

جمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

---

# La Sarcoidose

---

Présenté par : ZATOUT Achouak

le 30/06/2022

AMRANI Halla

BECHTARZI Nouredine

Jury D'évaluation

Encadreur : HADDAD Souad (MAA- Université Frères Mentouri Constantine1)

Examineur 1 : MESSOUADI Saber (MCB- Université Frères Mentouri Constantine1)

Examineur 2 : MECHATI Chahinez (MAA -Université Frères Mentouri Constantine1)

Année universitaire

2021-2022

## **Résumé**

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire d'étiologie inconnue touchant plusieurs localisations, principalement les poumons, les yeux, la peau et le système lymphatique, elle se caractérise par la formation de granulomes tuberculoïdes dans les organes atteints.

Plusieurs facteurs de risques peuvent être à l'origine de la sarcoïdose, ce sont des facteurs génétiques ou des facteurs environnementaux.

La fatigue est un symptôme général de la sarcoïdose qui peut être associée à d'autres symptômes.

Le diagnostic de la sarcoïdose demeure très complexe dû à l'atteinte de plusieurs organes : les poumons sont les plus couramment atteints (plus de 90% des cas). Le foie est le troisième système organique le plus souvent touché après les poumons et les ganglions lymphatiques. Le cœur est atteint dans presque 5% des cas. Les reins peuvent être rarement atteints en cours d'une sarcoïdose. Les yeux sont fréquemment atteints (30 à 60% des cas). La peau peut quant à elle aussi être atteinte lors d'une sarcoïdose.

**Mots clés** : sarcoïdose, granulomes tuberculoïdes, localisations, diagnostic.

## **Abstract**

Sarcoidosis is an inflammatory disease of unknown etiology affecting several locations, mainly the lungs, eyes, skin and lymphatic system, it is characterized by the formation of tuberculoid granulomas in the affected organs.

Several risk factors can be at the origin of sarcoidosis, they are genetic factors or environmental factors.

Fatigue is a general symptom of sarcoidosis that can be associated with other symptoms.

The diagnosis of sarcoidosis remains very complex due to the involvement of several organs: the lungs are the most commonly affected (more than 90% of cases). The liver is the third most commonly affected organ system after the lungs and lymph nodes. The heart is affected in almost 5% of sarcoidosis cases. The kidneys can rarely be affected during a course of sarcoidosis. The eyes are frequently affected during sarcoidosis (30 to 60% of cases). The skin can also be affected during sarcoidosis.

**Key words** : sarcoidosis, tuberculoid granulomas, locations, diagnosis.

## الملخص

السااركويد هو مرض التهابي مجهول السبب يصيب عدة مواقع، خاصة الرئتين والعينين والجلد والجهاز الليمفاوي، ويتميز بتكوين الأورام الحبيبية السلية في الأعضاء المصابة.

يمكن أن تكون العديد من عوامل الخطر هي أصل السااركويد ، وهي عوامل وراثية أو عوامل بيئية.

التعب هو عرض عام لمرض السااركويد يمكن أن يترافق مع أعراض أخرى.

يبقى تشخيص السااركويد شديد التعقيد بسبب إصابة عدة أعضاء: الرئتان هما الأكثر إصابة (أكثر من 90% من الحالات) كما يعد الكبد ثالث أكثر الأعضاء إصابة بعد الرئتين والعقد الليمفاوية. يصاب القلب في حوالي 5% من حالات السااركويد ولكن نادرًا ما تتأثر الكلى في حين كثيرا ما تتأثر العين (30 إلى 60% من الحالات). كما يمكن أن يتأثر الجلد أيضًا أثناء السااركويد.

**الكلمات المفتاحية** السااركويد الأورام الحبيبية السلية المواقع التشخيص

## **Remerciements**

Etant donné qu'il nous serait difficile de remercier toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu ce qui nous a permis de mener nos études et cette thèse à terme que ces quelques lignes contribueront à leurs exprimer notre attachement et le souvenir très reconnaissant que nous garderons à jamais d'elles.

Nous citons en particulier Madame **S.HADDAD** qui nous a fait l'honneur d'être le directeur de ce travail. Nous sommes ravis d'avoir l'opportunité de travailler avec elle car en outre son appui scientifique, elle a toujours été très disponible pour nous conseiller dans l'élaboration de cette thèse.

Nous tenons à remercier aussi tous les membres de jury pour leur gentillesse et leur humanité, leurs enseignements et leurs remarques, parfois dures mais significatives, ont grandement contribué dans notre formation.

Nous remercions infiniment notre honorable enseignant **S.MESSAOUDI** pour toutes ses efforts déployés durant notre parcours universitaire, nous n'oublions jamais ses conseils, sa passion, sa patience, sa persévérance et sa perspicacité.

Nous tenons à remercier également Madame **C.MECHATI** pour sa collaboration.

Nous tenons à remercier ainsi notre précieux enseignant **Y. ZOUAGHI** pour tous ses efforts pendant notre première année universitaire.

Nous remercions par la même l'ensemble des membres de l'équipe pédagogique qui ont contribué à nous former durant ces cinq dernières années.

## Dédicaces

A la famille **ZATOUT**

### *Adorables parents,*

Mon Honorable **Papa Noureddine**, Mes adorables **Mamans Fadila** et **Mimia**.

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de la sagesse, de la tendresse et l'exemple du dévouement, vous êtes les seuls à n'avoir jamais cessé de m'encourager, de me motiver et de prier pour moi.

Si j'ai réussi quelque peu dans ce modeste travail c'est grâce à la confiance inégalable que vous avez mis en moi, qu'aux immenses efforts que vous avez déployé pour mon bien être ainsi qu'à vos grands sacrifices à mon égard.

Vous m'avez appris l'honneur, la modestie, la persévérance, vous m'avez inculqué les bonnes manières, le respect d'autrui, quand pardonner et comment se comporter devant tout obstacle. Je vous dédie ce modeste travail dans l'espoir que vous serez fiers de moi je demeurerai a jamais honoré d'être votre fille.

### *A mon frère Anis,*

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour fraternel et de la passion que nous portons l'un pour l'autre, aussi, je te remercie infiniment pour tes soutiens physique, moral et matériel tout on implorant le tout puissant de te réserver tout ce qui est meilleur, soit joie, bonheur réussite et succès.

Ce travail est dédié également à ma chère tante **Wassila** et son mari **Ali** qui n'ont pas cessé de me soutenir durant mon parcours universitaire, sans oublier d'évoquer les bienfaits

qui m'ont été témoigner par mes cousins et cousines à savoir : **Mohamed, Ahlem ,Hadia, Sarahe, Amine et Mohamed** et a toute ma famille.

Ainsi que amis et collègues à savoir : **Insaf, Nedjla, Maimouna, Roumaissa, Rokia, Hadjer et Nousseiba** et surtout ma binôme **Halla** qui ont contribué soit directement ou indirectement dans l'accomplissement de ce modeste travail.

## *A mon très cher père Aziz AMRANI*

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrai te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation.

Je t'aime papa et je prie Dieu le tout puissant qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

## *A ma très chère mère Amina BOULEKRACHEF*

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu le tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

## *A ma très chère sœur Rania*

A tous les moments d'enfance passés avec toi mon trésor, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus. J'exprime envers toi une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels. Ainsi que mon cher beau-frère **ATMANI Hamza**



## *A toute ma famille,*

Mes chères tantes et tous mes oncles et en particulier à la mémoire de mon cher oncle Yazid Bidi et mes grands-parents paternels et maternels, Que Dieu garde leurs âmes dans son vaste paradis.

## *A mes cousins et mes cousines,*

**Imen, Naima ; Selsabil et Meriem.** Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

Avoir un neveu est le plus beau cadeau qu'une sœur puisse vous faire. Tes petites mains, ton envie de parcourir le monde, ton enthousiasme, tes sourires, tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime **Tayeb.**

## *A mes amies,*

**Darine, Amani, Malak, Ouafa, Sihem, Rayene et Rana** et ma très chère binôme **Achouak.** Je ne peux pas trouver les mots juste et sincère pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A mes chers parents,*

Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

*A toute ma famille,*

Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

## Table des matières :

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....	1
Chapitre 1 : La sarcoïdose .....	2
1.1 Définition de la sarcoïdose.....	3
1.2 Epidémiologie de la sarcoïdose.....	3
1.3 Physiopathologie de la sarcoïdose.....	5
1.4 Facteurs de risques de la sarcoïdose.....	6
1.5 Symptômes de la sarcoïdose.....	8
1.6 Diagnostic de la sarcoïdose.....	9
Chapitre 2 : Localisations de la sarcoïdose.....	10
2.1 La sarcoïdose pulmonaire.....	11
2.1.1 Définition.....	11
2.1.2 Epidémiologie.....	11
2.1.3 Symptômes.....	11
2.1.4 Diagnostic.....	12
2.1.5 Traitement.....	14
2.2 La sarcoïdose hépatique .....	15
2.2.1 Définition.....	15
2.2.2 Epidémiologie et symptômes.....	15
2.2.3 Diagnostic.....	16
2.2.4 Traitement.....	17
2.3 La sarcoïdose cardiaque.....	18
2.3.1 Epidémiologie.....	18
2.3.2 Atteintes histologiques lors de la sarcoïdose cardiaque.....	18
2.3.4 Signes cliniques.....	19
2.3.5 Diagnostic .....	20
2.3.6 Traitement.....	22

<b>2.4 La sarcoïdose rénale.....</b>	<b>22</b>
<b>2.5 La sarcoïdose oculaire .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5.1 Diagnostic .....</b>	<b>24</b>
<b>2.5.2 Traitement.....</b>	<b>26</b>
<b>2.6 La sarcoïdose cutanée .....</b>	<b>26</b>
<b>2.6.1 Présentation clinique .....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.2 Morphologies communes .....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.3 Diagnostic .....</b>	<b>29</b>
<b>2.6.4 Traitement .....</b>	<b>30</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>34</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Incidence de la sarcoïdose.....	4
<b>Figure 2 :</b> Cascade immunocytologique dans la pathogenèse des granulomes sarcoïdosiques.	6
<b>Figure 3 :</b> Algorithme de diagnostic de la sarcoïdose.....	9
<b>Figure 4 :</b> Radiographies thoraciques illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire .....	13
<b>Figure 5 :</b> Sarcoïdose papuleuse.....	28
<b>Figure 6 :</b> Sarcoïdose en plaques.....	29

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1 :</b> Evaluation des travaux de laboratoire.....	16
<b>Tableau 2 :</b> Critères cliniques et radiobiologiques de la sarcoïdose oculaire.....	25
<b>Tableau 3 :</b> Classification diagnostique de la sarcoïdose oculaire (Adadénopathies).....	26

## Liste des abréviations

**ACCESS** Association pour la Création et la Coordination d'Équipements

Médico-Sociaux

**ADP** adénopathies.

**AIH** autoimmune hepatitis

**ALT** alanine aminotransférase

**AMA** antimitochondrial antibody

**ANA** antinuclear antibodies

**ASMA** anti smooth muscle antibody

**AST** aspartate aminotransférase

**BAV** blocs auriculo ventriculaires

**CBP** cholangite biliaire primitive

**CD4+** cluster de différenciation 4

**CD8** cluster de différenciation 8.

**CMH** complexe majeur d'histocompatibilité

**CSP** cholangite sclérosante primitive

**CXR** chest x ray

**ECA** ou **ACE** enzyme de conversion de l'angiotensine ou angiotensin conversion enzyme

**ECG** électrocardiogramme

**ETT** échocardiographique

**FDJ** fluorodesoxyglucose marqué

**Fe** fraction d'éjection

**GGT** gamma-glutamyl transférase

**HLA** human leukocyte antigen

**HS** sarcoidose hépatique

**HTP** hypertension portale

**IC** insuffisance cardiaque

**ICG** insuffisance cardiaque gauche.

**IDR** intradermoréaction.

**IgG** immunoglobuline G

**IL-12** interleukine 12

**IL-17** interleukine 17

**IL-2** interleukine 2

**INF  $\gamma$**  interféron gamma

**IRM** imagerie par résonance magnétique

**IWOS** International Workshop on Ocular Sarcoidosis.

**MS** mort subite

**PFT** test de fonction pulmonaire

**PH** hypertension portale

**Sec** Gougerot-Sjögren

**SIV** septum interventriculaire

**TDM** tomodensitométrie

**TEP** tomographie par émission de positons

**TEP** tomographie par émission de positons.

**Th2** cellules T helper

**TNF  $\alpha$**  facteur de nécrose tumoral alpha

**VD** ventricule droit

**VG** ventricule gauche



# **Introduction**

La sarcoïdose est une maladie multi systémique énigmatique dont son histoire moderne remonte aux années 1899, quand le dermatologue norvégien pionnier Caesar Boeck a inventé le terme pour décrire les nodules cutanés caractérisés par des foyers compacts et bien définis de « cellules épithélioïdes » avec de grands noyaux pâles et aussi quelques géantes cellulaires. Pensant que cela ressemblait à un sarcome, il a appelé la condition « sarcoïde bénigne multiple de la peau » (**Taran et al., 2015**).

L'incidence de la sarcoïdose est d'environ 10 pour 100 000 dans une population à prédominance blanche mais jusqu'à 3 à 4 fois plus élevée chez les Afro-Américains. La sarcoïdose est fréquemment rencontrée en premier lieu par les médecins de soins primaires lors de l'évaluation de patients présentant des symptômes non spécifiques tels que la toux ou la dyspnée et il n'est pas rare qu'elle soit également rencontrée accidentellement lors d'évaluations de routine, parce que sa cause est inconnue et qu'il n'existe pas de test standard pour son diagnostic, la sarcoïdose reste un diagnostic d'exclusion. Il peut imiter de nombreuses maladies et est donc inclus dans le diagnostic différentiel de nombreux processus pulmonaires et systémiques (**Eva et al., 2016**).

Les granulomes sarcoïdaux peuvent impliquer n'importe quel organe, mais chez plus de 90 % des patients, la sarcoïdose clinique se manifeste par une hypertrophie des ganglions lymphatiques intrathoraciques, une atteinte pulmonaire, des signes et symptômes cutanés ou oculaires, ou une combinaison de ces résultats (**Michael C et al., 2007**).

L'objectif de cette étude est de mettre le point sur la sarcoïdose, de mieux comprendre le mécanisme de cette maladie et de bien connaître ses atteintes.

