

## Le caméléon des maladies systémiques

## La sarcoïdose

Dr méd. Lukas Graf<sup>a</sup>, Prof. Dr méd. Thomas Geiser<sup>b</sup><sup>a</sup> Espace Lungen- und Schlafmedizin, Biel; <sup>b</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern

La sarcoïdose est une maladie multisystémique de cause inconnue, qui affecte principalement les poumons et est associée à la formation de granulomes épithélioïdes non nécrotiques. Cet article de revue a pour objectif de présenter la sarcoïdose en tant qu'affection multisystémique, d'expliquer les étapes diagnostiques et de clarifier la question souvent délicate de l'indication et de la mise en œuvre du traitement.

### Contexte

Le terme «sarcoïdose» tire son origine du grec «sar-koeidés», qui signifie «charnu»; le nom fait référence au processus immunologique de formation de granulomes avec densification des tissus. La maladie a été décrite pour la première fois en 1899 par le dermatologue norvégien Caesar Boeck (d'où son autre dénomination «maladie de Boeck»), qui avait décrit des nodules dermiques constitués de cellules épithélioïdes et de cellules géantes et avait à l'époque baptisé ce tableau clinique «sarcome cutané bénin multiple». La maladie survient avant tout chez les jeunes adultes (20–39 ans) [1] et sa prévalence varie en fonction des zones géographiques, allant de 10 à 20/100 000 personnes [2–4]. Ainsi, les sujets afro-américains en sont significativement plus souvent, et aussi plus sévèrement, touchés que les sujets caucasiens; la maladie est également plus fréquente chez les personnes originaires d'Europe du Nord et des Antilles. En Suisse, des différences locorégionales ont également été constatées, avec une prévalence vie-entière de 121/100 000 pour le diagnostic de sarcoïdose et une incidence moyenne de 7/100 000 habitants [52].

Dans les deux tiers des cas, on assiste à une rémission spontanée, tandis que dans un tiers des cas, la maladie persiste voire progresse. Les personnes ayant une évolution progressive doivent faire l'objet d'une surveillance et, en fonction de la situation globale, d'un traitement intensif afin de réduire le risque de lésions organiques irréversibles et d'améliorer le pronostic. Ce dernier est généralement bon, avec une faible mortalité (<5%). La mortalité est le plus souvent attribuable à une défaillance respiratoire dans le cadre d'une fibrose pulmonaire avancée et à des atteintes cardiaques ou neurologiques sévères.

### Physiopathologie

La cause de la sarcoïdose reste indéterminée. L'hypothèse actuellement privilégiée est celle d'une genèse

