

Sarcoïdose médiastino-pulmonaire: Diagnostic – Traitement

Dr L BELAID

4eme année

Faculté de médecine

Avril 2020

Objectifs pédagogiques

1. Connaître les manifestations respiratoires de la sarcoïdose
2. Connaître les principales manifestations extra respiratoires.
3. Savoir décrire les aspects typiques de la sarcoïdose en imagerie thoracique
4. Connaître les critères du diagnostic d'une sarcoïdose
5. Savoir éliminer les principaux diagnostics différentiels
6. Connaître les modalités évolutives et les complications principales
7. Connaître les principales indications de la corticothérapie systémique

HISTORIQUE

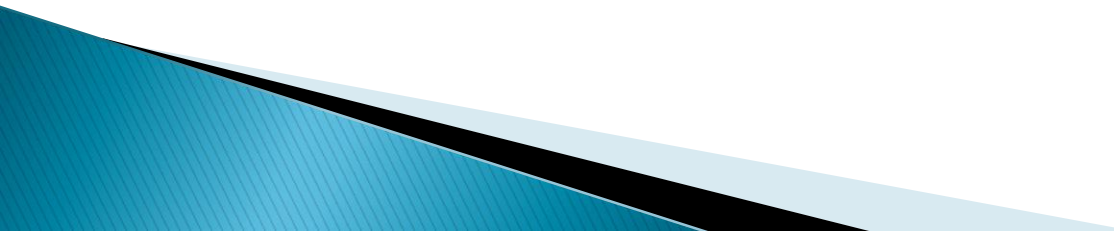
La sarcoïdose est une maladie bien connue, en particulier des dermatologues, depuis la fin du 19ème siècle.

La première description de la maladie fut réalisée par un chirurgien dermatologue anglais, **Jonathan Hutchinson** en **1869**.

La sarcoïdose, encore appelée maladie de **Besnier–Boeck–Schaumann** doit en réalité son nom à trois dermatologues:

Enfin, le suédois **Sven Halvar LOFGREN** décrivit en 1953 la forme aiguë,

Il donna bien sûr son nom syndrome de Löfgren , caractéristique de la maladie.



DEFINITIONS ET GENERALITES

1 Définition

Maladie systémique, de cause inconnue

Caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des granulomes immunitaires épithélioïdes et géo-
cellulaires (appelés aussi granulomes tuberculoïdes) sans
nécrose caséuse.

Le diagnostic nécessite d'avoir éliminé les causes connues
de granulomes.

2 Caractéristiques générales

Hétérogène sur le plan épidémiologique, dans sa présentation clinique
et dans son évolution. Le polymorphisme clinique, lié à des atteintes
polyviscérales, au premier rang desquelles se trouvent les **localisations
médiastino-pulmonaires**.

Qui est de loin la plus fréquente présente chez environ 90% des
patients. est isolée dans la moitié des cas.



EPIDEMIOLOGIE

Répartition géographique

- ❑ Affection ubiquitaire dans le monde
- ❑ Prévalence varie entre 5 et 20/100000 habitants en fonction notamment de l'ethnie, du sexe et des zones géographiques
- ❑ Trois fois plus fréquente (et plus sévère) chez les afro-caribéens
- ❑ La grande diversité épidémiologique de la sarcoïdose de par le monde rend compte du polymorphisme de cette maladie

Age – sexe

- ❑ Début dans 2/3 des cas entre 25 et 45 ans ; rarement avant 15 ans et après 60 ans
- ❑ Discrètement plus fréquente chez la femme
- ❑ Formes familiales dans 4% des cas

Ethiopathogénie

- **Étiologie:** méconnue, La sarcoïdose est caractérisée par une réaction immunitaire incontrôlée à des antigènes non encore identifiés, lentement biodégradables.
- (profession agricole, saison..) **Formation des granulomes sarcoïdes:**
Substance étrangère... phagocyte par mono
macrophage... maturation et transformation en Cs
épithéloïdes... .infiltration par lymphocytes
T...granulome.
- **Rôle de :** facteurs génétiques (familiaux), agents
environnementaux
- **Sarcoïdose et mycobactéries :** similitude avec la TBC

Étude anatomopathologique

Le granulome:

- Structure habituellement concentrique, constituée d'un amas central et compact d'histiocytes, de cellules épithéloïdes, de cellules géantes autour duquel s'agrège une couronne de lymphocytes T CD8+.
- Forme sphérique et nette délimitation.
- Absence quasi constante de nécrose.
- Apparition progressive d'une fibrose lamellaire autour des granulomes.
- Absence de corps étranger ou d'agent infectieux à son contact.