# **Chapitre 01 : La sarcoïdose**

## 1.1 Définition de la sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire caractérisée par une infiltration d'un ou plusieurs organes et tissus par des granulomes sans nécrose caséuse (**Michael et Birendra, 2021**). C'est une maladie systémique, d'étiologie inconnue touchant plusieurs organes, principalement les poumons, les yeux, la peau et le système lymphatique. Elle est caractérisée par la formation de granulomes tuberculoïdes dans les organes atteints. Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique peuvent être difficiles en raison de la diversité des tableaux cliniques, du retentissement et de l'évolution de la maladie. Les objectifs du clinicien sont de ne pas manquer les formes avec dysfonction d'un organe pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, qualifiées de « dangereuses » mais aussi d'évaluer et de prendre en charge les signes d'inconfort persistants, qui peuvent retentir sévèrement sur la qualité de vie des patients (**Florence et Dominique, 2019**).

## 1.2 Epidémiologie de la sarcoïdose

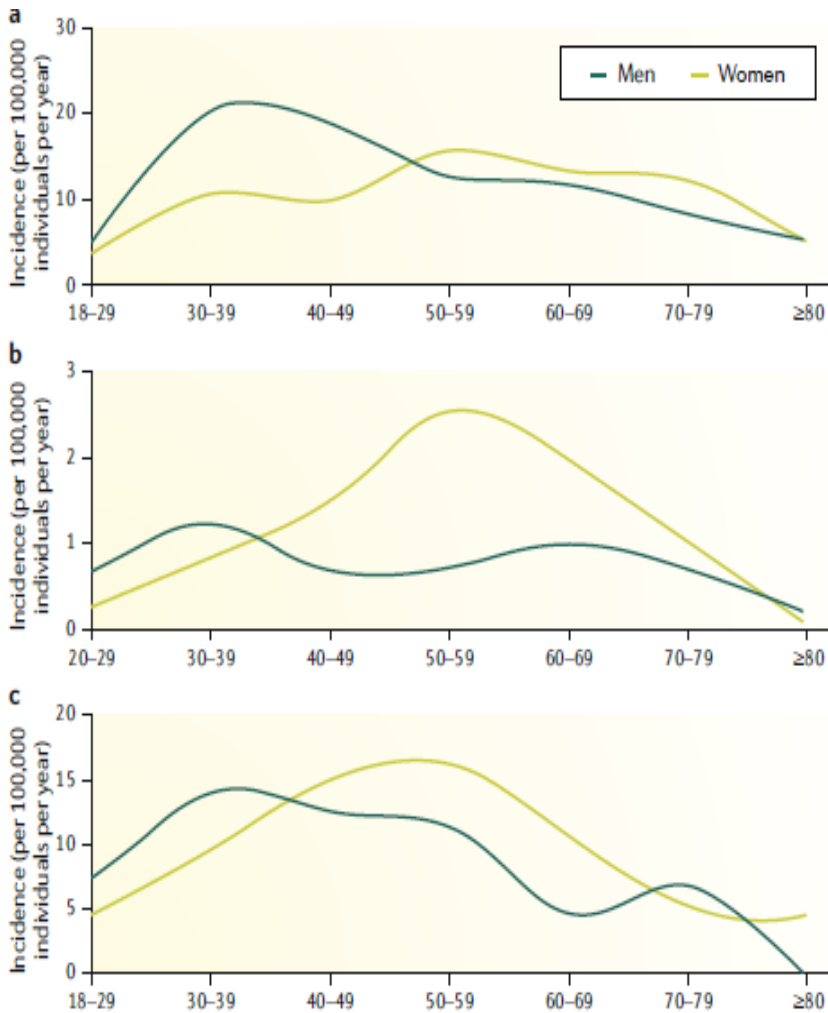
L'incidence et la prévalence de la sarcoïdose et sa présentation clinique varient considérablement selon les régions géographiques, selon le sexe et les différents groupes d'âge (**Judson et al., 2012**).

L'incidence de la sarcoïdose est plus élevée dans les pays scandinaves (11 à 24 cas pour 100 000 personnes par an) (**Milman et Selroos, 1990**) ; (**Byg et al., 2003**) ; (**Arkema et al., 2016**) et chez les Afro-Américains (18–71 cas pour 100 000 personnes par an) (**Baughman et al., 2016**) ; (**Cozier et al., 2016**) ; (**Camargo, 2016**) et le plus bas dans les pays asiatiques (1 cas pour 100 000 individus par an) (**Morimoto et al., 2008**) ; (**Yoon et al., 2018**).

Au sein des pays, la répartition de la sarcoïdose varie selon la région géographique (**Kowalska et al., 2014**) ; (**Baughman et al., 2016**) ; (**Camargo, 2016**) ; (**Beghe et al., 2018**) et certaines études ont démontré que la prévalence est plus élevée dans les zones moins densément peuplées (**Deubelbeiss et al., 2010**) ; (**Arkema et al., 2016**).

L'âge moyen de début est entre 40 à 55 ans, avec un âge maximal plus jeune au moment du diagnostic chez les hommes (30-50 ans) que chez les femmes (50-60 ans d'âge), une tendance qui est confirmée par plusieurs rapports dans différentes régions (**Figure 1**). Entre 45% et 60% des cas incidents surviennent chez les femmes (**Arkema et Cozier, 2018**).

L'incidence et la prévalence de la sarcoïdose varient en fonction de la localisation géographique, du sexe, de l'âge et de l'ethnie (**Judson *et al.*, 2012**).



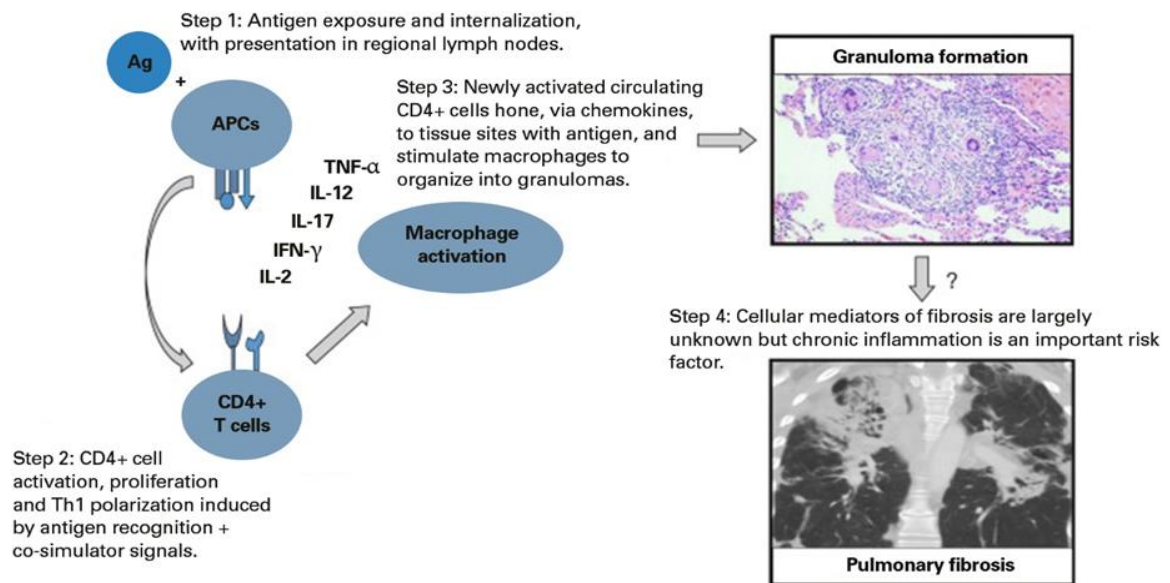
**Figure 1 :** Incidence de la sarcoïdose. **(a)** En Suède, **(b)** En Corée, **(c)** Aux U.S.A (**Grunewald *et al.*, 2020**).

### 1.3 Physiopathologie de la sarcoïdose

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 sarcoïdiques (**Graf et Geiser, 2018**).

Parmi les facteurs génétiques, les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) jouent un rôle essentiel (HLA-DRB1 et HLA-DBQ1). Les granulomes sont des structures composées d'un agglomérat central compact de macrophages et de cellules épithélioïdes, entouré de lymphocytes (**Figure 2**). Après stimulation des cellules T naïves par les cellules présentatrices d'antigène et différenciation en cellules CD4+, 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. 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 (**Graf et Geiser, 2018**).

Une hypercalcémie peut survenir en raison d'une conversion accrue de la vitamine D en la forme activée (1,25 hydroxy vitamine D) par les macrophages activés. Une hypercalciurie peut être présente, même chez les patients qui ont des taux sériques normaux de calcium. Une lithiase rénale et une néphrocalcinose peuvent se produire, conduisant parfois à une maladie rénale chronique (**Michael et Birendra, 2021**).



**Figure 02 :** Cascade immunocytologique dans la pathogenèse des granulomes sarcoïdiques (Patterson et Chen, 2018).

## 1.4 Facteurs de risques de la sarcoïdose

### 1.4.1 Facteurs génétiques

La susceptibilité génétique est une composante importante du risque de maladie, comme le démontrent les études d'association à l'échelle du génome (Schurmann *et al.*, 2001) ; (Rivera *et al.*, 2016) avec les allèles HLA de classe II, plusieurs gènes non-HLA et les études d'agrégation familiale (Rybicki *et al.*, 2001) ; (Grunewald *et al.*, 2015) ; (Rossides *et al.*, 2018).

Avoir un membre de la famille atteint de la maladie est associé à un risque 2 à 4 fois plus élevé de développer la sarcoïdose (Rybicki *et al.*, 2001) ; (Rossides *et al.*, 2018) et le risque augmente à mesure que le nombre de parents affectés augmente. Une étude portant sur des jumeaux du Danemark et de Finlande a rapporté des taux de concordance de 0,148 chez les jumeaux monozygotes et de 0,012 chez les jumeaux dizygotes. L'héritabilité de la sarcoïdose (la proportion de la variance phénotypique d'une population attribuable à la variation génétique) est estimée à 39-70 % (Sverrild *et al.*, 2008) ; (Rossides *et al.*, 2018).

### 1.4.2 Facteurs environnementaux

En plus des facteurs de risque génétiques il existe des facteurs non génétiques ou environnementaux qui sont également associés à la sarcoïdose.

- L'étude ACCESS aux États-Unis a étudié rétrospectivement les facteurs environnementaux et professionnels via un questionnaire (Newman *et al.*, 2004) et a

identifié de multiples expositions environnementales associées à la sarcoïdose, y compris les environnements moisis, l'exposition professionnelle aux insecticides et l'emploi agricole. D'autres professions ont été impliquées comme facteurs de risque, y compris les travailleurs de la fonderie de fer (à cause de l'exposition à la poussière de silice) (**Vihlborg et al., 2017**) et les pompiers (**Kern et al., 1993**) ; (**Prezant et al., 1999**)

- **Le tabagisme** : a toujours été associé à une diminution du risque de sarcoïdose, peut-être en raison des effets immunomodulateurs de la nicotine (**Valeyere et al., 1988**). (**Newman et al., 2004**) ; (**Carlens et al., 2010**) ; (**Ungprasert et al., 2016**). Cependant, toutes ces études sauf une ont recueilli le statut de fumeur au moment du diagnostic de sarcoïdose, ce qui peut avoir introduit un biais de causalité inverse (la maladie obligeant les gens à arrêter de fumer et/ou à se déclarer non-fumeurs). Cependant, dans une étude dans laquelle les données sur le tabagisme ont été recueillies avant le diagnostic et n'ont donc pas été affectées par ce biais, le fait de fumer était associé à un risque de sarcoïdose réduit de 50 %. Dans cette étude, le tabac sans fumée contenant de la nicotine n'était pas associé à une réduction du risque, ce qui suggère qu'un composant de la fumée de cigarette autre que la nicotine exerce un rôle protecteur (**Carlens et al., 2010**).
- **L'obésité** : Dans deux grandes études de cohorte de femmes aux États-Unis, l'obésité et la prise de poids étaient associées à un risque accru de sarcoïdose. (**Cozier et al., 2015**) ; (**Dumas et al., 2017**). Dans l'étude sur la santé des femmes noires (n = 59 000), l'obésité était associée à un risque accru de 40 % de sarcoïdose, et dans l'étude II sur la santé des infirmières (principalement des femmes blanches ; n = 116 430), l'obésité était associée à un risque accru de 70 %. Ces deux études ont rapporté une relation entre un indice de masse corporelle plus élevé à 18 ans et une augmentation de l'incidence de la sarcoïdose plus tard dans la vie (**Cozier et al., 2015**) ; (**Dumas et al., 2017**). Ces découvertes s'ajoutent à la littérature croissante sur la relation entre l'obésité et les troubles à médiation immunitaire (**Versini et al., 2014**).
- **Changement hormonal** : Dans une étude sur la santé des femmes noires, les marqueurs d'œstrogènes endogènes plus élevés (tels que l'âge tardif à la ménopause, l'âge tardif à la première naissance et le fait d'avoir une naissance plus récente) étaient associés à une diminution du risque de sarcoïdose. L'observation selon laquelle les femmes reçoivent plus souvent un diagnostic de sarcoïdose plus tard dans la vie (50 à



60 ans. (**Figure 1**) que les hommes peuvent être dus à des changements hormonaux au moment de la ménopause. (**Cozier et al., 2012**)

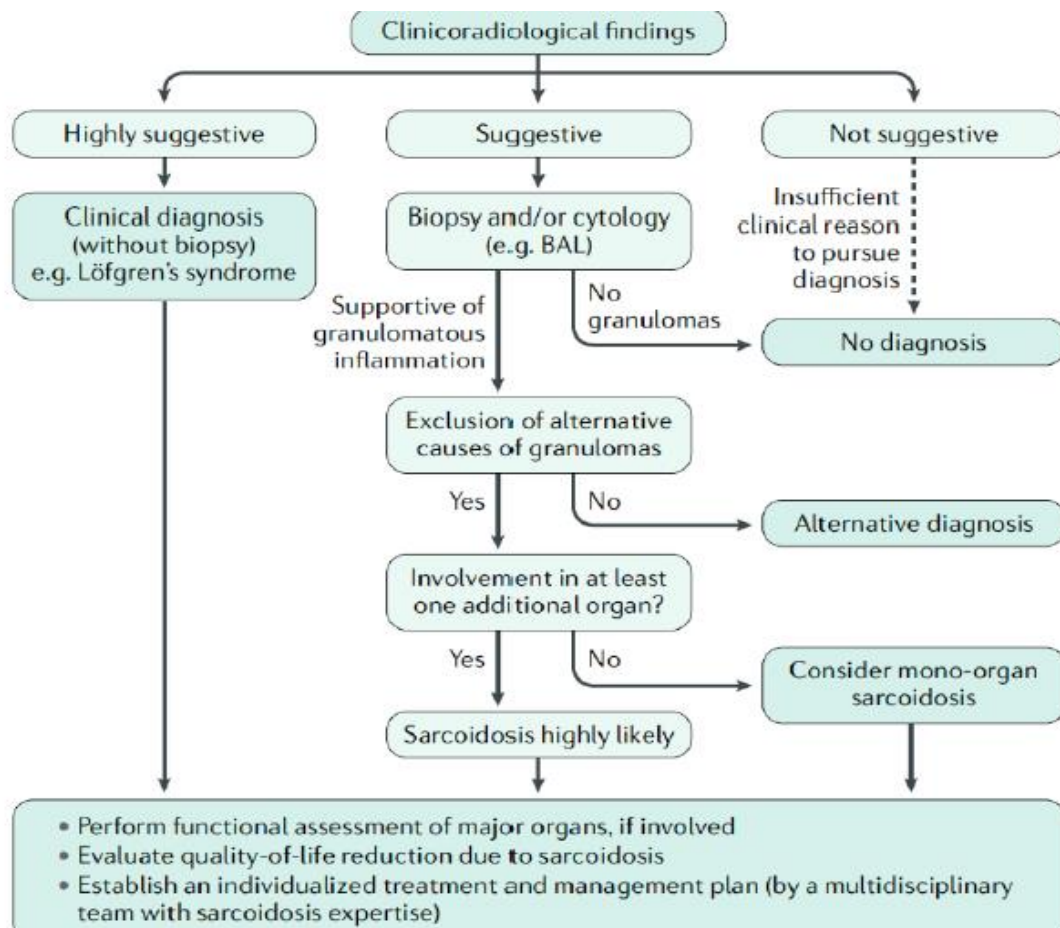
### **1.5 Symptômes de la sarcoïdose**

Les symptômes généraux sont fréquents dans la sarcoïdose par exemple, la prévalence de la fatigue chez les patients atteints de sarcoïdose peut atteindre 50 à 70 % selon les séries. La fatigue n'est pas spécifique de la sarcoïdose et elle peut être associée à différentes causes telles que l'hypothyroïdie, l'anxiété, la dépression, l'apnée du sommeil ou une réaction inflammatoire active et sévère (**Drent et al., 2012**). Une association positive a été trouvée entre la neuropathie des petites fibres et la fatigue ainsi qu'entre la dyspnée et la fatigue.