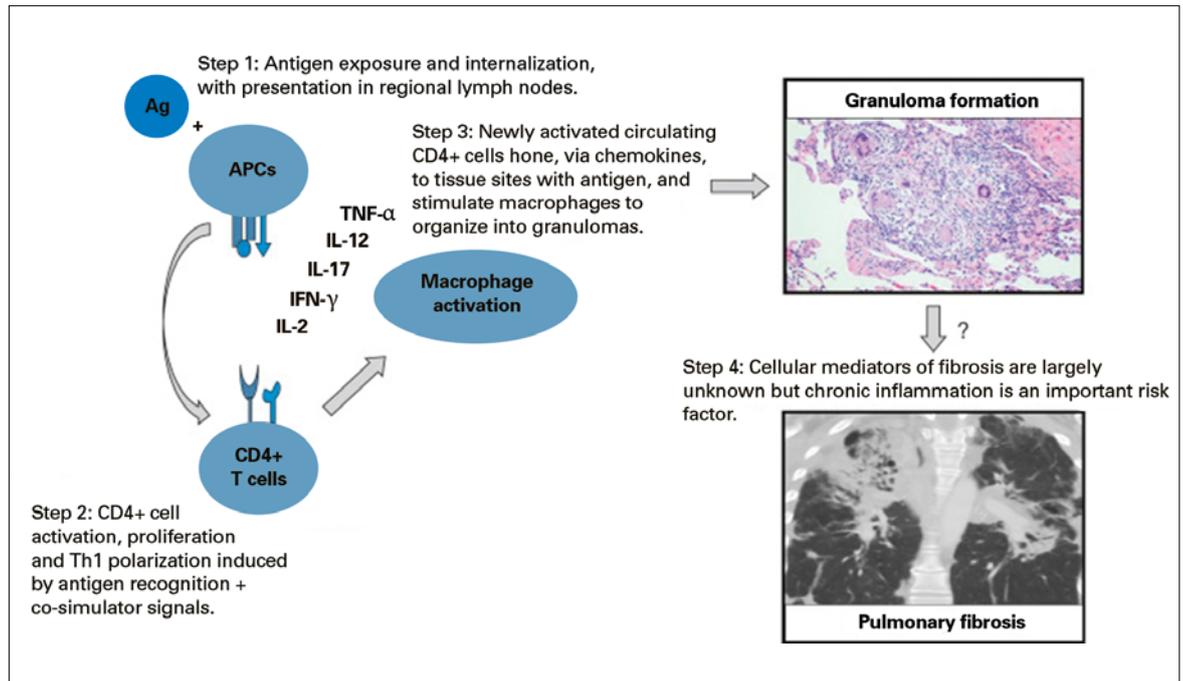
multifactorielle: des substances toxiques inhalées seraient à l'origine de la maladie chez des individus génétiquement prédisposés. Ainsi, la fumée des feux de bois, les pollens d'arbres, les particules inorganiques, les insecticides, ainsi que les poussières de métaux et les poussières de construction pourraient constituer des déclencheurs du système immunitaire, induisant la formation de granulomes sarcoïdosiques [5]. Parmi les facteurs génétiques, les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) jouent un rôle essentiel (HLA-DRB1 et HLA-DBQ1) [6, 7]. Les granulomes sont des structures composées d'un agglomérat central compact de macrophages et de cellules épithélioïdes, entouré de lymphocytes (fig. 1). Après stimulation des cellules T naïves par les cellules présentatrices d'antigène et différenciation en cellules CD4<sup>+</sup>, les macrophages sont activés par sécrétion de médiateurs, tels que le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ , l'interleukine (IL)-2, l'IL-12, l'IL-17 et l'interféron (INF)- $\gamma$ , ce qui induit la formation de granulomes. En fonction de l'environnement inflammatoire, les granulomes peuvent persister, régresser ou s'organiser par migration des fibroblastes, ce qui peut être à l'origine d'une fibrose tissulaire progressive. Il est postulé que cette dernière résulte tout particulièrement d'une stimulation des cellules T avec prédominance Th2 (fig. 2). Les facteurs qui déterminent en fin de compte si le processus inflammatoire sera transitoire et autolimitant ou au contraire continu et chronique ne sont pas connus.

### Manifestations cliniques

La sarcoïdose est souvent détectée de manière fortuite à l'occasion d'une radiographie thoracique (fig. 3). Les symptômes peuvent fortement varier en fonction du type d'atteinte organique et de son ampleur. Des symptômes généraux, tels que fatigue, sudation nocturne, perte de poids et fièvre, sont souvent présents. Une toux sèche est fréquente en cas d'atteinte pulmonaire;

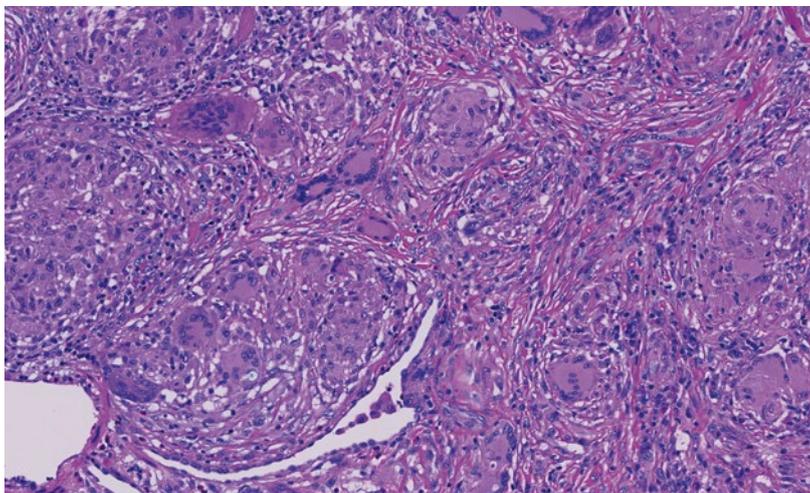


Lukas Graf



**Figure 1:** Cascade immunocytoologique dans la pathogenèse des granulomes sarcoïdosiens (de: Patterson KC, Chen ES. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest*. 2018;153(6):1432–42. © 2017 American College of Chest Physicians, published by Elsevier Inc. All rights reserved. <https://www.sciencedirect.com/journal/chest>. Reproduction avec l'aimable autorisation de Elsevier).

des douleurs thoraciques, une intolérance à l'effort et une dyspnée s'observent en cas de lymphadénopathie biliaire prononcée, d'atteinte parenchymateuse ou d'hypertension pulmonaire. Le syndrome de Löfgren est une manifestation aiguë, qui est caractérisée par la triade arthralgies/arthrites, érythème noueux et lymphadénopathie biliaire et est souvent accompagnée de fièvre (9–34% des patients) [8].



