

SARCOÏDOSE: QUELLE PRISE EN CHARGE?

Auteurs: Dr CARINE WANG-BUHOLZER^a et Pr LAURENT NICOD^b

Rédaction: Dr PIERRE-ALAIN PLAN

Rev Med Suisse 2016; 12: 902-3

Un patient de 56 ans, en bonne santé habituelle, consulte pour un check-up. Il mentionne une légère toux avec fatigue et des troubles mnésiques depuis environ deux ans. Une radiographie du thorax montre un élargissement du médiastin avec un infiltrat pulmonaire diffus (figure 1), raison pour laquelle un scanner thoracique est effectué, qui révèle des adénopathies médiastinales (13 mm) et hilaires gauches (8 mm) et droites (30 mm), sans sténose bronchique et de multiples nodules pulmonaires parenchymateux interstitiels (3-8 mm) localisés également en sous-pleural, prédominant aux sommets et moins présents aux bases.

L'examen physique est dans la norme, il n'y a pas d'adénopathie. Le status ORL est calme, l'auscultation cardiopulmonaire physiologique. La TAH est à 105/85 mmHg, le pouls régulier à 67/minute. La peau ne présente pas d'anomalie et l'examen ophtalmologique est normal.

Le bilan sanguin révèle une formule sanguine, des marqueurs de l'inflammation et une calcémie dans la norme, et on observe une légère augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I à 79 U/l (limite supérieure de la norme: 68 U/l). L'ECG est sans particularité, en particulier il ne montre pas de trouble de la conduction, et les fonctions pulmonaires sont dans la norme.

Un lavage bronchoalvéolaire ramène un liquide contenant 42% de lymphocytes

(lymphocytose alvéolaire), sans cellules tumorales malignes. La sous-typisation, par cytométrie de flux, montre une lymphocytose CD4+ associée à une faible quantité de CD103+, corroborant le diagnostic de sarcoïdose.

Questions aux spécialistes

1. Devant une telle image radiologique, quel diagnostic différentiel évoquer?

Cette image doit faire évoquer le diagnostic différentiel d'adénopathies hilaires bilatérales; de plus ici, il y a des infiltrats acinaux bilatéraux silhouettant les axes broncho-vasculaires. Il faut penser à la sarcoïdose par l'aspect symétrique des lésions et cette atteinte finement nodulaire du parenchyme. Une tuberculose doit aussi être évoquée même en l'absence d'image fibro-cavitaire prédominant aux sommets. Si le patient avait séjourné aux Etats-Unis, une atteinte fongique devrait être évoquée, telle une histoplasme, une coccidiomycose ou une blastomycose. Un lymphome ou une maladie de Hodgkin sont aussi à mentionner, même si la présence de ces multiples lésions micronodulaires dans le parenchyme serait quelque peu inhabituelle. La mononucléose est à envisager pour ce qui est des adénopathies. Dans les étiologies beaucoup plus rares, mentionnons des adénopathies lymphangio-immunoblastiques. Il faut en principe rechercher une immunodéficience commune variable avec hypogammaglobulinémie qui fait des granulomatoses mimant une sarcoïdose, ou une cause professionnelle comme une beryllose ou une aluminose.

2. Quels examens complémentaires (imagerie et autres) effectuer lorsqu'une radiographie standard montre un élargissement des hiles et un infiltrat pulmonaire?

Un CT-scan thoracique à coupes fines doit être réalisé pour voir si les adénopathies sont homogènes ou non, et si les images finement nodulaires sont présentes sur les scissures, ce qui apporterait des arguments supplémentaires pour une sarcoïdose. Il est juste de pratiquer une bronchoscopie

avec un lavage broncho-alvéolaire pour la recherche d'une lymphocytose de plus de 20% chez plus de 80% des patients, avec un rapport CD4/CD8 supérieur à 3,5, présent dans 50% des cas.¹ En présence de ces micronodules, des biopsies transbronchiques seront réalisées pour exclure des granulomes caséux d'une tuberculose ou un processus néoplasique. En l'absence de lésions parenchymateuses, des ponctions des adénopathies guidées par ultrasons (EBUS) permettront de confirmer avec une grande fiabilité la présence de granulomes et d'exclure des cellules lymphomateuses ou tumorales. Ces EBUS permettent de diminuer de plus de 85% le nombre de médiastinoscopies nécessaires.²