La détection précise de la fatigue peut être faite avec l'échelle d'évaluation de la fatigue (**De Vries et al., 2004**). La détection de la fatigue est très importante dans la sarcoïdose car d'une part, la fatigue est négativement liée à la qualité de vie dans les études (**Drent et al., 1999**) ; (**Michielsen et al., 2006**) ; (**Baughman et al., 2007**) ; (**Korenromp et al., 2011**) et, d'autre part, la mise en place d'un traitement adapté peut améliorer les symptômes du patient . Les troubles de la concentration sont également un symptôme fréquemment rapporté chez les patients atteints de sarcoïdose et peuvent être dus à diverses comorbidités associées ou conséquences de la sarcoïdose (par exemple, apnée du sommeil et maladie pulmonaire obstructive). D'autres symptômes constitutionnels non spécifiques de la sarcoïdose peuvent inclure la fièvre et la perte de poids. Dans la plupart des cas, la fièvre reste de bas grade mais peut parfois atteindre 39 à 40 °C. D'autres symptômes généraux peuvent faire partie du tableau clinique initial de la sarcoïdose, tels que la perte de poids et les sueurs nocturnes (**Crouser et al., 2020**). Il convient de noter que les patients présentant des manifestations hépatiques de sarcoïdose peuvent présenter de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids accompagnées d'anorexie (**Iannuzi et al., 2007**).

## 1.6 Diagnostic de la sarcoïdose

Le diagnostic de la sarcoïdose dépend d'une combinaison d'éléments cliniques compatibles, d'une preuve histologique d'un granulome, et d'un diagnostic différentiel écarté des différentes pathologies similaires sur le plan clinique et biologique (**Figure 3**). (**Grunewald *et al.*, 2019**).



**Figure 03** : Algorithme de diagnostic de la sarcoïdose (**Grunewald *et al.*, 2019**)

D'une manière générale, une approche multidisciplinaire est nécessaire pour le diagnostic. (**Bargagli et Prasse, 2018**)

Le diagnostic de la sarcoïdose est très complexe et cela dû à l'atteinte de plusieurs organes et qui peut évoluer avec le temps. Les symptômes permettent d'orienter le médecin vers le diagnostic convenable. Le diagnostic de sarcoïdose est posé lors d'une première consultation dans seulement 15% des cas. (**Judson *et al.*, 2003**)

# **Chapitre 02 : Localisations de la sarcoïdose**

## **2.1 La sarcoïdose pulmonaire**

### **2.1.1 Définition**

L'atteinte pulmonaire est la plus courante, survenant dans plus de 90 % des cas, bien que n'importe quel organe puisse être affecté (**Kouranos *et al.*, 2015**).

Dans la sarcoïdose pulmonaire, une variabilité considérable est également évidente au niveau intra-organique, comme divers composants du système respiratoire peuvent être impliqués avec différents degrés de gravité, entraînant différents impacts pronostiques sur la survie. Les sites cibles comprennent les ganglions lymphatiques intra thoraciques, les voies respiratoires, le parenchyme pulmonaire, ainsi que les vaisseaux et, moins fréquemment, la plèvre (**Baughman *et al.*, 2012**). Le comportement clinique peut aller d'un trouble bénin et spontanément résolutif à une maladie progressive, chronique et débilitante. Les déterminants des résultats à long terme n'ont pas encore été clairement établis, bien que des systèmes de stadification pronostique aient été proposés. (**Walsh *et al.*, 2014**) ; (**Kouranos *et al.*, 2015**) ; (**Judson, 2017**).

### **2.1.2 Épidémiologie :**

Une étude basée sur la population aux États-Unis a démontré que l'incidence est 12 fois plus élevée chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens, et l'insuffisance respiratoire a été signalée comme la cause la plus fréquente du décès lié à la sarcoïdose. (**Mirsaeidi *et al.*, 2015**). L'hypertension pulmonaire (PH) était significativement plus fréquente chez les Afro-Américains, tandis que la fibrose pulmonaire était plus fréquente chez les Caucasiens. L'incidence de la sarcoïdose pulmonaire semble être également influencée selon la variabilité saisonnière, avec le taux le plus faible observé en automne, reflétant peut-être la variation de l'occurrence des déclencheurs environnementaux et l'exposition au soleil. Cependant, un biais de détection potentiel dû à une proportion plus élevée de sujets subissant des tests de diagnostic pour les infections respiratoires dans l'hiver et le printemps ne peuvent être exclus (**Ungprasert *et al.*, 2016**).

### **2.1.3 Les symptômes**

Des symptômes respiratoires sont retrouvés à la présentation chez 30 à 53 % des patients : toux chez 27 à 53 %, dyspnée chez 18 à 51 % et douleur thoracique chez 9 à 23 % (**Judson *et al.*, 2003**) ; (**Sinha *et al.*, 2016**) ; (**Mañá *et al.*, 2017**). La dyspnée chronique est

plus souvent observée chez les patients dont le diagnostic est retardé, comme chez les 10 % de patients diagnostiqués avec une fibrose pulmonaire liée à la sarcoïdose (**Nardi *et al.*, 2011**).

#### **2.1.4 Diagnostic**

- **L'étude biologique**

L'évaluation initiale des patients suspects de sarcoïdose pulmonaire doit inclure la numération globulaire, la chimie sérique qui comprend la créatinine, le calcium, les enzymes hépatiques et les taux de phosphatase alcaline, et l'analyse d'urine. Selon les antécédents du patient, sa situation géographique et ses antécédents de voyage, un test de dépistage de la tuberculose ou des sérologies fongiques peuvent être indiqués (**Carmona *et al.*, 2016**).

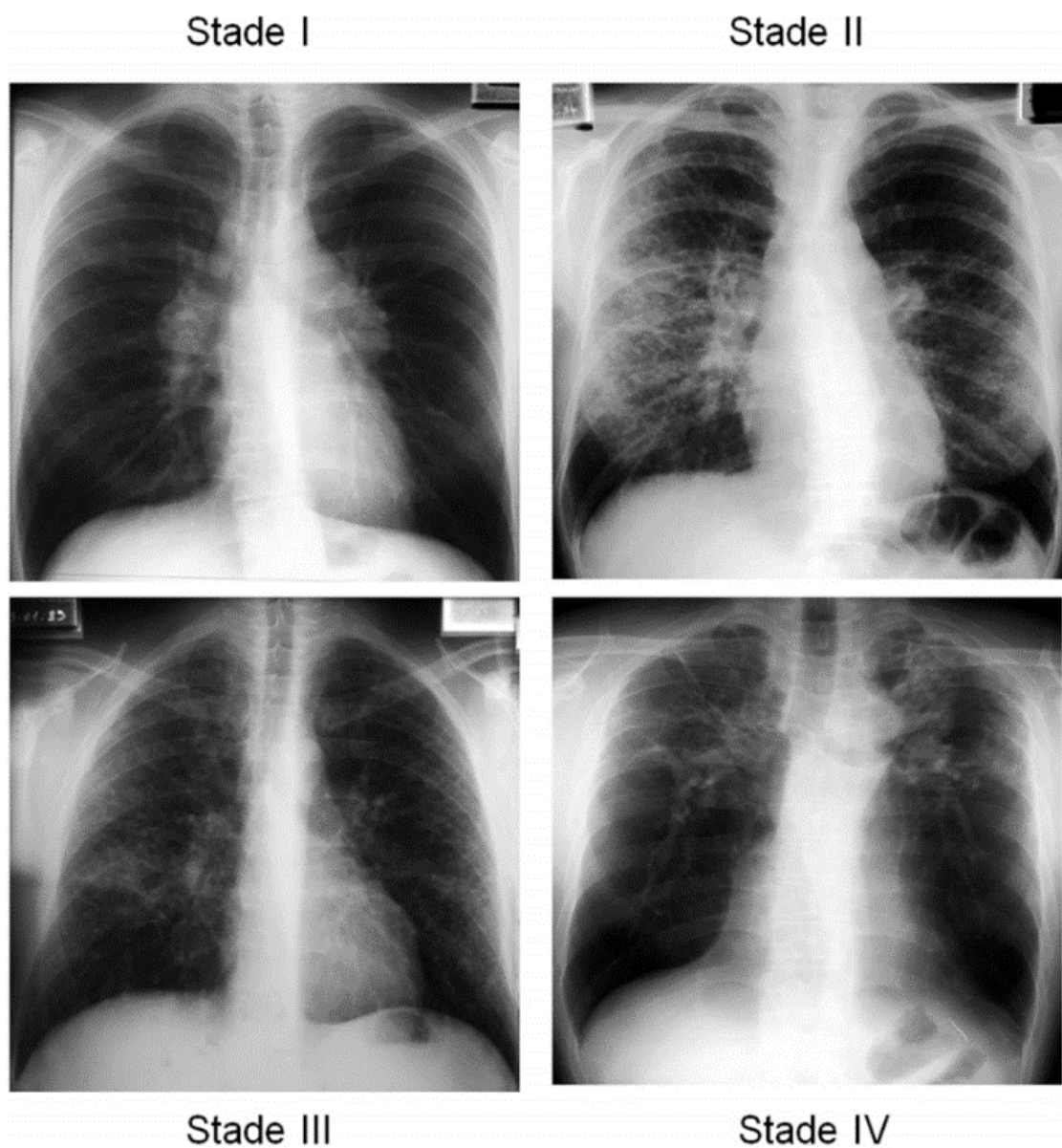
D'autres tests tels que l'électrophorèse des protéines sériques, les tests de détection des marqueurs inflammatoires (p. ex., protéine C-réactive et vitesse de sédimentation des érythrocytes) et la mesure des taux de lactate déshydrogénase, de vitamine D et d'immunoglobuline doivent être adaptés aux antécédents et à la présentation clinique du patient. La mesure du taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) reste largement utilisée, mais une valeur normale n'exclut pas le diagnostic de sarcoïdose pulmonaire en raison de sa faible sensibilité et de sa spécificité insuffisante (**Ungprasert *et al.*, 2016**).

- **Tests de la fonction pulmonaire**

Des tests complets de la fonction pulmonaire (PFT), y compris la capacité de diffusion, doivent être obtenus chez les patients présentant des symptômes respiratoires ou des anomalies du parenchyme pulmonaire lors d'examens d'imagerie. Les tests de la fonction pulmonaire peuvent révéler des anomalies restrictives, en particulier dans les stades fibrotiques, ainsi que divers degrés d'obstruction des voies respiratoires, indiquant souvent une atteinte des voies respiratoires qui pourrait autrement être négligée. Parfois, les résultats PFT peuvent sembler normaux. Une réduction disproportionnée de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone pourrait signaler la présence d'une hypertension pulmonaire, une complication rare mais souvent manquée (**Baughman *et al.*, 2010**).

La radiographie thoracique de base (CXR) est indiquée en particulier s'il y a des symptômes respiratoires ou des anomalies PFT. La stadification classique des anomalies CXR a été proposée par Scadding (**Scadding, 1961**) qui a distingué 4 stades de la maladie avec des implications pronostiques implicites : stade 0, normal ; stade I, lymphadénopathie hilare ;

stade II, adénopathie hilare et atteinte parenchymateuse ; stade III, maladie pulmonaire parenchymateuse ; et stade IV, fibrose (**Figure 4**). Les patients atteints de la maladie de stade I ont un excellent pronostic avec une résolution spontanée attendue dans 60 % à 90 % des cas dans les 5 ans par rapport avec 10 % à 20 % des patients au stade III (**Hillerda *et al.*, 1984**).



**Figure 04** : Radiographies thoraciques illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire (1 IW).

- **Diagnostic différentiel**

Bien que la présence des granulomes non-nécrosants est une caractéristique de la sarcoïdose pulmonaire, il est non pathognomonique et peut également survenir d'autres maladies, y compris les tumeurs malignes ("réaction de type sarcoïde"), les infections (fongiques, tuberculeuses et mycobactéries atypiques), le syndrome d'immunodéficience commune variable, les maladies liées à l'exposition par inhalation (p. ex. béryllose, pneumopathie d'hypersensibilité), les maladies pulmonaires d'origine médicamenteuse et la vascularite (**Carmona et al., 2016**).

Il est donc important d'exclure ces éléments identifiables causes de l'inflammation granulomateuse pour établir un diagnostic de la sarcoïdose pulmonaire (**Statement on sarcoidosis, 1999**).

Bien que des granulomes nécrosants aient été décrits dans la sarcoïdose pulmonaire, ils sont inhabituels et doivent conduire à un examen attentif d'un autre diagnostic (**Carmona et al., 2016**).

### **2.1.5 Traitement**

La décision de traiter doit être basée sur la présence des symptômes spécifiques et la progression de la maladie mise en évidence par une aggravation de l'état fonctionnel et des anomalies d'imagerie (**ACCESS Research Group, 1999**).