**Figure 2:** Granulomes non nécrotiques dans une résection cunéiforme du poumon par voie thoracoscopique (coloration hématoxyline-éosine, grossissement 200x; image aimablement mise à disposition par le Dr S. Berezowska, institut de pathologie, université de Berne).

## Poumon

Le poumon est l'organe le plus souvent touché. Une atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux et/ou hilaires, du parenchyme pulmonaire ou des structures vasculaires s'observe chez 90–95% des patients. D'après la classification radiologique conventionnelle de Scadding datant de 1961 [9], l'atteinte pulmonaire est subdivisée en cinq stades:

- Stade 0: radiographie conventionnelle du thorax normale;
- Stade I: lymphadénopathie biliaire sans atteinte du parenchyme pulmonaire;
- Stade II: lymphadénopathie biliaire avec atteinte du parenchyme pulmonaire;
- Stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée;
- Stade IV: processus fibrotique avec fibrose, bronchiectasies, rétraction hilaire, diminution de volume et bulles.

Cette classification radiologique ne renseigne pas quant à une éventuelle limitation fonctionnelle, mais elle revêt une nature pronostique (voir «Diagnostic»). En cas d'atteinte du parenchyme pulmonaire, il y a souvent, sur le plan fonctionnel, un trouble ventilatoire restrictif avec diminution de la capacité de diffusion. Dans 50% des cas, il y a cependant un trouble ventilatoire obstructif et une hyperréactivité bronchique [10, 11]. Une autre complication potentielle, précisément

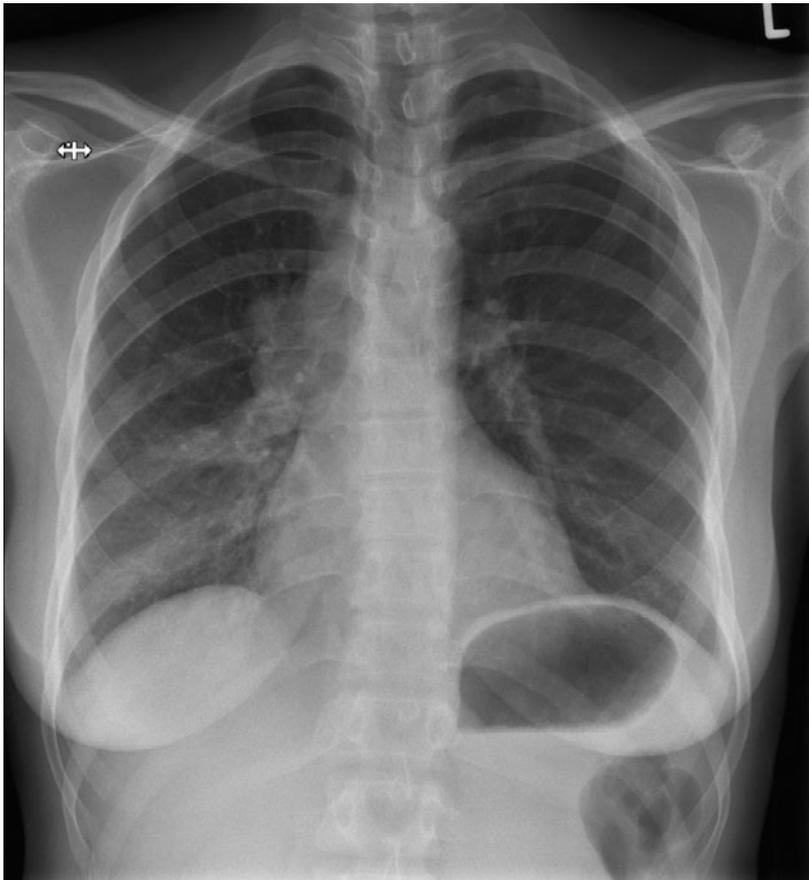


Figure 3: Radiographie thoracique d'une patiente avec sarcoïdose pulmonaire de stade I.

chez les patients au stade fibrotique, est l'hypertension pulmonaire (6–23%), qui peut toutefois aussi survenir en l'absence de fibrose, le plus souvent en raison d'une infiltration granulomateuse des artérioles pulmonaires [12].

#### Peau

La peau est un organe de prédilection fréquent dans la sarcoïdose (jusqu'à 35% des cas). Les dermatoses associées sont très hétérogènes. Les deux manifestations typiques sont le *lupus pernio* et l'*érythème noueux*. Le premier affecte avant tout les lèvres, le nez, les joues et les oreilles; il se caractérise par des lésions indurées en partie infiltrées dans le tissu sous-cutané et est associé aux formes sévères de sarcoïdose. L'*érythème noueux* est une manifestation non spécifique de la sarcoïdose; il survient dans 10% des cas, se manifeste par des indurations en relief, rouges et douloureuses touchant souvent les membres inférieurs, et est souvent autolimitant [8].

