

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE
DR.B.BENZERDJEB -TLEMEN-



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د.ب.بن زرجب - تلمسان-

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème :

Profil épidémiologique et radio cliniques des patients avec sarcoïdose médiastino pulmonaire pris en charge au service de pneumologie CHU-Tlemcen de Janvier 2017 au 30 Décembre 2021

Présenté par :

- Ahlem Rehamnia - Sarah Djelti - Amel Belkheir - Hanane Terbeche

+ Dr. DJENFI Aboubakr Maitre-assistant en Pneumologie Encadreur
+ Dr. BOUREGBA Sarra Assistante en Pneumologie Co-Encadreur

Année universitaire 2022/2023

Dédicace

Ce travail qui arrive à sa fin ne pouvait pas se réaliser sans l'aide de mes enseignants, de mes collègues, de ma famille et de mes amis. C'est pour cette raison que je tiens à remercier premièrement le Dieu tout puissant qui ne cesse de me protéger, merci Seigneur de m'accorder ta bénédiction à travers mon mémoire.

Je tiens à remercier très sincèrement le **Docteur DJENFI Aboubakr**, mon encadrant de mémoire, ainsi que **Docteur BOUREGBA Sarra**, mon Co-encadrant, pour avoir accepté de me diriger dans ce travail délicat, subtil et contraignant, malgré leurs multiples occupations. Je les remercie aussi pour toute leur rigueur, leurs remarques, leurs conseils, leurs encouragements car c'est grâce à tout cela que j'ai pu braver les difficultés rencontrées au cours de la rédaction de ce mémoire de fin d'études ; sans eux, je ne pouvais pas réaliser ce travail. Et pour cela, j'aimerais qu'ils trouvent ici toute ma gratitude. Je dédie ce travail à ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Particulièrement à mes parents, pour le gout à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur.

À vous mes frères mes sœurs et amis qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

À mes chers collègues : merci pour votre aide et votre soutien. Vous êtes vraiment un atout pour notre équipe. Votre éthique de travail et votre implication sont admirables.

**DU FOND DU COEUR MERCI, ET QUE
DIEU VOUS PROTEGE**

Sommaire

Chapitre 1 : Généralités	5
1.1. Etiologie.....	5
1.1.1. Héritabilité et facteurs génétiques supposés	5
1.1.2. Facteurs environnementaux	6
2. Épidémiologie.....	6
3. Physiopathologie.....	8
3.1. Formation des granulomes.....	9
3.2. Implication des cellules de l'immunité innée dans la sarcoïdose	11
3.3. Implication des cellules de l'immunité adaptative dans la sarcoïdose.....	12
3.3.1. Les lymphocytes T	12
3.3.2. Les lymphocytes B	13
4. Manifestations cliniques.....	14
4.1. Circonstances de découverte.....	14
4.2. Manifestations respiratoires : la sarcoïdose pulmonaire	15
4.3. Localisations extra-thoraciques	16
4.3.1. Les adénopathies périphériques et splénomégalie.....	16
4.3.2. Manifestations oculaires	16
4.3.3. La sarcoïdose cardiaque.....	16
4.3.4. Manifestations cutanées.....	17
4.3.5. Atteintes osseuses	18
4.3.6. Neuro-sarcoïdose.....	18
5. Diagnostic.....	18
5.1. Clinique et para clinique.....	18
5.2. Diagnostic différentiel.....	22
6. Evolution et pronostic de la sarcoïdose.....	24
6.1. Pronostic	24
6.2. Morbidité, mortalité	24
6.3. Suivi de la pathologie	25

chapitre2 : Stratégie thérapeutique

1.	Stratégie thérapeutique.....	27
1.1.	Corticothérapie.....	30
1.1.1.	Forme et présentation	30
1.1.2.	Indications	30
1.1.3.	Mécanisme d'action.....	31
1.1.4.	Pharmacocinétique	32
1.1.5.	Effets indésirables	33
1.1.6.	Mise en garde et précautions.....	34
1.1.7.	Contre-indications	34
1.1.8.	Fertilité, Grossesse et Allaitement.....	35
1.2.	Immunosuppresseurs	35
1.2.1.	Azathioprine.....	35
1.2.1.1.	Forme et présentation.....	35
1.2.1.2.	Indications	35
1.2.1.3.	Posologie	36
1.2.1.4.	Mécanisme d'action	36
1.2.1.5.	Pharmacocinétique	36
1.2.1.6.	Effets indésirables.....	36
1.2.1.7.	Mise en garde et précautions	37
1.2.1.8.	Contre-indications.....	38
1.2.1.9.	Grossesse et allaitement	38
1.2.2.	Méthotrexate	38
1.2.2.1.	Forme et présentation.....	38
1.2.2.2.	Indications	39
1.2.2.3.	Posologie	39
1.2.2.4.	Mécanisme d'action	39
1.2.2.5.	Pharmacocinétique	40
1.2.2.6.	Effets indésirables.....	40
1.2.2.7.	Mise en garde et précautions	40
1.2.2.8.	Contre-indications.....	41
1.2.2.9.	Grossesse et allaitement	41
1.3.	Biothérapies	41

1.3.1.	Généralités	41
1.3.2.	Les anticorps monoclonaux	42
1.3.2.1.	Structure des immunoglobulines	42
1.3.2.2.	Les molécules disponibles.....	43
1.3.3.	Place des anti-TNF α	44
1.3.3.1.	Le TNF α : Physiologie et physiopathologie.....	44
1.3.3.2.	Structure et synthèse du TNF α	45
1.3.3.3.	Action du TNF α	46
1.3.3.4.	Place des anti-TNF α dans la sarcoïdose	46
1.3.3.5.	Efficacité et tolérance des anti-TNF α dans la sarcoïdose	46
1.3.3.6.	Mécanisme d'action des anti-TNF α	47
1.3.3.7.	Posologie, pharmacocinétique des molécules utilisées principalement.....	47
1.3.3.8.	Effets indésirables.....	47
1.3.3.8.1.	Infections	48
1.3.3.8.2.	Démyélinisation	48
1.3.3.8.3.	Anomalies biologiques	48
1.3.3.8.4.	Auto-immunité	48
1.3.3.8.5.	Complications pulmonaires	48
1.3.3.9.	Grossesse et allaitement	48
1.4.	Autres immunothérapies.....	49
1.4.1.	Anti-CD20.....	49
1.4.2.	Anti IL-12 et IL-23.....	49
1.5.	Futures stratégies thérapeutiques	49

chapitre3:pratique

1.	Contexte.....	52
2.	Matériel et méthodes.....	52
3.	Résultats	54
4.	Discussion	71
	Conclusion	74
	Bibliographie.....	75

Liste des figures, tableaux et annexes

Figures :

Figure 1: Incidence de la sarcoïdose, d'après Grünewald et al, Sarcoidosis, Nature review 2020

Figure 2: Sarcoïdose ganglionnaire: lésion folliculaire sans nécrose d'après Collège Français des pathologistes

Figure 3: La formation des granulomes dans la sarcoïdose, d'après Grünewald et al, Sarcoidosis, Nature 2020

Figure 4: Radiographies thoraciques illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire

Figure 5: Sarcoïdose cutanée: petits nodules sur plaque érythémateuse

Figure 6: Algorithme de diagnostic de la sarcoïdose d'après Grünewald et Al, Sarcoidosis

Figure 7: TEP d'une patiente atteinte d'une sarcoïdose ganglionnaire, localisée au niveau médiastinal (image du service d'imagerie de l'hôpital de la Timone, Marseille)

Figure 8: D'après la revue médicale suisse, Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose, 2016

Figure 9: Récepteur aux glucocorticoïdes d'après «Chups.jussieu.fr : poly de pharmacologie»

Figure 10: Types d'anticorps monoclonaux

Tableaux :

Tableau 1: Symptômes courants de la sarcoïdose en fonction des organes atteints

Tableau 2: Classification et causes des maladies granulomateuses (d'après La revue médicale suisse, 2005;

Sarcoïdose: nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une «vieille» maladie)

Tableau 3: Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale (campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)

Tableau 4: Équivalence des corticoïdes. La prednisone sert de référence

(campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)

Tableau 5: Principales molécules utilisées dans les maladies inflammatoires

Annexe 1: Auto-questionnaire de l'observance

Liste des abréviations et acronymes

ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine

AND: acide désoxyribonucléique

CAM: cell adhesion molecule

CD: cellule dendritique

CDR: régions déterminant la complémentarité

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA: cellule présentatrice d'antigène

CRP: protéine C réactive

ETP : Education thérapeutique du patient

FPGS: foyl poly glutamate synthase

GM-CSF: facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

HLA: human leukocyte antigen

HSP : heat shock protein

Ig : Immunoglobuline/

IL: interleukine

INF: interféron

IRM: imagerie par résonance magnétique

LBA: liquide broncho-alvéolaire

LEMP : leuco encéphalopathie multifocale progressive

MA: macrophages alvéolaires

NFkB: nuclear factor-kappaB

NFS: numération formule sanguine

NK: natural killer

NO: Oxydenitrique

ORL : oto-rhino-laryngologie

PCR: polymerase Chain reaction

PET : tomoscintigraphie par émission de positons

TCR : T cell receptor

TLR: toll like receptor

TNF: tumor necrosis factor

Treg: lymphocytes T régulateurs

Chapitre 1: La sarcoïdose

Introduction :

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est une affection granulomateuse systémique caractérisée par la formation de granulomes non caséux au niveau des organes atteints.

Elle a été décrite pour la première fois par Jonathan Hutchinson au 19^{ème} siècle.

Son nom possède plusieurs origines, tout d'abord, ce fut Ernest Henri Besnier un dermatologue français qui décrivit pour la première fois des lésions cutanées connues sous le nom de lupus pernio en 1889.

C'est ensuite Caesar Peter Mollet Boeck, un dermatologue norvégien, qui démontra des lésions de la peau appelées aussi sarcoïdes bénins de la peau en 1899.

Ce fut ensuite Jürgen Nielsen Schaumann, un dermatologue suédois qui pour la première fois fait la synthèse des lésions cutanées, ganglionnaires, viscérales ou osseuses; il découvrit en 1924 une maladie multi-systémique qui est maintenant appelée « sarcoïdose » et la nomma lympho granulomatose bénigne, pour pouvoir la différencier du lymphome de Hodgkin.

Ce n'est qu'en 1952 que Sven Halvar Löfgren identifia la forme aiguë qui porte aujourd'hui son nom et qui associe la triade érythème noueux, arthrite et adénopathies médiastinales.

Le terme « **sarcoïdose** » tire son origine du grec « sarkoeidés », qui signifie « charnu »; le nom fait référence au processus immunologique de formation de granulomes avec densification des tissus.

1. Généralités

1.1. Etiologie

1.1.1. Héritabilité et facteurs génétiques supposés :

Avoir un membre de la famille porteur de la maladie augmenterait de 2 à 4 fois le risque de développer une sarcoïdose^{1, 2} et ce risque augmente avec le nombre de parents affectés. L'héritabilité de la sarcoïdose est estimée aux alentours de 39%-70%.³ Une étude portée sur le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) montre une délétion marquée sur l'intron 16, qui est plus souvent retrouvée chez les patients atteints de sarcoïdose⁴. En effet, plusieurs études ont montré que le polymorphisme du gène de l'ECA pourrait expliquer la variance des taux plasmatiques d'ECA en tant que marqueur de la maladie⁵⁻⁷. Le gène du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II est également étudié dans cette pathologie dans les formes familiales⁸. En effet, l'expression clinique de la maladie est supposée être corrélée à la présence des allèles HLADRB1 et HLADQB1.

Cependant, de nos jours, ces différences génétiques n'ont pas d'applications cliniques notamment dans la démarche diagnostique et thérapeutique.

1.1.2. Facteurs environnementaux :

En addition des facteurs génétiques, l'exposition à certains facteurs environnementaux aurait tendance à contribuer à l'apparition de la sarcoïdose.

Une étude rétrospective menée aux USA nommée « ACCESS » a analysé via un questionnaire certains facteurs environnementaux associés à la survenue de la maladie⁹. Il a été décrit l'exposition à certains insecticides ou à des environnements humides comme facteurs favorisant par exemple.

Il a également été mis en évidence des agents infectieux à l'origine de la sarcoïdose, les mycobactéries sont régulièrement suspectées, notamment du fait de nombreuses similitudes cliniques, biologiques et histologiques existant entre la sarcoïdose et certaines formes de tuberculose¹⁰. Une autre étude américaine suggère une corrélation entre obésité et apparition de la sarcoïdose. En effet, l'analyse de deux grandes cohortes de femmes aux USA montre que l'obésité ou la prise de poids sont associées à l'augmentation du risque de développer la maladie^{11,12}.

D'autres facteurs sont probablement responsables de la maladie, mais ne sont pas encore connus à l'heure actuelle.

Il est donc à ce jour très complexe de définir l'étiopathogénie de la sarcoïdose. Nous pouvons supposer qu'elle repose actuellement sur l'association de facteurs génétiques et environnementaux.

2. Épidémiologie

L'incidence et la prévalence de la sarcoïdose varient en fonction de la localisation géographique, du sexe, de l'âge et de l'ethnie¹³ (figure1).

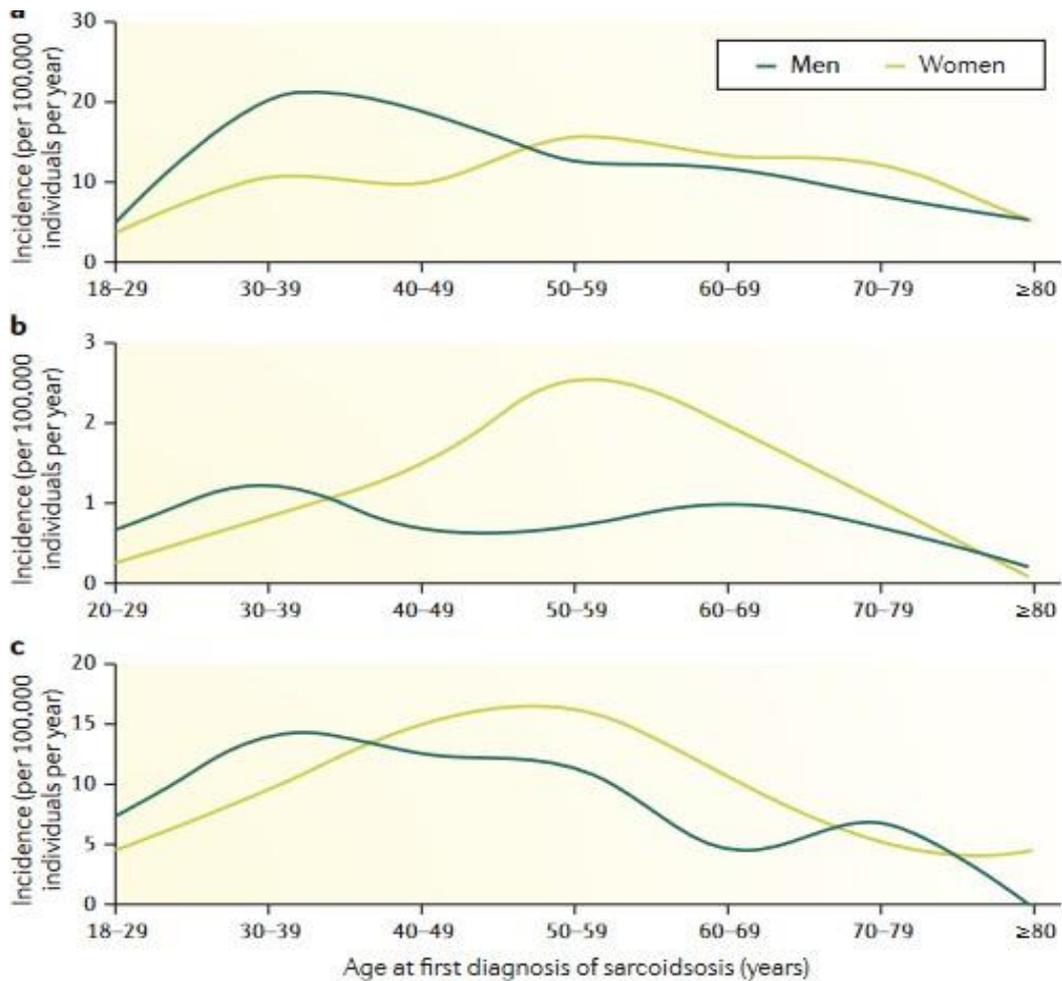


Fig. 1 | **Incidence of sarcoidosis.** Graph of sarcoidosis incidence per 100,000 individuals per year by age at diagnosis in (part a) Sweden⁵ (2003–2012, $n = 8,395$), (part b) Korea¹² (2009–2015, $n = 2,981$) and (part c) Olmsted County, Minneapolis, MN, USA⁴⁸ (1946–2013, $n = 448$).