De nombreux patients atteints d'une sarcoïdose pulmonaire peuvent être surveillés sur une période de temps car une résolution spontanée ou une stabilité sans traitement peuvent survenir. Des études ont montré que jusqu'à la moitié des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire présentent une amélioration spontanée au cours des 6 premiers mois (**Gibson et al., 1996**) ; (**Gottlieb et al., 1997**) ; (**Pietinalho et al., 2002**).

Une fois le début du traitement décidé, le médicament de choix recommandé est un corticoïde oral, sauf s'il existe des contre-indications spécifiques (**Statement on sarcoidosis, 1999**).

Pour les patients atteints principalement d'une maladie pulmonaire, des études ont révélé qu'entre 50 % et 90 % ont une réponse favorable aux corticoïdes, bien que la sarcoïdose tende à rechuter après l'arrêt du traitement dans environ 20 à 74 % des cas (**Gottlieb et al., 1997**).

Il n'y a pas de protocole standard pour la dose de corticoïdes ou la durée du traitement. Cependant, un schéma thérapeutique en 6 phases a été proposé par certains experts dans le domaine, de la posologie initiale, de la réduction à la dose d'entretien, de la posologie d'entretien, de la réduction progressive des corticostéroïdes, de la surveillance après l'arrêt du traitement et du traitement des rechutes (**Judson, 1999**) ;(**Judson et al., 2012**).

La dose initiale recommandée de corticoïde varie entre 20 et 40 mg/j de prednisone ou un autre médicament équivalent pendant 2 à 6 semaines. Ce traitement initial a également inclus une administration un jour sur deux (**Axelrod, 1976**). Pour les patients dont la maladie répond à la dose initiale, la réduction à une dose d'entretien doit être obtenue entre 6 semaines et 6 mois après le début du traitement (**Schutt et al., 2010**). La dose d'entretien recommandée est généralement comprise entre 5 et 15 mg/j mais devrait être adaptée à la réponse individuelle du patient à la thérapie et aux objectifs du traitement. Atteindre une dose de 10 mg/j ou moins est idéal pour minimiser les effets indésirables de la corticothérapie, même si cet objectif n'est pas toujours possible. En général, les patients nécessitent un traitement d'environ 5 à 9 mois avant de diminuer progressivement les corticoïdes, ce qui peut alors prendre entre 1 et 6 mois supplémentaires. Si la réduction est atteinte, une surveillance est nécessaire pour identifier rapidement les rechutes (**Carmona et al., 2016**).

## **2.2 La sarcoïdose hépatique**

### **2.2.1 Définition**

Le foie est le troisième système organique le plus souvent touché après les poumons et les ganglions lymphatiques (**Karagiannidis et al., 2006**). Il a été constaté que 50 à 65 % des patients atteints de sarcoïdose ont une atteinte hépatique selon la biopsie du foie (**Holmes et Lazarus, 2009**). Par conséquent, le diagnostic peut parfois être difficile, car aucune étude de laboratoire ou d'imagerie ne peut être concluante avec certitude (**Irani et Dobbins, 1979**) ; (**Karagiannidis et al., 2006**).

### **2.2.2 Epidémiologie et symptômes**

La sarcoïdose hépatique survient dans 11 % à 80 % des cas et est le plus souvent asymptomatique. Seulement 5 % à 30 % des patients présentent des symptômes d'ictère, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales et d'hépatosplénomégalie (**Ibrahim et al., 2018**) ; (**Kumar et Herrera, 2019**). D'autres symptômes peuvent inclure fatigue, prurit, fièvre et arthralgie (**Ghoneim et Williams, 2019**).



### 2.2.3 Diagnostic

Le diagnostic de la sarcoïdose hépatique est difficile et repose généralement sur une combinaison de modifications biologiques, cliniques et histologiques (Modaresi *et al.*, 2015) ;( Achakzai *et al.*, 2018). Il est important de distinguer la sarcoïdose hépatique des autres maladies granulomateuses, telles que les infections, la cholangite biliaire primitive (CBP), la cholangite sclérosante primitive (CSP), lymphome et effet médicamenteux (Ibrahim *et al.*, 2018) ; ( Achakzai *et al.*, 2018).

Les médicaments associés à la sarcoïdose hépatique comprennent les sulfamides, l'hydralazine, la nitrofurantoïne, la phénytoïne, la carbamazépine, la quinidine et l'allopurinol (Zakim et Boyer, 1996). Dans les tests sanguins, l'élévation de la phosphatase alcaline est la plus courante. L'hypercalcémie survient dans 10 à 20 % des cas (Ibrahim *et al.*, 2018) (Tableau 1).

**Tableau 01** : Evaluation des travaux de laboratoire (Modaresi *et al.*, 2015).

	HS	PBC	PSC	AIH	IgG4 cholangiopathy
AST	Normal or ↑	↑	↑	↑	↑
ALT	Normal or ↑	↑	↑	↑	↑
Alkaline phosphatase	Normal or ↑	↑	↑	↑	↑
GGT	Normal or ↑	Normal or ↑	Normal or ↑	Normal or ↑	Normal or ↑
ANA	-	-/+	-/+	+	+
AMA	-	-/+	-	-	-
ASMA	-	-/+	-/+	-/+	-
IgG	Normal	Normal or ↑	Normal or ↑	↑	↑
ACE	Normal or ↑	Normal	Normal	Normal	Normal
Calcium	Normal or ↑	Normal	Normal	Normal	Normal
1,25-hydroxy vitamin D	Normal or ↑	Normal	Normal	Normal	Normal

Le niveau de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) a une faible sensibilité et n'est utile qu'en conjonction avec d'autres tests, tels que l'imagerie pulmonaire, pour aider à le distinguer de la CBP négative pour les anticorps antimitochondriaux (Ibrahim *et al.*, 2018) ; (Sedki *et al.*, 2019). L'imagerie n'est généralement pas sensible pour le diagnostic et ne montre des lésions hépatiques que 5 % du temps (Ibrahim *et al.*, 2018) (Tableau 2) .

La sarcoïdose hépatique peut apparaître sous forme de lésions hyporehaussantes mal définies à l'imagerie par résonance magnétique. L'imagerie peut être utile pour la détection de la sarcoïdose extra hépatique et également pour les signes d'hypertension portale (PH), qui se développent dans 3 % à 18 % des cas (**Modaresi et al., 2015**). Si ces signes sont présents, une endoscopie haute peut être recommandée pour évaluer les varices. L'élastographie transitoire contrôlée par les vibrations (VCTE) est utile pour la détection non invasive des patients atteints d'HTP et peut également aider à trier le besoin d'endoscopie haute (**Achakzai et al., 2018**) ; (**Ryland et Mallea, 2019**). Le développement de varices est peu probable si la raideur du foie est inférieure à 20 kPa et le nombre de plaquettes est supérieur à 150 000/mL (**de Franchis, 2015**). L'imagerie peut également être utile pour l'évaluation des complications vasculaires, telles que la compression de la veine porte (**Syed et al., 2016**).

#### **2.2.4 Traitement**

L'objectif du traitement de la sarcoïdose hépatique est de prévenir le développement de l'HTP et de la cirrhose. Cependant, il n'y a pas eu d'essais contrôlés randomisés évaluant les traitements de la sarcoïdose hépatique permettant de mesurer l'efficacité et les avantages des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs (**Sedki et al., 2019**). Si la fonction hépatique est normale et qu'il existe aucun signe de cholestase ou d'autres séquelles associées à une maladie du foie, le traitement est généralement observationnel. Cela peut consister en une surveillance périodique des tests de la fonction hépatique et du VCTE pour surveiller de manière non invasive la progression de la maladie. Si les patients ont une cholestase ou d'autres problèmes cliniques liés à l'HS, le traitement de première intention est le plus souvent des corticostéroïdes, qui réduisent l'inflammation, les granulomes et la taille du foie (**Ghoneim et Williams, 2019**). La dose initiale est généralement de 20 à 40 mg de prednisone par jour ou l'équivalent avec une diminution progressive au fil du temps, le budésonide a été utilisé hors AMM dans certains centres en raison de son métabolisme de premier passage et de la réduction des effets secondaires systémiques par rapport à la prednisone. Bien que la corticothérapie puisse normaliser les tests de la fonction hépatique, réduire les symptômes et améliorer l'hépatomégalie, cela peut ne pas empêcher la progression de la maladie sur les biopsies en série (**Modaresi et al., 2015**) ; par conséquent, le traitement reste controversé. L'acide ursodésoxycholique peut être utile dans les cas de cholestase intrahépatique, bien qu'il n'ait pas montré d'amélioration histologique (**Modaresi et al., 2015**) ; (**Ghoneim et Williams, 2019**). D'autres médicaments immunosuppresseurs qui ont été utilisés pour l'HS comprennent l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, la thalidomide et les antagonistes

biologiques du facteur de nécrose tumorale alpha. Certains de ces médicaments ont des limitations basées sur le profil des effets secondaires et la couverture d'assurance. Il est recommandé d'éviter le méthotrexate dans la fibrose hépatique (**Modaresi et al., 2015**).

On estime que 6 % des patients atteints de la sarcoïdose hépatique présentent une cirrhose (**Syed et al., 2016**). Si un patient présente des signes de cirrhose décompensée et/ou des complications de l'HTP, une transplantation hépatique doit être envisagée. Actuellement, seulement 0,01 % des transplantations hépatiques aux États-Unis sont attribuées à une maladie hépatique en phase terminale liée à la sarcoïdose hépatique. Les résultats post-transplantation pour l'HS sont bons, avec des taux de survie de 78 % à 84,6 % à 1 an et de 61 % à 5 ans. La récurrence de l'HS peut survenir dans le foie transplanté et est généralement traitée avec des corticostéroïdes pour prévenir les dommages et les complications dans l'allogreffe (**Kumar et Herrera, 2019**).

### **2.3 La sarcoïdose cardiaque**

Presque 5% des patients atteints de sarcoïdose ont des manifestations cliniques d'une atteinte cardiaque. Le diagnostic précoce reste difficile en l'absence de symptômes spécifiques. L'évolution et le pronostic de la maladie sont étroitement liés à l'instauration d'un traitement précoce et adapté (**Bennour et al., 2020**).

#### **2.3.1 Epidémiologie**

La fréquence de l'atteinte des organes cliniquement au cours d'une sarcoïdose systémique, diffère selon les organes mais surtout selon les différentes races. et cette fréquence augmente dans les séries d'autopsie (**Kusano et Satomi, 2015**). Alors que seulement 5% des patients atteints de sarcoïdose ont des manifestations cliniques de sarcoïdose cardiaque, on retrouve jusqu'à 25% de granulome myocardiques à l'autopsie. Elle est plus fréquente chez les japonais atteignant 58% à l'autopsie ; et elle constitue la principale cause de mortalité (85% cause de décès) (**Pia Porretta et al., 2016**).

#### **2.3.2 Atteintes histologiques lors de la sarcoïdose cardiaque**

L'atteinte cardiaque est définie par une infiltration hétérogène du myocarde par des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse. Celle-ci aboutit par les phénomènes d'ischémie locale et de libération de médiateurs inflammatoires à une fibrose myocardique irréversible. L'évolution naturelle s'articule en trois phases : œdème, infiltration granulomateuse et fibrose post inflammatoire. L'infiltration granulomateuse a une

prédilection pour la paroi libre du ventricule gauche (VG), le septum et les voies de conduction qui s'y situent. L'atteinte du ventricule droit (VD) témoigne d'une extension plus importante et un pronostic défavorable. Les atteintes du péricarde, des coronaires, des valves sont exceptionnelles (**Aubert et al., 2017**).

### **2.3.3 Signes cliniques**

Les signes cliniques, électriques ou échographiques ne sont pas proportionnels au degré d'infiltration mais dépendent de la localisation des granulomes et de la formation de cicatrices fibreuses (**Kusano et Satomi, 2015**). L'atteinte cardiaque peut être le plus souvent asymptomatique, ou se manifester par des troubles de la conduction de divers degrés, une insuffisance cardiaque, des troubles de rythme ou par une mort subite (**Perry et Vuitch, 1995**).

#### **2.3.3.1 Troubles conductifs**

Sur le plan clinique, la sarcoïdose cardiaque se manifeste souvent par des troubles conductifs comprenant les blocs auriculo ventriculaires (BAV) (prévalence entre 26 et 62%) et les blocs de branche (prévalence entre 12 et 61%) (**Houston et Mukherjee ., 2014**) ; (**Ipek et al., 2015** ). Ils sont la manifestation de l'atteinte granulomateuse qui, s'infiltrant autour des artères du nœud sino auriculaire ou auriculo-ventriculaire, peut engendrer des troubles ischémiques au niveau du système de conduction. l'apparition de ces BAV complets survient à un âge moins avancé que les BAV secondaires à d'autres causes (**Hamzeh et al., 2015** ).

#### **2.3.3.2 Trouble rythmique ventriculaire**

La présence de cicatrices fibreuses peut favoriser l'émergence de circuits de réentrée à l'origine de tachycardies ventriculaires (TV) chez 2 à 42% des patients (**Houston et Mukherjee, 2014**) ; (**Hamzeh et al., 2015**). la Ms peut survenir chez 25 à 65% des patients avec SC, représentant dans 40% des cas la première manifestation de la maladie (**Ipek et al., 2015**). Les dernières recommandations proposent l'implantation d'un défibrillateur implantable chez tout patient ayant une sarcoïdose cardiaque en raison du risque très élevé de TV et de Mort subite (MSP) à courte terme (25-50% à 3 ans) (**Birnie et al., 2016**) .

#### **2.3.3.4 Trouble rythmique supraventriculaire**

Une fibrillation auriculaire, un flutter auriculaire et des tachycardies atriales sont

observés chez un tiers de la population atteinte de sarcoïdose cardiaque et elles peuvent être le mode de présentation de l'atteinte cardiaque (Sekhri *et al.*, 2011) ; (Hamzeh *et al.*, 2015). La dysfonction diastolique associée à l'augmentation des pressions de remplissage, ainsi que l'hypertension pulmonaire secondaire à l'infiltration granulomateuse, peuvent accélérer le remaniement atrial, favorisant l'émergence de foyers arythmogènes (Willner *et al.*, 2014) ; (Hamzeh *et al.*, 2015).

### **2.3.3.5 L'insuffisance cardiaque**

La dysfonction systolique du ventricule gauche (VG) l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection (Fe) préservée ou la dysfonction du ventricule droit (VD) secondaire à la pneumopathie sont à l'origine des tableaux cliniques des cardiomyopathies secondaires à la sarcoïdose cardiaque (Sekhri *et al.*, 2011) ; (Houston et Mukherjee, 2014) ; (Ipek *et al.*, 2015).

