: ATCD des patients dans notre série**

## **II. Données cliniques :**

### **1. Les symptômes inauguraux :**

- **Les signes pulmonaires :**

26 de nos patients (soit 81%) ont présenté des manifestations cliniques pulmonaires inaugurales : 15(46.9%) d'entre eux ont manifesté une toux sèche persistante, la dyspnée était le symptôme respiratoire le plus souvent révélateur (19 patients soit 59.37 %), et 10 patients (soit 37.5%) ont rapporté la présence de douleurs thoraciques. Aucun de nos malades n'a rapporté d'hémoptysie ou d'infection respiratoire.

- **Les signes ostéoarticulaires :**

Les manifestations ostéo articulaires ont souvent été révélatrices de la maladie puisque des arthralgies de type inflammatoires ont été constatées chez 22 patients (soit chez 68.75%)

- **Les signes dermatologiques :**

L'érythème noueux a été constaté lors de la consultation initiale chez 21 cas (65.6%) réalisant des infiltrations dermo -hypodermiques arrondies douloureuses à la palpation de couleur rouge vif ou violacée au niveau des faces d'extension des membres à topographie bilatérale et symétrique.

Des sarcoïdes à petits nodules ont été découvert à l'examen chez 2 cas (6.25%) sous forme de petites papules rosées arrondies indolores.

- **Les signes ophtalmologiques :**

\***Uvéite** :23 des patients ( soit 71.8% ) ont présenté un tableau d'uvéite antérieure qui s'est manifesté par une rougeur oculaire persistante associée à des douleurs oculaires.

- **Baisse de l'acuité visuelle** : Une baisse de l'acuité visuelle a été notée chez 4 patients (soit 12.5% )

- **Les manifestations générales :**

La quasi-totalité de nos patients (31 patients) ont eu des manifestations générales associées au tableau clinique inaugural dont ; l'asthénie l'amaigrissement et l'altération de l'état général notés chez 25 patients ( soit 78% ) , cette altération de l'état général était associée a une fièvre chez 18 cas(56%) et isolée dans 7 cas(21.8%) . Une fièvre isolée était rare puisqu'elle n' a été répertoriée que chez un seul patient.

- **Les manifestations spléno-ganglionnaires :**

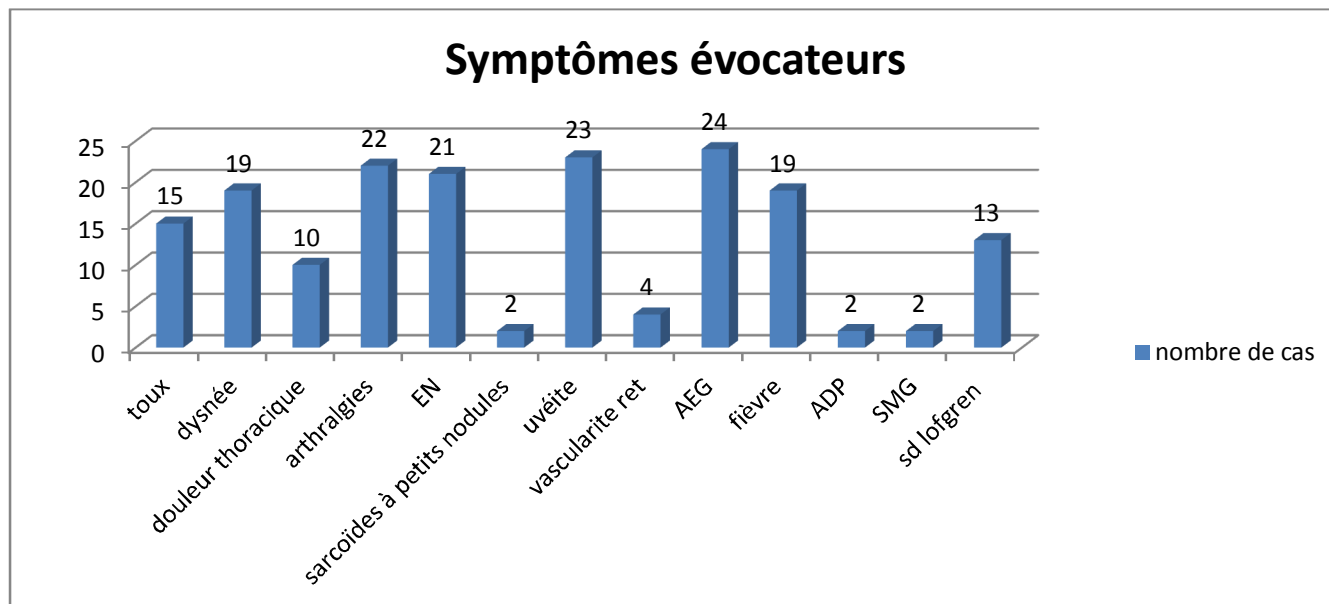
Des adénopathies périphériques ont été retrouvées chez deux de nos patients (soit 6.25%) , elles siégeaient au niveau axillaire chez la 1ere et au niveau cervical droit chez la 2eme .

Deux autres patients ont présenté une splénomégalie .

- **Le syndrome de Löfgren** : a été observé chez 13 patients (40.6%). Ce syndrome associe des adénopathies médiastinales et / ou hilaires bilatérales , un érythème noueux et une polyarthrites ou une polyarthralgies aiguës dans un contexte fébrile .

**Tableau II: Symptômes inauguraux**

| Symptômes   | Nombre de cas | Pourcentage |
|---|---------------|-------------|
| Toux persistante                                    | 15            | 46.8%       |
| Dyspnée   | 19            | 59%         |
| Douleur thoracique                                  | 10            | 31.25%      |
| Arthralgies inflammatoires                          | 22            | 68,7%       |
| Erythème noueux                                     | 21            | 65.6%       |
| Sarcoïdes à petits nodules                          | 2             | 6.25%       |
| Uvéite  | 23            | 71.8%       |
| Baisse de l'acuité visuelle(vascularite rétinienne) | 4             | 12.5%       |
| Altération de l'état général                        | 25            | 78%         |
| Fièvre  | 18            | 56%         |
| Adénopathies périphériques                          | 2             | 6.25%       |
| Splénomégalie                                       | 2             | 6.25%       |
| Syndrome de Iofgren                                 | 13            | 40.6%       |



**Figure 3: Symptômes inauguraux**

## **2. Les manifestations cliniques :**

### **2.1. Les manifestations cliniques extra- médiastino pulmonaires :**

Les manifestations cliniques extra thoraciques retrouvées dans notre série d'étude était par ordre de fréquence les suivantes :

- **L'atteinte ophtalmologique :**

Les manifestations oculaires étaient présentes chez 30 malades (94%). Elles étaient sous forme :

- D'uvéite antérieure dans 21 cas (soit 66%) ou les patients présentaient une iritis ou une iridocyclite .
- D'une uvéite intermédiaire avec épisclérite dans 03 cas (9 %)
- D'une uvéite postérieure à type de vascularite rétinienne dans 04 cas (12.5%)
- D'une cécité rapportées dans 02 cas. Cette déficience visuelle totale était bilatérale et non associée à une inflammation oculaire ou des douleurs oculaires.

Avant le diagnostic d'uvéite, 28 (soit 88%) patients avaient présenté une rougeur oculaire persistante et 6 (soit 19%) autres avaient présenté une baisse de l'acuité visuelle. Les données de l'examen ophtalmologique ont été précisé chez une patiente atteinte d'uvéite antérieure, ou il avait retrouvé des précipités rétro cornéens en graisse de mouton associés à des nodules iriens définissant l'uvéite granulomateuse.

- **L'atteinte articulaire :**

Les manifestations articulaires ont été notées avec une prévalence de 91 % (29 patients).

Ces patients accusaient une polyarthralgies d'allure inflammatoire touchant les grosses et moyennes articulations (en particulier genoux, chevilles et poignets) de caractère fugace et récidivant. L'examen des articulations ne retrouvait aucun signe inflammatoire en regard, aucune raideur à la mobilisation mais celle-ci était cependant douloureuse.

- **L'atteinte cutanée :**

Les lésions cutanées étaient présentes chez 24 patients (soit 75 % des patients)

Ces lésions étaient réparties comme suit :

-Un érythème noueux a été retrouvé chez 23 patients (72%), il s'intégrait dans le cadre d'un syndrome de Löfgren chez 13 patients (soit 41 %)

-02 patients (soit 6%) présentaient des lésions cutanées associant érythème noueux et sarcoïdes à petits nodules. Ces petites papules fermes et arrondies siégeaient sur le visage dans un cas et sur le bras dans un autre cas.

-Une patiente (3%) a présenté une lésion cutanée dyschromique (hypochromique) arrondie, de contours réguliers siégeant niveau de la main.

Les autres lésions cutanées spécifiques et les formes muqueuses n'ont pas été retrouvées au cours de notre étude.

- **L'atteinte neurologique :**

Une atteinte du système nerveux central a été recensée chez 08 cas (25%) . 03 de nos patients ont présenté une atteinte neuro-ophtalmologique de la sarcoïdose à type de neuropathie optique sarcoïdosique ,une atteinte intra parenchymateuse chez un patient avec sur le plan clinique des troubles déficitaires sensitivo moteurs. 4 autres patients ont présenté une atteinte de type hypothalamo-hypophysaire se manifestant dans la totalité des cas par un diabète insipide.

L'atteinte médullaire, méningée, des autres nerfs crâniens ainsi que l'atteinte neurologique périphérique n'a pas été notée.

- **L'atteinte hépatique :**

L'atteinte hépatique n'a jamais été révélatrice de la maladie dans notre série. Sa prévalence a été de 18.7% (6 cas) . Tous ces patients présentaient de manière conjointe des perturbations du bilan biologique hépatique associées à une manifestation clinique symptomatique de l'atteinte. Le symptôme retrouvé était l'hépatomégalie. Celle-ci était nodulaire dans 02 cas, molle et indolore dans les 04 autres(12.5%) . Aucun patient ne présentait d'ictère cutanéomuqueux. Des signes généraux accompagnaient l'atteinte hépatique dans 05 cas sur 06 (soit 15.6%) : altération de l'état général dans 4 cas et fièvre isolée dans 01 cas.

L'atteinte hépatique n'a jamais été confirmée histologiquement.

- **L'atteinte splénique :**

L'atteinte de la rate a été objectivée dans 6.25 % des cas. Les manifestations cliniques étaient une splénomégalie nodulaire associée dans les deux cas à une hépatomégalie nodulaire.

- **L'atteinte ganglionnaire :**

Les adénopathies périphériques ont été retrouvées dans 6.25 % (02 cas). Celles-ci étaient mobiles fermes et non douloureuses. Chez le 1<sup>er</sup> cas ; l'atteinte ganglionnaire était multiple et concernait les aires ganglionnaires axillaires. Chez le second, l'atteinte ganglionnaire était unique et cervicale droite.

- **L'atteinte des glandes salivaires :**

Une atteinte des glandes salivaires a été observée dans 06 cas (18.7%). Elle était révélée par une atteinte parotidienne à type :

- De parotidite aigue indolore et bilatérale dans 04 cas.
- D'un syndrome sec oculo buccal sans augmentation du volume des glandes salivaires et lacrymales dans 1 cas.
- Dans un autre cas l'atteinte parotidienne a été révélée histologiquement au décours d'une biopsie des glandes salivaires accessoires.

La biopsie des glandes salivaires accessoires a été réalisée dans 2 cas, elle a objectivé :

Un remaniement inflammatoire chronique non spécifique dans un cas, et une sialadénite stade III dans un autre.

## **2.2. Les manifestations cliniques pulmonaires :**

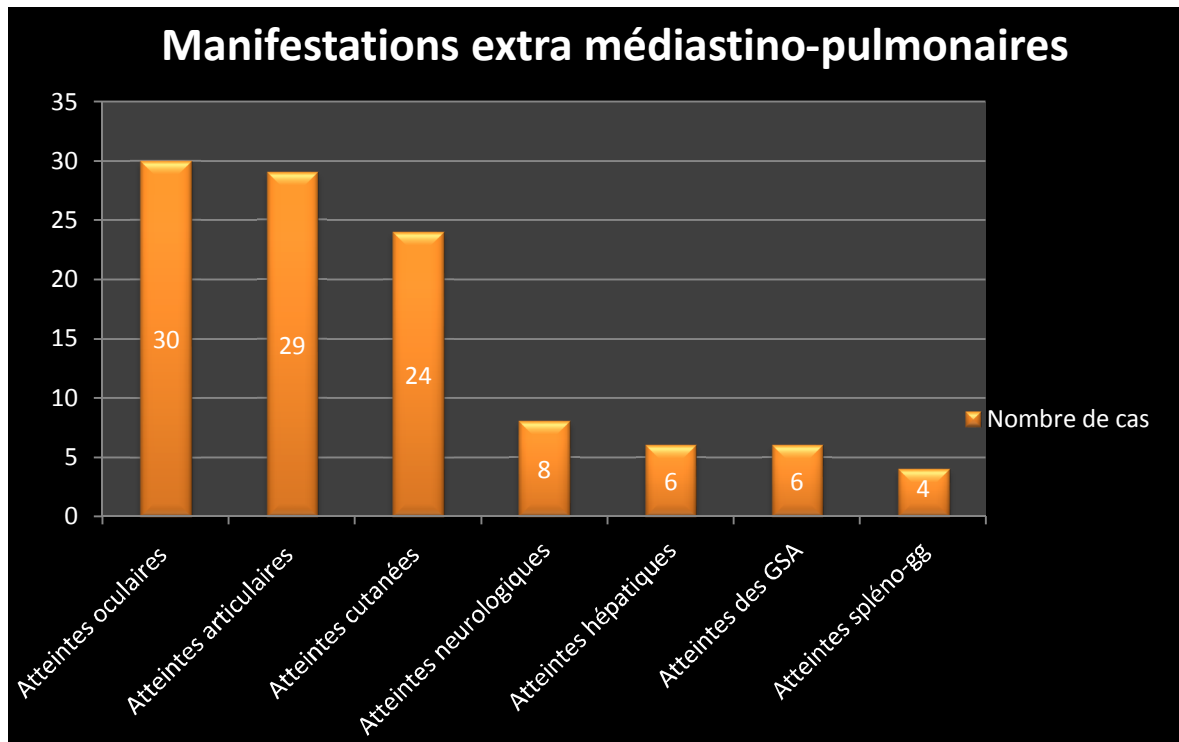
81% des patients ont présenté des manifestations pulmonaires symptomatiques associées aux atteintes extra thoraciques. Elle s'est manifesté par une dyspnée d'effort dans 19 cas (59%) , par une toux sèche chronique dans 15 cas(46.8%) et par une douleur thoracique dans 10 cas (31%).

Aucun symptôme à type d'hémoptysie, de symptomatologie asthmatiforme ou d'infection respiratoire intercurrente n'a été signalé.

A l'examen physique, l'auscultation pulmonaire était normale chez la quasi-totalité des patients. Seulement 04 patients (soit 12.5%) avaient des râles crépitants des bases.

**Tableau III: Manifestations extra médiastino-pulmonaires et pulmonaires de la sarcoïdose.**

| Forme de l'atteinte                         | Nombre de cas           | Type de l'atteinte   |
|---|-------------------------|--|
| Atteinte articulaire                        | <b>29 cas (90.62 %)</b> | polyarthralgies inflammatoires : 29 cas  |
| Atteinte cutanée                            | <b>24cas (75%)</b>      | EN : 23 cas<br>EN /sarcoïdes à petits nodules : 2 cas<br>lésion dyschromique: 1 cas                                |
| Atteinte oculaire                           | <b>30 cas (93.75%)</b>  | uvéite antérieure: 21 cas<br>uvéite intermédiaire: 3 cas<br>uvéite postérieure: 4 cas<br>cécité bilatérale: 2 cas  |
| Atteinte neurologique                       | <b>8 cas ( 25%)</b>     | neuropathie optique : 3 cas<br>atteinte intra parenchymateuse : 1 cas<br>atteinte hypothalamo-hypophysaire : 4 cas |
| Atteinte hépatique                          | <b>6 cas (18.7%)</b>    | hépatomégalie molle : 4 cas<br>hépatomégalie nodulaire : 2 cas   |
| Atteinte spléno - ganglionnaire             | <b>4 cas (12.5%)</b>    | Splénomégalie nodulaire : 02 cas<br>Adénopathies axillaires :01 cas<br>Adénopathie cervicale droite : 01 cas       |
| Atteinte des glandes salivaires accessoires | <b>6 cas (19%)</b>      | Parotidites bilatérales : 04 cas<br>Syndrome sec : 01 cas<br>Asymptomatique : 01 cas                               |
| Atteinte médiastino-pulmonaire.             | <b>26 cas (81%)</b>     | toux sèche : 15 cas<br>dyspnée d'effort : 19 cas<br>douleur thoracique : 10 cas                                    |
| Atteinte générale                           | <b>26 cas (81%)</b>     |  |



**Figure 4: Manifestations extra médiastino-pulmonaires de la sarcoïdose dans notre série**

Les différentes atteintes de la sarcoïdose recensées dans notre série peuvent être résumées comme suit :

- sarcoïdose extra médiastino- pulmonaire pure dans 01 cas.
- sarcoïdose extra médiastino-pulmonaire associée à une atteinte thoracique dans 31 cas.

## Les différentes atteintes systémiques dans notre série

| Patients | Atteinte générale | Atteinte articulaire | Atteinte oculaire       | Atteinte cutanée | Atteinte neurologique                      | Atteinte hépatique | Atteinte spléno-ganglionnaire | Atteinte des GSA         | Atteinte médiastino-pulmonaire |
|----------|-------------------|----------------------|-------------------------|------------------|--|--------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 1        | Fièvre+<br>AEG    | +                    | Cécité bilatérale       | -                | Neuropathie<br>optique<br>Diabète insipide | -                  | -                             | -                        | Stade II                       |
| 2        | AEG               | +                    | Uvéite<br>antérieure    | EN               | -  | -                  | -                             | Parotidite<br>bilatérale | Stade I                        |
| 3        | AEG               | +                    | Uvéite<br>antérieure    | EN               | -  | HMG<br>nodulaire   | SMG nodulaire                 | Parotidite<br>bilatérale | Stade III                      |
| 4        | AEG               | +                    | Uvéite<br>intermédiaire | EN               | -  | -                  | -                             | -                        | Stade IV                       |
| 5        | -                 | -                    | Uvéite ant              | -                | Neuropathie<br>optique<br>Diabète insipide | -                  | -                             | -                        | Stade II                       |
| 6        | Fièvre            | +                    | Uvéite ant              | EN               | Atteinte du SNC<br>Diabète insipide        | HMG                | -                             | Parotidite<br>bilatérale | Stade II                       |
| 7        | Fièvre+AEG        | +                    | Uvéite ant              | EN               | -  | -                  | -                             | -                        | Stade II                       |
| 8        | Fièvre<br>+AEG    | +                    | Uvéite ant              | EN               | -  | -                  | -                             | -                        | Stade II                       |
| 9        | Fièvre<br>+AEG    | +                    | Uvéite ant              | EN               | -  | -                  | -                             | -                        | Stade II                       |
| 10       | Fièvre+AEG        | +                    | Uvéite ant              | EN               | -  | -                  | -                             | -                        | Stade II                       |
| 11       | -                 | +                    | Uvéite post             | -                | -  | -                  | -                             | -                        | Stade I                        |
| 12       | Fièvre+AEG        | +                    | Cécité bilatérale       | -                | Neuropathie<br>optique<br>Diabète insipide | HMG                | ADP axillaires                | -                        | Stade II                       |
| 13       | AEG               | +                    | Uvéite ant              | EN               | -  | HMG<br>nodulaire   | SMG nodulaire                 | Parotidite<br>bilatérale | Stade III                      |
| 14       | Fièvre+AEG        | +                    | Uvéite ant              | EN               | -  | -                  | -                             | -                        | Stade II                       |

|    |             |   |                       |                                |   |     |               |                  |           |
|----|-------------|---|-----------------------|--------------------------------|---|-----|---------------|------------------|-----------|
| 15 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade III |
| 16 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite ant            | EN /sarcoïdes à petits nodules | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 17 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 18 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade I   |
| 19 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite granulomateuse | EN /sarcoïdes à petits nodules | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 20 | AEG         | + | Uvéite intermédiaire  | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade IV  |
| 21 | -           | + | Uvéite post           | -                              | - | -   | -             | Syndrome sec     | Stade II  |
| 22 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 23 | AEG         | + | Uvéite intermédiaire  | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade IV  |
| 24 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 25 | Fièvre+AEG  | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 26 | -           | + | Uvéite post           | -                              | - | -   | -             | -                | Stade I   |
| 27 | Fièvre +AEG | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade IV  |
| 28 | Fièvre +AEG | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 29 | Fièvre +AEG | + | Uvéite ant            | EN                             | - | -   | -             | -                | Stade II  |
| 30 | -           | + | Uvéite post           | -                              | - | -   | -             | -                | Stade I   |
| 31 | -           | - | -                     | Lésion hypochromique           | - | -   | ADP cervicale | -                | Stade 0   |
| 32 | AEG         | - | -                     | -                              | - | HMG | -             | Atteinte des GSA | Stade II  |

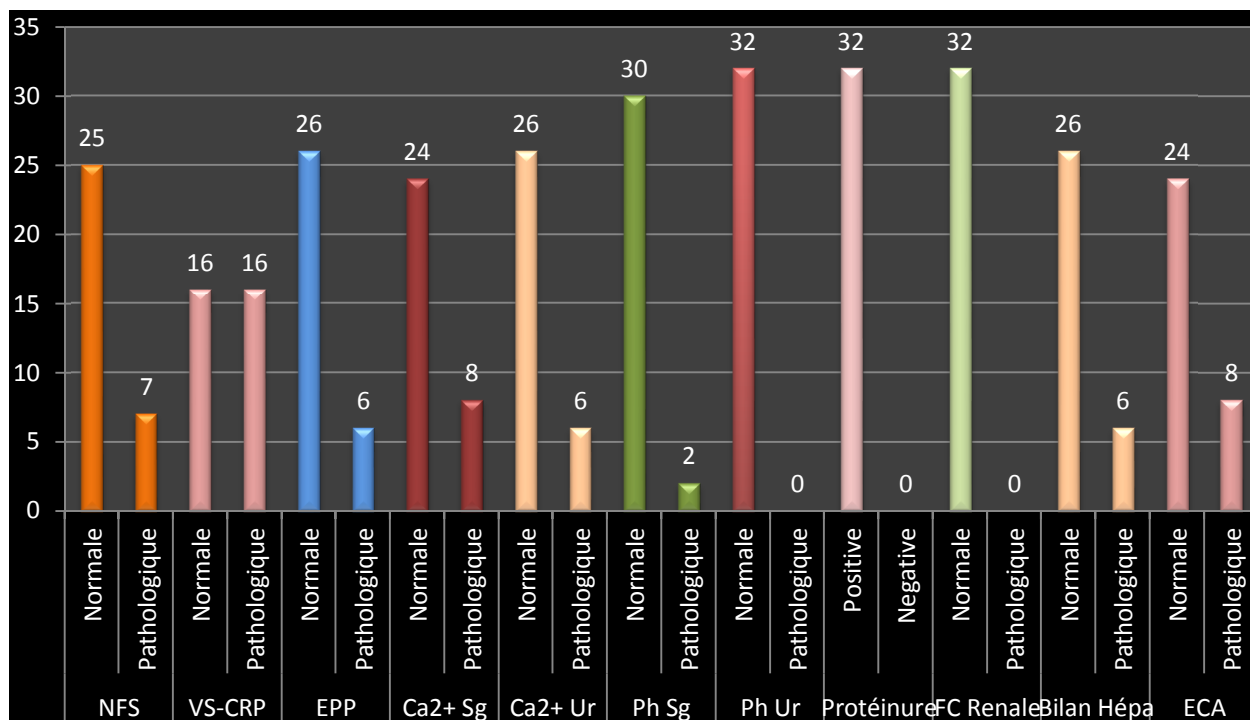
### III. Données paracliniques :

Les données du bilan biologique sont résumées dans le tableau 4 et dans la figure 5

#### 1. Biologie

**Tableau IV: Données biologiques**

| Examens complémentaires                | Résultats  |
|--|--|
| IDR à la tuberculine                   | Positive : 6 cas<br>Négative : 26 cas ( 81%)   |
| Numération formule sanguine            | Normale : 25 cas (78%)<br>Pathologique : 07 cas <ul style="list-style-type: none"><li>• Anémie +hyperleucocytose : 05 cas</li><li>• Anémie normochrome normocytaire(myélodysplasie) : 02 cas</li></ul> |
| EPP                                    | Normale : 26 cas<br>Pathologique : <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypergammaglobulinémie : 06 cas (19%)</li></ul>   |
| VS et CRP                              | Normale : 16 cas<br>Syndrome inflammatoire dans : 16 cas   |
| Calcémie corrigée                      | Normale : 24 cas<br>Pathologique : <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypercalcémie :8 cas (25%)</li></ul>  |
| calciurie                              | Normale :26 cas<br>Pathologique : <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypercalciurie : 06 cas (18%)</li></ul>  |
| Phosphorémie                           | Normale : 30 cas<br>Pathologique : <ul style="list-style-type: none"><li>• Hyperphosphatémie : 2 cas</li></ul>   |
| Phosphaturie                           | Normale : 32 cas   |
| Protéinurie des 24 heures              | Négative : 32 cas  |
| Urée , créatinine                      | Normales : 32 cas  |
| Bilan biologique hépatique             | Normal :26 cas<br>Pathologique :6 cas (19%) <ul style="list-style-type: none"><li>• Cytolyse hépatique : 05 cas</li><li>• Cholestase hépatique (augmentation des PAL et des GGT : 01 cas</li></ul>     |
| Enzyme de conversion de l'angiotensine | Normale : 24 cas (75%)<br>Augmentée : 08 cas (25%)   |



**Figure 5: Résultats des examens biologiques**

## **2. Données des prélèvements histopathologiques :**

L'étude histologique a été réalisée chez 21 patients (66%). Les biopsies ont été faites au niveau des bronches par l'intermédiaire de la fibroscopie bronchique dans 16 cas, sur les biopsies des glandes salivaires accessoires dans 03 cas et sur une adénopathie périphérique dans 01 cas. Une biopsie stéréotaxique a été réalisée chez une patiente sur un nodule de la tige pituitaire.

A L'anatomopathologie sur l'ensemble des biopsies réalisées, un granulome épithéloïde et giganto cellulaire dépourvu de nécrose caséuse a été mis en évidence chez 07 cas (soit 22%).

La biopsie des glandes salivaires accessoires a été rentable chez 1 patiente sur 3. Elle a objectivé un granulome épithéloïde et gigantomulticellulaire sans nécrose caséuse dans 01 cas, a révélé l'existence d'un remaniement inflammatoire chronique non spécifique dans un autre cas, et une sialadénite stade III dans le dernier cas. La biopsie ganglionnaire et celle réalisée sur la tige pituitaire ont tous deux été rentables puisqu'elles ont également mis en évidence un granulome de type sarcoïdosique.

**Tableau V: données des prélèvements anatomo-pathologiques :**

| <b>Localisation de la biopsie</b>   | <b>Nombre de biopsie</b> | <b>Résultats</b>  |
|-------------------------------------|--------------------------|---|
| Bronchique                          | 16                       | <b>Granulome non caséux : 04 cas</b><br>Remaniements inflammatoires non spécifiques : 12 cas  |
| GSA                                 | 03                       | <b>Granulome non caséux : 01 cas</b><br>Sialadénite stade III : 01 cas<br>Remaniements chroniques inflammatoires non spécifiques : 01 cas |
| Biopsie stéréotaxique               | 01 cas                   | <b>Granulome non caséux: 01 cas</b>   |
| Biopsie d'adénopathie superficielle | 01 cas                   | <b>Granulome non caséux: 01 cas</b>   |

### **3. Données radiologiques :**

#### **a. Radiographie standard thoracique : voir tableau 6, figure 6**

La radiographie standard a été réalisée chez la totalité des patients. Elle était anormale chez 97 % des patients.

Elle a montré les aspects suivants :

- Stade 0 : observé chez 1 cas (soit 3.12%)
- stade I : rencontré chez 05 cas (soit 15.62%)

- Stade II : observé chez 19 cas (soit 59%)
- Stade III : rencontré chez 03 cas (soit 9%)
- Stade IV : stade de fibrose pulmonaire retrouvé dans 04 cas (12.5%)

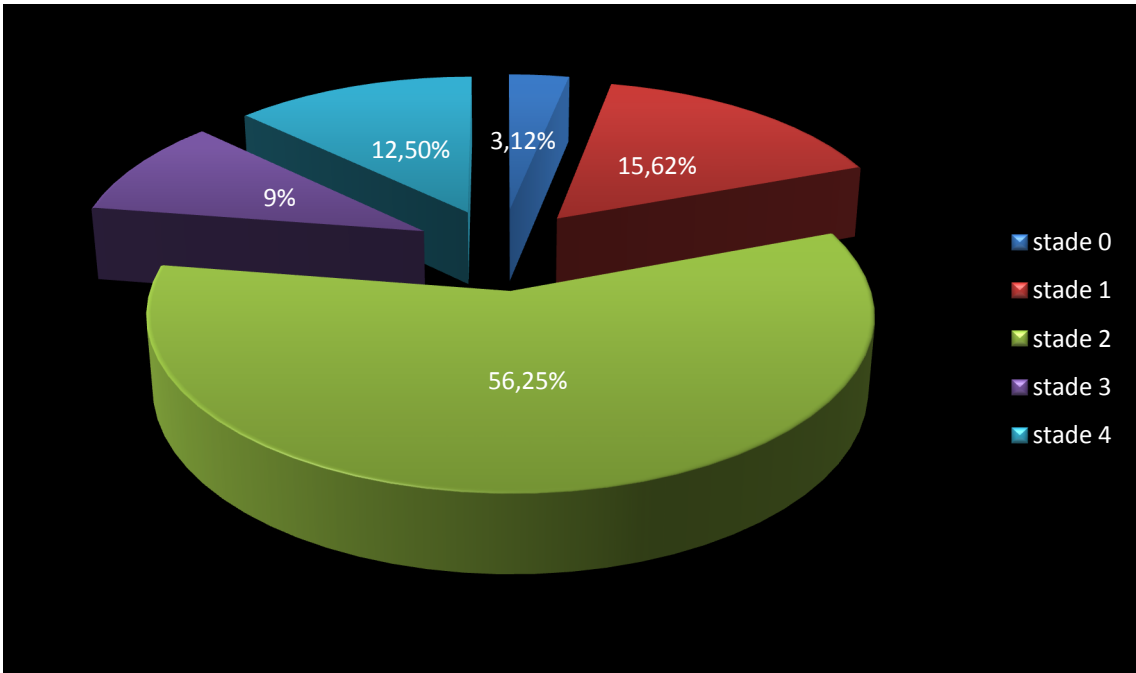
**b. La tomodensitométrie thoracique : voir tableau 6, figure 7**

Tous nos patients ont bénéficié de cet examen radiologique. Les résultats retrouvés sont les suivants :

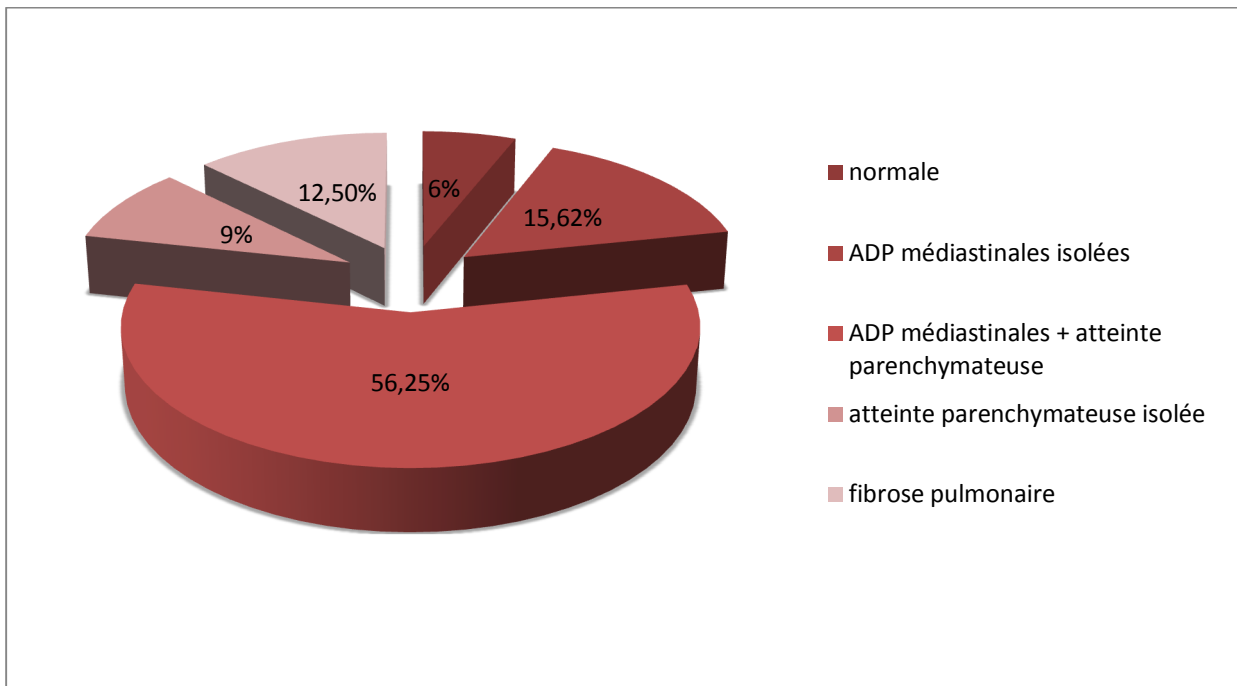
- Une tomodensitométrie thoracique normale a été retrouvée chez : 02 cas (soit 6%)
- Des adénopathies médiastinales hilaires bilatérales isolées ont été observées chez 05 cas (soit 16%)
- Ces adénopathies s'associaient à une atteinte parenchymateuse ont été retrouvés chez 18 patients (soit 56%)
- Une atteinte parenchymateuse isolée a été notée chez 03 cas (Soit 9%).
- Des lésions fibreuses pulmonaires ont été mises en évidence dans 04 cas (soit 12.5%)

**Tableau VI: examens radiologiques réalisés et leurs résultats**

| <b>Examen radiologique</b>       | <b>Résultats et pourcentages</b>  |
|----------------------------------|---|
| Radiographie standard thoracique | Stade 0 : <b>01 cas (3%)</b><br>Stade 1 : <b>05 cas (16%)</b><br>Stade 2 : <b>19 cas (9%)</b><br>Stade 3 : <b>03 cas (9%)</b><br>Stade 4 : <b>04 cas (12.5%)</b>  |
| Tomodensitométrie thoracique     | -Normale : <b>02 patients soit 6%</b><br>-Atteinte médiastinale isolée : <b>05 patients soit 16%</b><br>-Atteinte médiastinale associée à une atteinte parenchymateuse : <b>18 patients soit 56%</b><br>-Atteinte parenchymateuse isolée : <b>3 patients soit 9%</b><br>-fibrose pulmonaire : <b>04 patients soit 12.5%</b> |



**Figure 6: données de la radiographie thoracique pulmonaire**



**Figure 7: Données de la tomодensitométrie thoracique :**

#### 4. Données du bilan respiratoire : voir tableau 7, figures 8,9,

##### -Exploration fonctionnelle respiratoire :

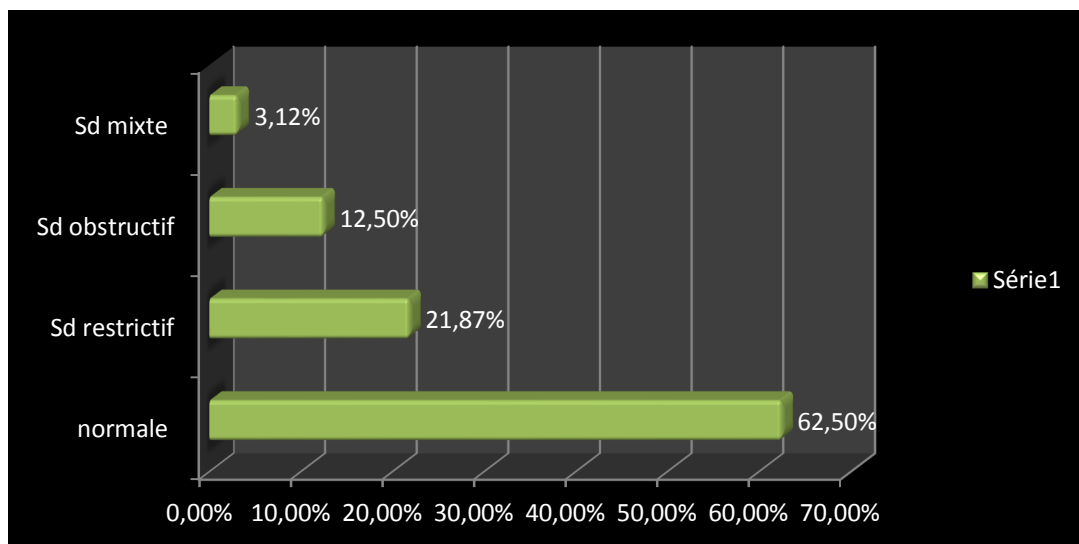
Cet examen a été pratiqué chez tous nos patients. Il était normal dans 20 cas (62.50%), un syndrome restrictif était retrouvé chez 07 cas (soit 21.87%), un syndrome obstructif modéré dans 04 cas (12.5 %) et une atteinte mixte dans un seul cas.