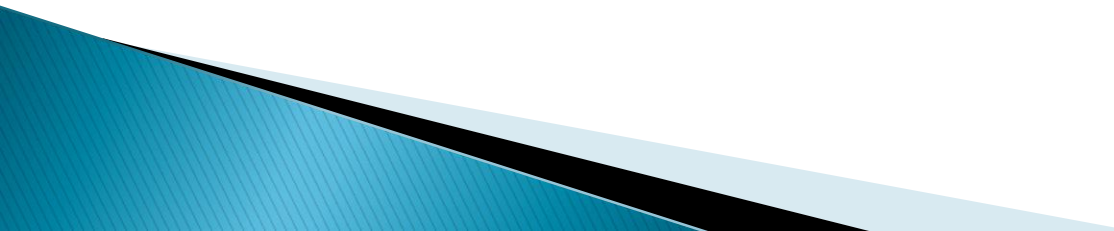
EXPRESSION DE LA MALADIE

1. Circonstances du diagnostic

- ☐ Signes respiratoires persistants (toux, dyspnée, douleur thoracique) ;
- ☐ Localisations extra-pulmonaires (oculaires, cutanées, adénopathies périphériques) ;
- ☐ Érythème noueux
- ☐ Anomalie radiographique thoracique de découverte fortuite
- ☐ Asthénie importante peut être au 1^{er} plan

2. Manifestations respiratoires

2.1. Manifestations cliniques

- ☐ La toux est fréquente (20–90%)
 - ☐ La dyspnée, rare au début, se rencontre souvent dans les formes avancées.
 - ☐ L'auscultation est généralement normale.
 - ☐ L'hippocratisme digital est exceptionnel
- 

La fièvre est rare en dehors du syndrome de Löfgren

Un amaigrissement peut s'observer dans le syndrome de Löfgren, ou dans les formes multiviscérales.

2.2 Radiographie du thorax

D'une grande valeur pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de la maladie.

Cinq stades (ou types) radiographiques sont individualisés

Stade 0: radiographie de thorax normale (formes extra-thoraciques)

Stade I: adénopathies hilaires et médiastinales isolées

Stade II: association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire

Stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée

Stade IV: signes de fibrose pulmonaire quelles que soient les autres anomalies associées

Classification radiologique de la sarcoïdose

« Turia f et Brun »

Stade I



Adénopathies médiastinales isolées, Stade II



ADP +
Atteinte Interstitielle.

Stade III



syndrome interstitiel sans ADP

Stade IV



Fibrose pulmonaire

Les adénopathies intra thoraciques

- ❑ hilaires, bilatérales, symétriques, homogènes et non compressives
- ❑ souvent médiastinales, notamment latéro-trachéales droites
- ❑ peuvent se calcifier dans les formes très prolongées