### **2.3.4 Diagnostic**

Le diagnostic de sarcoïdose cardiaque (SC) est difficile, et cette difficulté diagnostique est en partie due à l'absence de définition, unanimement reconnue et évaluée lors des études prospectives (Kron et Ellenbogen, 2015).

#### **2.3.4.1 Outils de démarche diagnostique**

##### **2.3.4.1.1 L'électrocardiogramme (ECG)**

L'ECG est anormal seulement dans 3,2% à 8,6% des patients avec sarcoïdose cardiaque silencieuse (Birnie *et al.*, 2016).

##### **2.3.4.1.2 L'échocardiographie cardiaque (ETT)**

Des anomalies échocardiographiques peuvent être observées chez 30% des patients asymptomatiques et chez 81% des patients ayant une manifestation clinique. Une hypertrophie ou un amincissement de l'épaisseur des parois particulièrement le segment basal du SIV (Septum Interventriculaire) est l'anomalie la plus fréquente. (Bennour *et al.*, 2020).

##### **2.3.4.1.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Cardiaque elle fait partie des nouveaux critères diagnostiques (Birnie *et al.*, 2016). Elle s'avère capable de révéler des atteintes cardiaques chez 30 à 40% de patients de plus que ne le révèlent les signes cliniques, électriques, échographiques ou scintigraphiques

habituels. L'extension de l'hypersignal post-gadolinium traduit la sévérité de l'atteinte cardiaque et comporte une valeur pronostique (**Ichinose et al., 2008**) ; (**Greulich et al., 2013**) . Elle permet le suivi de l'évolution de la maladie sous traitement (**Bennour et al., 2020**).

#### **2.3.4.1.5 Biopsie endomyocardique**

Récemment avec ces explorations, la place de la biopsie (**Pia Porretta et al., 2016**) a été détrônée vu son caractère invasif et son rendement diagnostique faible 10-25% (caractère focal). Mais lorsqu'elle est combinée à un mapping électro anatomique ou image guidée par un TEP ou un scanner, on pourrait améliorer sa sensibilité (**Benour et al., 2020**).

#### **2.3.4.1.6 La Tomographie par émission de positons /Tomodensitométrie au Fluorodesoxyglucose marqué au FLUOR-18 (La TEP / TDM au 18F-FDG)**

La TeP / TdM au 18F-Fdg permet de donner une information utile sur l'extension et l'activité inflammatoire. l'accumulation du 18F-Fdg dans la sarcoïdose est liée à la présence d'un infiltrat cellulaire inflammatoire à haute activité glycolytique afin de satisfaire aux besoins énergétiques cellulaires (**Pia Porretta et al., 2016**) la positivité de l'examen repose sur la mise en évidence d'une captation myocardique focale du 18F-Fdg. Mais cet examen nécessite une préparation préalable : une diète pauvre sans hydrates de carbone et saturé en lipides permettant de réduire au maximum la captation myocardique physiologique du glucose, en supprimant la sécrétion d'insuline (**Youssef et al., 2012**) une méta analyse [20](**Youssef et al., 2012**) publiée en 2012 a mis en valeur l'importance du rôle de la TeP/TdM pour le diagnostic d'une sarcoïdose cardiaque avec une sensibilité de 89% (79-100%) et une spécificité de 78% (38-100%). Comme l'irM, la TeP/TdM a une valeur pronostique. La captation du Fdg et l'absence de perfusion focal est associé à un risque élevé de mortalité et d'évènement rythmiques (**Greulich et al., 2013**) en particulier, une fixation sur le Vd s'associe à un risque 5 fois plus élevé de troubles rythmiques dans les 800 jours (**Blankstein et al., 2014**). L'utilisation combinée de l'irM et du TeP/TdM permet d'optimiser la détection de l'atteinte cardiaque en permettant une meilleure distinction. En cas de positivité de l'IRM et la négativité de la TeP/TdM, c'est en faveur de lésions fibreuses. Alors qu'en cas de positivité des deux examens, c'est des lésions granulomateuses actives (**Pia Porretta et al., 2016**) donc cette combinaison est utile et adaptée pour le diagnostic précoce, l'évaluation de l'étendue de la maladie ainsi que le suivi de la réponse au traitement (**Soussan et al., 2013**) ; (**Bennour et al., 2020**).

### 2.3.5 Traitement

Malgré l'absence actuelle de recommandations concernant le choix, la posologie et la durée optimale du traitement, la plupart des études ont démontré l'efficacité d'un traitement stéroïdien. la précocité de celui-ci reste impérative, étant donné la mauvaise réponse au traitement immunosuppresseur chez les patients avec une dysfonction ventriculaire sévère en raison d'une charge cicatricielle importante et irréversible (**Chiu et al., 2005**) ; (**Hamzeh et al., 2015**) ; (**Chapelon et al., 2017**) a retrouvé que les patients traités par prednisone seule ou associé à un autre immunosuppresseur avaient un meilleur pronostic avec une espérance de vie 5 ans de 92% . La réponse au traitement doit être évaluée après 1-3 mois et la posologie ajustée selon les besoins pouvant atteindre même 60mg/J. S'il y a eu une réponse, la prednisone devrait être progressivement réduite entre 5 et 15 mg / jour, en vue de poursuivre le traitement pour un total de 9-12 mois supplémentaires. un suivi pendant 3 ans au moins après l'arrêt du traitement est préféré (**Sadek et al., 2013**) l'administration d'anti-TnF $\alpha$  est en principe contre indiquée dans l'insuffisance cardiaque NYHa iii ou iv. Cependant, en cas d'atteinte cardiaque uniquement attribuée à la sarcoïdose, un traitement d'infliximab peut être envisagé avec une extrême prudence (**Rochat et al., 2017**).

Donc l'atteinte cardiaque est une manifestation grave de la sarcoïdose. La prise en charge est multidisciplinaire (cardiologue, interniste, pneumologue, radiologue, anapath...). la combinaison de l'irM au Fdg-TeP scanner est très contributive pour le diagnostic, aux décisions thérapeutiques et la stratification du risque (**Bennour et al., 2020**).

### 2.4 La sarcoïdose rénale

L'atteinte rénale est rare au cours de cette maladie. Il s'agit le plus souvent d'une néphrite interstitielle granulomateuse. Elle peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë qui est exceptionnellement révélatrice de la maladie. Pour mieux comprendre l'évolution de l'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose vers une insuffisance rénale, une étude rétrospective a été menée par. Cette étude a porté sur 10 cas de sarcoïdose rénale compliquée avec une insuffisance aiguë. L'étude a consisté à relever les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques permettant de confirmer le diagnostic. Une recherche des localisations extrarénales de la sarcoïdose a concerné tous les cas puis une étude du profil thérapeutique et évolutif a été réalisée dans tous les cas. Le but de cette étude était de déterminer le profil épidémiologique, clinique, biologique, histologique et évolutif chez 10 patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë compliquant une sarcoïdose systémique et

d'insister sur la nécessité d'évoquer ce diagnostic en cas d'une insuffisance rénale inexpliquée. Les résultats de cette étude ont montré que la moyenne d'âge des patients était de 43 ans. Une intradermo-réaction à la tuberculine était négative dans 6 cas. Le bilan biologique a montré une insuffisance rénale aiguë avec une créatinine médiane de 480  $\mu\text{mol/L}$ , un syndrome inflammatoire biologique dans tous les cas, une calcémie anormalement normale chez 7 cas, une hypercalcémie chez 3 cas, une hypercalciurie chez 8 cas, une hypergammaglobulinémie d'allure polyclonale chez 5 cas et une protéinurie de 24 heures nulle chez 6 cas. L'échographie rénale était normale chez toutes les patientes. La ponction biopsie rénale réalisée dans tous les cas a montré une néphropathie tubulo-interstitielle. Les signes extrarénaux trouvés sont : un syndrome interstitiel pulmonaire chez 3 cas, un syndrome sec chez 2 cas, des adénopathies médiastinales chez 2 cas, une alvéolite lymphocytaire chez un cas et une polyarthrite chez 3 cas. Trois patientes ont bénéficié d'une épuration extrarénale. Toutes les patientes ont été mises sous corticoïdes avec une nette amélioration des chiffres de la créatinine et une normalisation de la fonction rénale chez toutes les patientes. La durée moyenne du suivi est de 3 à 5 ans. L'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose est rare (10 %) mais peut évoluer vers l'insuffisance rénale (3 % des cas). L'atteinte parenchymateuse correspond à une néphrite granulomateuse tubulo-interstitielle, l'atteinte glomérulaire reste exceptionnelle dont la glomérulonéphrite extra-membraneuse. L'insuffisance rénale, de degré variable, est parfois révélatrice de la néphropathie interstitielle sarcoïdique comme dans le cas de tous les malades de cette série. La ponction biopsie rénale a un intérêt très important pour retenir le diagnostic de sarcoïdose surtout en absence d'autres signes extrarénaux. L'atteinte rénale au cours de la sarcoïdose est rarement révélatrice pouvant retarder le diagnostic, évoluant alors vers une insuffisance rénale chronique et même terminale (Mahfoudh *et al.*, 2015).

#### **2.4 La sarcoïdose oculaire**

Au cours d'une sarcoïdose, l'atteinte oculaire est fréquente et se voit dans 30 à 60% des cas. Il peut s'agir d'une dacryo-adénite, d'une sclérite, d'une épisclérite, d'un granulome conjonctival ou d'une kératite interstitielle. L'uvéïte se voit dans 30% des cas et peut être antérieure, intermédiaire et/ou postérieure. L'uvéïte antérieure est typiquement bilatérale, granulomateuse, avec des précipités rétrocornéens en « graisse de mouton » associés à des nodules de Koeppe et/ou de Busacca, et parfois des granulomes iriens et des synéchies antérieures et postérieures. L'atteinte inflammatoire est sévère et s'accompagne souvent d'une hypertension oculaire. Il faut garder à l'esprit que l'uvéïte peut être non granulomateuse ou



unilatérale dans 20% des cas. L'inflammation du vitré reste fréquente au cours de la sarcoïdose et apparaît sous la forme d'un Tyndall vitréen cellulaire, d'une hyalite, de condensations vitréennes périphériques et parfois d'oeufs de fourmis. L'atteinte postérieure est également fréquente, à type de foyers de horoïdite unique ou multiple, de granulome choroïdien et de périphlébites nodulaires ou segmentaires, avec l'aspect typique en « taches de bougie ». On peut également observer une vasculite diffuse bilatérale avec un œdème maculaire cystoïde. Si on suspecte une sarcoïdose oculaire, un examen ophtalmologiste complet avec dilatation pupillaire et rétinophotographies sera réalisé à la recherche d'un Tyndall de chambre antérieure, d'un Tyndall vitréen et, au niveau rétinien, de foyers et de signes de vascularite (engainement vasculaire, hémorragies périvasculaires, la moindre présence d'un de ces signes (comme un Tyndall cellulaire du vitré), il conviendra de réaliser une angiographie à la fluorescéine et un ICG (Salah *et al.*, 2018).

### 2.5.1 Diagnostic

Le premier atelier international sur la sarcoïdose oculaire (International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) a permis de définir pour la première fois des critères diagnostiques de sarcoïdose oculaire en se fondant sur les données de l'examen clinique et des examens radiologiques et biologiques associés (Tableau 3) (Herbort *et al.*, 2009) .

Le diagnostic est considéré comme :

- Certain si la biopsie est positive avec une uvéite compatible ;
- Présumé si la biopsie n'a pas été faite mais avec la présence de lymphadenopathies hilaires et d'une uvéite compatible ;
- Probable si la biopsie n'a pas été faite et si la radiographie du thorax est normale, mais avec la présence de 3 signes cliniques et de 2 signes biologiques ;
- Possible si la biopsie est négative, mais avec la présence de 4 signes cliniques et de 2 signes radiobiologiques (Tableau 2) (Herbort *et al.*, 2009) ..

**Tableau 2:** Critères cliniques et radiobiologiques de la sarcoïdose oculaire (Herbort *et al.*, 2009) .

Critères cliniques	Anciens critères radiobiologiques	Nouveaux critères radiobiologiques
1. PRC en graisse de mouton, granulomateux, et/ou nodules iriens (Koeppel/Busacca)	1. IDR négative	1. Anergie tuberculinique
2. Nodules au trabéculum et/ou synéchies antérieures	2. Élévation de l'ACE et/ou élévation des lysozymes	2. Augmentation des ECA et/ou des lysosymes
3. Opacités vitréennes (œufs de fourmis)	3. Lymphadénopathies hilaires bilatérales à la radio thoracique	3. Radio thoracique : lymphadénopathies hilaires bilatérales
4. Lésions chorioretiniennes périphériques, multiples (actives et/ou atrophiques)	4. Anomalies des enzymes hépatiques	4. Scanner thoracique en cas d'absence d'anomalie à la radio
5. Périphlébites nodulaires ou segmentaires (± en taches de bougie) et/ou macroanévrisme artériel en cas de poussée inflammatoire	5. Scanner thoracique (si la radio thoracique est normale)	5. Augmentation CD4/CD8 dans le liquide broncho-alvéolaire
6. Granulome choroïdien		6. Anomalies à la scintigraphie pulmonaire ou au TEP Scan
7. Atteinte bilatérale		7. Lymphopénie
		8. Anomalies du parenchyme pulmonaire en rapport avec la sarcoïdose
		9. Quantiféron négatif

Ces critères diagnostiques ont été validés par plusieurs études, mais ils semblent présenter quelques insuffisances: tout d'abord, les anomalies des enzymes hépatiques ne semblent pas utiles pour diagnostiquer une sarcoïdose oculaire ; ensuite, l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine reste très controversée, car il est souvent difficile de prouver une anergie tuberculinique dès lors qu'on n'a pas la preuve d'une IDR positive antérieure ; et enfin, les formes probables et possibles ne permettent pas vraiment de poser vraiment le diagnostic. De plus, la biopsie n'est souvent pas réalisable en raison de l'absence de lésion suspecte (cutanée, adénopathie) (Yang *et al.*, 2017) ; (Acharya *et al.*, 2017).

Pour toutes ces raisons, de nouveaux critères diagnostiques ont été proposés lors du sixième IWOS en avril 2017 et présentés lors du congrès de la Société internationale d'inflammation oculaire TOIS à Lausanne en septembre de la même année. Ces critères devraient être publiés au cours des prochaines semaines. Dans ces nouveaux critères, le test au quantiféron a été introduit, le bilan hépatique avec le dosage des transaminases exclu, et la forme possible supprimée. Quatre nouveaux tests radiobiologiques ont été ajoutés : l'augmentation du rapport CD4/CD8 dans le liquide broncho-alvéolaire, les anomalies à la scintigraphie pulmonaire ou au TEP Scan, la lymphopénie, et la présence de toute anomalie du parenchyme pulmonaire en rapport avec la sarcoïdose (Yang *et al.*, 2017) (Tableau 2).