##### -La fibroscopie bronchique avec biopsies bronchiques étagées :

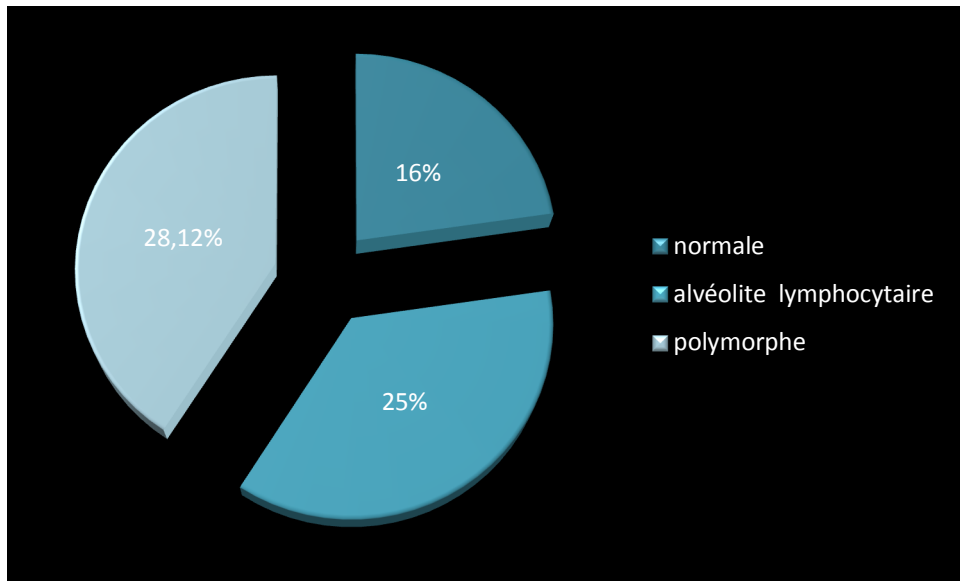
La fibroscopie bronchique a été effectuée chez tous nos patients. L'aspect macroscopique était normal chez 16 patients (soit 50%). Une inflammation de la muqueuse bronchique a été objectivée chez la moitié des cas (soit 50 %).

##### -Le lavage broncho-alvéolaire :

Cet examen a été réalisé chez seulement 22 patients. Ses résultats étaient normaux dans 05 cas (soit 16 %). Il a montré une alvéolite lymphocytaire chez 08 cas (soit 25%). Il était polymorphe chez 09 cas (soit 28%). Le ratio CD4 /CD8 n'a pas été réalisé.



**Fig 8: Résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires**



**Fig 9: Données du lavage broncho-alvéolaire**

**Tableau VII: Données du bilan respiratoire :**

| Examen respiratoire                   | Résultats et pourcentages  |
|---------------------------------------|--|
| Epreuves fonctionnelles respiratoires | Normal : <b>20 cas ( 63%)</b><br>Syndrome restrictif : <b>07 cas ( 22%)</b><br>Syndrome obstructif : <b>04 cas ( 13%)</b><br>Syndrome mixte : <b>01 cas (3%)</b> |
| Fibroskopie bronchique                | Aspect macroscopique :<br>-normal : <b>16 cas ( 50%)</b><br>-aspect inflammatoire : <b>16 cas ( 50%)</b>   |
| Lavage broncho-alvéolaire             | -Normal : <b>05 cas (16%)</b><br>-alvéolite lymphocytaire : <b>08 cas (25%)</b><br>-polymorphe : <b>09 cas ( 28%)</b>  |

## **5. Autres explorations :**

### **-Imagerie par résonance magnétique cérébrale :**

Une IRM cérébrale a été pratiquée chez 03 patients . Cet examen a mis en évidence :

- De multiples images démyélinisantes de la substance blanche en hypersignal T2, se rehaussant après injection de gadolinium dans 01 cas
- Une hypertrophie de la région hypothalamo-hypophysaire ; avec comblement par un processus expansif comprimant la tige pituitaire dans 02 cas.

L'étude des nerfs optique a montré chez 03 malades une prise de contraste de toute la deuxième paire crânienne, bilatérale ainsi que du chiasma optique associée à une inflammation périorbitaire.

### **• L'électrocardiogramme :**

Réalisé systématiquement chez tous nos patients, il n'a objectivé aucune anomalie à type de troubles de rythme ou de conduction.

### **• L'échographie abdominale :**

Egalement réalisée de façon systématique, l'échographie abdominale a permis de confirmer une hépatomégalie présente sur le plan clinique chez 06 de nos patients (18.75%). Cette hépatomégalie était nodulaire avec des nodules hypoéchogènes dans 02 cas et homogène dans 04 cas .Une splénomégalie a été mise en évidence chez 6 % des malades, elle était nodulaire. Les adénopathies abdominales intra et / ou rétropéritonéales n'ont pas été détectées.

## **IV. Traitement et évolution :**

### **1. L'abstention thérapeutique :**

Devant leurs tableaux cliniques inauguraux graves, l'abstention thérapeutique n'a pu être justifiée chez aucun de nos patients. Ils ont donc tous bénéficié d'un traitement lors de leur admission.

### **2. La corticothérapie systémique :**

La corticothérapie par voie générale a été préconisée chez tous nos patients. La dose administrée était de 1mg/kg/jour chez 31 patients et de 0.5mg/kg/jour chez une patiente. Cette posologie a été maintenue pendant 4 à 6 semaines, avec en cas de réponse favorable, une dégression progressive par palier de 6 semaines. Le traitement était maintenu pour une durée allant d'1 an à plus de 24 mois.

Un bolus intraveineux de méthyl prednisolone à raison de 15mg/kg/j pendant 03 jours, avec relais par voie orale, a été administré chez 13 patients (soit 37.5% des malades). Les indications de cette corticothérapie d'urgence étaient :

- neuropathie optique : 03 cas
- uvéite postérieures à type de vascularite rétinienne associée à une atteinte pulmonaire stade I dans : 03 cas
- uvéite granulomateuse : 01 cas
- Les atteinte médiastino-pulmonaires classées stade III ou IV à la radiographie standard associées de manière diverse aux autres atteintes viscérales de la maladie : 05 patients dont :
  - une sarcoïdose cutanée, ophtalmologique (uvéite antérieure), articulaire, digestive et des GSA : 02 cas

- une sarcoïdose cutanée, ophtalmologique (épisclérite), articulaire : 02 cas
  - une sarcoïdose cutanée, ophtalmologique (uvéite antérieure), et articulaire : 01 cas
- Une sarcoïdose médiastino-pulmonaire et hépatique : 01 cas

Une corticothérapie orale sans bolus initial de méthyl prednisolone a été indiquée chez 19 de nos patients.

L'évolution sous corticoïdes a été marquée par :

- une amélioration avec régression des manifestations cliniques chez 23 cas (soit 72%)
- L'apparition d'une corticodépendance ou d'une corticorésistance chez 09 cas (soit 28%)

### **3. La corticothérapie locale :**

Tous les patients ayant une uvéite (28 patients) se sont vus administrer une corticothérapie locale sous forme de collyres. Cette corticothérapie locale était associée à une corticothérapie systémique chez les patients présentant une uvéite intermédiaire ou postérieure (07 cas). Les dermocorticoïdes ont été prescrits chez une patiente présentant une lésion cutanée dyschromique.

### **4. Les immunosuppresseurs et les biothérapies :**

Chez 07 patients, un immunosuppresseur a été introduit après échec de la corticothérapie systémique. Les anti TNF alpha ont été utilisés chez 02 malades. Les molécules introduites et les indications qui ont amené à leur utilisation sont les suivantes :

- 01 cas de localisation neurologique grave (névrite optique+ diabète insipide) associée à une cécité bilatérale. Le schéma thérapeutique était le suivant :
  - cyclophosphamide à la posologie d'1 g / mois pendant 3 mois. L'évolution a été marquée par vers la régression du diabète insipide, l'amélioration de l'état général et de l'acuité visuelle.
- 01 cas de névrite optique avec diabète insipide avec cécité bilatérale, atteintes spléno-ganglionnaire, et hépatique :
  - cyclophosphamide à raison d'1 g/mois pendant 3 mois. Après arrêt, l'évolution était également favorable.
- 02 cas de sarcoïdose digestive (hépto-splénomégalie nodulaires), oculaire (uvéite antérieure) avec infiltration pulmonaire importante (stade III).

La 1ere patiente a bénéficié de :

- 6 bolus de cyclophosphamide à raison 1 g / mois pendant 6 mois. L'évolution a été favorable.

La 2eme patiente a bénéficié de :

- 03 cures de cyclophosphamide. L'évolution a été marquée par l'amélioration modérée de l'acuité visuelle et la diminution partielle de l'hépto-splénomégalie.
- Devant la chronicité des atteintes extra respiratoires et respiratoires, un traitement par anti-TNF alpha a été indiqué; l'adalimumab a été utilisé hors AMM suivant le schéma suivant :

80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines.

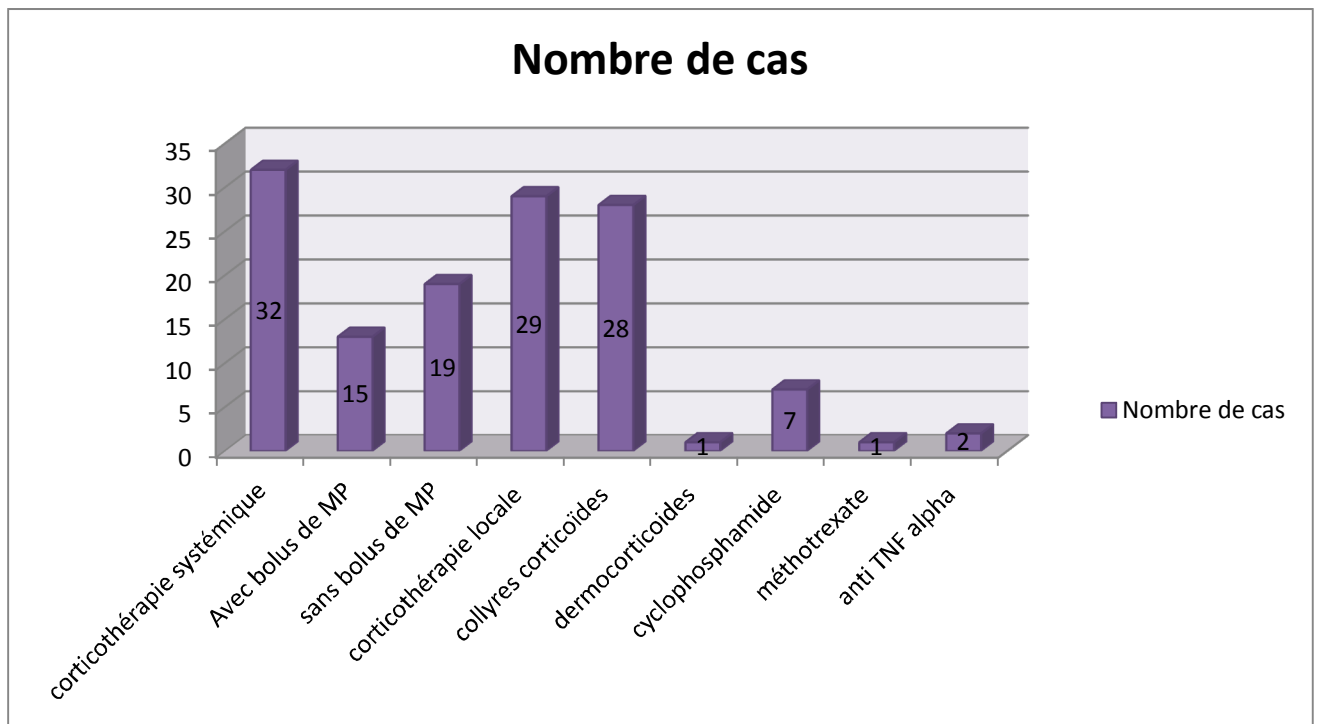
- 01 cas d'atteinte du système nerveux central avec diabète insipide, atteinte oculaire (uvéite antérieure) et hépatomégalie :

- 3 bolus de cyclophosphamide : 1 g/ mois pendant 3 mois
- méthotrexate après 3 mois de cyclophosphamide . La dose utilisée était de 15 mg/ semaine par voie sous cutanée. La patiente est actuellement en rémission après un recul de 05 ans.
- 02 cas de fibrose pulmonaire avec uvéite (épisclérite et uvéite antérieure) :
  - Cyclophosphamide : 1g/ mois pendant 3 mois avec bonne évolution clinique.
- 01 cas de vascularite rétinienne réfractaire aux corticoïdes:
  - infliximab a dose de 5mg/kg par semaine à S0 puis S2, S6 puis toutes les 4 semaines.

**Tableau VIII: Modalités de traitement**

| Traitement administré      | Nombre de cas | Schéma thérapeutique   | Indications   | Evolution   |
|----------------------------|---------------|--|---|---|
| Corticothérapie systémique | 32 cas        | <p>*Bolus de méthyl prednisolone : 15mg/kg/ jour pendant 03 jours avec relais par voie orale à raison 1 mg/kg/j pendant 4- 6 semaines : 15 cas</p> <p>*corticothérapie par voie orale sans bolus initial : 0.5 à 1 mg/kg / jour pendant 4 – 6 semaines puis dégression progressive : 19 patients</p> | <p>-névrite optique : 03 cas<br/>                     -vascularite rétinienne : 03 cas<br/>                     -uvéïte granulomateuse : 01 cas<br/>                     -infiltration pulmonaire importante avec uvéïtes (antérieure, intermédiaire) : 05 cas<br/>                     -atteinte hépatique et splénique : 02 cas<br/>                     -atteinte hépatique : 01 cas</p> <p>-sarcoïdose oculaire(UA), pulmonaire(stade I),articulaire , cutanée et des GSA : 01 cas<br/>                     -sarcoïdose neurologique, oculaire (UA) , hépatique, cutanée , articulaire, des GSA et pulmonaire ( stade II) : 01 cas<br/>                     -sarcoïdose oculaire (UA), cutanée, articulaire, pulmonaire (stade II) : 13 cas<br/>                     - sarcoïdose oculaire (UA), cutanée, articulaire, pulmonaire (stade III) : 01 cas<br/>                     -sarcoïdose oculaire (UA), cutanée, articulaire, pulmonaire (stade I) : 01 cas<br/>                     -sarcoïdose cutanée et spléno-gg : 01 cas<br/>                     -sarcoïdose oculaire (UI), cutanée , articulaire, pulmonaire (stade IV) : 01 cas</p> | <p>-Favorable : 23 cas<br/>                     -Cortico-résistance : 08 cas<br/>                     -Corticodépendance : 01 cas</p> |

|                         |        |   |   |  |
|-------------------------|--------|---|---|--|
| Corticothérapie locale  | 29 cas | -collyres de corticoïdes : 28 cas<br>- dermocorticoïdes : 01 cas  | *uvéite antérieure : 21 cas<br>*uvéite intermédiaire ou postérieure : 07 cas<br>*sarcoïdose cutanée   | favorable  |
| Immunosup-<br>presseurs | 8 cas  | cyclophosphamide : 07 cas à raison de bolus mensuel : 1 g /mois pendant 3 – 6 mois .<br><br>-méthotrexate : 01 cas à raison de 15 mg/ semaine par voie sous cutanée   | *neurosarcoidose avec cécité bilatérale : 01 cas<br>*neurosarcoidose avec cécité bilatérale, atteinte spléno-gg et hépatique : 01 cas<br>-sarcoïdose hépato-splénique, oculaire (UA) et pulmonaire (stade III) : 02 cas<br>*neurosarcoidose avec atteinte oculaire (UA) et hépatique : 01 cas<br>*fibrose pulmonaire avec uvéite :02 cas<br><br>*neurosarcoidose avec uvéite antérieure et atteinte hépatique . | -Favorable : 05 cas<br>-Défavorable: 01 cas<br>-Amélioration partielle : 01 cas<br><br>-favorable : rémission totale avec un recul de 05 ans |
| Biothérapies            | 02 cas | -Adalimumab : 01 cas<br>80 mg suivie d'une dose de 40 mg toutes les 2 semaines une semaine après l'administration de la 1ere dose .<br><br>-infiximab<br>a dose de 5mg/kg par semaine à S0 puis S2 ,S6 puis toutes les 4 semaines . | -sarcoïdose digestive, oculaire (UA) et pulmonaire (stade III) : 01 cas<br><br>-vascularite rétinienne : 01 cas   | favorable  |



**Figure 10: Modalités thérapeutiques**



## **I. Historique:**

C'était en 1869 que « **JONATHAN HUNCHINSON** » chirurgien dermatologue anglais, décrit pour la première fois une lésion cutanée qu'on peut rapporter à la Sarcoïdose[3].

En 1889 « **BESNIER** » décrit, sous le nom de lupus pernio, une lésion de la face distincte du lupus tuberculeux, cette observation est généralement considérée comme la première description clinique originale[68].

En 1892 « **TENESSON** » souligne les caractéristiques histologiques de la maladie[200].

En 1899 « **CASER BOECK** » apporte une description des différentes formes cutanées, il utiliserait le premier le terme de Sarcoïdose[33].

En 1910 « **JORGEN SCHAUMAN** » note que les Sarcoïdoses bénignes de Boeck et le lupus pernio de Besnier sont les manifestations d'une même maladie, c'est à celui que reviendra le mérite de souligner le caractère systémique de la maladie[200]. Les travaux de Jüngling, élève de Perthes réalisés de 1920 à 1928 décrivent les lésions osseuses de la sarcoïdose sous le nom d'ostéite de « **Perthes Jüngling** » [201] .

En 1923 « **MARTENSTEIN** » signale le premier cas de Sarcoïdose familiale[202].

En 1934 « **PAUTER** » en raison de l'importance des travaux de

« **SCHAUMAN, BESNIER, BOECK** » propose l'appellation de maladie de « **BESNIER-BOECK-SCHAUMAN** » ou B.B.S.

En 1941 « **KVEIM** » [203] réalise chez les patients sarcoïdiques l'injection sous cutanée d'une suspension de ganglion Sarcoïdique induisant l'apparition locale, quatre semaines plus tard d'un granulome typique.

Cette première série des descriptions, menée principalement par les auteurs du Nord de l'Europe conduisait donc à retenir une entité spécifique, bien qu'elle ne soit pas clairement définie dans ses mécanismes d'apparition.

En 1951 « **SONES et ISRAEL** » mènent les premiers essais, sur l'action de la corticothérapie sur la Sarcoïdose [204].

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

En 1955 «**J. TURIAF et J. BRUN**» [205] soulignent que les atteintes thoraciques constituent une détermination initiale et prédominante.

Le caractère véritablement systémique de la maladie et donc son approche multidisciplinaire ont conduit **JAMES** à organiser en 1958 la première réunion internationale sur la sarcoïdose, c'était le début des travaux internationaux concernant cette maladie dont l'historique continue de nos jours [206].

En 1956 « **SKEGGS** » identifie l'enzyme de conversion de l'angiotensine [207].

En 1975 « **LIEBERMAN** » observe qu'une augmentation du taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est fréquemment retrouvée dans la sarcoïdose [208].

Depuis 1974, le lavage broncho-alvéolaires a été introduit de façon systématique.

Ce qui a permis une meilleure compréhension des aspects immunologiques de la Sarcoïdose.

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

## **II. ETIOPATHOGENIE :**

### **1. Mécanismes physiopathologiques de l'affection :[5]**

La sarcoïdose se caractérise par la présence d'un granulome de type immun, propre à une réponse immunitaire cellulaire.

#### **1.1. Histologie du granulome sarcoïdique :**

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

Les cellules épithéliales sont marquées par des modifications de la surface cellulaire permettant leur regroupement sous forme de cellules de Langerhans, et leur immobilisation.

Des lymphocytes activés, essentiellement de type T CD4+, entourent le follicule central et l'infiltrant en se mêlant aux cellules épithélioïdes. Toutefois, à la périphérie des lésions, il existe des amas de lymphocytes T CD8 + et de lymphocytes B.

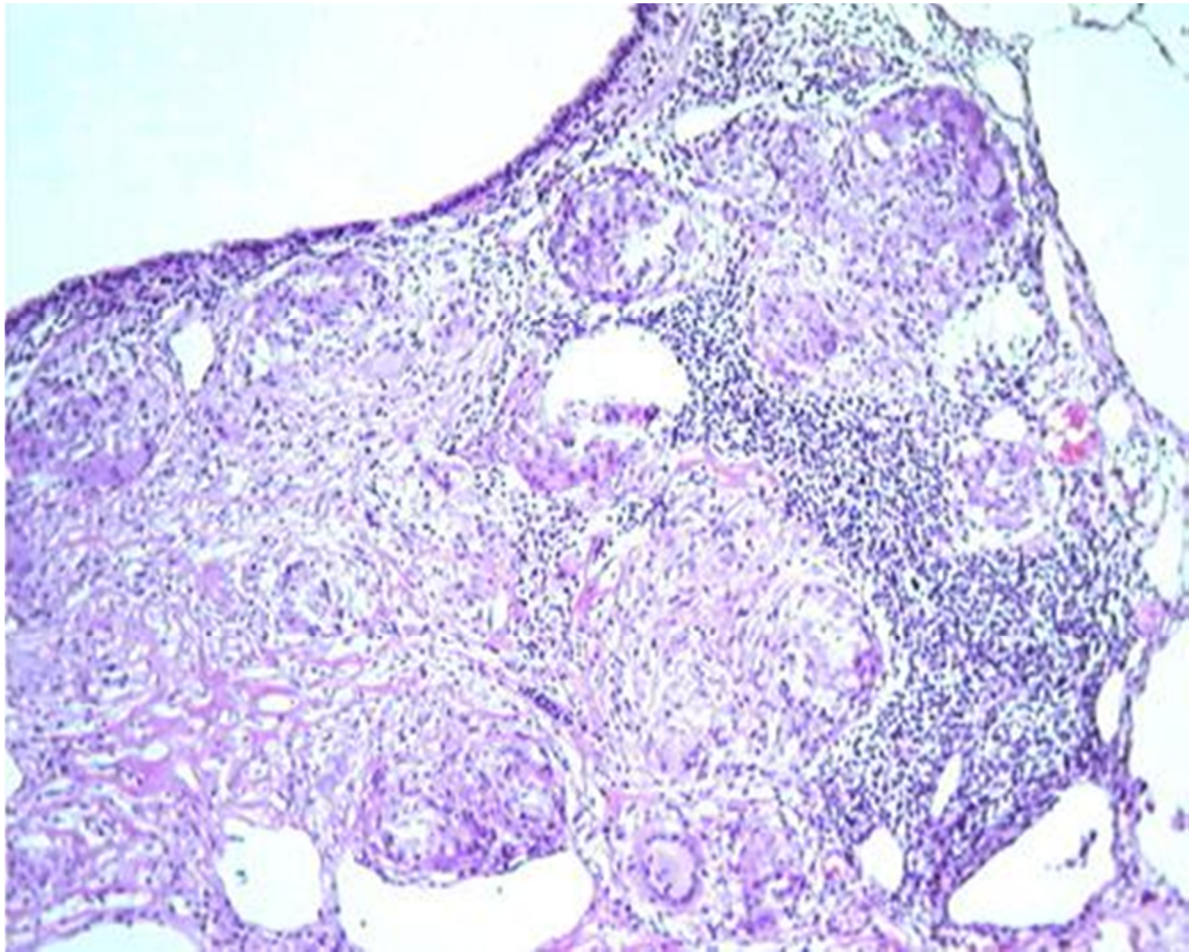
Une fine bande de collagène périphérique circonscrit souvent chaque granulome en l'individualisant bien des structures adjacentes.

Il n'y a généralement pas de nécrose caséuse dans les granulomes sarcoïdiens. Cependant, une nécrose fibrinoïde n'est pas exceptionnelle

Ce granulome n'est pas spécifique de la sarcoïdose, il peut être observé dans un grand nombre d'autres affections comme la tuberculose, la bérylliose,

la lèpre, au cours des mycoses ou de réactions à un corps étranger, ou associé à un cancer ou à un lymphome. On parlera alors d'une réaction « sarcoid-like ».

Lors d'une sarcoïdose, ce granulome tire son originalité de ses localisations viscérales électives et de sa diffusion.



**Fig 11: Coupes histologiques d'une biopsie pulmonaire montrant des granulomes sarcoïdosiens caractéristiques avec plusieurs cellules géantes [67]**

## **1.2. Description du processus immunitaire à l'origine de la formation du granulome sarcoïdosi**

### **1.2.1. Réponse immunitaire cellulaire :**

La sarcoïdose résulte d'une réponse excessive des mécanismes d'immunité cellulaire à un type d'antigènes ou d'auto-anti gènes donné (encore inconnu).

Les lymphocytes T seront les acteurs principaux de cette réaction immunitaire.

La réponse immunitaire spécifique est déclenchée par un ou plusieurs antigènes spécifiques, infectieux, particules organiques inhalées ou antigènes du soi modifié. Ces derniers seront présentés par les macrophages à des lymphocytes T CD4, après leur dégradation partielle sous forme d'épitopes antigéniques, en association à des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMI-f).

L'antigène du complexe HLA de classe II est ensuite identifié par le récepteur antigénique des lymphocytes T, puis le complexe de transduction CD3 est stimulé. Il en résulte une réponse immunitaire spécifique et l'activation des lymphocytes T.

Le résultat est alors une réponse exagérée de ces cellules T auxiliaires, d'où une accumulation d'un grand nombre de cellules T activées dans les organes atteints.

Puisque les lymphocytes T auxiliaires activés sécrètent des médiateurs qui attirent et activent les cellules mononuclées, il est probable que la formation du granulome soit un phénomène secondaire à l'activité exagérée des lymphocytes T auxiliaires.

### **1.2.2. Réaction inflammatoire chronique :**

La sarcoïdose est qualifiée de désordre inflammatoire systémique.

La première étape de la maladie correspond à une accumulation, dans les organes atteints, de cellules inflammatoires mononuclées, habituellement lymphocytes T auxiliaires et des phagocytes mononuclés.

La prolifération de lymphocytes est entretenue par la sécrétion spontanée d'interleukine 2 (IL-2), par les lymphocytes auxiliaires T activés, eux-mêmes.

La sarcoïdose devient donc un exemple remarquable de compartimentalisation des systèmes immunitaires :

En effet, tandis que les lymphocytes T auxiliaires présents dans les organes atteints sécrètent de l'IL-2 et prolifèrent rapidement, les cellules T présentes à d'autres endroits (telles que les lymphocytes T circulants) sont quiescentes. Le nombre de lymphocytes T auxiliaires du sang périphérique est normal ou modérément diminué. Dans les organes atteints, le rapport lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T suppresseurs peut atteindre 10/1 (à comparer à 2/1 au niveau des tissus sains ou du sang périphérique des malades)

Cette réaction inflammatoire sera suivie de la formation de granulomes.

### **1.2.3. Formation du granulome:**

Les médiateurs sécrétés par les lymphocytes T activés sont des lymphokines. Parmi elles, on rencontre des protéines capables de capter des monocytes du sang périphérique et aussi l'interféron gamma, pouvant activer les phagocytes mononuclés

Ensemble, ces médiateurs recrutent les monocytes et les activent, créant ainsi les conditions favorables à la formation de granulomes

#### **1.2.4. Le rôle des médiateurs:**

De très nombreux médiateurs et cytokines sont impliqués dans le processus, dont des facteurs chimiotactiques, des facteurs d'activation des macrophages et des lymphocytes, notamment les interleukines 1 beta, IL-2, IL-6 et l'interféron gamma.

-La prolifération et l'activation des lymphocytes T seraient stimulées par leur production d'interleukine IL-2, celui-ci entraîne également l'immobilisation et l'activation des monocytes, et favorise leur différenciation en cellules épithélioïdes.

-Les lymphocytes sécrètent également des facteurs de croissance et de différenciation des lymphocytes B.

-L'activation prolongée des macrophages participe à la fibrogénèse par la sécrétion de fibronectine, et peut être de TNF-alpha.

- **L'IL-12** produite par les macrophages alvéolaires est un puissant inducteur de sécrétion de **l'IFN-gamma**, et réciproquement. Ces deux médiateurs entretiennent la réaction inflammatoire granulomateuse.

- les lymphocytes T sont particulièrement sensibles à **IL-18**, qui induit la production d'IFN-gamma ; et par conséquent entretient également la réaction inflammatoire

D'autres cytokines sont également sécrétées au niveau des lésions :

-Le TNF (Tumor Necrosis Factor) est produit par les macrophages activés.

En plus de son activité cytotoxique, il favorise la migration transmembranaire des lymphocytes. De plus, il possède un effet synergique avec l'IFN  $\gamma$  dans l'induction du CMH et dans l'activation des macrophages.

-Le GM-CSF (Granulocyte and Monocyte - Colony Stimulating Factor), va contrôler la différenciation des cellules de la lignée granulocyte / macrophage.

-L'IL-1  $\beta$  est produite par les cellules épithéliales. Elle participe à la costimulation des lymphocytes (en association avec l'IL-2).

-L'IL-6 est produite par les macrophages, elle agit sur la croissance des lymphocytes T.

La modulation de l'activité de ces médiateurs représente alors une approche intéressante pour le développement de nombreuses thérapies spécifiques.

-les MCP-1, RANTES, MIP-1, MIG, IL-8 et l'ostéopontine sont produites dans les poumons de patients atteints de sarcoïdose. Ces chémokines contribuent probablement au recrutement des lymphocytes T, des monocytes et des granulocytes vers les sites inflammatoires de la sarcoïdose [6].

-Chez plus de 60% des patients avec sarcoïdose, la réponse granulomateuse se résout en deux à cinq ans. Cette résolution est habituellement associée à un afflux de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et à une production d'IL-10 permettant de maîtriser l'activité inflammatoire. Les cytokines associées à une maladie chronique, quant à elles, incluent l'IL-8, l'IL-12 et le TNF  $\alpha$  [6]

-La raison du développement à partir du granulome d'une fibrose pulmonaire chez certains patients n'est pas connue. Il est probable que des cytokines «profibrotiques» telles que TGF- $\beta$ , IGF-1 et fibronectine, contribuent à cette issue fibrotique (figure12). [6]

### **1.3. Autres perturbations immunologiques rencontrées :**

Les macrophages rencontrés sont des macrophages jeunes, dont les fonctions métaboliques sont accrues, il est fréquent de constater une stimulation de leurs propriétés sécrétoires en diverses enzymes; ce qui se traduit par une production anormale d'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l'alpha - hydroxylase, de la vitamine D3 et de lysozyme, ainsi que de certaines enzymes protéolytiques, et de cytokines.

### **1.4. Dysfonctionnement des organes atteints:**

La dysfonction de l'organe atteint au cours de la sarcoïdose paraît être la conséquence de la modification de l'architecture tissulaire, par l'accumulation des cellules inflammatoires.

Lorsqu' un nombre suffisant de structures nécessaires à la fonction de l'organe est atteint, la maladie devient cliniquement apparente au niveau de cet organe

Au cours des évolutions chroniques, l'inflammation par les cellules mononuclées persiste pendant des années. Si l'intensité de cette inflammation est suffisamment prolongée, les lésions des tissus deviennent extensives, une fibrose se développe et l'organe est irrémédiablement lésé.

-les macrophages tissulaires activent la prolifération des fibroblastes en sécrétant spontanément des facteurs de croissance pour ceux-ci. Ces facteurs de croissance sont : le facteur de croissance dérivé des plaquettes, la fibronectine et le facteur de croissance « insuline-like 1 »

-L'état d'activité ou d'involution du granulome pourrait dépendre de la production locale de TG F-B (Transforming Growth Factor), de la capacité immunitaire à éliminer l'agent déclenchant, et de mécanismes d'apoptose cellulaire.

Lorsque la maladie cesse d'évoluer spontanément ou sous traitement, l'inflammation diminue en intensité et le nombre de granulomes se réduit.

## **2. Facteurs étiologiques :[4]**

Une sarcoïdose ne peut apparaître que si coexistent une susceptibilité génétique et une exposition à des facteurs environnementaux.

### **2.1. Les facteurs héréditaires et génétiques:**

Les études immunogénétiques permettent de retrouver des aires de génomes prédisposant pour la maladie et son profil évolutif. Ainsi, certains allèles confèrent une susceptibilité pour la maladie comme HLA-DR 11, 12, 14, 15, 17, alors que d'autres confèrent plutôt une protection comme HLA-DQ DR 1, DR4 et peut-être HLA-DQ 0202. [75]

D'autres études génétiques révèlent une surreprésentation des antigènes HLA-A1, B8, DR-3 chez les Blancs [76], à l'origine d'une expression clinique particulière (sarcoïdes, arthralgies et érythème noueux) et d'un bon pronostic.

Ainsi, pour Nassif [77], La fréquence des formes familiales est de 2,4 % toutes ethnies confondues, avec un risque supérieur chez les Antillais.

L'atteinte concerne le plus souvent deux membres de la même famille, avec une prédominance des paires du même sexe et des paires parent-enfant et enfant-enfant.

Plusieurs travaux trouvent un monomorphisme de l'âge de révélation, de la présentation clinique biologique et radiologique, et de l'évolution chez les membres de la famille atteinte de sarcoïdose, en particulier chez les jumeaux homozygotes.

Au total, toutes les études s'accordent pour affirmer le caractère patent des sarcoïdoses familiales, l'unanimité n'est pas faite quant au mode de transmission.[4]

Ces facteurs génétiques pourraient influencer sur la régulation de la réponse immunitaire, la fonction des cellules T, la présentation et la reconnaissance de l'antigène.

## **2.2. Facteurs de risque environnementaux et locaux :**

### **2.2.1. Les facteurs saisonniers:**

Il existe une recrudescence des sarcoïdoses durant certaines périodes de l'année, qui varient légèrement en fonction du pays et semble-t- il du climat.

En région parisienne [78], comme à Londres [79], la majorité des sarcoïdoses est diagnostiquée entre novembre et février. En Finlande, la plupart des cas sont révélés durant tout le premier semestre[80] . En Italie[81], en Espagne [78] et en Grèce [82], elles surviennent plutôt au printemps et au début de l'été. Au Japon, une recrudescence de sarcoïdoses est observée entre juin et juillet [83].

### **2.2.2. Facteurs infectieux :**

L'hypothèse d'un agent infectieux est supportée par le regroupement d'individus qui partagent le même environnement (observations de formes conjugales, des sarcoïdoses cas-contacts, des épidémies, un nombre de sarcoïdoses supérieur chez le personnel soignant [84,85] et chez le personnel navigant des avions de ligne ou des pompiers[75,86,88,89], mais aussi des cas apparus après transplantation d'organe) [75].

Pour renforcer cette hypothèse, il est intéressant de faire référence à l'étude réalisée sur l'île de Man (située au large des côtes de Grande-Bretagne, dans la mer d'Irlande). En effet, sur 96 cas de sarcoïdose, 39,6 % d'entre eux avaient été, avant que le diagnostic ne soit posé, en contact avec des individus atteints. Cette relation de fréquence était notée chez des sujets, en contact pendant sept ans, vivant à moins de 100 mètres les uns des autres [89].

Si par des sérologies et/ou des PCR [90], certains agents pathogènes ont été plus fréquemment notés, aucun critère épidémiologique n'a pu établir avec certitude une réelle responsabilité [91], néanmoins certaines études sont troublantes, citons par exemple l'étude de Ishige, Usui, Takemura et Eishi, réalisée en 1999 sur des patients Japonais [92].

L'amplification par PCR pour l'identification de l'ADN de *Propionibacterium acnes* et de *Propionibacterium granulosum* fut réalisée sur des prélèvements de ganglions médiastinaux de patients atteints de sarcoïdose, en comparaison à des adénopathies médiastinales tuberculeuses ou secondaires à un cancer du poumon. Une très forte positivité fut observée chez les sarcoïdiens [92]. De ce fait, la responsabilité de *Propionibacterium acnes* et de *Propionibacterium granulosum* comme agents pathogènes déclenchant est envisagée, compte tenu de l'âge de survenue de la sarcoïdose, proche de l'âge de haute prévalence pour l'acné.

-D' autres études ont recherché la présence d ' A DN de *Mycobacterium tuberculosis* et de *Mycobacterium avium* , Ces ADN sont retrouvés dans les biopsies de façon plus significative chez les sarcoïdiens que chez les témoins. Cependant, la grande majorité des études avec recherches sophistiquées [93,94] va contre un rôle pathogénique important de ces deux agents infectieux, même si chez certains patients, les deux affections ont à l'évidence coexisté [75,95].

### **2.2.3. Facteurs socioéconomiques:**

Un facteur socio-économique est retrouvé, dans la majorité des études, quel que soit le continent **[81,96]**.