3. Que sait-on actuellement de la sarcoïdose, notamment de son étiologie?

Il s'agit d'une réaction lymphocytaire inappropriée formant des granulomes, soit des agrégats lymphocytaires centrés sur des cellules dérivées de monocytes ou macrophages avec beaucoup de caractéristiques de cellules dendritiques. Ils sont riches en molécules stimulatrices des lymphocytes avec une réponse de types Th1 et Th17.^{3,4} Des micro-organismes ont été recherchés en particulier parmi les mycobactéries atypiques, sans succès, permettant d'exclure la présence d'une maladie infectieuse. La possibilité d'avoir cependant des réactions cellulaires inappropriées à des molécules dérivées de mycobactéries comme le complexe catalase-peroxydase⁵ ou à de l'ADN de propionibactéries a été sérieusement évoquée,⁶ antigènes difficiles à éliminer des tissus et possiblement issus du microbiote. Une insuffisance de lymphocytes régulateurs de l'immunité a aussi été suggérée.⁷ Les groupes HLA sont impliqués dans l'évolution des sarcoïdoses avec les HLA-DRB1*03 ayant un bon pronostic alors que les HLA-DRB1*14 et HLA-DRB1*15 prédisposeraient à des évolutions chroniques.⁸

4. En cas de suspicion de sarcoïdose, quels autres signes cliniques ou atteintes d'organes asymptomatiques faut-il rechercher?

Il faut toujours rechercher une atteinte d'organes pouvant nécessiter un traitement

FIG 1

Radiographie thoracique du patient



^aFMH Médecine interne générale, Place du Marché 6, 1350 Orbe, ^bFMH Médecine interne générale et pneumologie, Service de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne
laurent.nicod@chuv.ch

énergique faute d'amener à une morbidité, voire même à une mort soudaine telles que décrites dans des atteintes du myocarde. Des lésions extrathoraciques peuvent se présenter avec infiltration du système nerveux au niveau de la base du crâne en particulier, ou une atteinte dommageable oculaire ou invalidante telles des destructions articulaires. Des atteintes du foie évoluant à bas bruit peuvent entraîner des cirrhoses ou une infiltration de la rate peut induire des leucopénies et/ou thrombopénies, voire des ruptures traumatiques de cet organe. Une hypercalcémie doit être recherchée et traitée, de même qu'une hypercalciurie, plus fréquente que l'hypercalcémie, signature d'un *turnover* osseux inapproprié et pouvant causer des néphrolithiases.

5. La sarcoïdose peut-elle provoquer des atteintes cérébrales responsables de troubles mnésiques ou du comportement? Une atteinte neurologique se trouve chez environ 5% des patients; cela peut se traduire par des paralysies périphériques, une névrite ophtalmique, des convulsions, des atteintes médullaires ou une atteinte des leptoméniges. Plus subtiles sont en effet l'apparition de troubles cognitifs, une hydrocéphalie ou des manifestations psychiatriques. Une IRM sera alors indiquée, avec ou sans ponction lombaire selon les circonstances.⁹ Un état de fatigue est présent chez plus de 80% des patients,¹⁰ avec parfois un état dépressif pouvant entraîner des difficultés professionnelles. Ils répondent partiellement à des traitements anti-inflammatoires.