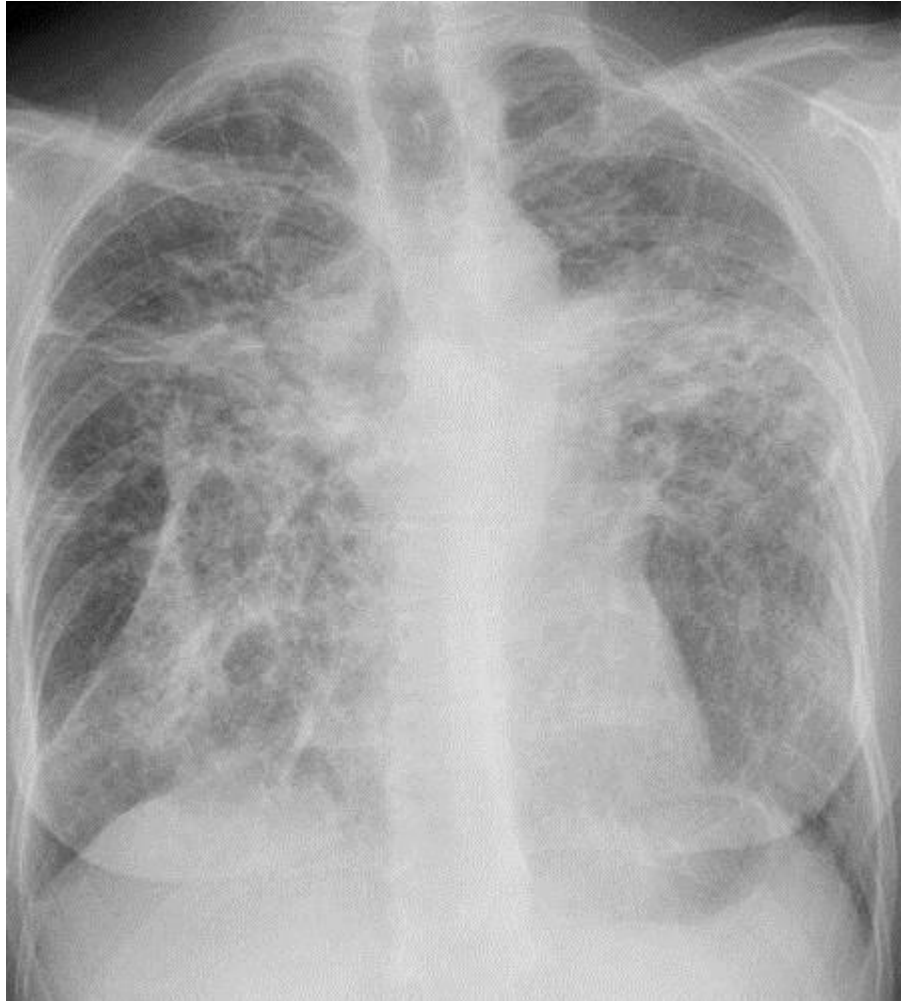
L'atteinte parenchymateuse pulmonaire

- ❑ réalise un aspect micronodulaire diffus prédominant dans les parties moyennes et supérieures des champs pulmonaires
- ❑ Le contraste entre l'importance de l'atteinte radiographique pulmonaire et la discrétion de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire constitue un élément en faveur du diagnostic de sarcoïdose

La fibrose

- ❑ prédomine dans les parties supérieures et postérieures des poumons
- ❑ réalise des opacités parenchymateuses rétractiles avec ascension des hiles pulmonaires, une distorsion broncho-vasculaire parfois des masses pseudo-tumorales péri-hilaires ou un aspect en rayon de miel apical
- ❑ s'accompagne souvent
 - de lésions emphysémateuses para cicatricielles et d'une déformation des coupes diaphragmatiques par phénomène de traction
 - de lésions cavitaires dont le risque est la greffe aspergillaire (aspergillose pulmonaire chronique).

Radiographie de thorax d'une sarcoïdose de stade IV, avec des opacités parenchymateuses pulmonaires rétractiles, apicales. Noter l'ascension des hiles vers les sommets.



Tomodensitométrie du thorax:

- ❑ Plus sensible que le cliché standard pour analyser les anomalies observées sur la radiographie de thorax
- ❑ Illustre mieux les lésions élémentaires ainsi que leur distribution anatomique

.