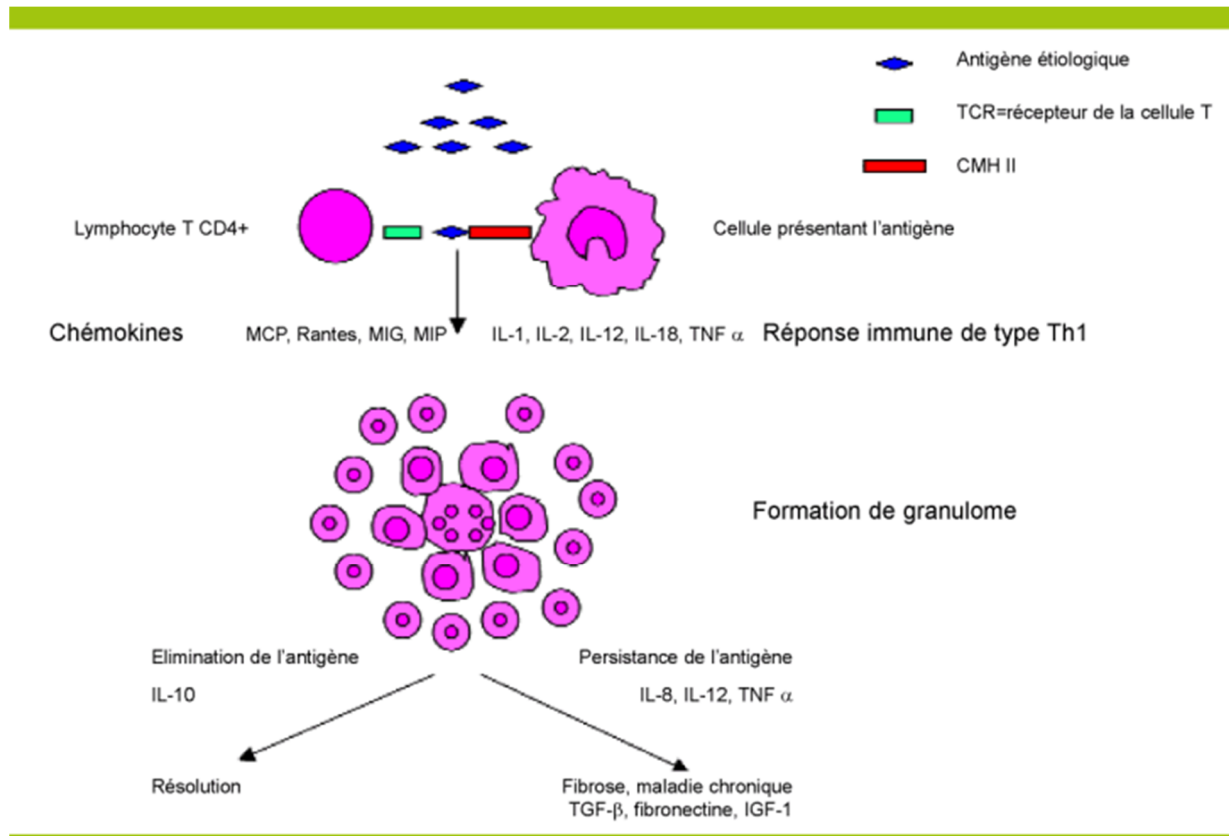
Un bas niveau socio- économique est noté chez 50 % des sarcoïdiens et celui-ci s'accompagne d'une sarcoïdose plus grave, et d'une atteinte radiologique plus évolutive **[81,96]**. Un bas niveau de vie est retrouvé chez 26,5 % des Noirs et chez 11 % des Blancs . Les sarcoïdiens vivent le plus souvent en zone rurale et ceci quel que soit le continent **[96]**.

### **2.2.4. Autres facteurs :**

-Parmi les facteurs environnementaux, seul le tabac a été retrouvé ayant une relation inverse extrêmement fréquente. Les fumeurs développent rarement une sarcoïdose **[81,97,98]**. .

Sur le plan professionnel, certains travaux manuels semblent plus fréquents (contacts avec les animaux, paramédicaux, vendeurs) **[99]**.

La grande diversité épidémiologique de la sarcoïdose de part le monde rend compte du polymorphisme de cette maladie. Le profil type du sarcoïdien proposé par Siltzbach doit être oublié au profit de sarcoïdiens dont l'image est plus contrastée, modulée avec le temps, la migration des peuples et le mélange des ethnies **[4]**.



**Fig 11: Modèle hypothétique de l'immunopathogénie de la sarcoïdose . [6]**

### **III. Epidémiologie :**

#### **1. Prévalence et incidence globale :**

- La prévalence la plus élevée de sarcoïdose intra thoracique s'observe en Finlande (102/100 000) [80] , puis au Danemark, en Suède, en Uruguay et chez les noirs américains de New York (plus de 50 cas pour 100 000 habitants). La prévalence la plus basse (moins de 10 cas / 100 000 habitants) s'observe en Amérique latine, en Asie, en Europe de l'est et du sud, en Arabie et en Australie. En France, la prévalence est légèrement supérieure, entre 10 et 20 cas pour 100.000 habitants [80,10].

En Europe, elle est plus fréquente au nord (Danemark, Suède, Irlande, Allemagne) qu'au sud (rare en Espagne, Portugal, Grèce) [83] .

L'incidence de la sarcoïdose semble augmenter en Finlande, mais également a l'autre bout du monde comme au Japon [83,101] .

#### **2. Pays : facteurs de différences cliniques :**

Nous remarquons également des variations importantes de la symptomatologie en fonction de la situation géographique:

Les formes symptomatiques fébriles sont les plus fréquentes en Inde et en Italie[101].

Les signes respiratoires sont très fréquents en Italie (61 % des cas) [81,101] et en Espagne où la radiographie pulmonaire est anormale dans 91 % des cas [102].

- Les atteintes oculaires sont fréquentes au Japon[103], et rares en Australie[101].

-Les atteintes cardiaques sont très fréquemment rencontrées au Japon, surtout chez les femmes en période péri-ménopausique [104].

- La calcémie est souvent perturbée chez les Indiens de l'Est [101]et chez les Blancs [103], surtout en Italie [101].

-Le syndrome de Löfgren est observé, de par le monde, dans 31 % des cas [105],mais son incidence varie en fonction des pays [81,102,106]. Ainsi, il est beaucoup plus fréquent en Espagne (50 % des cas), en Grande-Bretagne (34 %), en Irlande et en Scandinavie (30 % des cas), en Italie et chez les Portoricains de New-York (25 % des patients) [101]. Dans les pays méditerranéens, tout comme en Australie et au Japon [83], le syndrome de Löfgren est rare (moins de 10 % des cas).

En France, l'incidence de ce syndrome est plus élevée que la moyenne mondiale, il est noté dans 32 % des cas avec un pourcentage plus faible en région parisienne [4].

• **Au Maroc :**

-Les formes symptomatiques fébriles sont fréquentes, ainsi que les atteintes médiastino-pulmonaires,

-Concernant les atteintes extra-médiastino-pulmonaires, les formes oculaires, rhumatologiques et cutanées sont particulièrement fréquentes.

-Aucune atteinte cardiaque ou rénale n'a été noté dans notre série

-Le syndrome de Löfgren a été retrouvé avec une incidence de 41%, plus élevée que la moyenne estimée au niveau des pays méditerranéens.

### **3. Répartition selon l'âge :**

-la sarcoïdose touche les adultes jeunes entre 20-40 ans dans 70% des cas .Il existe un second pic d'incidence péri-ménopausique, qui explique une prépondérance féminine de la maladie [97,107].Les cas pédiatriques sont rares. Après 50 ans, la présentation est atypique, et sévère dans 50 % des cas.

- **Au Maroc :**

L'âge moyen était de 47.5 ans avec des extrêmes allant de 25 à 70 ans.

Nos données rejoignent ceux de la littérature : puisque la tranche d'âge la plus concernée était celle allant de 25 à 45 ans. Un second pic était noté chez les patients âgés entre 45 et 60 ans (ce qui correspond au pic d'incidence péri-ménopausique) et 15.60% avaient une limite d'âge supérieure à 60 ans. A partir de 50 ans, 54.5 % des malades âgés de plus de 50 ans avaient présenté des manifestations sévères de la maladie ayant nécessité l'administration urgente de corticostéroïdes.

### **4. Répartition selon le sexe :**

Il existe chez les asiatiques et les sujets de race noire une prédominance féminine alors que le sexe ratio est proche de 1 chez les blancs[108,109].

Après 40 ans, quelle que soit la race, une prédominance féminine nette est observée (facteur hormonal possible) [104].

L'expression clinique est un peu différente entre les 2 sexes, Ainsi, les femmes caucasiennes présentent souvent une atteinte oculaire, une atteinte du système nerveux central et/ou une atteinte musculaire [110].L'érythème noueux est plutôt caractéristique des sarcoïdoses en période gravidique ou post-gravidique, et sous contraception [111].

Chez les Japonaises l'atteinte cardiaque est prédominante. Enfin chez les femmes de race noire, il existe une gravité franche de la maladie initiale et de son profil évolutif. Le sexe féminin influence également le risque de rechute [104,112].

- **Au Maroc :**

-Notre série a retrouvé une prédominance féminine nette (28 femmes soit 87.5% versus 4 hommes soit 12.5%). La prévalence retrouvée est la même constatée chez les patients âgés de plus de 40 ans (85% de femmes et 15% d'hommes)

-Aucune de nos patientes n'a rechuté après traitement.

-Tous nos patients étaient de race blanche et le sexe ratio estimé était de 7F /1H.

## **5. Variations raciales:**

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

La sarcoïdose atteint plus fréquemment les sujets de race noire ; Ainsi, aux Etats-Unis, l'incidence de la sarcoïdose varie chez les Blancs entre 10 et 20 cas pour 100.000 habitants [97,99,101], alors qu'elle est de 35 cas pour 100.000 habitants chez les Noirs américains [99], avec des extrêmes de 64 pour 100.000 habitants [113], voire 81,8 /100.000 habitants [114].

A New York, l'incidence de la sarcoïdose fluctue entre les ethnies: plus de 50 cas pour 100.000 habitants chez les Noirs, de 30 à 40 cas pour 100.000 chez les Portoricains, et de 10 à 20 cas pour 100.000 chez les Blancs.

Quoi qu'il en soit les noirs sont 3 à 10 fois plus atteints que les blancs [99, 101,115], avec un risque de survenue de 0.8% chez les blancs contre 2.4% [99].

Il existe un facteur de gravité « ethnique dépendant »:

Chez les Noirs, les sarcoïdoses sont plus sévères et plus disséminées [99, 106, 111, 115,116]. Les localisations extra pulmonaires sont plus fréquentes et plus sévères, comme les atteintes oculaires (uvéites chroniques), cutanées, médullaires et hépatiques [103, 106, 109,116].

Les Asiatiques présentent souvent des signes respiratoires, une atteinte oculaire et ganglionnaire périphérique, Leur sarcoïdose semble être d'une sévérité intermédiaire entre celles observées chez les Noirs et les Blancs [79,116].

Les individus de race blanche ont, en général, des atteintes moins sévères et de bon pronostic. Le syndrome de Löfgren, peu fréquent chez les Asiatiques et les sujets de race noire, est une expression radio clinique banale et de bon pronostic chez les Caucasiens [79,116].

Les localisations sont identiques en terme d'organes entre blancs et noirs , la grande différence s'observant chez les japonais qui ont une atteinte cardiaque dans 67.8% des cas contre 21.2% chez les afro américains et 13.7% chez les blancs [104].

Les noirs développent une maladie plus précoce et plus agressive entraînant une mortalité supérieure [112] et à un âge précoce (45-54 ans) .Chez les blancs la mortalité est supérieure a un âge tardif (75-84ans).

La cause de décès est aussi différente en fonction de la race [104]. Les Japonais meurent, dans 77 % des cas, par atteinte cardiaque[112].

Les Afro-Américains meurent d'une atteinte parenchymateuse dans 87 % des cas [112], avec souvent une maladie multi-systémique [102,104,116].

Les décès des Caucasiens sont le plus souvent de cause extra-sarcoïdique.

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

## **IV. Manifestations de la sarcoïdose :**

### **1. Circonstances de découverte : [68]**

Dans plus d'un tiers des cas, cette découverte est fortuite à l'occasion d'une radiographie pulmonaire. Dans 20% des cas, il existe des signes fonctionnels respiratoires. Mais la sarcoïdose peut aussi être diagnostiquée à l'occasion de manifestations cliniques extra-thoraciques dominées par les atteintes cutanées dans 10 à 35% des cas. Plus rarement, la maladie est révélée par des signes généraux. Ces signes peuvent être sévères et parfois apparemment isolés ou s'intégrer dans un tableau clinique connu sous le nom de syndrome de Löfgren . 3 grandes présentations sont donc possibles :

- sarcoïdose intra-thoracique pure (40 % des cas)
- sarcoïdose intra et extra thoracique (40 % des cas)
- sarcoïdose extra-thoracique pure (20 % des cas)

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

#### **• Dans notre étude:**

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

-Les symptômes pulmonaires inauguraux étaient : une dyspnée, qui était le symptôme respiratoire le plus souvent révélateur (59.37 %) , une toux sèche persistante dans 46.9% des cas, et une douleur thoracique dans 37.5%.

-Les symptômes extra médiastino-pulmonaires révélateurs étaient par ordre de fréquence d'origine : oculaires (uvéïte dans 71.8%, une baisse de l'acuité visuelle dans 12.5%), cutanée (érythème noueux dans 65.6%, sarcoïdes à petits nodules dans 6.25%), articulaires (arthralgies inflammatoires dans 68,7%) et spléno-ganglionnaire avec adénopathies et / ou splénomégalie dans 12.5 % des cas.

-Les manifestations générales étaient présentes de façon quasi-constante (31 patients) faites d'asthénie, d'amaigrissement et de fièvre dans 96.8% des cas.

Au total, la sarcoïdose était révélée par :

- Des manifestations extra-thoraciques dans 3.2%
- Des manifestations extra thoraciques associées à l'atteinte thoracique dans 96.8%

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

## **2. Manifestations cliniques :**

### **2.1. Signes généraux :**

-L'état général est souvent altéré à des degrés divers. 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 tuberculeuse. Il est possible de constater une fièvre au long cours, des sueurs nocturnes et un amaigrissement. Mais ceci accompagne les formes poly viscérales et évolutives de la maladie, le syndrome de Löfgren, le syndrome d'Heerfordt, les localisations hépatiques et les adénopathies rétro-péritonéales.

- Dans notre série :

L'état général était altéré dans 96.8% des cas, l'asthénie associée à l'anorexie et l'amaigrissement était présente chez 78% des patients. La fièvre était fréquente (notée chez 59 % des malades) et le plus souvent associée à l'altération de l'état général.

## **2.2. Atteinte pulmonaire : [5,7]**

La sphère médiastino- pulmonaire représente le siège de prédilection de la maladie, une atteinte thoracique radiologique est observée chez environ 90% des patients. Elle est isolés dans la moitié des cas, et associée a d'autres manifestations extra thoraciques dans l'autre moitié [7].

La radiographie pulmonaire étant de moins en moins demandée en routine par la médecine de travail, plus de la moitié des patients ayant une sarcoïdose sont découvertes a un stade symptomatique.

Les symptômes respiratoires, le plus souvent une toux sèche persistante, sont les plus couramment révélateurs. Des douleurs thoraciques liées aux adénopathies sont relativement fréquentes, alors que la dyspnée, généralement lentement progressive et particulièrement une dyspnée d'effort, est plus rare.

Lorsque les voies aériennes inférieures sont impliquées (bronches et bronchioles), la pathologie peut s'apparenter à une affection obstructive, et une symptomatologie pseudo asthmatiforme est possible. Une hémoptysie est exceptionnelle

Il n'est pas inhabituel qu'un tableau d'infection respiratoire aigue intercurrente révèle la maladie.

L'atteinte médiastino pulmonaire peut également être découverte à l'occasion de diverses manifestations extra respiratoires de la sarcoïdose, de manifestations générales ou d'une hypercalcémie

Dans notre étude :

- Habituellement rare, la dyspnée était le signe fonctionnel prédominant, suivi par la toux chronique, et la douleur thoracique.

-L'hémoptysie n'a pas été recensée dans notre série

-l'atteinte médiastino-pulmonaire a été inaugurale dans 81% des cas et révélée par des manifestations extra-médiastino-pulmonaire dans 19 % des cas.

L'examen clinique respiratoire est normal chez la quasi-totalité de nos patients.

Des râles crépitants des bases sont retrouvés chez moins de 10% des patients ayant une atteinte radiographique, un freinage expiratoire et des sibilants chez moins de 5%. L'hippocratisme digital est exceptionnel.

L'examen physique est en fait dominé par la présence de manifestations extra thoraciques évocatrices de la sarcoïdose.

Des signes de cœur pulmonaire chronique peuvent s'observer, en général à un stade tardif .Ces signes témoignent de l'évolution vers une fibrose pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital [5].

-Conformément aux données sus citées, l'examen physique était normal chez la quasi-totalité des patients. Des râles crépitants des bases ont été retrouvés chez 04 patients. Chez les 04 patients atteints de fibrose pulmonaire, aucun signe de cœur pulmonaire chronique n'a été noté.

### **2.3. Atteinte cutanée : [8].**

Les manifestations cutanées sont présentes dans environ 25 % des sarcoïdoses.

Les manifestations cutanées de la sarcoïdose sont très polymorphes, elle a remplacé pour le dermatologue la syphilis jadis considérée comme la "la grande simulatrice". Elles peuvent permettre le diagnostic de sarcoïdose et inciter à faire réaliser un bilan initial à la recherche de localisations viscérales. Certaines apportent un élément de pronostic, favorable pour l'érythème noueux, péjoratif pour le lupus pernio. Elles sont classiquement séparées en lésions histologiquement spécifiques et non spécifiques.

#### **2.3.1. Atteintes cutanées spécifiques:**

Ces lésions sont généralement infiltrées, indolores, avec rarement une participation épidermique. Elles ont à la vitro pression une coloration particulière jaunâtre « gelée de coing » dite lupoïde avec la présence de grains «sucre d'orge».

##### **a. Sarcoïdes à petits nodules :**

-Petites papules fermes, indolores, hémisphériques, de coloration rose, orangée, érythémateuse ou violacée, en nombre variable, et d'une taille allant de celle d'une tête d'épingle à celle d'un pois (Figure 14). Leur surface est lisse ou légèrement squameuse. Elles siègent le plus souvent sur le visage, les épaules, les faces d'extension des membres. Leur apparition peut se faire par éruption successive. 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.

Cette forme a été retrouvée chez 02 patients dans notre étude ( 6.25%). Ces lésions siégeaient au niveau du visage et sur les faces d'extension des membres.

**b. Sarcoïdes à gros nodules :**

A part leur taille, plus importante, et leur siège, plus volontiers sur le visage, ces lésions partagent les mêmes caractéristiques que les précédentes (Figure15)

Une forme clinique particulière est représentée par la forme angioloïde :

Elle réalise une plaque à contours nets, de coloration rouge, brun jaunâtre ou violacée, de consistance molle, souvent recouverte de télangiectasies

(Figure 16). Elle est surtout observée chez la femme et localisée le plus souvent à l'angle interne de l'œil ou sur les faces latérales du nez.

**c. Les nodules dermohypodermiques:**

Les nodules dermohypodermiques (sarcoïdes de Darier-Roussy) sont surmontés d'un épiderme de coloration normale. Ils sont indolores, non adhérents au plan superficiel et profonds. Ils sont localisés le plus souvent sur le tronc et les extrémités. Ils se différencient facilement de l'érythème noueux

**d. Sarcoïdose sur cicatrice :**

Les cicatrices sont d'origine traumatique ou chirurgicale, les cicatrices deviennent alors inflammatoires avec l'apparition d'une infiltration et la prise d'une teinte violacée caractéristique. (Figure 17)

**e. Sarcoïdose en plaques:**

Les lésions en plaques sont érythématoviolacées (Figure 18), avec souvent une bordure serpigineuse. Elles siègent sur le visage et les parties proximales des membres : sur le dos des mains ou des doigts, les hanches).

Les formes en plaques s'associent fréquemment à des atteintes systémiques.

**f. Le lupus pernio :**

Le lupus pernio est un placard violacé de consistance pâteuse ou dure, de couleur violacée devenant jaune à la vitro pression, localisé sur le nez et les extrémités simulant des engelures mais ils ne sont pas douloureux et persistent en été. Sur le visage, il peut s'étendre sur les deux joues en ailes de papillon ou sur les lobes des oreilles (Figure 19). Il s'associe fréquemment à une atteinte muqueuse sous-jacente infiltrant le nez, le pharynx, voire le larynx. La localisation au niveau des doigts peut s'associer à une ostéite caractéristique des phalanges responsable d'une déformation des doigts devenant enflés et boudinés (figure 20).

**g. Autres lésions spécifiques:**

Ainsi de nombreuses autres formes cliniques ont été décrites : formes érythrodermique, ichthyosiforme, alopeciante, psoriasiforme, micro papuleuse lichénoïde, pseudo nécrobiose lipoïdique, chalazodermique, dyschromique, hypo- ou hyper pigmentée, érosive ou ulcérée, papulonécrotique.

Une lésion spécifique hypopigmentée a été retrouvée chez 01 de nos patientes.

L'atteinte unguéale a type de dystrophie unguéale est rare et le plus souvent associée a une atteinte osseuse sous-jacente.

L'atteinte parotidienne dont l'hypertrophie parotidienne est parfois facilement reconnaissable. Le syndrome de **Mikulicz** correspond à une hypertrophie des glandes salivaires (parotides et sous-mandibulaires) et des glandes lacrymales [117].

Elle peut être cliniquement évoquée sur une tuméfaction en regard des glandes lacrymales.

#### **h. Les formes muqueuses:**

Sont rares en dehors de l'atteinte muqueuse du lupus pernio, réalisant des nodules ou des plaques jaunâtres sur les muqueuses buccales, nasales, conjonctivale, et le larynx. Une forme particulière à connaître est la macro chéilite.

#### **2.3.2. Atteinte cutanée non spécifique :**

L'érythème noueux (figure 21) associé aux adénopathies hilaires médiastinales bilatérales et aux poly arthralgies définit le syndrome de Löfgren. C'est la forme la plus caractéristique de sarcoïdose aiguë.

L'érythème noueux réalise une infiltration cutanée douloureuse à la palpation avec un érythème cutané en regard apparaissant brutalement dans un contexte fébrile.

Les manifestations cutanées secondaires à l'hypercalcémie sont exceptionnelles. Les anomalies unguéales à type d'hippocratisme digital traduisent l'atteinte pulmonaire et sont aussi rares en regard de la fréquence de l'atteinte pulmonaire.

L'érythème noueux était la manifestation cutanée la plus fréquemment recensée dans notre série puisqu'il était retrouvé chez 23 cas (soit 71.8%). Il s'associait à des adénopathies médiastinales et à des polyarthralgies dans 40.6 % des cas dans le cadre d'un syndrome de Löfgren.

Les autres manifestations cutanées spécifiques et les lésions des muqueuses n'ont pas été retrouvées dans notre étude.



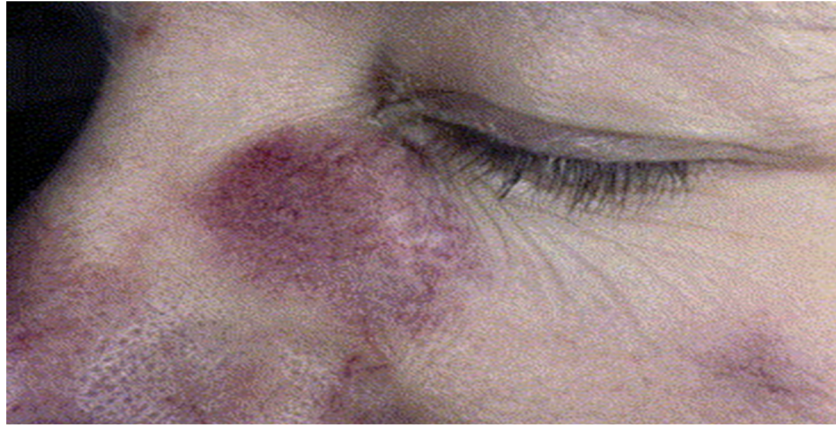
**Fig.12: Sarcoïdose cutanée : forme en plaque avec coloration jaunâtre à la vitro pression [69].**



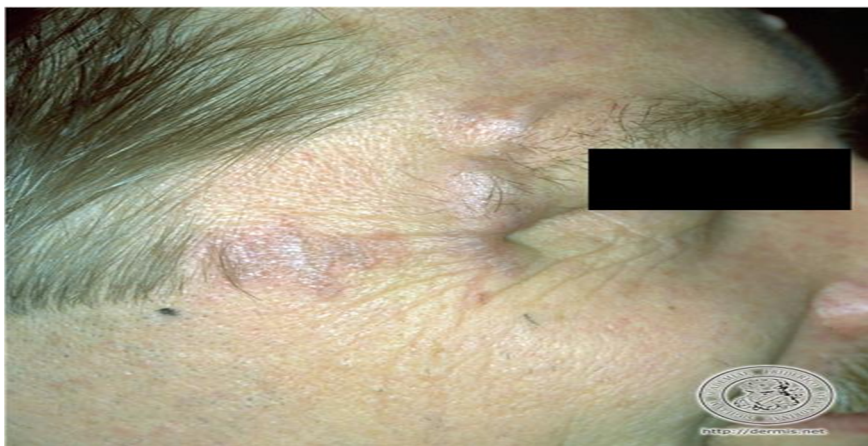
**Fig.13: Sarcoïdes à petits nodules [8].**



**Fig.14: Sarcoïdes à gros nodules [8].**



**Fig.15: Sarcoïdose angiolytique [8].**



**Fig.16: Sarcoïdose sur cicatrice [69].**



**Fig.17: Sarcoïdose en plaque [69].**



**Fig.18: Lupus pernio nasal [70].**



**Fig.19: gonflement marqué des interphalangiennes distales [8].**



**Fig.20: Sarcoïdose cutanée : érythème nouveau [71]:**

## 2.4. Atteintes ophtalmologiques : [9]

Les atteintes ophtalmologiques sont fréquentes au cours de la sarcoïdose rapportées chez 25 à 50 % des patients. . Toutes les structures du globe oculaire peuvent être concernées (Tableau 9).

Les atteintes, les plus fréquentes concernent : l'uvéée (uvéite), la cornée. L'atteinte des orbites et des annexes représente 10 % des atteintes ophtalmologiques de la sarcoïdose. Elle peut-être silencieuse .Un examen ophtalmologique systématique (mesure de l'acuité visuelle, examen du segment antérieur et fond d'œil) est donc recommandé pour le diagnostic de sarcoïdose

**Tableau IX: Atteintes oculaires et annexielles au cours de la sarcoïdose (hors uvéite et neuropathies optiques) [9]**

|   |   |
|---|---|
| Glandes lacrymales                      | Kérato-conjonctivite sèche (15–31 %), dacryoadénite moins fréquente. Le diagnostic peut être réalisé à partir de la biopsie des glandes lacrymales.   |
| Orbite                                  | Inflammation diffuse, habituellement unilatérale, peut-être à l'origine d'un ptosis, une ophtalmoplégie et une diplopie.  |
| Paupières                               | Granulome   |
| Conjonctives                            | Conjonctivite ou granulome  |
| Sclère                                  | Épisclérite, sclérite (rare, < 3 %) : inflammation diffuse, plaque ou nodule, diagnostic peut être réalisé par une biopsie sclérale.  |
| Cornée                                  | Kératite interstitielle (très rare)   |
| Autres atteintes neuro-ophtalmologiques | L'atteinte des voies optiques siègeant au niveau du chiasma ou des voies optiques rétro chiasmatiques (5 %), des nerfs oculomoteurs (20 %), le syndrome de Horner (5 %), et de la pupille tonique (5 %) |

#### **2.4.1. Atteinte conjonctivale: [10]**

Souvent asymptomatique ou responsable d'une sensation de corps étranger, il s'agira d'une conjonctivite folliculaire banale non spécifique en absence d'examen histologique.

La lésion conjonctivale typique est représentée par des petits nodules jaunâtres saillants de 1 à 2 mm, localisés de préférence dans le cul de sac conjonctival inférieur ou la face postérieure de la paupière inférieure

#### **2.4.2. Les uvéites sarcoïdiques: [118,119,120]**

Les uvéites sarcoïdiques sont bilatérales dans trois quart des cas et le plus souvent chroniques.

##### **a. Uvéites antérieures:**

Est la présentation ophtalmologique la plus fréquente elle est typiquement chronique (60 %), granulomateuse et bilatérale (85 %).

\*Les précipités rétro-cornéens sont classiquement en graisse de mouton, répartis le plus souvent sur la moitié inférieure de la cornée (figure 22).

\*Les nodules iriens sont moins constants (12,5 %) définissant, avec les précipités en graisse de mouton, l'uvéite granulomateuse. Ils sont localisés soit sur le rebord pupillaire (nodules de Koeppe, figure 23), soit dans le stroma irien (nodules de Busacca à type de « perles translucides ») (figure 24).

\*La trabéculite, très spécifique de la sarcoïdose, correspond à une infiltration trabéculaire par des granulomes, translucides, souvent posés dans l'angle irido-cornéen inférieur.

Cette trabéculite évolue souvent, en l'absence de traitement, en gonio-synéchies puis en glaucome secondaire.

-L'uvéite antérieure était la manifestation ophtalmologique la plus fréquente (65.6%) dans notre série, elle était chronique chez tous les cas . Les signes d'appels étaient marqués par l'apparition d'une rougeur oculaire persistante. Les résultats de l'examen ophtalmologique, précisés dans 02 cas ont objectivé des précipités rétro-cornéens dans 01 cas et une uvéite granulomateuse dans l'autre.

#### **b. L'uvéite intermédiaire :**

L'inflammation du vitré est une manifestation fréquente au cours de la sarcoïdose. Cette inflammation peut se présenter sous une forme aiguë et autolimitée, ayant l'aspect d'une réaction cellulaire fine (figure 25), ou s'organiser sous forme d'amas vitréens en « œufs de fourmis » ou en « collier de perles » La présence d'un effet banquise (« snowbanking ») est plus rare [10].

-L'uvéite intermédiaire à type d'épisclérite a été rencontrée chez 03 cas .

#### **c. L'uvéite postérieure:[9,10,121].**

L'atteinte du segment postérieur au cours de la sarcoïdose est plus rare. Elle est représentée par une hyalite et des atteintes rétinienne et choroïdienne souvent associées.

\*On retrouve des périphlébites segmentaires et focales qui se compliquent parfois d'œdème maculaire, d'exsudats rétiniens, de néo vascularisation ou de membrane épi rétinienne (figure 26).

\* La classique rétinite péri veineuse, nodulaire, en taches de bougie («candle wax drippings ») est assez rare en réalité : il s'agit de lésion nodulaire ou granulomateuse, blanc jaunâtre, infiltrant la rétine, située le long de veines rétiniennes sièges de vascularites.

\*De plus larges granulomes rétiens se projetant parfois à l'intérieur du vitré ont été décrits et peuvent être responsables, s'ils sont volumineux, de décollements de rétine exsudatifs et par le biais d'œdème maculaire, engendrer la survenue de membrane épi rétinienne pouvant modifier la vision.

\*Au niveau choroïdien, on observe des nodules dans 5 % des atteintes ophtalmiques. Ils sont généralement multiples, de petites tailles, de coloration jaunâtre avec ou sans réaction inflammatoire vitrénne ou vasculaire (figure 27).

\*Les altérations vasculaires se manifestent par des engrainements : manchons blancs, duveteux.

\*les vascularites sarcoidosiques sont rares, elles ont été décrites chez 04 de nos patients qui manifestaient une baisse de l'acuité visuelle d'intensité variable. Ces vascularites peuvent néanmoins être occlusives et s'accompagner d'ischémie rétinienne elle-même responsable de néo vascularisation pré rétinienne, irienne et angulaire avec glaucome néo vasculaire.

### **2.4.3. les neuropathies optiques:**

Les neuropathies optiques sont la manifestation la plus fréquente (70 %) des atteintes neuro-ophtalmologiques qui représentent elles-mêmes moins de 5 % des atteintes ophtalmologiques ; elles sont très rares au cours de la sarcoïdose. Elles ont été retrouvées dans notre série chez 03 cas et ont représenté 10 % des atteintes ophtalmologiques.

Deux formes cliniques peuvent être individualisées : une atteinte de type inflammatoire et une forme plus lentement progressive, plus rare (17 %). L'atteinte est le plus souvent unilatérale (69 %) et associée à une inflammation intraoculaire chez 36 % à 42 % des patients. 1/3 de nos malades présentaient une inflammation oculaire associée. Des douleurs oculaires sont présentes dans 27 % des cas. Les anomalies du champ visuel sont par ordre de fréquence :

Un scotome central ou para-central, et plus rarement une atteinte hémianopsique ou altitudinale.

L'examen du fond d'œil montre par ordre de fréquence : une pâleur papillaire (55 %), un œdème papillaire (26 %), un aspect de périphlébite ou d'engainement vasculaire (14 %) ou un granulome (10 %), il peut être normal. Une méningite lymphocytaire est présente dans la majorité des cas (88 %).

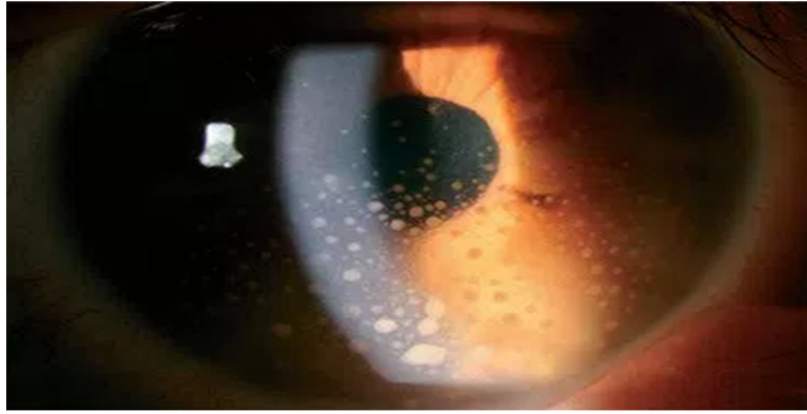
L'IRM montre des anomalies des nerfs optiques sous forme d'un hyper signal avec ou sans rehaussement après injection de gadolinium, dans 70 à 75 % des cas, parfois associées à une inflammation adjacente ou étendue du système nerveux central.

#### **2.4.4. Le syndrome d'Heerfordt:**

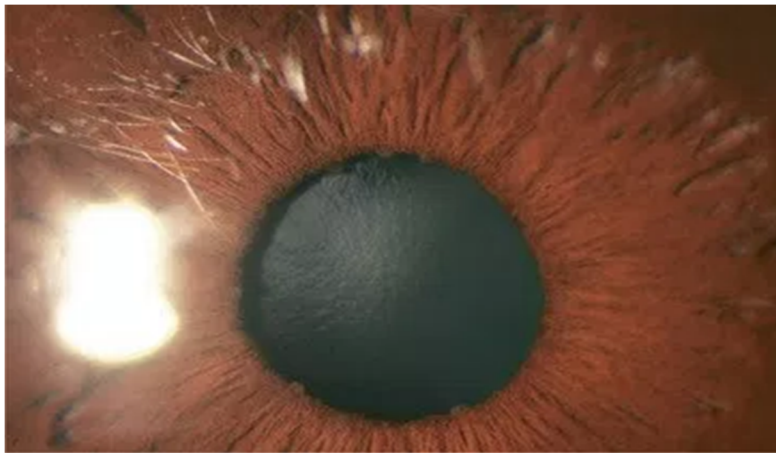
Il comprend une uvéite et une parotidite subaiguë fébrile associée ainsi qu'une paralysie faciale périphérique.

#### **2.4.5. Le syndrome de Mikulicz:**

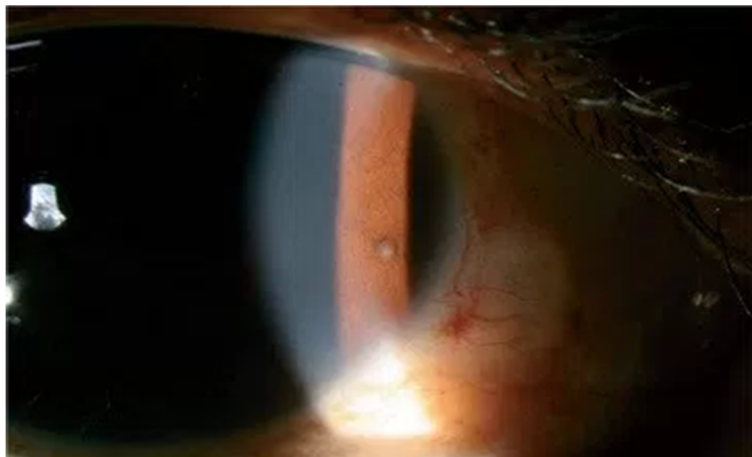
L'atteinte lacrymale associée à l'atteinte des glandes salivaires réalise le syndrome de Mikulicz. Elle peut être évoquée cliniquement devant une tuméfaction en regard des glandes lacrymales.



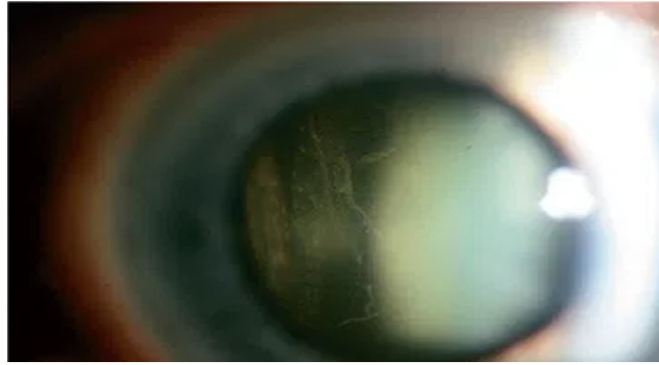
**Fig.21: Précipités rétrodescemétiques granulomateux en « graisse de mouton » [10]**



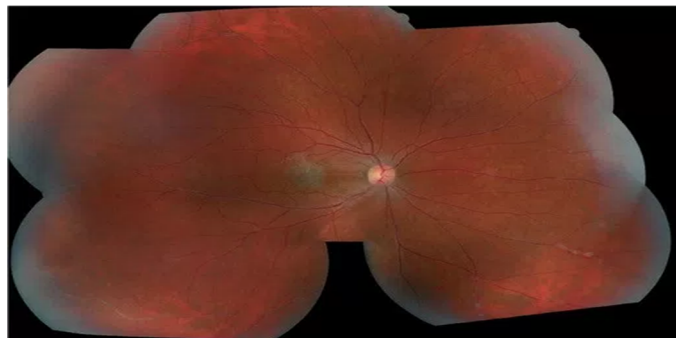
**Fig. 22: Nodules iriens de Koeppe (collerette irienne) [10]**



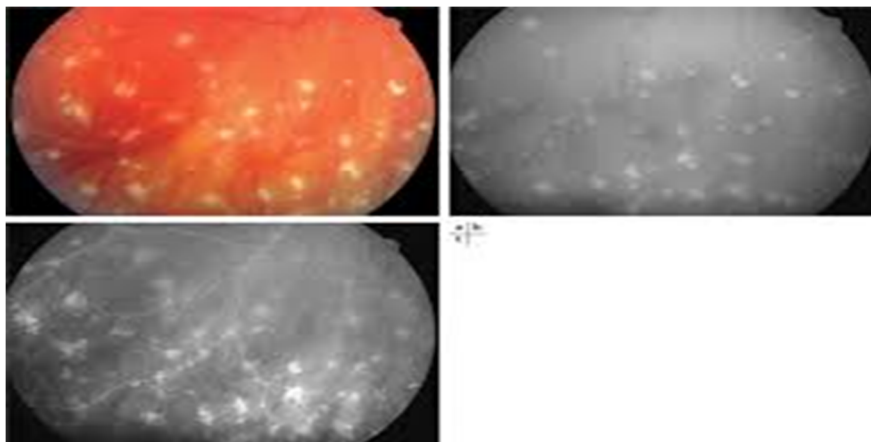
**Fig.23: Nodules iriens de Busacca (stroma irien) [10]**



**Fig.24: Uvéite intermédiaire (hyalite) dans le cadre d'une sarcoïdose [10]**



**Fig. 25: Vascularites veineuses ou périplébites, avec membrane épitréiniennne maculaire dans le cadre d'une sarcoïdose. [10]**



**Fig. 26: Lésions typiques d'une choroïdite multifocale dans le cadre d'une sarcoïdose. [10].**

En haut, à gauche : Cliché couleur. En haut et à droite : Cliché vert. En bas : Angiographie à la fluorescéine/ temps précoce.