Figure 1 : Incidence de la sarcoïdose, d'après Grünewald et al, Sarcoidosis, Nature review 2020

Il a été montré que l'incidence de la sarcoïdose est supérieure dans les pays scandinaves (11-24 cas pour 100000 personnes par an) ¹⁴⁻¹⁶ et dans les régions afro-américaines (18-71 cas pour 100 000 habitants par an) ¹⁷⁻¹⁹. Plus précisément, dans chaque pays, la répartition de la maladie varie en fonction de la région^{20,21}.

L'âge moyen d'apparition se situe entre 40-55 ans avec un pic de diagnostic aux alentours de 30-50 ans chez les hommes et 50-60 ans chez les femmes. Les femmes sont significativement plus touchées que les hommes dans cette pathologie²².

3. Physiopathologie

La sarcoïdose est considérée comme étant la conséquence d'une réponse immunitaire chronique, avec formation de granulomes aux sites de la maladie.

Les lésions caractéristiques de la pathologie sont des granulomes immunitaires sans nécrose caséuse, avec un degré différent d'inflammation lymphocytaire²³. Dès les années 1960, les observations d'une lymphopénie périphérique et d'une atteinte cutanée chez les patients suggéraient que la sarcoïdose était due à une déficience en lymphocytes T.

Cependant, l'avènement de la bronchoscopie et du lavage broncho-alvéolaire à la fin des années 1970 a permis de découvrir des populations de lymphocytes beaucoup plus importantes dans les poumons et les tissus affectés des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire.

Cette pathologie est en effet la conséquence d'une réaction immunitaire exagérée, qui est médiée par les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T en réponse à des antigènes non identifiés.

Elle se caractérise par des granulomes non caséux, non infectieux, composés principalement de macrophages qui se différencient en cellules épithélioïdes, lesquelles fusionnent ensuite pour former des cellules géantes multi nucléées. Les cellules auxiliaires T CD4+, dont la spécificité est inconnue, sont dispersées dans les granulomes tandis que les cellules T CD8+, les cellules T régulatrices (Treg), les fibroblastes et les lymphocytes B entourent la périphérie²⁴.

Cette répartition cellulaire laisse suggérer que l'immunité innée et adaptative contribue à l'apparition et à la progression de la maladie.

Globalement, la cascade immunitaire déclenchée par le ou les antigènes est beaucoup mieux connue que la nature de l'antigène lui-même.

3.1. Formation des granulomes :

Le granulome épithélioïde et géant cellulaire est en partie constitué de cellules appartenant au système des phagocytes mononucléés, qui sont transformés par un processus dit « spécifique ».

Ce granulome comporte:

- Un amas de cellules épithélioïdes, mêlées.
- De nombreux lymphocytes en périphérie.
- Des cellules géantes ou de type « cellules de Langerhans » facilement reconnaissables par leur noyau en fer à cheval.
- Une réaction fibroblastique en couronne, avec une fibrose plus ou moins importante.

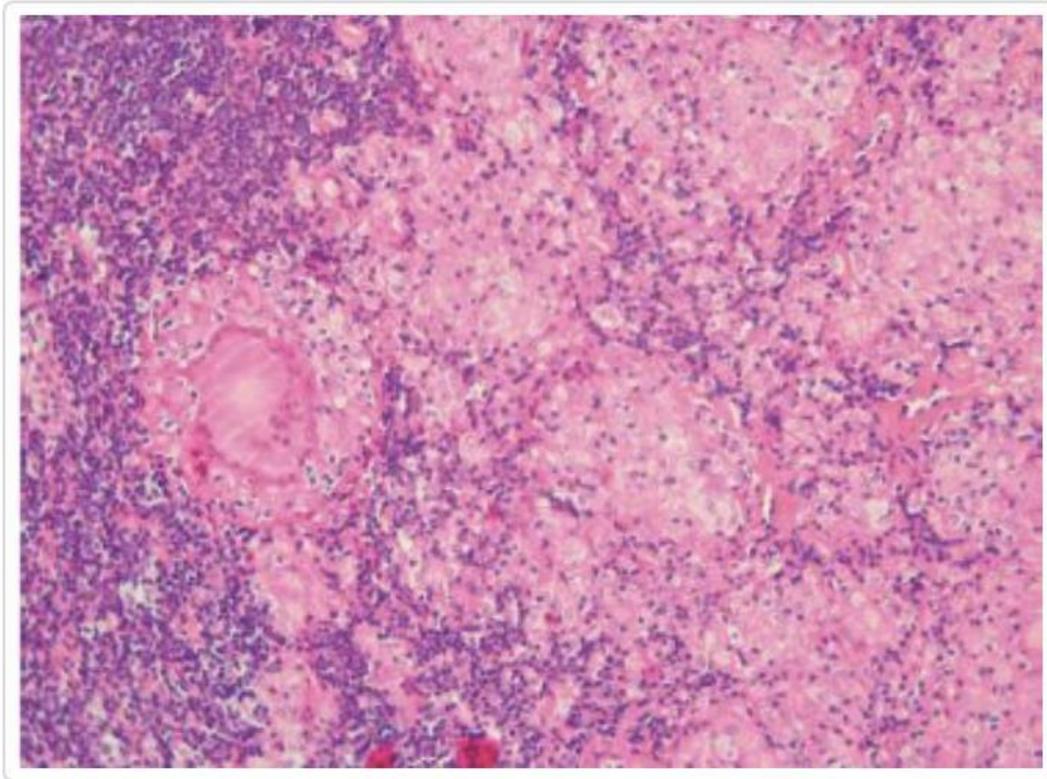


Figure 2 : Sarcoïdose ganglionnaire : lésion folliculaire sans nécrose, d'après Collège Français des pathologistes²⁵

La réaction immunitaire mise en jeu dans la sarcoïdose implique des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages surtout, qui se différencient en cellules épithélioïdes et cellules géantes) qui interagissent directement par des contacts membranaires et par le biais de nombreux médiateurs.

Dans le cas de la sarcoïdose pulmonaire, qui est l'atteinte la plus fréquente, un antigène inconnu en suspension dans l'air active simultanément les cellules dendritiques interstitielles (CD) et les macrophages alvéolaires (MA).

Les CD interstitielles captent l'antigène et migrent vers les ganglions lymphatiques médiastinaux, où elles servent de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux lymphocytes T helper (Th) 1 et 17 en initiant leur différenciation et leur expansion clonale.

Simultanément, les macrophages alvéolaires se différencient en macrophages M1 (pro-inflammatoire) ou en M2 (anti-inflammatoire) selon le stade de la maladie et induisent le processus inflammatoire (M1), la prolifération des fibroblastes et le dépôt de tissu fibrotique (M2).

Ces macrophages produisent également la cytokine pro-inflammatoire tumor necrosis factor α (TNF α), et d'autres chimiokines tels que l'IL-12 sous la stimulation du TNF α et de l'interféron- γ (INF- γ) dérivé des natural killer (NK). Le TNF α est donc une cible thérapeutique majeure, à l'origine de l'utilisation des biothérapies anti-TNF α chez les patients.

Une stimulation persistante, médiée par les cellules présentatrices d'antigènes entraîne le recrutement continu de lymphocytes B, de plasmocytes, de cellules Th1/17, de monocytes (exprimant d'avantage le Toll Like Receptor TLR2 et le TLR4, induisant des réponses immunitaires de type Th1 et Th2, respectivement) et de lymphocytes T régulateurs (Tregs) de la circulation sanguine vers le poumon, où ils contribuent à la formation du granulome.

Les Tregs qui infiltrent le granulome ne parviennent pas à réduire la réponse immunitaire exagérée, contribuant ainsi à la persistance et à l'intégrité du granulome.

L'afflux massif de cellules immunocompétentes au niveau des granulomes se fait donc aux dépens de la concentration de cellules de l'immunité dans le sang circulant, en effet il est très courant d'observer une lymphopénie, une diminution des lymphocytes T circulants et du rapport lymphocytes CD4/CD8 circulants.

Par ailleurs, les macrophages sécrètent l'ECA, dont un taux élevé est un des arguments diagnostiques, et surtout un critère d'activité de la maladie.

Ce granulome est également le lieu d'hydroxylation en 1 de la vitamine D, et cette production de 1,25 hydroxy calciférol est responsable de l'hyper calciurie et de l'hypercalcémie retrouvée chez certains patients.

En revanche, les cas de fibrose n'apparaissent que dans une évolution défavorable de la maladie, elle est la conséquence d'une inflammation persistante granulomateuse.

3.2. Implication des cellules de l'immunité innée dans la sarcoïdose :

Les macrophages alvéolaires sont impliqués dans les réponses immunitaires innées et adaptatives dans la sarcoïdose²⁶. Ils produisent de multiples cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , qui joue un rôle crucial dans la formation de granulomes dans la pathologie²⁷.

Ils fonctionnent également comme des cellules présentatrices d'antigènes, interagissant ainsi avec les lymphocytes T par l'intermédiaire des HLA et des récepteurs de lymphocytes T (TCR)²⁸.

Il a été montré que l'activation de la voie mTORC1 dans les macrophages favorisait la formation excessive de granulomes chez la souris, par induction de la prolifération des macrophages²⁹. De même, il a été retrouvé une surpopulation de monocytes activés peuplant les zones de granulomes chez les patients atteints de sarcoïdose³⁰.

Les cellules issues de lavages broncho-alvéolaires de patients atteints de sarcoïdose expriment d'avantage le TNF α et l'IL-6 par rapport à celles issues des patients sains³¹.

Il est également important de préciser que le statut inflammatoire des granulomes découle de l'activation et de la polarisation des macrophages.

En effet, l'inflammation granulomateuse est très certainement liée à une élévation de l'IL-12, de l'IFN γ et du TNF α . Ces cytokines entraînent une activation classique des macrophages pro-inflammatoires, ou macrophages M1.

L'expression du PPAR γ , un régulateur négatif de l'inflammation est diminuée dans la sarcoïdose. A l'état physiologique, les macrophages expriment PPAR γ , qui va favoriser la production de l'IL-10 et inhiber la libération du TNF α et de l'IL-12. Cependant, dans la sarcoïdose, le déficit en PPAR γ dans les macrophages alvéolaires³² conduit à l'augmentation du TNF α et de l'IL-12 notamment, induisant un chimiotactisme des lymphocytes T et des dommages pulmonaires.

Cette augmentation du TNF α active également les cellules dendritiques entretenant ainsi une boucle inflammatoire auto-amplifiée³³.

Également, grâce à l'IL-12, les cellules dendritiques pulmonaires sont capables de polariser les lymphocytes T vers le phénotype Th1, de stimuler la prolifération des lymphocytes T et d'induire aussi des facteurs chimiotactiques leucocytaires qui contribuent à la formation du granulome³⁴. Les cellules dendritiques sont donc capables d'initier des réponses lymphocytaires T inflammatoires induites par les antigènes³⁵ et inversement, elles peuvent être anergiques, et beaucoup moins immuno-stimulantes que les cellules dendritiques des patients sains²⁶.

3.3. Implication des cellules de l'immunité adaptative dans la sarcoïdose :

3.3.1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T, et surtout les lymphocytes T CD4+ activés jouent un rôle important dans l'inflammation de la sarcoïdose.

La principale caractéristique de la forme aiguë est médiée par un processus inflammatoire dirigé par les Th1/Th17. Cela implique les macrophages à la fois comme des cellules présentatrices d'antigènes et comme des cellules effectrices.

Lorsqu'elles sont activées par des facteurs encore mal identifiés, les cellules présentatrices d'antigènes libèrent des cytokines comme l'IL-12 et le TNF α , et d'autres facteurs inflammatoires, entraînant donc un recrutement et une activation des lymphocytes T CD4+ et des monocytes au niveau des poumons.

En effet, dans cette pathologie, les poumons contiennent jusqu'à dix fois plus la quantité de lymphocytes T CD4+ que celle retrouvée dans le sang périphérique, ce qui entraîne un rapport CD4/CD8 élevé, mesuré dans le lavage broncho-alvéolaire³⁶.

D'une manière générale, les lymphocytes T CD4+ qui déclenchent la formation du granulome sont polarisés Th1. Lors de l'activation du TCR, l'expression de l'IFN γ dans les lymphocytes T CD4+ augmente.

Il est intéressant de noter que l'exposition persistante à l'antigène peut induire une anergie et/ou un épuisement des cellules T CD4+ pathogènes probablement comme un mécanisme de défense pour tempérer l'activation chronique des lymphocytes T et l'inflammation qui s'ensuit³⁷.

Les lymphocytes Th17 qui expriment l'IL-17 et un facteur de transcription spécifique, connu sous le nom de RORc³⁸, ont un rôle clé dans la plasticité de la formation et de l'entretien des granulomes. Ils participent à la phase alvéolite du granulome, au maintien du granulome et à la progression vers la phase fibrotique de la sarcoïdose³⁹.

Les lymphocytes Th17 sont augmentés dans les poumons et le sang périphérique des patients atteints de sarcoïdose active, en effet l'incapacité des mécanismes de régulation immunitaire à limiter la durée de l'inflammation Th1-Th17 a été suggérée comme contribuant à la persistance des réponses granulomateuses dans la sarcoïdose.

Les lymphocytes T reg sont essentiels pour la suppression des réponses immunitaires à médiation cellulaire et des études suggèrent que leur fonctionnalité est altérée dans la physiopathologie de la sarcoïdose. Notamment, ils sécrètent également des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, IL-4), qui induisent la formation de granulomes via l'activation des mastocytes et la différenciation des fibroblastes⁴⁰. Le rôle des lymphocytes T reg dans la pathogenèse de la sarcoïdose reste controversé et des études supplémentaires sont nécessaires.