#### Yeux

Il n'est pas rare qu'une sarcoïdose soit diagnostiquée en premier lieu en raison d'une pathologie oculaire. Les affections oculaires sont fréquentes (jusqu'à 25% des cas). Tous les segments de l'œil peuvent être touchés, mais l'uvéite antérieure est l'atteinte la plus fréquente [13].

#### Cœur

La littérature plus ancienne fait état d'une fréquence des atteintes cardiaques de 2–5%. Toutefois, en raison de l'amélioration des procédés diagnostiques d'imagerie morphologique, il y a lieu de supposer que jusqu'à 20% des patients présentent une atteinte cardiaque [14]. Une sarcoïdose cardiaque peut survenir de manière isolée, sans atteinte pulmonaire. La mortalité est élevée (jusqu'à 50%) et souvent due à des arythmies et à des troubles de la conduction [14, 15].

#### Atteinte neurologique

Une atteinte neurologique est décrite dans 10% des cas, survient souvent de manière isolée et peut se manifester par des paralysies des nerfs crâniens, des céphalées, une ataxie, une faiblesse et des crises convulsives [8].

#### Foie

Des valeurs hépatiques élevées s'observent dans env. 10% des cas; des hépatites sévères, une hypertension portale avec hémorragie par rupture de varices ou des syndromes hépatopulmonaires surviennent dans de rares cas [8].

#### Hypercalcémie et atteinte rénale

Le diagnostic différentiel d'une hypercalcémie englobe toujours la sarcoïdose. Une activité accrue de l'enzyme hydroxylase impliquée dans la formation de calcitriol a été retrouvée dans les macrophages de sujets atteints de sarcoïdose. La concentration de calcitriol est donc accrue, ce qui favorise l'absorption de calcium. Une hypercalcémie sérique survient dans 2–10% des cas, une hypercalciurie dans jusqu'à 40% des cas. Cette dernière peut être responsable d'une néphrocalcinose, d'une néphrolithiase et d'une insuffisance rénale [8].

#### Autres

La sarcoïdose peut également se traduire par des manifestations de nature *hématologique*, telles que l'anémie et la leucopénie, par une atteinte *osseuse/articulaire* ou encore par des manifestations *gastro-intestinales* avec des douleurs gastriques chroniques et des troubles intestinaux. Par ailleurs, des atteintes des *glandes salivaires* (syndrome de Heerfordt avec la triade parotidite, paralysie faciale et uvéite) et des *organes reproducteurs* ont également été décrites [16].

#### Diagnostic en cas de suspicion de sarcoïdose

Le diagnostic de sarcoïdose peut s'avérer complexe et il devrait si possible être confirmé par examen histologique. Les symptômes et le tableau clinique sont sou-

vent non spécifiques et hétérogènes. Les granulomes sont des formations immunologiques non spécifiques, qui sont loin d'être pathognomoniques de la sarcoïdose. Le diagnostic peut être posé lorsque le tableau clinique et le tableau radiologique confortent l'observation histologique d'une inflammation granulomateuse non nécrotique et lorsque des diagnostics alternatifs d'affections granulomateuses peuvent dans une large mesure être exclus (tab. 1) [16].

En cas de suspicion clinique de sarcoïdose, la première étape recommandée est la réalisation d'un *examen d'imagerie thoracique*, soit pour corroborer le diagnostic soit pour évaluer les manifestations thoraciques. La classification radiologique conventionnelle de Scadding (voir ci-dessus) est dans la plupart des cas insuffisante pour la pose du diagnostic à proprement parler et pour la prise de décision thérapeutique. Chez les patients présentant un stade I, il y a une grande probabilité de rémission spontanée (80–90% au cours des 2 premières années), tandis qu'au stade III, moins de 30% des patients présentent une rémission spontanée [9]. Il n'est pas nécessaire de réaliser une tomодensitométrie (TDM) thoracique en cas de lymphadénopathie biliaire isolée, mais une TDM devrait être réalisée en cas de suspicion d'atteinte parenchymateuse ou lorsque les anomalies sont globalement atypiques pour une sarcoïdose.