6. Quelle est l'évolution de la sarcoïdose (% de rémission/persistance) et quand faut-il débiter un traitement? Environ 50% des sarcoïdoses évoluent favorablement avant deux ans. Une sarcoïdose qui dure plus de trois à cinq ans est appelée chronique, avec des rebonds possibles qui nécessitent un suivi, car ces cas peuvent développer des fibroses pulmonaires, des hypertensions pulmonaires ou des atteintes extrapulmonaires mentionnées ci-dessus.¹¹ Les patients avec des atteintes cardiaques, neurologiques ou des stades 2 ou 3 extensifs au niveau pulmonaire doivent être traités sans attendre avec des stéroïdes et des agents épargnant les stéroïdes. Pour les cas

moins avancés, des traitements seront le plus souvent initiés assez tôt pour diminuer un état inflammatoire trop souvent mal ressenti subjectivement, dans le but d'accélérer la régression des lésions; les médicaments utilisés sont l'hydroxychloroquine ou la pentoxifylline, souvent très bien tolérées.

7. Quelle est la prise en charge actuelle de la sarcoïdose? Un traitement précoce, au moment du diagnostic permet-il de modifier l'évolution?

Des petites études contrôlées montrent que tant l'hydroxychloroquine que la pentoxifylline peuvent accélérer la résolution de la clinique et des lésions pulmonaires.¹² Des petites doses de prednisone (10 mg) peuvent suffire à contrôler une hypercalciurie ou une hypercalcémie si l'hydroxychloroquine ne convient pas. L'hydroxychloroquine peut cependant être efficace non seulement sur les troubles calciques mais aussi sur les états de fatigue ou sur des arthralgies, pouvant justifier des traitements de quelques années en fonction de l'évolution de ces symptômes. Les tétracyclines sont souvent utiles pour des lésions cutanées. Le dexméthylphénidate, un dérivé des amphétamines, s'est avéré utile pour des états de fatigue difficiles à traiter, après un bon diagnostic différentiel.¹³

8. Quelle surveillance effectuer chez un patient atteint de sarcoïdose (le cas échéant, différencier le suivi avec ou sans traitement)?

Le suivi de ces patients doit se faire tous les trois à six mois les premières années. Une fois la maladie stabilisée, après l'arrêt des traitements pendant plus de trois ans, le suivi peut s'arrêter.¹⁴ Il faut cependant savoir que 5 à 8% des patients peuvent réactiver leur sarcoïdose dans le même organe que celui qui était originellement atteint, mais aussi ailleurs. Environ 20% des patients vont garder des séquelles cliniquement significatives et environ 5 à 8% vont décéder, le plus souvent d'insuffisance respiratoire ou d'hypertension pulmonaire, plus rarement suite aux atteintes cardiaques, hépatiques ou neurologiques.

1 Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:404-8.

- 2 Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: A prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:255-60.
- 3 Nicod LP, Isler P. Alveolar macrophages in sarcoidosis coexpress high levels of CD86 (B7.2), CD40, and CD30L. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:91-6.
- 4 Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011;66:144-50.
- 5 Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:365-77.
- 6 Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999;354:120-3.
- 7 Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006;203:359-70.
- 8 Nozaki K, Scott TF, Sohn M, Judson MA. Isolated neurosarcoidosis: Case series in 2 sarcoidosis centers. *Neurologist* 2012;18:373-7.
- 9 Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1601-5.
- 10 De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: The fatigue assessment scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2004; 9:279-91.
- 11 Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. *QJM* 1983;52:525-33.
- 12 Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:192-7.
- 13 Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexmethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest* 2008;133:1189-95.
- 14 Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383:1155-67.

SOUMETTEZ UN CAS

Interrogez le spécialiste de votre choix. Posez-lui des questions directement en lien avec un problème de médecine de premier recours auquel vous avez été confronté.

Envoi des textes à: redac@revmed.ch (avec mention «rubrique court-circuit»)

COMITÉ DE LECTURE

Dr Gilbert Abetel, Orbe;
Dr Cédric Amstutz, Estavayer-le-Lac;
Dr Patrick Bovier, Lausanne;
Dr Vincent Guggi, Payerne;
Dr Philippe Hungerbühler, Yverdon-les-Bains;
Dr Pierre-André Luchinger, Bulle;
Dr Ivan Nemitz, Estavayer-le-Lac;
Dr Pierre-Alain Plan, Grandson