3.3.2. Les lymphocytes B

A ce jour, peu de choses sont connues sur le rôle des lymphocytes B dans la sarcoïdose⁴¹. L'hyper gamma globulinémie qui se traduit par une augmentation des γ -globulines due à une stimulation poly clonale des lymphocytes B est bien documentée dans la sarcoïdose, en effet, les lymphocytes B forment des infiltrats importants à la périphérie des granulomes pulmonaires⁴². Contrairement aux sujets sains, les patients atteints de sarcoïdose présentent une corrélation directe entre le nombre de lymphocytes T présents dans le LBA et la proportion de cellules du LBA qui sécrètent des IgG⁴³.

Un grand nombre de lymphocytes B mémoires producteurs d'immunoglobulines A (IgA) est trouvé chez les patients atteints de sarcoïdose, suggérant qu'elles pourraient être impliquées dans la formation des granulomes⁴⁴.

Les lymphocytes B pourraient également jouer un rôle dans les phénomènes auto-immuns associés à l'apparition et à la progression de la sarcoïdose. En effet, plusieurs types d'auto-anticorps ont été trouvés, à la fois circulants et associés au tissu pulmonaire, chez des patients atteints de sarcoïdose, tels que des anticorps anti-mitochondriaux, anti-nucléaires et des auto-anticorps contre l'ADN double brin⁴⁵.

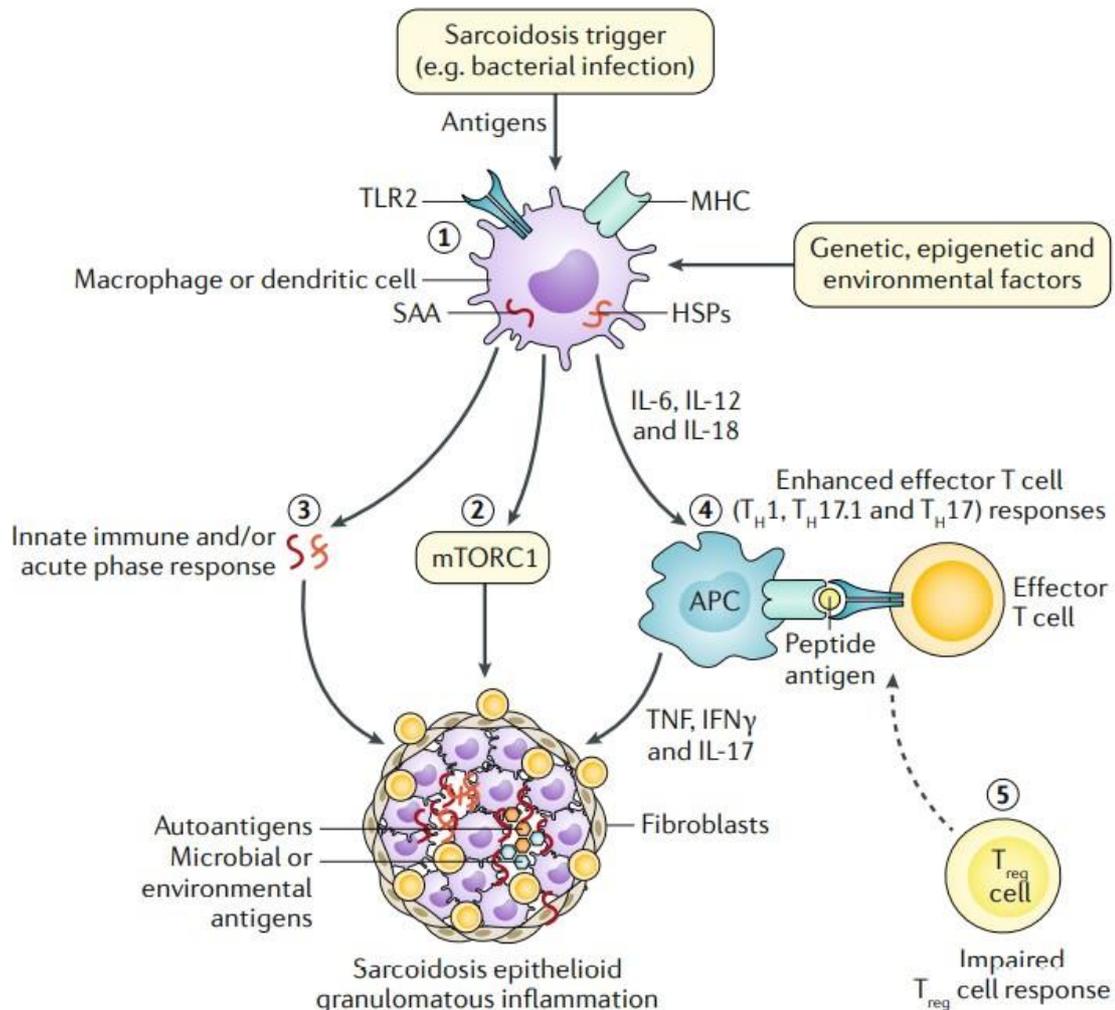


Figure 3 : La formation des granulomes dans la sarcoïdose, d'après Grünewald et al, Sarcoidosis, Nature 2020

4. Manifestations cliniques

4.1. Circonstances de découverte :

Dans environ un tiers des cas la maladie est découverte fortuitement devant des anomalies radiographiques thoraciques⁴⁶.

Dans les deux tiers restants, les patients sont symptomatiques.

Ces symptômes peuvent être variables, ils incluent des signes respiratoires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques, des localisations extra respiratoires spécifiques (ophtalmologiques, cutanées, ganglionnaires, hépatospléniques...), des érythèmes noueux (7% des cas), des signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes), une hypercalcémie (5% des cas), ou même des lésions granulomateuses découvertes lors d'une biopsie.

4.2. Manifestations respiratoires: la sarcoïdose pulmonaire :

Les manifestations respiratoires sont observées dans 80 à 90% des patients symptomatiques. La clinique est caractérisée par une toux non productive et fréquente. La dyspnée se fait rare au début pour ensuite être plus marquée dans la forme avancée de la pathologie.

Cependant, lors de l'examen clinique, l'auscultation est généralement normale.

On note classiquement peu de signes physiques dans la sarcoïdose pulmonaire, ce qui l'oppose à la fibrose pulmonaire primitive.

C'est pour cela qu'une radiographie du thorax est d'une grande valeur pour le diagnostic et le suivi de la maladie.

La radiographie pulmonaire montre 5 stades ou types (figure 4):

- Stade 0: radiographie de thorax normale (formes extra-thoraciques).
- Stade I: adénopathies hilaires bilatérales et médiastinales isolées.
- Stade II: association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire.
- Stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée.
- Stade IV: fibrose pulmonaire diffuse souvent à prédominance apicale.

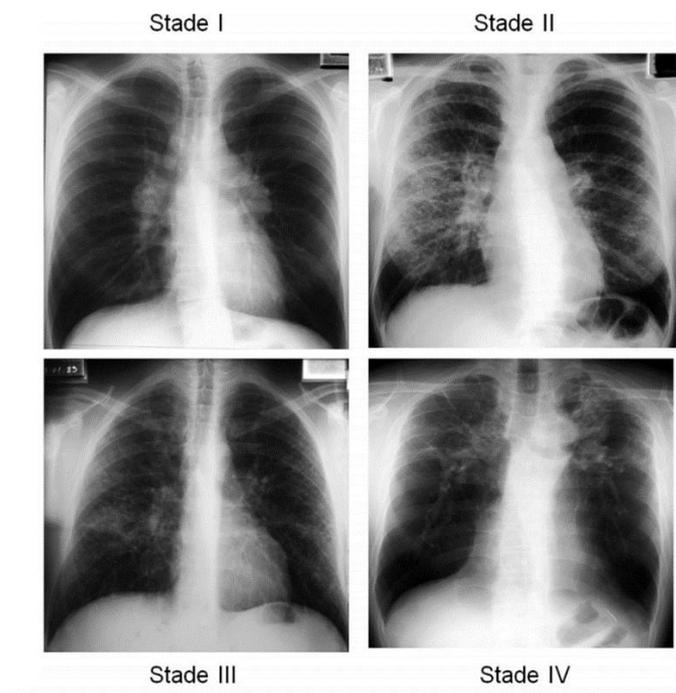


Figure 4 : Radiographies thoraciques illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire⁴⁷

Les probabilités de résolution spontanée dans les 1 à 2 ans suivant le diagnostic sont de 60 % à 80 % lors du stade I, et de 50 % à 60 % lors du stade II, jusqu'à décroître lors des stades suivants. La sarcoïdose pulmonaire peut se compliquer d'une fibrose.

4.3. Localisations extra-thoraciques :

Ces localisations sont à rechercher systématiquement dans le cadre du bilan d'extension, et elles peuvent être un argument diagnostique fort.

4.3.1. Les adénopathies périphériques et splénomégalie

Ce sont des adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales ou sus-claviculaires. Ce sont en général des adénopathies très faciles d'accès à la biopsie. La splénomégalie est très rare, mais lorsque celle-ci apparaît elle est en général volumineuse. L'atteinte hépatique est aussi rarement retrouvée.

4.3.2. Manifestations oculaires

Elles surviennent dans généralement 15% des cas. Les manifestations peuvent être de plusieurs sortes: chorio-rétinite, uvéite antérieure, intermédiaire ou postérieure, névrite optique.

4.3.3. La sarcoïdose cardiaque

Les symptômes dépendent de l'étendue de la maladie, et de sa localisation. Les principales anomalies concernent la conduction, les arythmies ventriculaires et l'insuffisance cardiaque.

La sarcoïdose cardiaque se manifeste dans 2 à 7% des cas de sarcoïdose⁴⁸, cependant des anomalies du myocarde peuvent apparaître dans plus de 20% des cas.

Du fait d'un plus fort taux de mortalité en cas de sarcoïdose cardiaque, un diagnostic précoce et un traitement sont imposés. La majorité des cas de mortalité sont dus à des arythmies ventriculaires causées par l'infiltration de granulomes ou à la fibrose myocardique.

De ce fait, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque injectée au gadolinium permet de déterminer la présence de granulome cardiaque. Il peut également être effectué un PET-scanner au ¹⁸FDG pour repérer l'inflammation induite par la présence des granulomes de sarcoïdose. Les études récentes suggèrent une augmentation de la prévalence de la sarcoïdose cardiaque, mais cela peut être dû à l'essor actuel et à la modernisation de l'imagerie médicale⁴⁹.

4.3.4. Manifestations cutanées

Ces manifestations sont généralement observées dans les formes chroniques de la maladie, et sont plutôt rares. On estime la survenue de ces atteintes à environ 10%.

Les lésions cutanées sont en général inflammatoires, de couleur rouge ou violacées, et elles laissent voir des granulations orange à la vitro-pression.

Ces lésions sont souvent asymptomatiques, notamment non prurigineuses ni douloureuses. Elles évoluent de manière chronique sur des mois ou des années.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs polymorphismes dont les aspects les plus retrouvés sont:

- Des lésions de type maculo-papuleuses.
- Des plaques inflammatoires.
- Le lupus pernio: à localisation spécifique au niveau du nez, des joues et des lèvres.
- Les nodules de sarcoïdose : petits ou gros nodules (figure5).

Il est également possible de retrouver des infiltrations érythémateuses des anciennes cicatrices ou tatouages.



Figure 5: Sarcoïdose cutanée: petits nodules sur plaque érythémateuse⁴⁷(a) et Infiltrations érythémateuses d'un tatouage chez un patient atteint d'une sarcoïdose pulmonaire⁵⁰(b)

4.3.5. Atteintes osseuses

C'est une atteinte très rare, qui fait apparition dans moins de 5% des cas. Cette atteinte est souvent nommée ostéite de Perthes-Jugling.

Cependant, les arthrites sont souvent retrouvées dans le syndrome de Lofgren ou elles se manifestent par des arthrites de cheville.

4.3.6. Neuro-sarcoïdose

Les atteintes neurologiques apparaissent en général entre 4 à 10% des cas⁵¹. Les atteintes diffèrent en fonction de la localisation des granulomes.

L'atteinte la plus commune est l'atteinte méningée, l'atteinte de la moelle épinière et du système hypothalamo-hypophysaire⁵¹.

5. Diagnostic

5.1. Clinique et para clinique :

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 6)⁵⁰.

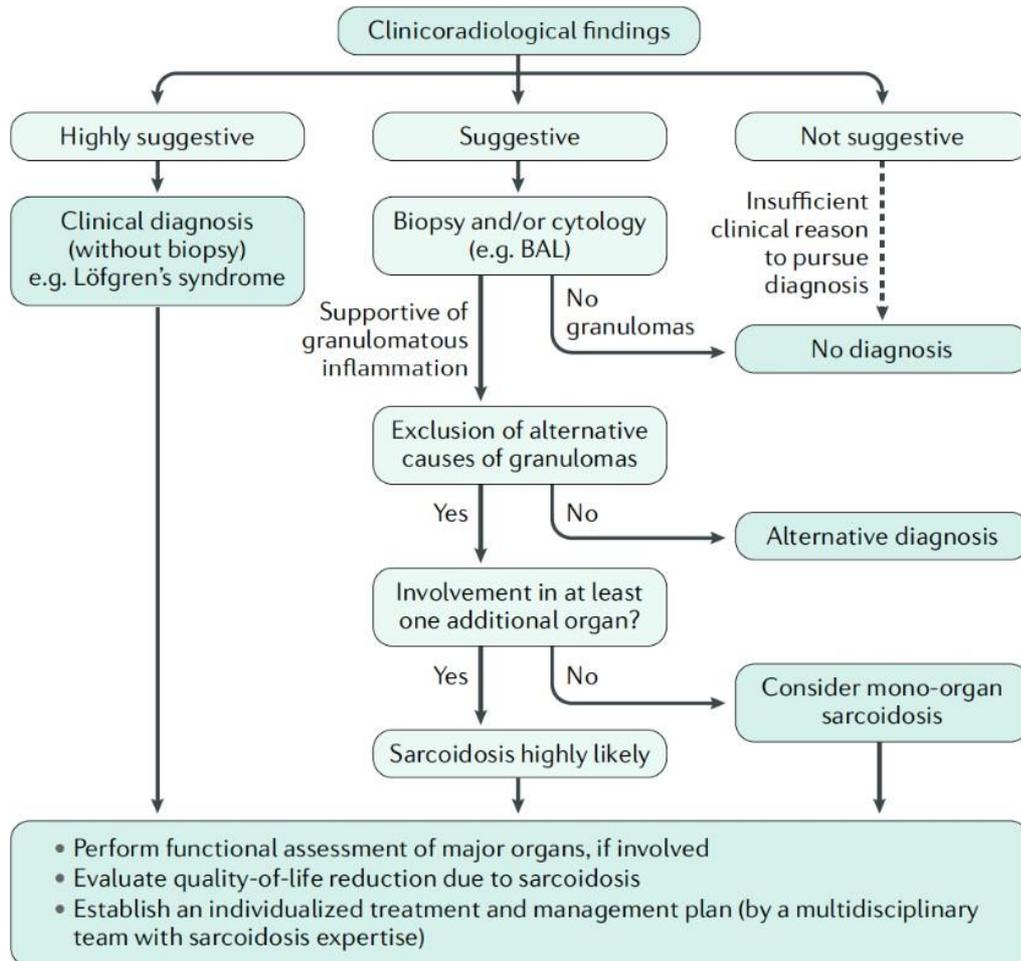


Figure 6: Algorithme de diagnostic de la sarcoïdose d’après Grünewald et Al, Sarcoidosis ⁵⁰

D’une manière générale, une approche multidisciplinaire est nécessaire pour le diagnostic⁵². Le diagnostic est complexe car en général plus d’un organe est touché, et les symptômes ne sont pas toujours attribuables à l’atteinte d’un organe spécifique chez beaucoup de patients.