## **2.5. L'atteinte ostéoarticulaire :**

### **2.5.1. L'atteinte articulaire :**

Les manifestations articulaires de la sarcoïdose sont les plus fréquentes des localisations à l'appareil locomoteur avec une prévalence de 10 à 35 %, elles sont souvent révélatrices de la maladie.[11]

Dans notre série, les manifestations rhumatologiques étaient très fréquentes avec une prévalence élevée de 90,62 % et ont été révélatrices dans 68.7% . Ce sont les uniques manifestations de l'atteinte ostéo-articulaire recensées chez nos patients.

L'arthropathie sarcoïdique, peut revêtir plusieurs formes :

#### **2.5.1.1. Le syndrome de Löfgren : [12]**

Le syndrome de Löfgren associe des adénopathies médiastinales et/ou hilaires bilatérales, un érythème noueux et une polyarthrite ou des arthralgies aiguës ou subaiguës touchant les chevilles, les genoux mais également les articulations inter phalangiennes proximales les poignets et les coudes, en général de bon pronostic, à caractère saisonnier et touchant avec prédilection, la population féminine.

Le liquide articulaire est de type inflammatoire avec une prédominance lymphocytaire [11].

Le syndrome de Löfgren a été révélateur de la maladie (en association à d'autres symptômes) dans 40.6% des cas dans notre série.

### **2.5.1.2. Les atteintes articulaires aiguës de la sarcoïdose:[12,122].**

Déjà décrites par **Besnier** lors de la description des premiers cas de sarcoïdose, elles sont révélatrices de la maladie dans 6 à 7% des cas. Elles l'ont été dans notre série avec une fréquence nettement supérieure (68,7%). Les arthralgies sont les manifestations les plus fréquentes et surviennent chez plus de la moitié des patients (76%), elles sont symétriques, fugaces et peuvent atteindre toutes les articulations surtout les grosses articulations des membres inférieurs[122]. Les arthralgies ont concerné 90.62 % de nos patients, elles étaient de nature inflammatoire touchant les grosses et moyennes articulations ( en particulier genoux, chevilles et poignets ) de caractère fugace et récidivant.

Les polyarthrites aiguës sont notées dans 10 % des cas [123], touchant petites et moyennes articulations, en particulier chevilles, coudes et poignets, volontiers fugaces migratrices et récidivantes. La ponction articulaire ramène un liquide à prédominance lymphocytaire, La biopsie synoviale est souvent positive et retrouve des granulomes sarcoïdiques [12].

Les oligoarthrites et les monoarthrites sont plus rares, s'accompagnant plus souvent de manifestations pulmonaires ou oculaires. L'oligoarthrite des chevilles avec aspect en "patte d'éléphant" est une forme classique de la sarcoïdose[12].

- **Les arthropathies chroniques de la sarcoïdose: [11]**

Les formes chroniques d'atteintes articulaires sarcoïdiques sont exceptionnelles (0,2 %) et n'apparaissent qu'après au moins six mois d'évolution de la maladie. Elles se rencontrent habituellement chez les sujets à peau noire porteurs d'une sarcoïdose évoluée multi viscérale. Il s'agit généralement d'une polyarthrite ou plus rarement d'une oligoarthrite.

Les chevilles, les genoux et les mains sont préférentiellement touchés dans cet ordre. Les ténosynovites associées sont fréquentes. Un lupus pernio peut être fréquemment observé. La sérologie rhumatoïde est positive dans 10 à 47 % des cas rendant le diagnostic différentiel difficile.

- **L'atteinte des sacro-iliaques: [11,124]**

L'atteinte sarcoïdique des articulations sacro-iliaques est controversée ; il faut de plus la différencier d'une sacroiliite infectieuse (éventuellement favorisée par la corticothérapie en particulier une sacroiliite tuberculeuse notamment dans un contexte d'endémie tuberculeuse) ou d'une sacroiliite inflammatoire d'une spondylarthropathie (une association est possible).

### **2.5.2. L'atteinte osseuse :**

Les atteintes osseuses de la sarcoïdose sont plus rares mais, sous-estimées car souvent asymptomatiques. Leur prévalence dans la littérature est de 1 à 15 % [11].

L'atteinte osseuse survient volontiers chez des patients ayant des formes particulières de sarcoïdose telles que la présence d'un lupus pernio, d'une atteinte rhino-sinusienne et des formes d'évolution prolongée.

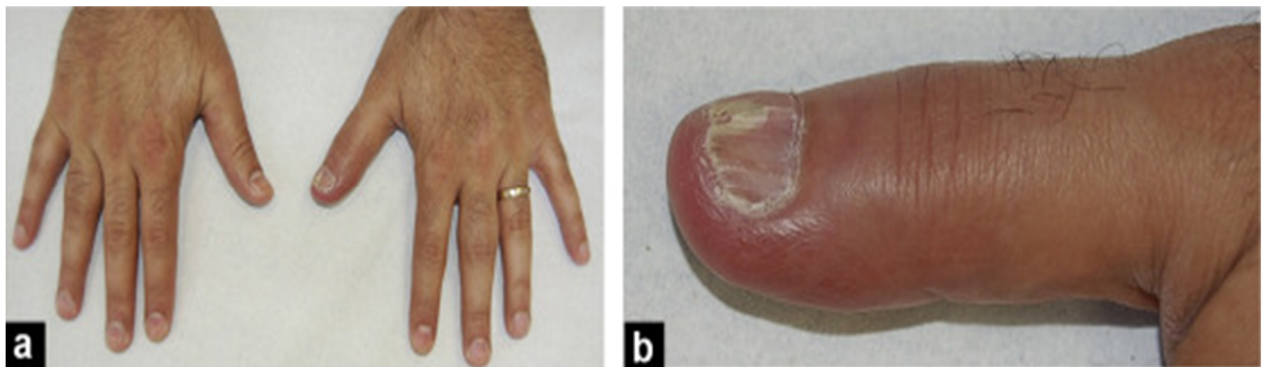
Les lésions des petits os représentent 90 % des atteintes osseuses de la sarcoïdose. L'atteinte des phalanges est typique et est la mieux connue des radiologues (maladie de Perthes Jüngling); Elles siègent surtout dans les phalanges distales et intermédiaires des 2 et 3es rayons, sont uni ou bilatérales et plutôt asymétriques [125]. Les parties molles sont infiltrées et épaissies, responsables d'une déformation typique en « doigt en saucisse » ou « en radis » (figure 28) et d'un hippocratisme digital. L'atteinte des phalanges distales entraîne une coloration cyanosée de la peau et des striations de l'ongle [11].

- **Autres atteintes osseuses:**

D'autres localisations plus rares ont été rapportées: lacunes de la base du crâne, atteinte des os propres du nez, atteinte des os longs.

L'atteinte vertébrale est exceptionnelle, prédominant chez l'adulte jeune de race noire, se traduisant par une érosion ou une géode du corps vertébral, plus rarement par une condensation.

Aucune manifestation osseuse de la sarcoïdose n'a été rapporté dans notre série.



**Fig.27: Dactylite sarcoïdosique : Épaississement fusiforme des parties molles en regard des articulations inter phalangiennes proximales du 4e rayon droit et du 3e gauche (a). Hippocratisme digital du premier rayon gauche avec un ongle fendillé (b).**

## **2.6. Atteintes musculaires :**

Les manifestations cliniques de sarcoïdose musculaire ne s'observent que chez 0,14 à 2,3 % des malades .Cette faible fréquence contraste avec la constatation d'une infiltration granulomateuse dans 50 à 80 % des cas lors des biopsies systématiques [10].

Parmi les atteintes musculaires, on distingue les formes symptomatiques des formes asymptomatiques. Ces dernières ne peuvent être diagnostiquées que grâce à la réalisation d'une biopsie musculaire. [11]

Les formes symptomatiques sont rares, surviennent à un âge plus tardif (65 ans en moyenne) et affectent les femmes dans trois cas sur quatre .Elles sont de trois types, les myopathies chroniques, les formes nodulaires et les myosites aiguës [13] :

- **La myopathie chronique: [13]**

Le tableau de myopathie chronique est le plus fréquent (86 %). Il s'inscrit dans Le cadre d'une sarcoïdose le plus souvent connue. Il se traduit par un déficit musculaire bilatéral et symétrique, de prédominance proximale et d'installation progressive, associée à une amyotrophie et parfois des myalgies. L'extension des symptômes aux muscles distaux est très rare.

- **Les formes nodulaires:[13]**

La forme nodulaire (3 %) est la moins fréquente. Les nodules, uniques ou le plus souvent multiples, de taille variable, sont généralement palpables et indolores. Cependant, ils peuvent se traduire par des myalgies ou des contractures. Ils prédominent aux membres inférieurs. Il n'y pas à pas de déficit moteur. L'érythème noueux et les granulomes sarcoïdosiqes sous-cutanées constituent un diagnostic différentiel clinique.

- **Les formes myositiques aiguës : [14]**

Elles affectent des sujets plus jeunes. Dans la moitié des cas, les symptômes sont révélateurs de la maladie et associés à des signes généraux francs mais ils peuvent survenir au décours d'une forme myopathique. Il s'agit d'un déficit moteur proximal dans 80 % des cas ou de myalgies (40 %) avec sensation de tension musculaire. L'amyotrophie est rare. L'atteinte des muscles respiratoires est exceptionnelle.

### **2.7. L'atteinte cardiaque :**

Il s'agit d'une localisation rare mais grave. Sa prévalence est estimée à 5 % dans les études cliniques et à 25 % dans les études autopsiques suggérant un important sous diagnostic [15].

Cette localisation est surtout fréquente chez les femmes japonaises et les sujets de race noire. L'atteinte cardiaque est responsable de 50 % des décès des sarcoïdiens et représente chez les sarcoïdiens, la première cause de décès au Japon et la deuxième cause de décès chez les occidentaux [16].

Les trois enveloppes cardiaques peuvent être touchées, mais c'est essentiellement le myocarde qui est atteint et les lésions prédominent au niveau de la base du septum interventriculaire, du système de conduction et de la paroi libre du ventricule gauche [15].

L'atteinte cardiaque de la sarcoïdose peut ainsi être asymptomatique, donner des troubles de la conduction de divers degrés, une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme ou une mort subite [17].

### **2.7.1. Manifestations cliniques :**

Il faut s'inquiéter, chez un patient suivi pour une Sarcoïdose, de la description de lipothymies, palpitations, syncopes à l'emporte-pièce, douleurs thoraciques coronariennes (symptômes cardiaques non spécifiques) [16].

L'atteinte péricardique étant le plus souvent asymptomatique quelle que soit sa forme (tamponnade, péricardite aiguë, chronique et/ou liquidienne). Les signes de dysfonctionnement valvulaire, ou ceux liés à la présence d'un anévrisme ventriculaire sont exceptionnels [16].

L'atteinte du ventricule droit témoigne probablement d'une extension plus importante de l'infiltration et est de pronostic défavorable. Elle peut mimer une dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) [17].

### **2.7.2. Electrocardiogramme : [16].**

Systématique lors du bilan initial de tout sarcoïdien, il doit être répété au moment des phases clés du suivi.

Les anomalies observées sont le reflet des localisations préférentielles : troubles de la conduction, essentiellement les blocs auriculo-ventriculaires et les troubles du rythme ventriculaire. Dans moins de 10 % des cas, il est possible de noter des anomalies de la repolarisation, des aspects de pseudonécrose (6 %). Parfois, une banale tachycardie sinusale pourra attirer l'attention. Un électrocardiogramme a été réalisé systématiquement chez la totalité de nos malades, il n'a objectivé aucune anomalie.

## **2.8. L'atteinte neurologique :**

Les atteintes neurologiques, sont rares (moins de 5 à 40 % des cas). Elles sont particulières car fréquemment révélatrices de la sarcoïdose et peuvent en constituer l'unique localisation [18]. Dans notre étude, la prévalence de la neurosarcoïdose était de ( 25%), mais n'a jamais été révélatrice de la maladie .

Elle est marquée par son polymorphisme clinique et radiologique. Elle constitue de ce fait, un véritable challenge diagnostique et thérapeutique [20].

Le système nerveux central est plus fréquemment atteint (85 % des cas), alors que le système nerveux périphérique et le muscle sont atteints dans 10 à 15 % des cas[126]. Les localisations fréquentes dans le système nerveux central sont : méningée (50 %), intra-parenchymateuse cérébrale (50 %), nerfs crâniens (11 à 80 %) dont nerfs optiques (3 à 38 %), médullaire (3 à 43 %), hypothalamo-hypophysaire (20 %) [128,129]. En concordance aux données de la littérature le système nerveux central était le plus (et le seul élément) atteint . Les localisations de son atteinte étaient par ordre de fréquence : hypothalamo-hypophysaire (12.5%), nerfs optiques (9.3%) et intra-parenchymateuses (3.1%).

### **2.8.1. Atteinte des nerfs crâniens :**

Classiquement, l'atteinte du nerf facial, observée dans 20 à 50 p. 100 des cas, est la plus fréquente[130,131,132]. Elle peut s'associer à une parotidite et une uvéite réalisant un syndrome de Heerfordt . L'atteinte des autres nerfs crâniens est possible, avec une atteinte prédictive du nerf optique[131,132], du nerf cochléovestibulaire, du nerf oculomoteur commun et du nerf trijumeau[133].

### **2.8.2. L'atteinte méningée :**

Classiquement fréquente mais souvent asymptomatique.

Une méningite subaiguë ou chronique est rapportée en moyenne dans 20 p. 100 des cas [19].

L'analyse du liquide cérébro-spinal (LCS) obtenu par ponction lombaire met en évidence dans plus de la moitié des cas une hypercellularité à prédominance de lymphocytes, parfois associée à une hypoglycorachie, et dans 20 à 50 % des cas la présence de bandes oligoclonales spécifiques du liquide cébrospinal [18]. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le LCS est de peu d'utilité [134,135]. L'intérêt du phénotypage des lymphocytes et du dosage des cytokines dans le LCS, à visée diagnostique ou pronostique, devra être précisé en particulier, une élévation de l'interleukine 10 qui pourrait être évocatrice de lymphome et aider au diagnostic différentiel [136].

### **2.8.3. L'atteinte intra parenchymateuse :**

La présentation clinique est non spécifique et variée. On décrit des céphalées en rapport avec une hypertension intracrânienne, des troubles sensitivomoteurs des membres, des crises épileptiques, des troubles cognitifs, un syndrome dépressif peut être révélateur comme d'autres troubles psychiatriques( variant d'un état euphorique à un tableau de démence) [18,20]. Parmi nos patients, 01 a présenté une atteinte intraparenchymateuse avec sur le plan clinique des troubles déficitaires sensitivomoteurs des membres inférieurs.

Quelques formes pseudotumorales ont été décrites dans la littérature. Il s'agit d'une présentation rare de neurosarcoïdose : sa présentation clinique est variable en fonction de la localisation des granulomes. Ces lésions sont souvent sus-tensorielles et peuvent être uniques ou multiples [20].

#### **2.8.4. L'atteinte médullaire :**

Elle constitue une localisation rare, habituellement associée à une méningoencéphalite ou peut se présenter sous forme d'une myélopathie progressive. L'atteinte cervicale est la plus fréquente [20]. Des myélites transverses ou des syndromes de la queue de cheval ont été aussi décrits [137].

#### **2.8.5. Les atteintes hypothalamohypophysaires:**

Les atteintes hypothalamo-hypophysaires sont présentes dans 3 à 26 p. 100 des cas[19]. Dans notre série elles étaient présentes chez 04 patients (soit dans 12.5%).

Les plus courantes des manifestations sont le diabète insipide ( noté chez 04 patient ) ,l'hypopituitarisme (partiel ou complet) et l'hyperprolactinémie [20].

Tous les types d'atteintes endocriniennes ont été rapportés : une hyperprolactinémie, un SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique), une aménorrhée, des troubles de la libido, une dépilation. Une aboulie, des troubles du sommeil, des anomalies de la régulation thermique et des troubles du comportement sont parfois associés [18].

#### **2.8.6. L'atteinte nerveuse périphérique:**

Moins fréquemment, les nerfs périphériques sont touchés :

Les neuropathies sensitivomotrices symétriques, les multinévrites ou les mononévrites (surtout cubital et sciatique poplité externe) sont les plus fréquentes. Néanmoins, des tableaux rares de pseudo syndrome de Guillain-Barré, de paraplégie flasque, de syndrome de la queue de cheval, de neuropathies sensitives ont été décrits [21].

Le mode d'installation de la neuropathie sarcoïdique peut être aigu, subaigu ou chronique [20].

Une présentation évocatrice est celle d'une atteinte pluri-radiculaire, proximale, symétrique ou non de début aigu ou chronique mimant un tableau de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë ou chronique. Ces formes sont volontiers associées à une méningite lymphocytaire sur l'analyse du liquide cébrospinal(LCS) donnant un tableau de méningo-radiculite [18].

#### **2.8.7. Autres atteintes neurologiques :[20].**

Les hydrocéphalies sont fréquentes et elles sont dues le plus souvent à une compression de l'aqueduc de Sylvius par un granulome.

L'atteinte cérébelleuse et du tronc cérébral constitue une localisation rare.

Les manifestations vasculaires sont exceptionnelles, qu'elles soient de type ischémique transitoire ou constitué ou de thrombose veineuse cérébrale.

#### **2.9. L'atteinte ganglionnaire périphérique et abdominale: [5].**

L'atteinte ganglionnaire périphérique est retrouvée dans près de 20 % des cas. On la recherche systématiquement. Les adénopathies sont mobiles, fermes, indolores, non tendues, qui ne s'ulcèrent pas, ni se fistulisent et de volume variable. Elles offrent l'opportunité de biopsies faciles et de recherches microbiologiques.

Ces adénopathies sont uniques ou multiples et concernent toutes les aires ganglionnaires, avec une prédilection pour les aires cervicales basses, axillaires, susclaviculaires, ou épitrochléennes ; alors que l'atteinte inguinale est plus rare. Des adénopathies périphériques ont été retrouvées seulement chez 02 patientes (soit 6%) et ont permis dans la moitié des cas le diagnostic histologique de la sarcoïdose.

L'atteinte ganglionnaire abdominale intra et/ou rétropéritonéale fait craindre un diagnostic tumoral métastatique ou lymphomateux.

Les adénomégalies abdominales de la sarcoïdose sont classiquement plus petites, plus nombreuses et moins confluentes que celles des lymphomes non hodgkiniens, mais seule l'histologie permet de trancher.

### **2.10. L'atteinte oto-rhino-laryngologique: [22].**

La sarcoïdose est une granulomatose qui implique la sphère ORL dans 10 à 15 % des cas selon les études. L'atteinte nasosinusienne (NS) est la mieux décrite .Aucune n'a été rapportée dans le cadre de notre étude. Cependant, la sarcoïdose ORL comprend aussi les lésions du larynx, des glandes salivaires, de la parotide, des oreilles , de la thyroïde et des adénopathies cervicales , qui sont moins bien connues. L'atteinte nasosinusienne est rare, et peut être révélatrice de la maladie.

#### **2.10.1. L'atteinte des glandes salivaires :**

L'atteinte infra clinique des glandes salivaires est fréquente, elle peut être purement histologique (présente dans près de 10 % des cas) [23], soit comporter un retentissement fonctionnel minime, dépistée par la scintigraphie salivaire.

En dehors des syndromes de Heerfordt et de Mikulicz , une atteinte des glandes salivaires est observée dans environ 8 % des cas . La plus fréquente est la localisation parotidienne qui peut être responsable d'une sécheresse buccale ou être totalement asymptomatique. La parotidite est uni ou bilatérale, indolore, de développement aigu (transitoire) ou chronique, le plus souvent, elle régresse en quelques semaines, sans lien avec l'évolution des autres localisations. L'atteinte des glandes sous maxillaire et sublinguale est plus rare [138].

Dans notre série :

L'atteinte des glandes salivaires a été observée avec une prévalence de 18.7%. Elle concernait les glandes parotides. L'atteinte était purement histologique dans moins de 5% (3.1%), elle était révélée par une parotidite bilatérale aigue dans 12.5% des cas et par un syndrome sec chez 01 patient.

### **2.10.2. L'atteinte pharyngolaryngée :**

L'incidence de la sarcoïdose pharyngo-laryngée est estimée à environ 1 % des sarcoïdoses [24]. L'atteinte peut être asymptomatique, pauci symptomatique ou symptomatiques avec dans certains cas, des symptômes tels la dysphonie, le stridor, la dyspnée, la toux, l'épistaxis, la dysphagie avec parfois une atteinte du sphincter supérieur de l'œsophage, la paralysie d'une ou des deux cordes vocales(par infiltration des structures laryngées ou par atteinte directe des nerfs récurrents ou des nerfs laryngés supérieurs) , l'obstruction rétronasale et la rhinolalie fermée . L'épiglotte et la région supraépiglottique sont le siège d'un œdème, d'ulcérations, de nodules avec parfois atteinte des cordes vocales [21].

On retrouve parfois un aspect tumoral du rhinopharynx, des amygdales palatines, du larynx [24].

### **2.10.3. L'atteinte thyroïdienne : [25].**

Les atteintes thyroïdiennes au cours de la sarcoïdose sont décrites, mais rarement confirmées histologiquement. Leur fréquence est de 1 % à 4 %. Cependant, elles sont exceptionnellement révélatrices. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte purement morphologique : goitre simple ou nodule bénin. Les anomalies fonctionnelles sont plus rares : thyroïdites, hypothyroïdie.

#### **2.10.4. L'atteinte nasosinusienne: [26].**

On distingue 1 à 6 % de localisations nasales et de plus rares localisations sinusiennes.

Elles apparaissent comme rares mais la fréquence réelle de l'atteinte nasosinusienne sarcoïdosiq ue nous semble sous-estimée.

La sarcoïdose nasosinusienne peut être une atteinte ORL révélatrice de la maladie mais elle est rarement isolée et s'intègre souvent dans une atteinte sarcoïdosiq ue systémique en particulier thoraco-médiastinale.

Les signes cliniques sont multiples et aspécifiques, ceci montre l'importance d'évoquer le diagnostic de sarcoïdose devant un tableau de rhinosinusite inflammatoire chronique.

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

- Les localisations osseuses ou cutanées semblent rarement isolées. Selon Fergie et al. 95 % des patients présentant un lupus pernio ont une biopsie de la muqueuse nasale positive et 46 % sont asymptomatiques. On décrit plusieurs lésions cutanées associées : le sarcoïde à gros nodule, le lupus pernio .

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

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

- A un stade précoce, la muqueuse apparaît oedématisée et inflammatoire, d'une couleur violacée avec des papules blanches entourées d'un liseré hyperhémique, puis elle devient plus indurée et sèche avec des croûtes souvent infectées des synéchies ainsi que des nodules de couleur jaune . Au stade de fibrose, on observe des ulcérations, les synéchies turbinoseptales deviennent extensives et il peut s'y associer des lésions ostéocartilagineuses responsables de déformations de la pyramide nasale. Il peut alors être constaté une atteinte par contiguïté du tissu cutané ainsi que de très rares perforations septales. A partir de ces signes cliniques, **Krespi et al.** ont proposé une classification de cette localisation en trois stades (tableau 10) [139]:

**Tableau X: Classification des localisations sinusiennes de sarcoïdose selon KRESPI et al. [139].**

| STADES | SIGNES CLINIQUES  | SCANNER   |
|--------|---|---|
| I      | obstruction nasale partielle<br>œdème muqueux<br>hypertrophie turbinale inférieure  | Pas d'atteinte sinusienne                                   |
| II     | Epistaxis<br>Croutes<br>Synéchies limitées  | Atteinte limitée à un sinus<br>Epaississement muco-périosté |
| III    | Ulcérations<br>Synéchies extensives<br>Sténose nasale<br>Destructions cartilagineuses<br>Déformations nasales<br>Fistules cutanées externes | Atteinte sinusienne multiple extensive                      |

## **2.11. L'atteinte digestive :**

### **2.11.1. L'atteinte hépatique :**

L'atteinte hépatique représente une localisation fréquente, retrouvée dans 50 à 80 % des biopsies hépatiques en cas de sarcoïdose systémique. Dans 33 à 80 % des cas, l'atteinte hépatique est découverte lors d'un bilan d'une sarcoïdose déjà connue. Elle est rarement révélatrice de la maladie [27].

Elle est habituellement asymptomatique et se manifeste par des perturbations biologiques non spécifiques, la prévalence des signes cliniques est estimée à 12 % des cas [28].

Quand elle l'est, il peut s'agir de douleurs abdominales (5 à 33 %), d'hépatomégalie généralement modérée, molle et indolore (5 à 73 %), parfois d'une hépatite granulomateuse ou de splénomégalie (5 à 70 %). Rarement l'atteinte hépatique se traduit par un ictère cutanéomuqueux, un syndrome de cholestase chronique. Des signes généraux à type d'amaigrissement et de sueurs nocturnes peuvent accompagner l'atteinte hépatique. La fièvre, rarement signe clinique de la sarcoïdose, s'observe plus fréquemment en cas de localisation hépatique [27].

Dans notre série, la localisation hépatique a été retrouvée avec une fréquence de 18.7%. Habituellement asymptomatique, elle était symptomatique chez 06 patients à type d'hépatomégalie. Ces mêmes patients ont présenté sur le plan biologique une perturbation du bilan hépatique. Une cytololyse hépatique était présente chez 05 cas et une cholestase biologique dans 01 autre. Aucun patient ne présentait d'ictère cutané-muqueux. Des signes généraux accompagnaient l'atteinte hépatique dans 05 cas sur 06 (soit 15.6%) dont 01 cas d'atteinte hépatique fébrile.

L'atteinte hépatique n'a jamais été confirmée histologiquement.

Les deux principales complications de la sarcoïdose hépatique sont la cholestase chronique et l'hypertension portale (secondaire ou non à une cirrhose) rencontrées dans moins de 5 % des cas. Le syndrome de Budd-Chiari ainsi que l'insuffisance hépatocellulaire restent des complications exceptionnelles [27].

L'atteinte hépatique doit être recherchée de principe devant tout tableau de sarcoïdose systémique par l'examen clinique, un bilan hépatique et l'imagerie.

### **2.11.2. L'atteinte gastro intestinale : [29].**

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

La sarcoïdose gastro-intestinale entre le plus souvent dans le cadre d'une atteinte systémique, multiviscérale de la maladie.

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

\* En cas de sarcoïdose gastrique, ils sont dominés par des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements, une anorexie et par un amaigrissement parfois important, L'atteinte de l'estomac peut aussi être responsable d'une gastrite atrophique à l'origine d'une achlorhydrie et d'une carence en vitamine B12.

\*L'atteinte duodénale et de l'intestin grêle se manifeste classiquement par des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un syndrome de malabsorption, une anémie « pernicieuse ».

Elle peut, en outre, être responsable d'une entéropathie exsudative.

\*La sarcoïdose colique beaucoup plus rare peut se révéler par une diarrhée chronique.

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

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

### **2.11.3. L'atteinte splénique : [30].**

Une atteinte splénique est retrouvée dans 10 % des cas de sarcoïdose, le plus souvent chez des patients présentant une autre localisation de la maladie. Cette dernière est deux fois plus fréquente chez les patients afro-américains. Elle a été observée dans notre étude avec une fréquence de 6 %.

Les manifestations cliniques de la sarcoïdose splénique étaient la splénomégalie (retrouvée chez 02 cas), plus rarement des douleurs et, de façon exceptionnelle, une rupture splénique ou un infarctus splénique.

### **2.12. L'atteinte rénale :**

#### **2.12.1. Les désordres du métabolisme minéral:**

Les anomalies du métabolisme phosphocalcique sont liées à l'hyperexpression de la 25-hydroxyvitamine-D1 alpha-hydroxylase (ou 1-alpha-hydroxylase) qui est exprimée par les macrophages alvéolaires et ceux constituant les granulomes.

### **2.12.2. Manifestations cliniques des désordres du métabolisme phosphocalcique : [31].**

L'hypercalcémie peut provoquer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (habituellement réversible) par une déshydratation secondaire à une perte tubulaire de sodium et une polyurie liée à un défaut de concentration des urines, ainsi qu'une nécrose tubulaire aiguë par précipitation calcique. L'hypercalciurie, plus fréquente que l'hypercalcémie, est souvent méconnue. L'hypercalcémie a été retrouvée chez 08 cas (25%), elle était plus fréquente que l'hypercalciurie qui n'a été retrouvée que dans 18% des cas.

L'hypercalciurie chronique peut se compliquer de lithiases urinaires de nature oxalocalcique. Celles-ci sont présentes chez environ 10% des patients et peuvent parfois révéler la sarcoïdose. Aucun de nos patients n'a présenté de lithiase urinaire.

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

### **2.12.3. La néphropathie granulomateuse tubulo-interstitielle:[21].**

Au cours de la sarcoïdose, l'atteinte rénale parenchymateuse la plus fréquente est la néphropathie granulomateuse tubulo-interstitielle (NGTI).

Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques. Lorsqu'elles sont symptomatiques le mode de révélation le plus fréquent est une altération aiguë de la fonction rénale (baisse de la clairance de la créatinine), une protéinurie, une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie aseptique).

Une hypercalcémie et une fièvre doivent orienter le diagnostic vers une sarcoïdose devant une néphropathie interstitielle.

La NGTI secondaire à une sarcoïdose constitue une indication formelle à un traitement systémique car elle menace le pronostic fonctionnel rénal [31].

#### **2.12.4. L'atteinte glomérulaire:[31].**

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

#### **2.12.5. Autres atteintes :**

Des lésions granulomateuses des uretères, des adénopathies rétropéritonéales ou une fibrose rétropéritonéale rarissime au cours de la sarcoïdose, peuvent être potentiellement une cause d'insuffisance rénale obstructive. Des formes pseudotumorales en cas d'atteinte interstitielle floride sont possibles [140,141].

Des cas de transplantation rénale avec récurrence fréquente de la granulomatose sur le greffon ont été rapportés [142].

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

Enfin, des cas de tubulopathies isolées sont signalés au cours de la sarcoïdose.

#### **2.13. L'atteinte urogénitale [32].**

Les atteintes génitales symptomatiques sont exceptionnelles au cours de la sarcoïdose, leur prévalence étant évaluée à 0,2 %.

Chez l'homme toutes les structures peuvent être touchées .L'atteinte génitale intéresse par ordre de fréquence décroissante : l'épididyme (73 % des cas), les testicules (47 % des cas), le cordon spermatique (8 % des cas), et la prostate (3 % des cas). La localisation génitale est associée, dans la plupart des cas à une atteinte pulmonaire de stade I ou II.

Les modes de présentation de l'atteinte génitale sont variables.

-atteinte testiculaire : masse scrotale de taille variable

-atteinte épидидymaire : une « pseudo-épididymite » ou encore une masse épидидymaire, une obstruction épидидymaire ainsi qu'une fibrose testiculaire responsables d'oligo, voire d'azoospermie

-atteinte pénienne: multiples papules indurées ou lésion unique douloureuse

Le diagnostic définitif de sarcoïdose génitale ne peut être qu'histologique ; après avoir éliminé, d'une part, les autres causes de granulomatose génitale comme les infections, les réactions granulomateuses liées à un corps étranger et surtout un cancer testiculaire.

Chez les femmes, des localisations ovariennes et utérines ont été ponctuellement rapportées au cours de la sarcoïdose. Les atteintes utérines peuvent se traduire par des métrorragies. Enfin, six cas seulement de sarcoïdose touchant les trompes ont été décrits.

#### **2.14. Autres organes pouvant être touchés :**

- les complications pancréatiques sont exceptionnelles
- les complications peuvent toucher l'oreille et entraîner une diminution de l'acuité auditive
- les formes endocriniennes sont rarement diagnostiquées

## **V. Paraclinique :**

### **1. Biologie :**

#### **1.1. Perturbations immunologiques :**

-L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est négative dans 80% des cas. L'anergie disparaît à la guérison ou en cas de tuberculose.

Elle peut avoir une valeur diagnostique intéressante lorsque la notion d'une réaction antérieurement positive est retrouvée [5].

- Une lymphopénie relative prédominant sur les lymphocytes T peut être retrouvée avec un rapport CD4/CD8 souvent supérieur à 2.

-une hypergammaglobulinémie polyclonale est constatée dans 20 à 80% des cas [33], elle témoigne de l'activation des lymphocytes B et observée surtout dans les formes extra thoraciques, parfois apparaissent des auto anticorps (facteur rhumatoïde, AC anti- nucléaires, AC anti-lymphocytes T). Les complexes immuns sériques sont également élevés dans 1/3 à 2/3 des cas, en particulier au cours d'érythème noueux et d'arthrites, mais ne s'accompagnent pas de lésions vasculaires ou rénales ni de stigmates biologiques d'activation du complément [3].

-Le taux sérique de beta2 micro globuline est élevé dans 20 à 60% des cas, elle reflète l'activation lymphocytaire.

-Dans notre série, par superposition aux données reçues, une anergie tuberculinique était retrouvée dans 81 % des cas, Une hypergammaglobulinémie polyclonale constatée dans 19% des cas. La lymphopénie n'a pas été notée et le dosage du taux de beta 2 microglobuline n'a pas été réalisé.

## **1.2. Numération formule sanguine :**

La numération formule sanguine est habituellement normale. Elle l'était dans 78 % des cas dans notre série . Elle peut montrer une lymphopénie T CD4+ , plus rarement une anémie hémolytique ou une thrombopénie auto immune [36]. L'élévation des neutrophiles et des éosinophiles est évocatrice de l'évolution vers la fibrose, elle peut se voir également dans les formes aiguës et récentes tels le syndrome de Löfgren . L'anémie a été observée chez 07 de nos patients ; elle était de type inflammatoire associée à une hyperleucocytose à PNN dans 05 cas et arégénérative dans les 02 autres cas.

## **1.3. La vitesse de sédimentation et la protéine -c -réactive :**

Un syndrome inflammatoire se voit à la phase initiale du syndrome de Löfgren, lors des formes fébriles ou très évolutives. Un syndrome inflammatoire avec élévation de la VS et de la CRP a été noté chez la moitié des patients.

## **1.4. Les anomalies du métabolisme calcique [34] :**

Les perturbations du métabolisme calcique sont fréquemment trouvées chez les patients atteints de sarcoïdose, les prévalences de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie étant, respectivement, de 10–17 % et 40–62%. Ces anomalies du métabolisme calcique sont générées par une surproduction de la synthèse du calcitriol qui induit une augmentation de l'absorption intestinale du calcium ; la synthèse élevée du calcitriol est due à une augmentation de la 1-alpha-hydroxylation macrophagique des granulomes sarcoïdosiques . La phosphorémie est normale et la parathormone sérique est basse.

L'Hypercalcémie et l'hypercalciurie ont été retrouvée avec des prévalences respectives de 25 % et 18% dans notre série.

### **1.5. Protéinurie des 24 heures et anomalies du sédiment urinaire:**

On retrouve généralement une protéinurie de faible débit (< 1 g/jour) non sélective ou absente, une leucocyturie aseptique, et parfois hématurie microscopique. La protéinurie était négative chez tous nos patients. La phosphorémie est normale et la parathormone basse . 02 de nos patients (6 %) **ont eu une hyperphosphatémie.**

### **1.6. Anomalies biologiques hépatiques:**

Le bilan hépatique est perturbé dans 20 à 40 % des cas de sarcoïdose [27]. Il l'était dans 19% des cas dans notre étude. Il s'agit d'une augmentation modérée des phosphatases alcalines (PAL), des gamma-GT et des transaminases.

L'augmentation du taux des PAL peut être observée chez 90 % des patients ayant une atteinte hépatique symptomatique contre 10 à 15 % des patients ayant seulement des lésions histologiques. Une cytololyse peut être constatée dans plus de 70 % des cas. En effet, Une cytololyse a en fait été notée mais chez seulement 15.6 % des cas, la cholestase était plus rare ( 3 % des cas) . En cas de cholestase chronique, le taux de bilirubine est discrètement augmenté mais toujours en dessous de 5mg/ dl. Le taux de bilirubine était normal dans notre série.

### **1.7. L'enzyme de conversion de l'angiotensine : [35]**

L'Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) reste le marqueur le plus intéressant bien qu'il soit loin d'être idéal. La sensibilité n'est que de 60 à 80 % selon les études et les stades ; une ECA normale n'exclut donc pas une sarcoïdose.

L'ECA mesure le degré d'activité des granulomes. Ainsi, elle présente un intérêt non seulement dans le diagnostic de la maladie, mais aussi dans son suivi évolutif et son pronostic.

Certains faux positifs se rencontrent dans des maladies qui peuvent être confondues avec la sarcoïdose : les granulomatoses « sarcoïd-like », les granulomatoses infectieuses ou encore les pneumoconioses, les hépatopathies, le diabète ou l'hyperthyroïdie.