Au terme de ce bilan clinique, radiologique et biologique, le diagnostic est :

- certain si la biopsie est positive avec une uvéïté compatible ;
- présumé en présence d'une adénopathie hilaire avec une uvéïté compatible (en l'absence de biopsie) ;

- probable en présence de 2 signes cliniques et de 2 signes radiobiologiques (en l'absence de biopsie et d'adénopathies (**Tableau 4**) (**Yang et al., 2017**).

**Tableau 3** : Classification diagnostique de la sarcoïdose oculaire adénopathies (**Zeghidi, 2019**).

Sarcoïdose	Biopsie	ADP hilaires bilatérales	Signes cliniques oculaires	Signes biologiques
Certaine	Positive	-	Uvéite compatible	
Présumée	Non faite	Présentes	2	
Probable	Non faite	Absentes	2	2

Ainsi cette nouvelle classification paraît plus simple et devrait permettre d'inclure ou d'exclure plusieurs cas suspects de sarcoïdose oculaire, en attendant sa publication et surtout son approbation par les spécialistes de l'uvéite (**Yang et al., 2017**).

### 2.5.2 Traitement

Le traitement de la sarcoïdose repose sur la corticothérapie locale dans le cas d'une uvéite antérieure, et par voie orale dans celui d'une hyalite dense, d'une uvéite postérieure ou d'une panuvéite. Les agents immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclosporine) ainsi que les agents biologiques (anti-TNF) peuvent être prescrits en présence d'une corticodépendance ou d'une corticorésistance (**Salah et al., 2018**).

### 2.6 La sarcoïdose cutanée

Bien que la sarcoïdose puisse affecter n'importe quel site de la peau, y compris la muqueuse, la sarcoïdose cutanée survient préférentiellement sur les sites de blessures antérieures, telles que les cicatrices, ainsi que sur les tatouages. Les patients atteints de sarcoïdose et de tatouages peuvent n'avoir aucun, certains ou tous leurs tatouages affectés, et la sarcoïdose cutanée peut affecter plusieurs pigments de tatouage. Notamment, du matériel polarisable peut être observé dans environ 25 % (des plages de 20 % à 78 % ont été rapportées) des biopsies cutanées de sarcoïdose, ce qui suggère que chez certains patients les corps étrangers servent de foyer pour la formation de granulomes (**Callen J.P, 2001**) ; (**Marcovall et al., 2004**).

Bien qu'ils ne soient pas la seule cause de la maladie, les corps étrangers, les cicatrices et les traumatismes peuvent affecter la distribution des lésions cutanées chez les patients atteints de sarcoïdose (**Karolyn et al., 2015**).

### **2.6.1 Présentation clinique**

La sarcoïdose cutanée peut se présenter de diverses manières et est souvent considérée comme un imitateur d'autres maladies de la peau. La maladie de la peau est souvent présente au début de la maladie et son activité est corrélée avec inflammation dans de nombreux cas, bien que l'inflammation cutanée sarcoïdale puisse également être discordante avec une atteinte interne. Les manifestations cutanées peuvent être divisées en lésions spécifiques et lésions non spécifiques : les manifestations spécifiques font référence à la présence de granulomes non caséux observés dans les biopsies cutanées, et les lésions non spécifiques sont considérées comme réactives à la sarcoïdose systémique mais n'ont pas de granulomes à la biopsie (cela se réfère principalement à l'érythème noueux). Bien que les lésions spécifiques de la sarcoïdose cutanée soient très variables, certaines manifestations sont observées plus fréquemment que d'autres. De plus, certaines morphologies peuvent être associées à un pronostic meilleur ou pire et, dans certains cas, peuvent être un indice quant à des schémas particuliers d'atteinte des organes internes (**Karolyn et al., 2015**).

### **2.6.2 Les morphologies communes**

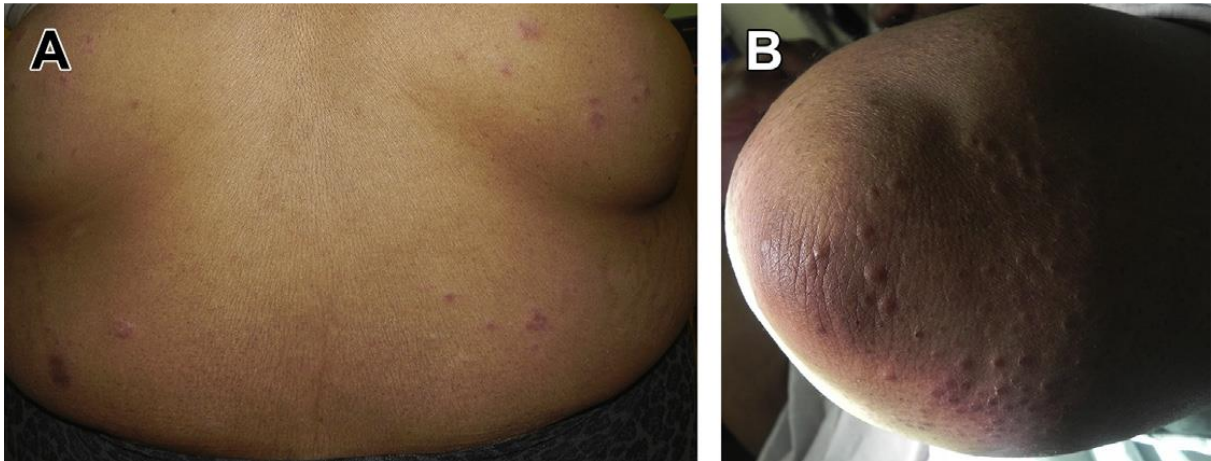
- **Les Macules et les Papules**

L'une des morphologies les plus courantes affectant la peau comprend des lésions inférieures à un centimètre, soit des macules (lésions plates) ou des papules (lésions en relief) (**Elgart, 1986**).

Ces lésions peuvent varier en couleur et peuvent être rouges/violacées, de couleur de peau à brune et même hypopigmentées (**Figure 7A**). Souvent, là sont de nombreuses macules ou papules qui peuvent être disséminées ou concentrées dans certaines zones, telles que le centre du visage, les extrémités et les zones de traumatisme (**Elgart, 1986**) ; (**Marcovall et al., 2003**). La sarcoïdose papuleuse montre une prédilection pour les genoux ou les sites de traumatismes répétitifs chez certains patients (**Figure 7B**) (**Marcovall et al., 2003**).

Les macules et les papules ont été décrites comme étant plus fréquentes dans les formes aiguës de sarcoïdose et peuvent être associées à un érythème noueux ; elles peuvent également survenir chez des patients atteints de maladies chroniques (**Marcovall et al., 2011**) ;

(**Mana et Marcova, 2012**). Dans l'ensemble, ces lésions laissent présager un bon pronostic avec en moyenne moins de 2 ans de sarcoïdose systémique active, et se résolvent souvent d'elles-mêmes sans laisser de cicatrices (**Marcoval et al., 2011**).



**Figure 05** : Sarcoïdose papuleuse. Papules violacées éparses sur le dos (A), et papules érythémateuses sur le coude (B) (**Karolyn et al., 2015**).

- **Les Plaque**

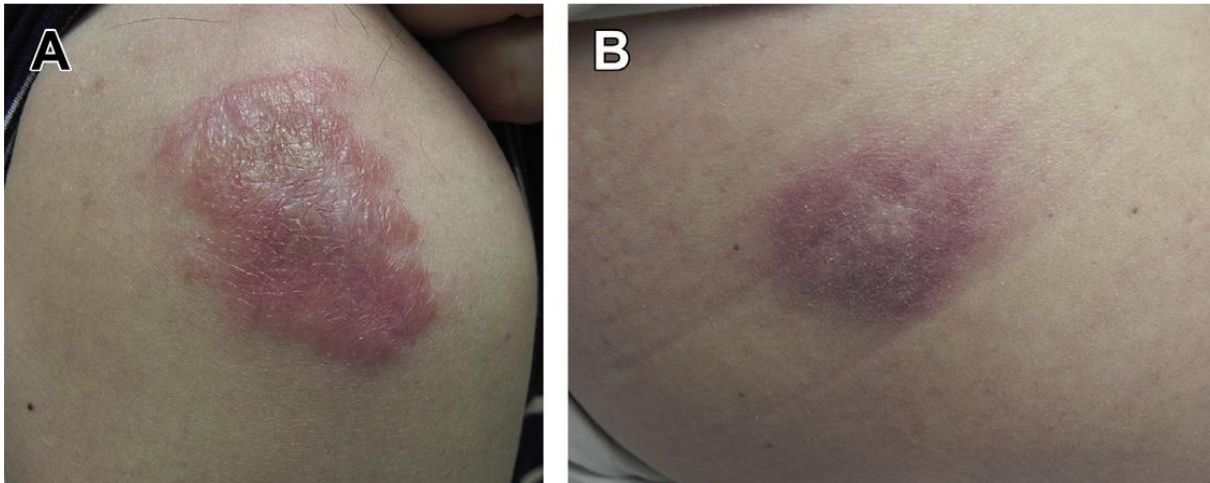
Lorsque les lésions cutanées deviennent plus grandes que 1 cm, elles sont définies comme une sarcoïdose en plaques. En plus de la sarcoïdose papuleuse, c'est l'une des lésions les plus courantes et peut être trouvée sur le visage, le dos, les fesses et souvent sur les surfaces extenseurs des bras (**Figure 8**) (**Baughman, 2001**) ; (**Marcoval et al., 2011**) ; (**Mana et Marcova, 2012**) ;(**Ishak et al., 2015**) .

Comparativement aux macules/papules, la sarcoïdose en plaques est moins souvent associée à une présentation aiguë de la maladie, ne survient pas aussi fréquemment en conjonction avec un érythème noueux et prédit souvent une évolution plus chronique avec une probabilité de récurrence plus élevée (**Baughman, 2001**) ; (**Marcoval et al., 2011**) ; (**Ishak et al., 2015**) .

Les symptômes systémiques semblent également être plus chroniques, durant plus de 2 ans dans la plupart des cas, et les individus peuvent avoir des symptômes persistants, notamment une lymphadénopathie hilare bilatérale, une splénomégalie, une fibrose

pulmonaire et une uvéite, bien que ces associations soient basées sur de petites études (**Figure 6**) (**Yanardag et al., 2003**) ;(**Marcoval et Mana, 2011**) ;(**Mana et Marcova, 2012**).

Par rapport aux macules / papules, la sarcoïdose en plaques est plus susceptible de laisser une dyspigmentation et des cicatrices (**Karolyn et al., 2015**).



**Figure 06** : Sarcoïdose en plaques : Plaque érythémateuse violacée et indurée (A, B) (**Karolyn et al., 2015**).

### 2.6.3 Diagnostic

Le diagnostic de sarcoïdose cutanée nécessite une biopsie et un examen histopathologique. Les indices cliniques ont été discutés précédemment et les cliniciens devraient inclure la sarcoïdose dans le diagnostic différentiel de nombreuses lésions cutanées. La diascopie peut être réalisée sur des lésions cutanées en appuyant sur une papule ou une plaque avec une lame vierge claire ; les résultats de coloration pomme-gelée ou jaune-brun avec diascopie sont évocateurs mais non spécifiques de la sarcoïdose. L'histopathologie caractéristique décrite pour la sarcoïdose cutanée montre des granulomes non caséux composés d'histiocytes épithélioïdes à cellules géantes entourés d'un léger infiltrat inflammatoire lymphocytaire (**Karolyn et al., 2015**).

L'infiltrat lymphocytaire a conduit à qualifier les granulomes sarcoïdaux de granulomes nus. Bien que les granulomes nus non caséux soient hautement spécifiques de la sarcoïdose, ces caractéristiques histopathologiques ne sont pas toujours présentes et on estime qu'elles sont observées dans 71 % à 89 % des cas (**Ball et al., 2004**) ; (**Cardoso et al., 2009**) ; (**Jung et Roh, 2011**).

Les biopsies peuvent avoir des caractéristiques variables, notamment des lymphocytes denses, des neutrophiles, invasion périneurale, caséification et vascularite (**Ball et al., 2004**) ;(**Jung et Roh, 2011**) ; (**Ishak et al., 2015**).

La polarisation des échantillons pour les corps étrangers est importante, mais la présence de corps étrangers n'exclut pas le diagnostic de sarcoïdose. Colorations pour détecter les micro-organismes (coloration de Gram, coloration à l'acide périodique de Schiff pour les organismes fongiques et colorations bacilles acido-résistants pour organismes mycobactériens) doit être effectuée pour exclure une infection. (**Karolyn et al., 2015**).

#### **2.6.4 Traitement**

Les médicaments pour l'atteinte systémique des organes contrôlent souvent la maladie cutanée ; à d'autres moments, la maladie de la peau ne réagit pas et nécessite un traitement ciblé. Le traitement dirigé à la sarcoïdose cutanée est souvent nécessaire en tant qu'adjuvant au traitement systémique de l'atteinte organique sous-jacente ou lorsque la maladie cutanée est destructrice et défigurante. Une approche par étapes pour le traitement de la sarcoïdose cutanée est souvent utilisée en tenant compte des risques par rapport aux avantages du traitement et par rapport au traitement de la maladie cutanée : traitements topiques, immunomodulateurs à faible risque/non immunosuppresseurs, immunosuppresseurs systémiques et produits biologiques (inhibiteurs du TNF). Cependant, il y a un manque de preuves pour le traitement et aucun traitement approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis. La plupart des traitements prennent 2 à 3 mois pour commencer à montrer leur efficacité, et il est essentiel de conseiller les patients sur les attentes appropriées. Les options de traitement topique pour la sarcoïdose comprennent les stéroïdes (topiques et intralésionnels), les immunomodulateurs topiques tels que le tacrolimus et les rétinoïdes topiques. Ces thérapies doivent être envisagées pour les maladies cutanées limitées ou comme adjuvants à d'autres thérapies systémiques. Stéroïdes topiques puissants (clobétasol, halobétasol, bétaméthasone) appliqué une à deux fois par jour peut conduire à la résolution clinique de la maladie (**Wise, 2008**) ; (**Khatiri et al., 2013**). Des injections intralésionnelles (triamcinolone, 5 à 40 mg) peuvent également être utilisées pour les plaques plus épaisses afin de permettre une pénétration supplémentaire (**Singh et Singh, 1996**).

Les principaux risques de ces médicaments, en particulier lorsqu'ils sont utilisés sur une peau fine (comme le visage), comprennent l'atrophie, la dyspigmentation et le développement de télangiectasies. De même, le tacrolimus topique (utilisé seul ou en

alternance avec des corticostéroïdes topiques) appliqué une à deux fois par jour a également été signalé comme étant bénéfique et avantageux, car il n'entraîne pas d'atrophie cutanée comme cela peut se produire avec les stéroïdes topiques (**Katoh *et al.*, 2002**) ; (**Green, 2007**).