Si une sarcoïdose est suspectée sur la base des signes cliniques et radiologiques, il est dans la grande majorité des cas nécessaire de réaliser une *biopsie* de l'organe touché qui est le plus simple d'accès (peau [exception: érythème noueux], ganglions lymphatiques périphériques, conjonctives, poumon). Les exceptions pour lesquelles il est possible de renoncer au prélèvement d'un échantillon tissulaire sont les cas avec forte suspicion clinique et radiologique de syndrome de Löfgren ou de Heerfordt [16]. En cas de mise en évidence de granulomes

non nécrotiques dans un organe extra-thoracique, il n'est généralement pas nécessaire de réaliser une bronchoscopie avec prélèvement tissulaire, pour autant que le résultat de la radiographie thoracique soit compatible avec une sarcoïdose [20]. Une *bronchoscopie* doit en revanche être réalisée lorsque des organes extra-thoraciques difficiles d'accès sont touchés, en cas de manifestation principalement pulmonaire ou en cas de nécessité de biopsier un autre organe [21]. La ponction des ganglions lymphatiques médiastinaux et hilaires doit alors être privilégiée. La certitude diagnostique peut considérablement être accrue avec l'échographie endobronchique (EBUS) par rapport à la ponction aspiration transbronchique à l'aiguille conventionnelle (93 vs 73%), permettant le plus souvent de renoncer à une médiastinoscopie [17]. Par ailleurs, un lavage broncho-alvéolaire (recherche d'une alvéolite lymphocytaire avec rapport CD4/CD8 >3,5) et une biopsie muqueuse (au moins trois échantillons de localisations différentes) sont indiqués de façon routinière [31]. Les biopsies transbronchiques (soit à la pince soit cryobiopsie) devraient dans la mesure du possible être réalisées non seulement en cas de suspicion radiologique d'atteinte parenchymateuse afin de confirmer le diagnostic [31], mais également en cas de situation incertaine, y compris en cas de parenchyme normal à la TDM. Des études ont montré que des granulomes pouvaient être trouvés à la biopsie transbronchique même en l'absence d'anomalie à l'examen radiographique [55]. D'une manière générale, la combinaison de différentes techniques augmente la performance diagnostique en cas de suspicion de sarcoïdose.

En cas de mise en évidence d'une sarcoïdose pulmonaire, il convient de réaliser une *exploration fonctionnelle respiratoire* avec détermination des volumes pulmonaires dynamiques et statiques et de la capacité de diffusion afin d'évaluer une éventuelle perte fonctionnelle, même lorsque seule une lymphadénopathie biliaire isolée est présente. En cas d'atteinte parenchymateuse, un trouble ventilatoire restrictif peut fréquemment être documenté, et dans 50% des cas, un trouble obstructif et une hyperréactivité bronchique sont également présents [11]. Une capacité de diffusion limitée s'observe souvent en association avec une atteinte interstitielle, mais peut également être un signe d'hypertension pulmonaire associée [18, 19]. Une ergospirométrie s'avère utile pour déterminer la présence d'une limitation des performances ventilatoires lorsque les valeurs fonctionnelles pulmonaires sont normales, mais que le patient se plaint de troubles respiratoires. Il n'existe pas de *tests sérologiques* établis pour le diagnostic de sarcoïdose. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est produite par les cellules épithé-

**Tableau 1:** Diagnostics différentiels des maladies granulomateuses.

<b>Poumon</b>	Tuberculose, mycobactéries non tuberculeuses, infections fongiques endémiques, aspergillose, histoplasmosse, infection à <i>Pneumocystis</i> , mycoplasmosse, pneumonie d'hypersensibilité, pneumoconiose, réactions médicamenteuses, aspiration chronique, granulomatose de Wegener, histiocytose à cellules de Langerhans, hypogammaglobulinémie, «sarcoid-like reaction» péri-tumorale, lymphome
<b>Ganglions lymphatiques</b>	Tuberculose, mycobactéries non tuberculeuses, brucellose, toxoplasmose, «sarcoid-like reaction» péri-tumorale, lymphome
<b>Peau</b>	Tuberculose, mycobactéries non tuberculeuses, infection fongique, nodules rhumatoïdes, réaction à un corps étranger
<b>Foie</b>	Tuberculose, brucellose, schistosomiase, cirrhose biliaire primitive, maladie de Crohn, lymphome
<b>Moelle osseuse</b>	Tuberculose, histoplasmosse, mononucléose, infection à cytomégalovirus, lymphome, réaction médicamenteuse

lioides et en cas de sarcoïdose, sa concentration est accrue chez 60% des patients. La sensibilité (57%) et la valeur prédictive négative (60%) de ce paramètre sont cependant trop faibles pour utiliser le dosage de l'ECA pour le diagnostic d'une sarcoïdose; une valeur accrue peut éventuellement conforter la suspicion de sarcoïdose [22]. De même, l'ECA n'est pas un paramètre validé pour le suivi de l'évolution, d'autant plus qu'elle n'est pas corrélée à l'activité de la maladie et se comporte de façon variable sous traitement [23–25]. Dans la sarcoïdose, la concentration du récepteur soluble de l'IL2 est accrue en raison de l'activation des cellules CD4 [25], et une corrélation avec une activité de la maladie et une tendance aux manifestations extra-thoraciques a pu être montrée [30]. Toutefois, ce paramètre n'est pour l'instant pas parvenu à s'imposer pour le diagnostic, pour l'évaluation d'une indication thérapeutique ou encore en tant que paramètre de suivi sous traitement [26]. Des données supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir définir plus précisément son intérêt dans le diagnostic, l'évaluation de l'activité de la maladie et le suivi de l'évolution.