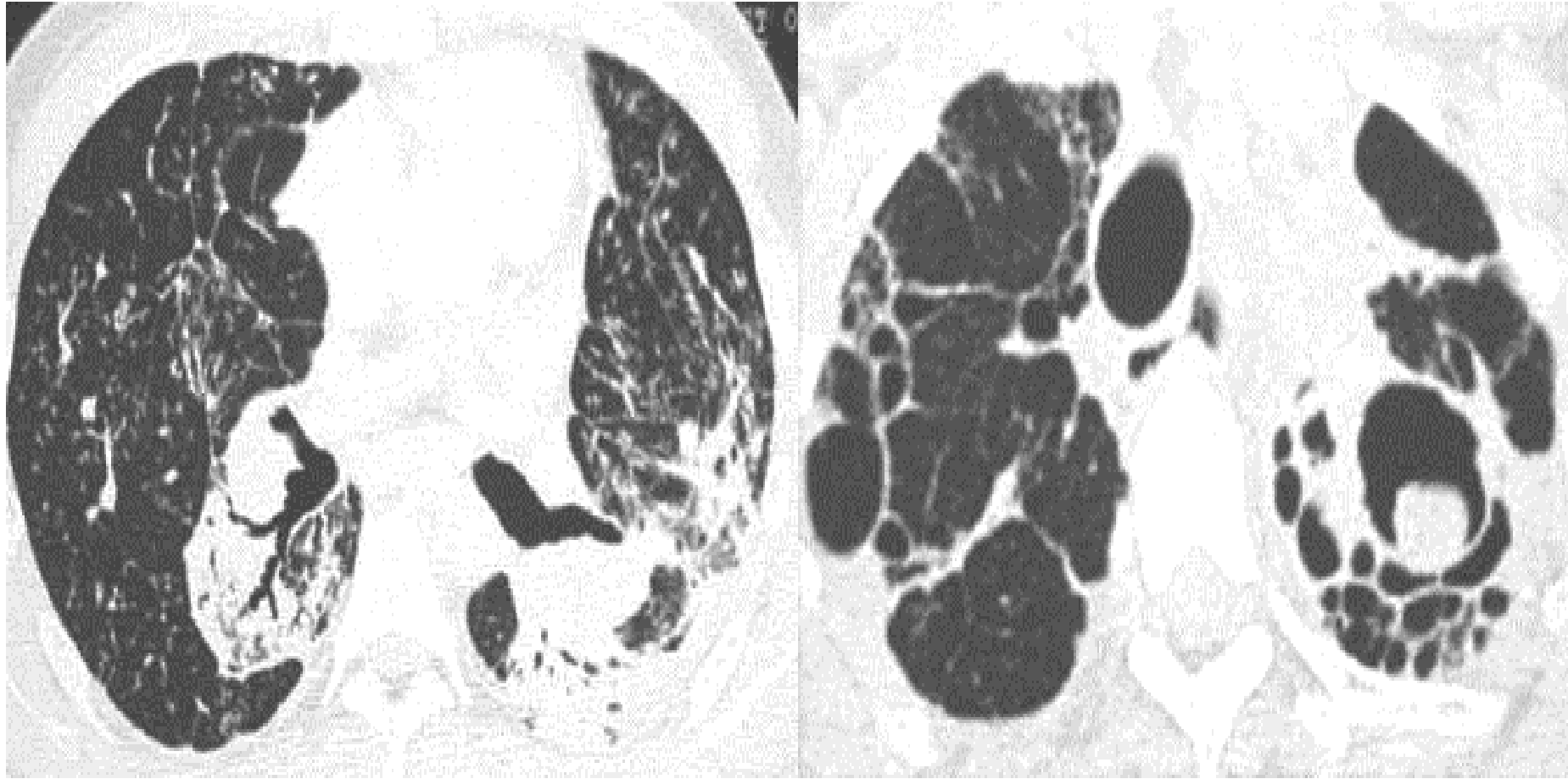
L'atteinte parenchymateuse caractéristique comprend :

- ❑ des micronodules à contours nets, confluents, bilatéraux,
- ❑ prédominant dans la moitié supérieure des poumons selon une distribution lymphatique c'est-à-dire le long des axes péribroncho-vasculaires qui sont épaissis et les zones sous-pleurales, y compris le long des scissures

TDM thoracique d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire caractéristique de la sarcoïdose. Micronodules de distribution lymphatique. Noter les micronodules réalisant un aspect « perlé » des scissures (flèche)



TDM thoracique d'une sarcoïdose stade IV avec deux principales présentations. **(a)** distorsions bronchiques et masses péri hilaires. **(b)** rayon de miel et aspergillome intra-cavitaire apical gauche



Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec étude de la DLCO et gaz du sang

- ☐ Spirométrie normale ou peu altérée dans les stades I et les atteintes parenchymateuses minimales.
- ☐ Syndrome restrictif (défini par une capacité pulmonaire totale inférieure à 80% de la théorique) ou syndrome mixte
- ☐ syndrome obstructif plus rarement isolé de pronostic péjoratif.
- ☐ une diminution précoce de la diffusion alvéolo-capillaire mesurée par la DLCO
- ☐ Les gaz du sang sont longtemps normaux au repos.
- ☐ Utile pour le suivi et le traitement

Endoscopie bronchique

- ❑ Intérêt essentiellement diagnostique, mais pas systématique (si le diagnostic a pu être obtenu par un prélèvement histologique d'un site plus facilement accessible)
- ❑ Permet la réalisation de prélèvements histologiques à visée diagnostique:

En première intention :

- ❑ les biopsies étagées d'éperons bronchiques proximaux (sensibilité 50–60% dans la détection de granulomes épithélioïdes et géoantocellulaires, plus importante en cas d'anomalie macroscopique de la muqueuse bronchique).
- ❑ le lavage bronchoalvéolaire (LBA) a une valeur d'orientation diagnostique
alvéolite lymphocytaire modérée (20–50%) à lymphocytes T CD4+.
ratio CD4/CD8 augmenté (notamment $> 3,5$) évoque la sarcoïdose mais est inconstant et ne suffit pas à affirmer le diagnostic.