Les rétinoïdes topiques peuvent également être utilisé comme thérapie adjuvante pour aider à la dyspigmentation ou à la desquamation. (**Karolyn *et al.*, 2015**).



# Conclusion

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire chronique qui touche d'abord les poumons mais elle touche aussi d'autres organes citant les ganglions lymphatiques, le foie, le cœur, les reins, les yeux et la peau.

Elle se caractérise par la formation des nodules inflammatoires qui vont se développer dans l'organisme sans nécrose, associés à des cellules épithéloïdes et des cellules géantes.

Cette maladie est relativement rare, son diagnostic n'est pas évident, elle n'est pas contagieuse, en revanche, elle peut durer plusieurs années jusqu'à provoquer des complications cutanées, musculaires voir des complications cardiaques et hépatiques. Elle peut guérir spontanément, parlant d'un traitement symptomatique, c'est la corticothérapie.

Les localisations les plus fréquentes sont : les atteintes pulmonaires et les atteintes des voies lymphatiques. L'atteinte la plus dangereuse est l'atteinte pulmonaire où la fibrose pulmonaire est à l'origine de la majorité des décès dû à la sarcoïdose pulmonaire.

De nombreuses recherches reposent sur l'appréciation de l'efficacité de certains médicaments ainsi que la mise au point de nouveaux traitements afin de contrôler la maladie et d'assurer la stabilité de l'état du patient pendant la phase du traitement.

# **Références bibliographiques**

1. ACCESS Research Group. (1999). Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (*ACCESS*). *J Clin Epidemiol.* 52(12) : 1173-1186.
2. Achakzai I.K., Majid Z., Khalid M.A., Khan A.S., Laeeq S.M. and Luck N.H. (2018). Hepatic sarcoidosis presenting as portal hypertension in a young boy. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 11:83-85.
3. Acharya N.R., Browne E.N., Rao N., Mochizuki M. and International Ocular Sarcoidosis Working Group. (2018). Distinguishing features of ocular sarcoidosis in an international cohort of uveitis patients. *Ophthalmology.* 125(1) :119-26.
4. Arkema E.V. Cozier Y.C. (2018). Epidemiology of sarcoidosis : current findings and future directions. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 9, 227–240 (2018).
5. Arkema, E.V., Grunewald J., Kullberg S., Eklund A. and Askling, J. (2016) Sarcoidosis incidence and prevalence : a nationwide register- based assessment in Sweden. *Eur. Respir. J.* 48, 1690–1699.
6. Aubert F.C., Nunes H., Mathian A., Haroche J., Hié M., Le Thi Huong Boutin D., Cluzel P., Soussan M., Waintraub X., Fouret P., Valeyre D. and Amoura Z. (2017).Sarcoidose Cardiaque: Avancées diagnostiques et thérapeutiques.*Rev Med Int* .38: 28-35 .
7. Axelrod L. (1976). Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore).* 55(1) :39-65.
8. Ball N.J., Kho G.T. and Martinka M. (2004). The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis : a study of twentyeight cases. *J Cutan Pathol.* 31:160–8.
9. Bargagli E. Prasse A. (2018). Sarcoidosis : a review for the internist. *Intern. Emerg. Med.* 13, 325–331.
10. Baughman R.P., Engel P.J., Taylor L. and Lower E.E. (2010). Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension : the importance of hemodynamic evaluation. *Chest.*138(5) :1078-1085.
11. Baughman R.P., Fieled S., Costabel U., Crystal R.G., Culver D.A., Drent M., Judson M.A. and Wolff G. (2016). Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 13,1244–1252.
12. Baughman R.P., Sparkman B.K. and Lower E.E. (2007). Six-Minute Walk Test and Health Status Assessment in Sarcoidosis. *Chest.* 132, 207–213.
13. Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A., Rossman M.D., Yeager H. Jr., Bresnitz E.A., DePalo L., Hunninghake G., Iannuzzi M.C., Johns C.J., McLennan G., Moller D.R., Newman L.S., Rabin D.L., Rose C., Rybicki B., Weinberger S.E., Terrin M.L., Knatterud G.L., Cherniak R. and Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis

- (ACCESS) research group. (2001). Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 164:1885–9.
14. Baughman RP., Lower EE. and Gibson K. (2012). Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Med.* 41(6, Pt 2) :e289–e302.
  15. Beghè, D., Luca D.A., Claudia G., Pastoreli A.A., Marilena M., Gloria S., Marina A., Ernesto C., Massimo C., Paolo S., Alfredo C. and Giuseppina B. (2017) .Sarcoidosis in an Italian province.Prevalence and environmental risk factors. *PLOS ONE* 12, e0176859.
  16. Bennour E., Marrakchi S., Attia M., Kamoun I., Laroussi L. and Kachboura S.(2020).Cardiac Sarcoidosis: From diagnosis to management.*Revue Tunisienne de Cardiologie.*16:3 .
  17. Birnie D.H., Sauer W.H., Judson M.A. (2016).Consus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis.0 :1-4.
  18. Blankstein R., Osborne M., Naya M., Waller A., Kim C.K., Murthy V.L.,Kazemian P., Kwong R.Y., Tokuda M.,Skali H., Padera R., Hainer J., Stevenson W.G., Dorbala S., Carli M.F.D.(2014).Cardiac positron emission tomograohy enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *Jam Coll Cardiol.*63(4) :329 36
  19. Byg K. E., Milman N. and Hansen S. (2003). Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry- based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 20, 46–52.
  20. Callen J.P. (1986). Relationship of cutaneous sarcoidosis to systemic disease. *Clin Dermatol.* 4:46–53.
  21. Callen J.P. (2001). The presence of foreign bodies does not exclude the diagnosis o sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 137:485–6.
  22. CAMPUS Numérique. Item 124 : Sarcoïdose. in Collège National des Enseignants de Dermatologie.
  23. Cardoso J.C., Cravo M., Reis J.P. and Tellechea O. (2009). Cutaneous sarcoidosis: a histopathological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*23:678–82.
  24. Carlens C., Hergens M.P., Grunewald J., Ekbohm A., Eklund A., Höglund C.O. and Askling J. (2010). Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 181, 1217–1222.
  25. Carmona E.V., Kalra S. and Ryu J.H. (2016). Pulmonary Sarcoidosis : Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Pro.* 91(7) : 946-954.

26. Chapelon –Arbic C., Sene D., Saadoun D., Cluzel P., Vignaux O., Costedoat – Chalumeau N., Piette J.C.,J.C. and Cacoub P.(2017) .Cardiac sarcoidosis : diagnosis , therapeutic management and prognostic factors .Arch Cardiovasc Dis.110(8-9):456-465.
27. Chiu C.Z., Nakatani S., Zhang G., Tachibana T., Ohmori F., Yamagishi M.,Kitakaze M., Tomoike H., Miyatake K.(2005).Prevention of left ventricular remodelling by long-term corticosteroid therpay in patients with cardiac sarcoidosis *Am J Cardiol.*95 :143-6
28. clinical overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells.* 10, 766.
29. Cozier C.Y., Coogan P.F., Govender P., Berman J.S., Palmer J.R. and Rosenberg L. (2015). Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US black women: data from the Black Women’s Health Study. *Chest* 147,1086–1093.
30. Cozier Y. C., Berman J.S., Palmer R.J.,Boggs A.D., Serlin M.D.and Resenberg L. (2011). Sarcoidosis in black women in the United States : data from the Black Women’s Health Study. *Chest.* 139, 144–150.
31. Cozier Y.C., Berman J.S., Palmer J.R., Boggs D.A., Wise L.A. and Rosenberg L. (2012). Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black women: the Black Women’s Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 176, 635–641.
32. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Abston E., Bernstein R.C., Blankstein R. and Chen E.S. (2020). Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201, e26–e51.
33. de Franchis R. (2015). Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 63:743-752.
34. De Vries J., Michielsen H., Van Heck G.L. and Drent M. (2004)). Measuring Fatigue in Sarcoidosis: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br.J. Health Psychol.* 9, 279–291.
35. Deubelbeiss U., Gemperli A., Schindler C., Baty F. and Brutsche M.H. (2010). Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur. Respir. J.* 35, 1088–1097.
36. Drent M., Lower E.E. and Vries J.D. (2012). Sarcoidosis-Associated Fatigue. *Eur. Respir. J.* 40, 255–263.

37. Drent M., Strookappe B., Hoitsma E. and De Vries J. (2015). Consequences of Sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 36, 727–737.
38. Drent M., Wirnsberger R.M., de Vries J., van Dieijen-Visser M.P., Wouters E.F.M. and Schols A.M.W.J. (1999). Association of Fatigue with an Acute Phase Response in Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 13, 718.
39. Dumas O., Abramovitz L., Wiley A.S., Cozier Y.C. and Camargo C.A. (2016). Jr Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of U.S. women. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 13, 67–71.
40. Dumas O., Boggs K.M., Cozier Y.C., Stampfer M.J. and Camargo C.A. (2017). Jr Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women. *Eur. Respir. J.* 50, 1701397.
41. Elgart M.L. (1986). Cutaneous sarcoidosis : definitions and types of lesions. *Clin Dermatol.* 4:35–45.
42. Eva M., Carmona M.D., Sanjay Kalra M.D. and Jay H. (2016). Pulmonary sarcoidosis : Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 9(7) : 946-954.
43. Florence J. Dominique V. (2019). La Revue du Particien. 69(1) : 83-95.
44. Ghoneim S. Williams S.D. (2019). Hepatic sarcoidosis : an uncommon cause of cirrhosis. *Cureus.* 11:e6316.
45. Gibson G.J., Prescott R.J., Muers M.F., Middleton W.G., Mitchell D.N., Connolly C.K. and Harrison B.D. (1996). British Thoracic Society Sarcoidosis study : effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax.* 51(3) :238-247.
46. Gottlieb J.E., Israel H.L., Steiner R.M., Triolo J. and Patrick H. (1997). Outcome in sarcoidosis : the relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* 111(3) :623-631.
47. Graf L. Geiser T. (2018). *Forum Med Suisses.* 18(35): 695-701.
48. Green C.M. (2007). Topical tacrolimus for the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol.* 32:457–8.
49. Greulich S., Deluigi C.C., Gloekler S., Wahl A., Zurn C., Kramer U., Nothnagel D., Bultel H., Schumm J., Grun S., Ong P., Wagner A., Schneider
50. Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., Saketkoo L.A., Moller D.R. and Müller-Quernheim J. (2019). Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primer.* 5, 45.
51. Grunewald J., Spagnolo P., Wahlstrom J. and Ekelund A. (2015). Immunogenetics of disease- causing inflammation in sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 49, 19–35.

52. Grunewald J., Wahlund J.E., Akpınar J.J., Steiner L., Ibrahim A., Bandeira E., Lepzien R., Lukc A., Sørensen A.S., Kullberg S., Eklund A. and Gabriellson S.(2020). Sarcoidosis exosomes stimulate monocytes to produce pro-inflammatory cytokines and CCL2. *Scientific Reports*.
53. Hamzeh N., Steckman D.A., Sauer W.H. and Judson Ma. (2015). Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol*. 12 :278-88
54. Hanno R. Callen J.P. (1980). Sarcoidosis : a disorder with prominent cutaneous features and their interrelationship with systemic disease. *Med Clin North Am*. 64:847–66.
55. Herbort C.P., Rao A.N. and Mochizuki M. (2009). members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis : results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 17(3):160-9.
56. Hillerdal G., Nöu E., Osterman K. and Schmekel B. (1984). Sarcoidosis : epidemiology and prognosis; a 15-year European study. *Am Rev Respir Dis*. 130(1) :29-32.
57. Holmes J. Lazarus A. (2009). Sarcoidosis : extrathoracic manifestations. *Dis Mon*. 55:675–692.
58. Houston Ba. Mukherjee M. 2014. cardiac sarcoidosis : clinical manifestations imaging characteristics and therapeutic approach. *Clin Med Insights cardiol*. 8 :31 7
59. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A and Teirstein A.S. (2007). Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med*. 357, 2153–2165.
60. Ibrahim A.M., Bhandari B., Soriano P.K., Quader Z., Gao J.Z., Shuster D. and Mamillapali C.K. (2018). Hepatic involvement in systemic sarcoidosis. *Am J Case Rep*. 19:1212-1215.
61. Ichinose A., Otani H., Oikawa M., Takase K., Saito H., Shimokawa H. and Takahashi S.(2008). MRL of cardiac sarcoidosis : basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR Am J Roentgenol*. 191 (3) :862 9
62. Ipek E., Dermirelli S., Ermis E. and Inci S. 2015. Sarcoidosis and the heart : a review of the literature. *Intractable rare dis res*. 4 : 170-80.
63. Ishak R., Kurban M., Kibbi A.G. and Abbas O. (2015). Cutaneous sarcoidosis: clinicopathologic study of 76 patients from Lebanon. *Int J Dermatol*. 54: 33–41.



64. Judson M.A., Boan, A.D. and Lackland D.T.(2012). The clinical course of sarcoidosis: presentation ,diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 29, 119–127.
65. Judson M.A. (1999). An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest.* 115(4) :1158-1165.
66. Judson M.A., Thompson B.W., Rabin D.L., Steimel J., Knatterud G.L., Lackland D.T., Rose C., Rand C.S., Baughman R.P. and Teirstein A.S. (2003). The Diagnostic Pathway to Sarcoidosis. *Chest.* 123, 406–412.
67. Judson M.A., Baughman R.P.,Thompson B.W.,Teirstein A.S., Terrin M.L., Rossman M.D., Yeager Jr H., McLennan G., Bresnitz E.A., DePalo L., Hunninghake G., Iannuzzi M.C., Johns C.J., Moller D.R., Newman L.S., Rabin D.L., Rose C., Rybicki B.A., Weinberger S.E., Knatterud G.L., Cherniak R. and ACCESS Research Group. (2003). Two year prognosis of sarcoidosis : the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG.* 20, 204–211.
68. Judson M.A., Boan A.D. and Lackland D.T. (2012). The clinical course of sarcoidosis : presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*29(2):119-127.
69. Judson MA. (2017). Strategies for identifying pulmonary sarcoidosis patients at risk for severe or chronic disease. *Expert Rev Respir Med.* 11(2) :111–118.
70. Jung Y.J. Roh M.R. (2011). Clinical and histopathological analysis of specific lesions of cutaneous sarcoidosis in Korean patients. *J Dermatolog Treat.* 22:11–7.
71. Karagiannidis A., Karavalaki M. and Koulaouzidis A. (2006). Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol.* 5: 251–256.
72. Karolyn A., Wanat M.D. and Misha Rosenbach, M.D. (2015). Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 36 685–702.
73. Katoh N., Mihara H. and Yasuno H. (2002). Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 147:154–6.
74. Kern D. G., Neill M. A., Wrenn D. S. and Varone, J. C. (1993). Investigation of a unique time- space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148,974–980.
75. Khatri K.A., Chotzen V.A. and Burrall B.A. (1995). Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol.* 131:617–8.