Ajouté à cette difficulté diagnostique, le nombre d’organes affectés peut évoluer au cours du temps, ce qui nécessite une vigilance accrue lors des contrôles réguliers des patients.

Le diagnostic de sarcoïdose est posé lors d’une première consultation dans seulement 15% des cas⁵³. Une connaissance accrue de la maladie est nécessaire.

Les symptômes les plus courants sont recensés dans le tableau 1, et permettent d’orienter le clinicien vers le diagnostic le plus probable. Bien entendu, les examens para cliniques complètent le diagnostic afin que celui-ci soit le plus complet

Organe touché	Symptômes associés
Poumons	Toux, dyspnée, respiration sifflante
Peau	Lupus pernio, papules, nodules, plaques, cicatrices et tatouages infiltrés
Yeux	Œil douloureux et/ou rouge, perte de vision
Foie	Douleurs abdominales et transaminases élevées
Ganglions lymphatiques	Adénopathies périphériques
Rate	Douleurs abdominales
Système nerveux	Paralysie faciale, asthénie, céphalées, perte de l'audition, vertiges, paresthésies
Cœur	Troubles de la conduction, arythmies, dyspnée

Tableau 1⁵⁴:Symptômes courants de la sarcoïdose en fonction des organes atteints

De nombreuses analyses biologiques sont également nécessaires dans le diagnostic de sarcoïdose.

Par exemple, une hyper calciurie (dans 20% des cas) et une hypercalcémie plus rare, une hypergammaglobulinémie poly clonale, et une activation de la vitamine D peuvent être des marqueurs de sarcoïdose, mais leur valeur diagnostique est malheureusement faible.

Les taux sanguins de l'ECA et le récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) sont souvent augmentés chez les patients atteints de sarcoïdose, mais ces marqueurs ne sont pas suffisants au diagnostic. Généralement, le taux d'ECA est un marqueur d'activité des granulomes, et une modification de ces taux peut montrer leur évolution⁵⁵.

La bronchoscopie est un élément important du diagnostic. Le LBA, accompagné en général de biopsies d'éperon permet de mettre en évidence un granulome dans 20% des cas ⁵⁶.

Dans cette pathologie, les poumons contiennent jusqu'à dix fois plus la quantité de lymphocytes T CD4+ que celle présente dans le sang périphérique, il y a donc une augmentation du ratio de lymphocytes T CD4+/CD8+ ($>3,5$).⁵⁷.

Également, certains aspects scannographiques permettent d'apporter des arguments diagnostiques supplémentaires, comme la localisation ou l'aspect des adénopathies ou des atteintes pulmonaires. Le scanner est aussi utile dans les localisations neurologiques ou même ophtalmologiques.

L'IRM est utilisée dans les localisations neurologiques, musculaires ou osseuses. Elle s'accompagne d'une injection de gadolinium qui augmente la sensibilité de l'examen et montre ainsi une prise de contraste des lésions. Il est possible de réaliser une tomographie par émission de positons (TEP), en général dans les formes évoluées, atypiques ou compliquées.

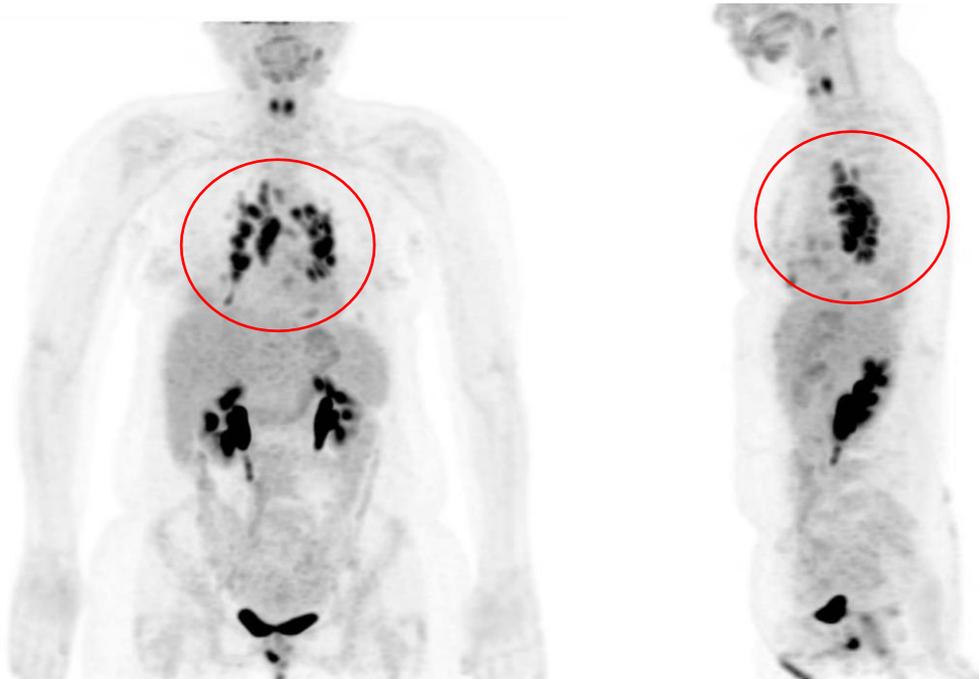


Figure 7 : TEP d'une patiente atteinte d'une sarcoïdose ganglionnaire, localisée au niveau médiastinal (image du service d'imagerie de l'hôpital de la Timone, Marseille)

5.2. Diagnostic différentiel :

Le principal diagnostic différentiel reste la tuberculose, en effet c'est une pathologie où l'on retrouve des granulomes nécrosants, à la différence de la sarcoïdose où les granulomes ne sont pas nécrosants. L'aspect histologique est en effet différent, puisqu'il existe dans le cas de la tuberculose une nécrose caséuse au centre du granulome⁵⁸.

Devant un tableau clinique compatible avec une sarcoïdose, la recherche de mycobactéries doit être systématique. Elle s'effectue de plusieurs manières ; par un examen direct en microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen, par une mise en culture dans un milieu de Middle brook, ou bien par détection du génome en polymérase Chain reaction (PCR) directe.

Il existe plusieurs autres diagnostics différentiels, comme le lymphome Hodgkinien ou non-Hodgkinien et les adénopathies métastatiques qui peuvent être confondus avec une sarcoïdose médiastino-pulmonaire. Dans la plupart des cas, il est donc nécessaire de réaliser une biopsie ganglionnaire diagnostique.

Également, l'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose peut prendre l'aspect d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Il est donc nécessaire de bien pouvoir faire la différence. Pour cela une biopsie des éperons au niveau pulmonaire permettra de mettre en évidence des granulomes dans la sarcoïdose.

Il existe d'autres types de maladies granulomateuses systémiques⁵⁹ infectieuses comme certaines mycoses ou parasitose.

Quoi qu'il en soit, la présence d'une histologie montrant des granulomes doit faire évoquer la sarcoïdose, et beaucoup d'autres pathologies résumées dans le tableau 2.

Cause	Exemples de maladie	Critères utilisés pour la différenciation avec la sarcoïdose
Maladies infectieuses	Mycobactéries : Tbc, mycobactéries atypiques	Coloration de Ziehl, culture, PCR
	Mycoses : – Histoplasmose – Coccidiomycose	Anamnèse d'exposition, culture, présence d'antigène urinaire positif pour histoplasmose Anamnèse d'exposition, culture, sérologie, test cutané
	Bactéries : – Brucellose – <i>Chlamydia</i> – Tularémie	Anamnèse d'exposition, culture, sérologie Sérologie, culture Anamnèse d'exposition, analyse sérologique
	Spirochètes : Syphilis	VDRL, TPHA
	Parasites : – Leishmaniose – Toxoplasmose	Frottis, culture Sérologie, démonstration histologique de l'organisme
Causes professionnelles, environnementales et médicamenteuses Agents organiques ou inorganiques	Pneumopathies d'hypersensibilité par inhalation d'allergènes organiques et inorganiques (bactéries, mycoses, protéines animales, isocyanates)	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, précipitines
	Bérylliose	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, test de prolifération lymphocytaire (sang et LBA)
	Affections granulomateuses liées à d'autres métaux : titane, aluminium, zirconium	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, recherche métaux dans les tissus
	Talc	Présence de particules biréfringentes et de granulomes hypocellulaires à corps étrangers
	Pneumopathies médicamenteuses : amiodarone, méthotrexate	Anamnèse d'utilisation de méthotrexate ou d'amiodarone
Néoplasies	Lymphome	Histologie
	Tumeurs solides avec granulomateuse loco-régionale	Histologie, association spatiale de granulomes avec la tumeur à la biopsie
Maladies autoimmunes	Granulomateuse de Wegener	Présence d'ANCA, mise en évidence de vasculite granulomateuse ou d'atteinte vasculaire à la biopsie
	Syndrome de Churg-Strauss	Eosinophilie sanguine, vasculite éosinophilique à la biopsie, présence d'ANCA (rare, mais possible)
	Cirrhose biliaire primitive	Anticorps anti-mitochondries, prédominance de l'atteinte biliaire
Autres	Sarcoïdose	
	Maladie de Crohn	Prédominance de l'atteinte digestive

Tableau 2 : Classification et causes des maladies granulomateuses (d'après La revue médicale suisse, 2005 ; Sarcoïdose : nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une «vieille» maladie)

6. Evolution et pronostic de la sarcoïdose

6.1. Pronostic :

Le pronostic de cette pathologie est variable en fonction de l'atteinte initiale, de sa localisation et de l'origine ethnique et géographique du patient. Les sujets caucasiens ont un meilleur pronostic que les sujets afro-caribéens. Il dépend également de la durée d'évolution de la maladie et de la nécessité ou pas d'un traitement^{53, 60-62}. Il a été montré que la survenue de la pathologie après l'âge de 40 ans est en général de mauvais pronostic.

D'une manière générale, presque la moitié des patients atteints guérissent spontanément dans les 2 ans suivant le diagnostic. Il est dit que la guérison reste possible dans les 5 ans, mais peu probable au-delà.

L'étude ACCESS, a montré une amélioration ou une stabilité de la cohorte dans 80% des cas à 2ans, sans avoir recourt à un traitement⁶³.

Une étude observationnelle internationale montre par la suite que seulement 10% des patients étaient encore suivis 5 ans après leur diagnostic⁶⁴.

Il semblerait donc exister 2 types de sarcoïdose:

- La sarcoïdose aigue dont la durée n'excède pas 2ans.
- La sarcoïdose chronique dont la durée excède 3 ans Aucun score de sévérité n'est établi à ce jour⁶⁴⁻⁶⁷.

6.2. Morbidité, mortalité :

Il a été démontré que la mortalité des patients atteints de sarcoïdose, forme chronique le plus souvent, est significativement plus importante que dans la population générale^{68, 69}.

De plus, il est noté une asthénie⁷⁰ chez certains patients, pouvant considérablement altérer leur qualité de vie, réduire les capacités d'exercice et également induire une faiblesse musculaire. Ce symptôme est retrouvé très fréquemment chez les patients atteints de sarcoïdose, qui rapportent une baisse d'énergie constante, les conduisant à réduire leur mode de vie habituel. Une étude a démontré qu'entre 10 et 20% des patients vont garder une séquelle de la sarcoïdose, généralement due à des atteintes pulmonaires de type fibrose. Les taux de mortalité des patients atteints de sarcoïdose varient entre 0 et 7%^{71,72}.

6.3. Suivi de la pathologie :

Le suivi de la sarcoïdose est généralement établi en fonction du patient, il n'existe pas de surveillance standardisée. Ce suivi s'effectue entre les différents praticiens, impliqués dans le suivi des atteintes organiques du patient, et doit se faire de manière assez régulière.

Ce suivi doit comporter un médecin spécialiste de la sarcoïdose, en général un médecin interniste.

Le patient peut également consulter des praticiens paramédicaux, comme des psychologues, des diététiciens, afin de vivre au mieux sa maladie, et d'appréhender ses symptômes.

Un suivi semestriel à la recherche de signes évocateurs d'une activité de la maladie est recommandé jusqu'à que la guérison soit établie. Les examens complémentaires sont également effectués lors que les atteintes sont connues.

Généralement, la rechute est rare après rémission spontanée, mais si elle apparaît c'est souvent dans les 2 à 6 mois qui suivent l'interruption du traitement.

Les rechutes après 3 ans de rémission sont très rares⁷³.

La guérison de la maladie est définie par une rémission stable sans traitement pendant 3ans.

Chapitre 2: Stratégie thérapeutique

1. **Stratégie thérapeutique :**

La décision d'initier un traitement est très difficile à prendre, car il est presque impossible de prédire le comportement de la maladie, une résolution spontanée pouvant se produire même chez les personnes à un stade avancé de la maladie.

Il est donc nécessaire de surveiller et d'attendre la guérison spontanée ou de mettre en place un traitement pharmacologique.

Le suivi dans le cadre d'une surveillance doit évaluer régulièrement les organes touchés. Le plus souvent c'est la fonction pulmonaire qui est évaluée, afin d'identifier la progression de la maladie suffisamment tôt pour pouvoir prévenir les dommages en initiant un traitement pharmacologique en temps voulu.

Les indications obligatoires pour un traitement anti-inflammatoire incluent au moins un des critères suivants :

- une déficience progressive de la fonction pulmonaire.
- une progression radiographique majeure telle que le développement de cavités ou de fibrose pulmonaire.
- des arythmies.
- des blocs cardiaques de haut degré.
- une cardiomyopathie.
- une insuffisance cardiaque congestive.
- une hypertension pulmonaire.
- des manifestations ophtalmologiques.
- des manifestations du système nerveux central et périphérique, méningite.
- un diabète insipide.
- des ganglions défigurés ou obstrués.
- un lupus pernio.
- une atteinte hépatique avec anomalies hépatiques prononcées.
- une splénomégalie avec thrombopénie.
- une atteinte rénale.
- une hypercalcémie.

Le traitement anti-inflammatoire n'est justifié que lorsqu'il est possible de confirmer que l'inflammation est à l'origine des symptômes; par exemple, une maladie fibrotique avancée peut provoquer une hypertension pulmonaire sans qu'il y ait d'inflammation permanente, ce qui rend inutile le recours aux corticostéroïdes.

Comme la sarcoïdose n'est pas invalidante chez la plupart des patients, le traitement peut être retardé en faveur d'une surveillance attentive pour permettre une rémission spontanée, qui se produit chez environ 50% des patients, avec une grande variation des taux de rémission entre les ethnies.