En seconde intention

❑ – les biopsies pulmonaires transbronchiques permettant un prélèvement de parenchyme de petite taille, sont plus sensibles, mais exposent à un risque certes faible d'hémorragie ou de pneumothorax.

Manifestations extra-respiratoires

☐ Très polymorphes

☐ Les plus fréquentes : atteintes cutanées, oculaires, ganglionnaires périphériques et hépatiques.

☐ La bi-arthrite de cheville est très évocatrice

☐ D'un apport diagnostique important lorsqu'elles sont associées à une atteinte médiastino-pulmonaire, affirmant le caractère systémique de la maladie.

☐ Peuvent avoir un impact pronostique

Atteinte oculaire

L'uvéite antérieure aiguë est évoquée devant

☐ un oeil rouge et/ou une baisse d'acuité visuelle

Une uvéite postérieure est à rechercher

systématiquement car parfois latente, elle menace le pronostic visuel, souvent associée à une atteinte neurologique centrale.

Atteinte cutanée Nodules cutanés



Sarcoïdose cutanée en plaques



Lupus pernio avec lésion de l'aile gauche du nez



Erythème noueux des membres inférieurs



Dermo-hypodermite aiguë inflammatoire prédominant sur les faces d'extension des membres, notamment les jambes
Lésion aspécifique : la biopsie est inutile ne montrant pas de granulome.

Localisations extra-thoraciques potentiellement sévères 1

Signes neuro-méningés (5–16%)



Signes oculaires (17%)

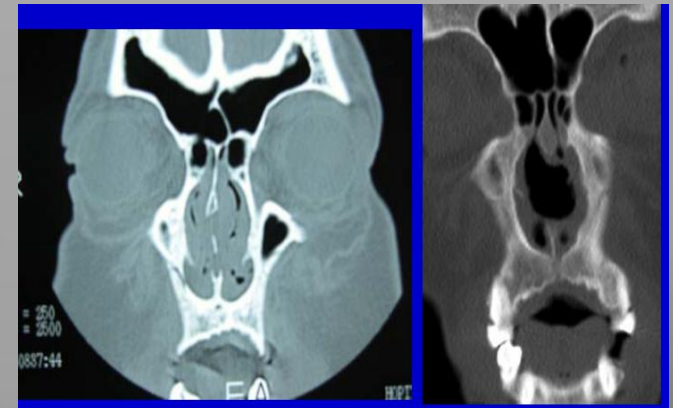


L'uvéïte: antérieure (75% des cas),
Avec œil rouge et douloureux

Signes articulaires (7%)



Atteinte naso-sinusienne sévère



Signes cardiaques (7%)



Atteinte rénale (4%)



Néphropathies interstitielles,
protéinurie, hypercalcémie, insuffisance rénale

Myocarde ++, péricarde, et endocarde

Ostéïte de Pethers Jungling

Principales manifestations extra-respiratoires de sarcoïdose

Localisations	Fréquence
Ganglionnaire	15%
Osteo-articulaire	<5%
Foie	15%
Peau	25
OEIL	15-30%
Os	5 à 15 %
Système nerveux	5-10%
Glandes exocrines	6 a 9 %
Coeur	< 5%
Rein	2%
ORL	2-4 %
Plèvre	< 1 %
Digestive	< 1 %
Génito-urinaires	< 1 %
Glandes endocrines	< 1 %

Diagnostic positif

Le diagnostic de sarcoïdose repose sur la conjonction de trois arguments :

- **Présentation** clinique, radiologique et biologique évocatrice ou compatible ;
- **Mise en évidence de lésions granulomateuses sans nécrose caséuse** sur au moins un prélèvement histopathologique ;

par:

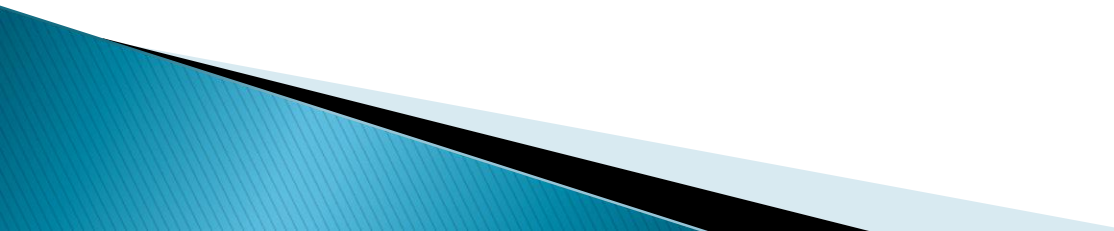
- Fibroscopie bronchique + Biopsie bronchique étagée
- Biopsie cutanée
- Biopsie ganglionnaire
- Biopsie glandes salivaires
- Biopsie hépatique (PBE)