76. Korenromp I.H.E., Heijnen C.J., Vogels O.J.M., van den Bosch J.M.M. and Grutters, J.C.(2011). Characterization of Chronic Fatigue in Patients with Sarcoidosis in Clinical Remission. *Chest* 140, 441–447.
77. Kouranos V., Hansell D.M., Sharma R. and Wells AU. (2012). Advances in imaging of cardiopulmonary involvement in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 20 21(5) :538–545.
78. Kouranos V., Jacob J. and Wells AU. (2015). Severe sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 36(4) :715–726.
79. Kowalska M., Niewiadomska E. and Zejda J.E. (2014) Epidemiology of sarcoidosis recorded in 2006–2010 in the Silesian voivodeship on the basis of routine medical reporting. *Ann. Agric. Environ. Med.* 21,55–58.
80. Kron J. ellenbogen Ka. (2015). Cardiac Sarcoidosis : *contemporary review.J cardiovasc electrophysiol.* 26: 104-9.
81. Kron J. ellenbogen Ka. Cardiac Sarcoidosis. *contemporary review.*26 : 104-9
82. Kumar M. Herrera J.L. (2019). Sarcoidosis and the liver. *Clin Liver Dis.* 23:331-343.
83. Kusano K. Satomi K. (2015).Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. 0: 1-7.
84. Mahfoudhi M., Bani W., El Euch M., Haddad S., Khedher M., Turki S. and Ben Abdallah T. (2015). Sarcoïdose révélée par une insuffisance rénale aiguë : à propos de 10 cas. 30: 176 .
85. Mana J., Marcoval J., Rubio M., Labori M., Fanlo M. and Pujol R. (2013). Granulomatous cutaneous sarcoidosis: diagnosis, relationship to systemic disease, prognosis and treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 30:268–81.
86. Mañá J., Rubio-Rivas M., Villalba N., Marcoval J., Iriarte A., Molina-Molina M., Llatjos R., García O., Martínez-Yélamos S. and Vicens-Zygmunt V. (2017). Multidisciplinary Approach and Long-Term Follow-up in a Series of 640 Consecutive Patients with Sarcoidosis : Cohort Study of a 40-Year Clinical Experience at a Tertiary Referral Center in Barcelona, Spain. *Medicine.* 96, e7595.
87. Marcoval J., Mana J. and Rubio M. (2011). Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol.* 36:739–44.
88. Marcoval J., Moreno A., and Mana J. (2003). Papular sarcoidosis of the knees : a clue for the diagnosis of erythema nodosum-associated sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 49:75–8.

89. Marcoval J., Moreno A. and Mana J. (2004). Foreign bodies in cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* 31:516.
90. Michael C. Birendra P. (2021). Upstate Medical University. Henry Ford Hospital.
91. Michael C., Iannuzzi M.D., Benjamin A., Rybicki., Alvin S. and Teirsteni M.D. (2007). Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 357 :2153-65.
92. Michielsen H.J., Drent M., Peros-Golubicic T. and De Vries J. (2006). Fatigue Is Associated with Quality of Life in Sarcoidosis Patients. *Chest.* 130, 989–994.
93. Mihailovic-Vucinic V., and Jovanovic F. (2008). Pulmonary Sarcoidosis. *Clin chest Med.* 29, 459-473.
94. Milman N. Selroos O. (1990). Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis.* 7, 50–57.
95. Mirsaeidi M., Machado RF., Schraufnagel D., Sweiss NJ and Baughman RP. (2015). Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest.* 147(2) :438–449.
96. Modaresi Esfeh J., Culver D., Plesec T. and John B. (2015). Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 9:349-358.
97. Morimoto T., Azuma A., Abe S., Usuki J., Kudoh S., Sugisaki A., Oritsu M. and Nukiwa T. (2008). Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 31, 372–379.
98. Nard A., Brillet P.Y., Letoumelin P., Girard F., Brauner M., Uzunhan Y., Naccache J.M., Valeyre D. and Nunes H. (2011). Stage IV Sarcoidosis : Comparison of Survival with the General Population and Causes of Death. *Eur. Respir. J.* 38, 1368–1373.
99. Newman L.S., Rose S.C., Bresnitz E.A., Rossman M.D., Barnard J.,Frederick M., Terrin M.L., Weinberger S.E., Moller D.F McLennan G.,Hunninghake G.,DePalo L., Baughman R.P., Iannuzzi M.C., Judson M.A., Knatterud G.L., Thompson B.W., Teirstein A.S., Yeager H. Jr., Johns C.J., Rabin D.L, Rybicki B.A., Cherniack R. and ACCESS Research Group. (2004). A case control etiologic study of sarcoidosis : environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170, 1324–1330.
100. Olive K.E. Kataria Y.P. (1985). Cutaneous manifestations of sarcoidosis. Relationships to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements, and disease course. *Arch Intern Med.* 145:1811–4.

101. Patterson K.C., and Chen E.S. (2018). The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest*. 153(6) : 1432–1442.
102. Perry A. Vuitch F.(1995).Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations . *arch Pathol Lab Med*.119 :167-72.
103. Pietinalho A., Tukiainen P., Haahtela T., Persson T. and Selroos O. (2002). Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 121(1):24-31
104. Prezant D.J.,Dhala A., Goldstein A.,Janus D., Ortiz F., Aldrich T.K. and Kelly K.J .(1999). The incidence, prevalence, and everity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest* 116, 1183–1193.
105. Rivera N.V., Ronninger M., Shchetynsky K., Franke A., Nöthen M.M., Quernheim J.M., Schreiber S., Adrianto I., Karakaya B., Van Moorsel C.H.M., Navratilova N., Kolek V., Rybicki B.A., Iannuzzi M.C., Petrek M., Grutters J.C., Montgomery C., Fischer A., Eklund A., Padyuko L. and Grunewald J. (2016). Density genetic mapping identifies new susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic- driven phenotypic differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 193,1008–1022.
106. Rochat T.S., Janssens J.P., Soccac P.M.and Adler D. (2016).Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose.*Rev Med Suisse*. 12 : 1966-71.
107. Rossides M., Grunewald J., Eklund A., Kullberg S., Giuseppe D.D., Askling J. and Arkema E.V. (2018). Familial aggregation and heritability of sarcoidosis : a Swedish nested case- control study.*Eur. Respir. J*. 52, 1800385.
108. Rybicki B.A., Iannuzzi M.C., Frederick M.M., Thompson B.W., RossmanM.D., Bresnitz E.A., Terrin M.L., Moller D.R., Barnard J., Baughman R.P., DePalo L., Hunninghake G., Johns C., Judson M.A., Knatterud G.L., McLennan G.,Newman L.S., Rabin D.L., Rose C., Teirstein A.S., Weinberger S.E., Yeager H., Cherniack R . and ACCESS Research Group. (2001). Familial aggregation of sarcoidosis. A case- control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 164, 2085–2091.
109. Ryland K. Mallea J. (2019). FibroScan in hepatic sarcoidosis : a single-center experience. *Hepatology*. 70 :1250A-1251A.
110. S., Nassenstein K., Gawaz M., Sechtem U., Bruder O.and Mahrholdt H.(2013).CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac

sarcoidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging*.6 :501-11

111. Sadek M.M., Yung D., Birnie D.H., Beanlands R.S. and Nery PB. (2013). Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis. A systematic review. *Can J Cardiol*.29 : 1034-41.
112. Salah S., Abad S., Monnet D. and Brézin A.P. (2018). Sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol*. 41(10) :e451-67.
113. Scadding J.G. (1961). Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England : a review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J*. 2(5261) :1165-1172.
114. Schürmann M., Reiche P., Müller-Myhsok B., Schlaak M., Müller-Quernheim J. and Schwinger E. (2001). Results from a genome- wide search for predisposing genes sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 164, 840–846.
115. Schutt A.C, Bullington W.M. and Judson M.A. (2010). Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis : a Delphi consensus study. *Respir Med*. 104 (5) :717-723.
116. Sedki M., Fonseca N., Santiago P., Diaz L., Garcia-Buitrago M., Mirsaeidi M. and Levy C. (2019). Hepatic sarcoidosis: natural history and management implications. *Front Med*. 6:232.
117. Sekhri V., Sanal S., Delorenzo L.J., Aronow WS. and Maguire GP. (2011). Cardiac Sarcoidosis : a comprehensive review. *Arch Med Sci*.7 :546-54
118. Singh S.K. Singh S. and Pandey S.S. (1996). Cutaneous sarcoidosis without systemic involvement: response to intralesional corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 62:273–4.
119. Sinh, A., Lee K.K. Raffert, G.F., Yousaf N., Pavord I.D., Galloway J. and Birring S.S. (2016). Predictors of Objective Cough Frequency in Pulmonary Sarcoidosis. *Eur. Respir. J*. 47, 1461–1471.
120. Soussan M., Brillet P.Y., Nunes H., Pop G., Ouvrier M.J., Naggara N., Valeyre D. and Weinmann P.(2013). Clinical value of a high -fat and low - carbohydrate diet before FDG - PET/CT for evaluation of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 20(1) : 120-7
121. . Statement on sarcoidosis: joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis.
122. Sverrild A., Backer V., Kyvik K.O., Kaprio J., Milman N., Svendsen C.B. and Thomsen S.F. (2008). Heredity in sarcoidosis: a registrybased twin study. *Thorax*. 63, 894–896.

123. Syed U., Alkhawam H., Bakhit M., Companioni R.A.C. and Walfish A. (2016). Hepatic sarcoidosis : pathogenesis, clinical context, and treatment options. *Scand J Gastroenterol.* 51:1025-1030.
124. Taran K., Gias U., Albert D. and John K. (2015). A Rare Variant of Pancreatic Sarcoidosis: Diagnostic Challenge. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 5(2) : 118–121.
125. Ungprasert P., Carmona E.M., Crowson C.S.. and Matteson E.L. (2016). Diagnostic utility of angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis : a population-based study. *Lung* 194(1) :91-95.
126. Ungprasert P., Crowson C. S. and Matteson E. L.(2016) .Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population- based nested case- control study. *Respir. Med.* 120, 87–90.
127. Ungprasert P., Crowson C.S. And Matteson E.L. (2016). Seasonal variation in incidence of sarcoidosis : a population-based study, 1976-2013. *Thorax.* thoraxjnl-2016-209032.
128. Valeyre D., Soler P., Clerici C., Pré J., Battesti J.P., Georges R. and Hance A.J. (1988). Smoking and pulmonary sarcoidosis: effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease.*Thorax* 43,
129. Versini M., Jeandel P.Y., Rosenthal E. and Shoenfeld Y. (2014). Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun. Rev.* 13, 981–1000.
130. Vihlborg P., Bryngelsson I. L., Andersson L. and Graff P. (2017). Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries : a retrospective cohort study. *BMJ Open.*7, e016839.
131. Walsh L.F.S., Wells A.U., Sverzellati N., Keir G.J., Calandriello L. Antoniou K.M., Copley S.J., Devaraj A., Maher T.M., Renzoni E., Nicholson A.G.. and Hansell D.M. (2014). An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis : a casecohort study. *Lancet Respir Med.* 2(2) :123–130.
132. Willner JM., Viles Gonzalez J.F., Coffey Jo., Morgenthau A.S. and Mehta D. (2014).Catheter ablation of atrial arrhythmias in cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.*25 : 958-63
133. Wise R.D. (2008). Clinical resolution of facial cutaneous sarcoidosis with systemic colchicine and a topical corticosteroid ointment. *Compr Ther.*34: 105–10.
134. Yanardag H., Pamuk O.N. and Karayel T. (2003). Cutaneous involvement in sarcoidosis : analysis of the features in 170 patients. *Respir Med.* 97:978–82.

135. Yang S.J., Salek S. and Rosenbaum J.T. (2017). Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 23(5): 458-67.
136. Yoon H.Y., Kim H.M., Kim Y.J. and Song J. W. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population- based study. *Respir. Res.* 19, 158.
137. Youssef G., Leung E., Mylonas I., Nery P., Williams K., Wisenberg G., Gulenchyn K.Y., Dekemp R.A., Dasilva J., Birnie D., Wells G.A. and Beanlands R.S.B. (2012). The use of 18F FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis : a systematic review and metaanalysis including the Ontario *experience.* *J Nucl Med* .53(2) :241 8.
138. Zakim D. Boyer T. (1996). Drug-induced Liver Injury. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology : A Textbook of Liver Diseases. Philadelphia: WB Saunders.* 1472.
139. Zeghidi H. (2019). Sarcoidose oculaire : les nouveaux critères diagnostiques. Hôpital Lariboisière, Paris. Clinique les Martinets. Rueil- Malmaison. 266.

#### **Site internet**

[http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_124/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_124/site/html/cours.pdf).

<p><b>Année universitaire : 2021-2022</b></p>	<p><b>Présenté par : ZATOUT Achouak</b>  <b>AMRANI Halla</b>  <b>BECHTARZI Noureddine</b></p>
<p><b>La sarcoïdose</b></p>	
<p><b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire</b></p>	
<p>La sarcoïdose est une maladie inflammatoire d'étiologie inconnue touchant plusieurs localisations, principalement les poumons, les yeux, la peau et le système lymphatique, elle se caractérise par la formation de granulomes tuberculoïdes dans les organes atteints.</p> <p>Plusieurs facteurs de risques peuvent être à l'origine de la sarcoïdose, ce sont des facteurs génétiques ou des facteurs environnementaux.</p> <p>La fatigue est un symptôme général de la sarcoïdose qui peut être associée à d'autres symptômes.</p> <p>Le diagnostic de la sarcoïdose demeure très complexe dû à l'atteinte de plusieurs organes : les poumons sont les plus couramment atteints (plus de 90% des cas). Le foie est le troisième système organique le plus souvent touché après les poumons et les ganglions lymphatiques. Le cœur est atteint dans presque 5% des cas de sarcoïdose. Les reins peuvent être rarement atteints un cours d'une sarcoïdose. Les yeux sont fréquemment atteints lors d'une sarcoïdose (30 à 60% des cas). La peau peut quant à elle aussi être atteinte lors d'une sarcoïdose.</p>	
<p><b>Mots clés :</b> sarcoïdose, granulome tuberculoïde, localisations, diagnostic.</p>	
<p><b>Encadreur :</b> HADDAD Souad (MAA) - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  <b>Examineur 1 :</b> MESSOUADI Saber (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).  <b>Examineur 2 :</b> MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).</p>	