Lorsque le diagnostic est posé sur la base des critères ci-dessus, il convient de rechercher des *manifestations organiques extra-thoraciques*. Outre l'examen physique, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé chez tous les patients afin de rechercher un trouble de la conduction, éventuellement complété par un ECG Holter. Là aussi, même si les éventuelles altérations ne sont pas du tout spécifiques d'une sarcoïdose, des in-

vestigations supplémentaires devraient être initiées en présence d'anomalies. Le diagnostic d'atteinte cardiaque peut être confirmé en ayant recours à des techniques d'imagerie spécifiques (imagerie par résonance magnétique [IRM], tomographie par émission de positons [TEP]-TDM), et il n'est dans la plupart des cas pas nécessaire de réaliser une biopsie endomyocardique [15, 28]. Par ailleurs, une évaluation ophtalmologique devrait être réalisée; à contrario, face à toute inflammation oculaire suspecte, il convient de songer à une sarcoïdose et de pratiquer une radiographie thoracique [29]. Concernant les analyses de laboratoire, il est nécessaire de procéder à une détermination des valeurs hépatiques et rénales, du calcium sérique et de l'hémo-gramme différentiel; les patients doivent se soumettre à une collecte d'urine de 24 heures afin de quantifier l'excrétion rénale de calcium. En cas d'examen neurologique anormal, une IRM crânienne et, le cas échéant, une ponction lombaire doivent être réalisées. Au moyen de l'instrument d'évaluation des organes de la WASOG («World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases»), il est possible d'estimer la probabilité d'une atteinte organique en fonction des résultats [32]. Dès que le diagnostic et les manifestations organiques sont connus, il se pose la question de l'*indication d'un traitement*. Un traitement systémique est toujours indiqué en présence d'une atteinte organique sévère avec risque de défaillance organique ou de lésion organique irréversible. C'est le cas en cas d'atteinte pulmonaire, cardiaque, neurologique ou ophtalmologique sévère.

**Tableau 2:** Indication d'un traitement systémique en fonction du stade pulmonaire et des manifestations organiques extra-thoraciques (stade I: lymphadénopathie biliaire sans atteinte du parenchyme pulmonaire; stade II: lymphadénopathie biliaire avec atteinte du parenchyme pulmonaire; stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée; stade IV: processus fibrotique avec fibrose, bronchiectasies, rétraction hilare, diminution de volume et bulles). La décision thérapeutique est déterminée soit sur la base de l'atteinte pulmonaire soit sur la base de l'organe extra-thoracique atteint.

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Poumon		*		**
Yeux***				
Cœur				
SNC				
Peau				
Hypercalcémie****				
Hypercalciurie				
Système musculo-squelettique				
Foie				

■ Traitement systé-  
mique non indiqué

■ Evaluer un traite-  
ment systémique

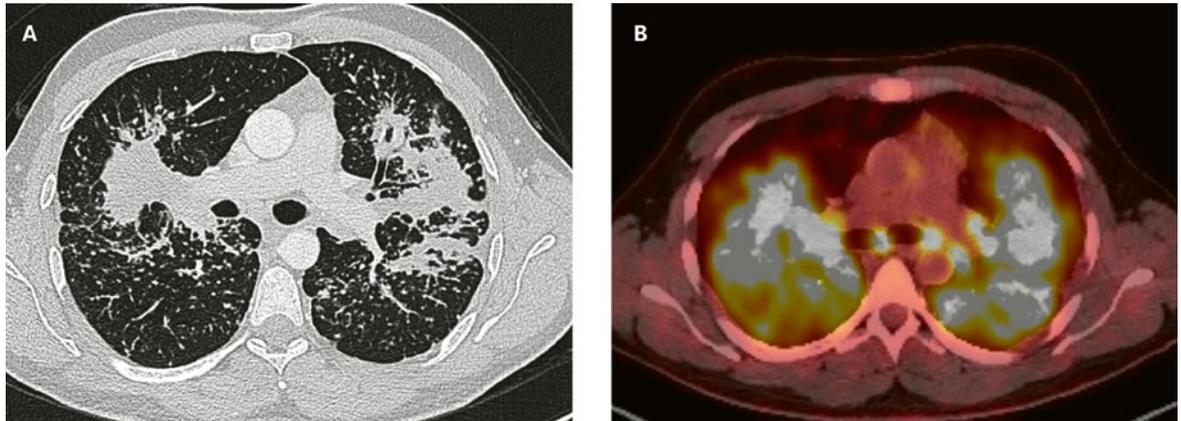
■ Traitement systémique  
indiqué

\* Traitement systémique (symptômes généraux sévères, limitation des performances ventilatoires)