Bien que les corticostéroïdes puissent être nécessaires chez les patients présentant une maladie très symptomatique, ces médicaments peuvent être évités en utilisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour soulager les symptômes dans certains cas de maladie aiguë très symptomatique sans indication obligatoire de corticothérapie.

L'objectif thérapeutique doit être communiqué au patient afin d'identifier une fin de traitement

si celle-ci est possible (figure 8).

Les glucocorticoïdes sont considérés comme essentiels à l'instauration d'un traitement anti-inflammatoire dans la sarcoïdose, mais les avantages à long terme, tels que la prévention de la fibrose pulmonaire, n'ont pas été démontrés par des essais randomisés et contrôlés.

Les glucocorticoïdes oraux constituent le traitement initial de première ligne.

Le traitement est souvent initié à la dose de 0,5-0,75 mg de prednisone par kg (poids corporel) par jour pendant 4 semaines et il est réduit progressivement de 10 mg par 4 semaines, selon la réponse de la maladie.

Dans la plupart des cas, le traitement peut être arrêté après 6 à 12 mois lorsque les patients sont asymptomatiques, mais la maladie réfractaire peut nécessiter jusqu'à 24 mois.

L'utilité d'un traitement d'entretien à faible dose pendant 6 à 12 mois reste controversée, étant donné les effets indésirables des corticostéroïdes.

Si les glucocorticoïdes ne contrôlent pas la maladie, si des effets indésirables intolérables apparaissent ou si une rechute immédiate se produit, des immunosuppresseurs peuvent être utilisés comme agents d'épargne des corticostéroïdes.

L'azathioprine et le méthotrexate sont fréquemment utilisés, le mycophénolatemofétil et le léflunomide étant des alternatives courantes ; cependant, la ciclosporine n'a démontré aucun avantage.

Dans les cas graves, après échec de ces thérapies, le cyclophosphamide peut être envisagé. Les immunosuppresseurs ont un rôle central dans le traitement de la maladie résistante aux corticostéroïdes; cependant, une petite dose de corticostéroïdes est obligatoire en général.

Une meilleure compréhension de l'immunopathogénie de la sarcoïdose a conduit à l'utilisation d'approches thérapeutiques basées sur les mécanismes de la pathologie.

Des analyses cytokiniques dans la sarcoïdose ont révélé que le Tumor Necrosis Factor (TNF) est un médiateur pivot dans la sarcoïdose et constitue donc une cible thérapeutique potentielle. Les anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement le TNF α comme l'adalimumab ou l'infliximab sont utilisés en général en troisième ligne de traitement. Ce sont des molécules considérées comme anti-TNF α .

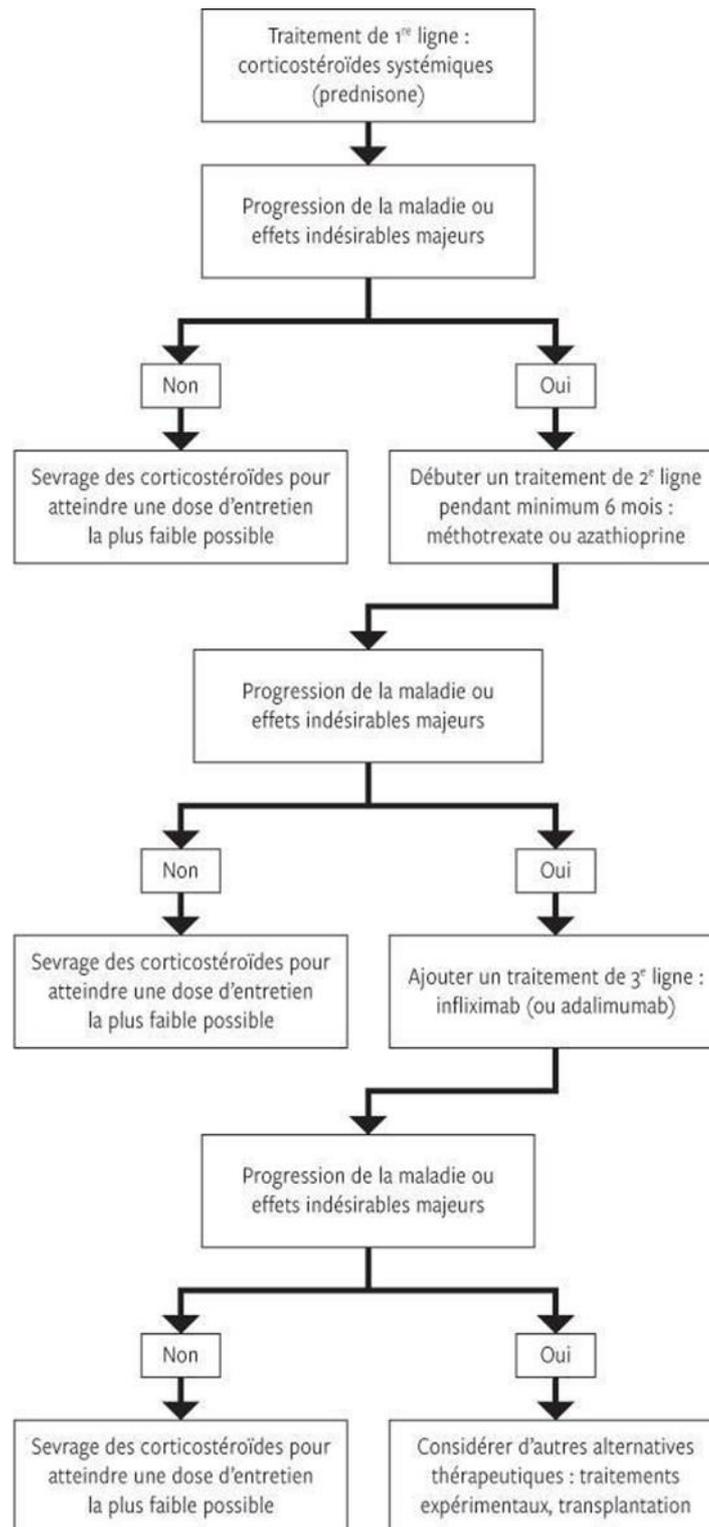


Figure 8 : D'après la revue médicale suisse, Mise au point sur le traitement de la sarcïdose, 2016

1.1 Corticothérapie :

1.1.1 Forme et présentation :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralocorticoïde.

orale.

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	<i>Hydrocortisone</i>	1	1	8-12 heures
Prednisone	<i>Cortancyl</i>	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	<i>Solupred</i>	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	<i>Médrol</i>	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	<i>Kénacort Retard</i>	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	<i>Betnesol</i>	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	<i>Dectancyl</i>	25-30	0	36-54 heures

Tableau 3 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale (campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)

Prednisone	5 mg
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Paraméthasone	2 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,3 mg

Tableau 4 : Équivalence des corticoïdes. La prednisone sert de référence (campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)

1.1.2 Indications :

La mise en place d'une corticothérapie est très souvent la première ligne de traitement des sarcoïdoses nécessitant une prise en charge thérapeutique.

Cependant, aucun protocole de posologies et de durées de traitement n'a été validé. Il est souvent retrouvé des doses variant entre 0,3 et 1 mg/kg/jour d'équivalent de prednisone, qui sont adaptées en fonction de la sévérité, et de la tolérance du patient.

Les bolus de méthyprednisolone intraveineux sont courants en hospitalisation lors de poussées aiguës inflammatoires de la maladie.

De manière générale, l'effet bénéfique d'un traitement par corticothérapie au long court est rapporté dès les premières semaines à dose maximale, et il est en général complet au bout de 3 mois de traitement.

En cas de bonne réponse, il est nécessaire d'effectuer une décroissance du traitement, jusqu'à la dose minimale efficace pour pouvoir atteindre une dose seuil inférieure à 10mg/jour d'équivalent prednisone.

Le traitement est maintenu pendant une durée de 12 mois au minimum, mais cette durée est souvent adaptée en fonction de la réponse individuelle des patients.

Dans certaines formes de sarcoïdoses chroniques, des doses minimales de corticoïdes sont maintenues pendant plusieurs années.

La corticothérapie orale améliore la radiographie thoracique chez les patients atteints de sarcoïdose en stade II ou III après 6 à 24 mois de traitement.

Certaines localisations extra-pulmonaires graves nécessitent également des corticoïdes systémiques: atteintes cardiaques, rénales, encéphaliques et hypothalamo-hypophysaires, ophtalmologiques sévères, ORL l'hypercalcémie maligne, la thrombopénie ou l'anémie auto-immune.

Enfin, les corticoïdes locaux peuvent être utilisés dans les atteintes cutanées et ophtalmologiques.

1.1.3 Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun, ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire.

Cette action passe par la fixation à un récepteur nucléaire ubiquitaire appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (récepteurs en doigt de zinc).

Le récepteur aux glucocorticoïdes possède 3 domaines fonctionnels (figure 9) :

- Un domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle)
- Un domaine de liaison à l'ADN
- Un domaine de liaison au ligand



Figure 9 : Récepteur aux glucocorticoïdes d'après « Chups.jussieu.fr : poly de pharmacologie »

En pratique, le récepteur est présent dans le cytosol cellulaire sous forme inactif, lié à un complexe protéique composé de la « HeatShockProtein » HSP 90 et de l'immunophiline.

La fraction libre du corticoïde, environ 10 à 20%, traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour aller se lier au récepteur.

A ce moment-là, le complexe va se dissocier, et l'ensemble ligand-récepteur va migrer dans le noyau, cette étape est appelée translocation nucléaire.

Il est ensuite observé une action directe sur la transcription, avec une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires, et une action indirecte transcriptionnelle qui passe par une interaction avec les facteurs de transcription. Ces modes d'action concourent aussi bien à des effets thérapeutiques puissants sur les pathologies inflammatoires et immunitaires qu'à des effets indésirables qui peuvent s'avérer très délétères sur des fonctions physiologiques vitales.

Action anti-inflammatoire :

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire et se manifeste dès les faibles doses (environ 0,1mg/kg par jour, équivalent prednisone). Ils permettent l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, ou le TNF α , permettant ainsi la diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire. Ils agissent également en inhibant l'expression de molécules d'adhésion (CAM) permettant ainsi la diminution de la migration transendothéliale des cellules phagocytaires.

L'effet anti-inflammatoire est également dû à une inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclooxygénase de type 2, conduisant à l'inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (prostaglandines, thromboxane, leucotriènes) et également à une inhibition de la NO synthase inductible, ce qui conduit à une diminution de la production d'espèces radicalaires, nécessaires au processus inflammatoire.

Ils n'ont pas d'effet antalgique, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Action antiallergique et immunosuppressive :

Les posologies de ces deux propriétés sont plus élevées que pour l'effet anti-inflammatoire pur. Les glucocorticoïdes entraînent une diminution de l'expression des molécules du CMH de type II, permettant ainsi une diminution de l'antigénicité des protéines. Ils agissent également en inhibant la production d'IL-2, entraînant une diminution de la prolifération lymphocytaire.

1.1.4 Pharmacocinétique :

L'absorption orale de la prednisone est rapide, et son pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2 heures.

Sa demi-vie plasmatique est de 3,4 à 3,8h. Son métabolisme est hépatique et son élimination est urinaire sous forme de métabolites conjugués (80%) et de prednisolone non transformée (20%).

1.1.5 Effets indésirables :

- Affections du système immunitaire.
- Réactions allergiques incluant notamment : réactions anaphylactiques sévères telles qu'une arythmie, bronchospasme, hypotension ou hypertension, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, affaiblissement des défenses immunitaires, éruption cutanée, immunosuppression (réduction de la résistance aux infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires), risque de réactivation des infections latentes, risque accru de complications après la vaccination.
- Affections hématologiques et du système lymphatique.
- Leucocytose par démargination des leucocytes.
- Affections endocriniennes :
Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie cortico-surrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, diabète ou révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydro sodée. Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez les patients présentant des hémopathies malignes.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire due à l'augmentation du catabolisme protidique, ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en Co prescription avec les fluoroquinolones.

- Affections gastro-intestinales :
Ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant. Une médication par des inhibiteurs de la pompe à proton est souvent associée lors d'un traitement au long cours par corticoïdes.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Affections psychiatriques :
Euphorie, insomnie, excitation.
Plus rarement des sautes d'humeur, des psychoses, un état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Affections du système nerveux :
Hypertension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale), convulsions.
- Affections oculaires :
Vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, chorioretinopathies, complications des ulcères cornéens chez les patients atteints de kératite herpétique.
- Affections cardiaques :
Cardiomyopathies hypertrophiques chez les nourrissons prématurés, insuffisance cardiaque congestive.
- Affections vasculaires :
Hypertension artérielle, augmentation du risque d'artériosclérose, augmentation du risque de thromboses, œdèmes.
- Affections du rein et des voies urinaires :
Crise rénale sclérodermique : le nombre d'occurrences d'une crise rénale sclérodermique varie

Composition.

- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées.
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement.
- En association avec les vaccins vivants et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie.

1.1.8 Fertilité, Grossesse et Allaitement :

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces. Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Les résultats des études épidémiologiques évaluant le risque de malformations congénitales associées à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre de la grossesse sont contradictoires. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été très rarement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né. En conséquence, les corticoïdes ne peuvent être prescrits pendant la grossesse que si strictement nécessaire.

1.2 Immunosuppresseurs :

Les molécules de la famille des immunosuppresseurs sont généralement utilisées en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints de sarcoïdose.

1.2.1 Azathioprine :

L'azathioprine constitue un traitement généralement de deuxième ligne pour les patients atteints de sarcoïdose, corticodépendants ou corticorésistants.

1.2.1.1 Forme et présentation :

DCI	Spécialité	Présentation
Azathioprine	IMUREL®	- Comprimés pelliculés de 25mg ou 50mg - Solution injectable de 50mg

1.2.1.2 Indications :

L'azathioprine est indiquée dans le traitement des maladies dysimmunitaires telles que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde sévère, l'hépatite auto-immune (à l'exclusion des maladies virales), le purpura thrombopénique et autres.

Imurel® est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. Il est également indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

1.2.1.3 Posologie :

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/j) en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient, et de la tolérance hématologique.

La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec le maintien de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Quand la voie orale est impraticable, l'azathioprine injectable peut être administrée, seulement par voie intraveineuse.

1.2.1.4 Mécanisme d'action :

Cette molécule fait partie de la classe pharmacologique des antinéoplasiques et immunomodulateurs, immunosuppresseurs.

C'est un promédicament de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP est inactive ; elle requiert une captation cellulaire et une conversion intracellulaire en thioguanine nucléotides (TGN) pour une immunosuppression.

Les TGN et d'autres métabolites (comme les dérivés méthyléthioinosinemonophosphate) inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant une inhibition de la synthèse de novo des purines.

De plus, les TGN peuvent également être incorporés dans les acides nucléiques, ce qui provoque des cassures simples brins et un blocage en phases G2-M du cycle cellulaire entraînant un arrêt de la réplication cellulaire.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine implique aussi des mécanismes d'apoptose via l'inhibition d'une enzyme Rho guanosinetriphosphatase (RhoGTPase), Rac1 facilitant l'apoptose des lymphocytes T.