- **Exclusion des autres causes** de granulomatose

Diagnostic différentiel

- ☐ La tuberculose
- ☐ Granulomatoses médicamenteuses,
- ☐ L'histoplasmosse et béryllose
- ☐ Les réactions granulomateuses
locorégionales
- ☐ de lymphomes et de cancers solides,
- ☐ Les autres granulomatoses
idiopathiques.

Bilan initial systématique d'une sarcoïdose

- ☐ Histoire de la maladie
 - ☐ – Exposition professionnelle
 - ☐ – Forme familiale
 - ☐ – Tabagisme
 - ☐ – Examen clinique complet
 - ☐ – Radiographie standard du thorax F+P
 - ☐ – Tests tuberculiniques
 - ☐ – Biologie: NFS–plaquettes, ionogramme sanguin, créatininémie, calcémie, électrophorèse des protides sanguins, bilan hépatique, calciurie des 24h, ECA
 - ☐ – sérologie VIH
 - ☐ – Electrocardiogramme
 - ☐ – Examen ophtalmologique orienté
 - ☐ – EFR: volumes pulmonaires, débits expiratoires, DLCO, gaz du sang.
- 

Manifestations biologiques

- ▶ Aucune anomalies biologiques n'est spécifique;
- ▶ Elles expriment les perturbations lymphocytaires et monocytaires impliquées dans la formation des granulomes.

Explorations biologiques courantes

N.F.S :

Lymphopénie(40 %)

Bilan hépatique :
anormal dans 20% des cas.

Bilan inflammatoire :
augmentation de la VS, CRP.

Bilan phosphocalcique
Hypercalciurie +++.
Hypercalcémie plus rare mais grave

Négativité des BK
Examen direct et culture

Autres explorations biologiques

Marqueurs d'activation lymphocytaire:
Électrophorèse des protéines,
complexes immuns circulants

Marqueurs de l'activation monocyttaire :
ECA(élevé dans 40 à 90 % des cas),
Lysozyme, enzyme cationique .
Néoptérine métabolite .

Nécessité d'une preuve histologique

► Le choix du prélèvement dépend :

1. de sa rentabilité, de la spécificité d'un résultat positif obtenu, des risques qu'il entraîne.
2. de son accessibilité : les biopsies se font d'abords aux sites les plus superficiels (cutanées, ganglionnaires périphériques)
3. Biopsies bronchiques ou transbronchiques (rentabilité de 40 à 90%)
4. Biopsie des glandes salivaires accessoires (rendement de 20 à 30%).
5. Biopsie des adénopathies médiastinales (par médiastinoscopie);
6. La biopsie hépatique peut aussi être discutée car sensible, mais très peu spécifique, non dénuée de risque.

Formes cliniques particulières

➤ Le syndrome de Heerfordt: il associe :

- ☐ une *parotidose bilatérale*
- ☐ une paralysie faciale périphérique
- ☐ une uvéite antérieure bilatérale
- ☐ Une fièvre

➤ **Forme aiguë** Le syndrome de Löfgren , caractérisé par une association de 5 symptômes

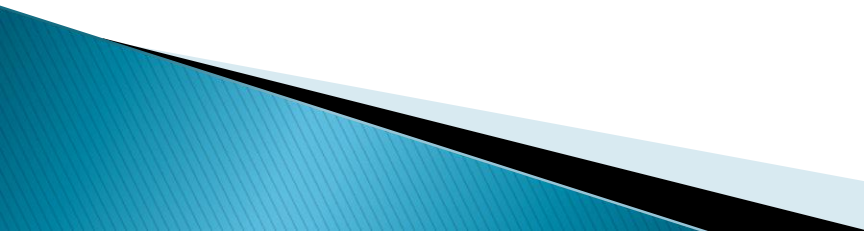
- ☐ des adénopathies médiastinale,
- ☐ un érythème noueux,
- ☐ une négativation de 1' IDR à la tuberculine,
- ☐ de la fièvre
- ☐ des arthralgies

▶ Elle représente 20 à 30 % des sarcoïdoses.