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

L'augmentation de l'ECA dans l'humeur aqueuse caractérise l'uvéite sarcoïdienne, et dans le liquide céphalorachidien (LCR) la neurosarcoïdose, même si sensibilité et spécificité ne sont pas très élevées dans ces milieux.

L'activité de l'ECA dans le liquide broncho-alvéolaire (LBA) augmente au cours de la phase active de la sarcoïdose pulmonaire mais n'est pas bien corrélée à celle de l'ECA sérique. L'ECA du LBA refléterait mieux l'alvéolite sarcoïdienne ; elle peut s'élever avant les signes cliniques et radiologiques à l'occasion d'une rechute.

Le dosage de l'ECA, réalisé chez tous nos patients n'était augmenté que dans 25 % des cas. Il était majoritairement normal chez 24 patients.

### **1.8. Autres bilans biologiques :**

Les mesures de l'urée et de la créatinine recherchent une insuffisance rénale.

Le dosage des enzymes musculaires et / ou myocardiques ne sera demandé qu'en cas de suspicion clinique. La fonction rénale était préservée chez tous nos patients, le dosage des enzymes cardiaques et / ou musculaires n'a pas été réalisé devant l'absence de signes cliniques de ces atteintes dans notre série.

## **2. Histopathologie :**

Les sites facilement accessibles sont à privilégier, comme les lésions cutanées (excepté l'érythème noueux), les nodules conjonctivaux, ou les ganglions périphériques, biopsiés au mieux en ambulatoire sous échographie (sensibilité de 91 %). Dans les autres cas, l'examen le plus rentable est la biopsie transbronchique, réalisée par l'intermédiaire d'une fibroscopie bronchique.

La biopsie des glandes salivaires accessoires, positive dans 19–48 % des cas, est utile quand les autres biopsies sont non contributives, ou qu'il n'existe pas de cible facilement accessible.

Les biopsies d'organes profonds sont guidées selon les données cliniques, biologiques et éventuellement de la tomодensitométrie par émission de positons (TEP-TDM). La biopsie transthoracique guidée sous scanner est utile en cas de lésion nodulaire ou de condensation pour notamment éliminer une néoplasie. Le recours à une médiastinoscopie ou à la biopsie pulmonaire chirurgicale est devenu exceptionnel. [36]

### **2.1. Les biopsies bronchiques :**

La sensibilité pour la mise en évidence des granulomes tuberculoïdes des biopsies bronchiques étagées est de l'ordre de 60 % ; elle est meilleure lorsqu'il existe des anomalies macroscopiques de la muqueuse bronchique (75 % versus 30 % en l'absence d'anomalie macroscopique).

La fibroscopie bronchique avec biopsies bronchiques étagées représente l'approche diagnostique privilégiée en pneumologie en cas d'atteinte médiastinale/pulmonaire. Elle est souvent macroscopiquement normale. On peut trouver une muqueuse inflammatoire, une hyper vascularisation superficielle ou un élargissement des éperons bronchiques par les adénopathies. Parfois on peut noter des sarcoïdes endo-bronchiques [3]. Cette approche diagnostique a été réalisée chez tous nos patients et la sensibilité de l'examen pour la mise en évidence du granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse était de 12.5%. A la macroscopie, un aspect inflammatoire a été observé chez la moitié des patients.

Les biopsies pulmonaires transbronchiques réalisées par fibroscopie ont une sensibilité de 40 à 90% mais s'accompagnent d'un risque de pneumothorax qui en réduit l'utilisation. Les biopsies ganglionnaires médiastinales sont maintenant souvent réalisées par voie transcarénaire et guidée par échographie endobronchique permettant d'éviter le recours aux biopsies ganglionnaires par médiastinoscopie ou courte médiastinotomie antérieure.

La cyto-aspiration à l'aiguille des ganglions médiastinaux guidée par échographie, par voie bronchique ou œsophagienne, est une technique très sensible dans la plupart des cas avec adénopathies et permet également d'éviter le recours à la médiastinoscopie [37].

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) a une valeur d'orientation diagnostique. Un LBA montrant une alvéolite (entre 150 et 500 000 cellules/mL) lymphocytaire modérée (30–50 %) à LT CD4 (surtout en l'absence de l'augmentation d'une autre population de LBA), avec un ratio CD4/CD8 supérieur à 3,5 évoque une sarcoïdose mais il ne suffit pas à affirmer le diagnostic (spécificité de 93–95 %).

Ce ratio est moins élevé chez les fumeurs et lorsque la maladie est peu active. Une augmentation des polynucléaires neutrophiles se rencontre en cas de fibrose pulmonaire.

Le LBA comporte bien entendu une recherche de mycobactéries à visée de diagnostic différentiel, ce qui représente sa principale utilité [36]. Dans cette optique, seulement 22 patients ont bénéficié d'un lavage broncho-alvéolaire au cours de leur fibroscopie. L'alvéolite lymphocytaire a été retrouvé chez 25% des malades, il était polymorphe chez 28% des cas mais le ratio CD4/CD8 n'a pas pu être déterminé. La recherche de mycobactéries à l'examen direct et à la culture du liquide de lavage était négative chez tous les patients.

## **2.2. La biopsie cutanée et la biopsie ganglionnaire :**

De par leur simplicité, innocuité et leur rentabilité, elles occupent une place privilégiée. La biopsie ganglionnaire réalisée sur une adénopathie cervicale a été rentable à 100 % dans notre série.

L'image histologique obtenue à la biopsie cutanée est identique quel que soit l'aspect clinique des lésions cutanées. Elle consiste en des nodules dermiques, et parfois hypodermiques, bien limités constitués de cellules histiocytaires épithélioïdes associées à des cellules géantes multi nucléés. L'absence de nécrose caséuse est un critère histologique classique [8].

## **2.3. La biopsie des glandes salivaires accessoires : [38]**

Au même titre que les biopsies transbronchiques la biopsie de glandes salivaires accessoires (BGSA) peut être réalisée de façon systématique, le site biopsique étant facilement accessible, le prélèvement de réalisation aisé et les complications rares.

Les données de la littérature concernant la rentabilité diagnostique de la BGSA sont variables puisque de 19 % à 58 %.

En absence de biopsie orientée de pratique aisée (cutanée par exemple), la BGSA avec les biopsies bronchiques étagées permettent le diagnostic une fois sur deux. Dans notre série, la BGSA a été pratiquée chez seulement 03 patients et a permis le diagnostic une fois sur trois.

#### **2.4. La biopsie hépatique: [27,28].**

La mise en évidence du granulome sarcoïdique est inconstante, d'où la nécessité de faire d'autres recoupes. Les granulomes sont de petite taille, nombreux et siègent typiquement dans les espaces portes ou en périportal et moins fréquemment dans les lobules et sont souvent dépourvus de nécrose caséuse.

L'inflammation périportale est retrouvée dans 41% des cas .La fibrose a été décrite avec des fréquences variables.

À côté des granulomes, d'autres lésions histologiques peuvent se voir. Il s'agit de signes de cholestase histologiques, de lésions de cholangite, une raréfaction des canaux biliaires avec une ductopénie , ou des modifications de l'architecture hépatique liée à une cirrhose micronodulaire ou à une hyperplasie nodulaire régénérative .

#### **1.1. La biopsie conjonctivale : [143]**

Son rendement augmente s'il existe des nodules conjonctivaux.

## **1.2. La biopsie digestive : [29]**

Des biopsies digestives peuvent, même en l'absence d'atteinte macroscopique, objectiver la présence de granulomes .L'infiltration granulomateuse peut intéresser toutes les couches de la paroi digestive et évolue généralement vers la constitution de fibrose à l'origine de l'obstruction de la lumière.

## **1.3. La biopsie nasale : [26]**

Les localisations naso-sinusiennes de la maladie devront être confirmées par une biopsie de la muqueuse nasale réalisée sous anesthésie locale.

La biopsie orientée, en dehors de toute corticothérapie, reste l'étalon d'or pour le diagnostic.

## **1.4. La biopsie cardiaque :[16]**

Seules les biopsies endomyocardiques permettent de confirmer formellement le diagnostic de sarcoïdose cardiaque. Néanmoins les faux négatifs sont trop fréquents. L'indication de biopsies peut être aidée par les résultats de l'IRM et / ou la présence d'une élévation de la pression diastolique du ventricule droit.

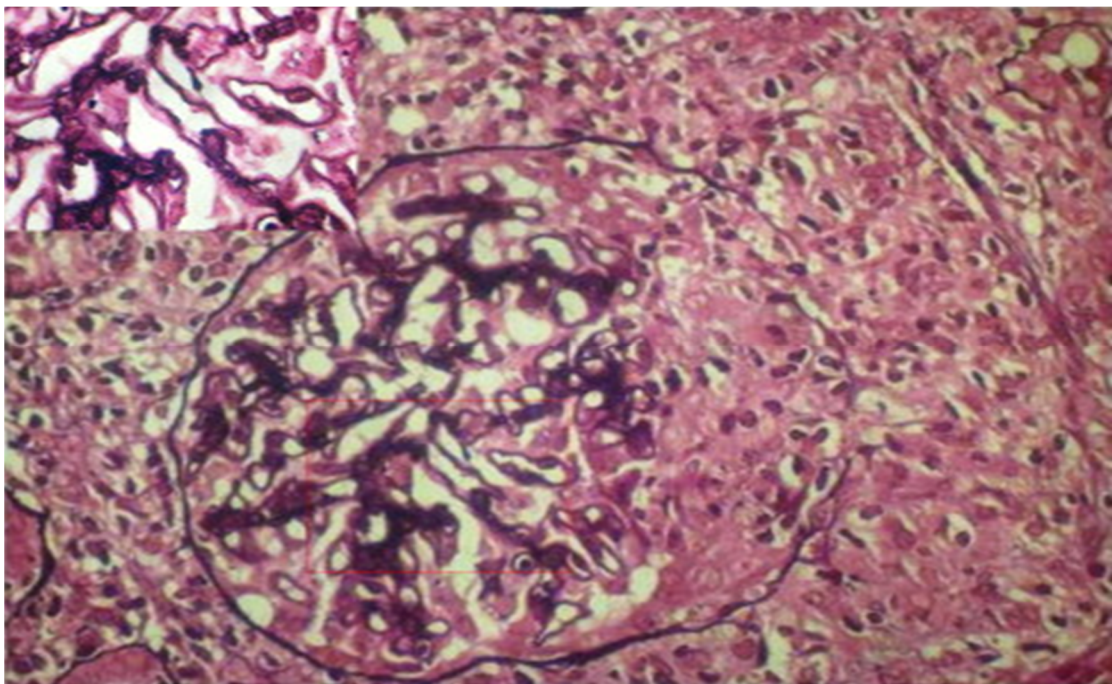
## **1.5. La biopsie rénale :[34]**

La biopsie rénale permet le diagnostic de néphropathie interstitielle granulomateuse en objectivant la présence d'infiltrats lymphoïdes et macrophagiques interstitiels, en l'absence de lésions glomérulaires et vasculaires.

Les granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse sont plus spécifiques, mais ne sont retrouvés que dans 40 % des cas, en raison de leur distribution focale. Par ailleurs, des anomalies tubulaires liées aux lésions interstitielles sont observées dans 50 % des cas.

### **1.6. La biopsie splénique échoguidée: [30]**

Dans les formes de sarcoïdose spléniques nodulaires isolées, la réalisation d'une ponction biopsie splénique échoguidée peut permettre la mise en évidence du granulome épithéloïde et giganto-cellulaire. Ce geste, anciennement perçu comme à haut risque de complications hémorragiques, a en fait une bonne rentabilité diagnostique (entre 80 et 90%) et devrait permettre d'éviter la splénectomie à visée diagnostique devant des lésions tumorales spléniques dont le diagnostic reste incertain.



**Fig.28: Infiltration granulomateuse massive du tissu interstitiel, qui érode la capsule de Bowman et pénètre dans le flocculus avec des lésions de glomérulonéphrite extramembraneuse [ 72]**

## **2. Radiologie :**

### **2.1. Radiographie du thorax :[7]**

La radiographie du thorax a une place de première importance dans le diagnostic, le pronostic et la surveillance de la maladie. Elle est anormale chez 90 à 95 % des patients. Dans notre série, elle l'était dans 97% des cas.

\* signes radiographiques typiques :

- Des adénopathies intra thoraciques sont présentes chez 50 a 80% des patients, elles sont typiquement hiliaires et médiastinales, bilatérales satellites de l'arbre trachéo bronchique, symétriques non compressives. Par ordre décroissant elles sont hiliaires (>95%), latérorachéales droites ou dans la fenêtre aorto pulmonaire (>70%) , sous carénares(21%), médiastinales antérieures(16%) , ou postérieures(2%).Des adénopathies latérorachéales, sous carénares ou médiastinales isolées sans atteinte hiliaire bilatérale associée sont très rare et doivent faire éliminer un diagnostic différentiel. La taille des adénopathies est variable, elles sont souvent volumineuses à la présentation initiale et diminuent au cours du temps.

-Des infiltrations pulmonaires micronodulaires ou réticulo-micronodulaires diffuses marquées dans les régions supérieures et moyennes des poumons, plus rarement, des opacités en plages alvéolaires, à contours flous ou plus rarement a contours nets avec bronchogramme aérien, ou exceptionnellement des images en verre dépoli

- Une fibrose pulmonaire prédominant dans les lobes supérieurs avec des opacités linéaires denses rétractiles prédominant dans les lobes supérieurs avec ascension des hiles.

\*les autres aspects sont : des masses pseudo tumorales centrales bilatérales et parfois entourées de bulles d'emphysème, des images en rayon de miel et des opacités linéaires diffuses, le plus souvent hilopériphérique .

Le contraste entre l'importance des images et la latence clinique constitue un élément d'orientation diagnostique.

Une classification radiologique de la sarcoïdose a été adoptée sous formes de 5 stades, cette classification a un intérêt pronostique [39]. Lors de l'examen radiographique initial, 10% des patients ont un stade 0, 50% un stade I, 25% un stade II et 15% un stade IV. Environ 20% des patients évoluent vers une fibrose radiographique. Plus le stade est élevé lors de la 1ère consultation moins les lésions ont de chance de régresser ; la résolution spontanée est obtenue dans 80% des stades I, 65% des stades II, et 30% des stades III. Les lésions de fibrose sont irréversibles :

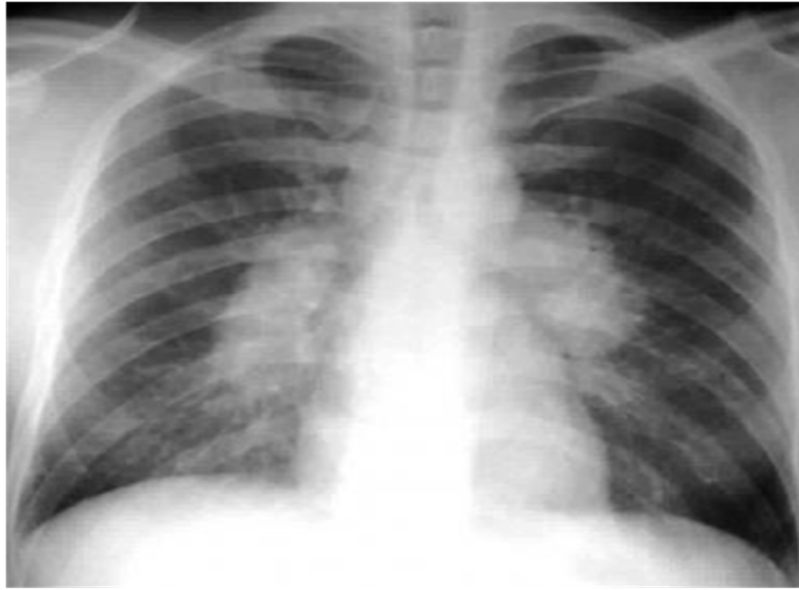
Stade 0 : image thoracique normale au cours d'une sarcoïdose extra thoracique. La radiographie pulmonaire était normale chez un seul patient (soit 3 % des cas)

Stade I : adénopathies hilaires, sans image parenchymateuse. Ce stade a été noté chez 05 patients (15.62%).

Stade II : adénopathies et atteinte parenchymateuse de type interstitiel, micronodulaire ou réticulo-micronodulaire. Ce stade était le plus représenté dans notre série, puisque 19 patients avaient un stade II radiologique (59%)

Stade III : opacités parenchymateuses, nodulaires et/ou linéaires sans adénopathie hilare. Ce stade a été retrouvé chez 03 de nos patients (9%).

Stade IV : lésions pulmonaires irréversibles, destructrices et rétractiles, avec ascension des coupes diaphragmatiques, atélectasies segmentaires et lésions d'emphysème. Une fibrose pulmonaire a été observée chez 04 cas (12.5%). Les stades permettent d'estimer l'ancienneté de la maladie.



**Fig.29: Stade I : adénopathies hilaires et médiastinales sans anomalies pulmonaires associées [73]**



**Fig. 30: Stade II : adénopathies médiastinales et des opacités pulmonaires bilatérales [73]**



**Fig.31: Stade 3 : opacités au niveau des zones moyennes des lobes pulmonaires droit et gauche sans adénopathies associées [73]**



**Fig.32: Stade IV : aspect de fibrose mutilante diffuse. La rétraction thoracique est bien visible avec diminution du volume pulmonaire . [73]**

**Tableau XI: classification de la sarcoïdose pulmonaire à la radiographie thoracique [144,145,146]**

| <b>Tableau 1. Classification de la sarcoïdose pulmonaire à la radiographie thoracique</b> |   |           |
|---|---|-----------|
| Stade   | Aspect radiologique   | Fréquence |
| 0   | Radiographie thoracique normale                             | 5-10%     |
| 1   | Adénopathies hilaires bilatérales                           | 50%       |
| II  | Adénopathies hilaires bilatérales et infiltrat interstitiel | 25%       |
| III   | Infiltrat interstitiel seul (sans fibrose pulmonaire)       | 15%       |
| IV  | Fibrose pulmonaire  | 5-10%     |

**Tableau XII: fréquence des stades radiologiques retrouvées dans notre série.**

| Examen radiologique              | Résultats et pourcentages        |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Radiographie standard thoracique | Stade 0 : <b>01 cas (3.12%)</b>  |
|                                  | Stade 1 : <b>05 cas (15.62%)</b> |
|                                  | Stade 2 : <b>19 cas (59.37%)</b> |
|                                  | Stade 3 : <b>03 cas (9%)</b>     |
|                                  | Stade 4 : <b>04 cas (12.5%)</b>  |

## **2.2. Radiographie standard des articulations:**

Les arthrites sont en règle non destructrices, si bien que les anomalies en radiographie standard sont rares. [40]

Les manifestations radiologiques au cours du syndrome de lofgren se limitent à une discrète déminéralisation épiphysaire associée à un épaississement fusiforme des parties molles en regard (figure 34).

Dans l'atteinte articulaire aigue on n'observe souvent qu'un gonflement des parties molles ou une déminéralisation épiphysaire.

Au cours des arthropathies chroniques, la radiographie osseuse standard est souvent normale, mais peut montrer une déminéralisation épiphysaire associée à une infiltration des tissus mous périarticulaires. Certaines formes plus destructrices peuvent s'accompagner d'un pincement de l'interligne articulaire et d'une déminéralisation de la lame osseuse sous-chondrale.

### **2.3. Radiographie osseuses:**

#### **2.3.1. Radiographie des petits os de la main et des pieds :**

Initialement, les radiographies sont normales ou montrent des anomalies discrètes.

Plus tard, les radiographies mettent en évidence des lésions lytiques des phalanges intermédiaires et distales des 2eme et 3eme doigts.

Trois types de lésions osseuses sarcoïdiques des petits os de la main sont décrits :

- type I : lésion bulleuse, la plus rare avec un aspect de larges géodes osseuses prédisposant aux fractures pathologiques

- type II : lésions pseudo-kystiques de petites tailles, les plus fréquentes. De multiples géodes de petite taille se développent, bien circonscrites, arrondies et parfois confluentes polycycliques. Elles siègent préférentiellement dans la tête des phalanges et peuvent être associées à une acro-ostéolyse (figure 35)

- type III : aspect réticulé « en dentelle » ou « en nid d'abeilles » ou « grillagé » avec des travées osseuses épaissies et une corticale amincie (Figure 36).

Ces types peuvent coexister dans un même os ou dans plusieurs os chez un même sujet.

Des signes radiologiques négatifs peuvent orienter vers le diagnostic de dactylite sarcoïdique. Il s'agit essentiellement de l'absence de réaction périostée, de calcification et d'altération cartilagineuse. En effet, «la sarcoïdose osseuse s'arrête habituellement au cartilage». L'atteinte des pieds est superposable à celle des mains [41]

### **2.3.2. Radiographie du rachis : [41].**

L'atteinte siège habituellement à la charnière dorso-lombaire. Les aspects radiologiques sont variables et non spécifiques. On peut observer une ostéolyse corporeale et/ou pédiculaire avec parfois tassement vertébral, un aspect de spondylodiscite avec pincement discal minime et image de fuseau paravertébral pseudo-pottique ou une ostéocondensation avec ostéosclérose (vertèbre ivoire). Ces images sont souvent trompeuses nécessitant le recours à la biopsie osseuse dans les cas difficiles.

### **2.3.3. Radiographie des os longs :**

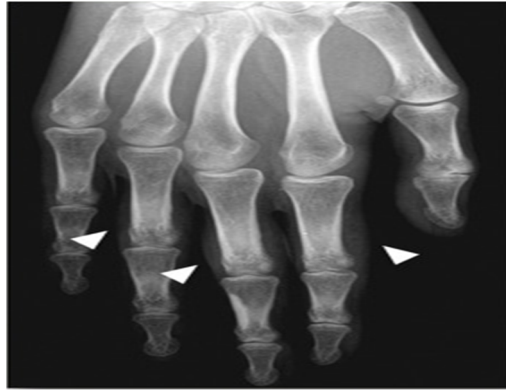
Quelques cas de localisation de la sarcoïdose aux os longs (humérus, fémur, tibia) sont rapportés. Les images radiologiques ne sont pas spécifiques. Il s'agit souvent d'images lacunaires uniques(mimant une atteinte tumorale) ou multiples de siège épiphysaire ou plus rarement d'ostéosclérose.

### **2.3.4. Radiographie du bassin: [12].**

L'atteinte sarcoïdique du bassin est rare, mais douloureuse .Des lésions condensantes et lytiques parfois associées à un liseré condensant ont été décrites.

### **2.3.5. Radiographie de la voute du crane :[41].**

Les radiographies montrent des lacunes à bords nets, uniques ou multiples. Dans certains cas, on peut noter une atteinte ostéolytique des os propres du nez en regard d'un lupus pernio de la pyramide nasale.



**Fig. 33: Syndrome de Löffgren : épaissement fusiforme des parties molles en regard des articulations interphalangiennes proximales des 2, 3, et 4eme rayons[12].**



**Fig. 34: Dactylite sarcoïdique de type II : la forme kystique circonscrite ou cystoïde.**



**Figure 35: Dactylite sarcoïdique de type III : la forme diffuse microgéodique « grillagée » [41].**

### **3. Epreuves fonctionnelles respiratoires :**

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ont une place centrale pour les décisions thérapeutiques et le suivi, notamment pour apprécier la réponse au traitement ou confirmer une rechute.

Les anomalies des EFR sont en moyenne d'autant plus fréquentes que le stade radiographique est avancé, mais il n'y a pas de corrélation étroite au niveau individuel entre le retentissement respiratoire et le stade radiographique. L'altération fonctionnelle est corrélée à la dyspnée et à la qualité de vie [7].

Le retentissement fonctionnel consiste le plus souvent en un syndrome restrictif; Les anomalies les plus fréquentes consistent en une baisse des volumes pulmonaires, des débits à bas volumes et surtout de la capacité de transfert pulmonaire du monoxyde de carbone. Cette dernière reflétant fidèlement la diminution de la capacité de diffusion transmembranaire et l'anomalie de l'hématose à l'exercice [33]. Le syndrome restrictif a été noté dans notre étude avec une fréquence de 21.8%.

La capacité vitale forcée (CVF) est un paramètre de suivi simple corrélé à l'évolution et au pronostic quand elle est inférieure à 1500 mL. Le syndrome obstructif, moins fréquent, est observé dans 5- 15% des cas mais les mécanismes en sont souvent multiples et intriqués chez un même patient [36]. De façon superposable, dans notre série, le syndrome obstructif a été observé dans 12.5% des cas. Par ailleurs les EFR étaient normales dans plus de 50 % des cas et avaient objectivé un syndrome mixte chez 01 seul patient.

Le test de marche des 6 minutes (TM6) est recommandé en cas de dyspnée et permet de suivre l'évolution fonctionnelle avec la mesure de la distance parcourue et le nadir de désaturation à l'effort [36]. Ce test n'a pas été réalisé chez nos malades.

#### **4. Les gaz du sang :**

Les gaz du sang sont le plus souvent normaux au repos en dehors des stades évolués.

L'hypoxémie à l'exercice est fortement corrélée à la baisse de la capacité de transfert du CO et du facteur membranaire [7].

En effet, jusqu'à un certain degré d'épaisseur de la membrane alvéolo capillaire, l'oxygène diffuse tout au long de l'alvéole, le temps de contact est suffisant et par conséquent les gaz de sang sont normaux au repos. En cas d'augmentation de débit (effort, fièvre..), ce temps devient insuffisant et des altérations apparaissent.

#### **5. Le holter ECG sur 24 heures : [42].**

La valeur de l'ECG peut être renforcée par un holter ECG sur 24 heures à la recherche de troubles du rythme ou de la conduction paroxystiques ou d'extrasystoles ventriculaires (ESV) polymorphes et en nombre excessif.

Il permet de dépister une sarcoïdose cardiaque asymptomatique avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 80% lorsqu'il révèle des extra systoles ventriculaires, surtout quand il individualise plus de 100 ESV par jour et qu'elles appartiennent au groupe IV de Lown . Il permet également l'étude de la variabilité électrique qui est abaissée au cours des SC [16].

#### **6. L'électromyogramme : [14].**

Au cours des myopathies chroniques, l'EMG objective une atteinte myogène. Celle-ci est rarement retrouvée dans les formes nodulaires et a été retrouvé chez 9 patients sur 11 présentant une myosite aigue symptomatique dans l'étude réalisée par A.Balageas et al .

## **7. Examens échographiques:**

### **7.1. Echocardiographie doppler : [16].**

Une atteinte myocardique asymptomatique est notée dans 24 à 31 % des cas de SC et les signes les plus fréquents sont les anomalies septales (épaississement, dyskinésie, présence d'échos brillants hétérogènes), un épaississement global des parois ventriculaires avec diminution de la fraction d'éjection, une dilatation ventriculaire. Plus rarement, l'échographie révélera un épanchement péricardique, un anévrisme ventriculaire, un thrombus, une atteinte valvulaire, voire un aspect pseudotumoral. La recherche d'un trouble de la fonction diastolique du ventricule gauche est indispensable, car il serait le témoin précoce de l'infiltration sarcoïdique.

### **7.2. Echographie abdominale : [27].**

Les données de l'échographie ne sont pas spécifiques mais utiles au diagnostic de la sarcoïdose hépatique. Elle peut montrer une modification de l'échogénicité du parenchyme hépatique, une hépatomégalie ou des nodules hépatiques le plus souvent hypoéchogènes. L'hépatomégalie est la constatation la plus fréquente et est retrouvée dans plus de 50% des cas. Chez 06 de nos patients (moins de 20%) , l'échographie abdominale a permis de confirmer une hépatomégalie présente sur le plan clinique . Cette hépatomégalie était nodulaire avec des nodules hypoéchogènes dans 02 cas et homogène dans 04 cas. Elle permet également de rechercher une splénomégalie et des adénopathies profondes. La splénomégalie a été mise en évidence chez 6 % des malades, elle était nodulaire. Des adénopathies abdominales intra et / ou rétropéritonéales n'ont pas été détectées.

## **8. Examens tomodensitométriques :**

### **8.1. Tomodensitométrie thoracique : [36].**

La tomodensitométrie (TDM) thoracique ne doit pas être systématique et doit tenir compte du risque d'irradiation chez des sujets jeunes. Elle a été réalisée systématiquement chez tous nos patients.

Elle est indiquée en présence d'un tableau clinique et/ ou radiologique atypique, en cas de suspicion de sarcoïdose avec une radiographie normale, lorsque le diagnostic différentiel est difficile (stade III), pour guider l'endoscopie, pour la recherche de complications ou de comorbidités (stade IV, trouble ventilatoire obstructif, hypertension pulmonaire, apse, aspergillose, néoplasme) , en revanche elle n'est pas indiquée pour le suivi.

La TDM thoracique aide à différencier les lésions inflammatoires actives réversibles des lésions fibreuses irréversibles et par conséquent aide aux décisions thérapeutiques.

L'association d'adénopathies hilaires bilatérales et symétriques, et la présence de micronodules de topographie pulmonaire le long des voies lymphatiques constituent des aspects hautement suggestifs d'une sarcoïdose :

- les adénopathies thoraciques sont habituellement non nécrotiques, non compressives, bilatérales avec possible prédominance à droite .Elles se calcifient dans 20% des cas prenant parfois un aspect en coquille d'œuf, faisant principalement discuter une silicose.

- les micronodules sont des agrégats de granulomes de distribution lymphatique, c'est à dire scissurale, périlobulaire, le long des axes péribronchovasculaires et dans les zones sous pleurales (figure 37).

Un aspect quasi pathognomonique est celui de la scissure perlée (figure 41) par les micronodules. Ils peuvent fusionner en nodules irréguliers entourés de micronodules (signe de la galaxy) (figure 38) ou se regrouper ensemble sans fusionner (signe du cluster) (figure 40).

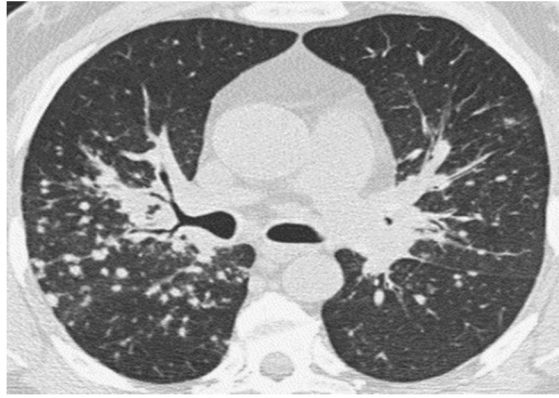
- les lésions cavitaires sont présentes dans moins de 5% des cas et accompagnent une maladie très active (figure 39). Généralement multiples elles se développent à partir d'une condensation et sont la conséquence d'une nécrose ischémique ou d'une angéite. Le risque est celui d'une infection notamment d'une greffe aspergillaire avec hémoptysie (figure 42).

- rarement la lésion radiologique principale est le verre dépoli (figure 45).

- Enfin, il peut exister des opacités linéaires de type varié, les plus fréquentes sont les grandes opacités linéaires hilopériphériques irrégulières distordues et de distribution diffuse (figure 44).

- les lésions de fibrose prédominent dans les territoires supérieurs, moyens, et centraux hiliaires (figure 43).

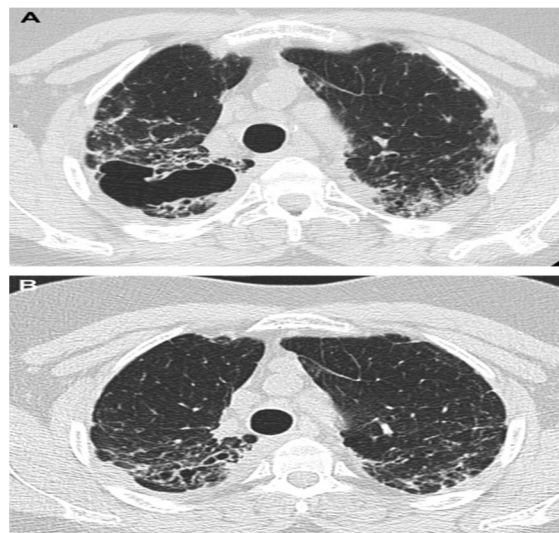
La TDM thoracique était normale chez 6 % des patients. 15.62% avaient des adénopathies thoraciques non nécrotiques non compressives bilatérales. Celles-ci s'associaient à un syndrome interstitiel fait de micronodules de distribution lymphatique et d'opacités linéaires dans 56.25 % des cas. 9% des patients présentaient un syndrome interstitiel isolé et 12.5% des lésions de fibrose pulmonaires prédominant au niveau des lobes supérieurs et / ou moyens.



**Fig. 36: Épaississement pérbronchovasculaire proximal majeur associé à des nodules [33].**



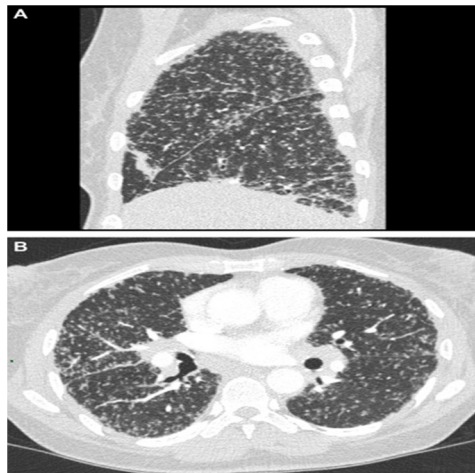
**Fig. 37: Nodules entourés d'une couronne de micronodules satellites décrivant le signe de la galaxie (galaxy sign) [39].**



**Fig. 38: Lésion cavitaire apicale droite (A) résolutive à un an de traitement immunosuppresseur (B) [36].**



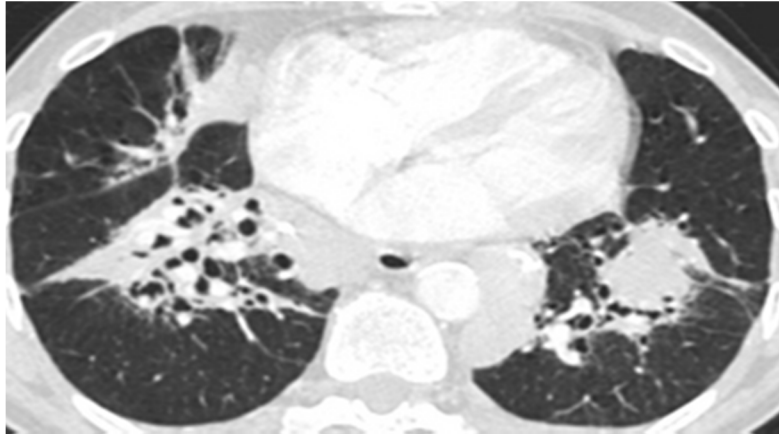
**Fig. 39: Signe du « cluster » au cours de la sarcoïdose défini comme des regroupements en amas de micronodules [36].**



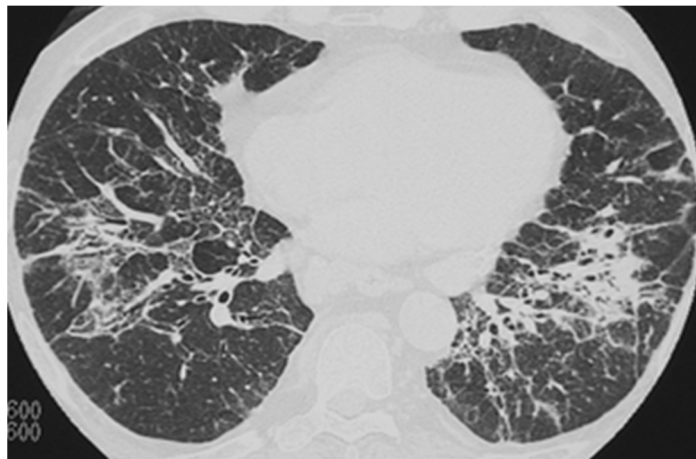
**Fig. 40: A. Aspect de scissure « perlée » par des micronodules de répartition périlymphatique. B adénomégalies hilaires bilatérales non compressives [36].**



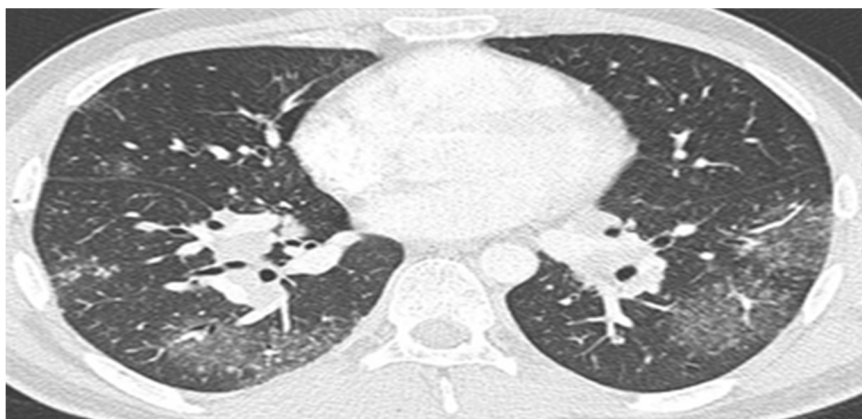
**Fig. 41: Sarcoïdose compliquée d'aspergillome : image en grelots mobiles dans la cavité. (a) Coupe TDM en décubitus dorsal. (b) Coupe TDM en décubitus ventral montrant la mobilité du grelot [73].**



**Fig. 42: Masses de fibrose centrales contenant des bronchectasies par traction [73].**



**Fig. 43: Opacités linéaires multiples, principalement hilo-périphériques [73].**



**Fig. 44: Aspect en verre dépoli et adénopathies hilaires bilatérales [73].**

## **8.2. Tomodensitométrie abdominale :**

Le scanner abdominal montre en général un foie normal ou une hépatomégalie(HMG) homogène, plus rarement des lésions micronodulaires. Les nodules hépatiques sont observés dans 0 à 19% des cas selon les séries, ils sont typiquement hypodenses , nombreux et diffus fréquemment associés à une HMG , des nodules spléniques et à des adénopathies [27].