Étant donné ces mécanismes d'action, l'effet thérapeutique de l'azathioprine ne peut être effectif qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois de traitement.

1.2.1.5 Pharmacocinétique :

L'absorption est incomplète (50 à 72%), et elle est variable. Une fois absorbée, elle est rapidement hydroxylée en 6-MP, qui subit un effet de premier passage important.

Le pic plasmatique est en général observé 2h après l'administration.

Il est cependant important de noter que l'azathioprine doit être administrée une heure avant ou trois heures après la consommation d'aliments ou de lait car la 6-MP n'est pas stable dans le lait à cause de la présence de la xanthine oxydase. De plus, elle n'est pas stable en présence d'aliments.

Sa distribution est plutôt uniforme, dans tous les organes à l'exception du cerveau. En effet elle ne traverse pas la barrière hémato encéphalique. On observe une liaison aux protéines d'environ 30%. Son élimination est principalement rénale. On ne dispose pas de données sur la clairance rénale et la demi-vie de l'azathioprine

1.2.1.6 Effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La toxicité hématologique de l'azathioprine est à type de myélosuppression dose-dépendante, généralement réversible, se manifestant le plus souvent par une leuconéutropénie, mais aussi

parfois par une anémie et une thrombopénie, voire une pancytopénie et une aplasie médullaire potentiellement fatale. Le traitement doit être suspendu ou la posologie réduite dès les premiers signes d'hématotoxicité.

- Infections et infestations :

Les patients traités par azathioprine ont montré une sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée à la réactivation du virus JC ont été rapportés à la suite de l'administration concomitante d'azathioprine et d'autres agents immunosuppresseurs. Il est très important d'en informer le patient.

- Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris l'azathioprine, ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanome et non mélanome), des sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus in situ.

Des cas de leucémie myéloïde aiguë et de myélodysplasie ont été rapportés.

- Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec l'azathioprine.

Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

- Affections gastro-intestinales :

Une diarrhée sévère a été rapportée chez des patients traités par azathioprine pour maladie inflammatoire intestinale. Lors du traitement de ces patients, il faut savoir qu'une exacerbation des symptômes peut être liée au médicament.

Des pancréatites peuvent survenir plutôt durant les six premiers mois de traitement et particulièrement chez les patients transplantés rénaux et chez des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale.

- Affections hépatobiliaires :

Une cholestase et une altération de la fonction hépatique ont été rapportées avec l'azathioprine; elles sont généralement réversibles avec l'arrêt du traitement et peuvent être associées à des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

Des atteintes hépatiques rares, mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients transplantés traités de façon chronique par l'azathioprine.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une alopécie, généralement de résolution spontanée, a été rapportée chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs.

1.2.1.7 Mise en garde et précautions :

Cette classe médicamenteuse ne doit être prescrite que sous surveillance médicale.

En raison d'un fort risque hématotoxique, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des 8 premières semaines de traitement, et notamment en cas de forte posologie et chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance est bien entendu

maintenue au cours du traitement à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.

Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué.

Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque du cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être largement réduite, et l'utilisation d'une crème solaire à haut indice protecteur est fortement recommandée.

Les vaccinations peuvent être moins efficaces chez les patients traités par l'Imurel®, il convient donc d'éviter l'utilisation des vaccins vivants atténués.

1.2.1.8 Contre-indications :

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'azathioprine et /ou à l'un de ses composants.

Le vaccin contre la fièvre jaune est contre indiqué avec l'Azathioprine. Également l'allaitement et la prise d'azathioprine est contre indiqué.

1.2.1.9 Grossesse et allaitement :

Contraception : En raison des données de toxicologie préclinique (et notamment la génotoxicité), comme avec toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives adéquates sont recommandées jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement, si l'un des partenaires est traité par azathioprine, et tous les patients doivent être informés de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse.

Il existe un passage transplacentaire de l'azathioprine et de ses métabolites, qui peut être important.

Ainsi, si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où les données sur le suivi à long terme des enfants de mères traitées sont insuffisantes.

Les métabolites actifs de l'azathioprine passent en faible quantité dans le lait des femmes traitées mais ne sont pas détectables chez les nouveau-nés allaités.

En conséquence, la décision d'allaiter ne peut être prise qu'au cas par cas, après avoir mis en balance les bénéfices potentiels de l'allaitement avec les risques de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson, en prenant en compte la posologie d'azathioprine, les traitements immunosuppresseurs associés et l'état de santé du nouveau-né.

Si la décision d'allaiter est prise, une numération formule sanguine à la recherche d'une leuco neutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après deux semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection.

1.2.2 Méthotrexate :

1.2.2.1 Forme et présentation

Le méthotrexate est souvent retrouvé sous forme de comprimés pour voie orale, ou en forme injectable également.

Les spécialités les plus prescrites sont :

- IMETH®

- METOJECT®
- NORDIMET®
- NOVATREX®
- PREXATE®

1.2.2.2 Indications

Les indications principales du méthotrexate sont multiples, il est utilisé dans :

- Différents types de cancers comme les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules, les cancers de l'ovaire, les cancers de la vessie, les cancers du sein, les cancers oto-rhino-laryngologiques.
- Les choriocarcinomes placentaires.
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques.
- Les lymphomes malins non hodgkiniens.
- La maladie de Crohn.
- La polyarthrite chronique juvénile.
- La polyarthrite rhumatoïde.
- Le psoriasis étendu et sévère.
- Les rhumatismes psoriasiques.
- Le sarcome des os.

1.2.2.3 Posologie

Le dosage initial du méthotrexate est de 5-15 mg par semaine avec une augmentation de posologie de 5mg par semaine tous les 3 mois.

Il ne faut en aucun cas dépasser la posologie de 20mg par semaine.

Six mois de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement.

L'association à l'acide folique est recommandée, avec une dose de 5 mg par semaine, pour diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux et hépatiques sans réduire l'efficacité du méthotrexate.

1.2.2.4 Mécanisme d'action

Le méthotrexate ou acide 4-amino-10-méthylfolique est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Il pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits.

Du fait de la polyglutamation du méthotrexate induite par l'enzyme folylpolyglutamylase synthétase (FPGS), la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente. C'est donc une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire.

Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie.

Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir leur prolifération sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains.

1.2.2.5 Pharmacocinétique

Après administration orale chez l'adulte, le produit est rapidement absorbé ; le pic sérique est obtenu en 1 heure.

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de l'ordre de 2 heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %.

Une certaine quantité pénètre dans les cellules : cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif. Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique, ou son précurseur l'acide 5-formyltétrahydrofolique - acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus.

Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hématoencéphalique.

Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés.

L'élimination est principalement rénale.

Quand il est donné en 1 prise par jour, entre 55 et 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures, 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

1.2.2.6 Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Il est fréquent de voir une neutropénie périphérique chez les patients traités, ainsi qu'une leucopénie et une anémie.

Moins fréquemment, des thrombopénies et des pancytopénies peuvent être observées.

- Affection du système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité sont observées.

- Affections gastro-intestinales

Des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et stomatites sont très fréquemment observés chez les patients. Les patients ont également un appétit diminué lors du traitement.

Affection de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquemment, le méthotrexate provoque un rash ainsi qu'une alopecie réversible.

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Une toux peut être observée sous traitement, et plus rarement peuvent survenir des pneumopathies interstitielles

- Risques d'infections

Du fait de l'immunodépression induite, les patients peuvent contracter des infections opportunistes, et fréquemment des pneumonies. Devant toute fièvre, le patient doit se mettre en relation avec son médecin.

1.2.2.7 Mise en garde et précautions

Le patient doit être bien averti du rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate.

En effet, il existe un risque de toxicité cellulaire potentiellement fatal du fait de la prise quotidienne par erreur, en particulier chez les sujets âgés.

Ce médicament peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il est donc important avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer infectieux, tout en surveillant leur apparition durant le traitement.

Supplémentation en acide folique :

Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

Une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.

Une supplémentation en acide folique, à une dose ≥ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate quelle que soit la dose. Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate. Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

1.2.2.8 Contre-indications

- Hypersensibilité
- Insuffisance rénale sévère
- Atteinte hépatique sévère
- Grossesse et allaitement
- Femmes et hommes en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode de contraception efficace
- En association avec le vaccin anti-amarile, le probénécide, le triméthoprime, l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/j) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g/j) lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, la phénylbutazone.
- Insuffisance respiratoire chronique.

1.2.2.9 Grossesse et allaitement

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse.

C'est un puissant « tératogène » humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité. Son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement.

1.3 Biothérapies :

1.3.1 Généralités

Les biothérapies correspondent à l'ensemble des thérapies basées sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits tels que l'emploi d'organismes vivants, comme des cellules ou des tissus, ou de substances prélevées sur des organismes vivants comme des hormones, des anticorps, ou des interleukines.

Elles recouvrent les thérapies cellulaires, les thérapies tissulaires, les thérapies géniques et les

thérapies utilisant des médicaments copiant des molécules naturelles du corps humain et synthétisés par des bactéries ou des cellules, tels que des anticorps, des protéines biactives.

La découverte de la structure de l'ADN a permis à Cohen et Boyer d'établir les premières recombinaisons génétiques en 1973 ; puis en 1975 Kohler et Milstein ont mis au point la technique d'obtention d'anticorps monoclonaux⁸⁸.

La découverte du séquençage du génome humain en 2000 fut également une grande avancée dans le domaine des biothérapies⁸⁹.

La physiopathologie des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires comme la sarcoïdose est complexe et implique, à des degrés divers, les cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes, les lymphocytes B et T, de nombreuses cytokines, dont en particulier la famille du TNF, l'IL-1, l'IL-6, et les voies de costimulation entre les lymphocytes B et les lymphocytes

T. Le traitement de ces pathologies a longtemps reposé sur l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolatemofétil).

Ces traitements agissent de manière très peu spécifique, et dépriment de manière globale le système immunitaire. Ils ont montré une remarquable efficacité au cours des dernières décennies, et ils ont permis de transformer le pronostic de la plupart des maladies auto-immunes/inflammatoires, comme les vascularites systémiques ou les maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Cependant, ce puissant effet immunosuppresseur est associé à un risque infectieux important. Un des objectifs majeurs du traitement des maladies inflammatoires telles que la sarcoïdose est désormais de limiter la morbidité induite par l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs. L'essor des biothérapies au cours de ces dernières années répond en partie à cet objectif, avec une tolérance améliorée en raison d'une action beaucoup plus ciblée sur les différents acteurs du système immunitaire.

Les bio-médicaments sont des médicaments dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Ils se distinguent des médicaments de petite taille (smallmoleculodrugs), qu'ils soient issus de la synthèse chimique ou extraits du vivant, dont la caractérisation et la fabrication sont plus simples.

1.3.2 Les anticorps monoclonaux

1.3.2.1 Structure des immunoglobulines

Ce sont des glycoprotéines composées de deux chaînes lourdes identiques (H pour heavychain) de 50 à 70 kDa et de deux chaînes légères de 25 kDa (L pour light chain) identiques également. Dans la majorité des cas, ce sont des IgG1. Les chaînes légères existent sous deux formes différentes : κ et λ . Les chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures.

Les chaînes légères sont composées de deux domaines de 110 acides aminés : une partie constante (CL) et une partie variable (VL). Les chaînes lourdes comportent également un domaine variable (VH) de 110 acides aminés ainsi que 3 domaines constants (CH), ou 4 dans le cas des IgM et IgE. Les domaines variables contiennent eux même des régions

hypervariables, qui déterminent la spécificité de la liaison avec l'antigène. Elles sont appelées CDR (Complementarity Determining Region). L'ensemble des 6 CDR constitue le site de liaison à l'antigène. La partie Fc des immunoglobulines déclenche les fonctions effectrices comme la fixation du complément, ou la liaison aux récepteurs Fc exprimés notamment à la surface des lymphocytes natural killer (NK).

1.3.2.2 Les molécules disponibles

Les anticorps thérapeutiques anti-TNF α ont été développés dans le domaine des maladies inflammatoires et sont utilisés en clinique depuis la fin des années 1990. Ils résultent de la découverte par G.Kohler et C.Milstein de la technique des hybridomes⁹⁰. La fusion d'une cellule de myélome et d'une cellule lymphocytaire B permettant à partir d'un clone cellulaire d'obtenir des anticorps monoclonaux homogènes et monospécifiques.

Les tout premiers hybridomes ont permis de produire des -mabs murins (-momab) utilisés en transplantation pour lutter contre le rejet de greffe⁹¹.

Ensuite, le développement des techniques d'ingénierie génétique a permis de développer des anticorps chimériques (-ximab), dans lesquels la partie constante est constituée de séquences humaines⁹². Mieux tolérés, et possédant une demi vie plus longue que les anciens (de l'ordre de 15 jours environ), ils sont capables de présenter une bonne spécificité et affinité pour l'antigène.

Les anticorps humanisés (-zumab) comprennent eux des CDR (zone interagissant avec l'antigène) de souris greffées sur une charpente d'immunoglobulines humaines.

Les anticorps totalement humains (-(m)umab) peuvent être produits à partir de systèmes complètement humains, par des techniques de phage display, ou par des animaux transgéniques. Il existe toutefois une apparition d'anticorps neutralisants, induits par les anticorps monoclonaux eux-mêmes.

Les fragments Fab sont monovalents, contrairement aux anticorps complets. L'absence du fragment Fc leur permet de ne pas avoir de fonction immunitaire effectrice et d'avoir une demi-vie brève.

Il existe de nombreuses applications cliniques.

Dans le domaine des maladies inflammatoires et des maladies dysimmunitaires, le TNF α est une cible thérapeutique majeure. Les premiers résultats obtenus dans la polyarthrite rhumatoïde ont conduit à l'évaluation des anti-TNF α dans de nombreuses pathologies inflammatoires, dans la mesure où cette cytokine est également impliquée dans d'autres maladies⁹³.

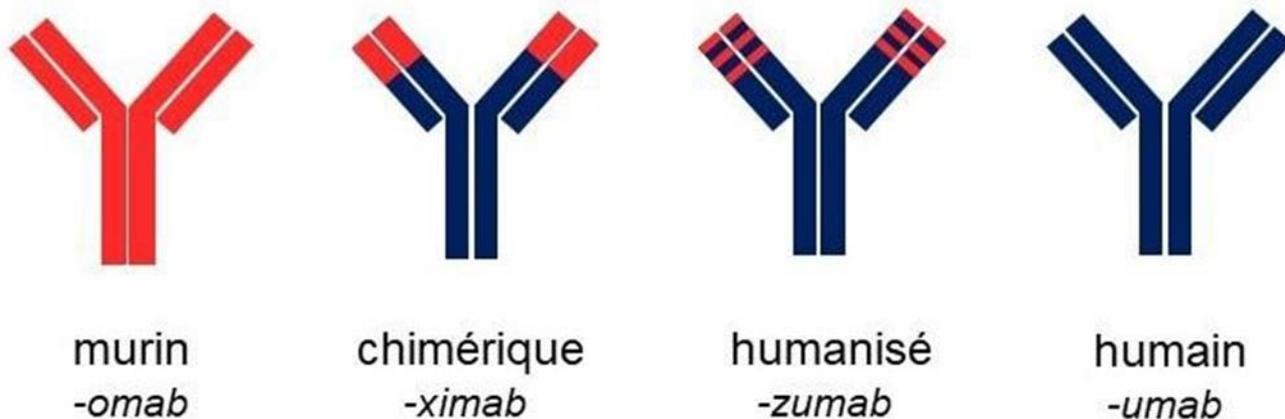


Figure 10 : Types d'anticorps monoclonaux⁹²

Acmchimériques	Acmhumanisés	Acmintégralementhumains
<p>Infliximab(IgG1λ)</p> <p>Rituximab(IgG1λ)</p>	<p>Tocilizumab (IgG1 λ)</p> <p>Natalizumab(IgG1λ)</p> <p>Omalizumab(IgG1λ)</p>	<p>Adalimumab (IgG1 λ)</p> <p>Golimumab (IgG1 λ)</p> <p>Denosumab (IgG1 λ)</p> <p>Ustekinumab(IgG1λ)</p> <p>Bélimumab(IgG1λ)</p>

Tableau 5 : Principales molécules utilisées dans les maladies inflammatoires

1.3.3 Place des anti-TNF□

1.3.3.1 Le TNFα : Physiologie et physiopathologie

Le TNFα est un membre de la superfamille des facteurs de nécrose tumorale.