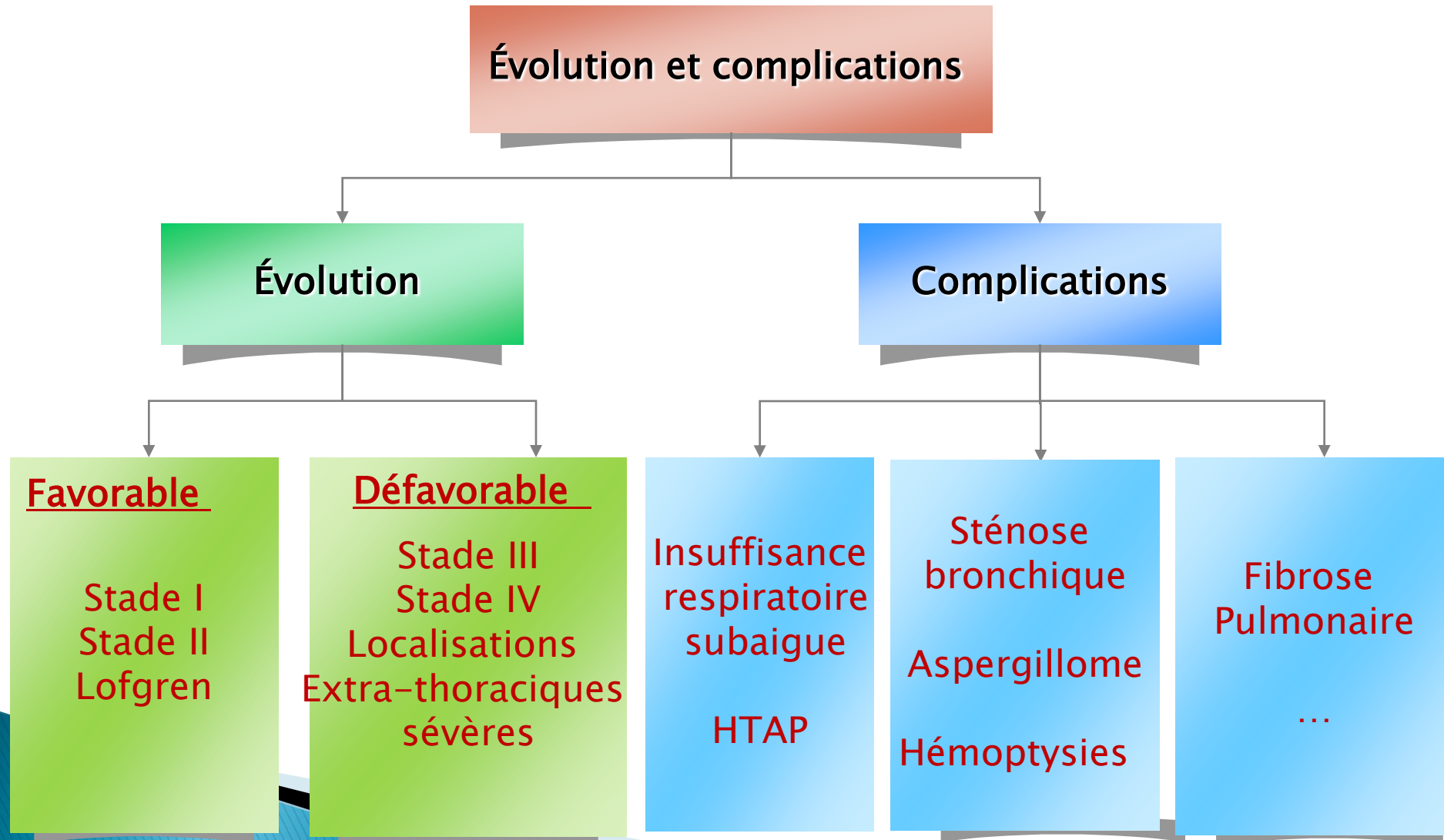
▶ Forme inconfortable et spectaculaire, mais bénigne puisqu'elle guérit spontanément dans 80 à 90% des cas.

➤ **Forme chronique:** plus insidieuse mais souvent plus sévère.