Tous les organes de l'appareil digestif peuvent être atteints mais l'antre gastrique est le site habituel de la sarcoïdose digestive. L'imagerie n'est pas spécifique, pouvant montrer à l'étage gastrique des ulcérations, un épaississement muqueux ou pariétal simulant une maladie de Ménétrier ou une linite plastique. Ailleurs, l'imagerie peut simuler une maladie de Crohn, une infection fongique ou tuberculeuse, ou encore une tumeur pancréatique [40].

## **8.3. Tomodensitométrie cérébrale :[43].**

-Au cours des atteintes méningées la TDM cérébrale peut être normale ou montrer une dilatation quadrivericulaire modérée en rapport avec une hydrocéphalie communicante par blocage arachnoïdien basal. Après injection de produit de contraste on note un rehaussement cisternal diffus. Rarement il peut s'agir de prises de contraste localisées ou de micronodules cisternaux .

-Dans les formes pseudotumorales, les granulomes cérébraux sont souvent bien visibles à la TDM, sous formes de masses intracérébrales, uniques ou multiples, bien limitées, se rehaussant de façon intense et homogène. Ces masses se caractérisent par l'absence de nécrose centrale et peuvent s'accompagner d'hypodensités périnodulaires d'allure oedémateuse. L'effet de masse est discret.

#### **8.4. Tomodensitométrie des sinus :**

Une TDM des sinus montre parfois des signes évocateurs de sarcoïdose nasosinusienne:

-Une hyperplasie de la muqueuse responsable d'un aspect mamelonnée et parfois de nodules sur le septum et / ou les cornets.

-Un comblement des méats moyens, de la fente olfactive ou des sinus ethmoïdaux et/ ou maxillaires.

-Des images ostéolytiques des cornets ou des os du nez [26].

#### **8.5. Tomodensitométrie osseuse: [11]**

La TDM osseuse est intéressante en cas de suspicion d'atteinte du squelette axial notamment du rachis, elle est surtout intéressante dans la recherche de lésions ostéosclérotiques.

### **9. Imagerie par résonance magnétique :**

#### **9.1. Imagerie par résonance magnétique cérébrale:**

L'IRM cérébrale met en évidence des hypersignaux FLAIR qui ont un aspect non spécifique et qui peuvent toucher n'importe quelle partie du système nerveux central. Certaines localisations sont toutefois évocatrices : atteinte des nerfs optiques, du plancher du V4, du tronc cérébral ou des pédoncules cérébelleux, l'atteinte de la région hypothalamo-hypophysaire [18].

Dans le parenchyme, elle se manifeste sous forme de lésions uniques ou multiples de la substance blanche périventriculaire, parfois d'allure pseudo-tumorale ou pseudo-infectieuse en anneau, en hypersignal T2 et se rehaussant en cas d'activité de la maladie (figure 46). La diminution de l'hypersignal ou du rehaussement témoigne d'une réponse au traitement.

L'IRM peut montrer une hypertrophie hypothalamique et la perte de l'hypersignal physiologique de la post-hypophyse [44]. Une IRM cérébrale a été réalisée chez trois de nos patients : des lésions multiples démyélinisantes de la substance blanche en hypersignal T2 et se réhaussant après injection de gadolinium ont été objectivées chez 01 patient, pour les deux autres, il s'agissait d'un bombement hypophysaire par un processus expansif comprimant la tige pituitaire et le chiasma optique.

L'atteinte leptoméningée est observée en IRM dans environ 40 % des cas de neurosarcoïdose. Elle n'a pas été observée dans notre série. Elle peut être diffuse ou focale, et se traduit par un rehaussement micronodulaire ou linéaire des leptoméninges avec une prédilection pour les régions suprasellaire et de la base du crâne [45] (figure 47).

Les nerfs crâniens peuvent être épaissis ou rehaussés par le gadolinium. Les nerfs optiques peuvent être augmentés de taille en hypersignal FLAIR avec une prise de contraste leptoméningée autour des nerfs et d'aspect micronodulaire. Dans notre série, on a noté une prise de contraste bilatérale des nerfs optiques, du chiasma optique avec inflammation périorbitaire chez 03 de nos patients.

Enfin une dilatation ventriculaire peut être constatée évocatrice d'hypertension intracrânienne.

Il existe d'exceptionnelles formes "pseudo vasculaires" ischémiques ou hémorragiques [18].

## **9.2. Imagerie par résonance magnétique médullaire :[18]**

Elle peut montrer des prises de contraste méningée et / ou un hypersignal intramédullaire rehaussé par le gadolinium généralement étendu sur plus de 3 corps vertébraux. Il peut exister un œdème médullaire. A un stade tardif, elle montre une atrophie médullaire.

### **9.3. Imagerie par résonance magnétique cardiaque: [46]**

Chez les patients asymptomatiques au plan cardiaque on réservera le dépistage en IRM à ceux présentant une forme sévère de la maladie. L'évolution de la sarcoïdose cardiaque suit trois stades (œdème, infiltration granulomateuse et fibrose myocardique) que l'IRM peut détecter avec une distribution sous-épicaudique nodulaire.

Cet examen permet la visualisation du myocarde, l'appréciation de sa structure, sa fonction globale et régionale. Au cours des sarcoïdoses cardiaques, il existe des images myocardiques en hypersignal T1, qui se majorent en T2. Une prise de contraste après injection de gadolinium est le témoin de lésion inflammatoires et de la présence d'un œdème interstitiel corticosensibles.

L'IRM permet surtout de suivre l'évolution et la régression des lésions sous traitement immunosuppresseur et donne des informations pronostiques.

### **9.4. Imagerie par résonance magnétique abdominale :[27].**

L'IRM abdominale peut retrouver une HMG, des nodules hépatiques, des irrégularités de la veine porte ou des branches des veines sus-hépatiques et parfois des zones ayant un signal un peu hétérogène. Les lésions nodulaires sont en hyposignal T1 et T2 et se rehaussent moins que le reste du parenchyme hépatique.

### **9.5. Imagerie par résonance magnétique musculaire :**

L'IRM permet, avec la TEP, de préciser l'atteinte musculaire, de cibler la zone à prélever et de faire le bilan d'extension de la maladie [14].

Elle est normale dans les formes myopathiques ou montre des anomalies non spécifiques, Elle apparaît surtout intéressante dans les formes nodulaires, en montrant sur les coupes axiales des images ovalaires bien limitées avec une zone

centrale fibreuse en hyposignal associée à une zone périphérique inflammatoire se rehaussant après injection de produit de contraste. L'imagerie par résonance magnétique est habituellement normale dans les formes myositiques du fait de la petite taille des lésions [13].

#### **9.6. Imagerie par résonance magnétique et échographie doppler des articulations:[40].**

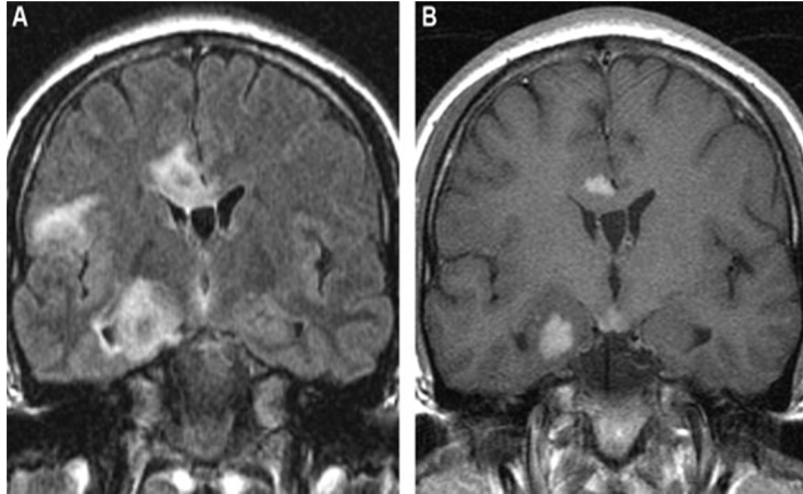
Elles peuvent mettre en évidence des signes de ténosynovites , de synovites, non spécifiques, en plus de signes d'arthrite et d'une inflammation des tissus périarticulaires.

#### **9.7. Imagerie par résonance magnétique osseuse : [11-40]**

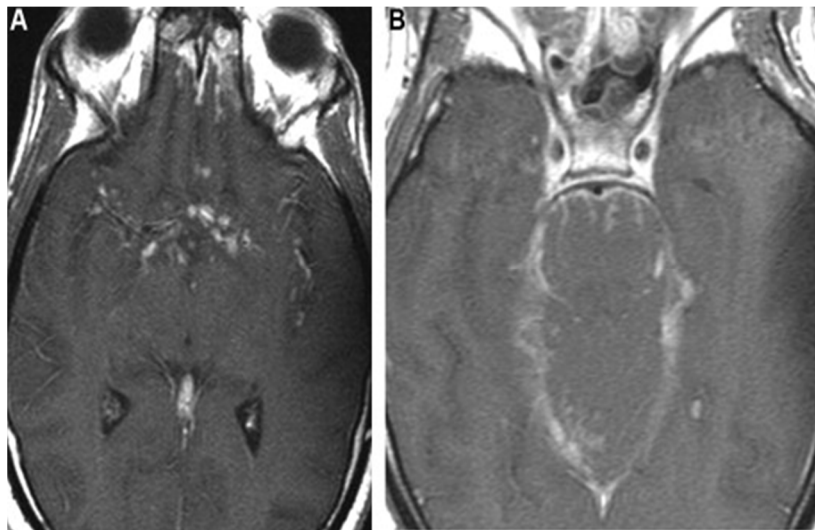
L'IRM est la technique d'imagerie la plus sensible pour mettre en évidence les atteintes sarcoidosiques des petits os de la main ; elle objective une infiltration médullaire ou des parties molles en regard et une extension du granulome au-delà du cortex sous forme de fines stries perpendiculaires au cortex simulant une réaction périostée. Elle participe en outre à l'élimination de diagnostics différentiels tels que la goutte tophacée : les tophus sont plutôt en hyposignal sur les séquences pondérées en T2 tandis que les nodules sarcoïdosiques sont en hypersignal.

Au cours des atteintes osseuses inhabituelles (os long et squelette axial), L'IRM peut montrer une infiltration médullaire diffuse sous forme de petits nodules hypointenses en T1, iso- ou hyperintenses en T2 et se rehaussant éventuellement après injection de gadolinium, assez bien limités et sans lyse corticale.

L'IRM peut apporter des éléments complémentaires dans les lésions focales lytiques grillagées (mimant un angiome) qui sont en hyposignal en pondération T1 sans saturation de la graisse .Ces éléments ne sont bien sûr en aucun cas spécifiques et la biopsie est alors nécessaire pour poser le diagnostic.



**Fig. 45: Lésions parenchymateuses d'allure pseudotumorales temporale interne et supracalleuse droites en hypersignal FLAIR (A) et se rehaussant de façon homogène après injection(B). Atteinte hypothalamique en isosignal FLAIR(A), rehaussée après injection**



**Fig.46: Rehaussement micronodulaire des leptoméninges frontobasales (A). Rehaussement micronodulaire leptoméningé étendu aux espaces périvasculaires du pont (B) [45].**

## **10. L'imagerie isotopique :**

### **10.1. La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates marqués au Tc99m :**

La scintigraphie osseuse aux bisphosphonates marqués au Tc99m est sensible mais peu spécifique dans la détection des localisations ostéoarticulaires de la sarcoïdose [47].

Les anomalies précèdent celles observées en radiographies standards. Cet examen a l'avantage d'être un examen "corps entier" et peut repérer les localisations accessibles à une biopsie à l'aiguille ou plus rarement à ciel ouvert.

### **10.2. La scintigraphie au Gallium 67:**

L'existence d'une fixation du gallium-67 au niveau des lésions médiastino-pulmonaires de la sarcoïdose a été signalée par plusieurs auteurs [48].

Les images de fixation du gallium-67 n'ont aucun caractère spécifique ; cette scintigraphie ne suffit pas pour établir le diagnostic.

Certains signes sont néanmoins hautement spécifiques: les images typiques du « signe du Panda » qui traduisent une hyperfixation à la scintigraphie au Gallium des glandes lacrymales et parotides combinée à la fixation normale du nasopharynx , ainsi que celles du « signe de lambda » lorsqu'il existe une hyperfixation para trachéale et hilare bilatérale et le signe de « l'homme léopard » qui traduit une hyperfixation nodulaire diffuse du Gallium par les parties molles [49] (figure 48)

### **10.3. La tomoscintigraphie myocardique de perfusion :[16]**

La tomoscintigraphie myocardique de perfusion est une méthode non agressive permettant l'exploration des coronaires.

Le traceur préférentiellement utilisé est le sestamibi, il doit être préféré au thallium. Elle recherche des hypofixations au repos, témoins d'un hypodébit et / ou d'un hypométabolisme. En cas d'anomalies de fixations, la scintigraphie de repos sera complétée par une épreuve permettant une vasodilatation pharmacologique utilisant le dipyridamole recrutant la microcirculation. La réversibilité sous dipyridamole est hautement évocatrice d'une sarcoidose cardiaque.

A un stade non réversible, il existe des nécroses myocytaires et des fibroses myocardiques qui se traduisent par des plages d'hypofixations non spécifiques.



**Fig. 47: fixation nodulaire diffuse des parties molles, peau et muscles, du médiastin et des glandes lacrymales conférant un aspect « d'homme léopard » en plus du « signe du panda » au massif facial.**

#### **10.4. Apport de la tomographie par émission de positons dans le diagnostic de la sarcoïdose:[50]**

La tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) a récemment obtenu l'Autorisation de mise sur le marché dans le cadre du bilan d'extension de la sarcoïdose.

\* Love et al. dans un article de synthèse consacré aux applications de la TEP en médecine interne, considèrent que la TEP n'a pas de grand intérêt dans le diagnostic initial des formes médiastinopulmonaires pures et classiques. Bien que la TEP soit sollicitée pour la caractérisation d'adénomégalies, son manque de spécificité ne permet pas de différencier les lésions granulomateuses actives, de lésions infectieuses ou néoplasiques. Elle devrait être réservée à certaines formes évoluées, compliquées ou atypiques de la maladie, en réalisant notamment un bilan d'extension initial plus approfondi.

\* la TEP-FDG permettait une meilleure évaluation des lésions extrapulmonaires:

-Plusieurs auteurs ont rapporté l'intérêt certain de la TEP-FDG pour la localisation cardiaque, dont le diagnostic peut être difficile si elle est révélatrice et isolée. Elle est complémentaire à l'IRM du fait d'une meilleure sensibilité mais d'une moins bonne spécificité que cette dernière.

- Dubey et al. et Aide et al. ont décrit l'utilité de la TEP-FDG dans un cas de neurosarcoïdose.

-Dans le cadre des atteintes musculaires de la sarcoïdose, les cas décrits concernent soit des atteintes musculaires nodulaires prenant un aspect pseudo-tumoral, soit des atteintes plus diffuses dans les formes myopathiques. La TEP peut également s'avérer utile dans les cas de myosites granulomateuses d'apparence isolée [14].

\*Enfin, la TEP a probablement un intérêt dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et le suivi de l'activité des lésions mais n'a pour l'instant pas encore obtenu l'AMM pour cette indication.

## **VI. Diagnostic positif :**

Il n'existe aucun test spécifique de la sarcoïdose. Le diagnostic repose sur la conjonction de trois critères stricts définis par la conférence de consensus American thoracic society (ATS)/ European respiratory society (ERS)/ World association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (WASOG) [148] :

- histoire clinique et radiologique compatible ;
- mise en évidence de granulomes non caséeux ;
- exclusion des autres causes de granulomatose.

Néanmoins, la sarcoïdose a une expression clinique et radiologique polymorphe depuis l'aspect pathognomonique jusqu'à l'aspect franchement atypique. De plus, pour diverses raisons, la confirmation histologique est parfois impossible à obtenir. Ainsi, l'approche diagnostique doit être ajustée d'un sujet à l'autre [7].

### **1. Arguments cliniques : [51]**

- Le jeune âge habituel du sujet atteint de la sarcoïdose
- L'absence de notion de contagion tuberculeuse
- La latence fonctionnelle habituelle du moins dans les formes récentes de la maladie
- L'association de localisations intra-thoraciques et extra-thoraciques multiples et évocatrices telles: (cutanée spécifique, ophtalmologique, ganglionnaire) exprimant le caractère systémique de la maladie.

### **2. Arguments radiologiques : [52]**

Lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire de la maladie, l'utilisation de la tomographie thoracique améliore le diagnostic de sarcoïdose.

Combinées aux données épidémiologiques, cliniques, et radiographiques, les données tomodensitométriques permettent de porter le diagnostic de sarcoïdose avec une probabilité d'environ 80 % au sein d'une population de patients atteints de diverses pneumopathies infiltrantes chroniques . Mais l'imagerie ou l'histologie isolément ne suffisent pas à porter le diagnostic de sarcoïdose.

### **3. Arguments biologiques et /ou immunologiques:[53]**

- Le lavage broncho-alvéolaire a une valeur d'orientation diagnostique en faveur de la sarcoïdose, mais ne permet pas d'affirmer ce diagnostic. La valeur prédictive positive d'une lymphocytose supérieure à 20 % est supérieure à 90 % si le pourcentage de neutrophiles est inférieur ou égal à 5 %, celui des éosinophiles inférieur ou égal à 1 % et le rapport CD4/CD8 supérieur à 2.

- La valeur diagnostique de l'anergie tuberculique devient importante s'il y a négativation de tests tuberculiques antérieurement positifs.

- La valeur diagnostique du dosage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est faible.

- La mise en évidence d'une hypercalciurie, plus rarement d'une hypercalcémie, ou d'une lymphopénie périphérique portant sur les lymphocytes CD4+.

- La mise en évidence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale est fréquente ; elle permet surtout de distinguer la sarcoïdose des granulomatoses systémiques associées au déficit immunitaire commun variable.

#### **4. Arguments anatomopathologiques : [7,53]**

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

Le syndrome de Löfgren, une documentation d'une séquence évolutive stade I/stade II et enfin, un stade I typique et latent à condition que le patient soit asymptomatique et ait un examen physique normal ou une présentation aiguë avec une uvéite ou une polyarthrite [7].

\*La sensibilité pour la mise en évidence des granulomes tuberculoïdes des biopsies bronchiques étagées est de l'ordre de 60 % ; elle est meilleure lorsqu'il existe des anomalies macroscopiques de la muqueuse bronchique. Elle représente donc de loin l'approche diagnostique privilégiée en pneumologie lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire et/ou médiastinale [53].

\*Les biopsies pulmonaires transbronchiques obtenues par fibroscopie bronchique ont une sensibilité de 40 à 90 % selon le nombre de prélèvements réalisés [148], mais s'accompagnent d'un risque de pneumothorax qui en réduit l'utilisation.

\* Les biopsies ganglionnaires périphériques, cutanées, voire conjonctivales sont souvent préférées. La sensibilité des biopsies des glandes salivaires accessoires est de l'ordre de 30 % chez les patients présentant une atteinte thoracique prédominante [53].

\*Les biopsies ganglionnaires médiastinales sont maintenant souvent réalisées par voie trans-carénaire et guidée par échographie endobronchique [149] avec un rendement de 60 à 90 %, permettant d'éviter le recours aux biopsies ganglionnaires par médiastinoscopie ou courte médiastinotomie .

La mise en évidence de granulomes tuberculoïdes sur un prélèvement histopathologique n'est pas synonyme de sarcoïdose [150]. Bien que le granulome de la sarcoïdose ne comporte pas de nécrose (caséuse), des foyers localisés et modérés de nécrose sont parfois présents, dont la présence reste compatible avec le diagnostic de sarcoïdose si la présentation est typique par ailleurs. Lorsque l'aspect histopathologique n'est pas typique de sarcoïdose, plusieurs critères doivent être pris en compte [151], il s'agit d'autant plus probablement d'une sarcoïdose :

- si les granulomes sont nombreux en histopathologie ;
- si la nécrose est absente ou très peu importante ;
- si des corps de Schaumann sont présents (structures lamellaires concentriques calcifiées dans le cytoplasme des cellules géantes) ;
- si la présentation clinique et radiologique de la sarcoïdose est typique.

Le granulome de la sarcoïdose est d'autant plus facilement identifiable que le prélèvement histologique est pulmonaire, cutané ou ganglionnaire. Une autre difficulté est représentée par l'absence fréquente de granulomatose floride au cours des formes évoluées ou tardives de la maladie.

## **VII. Diagnostic différentiel :**

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

### **1. Diagnostics différentiel de la forme médiastinopulmonaire : [5,7].**

La liste des diagnostics différentiels de la sarcoïdose médiastinopulmonaire est vaste. Nous nous limiterons aux granulomatoses :

#### **1.1. Les granulomatoses infectieuses:**

De très nombreuses infections mycobactériennes, bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales peuvent s'accompagner de réactions granulomateuses. Les diagnostics différentiels de l'atteinte médiastinopulmonaire concernent surtout la tuberculose et l'histoplasmosse.

##### **1.1.1. La tuberculose :**

Dans notre contexte marocain, la tuberculose reste le principal diagnostic différentiel.

La possibilité d'une tuberculose doit être systématiquement discutée et rend nécessaire la pratique de prélèvements bactériologiques. La négativité des réactions cutanées tuberculiques réduit la probabilité de tuberculose, mais leur positivité n'élimine pas une sarcoïdose.

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 tuberculose. L'absence d'amélioration sous traitement antituberculeux, ainsi qu' 'une TDM et l'histologie sont nécessaires pour redresser le diagnostic.

### **1.1.2. L'histoplasmose:**

Sa fréquence a augmenté avec l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) mais aussi les traitements par anti-TNF alpha. Il est évoqué sur la notion de séjour en zone d'endémie et certifié par la mise en évidence directe ou indirecte d'*Histoplasma capsulatum*.

### **1.2. La Bérylliose pulmonaire chronique**

La bérylliose pulmonaire chronique (BPC) peut donner une granulomatose systémique avec une atteinte médiastinopulmonaire et une atteinte hépatique fréquente. L'anamnèse retrouve une exposition professionnelle manifeste au béryllium .Le tableau clinique peut être indiscernable de celui de la sarcoïdose comme une dyspnée progressive, d'éventuelles lésions cutanées, hépatiques ou ganglionnaires et la formation de granulomes dits bérylliques.

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

### **1.3. Les Granulomatoses sarcoïde-like induites par les médicaments:**

Il s'agit des interférons de type I, principalement l'interféron-alpha. L'aspect de la granulomatose induite est identique à celui de la sarcoïdose avec une atteinte pulmonaire dans 76 % des cas et une atteinte cutanée fréquente. Elle s'installe dans les 6 mois après l'initiation du traitement dans 66 % des cas.

Des cas de granulomatose pulmonaire sarcoïde-like ont été colligés sous anti-Tumor Necrosis factor alpha, sous BCG-thérapie intravésicale pour cancer de la vessie ou sous traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine ) après restauration immunitaire .

#### **1.4. Granulomatose secondaire à un déficit immunitaire commun variable**

Le tableau de la granulomatose est là aussi très semblable à celui de la sarcoïdose avec une fréquence particulière de l'atteinte splénique. Le diagnostic est suspecté aisément en présence d'infections bactériennes répétées et d'une hypogammaglobulinémie et confirmé par l'effondrement du dosage des immunoglobulines sériques.

#### **2. Diagnostic différentiel de la forme cutanée : [8, 54].**

De nombreux micro-organismes, de substances organiques et inorganiques sont capables d'induire la formation de granulomes. Ainsi la formation de granulomes peut s'observer au cours de certaines maladies infectieuses (tuberculose, maladie de Hansen, leishmaniose, syphilis, mycobactérioses atypiques, mycoses profondes..), au cours de néoplasies (lymphomes, tumeurs solides), d'affections auto-immunes (granulomatose de Wegener, CBP, syndrome de Churg Strauss, Lupus érythémateux disséminé..) ou dans certains contextes d'immunodépression congénitaux ou acquis.

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

### 3. Diagnostic différentiel des uvéites sarcoïdiques:[118,119,152].

Les principaux diagnostics différentiels des uvéites sarcoïdiques sont répertoriés dans le Tableau 13.

**Tableau XIII : Diagnostics différentiels des uvéites sarcoïdiques .**

|   |  |
|---|--|
| Uvéites antérieures                     | Tuberculose<br>Syphilis<br>Hétérochromie irienne de Fuchs<br>Virus du groupe herpès<br>Arthrite idiopathique juvénile<br>Maladie de Behcet   |
| Uvéites intermédiaires                  | Pars planite idiopathique (enfant ou adulte jeune)<br>Sclérose en plaques<br>Maladie de Lyme<br>Lymphome intraoculaire primitif  |
| Uvéites postérieures et / ou panuvéites | Toxoplasmose<br>Toxocarose<br>Histoplasmosse<br>Tuberculose (PU)<br>Syphilis (PU)<br>Rétinochoroïdopathie de Birdshot<br>Choroïdite serpiginieuse<br>Vogt-Koyanagi-Harada (PU)<br>Lymphome intraoculaire<br>Ophtalmie sympathique (PU)<br>Maladie de Behcet (vascularite) (PU)<br>Maladie de Whipple (PU)<br>Syndrome de Blau (PU) |

## **4. Diagnostic différentiel des formes ostéo-articulaires :**

### **4.1. Dactilytes sarcoidosiques :**

Au cours des dactilytes, le diagnostic différentiel peut se poser avec la goutte tophacée , la dysplasie fibreuse, le chondrome, la maladie d'Ollier, la tuberculose et les phacomatoses. Dans les cas litigieux, la scintigraphie et l'IRM peuvent être d'un grand apport, permettant de retrouver le caractère multifocal des lésions et d'orienter vers leur nature granulomateuse [153,154]. L'évolution de la dactylite sarcoïdique est habituellement favorable et est rarement chronique et exceptionnellement mutilante.

### **4.2. Autres localisations osseuses:**

\*Une atteinte focale sarcoidosique d'un os long (généralement ostéolytique) peut mimer une lésion tumorale ou plus rarement une lésion infectieuse [155].

\*Dans les atteintes rachidiennes, le doute se pose avec une atteinte infectieuse (tuberculose) ou tumorale (métastase, plasmocytome, Lymphome non hodgkinien.)[156].

\*Au cours des localisations crâniennes de la sarcoïdose, les diagnostics différentiels à évoquer sont : un hémangiome, une histiocytose, des métastases ou une tumeur primitive (lymphome, plasmocytome, ostéosarcome) [11].

### **4.3. Les polyarthrites chroniques :**

Elles sont volontiers peut enraidissantes, non érosives et non déformantes mais peuvent rappeler la polyarthrite rhumatoïde d'autant plus que le facteur rhumatoïde peut être positif [12].

#### **4.4. Sacroiliites sarcoïdosiques:**

Elles posent un problème diagnostique avec les sacroiliites infectieuses, (notamment tuberculeuses dans les zones d'endémies tuberculeuse ou celle-ci doit être formellement éliminée), et les sacroiliites inflammatoires des spondylarthropathies inflammatoires[11].

#### **5. Diagnostics différentiels des neurosarcoïdoses: [18].**

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

#### **6. Diagnostic différentiels des sarcoïdoses hépatiques :**

Le diagnostic différentiel de la sarcoïdose hépatique nécessite d'éliminer une granulomatose d'autre étiologie. Les étiologies d'hépatite granulomateuse sont dominées en occident par la Cirrhose biliaire primitive et à travers le monde par les causes infectieuses particulièrement la tuberculose [28].

## **VIII. Traitement :**

L'hétérogénéité de la présentation clinique et du mode évolutif de la sarcoïdose, ainsi que la difficulté à établir a priori le pronostic chez un patient donné, sont autant d'obstacles à une prise en charge thérapeutiques standardisée [55].

Selon les cas, la sarcoïdose peut guérir sans traitement dans 50% des cas environ, ou bien nécessiter un traitement qui peut être efficace en 12 mois, voire indéfiniment. Le traitement de référence demeure la prednisone. D'autres traitements dont les immunosuppresseurs, les Anti-Tumor-Necrosis-Factor alpha peuvent être prescrits en fonction des situations.

Le traitement est purement suspensif et un rebond à l'arrêt du traitement est possible avec toutes les molécules utilisées .Le pourcentage de réponse thérapeutique, le délai d'obtention de cette réponse et la dose nécessaire sont variables en fonction des localisations, de l'ancienneté de la maladie et des molécules utilisées. La guérison est affirmée en l'absence de récurrence de la maladie trois ans après l'arrêt de tout traitement [56].

En pratique, le traitement de la sarcoïdose a pour but d'inhiber la réaction granulomateuse afin d'empêcher ou de réduire l'altération fonctionnelle des organes atteints et de prévenir le développement de la fibrose.

### **1. Les moyens thérapeutiques :**

#### **1.1. L'abstention thérapeutique :**

Elle est fréquente de mise, et justifiée par l'absence de critères de gravité ou d'évolutivité. L'abstention de tout traitement s'impose en cas de sarcoïdose médiastino pulmonaire stade 1 (en particulier dans le syndrome de Löfgren) sans retentissement fonctionnel respiratoire et sans localisation extra-respiratoire préoccupante [5].

Les arthralgies des chevilles du syndrome de Löfgren peuvent être calmées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de la colchicine.

L'indication thérapeutique en cas d'atteinte pulmonaire radiologique asymptomatique mais persistante plus de 6 mois est encore controversée [156].

Un traitement peut être essayé chez certains patients ayant un stade IV s'il persiste des signes d'activité résiduelle [33].

## **1.2. La corticothérapie systémique :**

Le traitement des atteintes viscérales symptomatiques de la sarcoïdose repose aujourd'hui comme hier sur la corticothérapie systémique .La corticothérapie orale demeure le traitement de référence de la sarcoïdose et diminue de façon non spécifique la réaction granulomateuse en inhibant un large panel de cytokines (IL-1, IL-2, IL-12 et le TNF -alpha) [57].

Pour des raisons éthiques (ne permettant pas l'administration d'un placebo dans les formes les plus sévères pour lesquelles l'utilisation des corticoïdes est la plus justifiée), Il existe peu d'études contrôlées en double insu permettant d'en démontrer l'efficacité, néanmoins certaines études contrôlées montrent le bénéfice sous traitement a court terme, celui-ci étant moins évident sur le long terme[33,52,158].

La prednisonne permet le plus souvent l'obtention d'une réponse thérapeutique en 4 à 12 semaines. La dose choisie dépendra de l'enjeu : pour une atteinte sévère, des doses élevées de 1 mg/kg par jour seront préconisées pour certaines atteintes ophtalmologiques, cardiaques, neurologiques, rénales ou laryngées[159,160]. Des doses plus réduites allant de 0.3 à 0.5mg/kg sont souvent suffisantes lorsque le risque iatrogène devient important [56].

La décroissance se fait par paliers de 6 semaines à 3 mois selon la tolérance et la réponse et doit être particulièrement attentive aux alentours de 10mg /jour [161]. Il existe habituellement une dose seuil qui permet de contrôler la maladie.

Lorsque cette dose seuil est supérieure à 10 mg (ou lorsqu'il existe des signes de mauvaises tolérances), un traitement d'épargne cortisonique se justifie pour éviter les nombreux effets indésirables dont peuvent être responsables les corticoïdes [36]. En règle générale, la corticothérapie systémique doit être maintenue au minimum 12 mois [162].

La survenue possible de récurrences à l'arrêt du traitement justifie une surveillance à trois, six, douze, vingt-quatre et trente -six mois [56].

Les mesures hygiéno-diététiques sous corticothérapie doivent être respectées. La prévention de l'ostéoporose cortisonique repose sur l'utilisation de biphosphonates préférables à la supplémentation vitamino-calcique [163] qui fait encourir le risque de survenue d'une hypercalcémie, d'une hypercalciurie ou d'une lithiase urinaire lors de la décroissance de la corticothérapie. Le recours à l'utilisation de méthyl prednisolone en bolus intra-veineux peut se justifier dans quelques situations particulièrement sévères ou urgentes mettant en jeu le pronostic vital ou sensoriel (telle qu'une névrite optique, une atteinte laryngée mal tolérée) ou en cas d'impasse thérapeutique [164].

Tous nos malades se sont vus administrer de la corticothérapie par voie systémique, présentant dans la plus part des cas une localisation extra respiratoire préoccupante (notamment ophtalmologique). Devant la sévérité des tableaux cliniques 31 patients ont bénéficié de doses élevées de prednisone (1mg/kg/J) , la dose de 0.5mg/kg/j a été suffisante chez une seule patiente présentant une sarcoïdose cutanée associée à une adénopathie superficielle .

Le recours à des bolus de corticoïdes a été justifié dans 40% des cas dont 23% présentaient une névrite optique, 23 % une vascularite rétinienne, 23 % autres une atteinte pulmonaire stade III ou IV, 15% une atteinte hépato-splénique , 8 % une uvéite antérieure granulomateuse et 8% une hépatomégalie isolée.

### **1.3. La corticothérapie locale :**

\*Aucun bénéfice de la corticothérapie inhalée n'a été démontré sur les symptômes, l'évolution radiologique ou le profil respiratoire [55]. La corticothérapie inhalée a occasionnellement un effet sur la toux et s'avère efficace chez les patients ne nécessitant pas un traitement symptomatique.

- les collyres de corticoïdes sont le traitement de référence des uvéites antérieures [56].
- les dermocorticoïdes s'avèrent utiles en cas d'atteinte dermatologique associée.
- les tétracyclines pourraient selon certains auteurs s'avérer utiles pour la sarcoïdose cutanée [165].

29 de nos patients se sont vus administrer de la corticothérapie locale. Tous les malades atteints d'uvéite ont reçu des collyres de corticoïdes (soit 87.5%). Les dermocorticoïdes ont été utilisés chez 01 patiente. La corticothérapie inhalée n'a pas été prescrite.

### **1.4. Les antipaludéens de synthèse :**

Ils sont surtout utilisés en cas d'atteinte cutanée extensive, non accessible à un traitement local. La chloroquine est plus efficace que l'hydroxychloroquine, cependant étant responsable plus souvent d'une toxicité rétinienne , l'hydroxychloroquine lui est habituellement préférée à dose de 400 mg /j avec surveillance ophtalmologique tous les six à 12 mois [56].

L'effet du traitement apparaît entre 4 à 12 semaines de traitement. Les antipaludéens de synthèse (APS) peuvent être utiles dans les cas d'hypercalcémie [33], et peuvent également être discutés en 1<sup>ere</sup> intention avant la corticothérapie générale dans les atteintes pulmonaires avec un retentissement fonctionnel non majeur chez les patients ayant des contre-indications ou des facteurs de risques voir même une réticence vis à vis des corticoïdes. Il peuvent être également proposés en traitement d'épargne cortisonique [36]. Aucun de nos patient ne présentait une indication à la prescription des APS et ceux-ci n'ont pas été utilisés comme traitement d'épargne.

### **1.5. Les immunosuppresseurs et immunomodulateurs :**

Le méthotrexate et l'azathioprine sont les 2 principaux traitements de deuxième ligne, et le choix dépendra de la sévérité de l'altération des épreuves fonctionnelles respiratoires , de l'existence d'une atteinte hépatique , de désir de paternité / maternité , de la présence d'un déficit en thiopurine méthyltransférase , ou d'une insuffisance rénale sous-jacente .Bien que le méthotrexate ait été longtemps préféré , ces deux molécules ont probablement la même efficacité au cours de la sarcoïdose [57].

Le délai d'action de ces deux molécules étant retardé (entre 2 et 6 mois), ceci implique l'association initiale d'une corticothérapie en cas de forme aiguë.

**\*Le méthotrexate** est utilisé à faible dose hebdomadaire (10 à 15mg per os par voie sous cutanée ou par voie intra-musculaire). Ce médicament a une puissante activité anti-inflammatoire et pro-apoptotique qui pourrait limiter la formation des granulomes [58].

Le méthotrexate a fait preuve de son efficacité lors d'une étude contrôlée [166] , comme traitement d'épargne cortisonique et est souvent proposé comme alternative en cas d'inefficacité , de mauvaise tolérance , ou de contre-indication des corticoïdes , mais surtout comme traitement d'épargne lorsqu'un traitement par prednisone est nécessaire au long cours à une dose supérieure à 10mg /jour [56]. En effet, dans notre étude le méthotrexate a été proposé à un seul patient comme alternative à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs qui s'étaient avérés inefficaces malgré l'atteinte hépatique qu'il présentait, avec une excellente efficacité.

Les contre-indications du méthotrexate (grossesse évolutive ou désir de conception , allaitement , situations d'immunodéficience , infections évolutives , insuffisance rénale , hépatopathies , consommation régulière et / ou importante de boissons alcoolisées , anomalies préexistantes de la crase sanguine , ulcère de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée ) doivent être respectées et une surveillance biologique régulière doit être mise en route [59].

Le méthotrexate n'est pas recommandé en cas de fibrose pulmonaire avancée [59].

### **\*L'azathioprine**

En cas de désir de grossesse ou de retentissement fonctionnel sévère, l'azathioprine est à privilégier [36].

L'azathioprine est administrée à la dose de 2mg/kg /j, son efficacité est superposable à celle du méthotrexate. Il faut en respecter les contre-indications (déficit en thiopurine-méthyl-transférase, hépatopathie , allaitement ) et une surveillance biologique régulière s'impose [56].

\***Le léflunomide** pourrait être intéressant notamment pour les atteintes cutanées ou rhino sinusiennes [167].

\***Le cyclophosphamide** peut s'avérer nécessaire dans certaines formes graves comme les localisations neurologiques ou cardiaques réfractaires aux corticoïdes et autres immunosuppresseurs en sachant que ses effets secondaires sont particulièrement graves (infections opportunistes, risque carcinologique , stérilité) [159] . Le cyclophosphamide s'est avéré nécessaire dans 07 cas (22 % ) dont 03 ( soit 43% ) cas de neurosarcoïdose réfractaires aux corticoïdes .