Les molécules de la superfamille du TNF contrôlent de nombreuses cellules de l'inflammation et régulent les systèmes de défense immunitaire, la survie ou la mort cellulaire et l'organogenèse.

Les premiers membres identifiés de cette famille ont été le TNFα et les lymphotoxines α et β, mais de nos jours près de 50 membres ont été décrits au sein de la famille des facteurs de nécrose tumorale et de leurs récepteurs 94.

Ces protéines exercent des fonctions similaires et souvent redondantes sur divers types cellulaires. Elles ont en commun des domaines homologues de base et elles sont actives sous forme de trimère à la surface de la cellule ou sous forme soluble après clivage membranaire.

1.3.3.2 Structure et synthèse du TNF α

Le gène du TNF α est présent sous la forme d'une seule copie sur le chromosome 6. Il est constitué de 4 exons et de 3 introns, mais il est à noter que 80% de la séquence du TNF α mature relève du 4ème exon seulement⁹⁵.

Son ARNm est exprimé dans un grand nombre de cellules : macrophages, lymphocytes T et lymphocytes B, mastocytes, granulocytes, fibroblastes... l'expression du gène est régulée en partie par le complexe NF- κ B, et également par une régulation translationnelle par l'intermédiaire d'une séquence riche en éléments adénine-uracile situé en 3' de l'ARNm.

Le TNF α humain est une protéine constituée de 233 acides aminés, qui est d'abord membranaire puis clivée en une molécule de 157 acides aminés sous l'action d'une TACE, qui est une métalloprotéase. Cela aboutit à la formation du TNF α soluble.

En plus des mécanismes de régulation transcriptionnelle et translationnelle, la production du TNF α varie selon la nature du stimulus, le type et l'état d'activation des cellules, la quantité de TACE actif et le taux d'inhibiteurs naturels de TACE comme le TIMP3 (Tissue inhibitor of métalloprotéinase 3)⁹⁹.

La production de TNF α est induite par de très nombreux stimuli : bactéries, virus, complexes immuns, cytokines, facteurs du complément...

Sous l'action de ces stimuli, l'ARNm du TNF α apparaît dans les 30 minutes, à l'origine d'une production d'un pro-TNF α trimérique intracellulaire qui va se localiser à la membrane de la cellule. Ainsi, la production de TNF α induit la sécrétion de cytokines inductrices de la synthèse de TNF α comme l'IL-1, l'INF- γ ou l'IL-2 mais aussi la synthèse de protéines inhibitrices comme l'IL-10, les prostaglandines ou les corticostéroïdes qui inhibent la transcription de l'ARNm du TNF α .

1.3.3.3 Action du TNF

Le TNF initie les réponses de défense locale à toute agression de l'organisme. C'est la cytokine référente dans la réponse immunitaire innée, et sa production est initiée par le TLR (Toll-likereceptor). Il participe également au fonctionnement et à la régulation du système immunitaire adaptatif.

Il est considéré comme à l'initiation d'une cascade d'événements inflammatoires, et fait également partie intégrante d'un réseau complexe de médiateurs de l'inflammation. Il possède de nombreuses actions biologiques:

Il permet l'activation de la transcription de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL- 6) et de facteurs de croissance comme le GM-CSF pour amplifier la réponse anti-infectieuse. Il joue un rôle d'auto-activation car il permet son auto-synthèse :

- Il permet la synthèse de protéines de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP).
- Il a une action centrale sur la thermorégulation, en provoquant la fièvre.
- Il permet le recrutement des cellules dans les sites d'inflammation.
- Il active les macrophages et les monocytes dans la réponse anti-infectieuse.

Il présente également beaucoup d'autres actions, comme l'activation du système immunitaire adaptatif par exemple.

1.3.3.4 Place des anti-TNF α dans la sarcoïdose

L'évaluation des anti-TNF α dans cette pathologie est difficile en raison, de sa présentation clinique particulièrement hétérogène et de l'absence de score d'activité validé.

Bien que des sarcoïdoses induites par les anti-TNF α aient été rapportées¹⁰², les anticorps monoclonaux anti-TNF α ont démontré leur intérêt dans les formes réfractaires de la maladie.

Cette pathologie relève d'un processus immunologique à médiation cellulaire de type Th1 lié à l'activation des lymphocytes T CD4⁺ sécrétant de grandes quantités de TNF α responsables de l'activation des macrophages et de la formation de granulomes caractéristiques de la phase initiale de la maladie. Dans la sarcoïdose pulmonaire, qui est la plus fréquente, des taux élevés de TNF sont produits par les macrophages alvéolaires et participent ainsi à la formation et au maintien des granulomes. Ils sont corrélés à la progression de la maladie.

Les anti-TNF α viennent en troisième ligne de traitement de la sarcoïdose.

1.3.3.5 Efficacité et tolérance des anti-TNF α dans la sarcoïdose

Il convient de différencier la forme pulmonaire de la maladie, de la forme extra pulmonaire. Dans l'atteinte pulmonaire, l'éta nercept n'est pas très efficace, notamment dans la forme chronique, rebelle aux traitements¹⁰³. En revanche, l'efficacité de l'infliximab utilisé à la dose de 5mg/kg est plus marquée sur ces manifestations pulmonaires chroniques de la maladie résistante aux corticoïdes et à au moins un immunosuppresseur. Dans les atteintes extra- pulmonaires, l'impact de l'infliximab est également bien mis en évidence dans un essai contrôlé¹⁰⁴. Dans les atteintes cutanées, il apparaît efficace dans un grand nombre de manifestations, comme le lupus pernio ou les nodules. Bien que moins documentée, l'utilisation de l'adalimumab est également possible dans ces atteintes. Dans les atteintes oculaires, une étude randomisée contrôlée contre placebo a montré l'absence d'efficacité de l'éta nercept dans l'uvéite antérieure et postérieure après échec du méthotrexate^{105,106}. Dans les atteintes neurologiques, plusieurs cas ont montré l'intérêt de l'infliximab¹⁰⁷. L'infliximab permet d'induire une rémission partielle ou complète dans les formes systémiques et viscérales graves. La réponse est généralement rapide, de l'ordre de deux semaines et peut être prolongée¹⁰⁸. L'adalimumab est également utilisé dans les atteintes neurologiques.

1.3.3.6 Mécanisme d'action des anti-TNF

Ce sont des anticorps monoclonaux humains ayant pour cible le système immunitaire. Ils bloquent le TNF soluble et membranaire, empêchant ainsi sa fixation sur les récepteurs cellulaires p55/R1 et p75/R2. Ils bloquent donc la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires et la cascade inflammatoire. Il existe également l'éta nercept qui est une protéine de fusion de type immunoadhésine associant la fraction P75 du récepteur soluble du TNF α avec un fragment Fc d'une IgG1.

Posologie, pharmacocinétique des molécules utilisées principalement

	Posologie	Pharmacocinétique
Infliximab	Intraveineuse en perfusion de 2 heures : 3-10 mg/kg, puis 3-5mg/kg toutes les 8 semaines	Temps de demi-vie d'élimination de 8 à 10jours
Adalimumab	Sous-cutanée: 40 mg toutes les deux semaines. Il est possible d'effectuer des injections hebdomadaires en cas de réponse partielle.	Temps de demi-vie d'élimination de 10 à14 jours

1.3.3.8 Effets indésirables

Les patients traités avec des anti-TNF α présentent un risque accru de développer des infections, notamment sévères et en particulier au niveau de la peau et du système respiratoire, ceci de façon prédominante au cours des six premiers mois du traitement.

Il existe aussi une augmentation du risque de réactivation d'une ancienne tuberculose lorsqu'un patient est traité avec des anti-TNF α . Grâce au dépistage avant le traitement et à l'introduction d'une prophylaxie antibiotique, l'incidence des réactivations de tuberculose a diminué de manière significative.

La prescription des anti-TNF α est souvent nécessaire pour améliorer la sévérité de la maladie et la qualité de vie des patients. Aucun d'entre eux n'est cependant totalement dénué d'effets secondaires. Par conséquent, avant toute prescription, il convient d'avoir une discussion ouverte avec les patients, afin de mettre en relation la sévérité de la maladie, avec les éventuels effets secondaires du traitement, et si possible de choisir une molécule adaptée au profil du patient.

1.3.3.8.1 Infections

Les anti-TNF α augmentent le risque infectieux. Une étude récente¹⁰⁹ a montré que l'augmentation du risque était présente en particulier en début de traitement¹¹⁰.

Toutefois, il est probable que la présence de comorbidités de façon générale influence défavorablement la survenue d'infections chez les patients sous biothérapie.

- Infections atypiques et opportunistes

Les anti-TNF α augmentent les risques de tuberculose et d'infections granulomateuses comme l'histoplasmose ou la listériose. Le risque est plus particulièrement augmenté avec l'infliximab et l'adalimumab, mais ceci semble être moins le cas avec l'éta nercept.

Les infections opportunistes bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires sont plus fréquentes chez les patients traités par des anti-TNF α .

- Infections virales

La sarcoïdose peut entraîner une réactivation d'une hépatite B, cette complication a surtout été décrite chez les patients sous anti-TNF α ou chez les patients avec hépatite active en présence d'un antigène HBs positif¹⁴.

Ce risque augmente en cas de traitement immunosuppresseur concomitant (par exemple méthotrexate). La leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante rare, due à la réactivation du virus JC (famille des polyomavirus), qui est présente dans une large proportion de la population générale (80 %) sous forme latente dans les reins, les organes lymphoïdes et la moelle osseuse. La LEMP se manifeste par des déficits neurologiques subaigus (confusion, ataxie). Le diagnostic est établi par une IRM cérébrale et par la ponction lombaire avec une PCR à la recherche du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien. Cette complication est essentiellement décrite chez les patients sous rituximab (essentiellement chez ceux traités pour un lymphome), mais aussi chez des patients sous anti-TNF α ou autres immunosuppresseurs¹¹⁵. Elle reste heureusement exceptionnellement rapportée.

1.3.3.8.2 Démyélinisation

De nombreux symptômes démyélinisants ont été rapportés avec les anti-TNF α ¹¹⁶.

En cas de tels symptômes, un arrêt rapide des anti-TNF α est nécessaire, avec une association ou pas à une corticothérapie ou à des immunoglobulines.

1.3.3.8.3 Anomalies biologiques

L'hépatotoxicité est peu fréquente et peu sévère. Lorsqu'elle apparaît, c'est généralement avec l'infliximab, et moins avec l'adalimumab¹¹⁸. Le bilan sanguin montre alors une augmentation des transaminases hépatiques et une cytopénie, une neutropénie transitoire ayant été décrite avec les anti-TNF.

1.3.3.8.4 Auto-immunité

Les patients sous anti-TNF \square peuvent développer des anticorps anti nucléaires ou des anticorps anti-ADN natifs. Les manifestations de lupus induites par les anti-TNF \square sont essentiellement cutanées, et sont très rares¹²⁰. Généralement cet effet disparaît quelques semaines après l'arrêt du traitement.

1.3.3.8.5 Complications pulmonaires

Plusieurs cas de pneumopathie interstitielle ont été décrits sous anti-TNF α , avec une mortalité élevée. Une attention particulière doit être donnée aux patients âgés, tabagiques, atteints d'une pneumopathie préexistante¹²²

1.3.3.8.6 Grossesse et allaitement

Une grossesse est possible avec l'infliximab et l'adalimumab. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à ces molécules au premier trimestre sont très nombreuses, et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Cependant, après la naissance il convient de faire attention aux vaccins vivants chez les enfants de mères traitées pendant la deuxième moitié de leur grossesse.

L'allaitement est également possible.

1.4 Autres immunothérapies :

1.4.1 Anti-CD20

Il a été suggéré que le ciblage des lymphocytes B pourrait être une voie de traitement de la sarcoïdose.

Le rituximab, qui est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre les lymphocytes B CD20+ a montré son efficacité dans la maladie dans quelques études. A l'heure actuelle, le rôle du rituximab dans la stratégie thérapeutique de la sarcoïdose en tant que 3ème ou même 4ème ligne n'est pas encore clair, mais les données sur son mécanisme d'action sont une piste pour une future thérapie documentée.

1.4.2 Anti IL-12 et IL-23

La sarcoïdose se caractérise par des granulomes non caséux qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-12, l'IL-23 et le TNF α . L'ustekinumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux qui inhibent spécifiquement l'IL-12/IL-23 et le TNF α , respectivement. Une étude a été menée et bien que le traitement ait été bien toléré, ni l'ustekinumab ni le golimumab n'ont démontré leur efficacité dans la sarcoïdose pulmonaire. Cependant, des tendances à l'amélioration ont été observées avec le golimumab pour certains critères d'évaluation dermatologiques.

1.5 Futures stratégies thérapeutiques :

Il existe à ce jour plusieurs thérapies ciblant une variété de mécanismes pathogènes dans la sarcoïdose qui font l'objet de recherches approfondies, mais qui ne disposent pas encore de preuves suffisantes à être intégrées dans les recommandations¹²⁸.

Nous pouvons prendre comme exemple la nicotine, elle agit sur le récepteur NF κ B dans les macrophages afin de diminuer la libération cytokinique, ce qui pourrait l'impliquer dans un probable traitement dans la sarcoïdose¹²⁹.

Également, d'après l'hypothèse selon laquelle les mycobactéries sont responsables de la sarcoïdose, un essai clinique a été mis en place, intitulé CLEAR (combined Levofloxacin, Ethambutol, Azithromycin and Rifampin) et combinant plusieurs antibiotiques. Il a démontré une réduction de la taille des lésions cutanées de sarcoïdose et de la charge granulomateuse en comparaison au groupe témoin¹³⁰.

Parmi les autres pistes, l'apremilast, un inhibiteur de la phosphodiésterase-4 qui est actuellement utilisé dans le psoriasis, diminue la production de TNF α , d'INF γ , d'IL-2, d'IL-12 et d'IL-23 et a montré une diminution des lésions cutanées de la sarcoïdose dans une étude clinique¹³¹.