L'évaluation de la sévérité de la maladie tient compte de :

- ▶ Les localisations extra- thoraciques potentiellement graves.
 - ▶ L'aspect radiographique (atteinte parenchymateuse ou non?)
 - ▶ L'aspect TDM thoracique (étendue des lésions parenchymateuses et de la fibrose)
 - ▶ Les données de l'EFR (TVO = pronostic péjoratif)
 - ▶ La scintigraphie de ventilation/perfusion
- 

Évolution et complications de la sarcoidose



Pronostic de la maladie

Mauvais pronostic	Bon pronostic
<u>Majeurs</u> • début après 40 ans • chronicité • types III / IV radiographiques • syndrome obstructif • localisations extrapleurales graves <u>Mineurs</u> • origine africaine noire • dissémination • progression rapide • antécédent familial de sarcoïdose grave	• Sujet jeune • érythèmes noueux • début récent • type I asymptomatique • antécédent familial de sarcoïdose favorable

TRAITEMENT DE LA SARCOIDOSE

Principes du traitement

Le traitement vise à inhiber la réaction granulomateuse afin d'empêcher ou de réduire l'altération fonctionnelle des organes atteints et de prévenir le développement de la fibrose.

Indications

L'indication du traitement général tient compte

- de l'ancienneté de la maladie
- de l'importance du retentissement de l'atteinte pulmonaire (CPT, CVF et DLCO)
- du risque fonctionnel ou vital de certaines localisations extra-thoraciques

Les atteintes extra-respiratoires suivantes motivent l'instauration d'un traitement général :

- ❑ • une atteinte du segment postérieur de l'oeil (uvéite postérieure, atteinte rétinienne...)
- ❑ • une atteinte neurologique centrale
- ❑ • une atteinte cardiaque à expression clinique (anomalie ECG, insuffisance cardiaque)
- ❑ • une hypercalcémie franche
- ❑ • une atteinte rénale spécifique
- ❑ • une atteinte laryngée ou naso-sinusienne
- ❑ • une atteinte hépatique avec cholestase chronique marquée
- ❑ • une splénomégalie avec retentissement hématologique
- ❑ • une altération sévère de l'état général

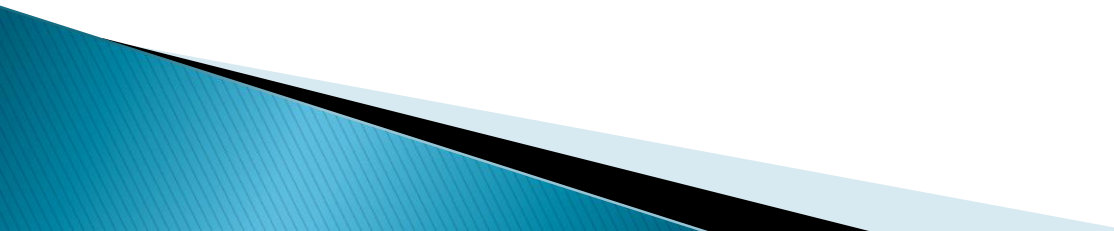
Modalités du traitement

Les corticostéroïdes

La corticothérapie prolongée (> 12 mois) est le traitement général de référence.

Posologie initiale 0,5 mg/kg avec une efficacité en 6–12 semaines autorisant une décroissance progressive par paliers de 6–12 semaines jusqu'à 10–15 mg/j à 6 mois.

Il faut associer les mesures préventives usuelles (limitation des apports sodés, mais l'apport de calcium et de vitamine D doit être évité afin de limiter le risque d'hypercalcémie (production extrarenale de 1–25–OH–vitamine D par les macrophages du granulome).



Prévention de l'ostéoporose

Indispensable pour toute corticothérapie systémique > 3 mois

Biphosphanates (anti-résorbeur)

Autres traitements systémiques

D'autres molécules peuvent être prescrites, en cas de contre-indication, échec ou mauvaise tolérance des corticoïdes

- ❑ Antipaludéens de synthèse : hydroxychloroquine
- ❑ methotrexate à faible posologie hebdomadaire,
- ❑ azathioprine

Indications de traitement pour les atteintes respiratoires de la sarcoïdose

Abstention	Indication recommandée
Syndrome de Löfgren	Stades II–III – avec dyspnée – ou anomalies EFR (CVF < 65 % th, DLCO < 60 % th) – ou en progression
Stade I asymptomatique	Atteinte bronchique granulomateuse avec trouble ventilatoire obstructif et sténose endo-bronchique
	Compression bronchique ou vasculaire extrinsèque par des adénopathies