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

Sarcoïdose

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

MedWiki-DZ:

Sarcoïdose

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

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:36** - Imprimé le : **2024/09/16 13:36**



Table des matières

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

Sarcoïdose

1. Généralités - Définition

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

2. Intérêt de la question

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

3. Épidémiologie

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

4. Anatomo-pathologie

4.1. Alvéolite sarcoïdienne

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

4.2. Granulome tuberculoïde

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

4.3. Fibrose

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

5. Pathogénie et immunopathologie

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

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

6. Diagnostic

6.1. Circonstances de découvert

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

6.1.1. Manifestations médiastino-pulmonaires

6.1.1.1. Clinique

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

6.1.1.2. Imagerie

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

1. Radiographie:

Souvent les seuls manifestations

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

2. Tomodensitométrie:

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

6.1.1.3. Explorations Fonctionnelles Respiratoires

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

6.1.1.4. Endoscopie bronchique et LBA

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

6.1.1.5. Scintigraphie au gallium 67

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

6.1.2. Localisations extra-thoraciques

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

6.1.2.1. Adénopathies périphériques

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

6.1.2.2. Atteinte ophtalmologique

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

6.1.2.3. Signes cutanés

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

6.1.2.4. Localisations cardiaques

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

6.1.2.5. Manifestations neurologiques et musculaires

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

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

6.1.2.6. Atteinte rénale

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

6.1.2.7. Atteinte hépato-splénique

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

6.1.2.8. Parotidite

Bilatérale et indolore, révélatrice dans 5% des cas

6.1.2.9. Autres localisations

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

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

6.1.3. Associations syndromiques

6.1.3.1. Syndrome de Lofgren

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

6.1.3.2. Syndrome d'Heerfordt

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

6.2. Manifestations biologiques

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

6.3. Diagnostic positif

Repose sur 3 critères :

1. Présentation radio-clinique compatible :

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

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

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

6.4. Diagnostic différentiel

Principalement:

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

7. Évolution

- 50% de guérison spontanée
- Parfois, évolution très longue
- Mortelle dans 0,5 à 5% des cas, souvent par complication de fibrose, rarement par atteinte cardiaque ou neurologique centrale
- Complications possibles :
 - Fibrose:
 - La plus fréquente (5 à 10%)
 - Habituellement après plusieurs années d'évolution
 - Retentissement plus ou moins sévère

Syndrome obstructif:

- Dans 5% des cas
- Rarement sévère
- Lié à la distorsion bronchique de la fibrose (irréversible sous traitement)
- Autres mécanismes possibles (mais rares) : atteinte granulomateuse bronchique diffuse, sténoses bronchiques, compressions extrinsèques par les ADP

• HTAP:

- Rare, mais signifie pronostic péjoratif
- Due principalement à la fibrose pulmonaire, mais aussi à une atteinte vasculaire pulmonaire propre (indépendante de l'hypoxie)
- Exceptionnellement, elle est précoce et réversible sous traitement

Hémoptysie :

Rare

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

8. Pronostic

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

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

9. Traitement

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

9.1. Abstention thérapeutique

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

9.2. Indications du traitement

Traitement d'emblée en cas de :

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

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

9.3. Conduite de la corticothérapie

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

9.3.1. Phase d'attaque

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

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

9.3.2. Phase de décroissance

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

9.4. Traitements alternatif aux corticoïdes

Se discute en cas de :

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

9.4.1. Antipaludéens de synthèse

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

9.4.2. Methotrexate

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

9.4.3. Azathioprine

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

9.4.4. Autres immuno-suppresseurs

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

9.5. Stratégie thérapeutique

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

9.6. Traitements symptomatiques

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