\*\* Traitement systémique uniquement en cas d'activité avérée de la maladie (par biopsie ou TEP-TDM)

\*\*\* Traitement systémique en fonction de la situation oculaire

\*\*\*\* En cas d'hypercalcémie légère, mesure diététique, éviter l'exposition prolongée au soleil, apports liquidiens suffisants. Hydroxychloroquine ou corticoïdes systémiques en cas d'intensité modérée ou sévère.



**Figure 4:** Tomodensitométrie (TDM) du thorax (coupe axiale, fenêtre pulmonaire): patient avec sarcoïdose et atteinte parenchymateuse (A). Evaluation de l'activité de la sarcoïdose par tomographie par émission de positons (TEP)-TDM (B).

Pour les autres manifestations, l'indication doit être évaluée en fonction de la sévérité de l'atteinte pulmonaire, ainsi que de la sévérité et de l'ampleur des autres manifestations organiques. Un traitement immunosuppresseur systémique n'est en principe pas indiqué en cas de stade pulmonaire I, de syndrome de Löfgren, d'hypercalciurie légère, d'atteinte cutanée ou articulaire subclinique, ou d'atteinte hépatique légère [8, 20].

Un schéma d'aide à la pose de l'indication thérapeutique en fonction des manifestations organiques les plus fréquentes est présenté dans le tableau 2.

La pose de l'indication d'un traitement peut s'avérer délicate en cas de constellation équivoque. C'est par ex. le cas en cas de sarcoïdose pulmonaire sans limitation fonctionnelle pulmonaire. Dans ce cas de figure, une ergospirométrie peut s'avérer utile pour déterminer la présence d'une limitation des performances ventilatoires. Par ailleurs, par ex. au stade de fibrose pulmonaire, il est difficile d'estimer à l'avance l'effet du traitement, d'autant plus qu'il n'est souvent pas clair si une inflammation granulomateuse qui répondrait au traitement est encore présente. Une TEP-TDM s'avère alors judicieuse pour évaluer l'activité inflammatoire dans les poumons, mais également dans d'autres organes (en particulier le cœur) (fig. 4). D'une manière générale, il convient de mettre minutieusement en balance l'initiation d'un traitement systémique avec ses effets indésirables d'une part et l'atteinte organique du patient et le risque de lésion organique d'autre part.

## Traitement

Les glucocorticoïdes oraux (prednisone/prednisolone) à une dose initiale de 20–40 mg/jour durant 1–3 mois représentent le traitement systémique de première ligne. En cas de réponse, la posologie doit ensuite être réduite par paliers sur une période de 9–12 mois pour

atteindre une dose de 5–15 mg/jour, avec une durée totale de traitement de 6–12 mois [33]. Une supplémentation en calcium ou en vitamine D sous corticothérapie devrait être évitée en raison du risque d'hypercalcémie, ou alors elle devrait uniquement être envisagée dans des situations spécifiques. En cas de non-réponse au traitement ou d'effet indésirable significatif, un traitement d'épargne cortisonique par antimétabolite devrait être envisagé précocement. A cet effet, le méthotrexate, l'azathioprine, le léflunomide et le mycophénolate mofétil sont disponibles. La plus grande quantité de données est disponible pour le méthotrexate et l'azathioprine, mais des études comparatives bien contrôlées font toutefois défaut. L'immunosuppression combinée devrait être administrée durant au moins 6 mois afin de pouvoir évaluer la réponse [33]. Le méthotrexate est l'antimétabolite le plus utilisé, sachant toutefois qu'il existe des préoccupations particulières concernant son effet toxique potentiel sur les poumons (pneumonie). Le médicament semble cependant être relativement sûr lorsqu'il est administré dans un contexte approprié et avec une surveillance adéquate [34–36]. L'azathioprine est également administrée avec succès, mais les données disponibles se basent uniquement sur de petites séries de cas et il n'est pas rare que le traitement doive être interrompu en raison du spectre d'effets indésirables [37]. Le léflunomide s'est avéré efficace en remplacement du méthotrexate, et il peut également être administré en association [38, 39]. Le mycophénolate mofétil est efficace dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire [40, 41], il peut également être administré chez les patients avec insuffisance rénale chronique et il présente généralement une meilleure tolérance que l'azathioprine. Lorsqu'un antimétabolite n'est pas toléré ou lorsqu'une adaptation thérapeutique supplémentaire s'impose en raison d'une réponse insuffisante, un inhibiteur du