\***Le mycophénolate mofétil** a pu donner quelques succès et peut s'avérer intéressant comme relais thérapeutique après obtention d'une rémission avec les traitements classiques mais les données publiées paraissent insuffisantes pour préconiser son usage en première ligne [56].

\* **Le thalidomide** a prouvé son efficacité en cas de sarcoïdose cutanée chronique résistance (notamment en cas de lupus pernio). Le thalidomide pourrait également être efficace sur l'atteinte nasosinusienne [168] . Le risque majeur est l'effet tératogène tristement célèbre ainsi que celui d'autres complications sévères (neuropathie périphérique, maladie thrombo-embolique veineuse profonde..) ce qui impose une sélection draconienne des patients à traiter et une surveillance rigoureuse [56].

#### **1.6. Les anti tumor -necrosis factor- alpha (Anti TNF $\alpha$ ) :**

Différents arguments directs et indirects, suggèrent le rôle important du TNF alpha dans la physiopathologie du granulome sarcoïdosique . De ce fait, différents agents anti-TNF alpha ont été essayés dans le traitement de la sarcoïdose.

Les trois agents anti TNF alpha actuellement disponibles (Infliximab, Adalimumab et Etanercept) ont été testés dans la sarcoïdose. L'infliximab ayant été utilisé plus souvent que les deux autres, chez des patients ayant des manifestations cliniques chroniques, invalidantes et résistantes aux corticoïdes et à certains traitements traditionnels. Les données disponibles pour la plupart correspondent pour la plupart à des cas cliniques ou à des séries de patients traités en ouvert [60].

Ces biothérapies constituent un traitement de 3eme ligne. Elles sont indiquées surtout dans les formes chroniques extra respiratoires (oeil, système nerveux central, ou cutanées sévères). Leur indication peut néanmoins se discuter dans certaines formes pulmonaires chroniques [36]. Elles ont été utilisées chez 02 de nos patients en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne chez une patiente et de 3ème ligne chez une autre.

#### **1.6.1. Infliximab et sarcoïdose :**

Contrairement à l'Etanercept, récepteur soluble du TNF alpha , qui n'est pas efficace dans la sarcoïdose[169], l'Infliximab, anticorps monoclonal chimérique anti TNF alpha , a prouvé son efficacité dans une étude randomisée contre placebo dans les formes pulmonaires sévères menée par Baughman et al.[170] . Cette étude retrouvait une amélioration statistiquement significative, mais de pertinence clinique faible, de 2.5% de la capacité vitale fonctionnelle à 6 mois. Les autres paramètres étudiés à a savoir la distance parcourue au test de marche de 6 minutes, le score de dyspnée et le questionnaire Saint george n'étaient pas modifiés. L'analyse post -hoc montrait de meilleurs résultats dans les formes systémiques plus sévères associées à des corticoïdes et aux immunosuppresseurs à fortes doses, ainsi que dans les atteintes extra pulmonaires [61].

Administré chez les patients ayant une atteinte pulmonaire hyper métabolique au TEP, l'infliximab permettrait d'obtenir un gain plus important (de 6.6 % de la CVF) à 26 semaines selon une autre étude prospective ouverte récente [170].

L'infliximab est principalement utilisé en cas d'atteinte chronique, réfractaire et multiviscérale (cutanée incluant le lupus pernio, système nerveux central, pulmonaire chronique sévère ou oculaire). La dose est de 5mg/kg par semaine à S0, S2, S6 puis toutes les 4 semaines et il faut l'associer avec une dose faible de corticoïdes et / ou d'immunosuppresseurs pour prévenir le développement d'anticorps anti-infliximab. Ses effets indésirables sont potentiellement graves (néoplasies, infections graves, granulomatoses induites) et ne peut être utilisé chez l'insuffisant cardiaque [57]. L'infliximab, utilisé aux posologies usuelles, a permis une réponse spectaculaire chez une patiente ayant une atteinte oculaire sévère à type de vascularite rétinienne corticorésistante et réfractaire aux traitements conventionnels.

L'HAS recommande pour chaque patient, avant toute instauration d'anti TNF alpha, d'évaluer le risque de tuberculose latente ou patente (surtout dans notre contexte), par la réalisation d'une radiographie de thorax et l'utilisation de tests de détection de l'interféron (en remplacement à l'intradermoréaction à la tuberculine) [61].

### **1.6.2. Etanercept et autres agents anti TNF alpha :**

Concernant l' Etanercept , l'ensemble des données est en faveur de la non efficacité au cours de la sarcoïdose [60].

L'Adalimumab est également efficace mais le golimumab n'a jamais jusqu'à ce jour prouvé son efficacité en cas de sarcoïdose [171]. L'adalimumab a été en effet efficace en traitement de 3eme ligne chez une patiente présentant une infiltration pulmonaire sévère.

### **1.7. Autres approches thérapeutiques :**

\*La **pentoxifylline** est un composé de méthylxanthine avec des propriétés immunomodulatrices et antifibrotiques suspectées. Une étude récente réalisée par B.D. Diallo et al sur une patiente ayant une sarcoïdose corticodépendante montre l'intérêt potentiel de la pentoxifylline au cours de la sarcoïdose comme traitement d'épargne[62]. De même que l'absence d'augmentation des risques infectieux semble intéressante par rapport aux autres épargneurs de corticoïdes cependant les intolérances digestives sont les principaux freins à son utilisation.

\*D'autres approches autres que les immunosuppresseurs peuvent être envisagées dont certaines sont encore au stade expérimental :

Reposant sur la thèse d'un pathogène mycobactérien, des combinaisons d'antibiotiques (lévofloxacine , ethambutol, azithromycine et rifampicine : essai CLEAR) on été testés dans les formes cutanées mais aussi pulmonaires chroniques de sarcoïdose. Les résultats doivent être confirmés pour permettre une recommandation.

\*Le peptide vasoactif intestinal et les cellules souches mésenchymateuses sont également à l'essai pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices [172].

## **1.8. Le Traitement d'organe :**

### **• De l'atteinte respiratoire :**

Oxygénothérapie de longue durée ; traitement médical, chirurgical ou radiologique interventionnel d'une infection aspergillaire ou de ses complications hémorragiques, Traitement de l'hypertension pulmonaire ou traitement des surinfections.

### **• De l'atteinte cardiaque :[17].**

Les traitements de l'atteinte cardiaque comporte d'une part l'immunosuppression et d'autre part la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme.

La dose et la durée de la corticothérapie ne sont pas consensuelles, une posologie de 1 mg/kg/jour est généralement prescrite pour une durée minimum de 24 mois. Le méthotrexate peut être utilisé a visée d'épargne cortisonique, d'autres immunosuppresseurs, en particulier l'azathioprine et le cyclophosphamide ont également été utilisé avec réussite . Dans les atteintes cardiaques réfractaires, l'infliximab a pu être utilisé avec succès rappelons cependant que l'altération de la fraction d'éjection représente une contre-indication à la prescription d'anti TNF alpha.

L'implantation d'un défibrillateur automatique doit se faire indépendamment du traitement immunomodulateur, les indications sont posées en similitude avec les autres cardiopathies bien que le bénéfice n 'en soit pas formellement démontré .

• **De l'atteinte ophtalmologique : [9].**

-Le traitement des uvéites sarcoïdiques repose principalement sur la corticothérapie locale ou générale[173,174]. Les uvéites antérieures répondent classiquement aux collyres, tandis que les uvéites postérieures peuvent bénéficier d'injections locales de corticoïdes (de triamcinolone). Plus récemment des implants vitréens permettant une libération prolongée de corticoïdes ont été proposés pour le traitement des uvéites non infectieuses du segment postérieur[9].

Les échecs des traitement locaux ou les uvéites intermédiaires ou postérieures bilatérales sont une indication à la corticothérapie générale, les autres indications sont : une vascularite occlusive compliquée éventuellement d'une néovascularisation[9] .

L'existence d'une corticodépendance , d'effets secondaires ou d'une exceptionnelle corticorésistance sont une indication à l'utilisation d'immunosuppresseurs [9], le méthotrexate demeure l'immunosuppresseur le plus utilisé [175]. Le recours aux anti TNF alpha est une situation rare[176,177].

Les traitements associés comportent: les collyres cycloplégiques, la photocoagulation panrétinienne et les injections locales d'anti angiogénégiques en cas de glaucome néovasculaire , la chirurgie oculaire( cataracte, glaucome chronique , membrane épirétinienne..) [9].

-La corticothérapie systémique est utile pour le traitement des neuropathies inflammatoires[9]. Dans notre étude, les uvéites sarcoïdiques (quelles soit antérieures, intermédiaires ou postérieures) ont bénéficié d'un traitement à la fois local et systémique .

L'existence dans certaines situations d'une corticodépendance ou résistance a conduit à l'utilisation d'immunosuppresseurs, c'est le cyclophosphamide qui a été privilégié. Les 03 cas de névrites optiques ont été traités par corticoïdes. Une évolution favorable a été notée dans 01 cas contre 02 où l'escalade thérapeutique s'est faite vers l'utilisation d'immunosuppresseurs.

• **De l'atteinte neurologique :**

Les corticostéroïdes sont la pierre angulaire du traitement des neurosarcoïdoses. La dose est usuellement plus élevée (1 mg/kg) en cas de déficit moteur ou sphinctérien et plus réduite en cas d'atteinte sensitive pure ou modérée [178].

Les immunosuppresseurs peuvent avoir deux indications :

- limiter la dose cumulée totale de stéroïdes et permettre une dégression sans rechute, en cas de réponse complète à la corticothérapie
- Renforcer l'action des corticoïdes en cas de réponse incomplète à la corticothérapie [18].

Les anti TNF alpha, en particulier l'infliximab ont une efficacité pour le traitement des neurosarcoïdoses [179].

La radiothérapie peut être utilisée mais a peu d'indication actuellement compte tenu de l'efficacité des anti TNF alpha [18].

Les indications de la neurochirurgie sont : l'hypertension intracrânienne, l'obtention d'une histologie lors d'un doute diagnostique persistant.

Dans tous les cas, le traitement doit être prolongé (au minimum 2 ans) [18].

Enfin, il existe en cas de neurosarcoïdose un risque thromboembolique accru [180].

Par concordance aux données de la littérature, les corticoïdes à des doses d'1mg/kg ont été la pierre angulaire du traitement de nos 04 cas de neurosarcoïdose, la réponse a été complète seulement dans 01 cas et incomplète dans les 03 autres d'où l'introduction des immunosuppresseurs. Les biothérapies n'ont pas été utilisées dans les cas de neurosarcoïdoses dans notre série.

• **De l'atteinte cutanée : [8,63].**

Le traitement de 1ere intention des formes cutanées isolées ou associées à des atteintes viscérales modérées peu évolutives est les antipaludéens de synthèse . La seule patiente de notre série présentant cette indication n' a pas été traitée par APS mais plutôt par corticoïdes.

A l'opposé, les atteintes cutanées associées à des formes viscérales sévères ou engageant le pronostic fonctionnel nécessitent de recourir à une corticothérapie générale.

L'attitude thérapeutique dans les formes cutanées sévères résistantes aux paludéens de synthèse n'est pas codifiée en particulier la place du méthotrexate et du thalidomide.

Un traitement local peut être envisagé pour certaines formes cutanées très localisées ou dans certaines formes infiltrantes (corticoïdes sous occlusion ou intra lésionnels, laser(lupus pernio).

• **De l'atteinte ostéoarticulaire :**

- Les manifestations rhumatologiques répondent habituellement bien aux anti-inflammatoire non stéroïdiens[181].

Le recours aux corticoïdes n'est envisagé que dans les formes sévères et très algiques, les formes chroniques et les formes systémiques. Leur efficacité

est inconstante dans les polyarthrites chroniques et leur intérêt a pu être démontré dans le traitement des dactylites sarcoïdiques[182] . Dans notre série, la sarcoïdose articulaire s'intégrait dans une forme systémique et multiviscérale, chez ces malades ce sont les anti-inflammatoires stéroïdiens qui ont été envisagés.

-Une seule étude ouverte et courte a évalué l'efficacité du méthotrexate dans le traitement des formes ostéo-articulaires .Celle ci incluait cinq sujets dont un cas de myosite, deux cas de polyarthrite chronique et deux cas de polydactylite avec lésions osseuses. L'amélioration clinique était importante et rapide dans tous les cas[183]. Aucun patient à sarcoïdose articulaire n'a été traité par méthotrexate dans notre série .

-L'intérêt du léflunomide dans le traitement des manifestations rhumatologiques de la sarcoïdose reste discuté. Les premiers résultats sont encourageants, mais des études randomisées sont nécessaires.

-La place des anti-TNF dans le traitement aussi bien des manifestations rhumatologiques que systémiques de la sarcoïdose est difficile à définir en l'absence d'étude randomisée à large échelle permettant d'apprécier leur intérêt réel de façon objective [12]. 02 atteintes articulaires dans un cadre systémique ont été traitées par anti TNF alpha avec évolution spectaculaire après échec des autres thérapeutiques.

• **De l'atteinte hépatique :[27].**

Un traitement immédiat par corticothérapie générale s'impose en cas d'atteinte hépatique grave[56]. L'atteinte granulomateuse histologique silencieuse n'est pas une indication d'un traitement [184]. En cas de perturbation

du bilan hépatique, sans manifestations cliniques ou biologiques d'une autre localisation, le traitement reste controversé [27]. Les patients de notre série présentaient à la fois des manifestations hépatiques cliniques et biologiques, ce qui a motivé l'administration d'une corticothérapie générale qui s'est avérée efficace dans 02 cas sur 06.

L'efficacité de la corticothérapie sur le cours évolutif de cette localisation n'a pas clairement été établie [185]. Celle-ci est classiquement minimale en cas de cholestase chronique intra hépatique et nulle en cas d'HTP. La corticothérapie peut même aggraver la fibrose hépatique [184]. Dans notre série, la corticothérapie a en effet été inefficace à chaque fois que l'atteinte hépatique s'associait à une atteinte neurologique ou pulmonaire grave.

Les immunosuppresseurs peuvent être utilisés seuls ou associés à la corticothérapie. Malgré son efficacité comme traitement d'épargne cortisonique [27], l'utilisation du méthotrexate constitue un véritable dilemme devant sa toxicité hépatique [185]. Il a été utilisé chez 01 de nos patients devant l'impasse thérapeutique (inefficacité des corticoïdes et des autres immunosuppresseurs) et s'est avéré efficace sans altération notable de la fonction hépatique.

Les anti TNF alpha ont également été proposés avec un succès de traitement par l'infliximab dans certains cas isolés de sarcoïdose hépatique [187].

L'acide ursodésoxycholique peut être utilisé en cas de cholestase, notamment dans les cas rares où il existe un prurit [188].

- **De l'atteinte rénale:**

-La prise en charge thérapeutique des troubles calciques repose sur des mesures préventives et des mesures spécifiques en cas d'hypercalcémie avérée [31].

La prévention de l'hypercalcémie repose sur une exposition solaire restreinte, des apports en vitamine D et en calcium modérés et le maintien d'un état volumique satisfaisant par des apports hydrosodés conséquents[31].

Il est admis de ne débiter un traitement corticoïde systémique qu'en cas d'hypercalcémie symptomatique ou lorsqu'elle persiste après les mesures préventives[189]. L'hypercalciurie isolée ne constitue pas une indication à un traitement par corticoïdes, celui-ci se discute si l'anomalie persiste[31].

Un traitement diurétique thiazidique permet de diminuer la calciurie mais comporte un risque d'induction d'une hypercalcémie[31]. Parmi les autres traitements la chloroquine également démontré son efficacité dans cette indication[190].

La NGTI secondaire à une sarcoïdose constitue une indication formelle à un traitement systémique car elle menace le pronostic fonctionnel rénal[56]. La corticothérapie doit être considérée comme la pierre angulaire du traitement ,et doit être instaurée précocement devant la corticosensibilité des lésions aiguës en comparaison avec le caractère plus fixé des lésions chroniques.

Les données de l'étude réalisée par Mehavas et al.[191] soulignent le bénéfice potentiel des bolus de méthylprednisolone sur la vitesse de la réponse thérapeutique et l'amélioration du DFG.

Chez le patients présentant des rechutes fréquentes, une intolérance aux corticoïdes ou dans un but d'épargne , l'azathioprine , le mycophénolate mofétil et le méthotrexate peuvent être utilisés[191].L'infliximab n'a pour l'instant fait l'objet que d'un nombre insuffisant de succès dans le cadre de la NGTI [192].

### **1.9. La transplantation d'organe : [56].**

La transplantation d'un organe peut se discuter malgré le caractère systémique devant la défaillance terminale d'un organe après un traitement médical bien conduit s'il n'existe pas de contre-indications. Le cas le plus fréquent est celui de la transplantation pulmonaire. Une récurrence de la sarcoïdose peut se développer sur le poumon transplanté lors de la surveillance radiologique ou sur une biopsie transbronchiques de contrôle. D'autres organes ont pu être transplantés comme le cœur ou le rein avec également la possibilité de récurrence sur le greffon [193].

### **2. Les indications thérapeutiques:[36,56].**

L'impact sur la qualité de vie des patients peut, même en dehors d'une atteinte viscérale grave, être considérable, en raison de la fréquence d'une fatigue invalidante, d'un état dépressif, d'une perte des fonctions cognitives, d'une réduction notable des capacités à l'exercice et d'une faiblesse musculaire avec des conséquences parfois majeures sur la vie professionnelle, familiale et sociale. La prise en charge doit donc intégrer ces différents aspects.

Plusieurs études contrôlées ont permis de valider certaines indications thérapeutiques dans la sarcoïdose[194,195]. Sachant l'extrême diversité des situations, certaines indications peuvent être schématisées :

- **Traitement immédiat par une corticothérapie générale :**

Il s'agit de la localisation cardiaque, neurologique centrale ou périphérique, hypothalamique, rénale, uvéite postérieure bilatérale ou vascularite rétinienne occlusive, névrite optique, localisation laryngée ou pulmonaire sévère (infiltration active du poumon avec dyspnée ou trouble respiratoire notable),

localisation bronchique sténosante , atteinte hépatique grave, compression ganglionnaire, forme diffuse et progressive mal supportée, hypercalcémie sévère[131]. La dose et le recours éventuel à la méthylprednisolone à forte dose par voie veineuse se discutent en fonction des enjeux[164]. Le traitement immédiat par corticothérapie général a été instauré chez tous nos patients.

- **Traitement différé par une corticothérapie générale : [56]**

Apparition secondaire au cours de la surveillance d'une atteinte décrite ci dessus qui peut correspondre à la progression d'une atteinte viscérale connue mais jusque-là bien supportée ou d'une nouvelle atteinte : progression d'une atteinte pulmonaire sur la radiographie ou l'exploration fonctionnelle respiratoire, atteinte ophtalmologique non contrôlée par un traitement local.

- **Antipaludéens de synthèse**

Indiqués d'emblée devant une atteinte cutanée extensive. Il faut savoir attendre deux à huit mois pour juger de l'efficacité. Les antipaludéens de synthèse peuvent également être proposés en cas d'atteinte pulmonaire persistante ou lentement évolutive ou comme traitement d'épargne cortisonique pour d'autres localisations en dehors des atteintes sévères. Les antipaludéens de synthèse sont particulièrement appréciables en cas de diabète [196].

- **Traitement immunosuppresseur :**

Indication exceptionnelle d'emblée, il est le plus souvent prescrit en cas de non réponse ou de mauvaise tolérance aux corticoïdes ou bien comme traitement d'épargne cortisonique lorsque la dose seuil quotidienne de prednisone dépasse 10 mg/j.

Le traitement ne sera considéré comme efficace que s'il permet de diminuer significativement la dose seuil de corticoïdes. Sont préférés le méthotrexate à faible dose ou l'azathioprine. Le cyclophosphamide est indiqué en cas d'atteinte cardiaque ou neurologique centrale sévère et réfractaire à une corticothérapie à forte dose et à un autre immunosuppresseur [56].

- **Le Thalidomide**

Son indication est exceptionnelle, essentiellement en cas de lupus pernio[197] .

- **L'Infliximab**

Est utilisé en cas de sarcoïdose sévère et réfractaire à tous les autres traitements sous réserve du respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi[56].

## **IX. Modalités évolutives et complications de la sarcoïdose:**

### **1. Les phénotypes évolutifs :**

L'évolution de la sarcoïdose est extrêmement variable en durée et en sévérité .Le phénotype de la maladie est hétérogène et son profil évolutif difficile à déterminer [36].

On distingue trois formes évolutives : une forme aiguë résolutive avec ou sans traitement avec résolution spontanée et complète des signes cliniques et radiologiques, une forme chronique contrôlée par un traitement corticoïde ou immunosuppresseur faible prolongé et adapté, ainsi qu'une forme chronique dite "difficile" avec un contrôle non satisfaisant et / des effets secondaires sévères du traitement [36].

Prasse et al. [198] distinguent selon la nécessité de recourir ou pas au traitement :

- Une forme aiguë ou il n 'ya pas de nécessité de recours à un traitement
- Une forme subaigüe, ou la durée du traitement est inférieure à 1 an
- Et une forme chronique de sarcoïdose ou la durée du traitement se prolonge au delà d'un an

Autre classification, celle de la Task Force de la WASOG [199] qui a permis de distinguer 9 groupes évolutifs d'après une étude réalisée sur une cohorte de 500 patients ayant été suivis jusqu'a 5 ans après le diagnostic de la maladie. Les résultats de cette étude sont les suivant :

La moitié des patients pris en charge gardent un traitement après 5 ans d'évolution ; Ils s'agit des formes dites chroniques

Le maintien d'un traitement immunosuppresseur à faible dose s'avérait nécessaire pour maintenir la maladie quiescente chez des patients asymptomatiques dans 11.4% des cas et chez des patients symptomatiques dans 23% des cas . Des éléments de progression ou des difficultés thérapeutiques ont imposés une escalade thérapeutique dans 9 % des cas. Concernant les malades ne requérant pas de traitement dans les 6 mois suivant le diagnostic de sarcoïdose, 10 % ont un risque de traitement prolongé.

Concernant nos malades, l'évolution a été globalement favorable sous corticothérapie ou sous faible doses d'immunosuppresseurs. Il s'agit donc principalement de formes spontanément résolutive sous traitement. 02 de nos patientes, ayant présenté à l'admission une cécité totale, n'ont pas pu récupérer la perte de leurs fonctions visuelles à cause d'un délai de consultation tardif et par conséquent d'une mise en route retardée du traitement.

## **2. Pronostic :**

Le pronostic de la maladie est lié à la fibrose pulmonaire qui peut être responsable d'une diminution de l'espérance de vie, les autres causes de décès étant l'atteinte cardiaque, particulièrement fréquente au Japon, et l'atteinte du système nerveux central. Diverses complications morbides peuvent émailler l'évolution :

### **2.1. Atteinte pulmonaire :**

La complication la plus fréquente est la fibrose pulmonaire, elle concerne 5.4 % des patients au moment du diagnostic et jusqu'à 20% en cours d'évolution .Elle donne un retentissement plus ou moins sévère avec un syndrome restrictif et / ou obstructif et une baisse de la TLCO plus ou moins importante selon la présentation à la tomodensitométrie [33]. 12.5 % de nos patients présentaient d'emblée une fibrose pulmonaire.

Plus de la moitié des patients ayant une fibrose pulmonaire gardent une activité résiduelle granulomateuse qui peut bénéficier d'un renforcement thérapeutique, elle est mieux appréciée par la TEP TDM\_[36].

Le syndrome obstructif se définit par un rapport VEMS /CV inférieur à 70%, il est souvent lié à une distorsion bronchique importante et n'est pas réversible avec le traitement dans ce cas. D'autres mécanismes sont possibles mais plus rare : une atteinte granulomateuse bronchique diffuse, des sténoses localisées multifocales et des compressions extrinsèques par adénopathies. Le syndrome obstructif a été retrouvé chez 04 cas ( soit dans 12.5% des cas)

L'hypertension pulmonaire concerne près de 6% des patients , Plus fréquente au cours des stades IV , elle peut être observée dans une faible proportion au cours des stade I , II voire 0 [64].

La survenue d'une hémoptysie est rare . Elle est due dans la moitié des cas à une greffe aspergillaire dans une cavitation au sein de lésions fibreuses apicales.

## **2.2. Atteintes extra pulmonaires :**

Certaines peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel d'un organe voire le pronostic vital, si elles sont méconnues ou non traitées par exemple:

-les localisations neurologiques sont graves : deux tiers des patients gardent des séquelles, certaines localisations sont porteuses de morbidité accrue ; les atteintes médullaires et du système nerveux périphériques, de même que les traitements sont souvent prolongés et exposent à des complications iatrogènes notamment les infections opportunistes. La présence d'une atteinte méningée isolée est de bon pronostic [18].

-Toutes les grandes séries s'accordent pour insister sur le risque de mort subite et d'insuffisance cardiaque résistant au traitement des sarcoïdoses cardiaques. La seule présence de données cliniques et/ou électriques est le témoin d'une infiltration majeure. Les cardiomyopathies sarcoïdiques restent graves, puisque même traitées, elles diminuent l'espérance de vie de façon plus importante que ne le font les cardiopathies idiopathiques [65].

-Une baisse de l'acuité visuelle sévère est décrite chez 6 à 24% des patients atteints de sarcoïdose oculaire. Elle a été rapportée chez 19% de nos patients. La baisse de l'acuité visuelle est en priorité due à l'œdème maculaire ou à l'existence d'un glaucome. Le pronostic visuel est d'autant plus péjoratif qu'il existe un glaucome, lorsqu'il s'agit d'une uvéite intermédiaire ou postérieure, et que le délai de prise en charge de l'uvéite par le spécialiste dépasse 1 an [9]. 9.4% de nos patients ont présenté une uvéite intermédiaire et 12.5% une uvéite postérieure. 02 de nos patientes, qui présentaient une cécité inaugurale, n'ont pas récupéré en terme de pronostic visuel. Ce dernier était bon chez le reste de nos malades (93.7%) chez qui la récupération était totale.

Certaines localisations sont source de morbidité importante (ex: atteinte hépatique, atteinte cutanée disgracieuse) :

-Le lupus péniot est considéré comme un marqueur de mauvais pronostic témoignant souvent d'une atteinte plus profonde avec outre l'atteinte des muqueuses nasales, des localisations aux voies respiratoires supérieures [8].

### **2.3. Facteurs pronostiques : [66].**

Les principaux facteurs pronostiques de la sarcoïdose sont résumés dans le tableau 13

**Tableau XIV: Critères pronostiques de la sarcoïdose [66].**

| Défavorables   | Favorables   |
|--|--|
| <u>Majeurs</u><br>début après 40 ans<br>chronicité<br>Stades 3/4 radiographiques<br>syndrome obstructif<br>localisations extra-respiratoires graves* | érythème noueux<br>forme aiguë<br>stade 1 asymptomatique |
| <u>Mineurs</u><br>origine Afro-caribéenne<br>dissémination<br>progression rapide   |  |

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

### **3. La mortalité :**

Les taux de mortalités varient entre 0 et 7.2% en fonction des populations sources. Les études de survie montrent une surmortalité, surtout dans la tranche d'âge supérieure à 55 ans . Une augmentation annuelle de la mortalité liée à la maladie est observée aux états unis et au Royaume uni avec des chiffres respectivement de 3 % par an entre 1988 et 2007 et 9% par an entre 1968 et 2008 [67].

La mortalité liée à la sarcoïdose est 8 fois plus importante chez les Afro Caribéens (dont 66% de femmes) que chez les Caucasiens dans une étude réalisée à l'échelle nationale aux états unis [36].

#### **4. modalités de surveillance : [33, 36].**

La surveillance périodique jusqu'à la guérison s'avère indispensable quelle que soit la présentation clinique ou radiologique, y compris en cas de syndrome de Lofgren où 5 à 20% des patients vont avoir une évolution chronique.

Les EFR et plus précisément la spirométrie, constituent les éléments les plus pertinents pour le suivi des patients ayant une atteinte pulmonaire. L'infiltration radiologique, constitue également un paramètre de suivi fiable. Le rythme de ces examens est variable, en général tous les 3 à 6 mois, Ils comprennent : un examen clinique complet, et au moins tous les six mois une radiographie de thorax, un ECG et une biologie standard avec au moins une numération formule sanguine, une créatinémie et une calcémie. Une échographie cardiaque sera demandée lorsqu'une HTP est suspectée.



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

Notre étude, réalisée sur une catégorie de patients pris en charge dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V a permis de conclure à certaines caractéristiques :

- L'âge des malades atteints est de plus en plus avancé.
- La femme reste la plus touchée avec un sexe ratio de 7/1.
- Les comorbidités s'associant à la sarcoïdose extra médiastino-pulmonaire sont par ordre de fréquence: cardiovasculaires, endocriniennes et dermatologiques.
- La découverte systémique de la sarcoïdose dans notre contexte marocain est rare, les manifestations cliniques générales, ophtalmologiques, rhumatologiques, et même pulmonaires sont les principales circonstances de découverte d'une sarcoïdose extra médiastino-pulmonaires.
- L'atteinte extra médiastino-pulmonaire est associée de manière quasi constante à une atteinte pulmonaire patente ou latente.
- Les formes cliniques de sarcoïdose extra médiastino-pulmonaires les plus fréquemment retrouvées sont par ordre de décroissant : les formes oculaires, articulaires, cutanées, neurologiques, hépatiques, des glandes salivaires, et spléno-ganglionnaires .
- Les formes cardiaques, ORL, rénales, urogénitales, osseuses, musculaires, gastro-intestinales et autres formes ne sont pas retrouvées.

- Le diagnostic de cette affection repose sur un faisceau d'arguments cliniques (caractère systémique de l'affection), radiologiques (imagerie standard et tomодensitométrique), biologiques (données hématologiques, électrophorétiques, du lavage broncho-alvéolaire, du bilan phosphocalcique, dosage ECA), immunologiques (IDR négative) et histologiques (surtout biopsies bronchiques, ganglionnaires et des glandes salivaires accessoires).
- Le diagnostic différentiel reste principalement celui de la tuberculose, mais certains éléments permettent de relever le diagnostic : la négativité des réactions cutanées tuberculiques, la distribution des images à la radiologie, la négativité des examens bactériologiques sur le liquide de lavage, la mise en évidence du granulome épithéloïde et géantocellulaire SANS NECROSE CASEEUSE.
- La pierre angulaire du traitement des sarcoïdoses systémiques reste la corticothérapie.
- le cyclophosphamide s'est avéré efficace dans le traitement des neurosarcoïdoses, des formes digestives (hépatiques, spléniques) et des atteintes pulmonaires très importantes.
- Les biothérapies semblent être une alternative thérapeutique intéressante et prometteuse en cas d'échecs des autres thérapeutiques bien qu'onéreuses dans notre contexte marocain. L'Adalimumab et l'Infliximab se sont avérés efficaces dans le traitement des sarcoïdoses systémiques avec forme pulmonaire chronique et dans les cas d'atteintes oculaires sévères. Des études devraient être réalisées dans ce sens pour mieux codifier le traitement.
- Dans l'ensemble, le pronostic était bon et l'évolution favorable, néanmoins nous insistons sur la nécessité d'un registre national de la sarcoïdose pour suivre le profil évolutif de cette affection bénigne, mais encore redoutable.



## ANNEXE N° 1 : Fiche sarcoïdose

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

### **Antécédent personnel**

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

### **Antécédent familiaux**

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

### **Histoire de la maladie**

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

### **L'examen clinique**

#### **L'examen de la peau** :

Lésion élémentaire :

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

Autre:.....

Topographie :.....

Taille des lésions :.....

Couleur des lésions :.....

#### **L'examen de la muqueuse** :

Topographie:  buccal  conjonctival  génital nasal

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

**L'examen des phanères :**

Alopécie cicatricielle Onycholyse Pachyonychie

Autre : .....

**Forme clinique retenue :** .....

**Reste de l'examen clinique**

**L'examen pulmonaire**

douleur thoracique toux dyspnée râles matité

Autre : .....

**L'examen cardiaque**

angor syncope souffle signe Insuffisance cardiaque gauche signe Insuffisance cardiaque droite

Autre : .....

ECG : .....

**L'examen ophtalmologique**

diminution de l'acuité visuelle rougeur oculaire trouble vision

trouble de la motilité oculaire conjonctivite exophtalmie

Autre : .....

**L'examen articulaire**

Arthralgie mécanique

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

Arthralgie inflammatoire

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

**L'examen neurologique**

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

Autre : .....

**L'examen ganglionnaire**

.....

**Autre atteinte**

.....

**Examen complémentaire**

**Biologie**

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

VS:  élevé  normal Taux VS: .....

Calcémie: ..... normal bas élevé

Calciurie de 24 : ..... normal bas élevé

Protéinurie de 24h : .....

Dosage Enzyme de conversion : .....

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

**Histologie**

Lieu de biopsie :  peau  glandes salivaires

autres.....

- Granulome tuberculoïde derme  Granulome tuberculoïde hypoderme
- Autres lésions histologiques associées :.....
- Colorations ziehl :.....
- coloration giemsa :.....
- Coloration grocott :.....

**Bactériologie**

IDR:  positive  négative diamètre de la réaction :.....

- Bacille de koch crachat :.....
- Bacille de koch sur prélèvement biopsique :.....
- Etude mycologique du prélèvement biopsique :.....
- Recherche corps leishman :.....

**Radiologie**

Radiologie du thorax:  stade I  stade II  stade III  stade IV  stade V

Radiologie Mains :.....

Autre Radiologie du :.....

Tomodensitométrie thoracique :.....

Echocoeur :.....

Echo abdominale :.....

**Bilan de systématisation**

Exploration respiratoire fonctionnelle :.....

FO :.....

**Bilan pré thérapeutique**

.....  
.....

**Traitement**

**Corticothérapie locale**

Niveau1  Niveau2  Niveau3  Niveau4

Molécule :.....Dose :.....

**Corticothérapie générale**

Molécule :.....Dose: 0,5 mg/kg/jr  1 mg/kg/jr  1,5mg/kg/jr

**Anti paludéens de synthèse** : hydroxy chloroquine chloroquine

Dose :.....

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

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

**Durée du traitement :** .....

**Arrêt du traitement :**     oui     non

**Traitement d'entretien :**  oui     non    **molécule :** .....

**Recul :** .....

**Evolution et CAT**

|         |  |
|---------|--|
| 3 mois  |  |
| 6 mois  |  |
| 9 mois  |  |
| 12 mois |  |

**Complications du traitement**

| <u>Molécule</u>                   | <u>Complications</u> | <u>date d'apparition</u> |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|
| <b>Corticothérapie</b>            |                      |                          |
| <b>Anti paludéens de Synthèse</b> |                      |                          |
| <b>Cycline</b>                    |                      |                          |
| <b>Immunosuppresseurs</b>         |                      |                          |



## **Résumé :**

**Titre de la thèse :** La sarcoïdose extra médiastino-pulmonaire.

**Auteur :** Wyssal Chawad

**Mots clés :** sarcoïdose extra médiastino-pulmonaire, granulomes, corticothérapie, Immunosuppresseurs, biothérapies.

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

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service de Médecine A de l'hôpital Militaire Mohamed V de Rabat portant sur des patients suivis pour une ou plusieurs formes extra thoraciques de la sarcoïdose associées ou non à une atteinte pulmonaire, sur une période de 5 ans s'étendant de 2013 à 2018.

L'étude a inclu 32 patients, dont 87.5 % de femmes et 12.5% d'hommes, l'âge moyen était de 47.5 ans avec des extrêmes allant de 25 à 70 ans. Les formes oculaires ont été retrouvées dans 93.75% des cas, les formes articulaires dans 90.62% des cas , les atteintes cutanées dans 75% des cas , les atteintes neurologiques dans 25% des cas , les formes hépatiques et des glandes salivaires accessoires dans 18.7% des cas , les formes spléno-ganglionnaires dans 6% des cas. L'atteinte extra thoracique était quasi-constamment associée à une atteinte pulmonaire. Les examens biologiques et radiologiques étaient contributifs au diagnostic. L'examen histologique a été rentable dans une minorité de cas en objectivant un granulome non caséeux. La corticothérapie était le traitement incontournable. Le recours aux immunosuppresseurs a été nécessaire dans 25% des cas et aux anti-TNF alpha dans 6.25% des cas. L'évolution était favorable à long terme chez tous les patients.

Le diagnostic de sarcoïdose multi systémique reste difficile à poser du fait du polymorphisme clinique et radiologique .Il est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques.

## **Abstract :**

**Title:** extra pulmonary sarcoidosis

**Author:** Chawad Wyssal

**Key words:** extra pulmonary sarcoidosis, granulomas, corticotherapy, immunosuppressive drugs, biotherapy

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

This is a retrospective study conducted at the Mohamed V Military hospital department "Medecine interne A" on patients followed for one or more extra thoracic forms of sarcoidosis, with or without pulmonary involvement, over a period of 5 years. years extending from 2013 to 2018.

The study included 32 patients, including 87.5% women and 12.5% men, the mean age was 47.5 years with extremes ranging from 25 to 70 years. Eye forms were found in 93.75% of cases, joint forms in 90.62% of cases, skin involvement in 75% of cases, neurological involvement in 25% of cases, hepatic forms and accessory salivary glands in 18.7% cases, spleno-ganglionic forms in 6% of cases. Extra-thoracic involvement was almost constantly associated with pulmonary involvement. Biological and radiological examinations contributed to the diagnosis. The histological examination was profitable in a minority of cases by objectifying a granuloma without caseous necrosis. Corticotherapy was the unavoidable treatment. The use of immunosuppressive drugs was necessary in 25% of cases and anti-TNF alpha in 6.25% of cases. The evolution was favorable in the long term in all the patients.

The diagnosis of multi-systemic sarcoidosis remains difficult because of the clinical and radiological polymorphisms. It is based on clinical, biological, radiological and histological arguments. The main differential diagnosis remains tuberculosis, mainly in our Moroccan context.

## ملخص

العنوان: الغرناوية الغير الصدرية.

من طرف: شواد وصال.