Correspondance:  
Dr méd. Lukas Graf  
Espace Lungen- und  
Schlafmedizin  
Bahnhofstrasse 54  
CH-2502 Biel/Bienne  
lukas.graf[at]hin.ch

TNF- $\alpha$  peut être utilisé [33]. Les meilleures données sont disponibles pour l'infliximab et l'adalimumab. Dans le cadre de la sarcoïdose pulmonaire, une amélioration de la fonction pulmonaire a pu être documentée sous infliximab. Une TEP-TDM peut être utile pour évaluer la réponse au traitement, mais cet examen n'est pas réalisé de façon routinière et devrait être réservé à certains cas particuliers. Avant l'initiation du traitement, il convient toujours de rechercher une tuberculose latente et, le cas échéant, de la traiter. Les preuves de l'efficacité des inhibiteurs du TNF- $\alpha$  en cas de sarcoïdose pulmonaire sont globalement maigres; d'après

un avis d'experts, ils devraient toutefois être administrés à titre expérimental en cas d'évolutions sévères réfractaires [42–49]).

Le rituximab est une autre option thérapeutique, qui s'est révélée efficace dans de petites séries de cas [52, 53]. En outre, l'hydroxychloroquine peut être administrée, tout particulièrement en cas de sarcoïdose cutanée ou dans des situations particulières avec manifestation pulmonaire chronique [50, 51].

Des mesures de soutien (réhabilitation pulmonaire, oxygénothérapie au long cours, supplémentation en vitamines et substitution hormonale, recherche et traitement d'autres causes de fatigue) doivent être mises en place en fonction du stade de la maladie et des symptômes [53].

Une transplantation pulmonaire peut être envisagée en cas d'atteinte pulmonaire avancée (stade IV), tout en sachant que la maladie peut récidiver dans le greffon [57].

## L'essentiel pour la pratique

- La sarcoïdose est une maladie multisystémique de cause inconnue, avec un pronostic globalement bon. Toutefois, elle peut être associée à une morbidité et une mortalité considérables en cas d'atteinte organique sévère ou d'évolution réfractaire au traitement.
- Le diagnostic présuppose dans la grande majorité des cas le prélèvement d'un échantillon tissulaire. Il est en outre nécessaire de rechercher des manifestations organiques extra-thoraciques.
- L'indication thérapeutique dépend des organes impliqués et du degré de sévérité de l'atteinte. Un traitement systémique devrait toujours être initié en cas d'atteinte pulmonaire à partir du stade II, ainsi qu'en cas de manifestation cardiaque, de manifestation neurologique ou de manifestation ophtalmologique sévère.
- Le traitement de première ligne consiste en l'administration de corticoïdes (20–40 mg/jour); le traitement doit être poursuivi durant au moins 12 mois à une dose progressivement décroissante.
- En cas d'absence de réponse au traitement, de réponse insuffisante ou d'intolérance aux corticoïdes, un traitement d'épargne cortisonique par azathioprine, méthotrexate, léflunomide ou mycophénolate mofétil devrait être envisagé. Parmi les autres options possibles figurent tout particulièrement les inhibiteurs du TNF- $\alpha$ .
- En raison de la stimulation endogène de la vitamine D, une supplémentation en calcium ou en vitamine D ne devrait avoir lieu que dans des cas exceptionnels lors d'une corticothérapie. En revanche, il convient de réaliser des ostéodensitométries et, le cas échéant, d'administrer un bisphosphonate en cas de corticothérapie à long terme.

## Perspectives

La sarcoïdose reste un défi clinique que ce soit concernant le diagnostic, la pose de l'indication d'un traitement systémique ou encore l'évaluation de la réponse au traitement. Outre l'anamnèse, les explorations fonctionnelles respiratoires répétées et la radiographie thoracique, la TEP-TDM s'est avérée judicieuse dans certaines situations pour évaluer l'activité de la maladie, ainsi que la réponse au traitement. Des données supplémentaires à ce sujet sont toutefois nécessaires afin de pouvoir définir plus précisément l'intérêt de cette modalité d'imagerie et son utilisation. Les patients avec évolutions réfractaires au traitement ou manifestations multi-organiques devraient faire l'objet d'une évaluation et d'un traitement multidisciplinaires dans des centres spécialisés.

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).