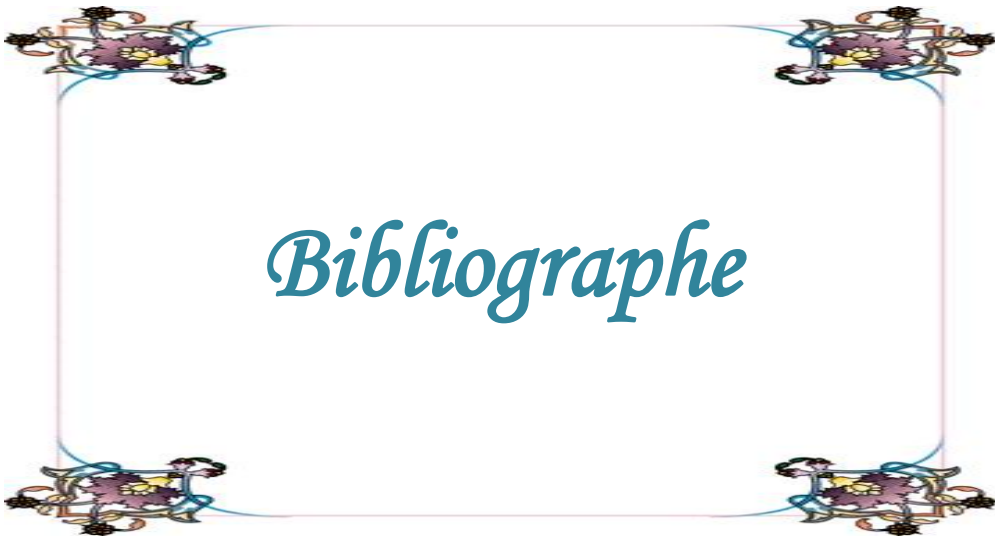
الكلمات الأساسية: الغرناوية, الورم الحبيبي, كورتيكوستيروويد , الأدوية المثبطة للمناعة , العلاج الحيوي

الغرناوية هو مرض حبيبي شائع يمكن أن يلمس جميع الأعضاء تقريباً. الاصابة الرئوية هي الأكثر شيوعاً والأكثر ذيوفاً ، لكن التوطنات الأخرى ليست استثنائية.

هذه دراسة استرجاعية أجريت في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط في مصلحة الطب الباطني " أ " على المرضى الذين يتبعون لواحد أو أكثر من أشكال الغرناوية خارجة عن الصدر ، مع أو بدون تمركز رئوي ، على مدى 5 سنوات. تمتد من عام 2013 إلى عام 2018.

شملت الدراسة 32 مريضاً ، من بينهم 87.5% من النساء و 12.5% من الرجال ، وبلغ متوسط العمر 47.5 عاماً ، في حين تراوح الحد الأقصى بين 25 إلى 70 عاماً. تم عد 93.75% من حالات الغرناوية البصرية، 75% من حالات الغرناوية الجلدية ، 25% من حالات الغرناوية العصبية ، 17.5% من حالات غرناوية الكبد والغدد اللعابية ، 6% من الحالات الغرناوية الغدد للمفاوية و الطحال. وارتبطت تقريباً باستمرار مع المشاركة الرئوية. الاختبارات البيولوجية والإشعاعية ساهمت في التشخيص. كان الفحص النسيجي سلبياً في أغلب الحالات من خلال تبيين ورم حبيبي دون نخر قشري. كان العلاج بكورتيكوستيرويد العلاج الأكثر استخداماً و تطلب استخدام الأدوية المثبطة للمناعة ضرورياً في 25% من الحالات وألياف الـ TNF في 6.25% من الحالات. كان التطور مواتياً على المدى الطويل عند جميع المرضى.

لا يزال تشخيص الساركويد متعدد الأنظمة صعباً بسبب تعدد الأشكال السريرية والإشعاعية، وهو يعتمد على مجموعة من الحجج السريرية والبيولوجية والإشعاعية والنسجية.



*Bibliographie*

[1]. **Sève P, Kodjikian L, Jamilloux Y.**

Manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose que doit savoir l'interniste ?

La revue de médecine interne 2017.

[2]. **Hübsch G , Barre P , Solans TH, Merol JCl, Jaussaud R , Labrousse M et al.** Localisations naso sinusiennes de la sarcoïdose .

Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale , Volume 122, Issue 6, December 2005, Pages 281-286.

[3]. **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.

[4]. **Chapelon Abric C.** Epidémiologie de la sarcoïdose et facteurs de risques génétiques et environnementaux. La Revue de médecine interne. Volume 25, Issue 7, July 2004, Pages 494-500.

[5]. **Haxaire J.** La sarcoïdose une pathologie inflammatoire granulomateuse , avancées thérapeutiques et place de l'immunothérapie . [Thèse de Doctorat en médecine]. Nancy : Université henri poincare -Nancy 1 faculté de pharmacie ;2006.

[6]. **Zuber JP, Spertini F, Leimgruber A, Bart PA.** Sarcoïdose : nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une vieille maladie.

La Revue médicale suisse. Volume 1 30310 ; 2005.

[7]. **Nunes H, Uzunhan Y, Freynet O, Naccache JM, Bouvry D, Brillet PY et al.** Sarcoïdose médiastinopulmonaire. Presse Med. 2010; 39: 93–106  
2009 Elsevier Masson SAS.

- [8]. **Descamps V, Bouscarat F , Marinho E.** Manifestations cutanées de la sarcoïdose. *Dermatologie Cosmétologie* 2 (2005) 177–188.
- [9]. **Sève P, Kodjikian L , Jamilloux Y.** Manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose que doit savoir l'interniste ? . *La revue de médecine interne* 2017.
- [10]. **Streho M, Grenet T , Abad S.** Sarcoïdose.  
[en ligne]. <https://clemedicine.com/28-sarcoïdose/>.
- [11]. **Aptel S , Lecocq Teixeira S, Olivier P , Regent D , Gondim Teixeira P, Blum A.** Mieux connaître les manifestations radiologiques des atteintes ostéoarticulaires et musculaires de la sarcoïdose. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle.* (2017) 98, 131-145.
- [12]. **Alaoui FZ , Talaoui M, Benamour S.** Manifestations ostéo-articulaires de la sarcoïdose. *Presse Med* 2005; 34: 19-24.
- [13]. **Seve P, Zenone T , Durieu I , Pillon D , Vital Durand D.** La sarcoïdose musculaire : A propos d'un cas. *Revue Med Interne* 1997; 18:984-988 .
- [14]. **Balageas A , Sanguinet F, Lequen L, Delbrel X.** Sarcoïdose musculaire : à propos d'un cas avec atteinte des muscles et des fascias et revue de la littérature. *La Revue de médecine interne* 34 (2013) 706–712.
- [15]. **Goyard C d'après la communication de Benattia A.** Caractéristiques cliniques, cardiologiques et pronostiques des patients atteints de sarcoïdose cardiaque. Etude de cas témoins . *Revue des maladies respiratoires Actualités* (2015)7,158-160.
- [16]. **Chapelon Abric C.** Sarcoïdose cardiaque. *La revue de médecine interne* 28( 2007) S33-S35.
- [17]. **Cohen Aubart F , Nunes H, Mathian A, Haroche J, Hié M, Thi Huong Boutin D et al.** Sarcoïdose cardiaque : avancées diagnostiques et thérapeutiques. *La revue de médecine interne, Volume 38, Issue 1, January 2017, Pages 28-35.*

- [18]. **Cohen Aubart F, et al.** Les atteintes neurologiques au cours de la sarcoïdose : diagnostic et traitement. *Revue Med Interne* (2016) . Volume 38, Issue 6, June 2017, Pages 393-401.
- [19]. **Karouache A, Mounach J, Aziz N, Bouraza A, Satte A, Ouhabi H, Rafiq R, Boutaleb N, Mossadaq R.** Neurosarcoïdose. Étude de neuf cas. *Revue Neurologique (Paris)* 2005 ; 161 : 11, 1091-1101.
- [20]. **Touati N, et al.** Les manifestations neurologiques de la sarcoïdose : étude de 18 cas. *Revue neurologique* (2015).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.07.008>.
- [21]. **Chapelon Abric C.** Localisations extra thoraciques graves de la sarcoïdose. *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 80–85.
- [22]. **Lechtman S , Herman P, Burlacu R , Jarrin I , Champion K, Mouly S et al.** Analyse descriptive de 18 patients avec atteinte ORL de la sarcoïdose et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. Volume 38, Supplement 2, December 2017, Page A40.
- [23]. **Benjelloun H, El Hachimi K, Zaghba N, Bakhatar A ,Yassine N , Bahlaoui A.** Atteinte ORL au cours de la sarcoïdose thoracique. *Revue des Maladies Respiratoires* .Volume 31, Supplement 1, January 2014, Page A90.
- [24]. **Brauna JJ , Riehm S, Imperiale A , Schultz Carpentier AS ,Gentine A , De Blay F.** Sarcoïdose des voies aérodigestives supérieures. *Revue des Maladies Respiratoires* (2011) 28, 164—173.

- [25]. **Amri R, Ammar Y, BenAhmed I , Sahli H , Mekky M, Tounsi H,et al.**  
Sarcoïdose systémique révélée par une localisation thyroïdienne : à propos d'un cas. Annales d'Endocrinologie Volume 76, Issue 4, September 2015, Page 428.
- [26]. **Hübsch G, Barre P, Solans Th, Merol JCL, Jaussaud R, Labrousse M, et al.** Les localisations naso-sinusiennes de la sarcoïdose. Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale Volume 122, Issue 6, December 2005, Pages 281-286.
- [27]. **Elloumi H, Marzouk S, Tahri N, Bahloul Z, Azouz MM.** Sarcoïdose et atteinte hépatique : étude de 25 cas. La Revue de Médecine Interne Volume 33, Issue 11, November 2012, Pages 607-614.
- [28]. **Ketari and al.** L'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose : à propos de sept cas. La Revue de Médecine Interne Volume 31, Issue 1, January 2010, Pages 12-16.
- [29]. **Maàmouri N, Guellouz S , Ben Hariz F, Ketari S, Belkahla N, Ouerghi H et al.** Sarcoïdose gastro-intestinale. La Revue de médecine interne 31 (2010) 262–267.
- [30]. **Gaudemer A , Sauvet G, Hij A, Stanciu R, Farge-Bancel D, Algayres JP.** Sarcoïdose splénique diagnostiquée par biopsie écho-guidée : à propos d'un cas. La Revue de médecine interne xxx (2017) xxx–xxx.
- [31]. **Stehlé T , Boffa JJ, Langa P, Desvaux D, Sahali D , Audard V.**  
Atteintes rénales de la sarcoïdose. La Revue de médecine interne xxx (2012) xxx–xxx.

- [32]. **Marie I, François A, Janvresse A, Levesque H.** Sarcoïdose testiculaire.  
La Presse Médicale Volume 40, Issue 5, May 2011, Pages 545-547.
- [33]. **Valeyre D, Nunes H, Duperron F, Soler P, Kambouchner M , Brauner M.**Sarcoïdose. EMC-Pneumologie 2 (2005) 147–164.
- [34]. **Le Besnerais M, François A , Leroyc F, Janvresse A, Levesque H , Marie I.** Sarcoïdose rénale : à propos d'une série de cinq patients. La Revue de médecine interne 32 (2011) 3–8.
- [35]. **Baudin B.** L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. Pathologie Biologie 53 (2005) 183–188.
- [36]. **Uzunhan Y, et al.**Sarcoïdose pulmonaire : aspects cliniques et modalités thérapeutiques. La Revue Medecine Interne (2016).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.010>
- [37]. **Ghorbel B, Belfeki N, Ghouf F et al.** L'atteinte médiastino-pulmonaire au cours de la sarcoïdose systémique . A propos de 90 cas . La revue de médecine interne, volume 32, 2 december 2011, pages S322-S323.
- [38]. **Michon Pasturel U , Hachullal E, Bloget F, Labalettej P, Hatron PY, Devulderl B,et al.** Place de la biopsie de glandes salivaires accessoires dans le syndrome de Liifgren et les autres formes de sarcoïdose .  
Revue Medecine Interne 1996;17:45245.5 0.
- [39]. **Brillet PY, Nunes H , Soussana M , Brauner MW.** Imagerie de la sarcoïdose thoracique. Revue de Pneumologie clinique (2011) 67, 94—100.
- [40]. **Michel Letonturier M, Aumaître O , Kemeny JL, Clavelou P , Soubrier M, Dubost JJ, et al.** Imagerie des localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. Feuilletts de Radiologie 2007, 47, n° 3,147-158 2007.

**[41]. Hamdi W, Néji O, Ghannouchi MM, Kaffel D, Kchir MM.**

Les manifestations rhumatologiques de la sarcoïdose. La Tunisie Médicale - 2010 ; Vol 88 ( n°011 ) : 773 – 782.

**[42]. Paule P , Braem L , Heno P , Miltgen J , Verrot D , Fourcade L ,et al.**

Diagnostic de localisations cardiaques et suivi longitudinal de 24 sarcoïdoses. La revue de médecine interne 25 (2004) 357–362.

**[43]. Mahi M, Semlali S, En-Nouali H, Karouache A, Satte A, Amil T , et al.**

Imagerie de la neurosarcoïdose. Feuillet de Radiologie. Volume 47, Issue5, October 2007, Pages 357-362.

**[44]. Michel Letonturier M, Aumaître O , Kemeny JL, Clavelou P ,**

**Soubrier M, Dubost JJ, et al.** Imagerie des localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. Feuillet de Radiologie 2007, 47, n° 3,147-158 2007.

**[45]. Drier A, Bonneville F, Haroche J, Amoura Z, Dormont D, Chiras J.**

Imagerie des atteintes intracrâniennes au cours des maladies systémiques. Journal of Neuroradiology (2010) 37, 255—267.

**[46]. Barone-Rochette G, et al.** Apport de l'IRM et du scanner cardiaque en pratique clinique courante. Revue Médecine Interne (2014).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.06.001>

**[47]. Khiair A , Duet M, Ammari S, Brouland JP ,Liotéc F, Paycha F.**

Atteinte osseuse disséminée mimant des métastases osseuses au cours de la sarcoïdose systémique. Revue du rhumatisme 78 (2011) 93–100.

**[48]. HERRY JY, BEAUMONT D, CLOIREC J, et DE LABARTHE B.**

Intérêt de la Scintigraphie au Gallium-67 dans la Sarcoïdose.

International Journal of Nuclear Medicine and Biology. Volume 7, Issue 3, 1980, Pages 215-217.

**[49]. Fayad F, Duet M , Orcel P, Lioté F.** Sarcoïdose systémique : le signe de « l'homme léopard ». Revue du Rhumatisme 73 (2006) 109–113.

**[50]. Bonardel G, Carmoi T, Gontier E, Lecoules S, Cambon A, Foehrenbach H, Algayres JP.** Apport de la tomographie par émission de positons dans la prise en charge de la sarcoïdose. La Revue de médecine interne 32 (2011) 101–108.

**[51]. Louafi SD.** La sarcoïdose médiastino-pulmonaire à propos de 55 cas.

[thèse de doctorat N° 264]. Rabat : Université Mohamed V ,Faculté de Médecine et de pharmacie ; 1997.

**[52]. Valeyre D, Cottin V.** Sarcoïdose pulmonaire. Pneumologie fondée sur les preuves : actualisations SPLF Séminaire n°6.

**[53]. Cottin V.** Sarcoïdose pulmonaire : difficultés du diagnostic. La Revue de médecine interne 32 (2011) 93–100.

**[54]. VIGNON-PENNAMEN MD.** Sarcoïdose , Histopathologie cutanée. Annales dermatologie vénéréologie, 2004.

**[55]. Tazi A.**

Actualités sur la sarcoïdose. Revue de pneumologie clinique, 2005.

**[56]. Londner C, Zendah I, Freynet O , Carton Z, Dion, G ,Nunes H,et al.**

Traitement de la sarcoïdose. Revue de la médecine interne 32 ( 2011).

- [57]. **Badarani O , Nunes H.** Traitement anti-inflammatoires et autres traitements de la sarcoïdose. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* Volume 8, Issue 2, June 2016, Pages 156-158.
- [58]. **Gary A, Modeste AB, Richard C, Jubert C , Majour F, Nouvet G, et al.** Traitement de la sarcoïdose cutanée par le méthotrexate: à propos de 4 observations . *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 132, Issues 8–9, Part 1, September 2005, Pages 659-662.
- [59]. **Richard MA , Guillaume J C.** Méthotrexate. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 134, Issue 12, December 2007, Pages 923-926.
- [60]. **Toussirot E, Pertuiset E.** Agents anti TNF alpha et sarcoïdose.  
La *Revue de Médecine Interne* Volume 31, Issue 12, December 2010, Pages 828-837.
- [61]. **Jounieaux F, Chapelon C , Valeyre D , Israel Biet D , Cottin V, Tazi A, et al.** Infliximab et sarcoïdose chronique .L'expérience française à propos de 31 cas. *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 27, Issue 7, September 2010, Pages 685-692.
- [62]. **Diallo BD, Diot B , Flament T, Plantier L, Diot P, Sow OY, et al.**  
La pentoxifylline , un épargneur de corticoïdes dans le traitement de la sarcoïdose, à propos d'une observation . *Revue de Pneumologie Clinique* Volume 74, Issue 1, February 2018, Pages 48-51.
- [63]. **Module 8 : Immunopathologie, réaction inflammatoire.**  
Item n 124: sarcoïdose cutanée .*Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 132, Issue 10, Supplement 1, October 2005, Pages 115-117.

- [64]. **Montani D.** Hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose.  
Revue des Maladies Respiratoires Actualités Volume 8, Issue 4, September 2016, Pages 285-289.
- [65]. **Chapelon Abric C.** Localisations rares de la sarcoïdose. La revue de médecine interne (1995).
- [66]. **Collège des enseignants de pneumologie 2017**  
Item 207 SARCOIDOSE.  
[http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item\\_207\\_SARCOIDOSE-d.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_207_SARCOIDOSE-d.pdf)
- [67]. **Documents de pathologie humaine du service d'anatomie pathologique du CFB de Caen et du CHPC de Cherbourg.**  
[en ligne]. <http://anabible.webethan.org/>.
- [68]. **Om P. Sharma, MD.** Sarcoidosis: a historical perspective, Clinics in Dermatology 2007; 2: 232–21. 4.
- [69]. **Department of Clinical Social Medicine (University of Heidelberg) and the Department of Dermatology (University of Erlangen).**  
Dermatology information system  
[en ligne] <http://dermis.net>.
- [70]. **By courtesy of the Institute of Dermatology, London, UK.**  
[en ligne] . <https://basicmedicalkey.com/granulomatous-necrobiotic-and-perforating-dermatoses/>.
- [71]. **Joseph F Merola. Dermatologic Manifestations of Sarcoidosis**  
[en ligne ] <https://emedicine.medscape.com/article/1123970-overview#a4>.

- [72]. **Hadj Sadek B, Sqalli Z, Al Hamany Z, Benamar L, Bayahia R, Ouzeddoun N.** L'insuffisance rénale au cours de la sarcoïdose.  
Revue de Pneumologie clinique (2011) 67, 342—346.
- [73]. **Al Jahdali H, Rajiah P, Sunder Koteyar S , Allen C, Nawaz Khan A.**  
Atypical radiological manifestations of thoracic sarcoidosis: A review and pictorial essay. **Ann Thorac Med. 2013 Oct-Dec; 8(4): 186–196.**
- [74]. **M. Brauner, Brillet PY, Valeyre D.** Pneumopathies infiltrantes diffuses subaiguës et chroniques.  
[en ligne ] <https://clemedicine.com/9-pneumopathies-infiltratives-diffuses/>.
- [75]. **Baughman RP, Lower EE, du Bois RM.** Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361:1111–8.
- [76]. **Pasturenzi L, Martinetti M, Cuccia M, Cipriani A, Semenzato G, Luisetti M, et al.** HLA class I, II and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. *Chest* 1993;104:1170–5.
- [77]. **Nassif X, Valeyre D, Loiseau A, Battesti JP.** Sarcoïdose familiale. À propos de 22 familles. *Ann Med Interne* 1985;136:611–4.
- [78]. **Mahé C, Sandron D, Pechnick B.** Syndrome de Lofgren : données épidémiologiques à propos de 72 cases. In: Chrétien J, editor. *Sarcoidosis*. Paris: Pergamon Press; 1983. p. 623
- [79]. **Honeybourne D.** Ethnic differences in the clinical features of sarcoidosis in south-east London. *Br J Dis Chest* 1980;74:63–9.
- [80]. **Forsen KO, Milman N, Pietinalho A, Selroos O.** Sarcoidosis in the Nordic Countries 1950–1987. *Sarcoidosis* 1992;9:140–1.

- [81]. **Fazzi P, Solfanelli S, Di Pede F, Begliomini E, Diviggiano E, Giuntini C.** Sarcoidosis in Tuscany. A preliminary report. *Sarcoidosis* 1992;9:123–6
- [82]. **Panayreas S, Theodorakopoulos P, Bouras A, Constantopoulos S.** Seasonal occurrence of sarcoidosis in Greece. *Lancet* 1991;338:510–1.
- [83]. **Hosada Y, Hiraga Y, Odaka M, Yanagawa Y, Shigematsu I, Chiba Y.** A cooperative study of sarcoidosis in Asia and Africa: analytic epidemiology. *Ann NY Acad Sci* 1976;278:355–67.
- [84]. **Badrinas F, Morera J, Fite E, Plasencia A.** Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet* 1989;19:455–6.
- [85]. **Edmondstone WM.** Sarcoidosis in nurse: is there an association? *Thorax* 1988;43:342–3.
- [86]. **Startwell PE, Edwards LB.** Epidemiology of sarcoidosis in the US navy. *Am J Epidemiol* 1974;99:250–7
- [87]. Sarcoidosis among US Navy enlisted men, 1965–1993. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:539–43.
- [88]. **Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC.** Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:974–80.
- [89]. **Hills SE, Parkes SE, Baker SB.** Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man. Evidence of space time clustering. *Thorax* 1987;42: 427-30.
- [90]. **Ritcher E, Greinert U, Kirsten D, Rusch-Gerdes S, Schluter C, Duchrow M, et al.** Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:375–80.

- [91]. **Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovich J, Iannuzzi MC.** Epidemiology, demographics and genetics of sarcoidosis. *Sem Respir Infect* 1998;13:166–73.
- [92]. **Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC.** Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:974–80
- [93]. **Hance AJ.** The role of mycobacterial in the pathogenesis of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998;29:465–75.
- [94]. **Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, et al.** Absence of DNA from mycobacteria of the M tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1000–3
- [95]. **Valyere D, Soler P, Tazi A, Brauner M, Chapelon-Abric C, Sadoun D, Battesti JP.** Sarcoïdose. *Maladies et syndromes systémiques.* Flammarion: Médecine-Sciences; 2000. p. 1207–36
- [96]. **Rabin DL, Ricardson MSA, Stein SR, Yeager Jr.** Sarcoidosis severity and socioeconomic status. *Eur Respir J* 2001;18:499–506.
- [97]. **Hillerdal G, Nöu E, Osterman, Schmekel B.** Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15-year european study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:29–32.
- [98]. **Bresnitz EA, Strom BL.** Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983;5:124–56.
- [99]. **Rybicki BA, Major M, Popovich J, Malarik MJ, Iannuzzi MC.** Racial difference in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234–41.

- [100]. **Kataria YP, Shaw RA, Campbell PB.** Sarcoidosis: an overview II. Clin Notes Respir Dis 1982;20:1–16
- [101]. **James DG.** Epidemiology of sarcoidosis. Sarcoidosis 1992;9:79–87.
- [102]. **Mana J, Badrinas F, Morera J, Fité E, Manresa F. Fernandes-Nogués.** Sarcoidosis in Spain. Sarcoidosis 1992;9:118–22
- [103]. **Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, et al.** Clinical characteristics of patients in a case control of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:18859
- [104]. **Iway K, Sekiguti M, Hosoda Y, De Remeé RA, Tazelaar HD, Sharma Om P, et al.** Racial difference in cardiac sarcoidosis observed at autopsy. Sarcoidosis 1994;11:26–31
- [105]. **James DG.** The many sarcoidosis. Sarcoidosis 1990;7:1–8
- [106]. **Siltzbach LE, James DG, Nevielle E.** Course and prognosis of sarcoidosis around the world. Am J Med 1974;57:847–52.
- [107]. **Valeyre D.** sarcoïdose. In: Aubier M, Fournier M, Parente R, editors. Pneumologie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1996. p. 882– 93
- [108]. **Chapelon C, Uzzan B, Piette JCh, Coche E, Herson S, Ziza JM, et al.** La sarcoïdose en médecine interne : une étude coopérative de 554 cas. Ann Med Interne 1984;135:125–31.
- [109]. **Mayock RL, Bertrand P, Claire E, Morrison CE.** Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the litterature. Am J Med 1963;35:67–89.
- [110]. **Chapelon-Abric C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al.** Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. Medicine 1990;69:261–76

- [111]. **Freemer M, King TE.** The ACCESS study. Characterization of sarcoidosis in the United States. *Am J respir Crit Care Med* 2001;164: 2001–2.
- [112]. **Gideon NM, Mannino DM.** Sarcoidosis mortality in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med* 1996;100:423–7
- [113]. **Poole GW.** The diagnosis of sarcoidosis. *Br Med J* 1982;285:321–2
- [114]. **Startwell PE, Edwards LB.** Epidemiology of sarcoidosis in the US navy. *Am J Epidemiol* 1974;99:250–7.
- [115]. **Tierstein AS, Siltzbach LE, Berger N.** Patterns of sarcoidosis in three population groups in New York city. *Ann NY Acad Sci* 1976;278: 371–6.
- [116]. **Edmondstone WM, Wilson AG.** Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br J Dis Chest* 1985;79:27–36.
- [117]. **Mzabi.A, Ben Fredj.F , Mrad.B, Rezgui.A, Karmani.M, Laouani Kechrid.C.** Syndrome de Mikulicz : à propos de trois cas. *La Revue de Médecine Interne* Volume 32, Supplement 1, June 2011, Page S112
- [118]. **Bonfioli AA, Orefice F.** Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol* 2005;20:177–82
- [119]. **Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Sève P.** Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:8409.
- [120]. **Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S, Febvay C, Perard L, Broussolle C, et al.** Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br J Ophthalmol* 2017;101:856–61
- [121]. **Febvay C, Kodjikian L, Maucort-Boulch D, Perard L, Iwaz J, Jamilloux Y, et al.** Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1372–6.

- [122]. **Michèk-Letonturier M, Aumaitre O, Kemeny JL, Clavelou P, Soubrier M, Dubost JJ.** Imagerie des localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. *Feuillets de Radiologie* 2007 ; 47 : 147-11.
- [123]. **Torralba KD, Quismorio FP Jr.** Sarcoidosis arthritis: a review of clinical features, pathology and therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:95-103.
- [124]. **Kremer P, Gallinet E, Benmansour A, Despaux J, Toussirot E, Wendling D.** Sarcoidosis and spondylarthropathy. Three case-reports. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63: 405—11.
- [125]. **Thelier N, Allanore Y.** Localisations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. In: *Appareil locomoteur*. Paris: EMC (Elsevier Masson SAS, Paris); 2009 [14-027-C-10].
- [126]. **Le Roux K, Streichenberger N, Vial C, Petiot P, Feasson L, Bouhour F, et al.** Granulomatous myositis: a clinical study of thirteen cases. *Muscle Nerve* 2007;35:171–7.
- [127]. **Burns TM, Dyck PJ, Aksamit AJ, Dyck PJ.** The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases. *J Neurol Sci* 2006;244: 77–87.
- [128]. **Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, Wallaert B, Destee A, et al.** Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology* 2001;57:927–9.
- [129]. **Joseph FG, Scolding NJ.** Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:297–304.
- [130]. **OKSANEN V.** (1986). Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol Scand*, 73: 283-290.
- [131]. **CHAPELON-ABRIC C, ZIZA JM, PIETTE JC et al.** (1990). Neurosarcoidosis: signs course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine*, 69: 261-276.

- [132]. **ZAJICEK JP, SCOLDING NJ, FOSTER O, ROVARIS M, EVANSON J, MOSELEY IF et al.** (1999). Central nervous system sarcoidosis: diagnosis and management. *QJM*, 92: 103-117.
- [133]. **DUBAS F, NICOLAS G.** (2001). Neurosarcoïdose. *Encycl Méd Chir* (Paris-France), Neurologie 17-168-A-10, 8 p
- [134]. **Cohen Aubart F, Galanaud D, Grabli D, Haroche J, Amoura Z, Chapelon-Abric C, et al.** Spinal cord sarcoidosis: clinical and laboratory profile and outcome of 31 patients in a case-control study. *Medicine* 2010;89:133–40.
- [135]. **Bridel C, Courvoisier DS, Vuilleumier N, Lalive PH.** Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neuroimmunol* 2015;285:1–3.
- [136]. **Hashiguchi S, Momoo T, Murohashi Y, Endo M, Shimamura M, Kawasaki T, et al.** Interleukin 10 level in the cerebrospinal fluid as a possible biomarker for lymphomatosis cerebri. *Intern Med* 2015;54:1547–52.
- [137]. **Hakim K, Kissani N, Fadel H, Farai MA, Slassil I.** Myelite subaigue révélatrice d'une sarcoïdose. *Esp Med* 2001;8:263–4.
- [138]. **Carles P.** Localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 122-1.
- [139]. **KRESPI YP, KURILOFF DB, ANER M.** Sarcoidosis of the sinonasal tract: A new staging system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:221-7.
- [140]. **Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al.** Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98–106

- [141]. **Heldmann M, Behm W, Reddy MP, Bozeman C, Welman G, Abreo F, et al.** Pseudotumoral renal sarcoid: MRI, PET, and MDCT appearance with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:697–9
- [142]. **Aouizerate J, Matignon M, Kamar N, Thervet E, Randoux C, Moulin B, et al.** Renal transplantation in patients with sarcoidosis: a French multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2101–8.
- [143]. **Gambrelle.J, Jacob.M, Le Breton.F Guyomard.JL,Dumas.C, Fleury.J, et al.** Biopsie conjonctivale : une aide précieuse pour le diagnostic de sarcoïdose. *Journal Français d'Ophtalmologie*. Volume 29, Issue 5, May 2006, Pages 579-582.
- [144]. **Miller A, Thornton EJ, Teirstein AS, et al:** Physiologic classification and staging of intrathoracic sarcoidosis. In: Williams WJ, Davis BH (eds): Eighth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases. Cardiff, Wales: Alpha Omega, 1978;331-336
- [145]. **DeRemee RA.** The roentgenographic staging of sarcoidosis: Historic and contemporary perspectives. *Chest* 1983;83:1288-133.
- [146]. **Scadding JG.** Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961;2:1165–72.
- [147]. 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.
- [148]. **Lynch 3rd JP.** Computed tomography scanning in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;24:393–418.

- [149]. **Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, Khalil M, Field SK.** A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009;136:340–6.
- [150]. **Judson MA.** The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:415–27 [viii]
- [151]. **Rosen Y.** Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:36–52
- [152]. **Martin J, Kodjikian L, Duquesne A, Le Scanff J, Sève P.** Blau syndrome. *QJM* 2011;104:997–8.
- [153]. **Handa T, Nagai S, Ito I et al.** Multiple bone fractures found in a young sarcoidosis patient with long stable disease. *Intern Med* 2005;44:1269-75.
- [154]. **Karkowski L, Carassou P, Debourdeau P, Crevon L, Pavic M.** Une ostéolyse des doigts. *Rev Med Interne* 2008;29:63-4..
- [155]. **Beasley EW, 3rd, Peterman SB, Hertzler GL.** An unusual form of tibial sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:754—6.
- [156]. **Ginsberg LE, Williams DW, 3rd, Stanton C.** MRI of vertebral sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:158—9.
- [157]. **Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al.** British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996;51:238–47
- [158]. **Baughman RP, Costabel U, du Bois RM.** Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533–48.
- [159]. **Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al.** Neurosarcoidosis: signs, course, and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:261–76

- [160]. **Bower JS, Belen JE, Dantzker DR.** Manifestations and treatment of laryngeal sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:325–32.
- [161]. **Schutt AC, Bullington WM, Judson MA.** Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* 2010;104:717–23.
- [162]. **Baughman RP, Nunes H.** Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:95–103.
- [163]. **Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al.** Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382–5.
- [164]. **Meyniel C, Wiertelowski S.** Névrites optiques. *Rev Med Interne* 2010;31:481–5
- [165]. **Bachelez H, Senet P, Cadranel J, Kaoukhov A, Dubertret L.** The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:69–73.
- [166]. **Muller-Querheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U.** Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14:1117–22.
- [167]. **Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al.** Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:1145–50
- [168]. **Baughman RP, Judson MA, Teistein AS, Moller DR, Lower EE.** Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002;122:227–32.
- [169]. **Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al.** Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177–85.

- [170]. **Vorselaars ADM, Crommelin HA, Deneer VHM, Meek B, Claessen AME, Keijsers RGM, et al.** Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J* 2015;46:175–85.
- [171]. **Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP.** Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:91–107.
- [172]. **Baughman RP, Grutters JC.** New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med* 2015;3:813–22.
- [173]. **Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis.** *Clin Chest Med* 2015;36:669–83
- [174]. **Murray PI, Bodaghi B, Sharma OP.** Systemic treatment of sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:145–50
- [175]. **Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ.** Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111–8.
- [176]. **Feurer E, Bielefeld P, Saadoun D, Sève P.** Uvéites et biothérapies. *Rev Med Interne* 2015;36:107–16
- [177]. **Sève P, Kodjikian L, Adélaïde L, Jamilloux Y.** Uveitis in adults: what do rheumatologists need to know? *Joint Bone Spine* 2015;82:308–14.
- [178]. **Nozaki K, Judson MA.** Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15: 492–504
- [179]. **Lorentzen AO, Sveberg L, Midtvedt O, Kerty E, Heuser K.** Overnight response to infliximab in neurosarcoidosis: a case report and review of infliximab treatment practice. *Clin Neuropharmacol* 2014;37:142–8
- [180]. **Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C.** Sarcoidosis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 2015;32:182–7.

- [181]. **Van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC.** The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S100-5.
- [182]. **Menkes C.J., Carter H.** Traitement de la dactylite sarcoïdique par perfusion intraveineuse brève de méthylprednisolone à forte dose. *Ann Med Interne* 1987;138:26-9
- [183]. **Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG.** Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:642-4.
- [184]. **Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD.** Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3184–92.
- [185]. **Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A.** Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol* 2006;5:251–6.
- [186]. **Baughman RP, Winget DB, Lower EE.** Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:60–6
- [187]. **Doty JD, Mazur JE, Judson MA.** Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064–71
- [188]. **Alenezi B, Lamoureux E, Alpert L, Szilagyi A.** Effect of ursodeoxycholic acid on granulomatous liver disease due to sarcoidosis. *Dig Dis Sci* 2005;50:196–200.
- [189]. **Rizzato G.** Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax* 1998;53:425–9.
- [190]. **Adams JS, Diz MM, Sharma OP.** Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989;111:437–8.

- [191]. **Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al.** Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98–106.
- [192]. **Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoy NR.** Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26:1346–9
- [193]. **Oni AA, Hershberger RE, Norman DJ, Dray J, Hovaguimian H, Cobanoglu AM, et al.** Recurrence of sarcoidosis in a cardiac allograft: control with augmented corticosteroids. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:367–9.
- [194]. **Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman RP, Cordier JF, du Bois R, et al.** ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–73.
- [195]. **Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman RP, Cordier JF, du Bois R, et al.** ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149–73.
- [196]. **Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, et al.** Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulindependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990;112:678–81.
- [197]. **Chambellan A, Turbie P, Nunes H, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D.** Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis: bronchoscopy, function and evolution. *Chest* 2005;127:472–81.
- [198]. **Prasse A, Katic C, Germann M, Buchwald A, Zissel G, Müller-Quernheim J.** Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:330–6

- [199]. **Baughman RP, Nagai S, Balter M, Costabel U, Drent M, du Bois R, et al.** Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:56–64
- [200]. **CHRETIEN J, STANISLAS-LEGUERN G, SALTIEL JC.** Sarcoidose. In : **KAHN MF, PELTIER AP, MEYER O, PIETTE JC** Eds. *Les maladies systémiques*. Paris, Paris, Flammarion Médecine Sciences éd, 1991, 857-889
- [201]. **Chaouat Y, Benichou C.** La maladie de Perthes-Jungling. *Gaz Med Fr* 1964;71:1125-30.
- [202]. Martenstein.M . Knochveranderungen bei lupus pernio.Zentralb haut Geschlechtskrankh ;1923 ;7 :308.
- [203]. **KVEIM, A.:** En ny og spesifikk kutan-reaksjon ved Boeck's Sarcoid. *Nord. med.*, 9: 169, 1941.
- [204]. Sones, M. and **ISRAEL** and al.(1951).Effect of cortisone in sarcoidosis.*N.Engl.J.Med.*,244,200-13.
- [205]. Turiaf, J. and Brun, J.(1955). La sarcoïdose endothoracique de **Besnier-Boeck-Schauman**,Expansion scientifique Française. **Paris.**
- [206]. **James, D.G.** The early diagnosis of sarcoidosis. *Post grad. Med.J.*34,240(1958).
- [207]. **SKEGGS LT Jr, KAHN JR, SHUMWAY NP.** The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med.* 1956 Mar 1;103(3):295-9.
- [208]. **Lieberman J.** Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med.* 1975 Sep;59(3):365-72.

## *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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية 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 .

## الغرناوية الغير الصدرية ( بصدد 32 حالة ومراجعة الأدبيات )

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيدة: وصال شواد

المزودة في: 28 غشت 1992 بليون (فرنسا)

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الغرناوية الغير الصدرية - الورم الحبيبي - كورتيكوستيرويد -  
الأدوية المثبطة للمناعة - العلاج الحيوي.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

السيد: يوسف سكاش

أستاذ في الطب الباطني

السيد: فؤاد العسري

أستاذ في طب العيون

السيد: لحسن أشملال

أستاذ في أمراض الرثية

السيدة: جودة بنعمور

أستاذة في أمراض الرئة