L'évolution des recherches sur la formation des granulomes permet de suggérer de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous prendrons comme exemple l'activation des macrophages via la voie mTORC1, qui est associée à la progression de la maladie, ainsi que les macrophages alvéolaires qui présentent une régulation plutôt élevée des kinases associées au récepteur de l'IL-1. L'inhibition de ces voies pourrait entraîner une diminution de la formation des granulomes^{29,132}. Également, la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la modulation des cellules dendritiques, en diminuant les capacités de présentation des antigènes¹³³. Dans la sarcoïdose, le macrophage convertit la vitamine D en sa forme active ; la 1,25 dihydroxy vitamine D par l'intermédiaire de la 1- α -hydroxylase qui est activée dans la pathologie. De ce

fait, un pourcentage avoisinant les 10% des patients atteints de sarcoïdose présentent une hypercalcémie et une hypercalciurie. Un essai clinique portant sur 16 sujets atteints de sarcoïdose présentant des taux sériques normaux de calcium ionisé et une carence en vitamine D a montré que le traitement par ergocalciférol augmentait la forme de stockage de la vitamine D, alors qu'il diminuait la forme active et les taux d'ECA, ce qui suggère un effet sur l'inflammation granulomateuse¹³⁴.

Actuellement, les thérapies ciblent spécifiquement la voie pro-inflammatoire de la pathologie. Cependant, la polarisation des macrophages en phénotype M2 considérés anti- inflammatoires dans la sarcoïdose pulmonaire augmente le risque de fibrose, et donc d'atteintes irréversibles. Il existe donc un intérêt à prévenir la polarisation des macrophages en profil M2 dans la sarcoïdose. Pour cela, il faudrait cibler les cytokines IL-4 et IL-13 qui induisent cette polarisation via la phosphorylation de STAT-6, qui est un facteur de transcription activant la voie PPAR γ . Ainsi, le leflunomide, serait un potentiel candidat médicament dans la sarcoïdose car c'est un inhibiteur des tyrosines kinases qui prévient la phosphorylation de STAT-6¹³⁸. Également, la doxycycline inhibe la polarisation in vitro des macrophages M2 et serait donc une potentielle thérapie¹. Le dupilumab est un nouvel agent biologique qui module la polarisation M2/Th2. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine-4. Le dupilumab peut inhiber la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, et a été utilisé dans l'asthme modéré à sévère et dans la dermatite atopique avec des résultats encourageants. Il est donc possible de supposer que le Dupilumab pourrait être utile pour prévenir l'inflammation des granulomes dans la sarcoïdose active.

Chapitre 3: Etude rétrospective des aspects cliniques et radiologiques des patients atteints de sarcoïdose médiastino-pulmonaire suivies au service de pneumologie CHU Tlemcen.

1. Contexte :

La sarcoïdose est une affection systémique d'étiologie inconnue, touchant avec prédilection l'appareil respiratoire et les voies lymphatiques, et caractérisée par la formation de granulomes immunitaires dans les organes atteints [1-2].

L'atteinte médiastino-pulmonaire est observée dans 90 % des cas, elle peut être isolée, comme elle peut s'associer à une localisation multi viscérale [1-3-4]. Les atteintes viscérales les plus fréquentes sont ganglionnaires superficielles, cutanées et ophtalmologiques, avec une fréquence entre 15 à 25 % [5-6].

Le diagnostic est difficile, basé sur des arguments cliniques, radiologiques, immunologiques, et histologiques avec la mise en évidence du granulome épithélio-giganto-cellulaire sans nécrose caséuse.

L'évolution est variable, dont la moitié des patients guérissent spontanément en moins de 2 ans, dans les autres cas elle se prolonge jusqu'à 10 ans ou plus.

La sarcoïdose est une affection bénigne, les complications et la mortalité sont liées principalement à l'atteinte respiratoire.

Le traitement est basé essentiellement sur la corticothérapie qui n'est pas toujours indiquée.

L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives d'une série de 11 dossiers de sarcoïdose médiastino-pulmonaire.

2. Matériel et méthodes :

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à partir des dossiers des malades, sur une période de 5ans, du janvier 2017 au décembre 2022, colligés au service de pneumologie de CHU Tlemcen.

II. Population cible

Il s'agit de 11 cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire colligés au service de pneumologie de CHU Tlemcen.

1. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans cette étude les cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire avec preuve histologique.

2. Critères d'exclusion:

En revanche, nous avons exclu de cette étude:

- Les cas sans preuve histologique.

-Les dossiers incomplets.

III. Méthodologie

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), analysant les données épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire.

IV. Analyse statistique des données

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2007.

On a fait appel à une méthode descriptive utilisant des variables simples telles que les pourcentages et les moyennes.

3. Résultats

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE:

1. Fréquence:

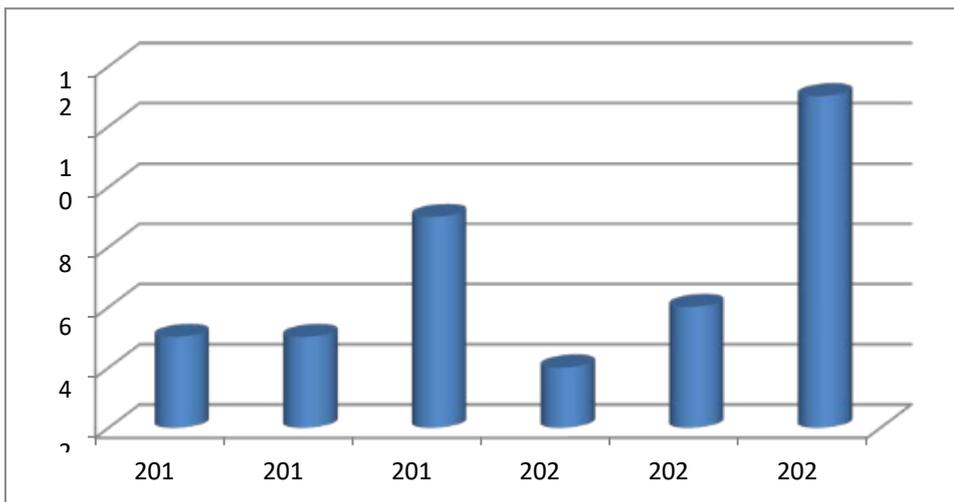


Figure n°1: Fréquence de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire dans notre étude.

Parmi les 4721 malades suivies dans service de pneumologie de CHU Tlemcen, pendant la période de l'étude, 11 malades avaient une sarcoïdose médiastino-pulmonaire soit une fréquence de 3%.

2. Répartition selon l'âge:

- De 25 au 35: 4 cas soit 36.4%
- De 35 au 45 : 5 cas soit 45.5%
- De 45 au 50 : 2 cas soit 18.2 %

On note une nette prédominance chez le sujet jeune.

La moyenne d'âge est de 35,4 ans avec des extrêmes allant de 25 à 50 ans.

La tranche d'âge entre 35 et 45 ans représentait 45.5% de l'ensemble des cas recensés.

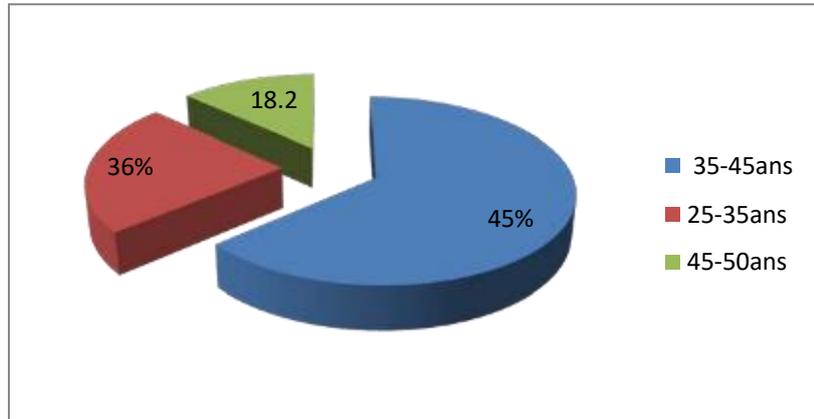


Figure n°2: Répartition des patients en fonction de l'âge.

3. Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, nous avons trouvé 4 hommes soit 36.4 % et 7 femmes soit 63.6 % des cas.

On note une nette prédominance féminine chez nos malades.

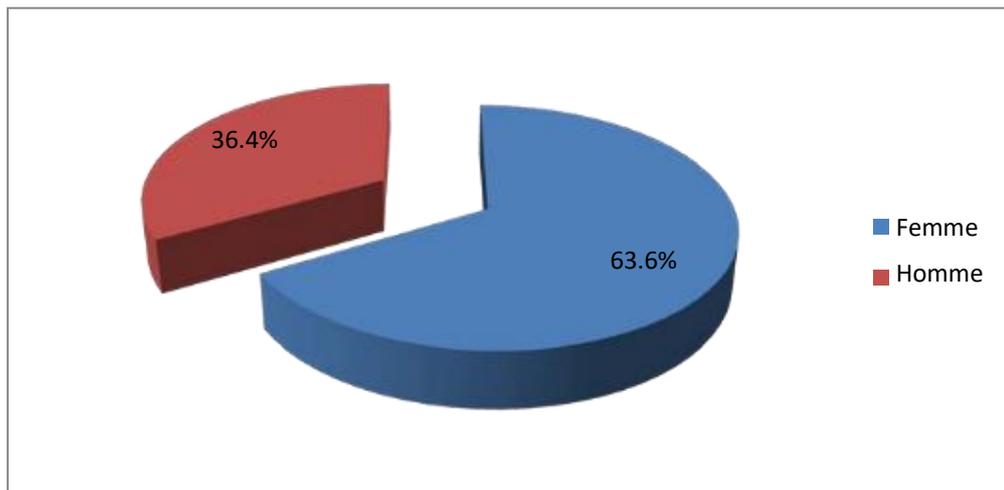


Figure n°3: Répartition des malades selon le sexe

4. Répartition selon l'origine géographique:

L'origine géographique de nos malades a été noté chez 8 cas soit 72% dans le milieu rurale, alors que 28% des cas sont dans le milieu urbain.

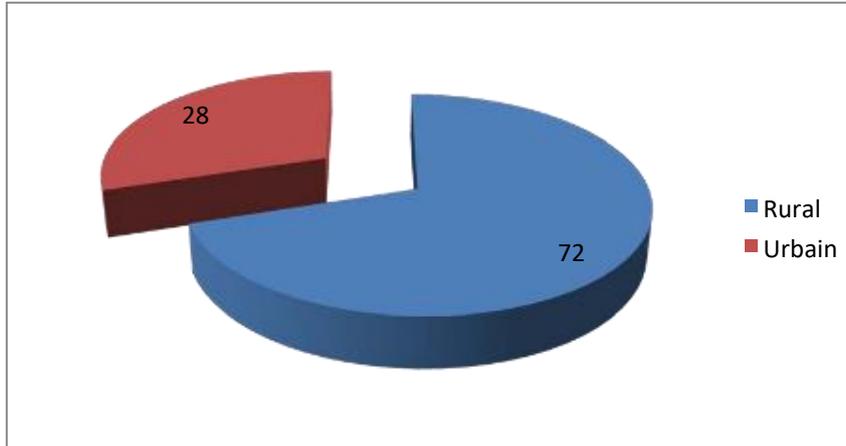


Figure n°4: Répartition des malades en fonction de l'origine géographique.

5. Répartition selon la profession :

La majorité de nos malades femmes étudiées sont des femmes au foyer. L'exposition professionnelle a été notée chez 1% des malades. La répartition de nos malades selon la profession est représentée dans la figure 5:

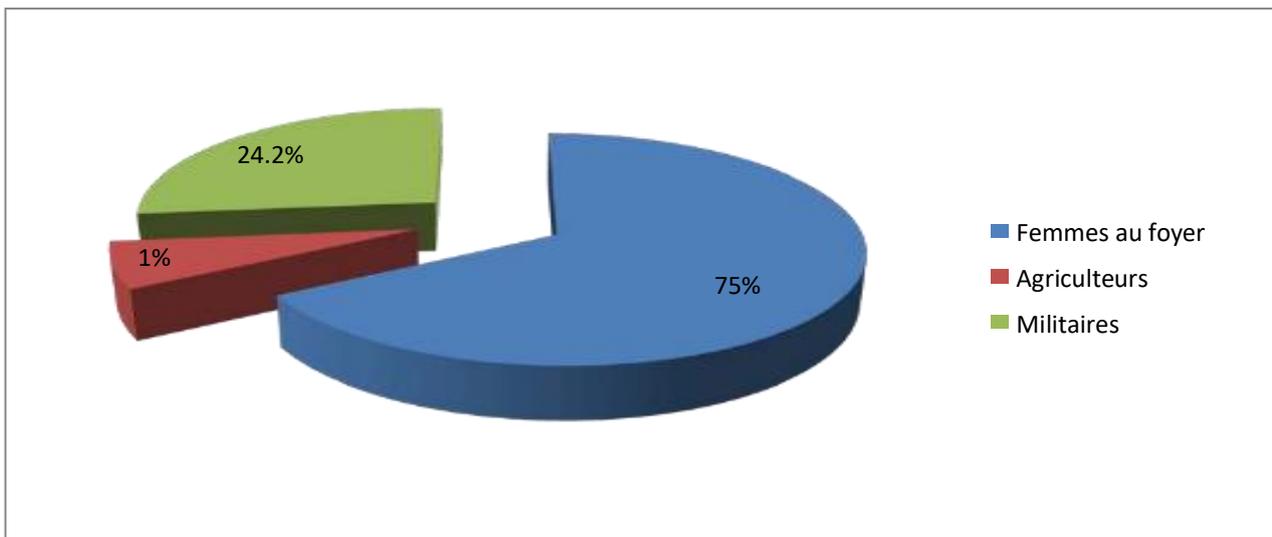


Figure n°5: Répartition des malades sarcoïdiens selon la profession.

6. Répartition selon les habitudes toxiques:

Le tabagisme était rare chez nos malades, dont 3 patients soit 27.3% des cas.

La consommation tabagique a été évaluée en paquets-années, elle a été en moyenne de 10 paquets-année.

7. Répartition selon les antécédents:

7.1. Antécédents personnels médicaux:

Dans notre série, les antécédents pathologiques médicaux sont retrouvés chez 8 malades, soit 72.3% des cas. Ces antécédents médicaux sont détaillés dans le tableau I:

Tableau I: Répartition des malades sarcoïdiens selon les antécédents personnels médicaux

Antécédents personnels médicaux	Nombre de cas	Pourcentage
Diabète	2	18.2%
Hypertension artériel	5	45.5%
Asthme	2	18.2%
Tuberculose	1	1%
Dépression	1	1%

7.2. Antécédents personnels chirurgicaux:

On a objectivé 1 cas de nos malades soit 1% est cholécystectomisée.

7.3. Antécédents familiaux:

Pas de cas similaire de sarcoïdose n'a été rapporté dans la famille.

II. Profil clinique:

1. Circonstance de découverte:

1.1. Délai pré-hospitalier:

Dans notre étude, on a constaté que le délai pré-hospitalier varie entre 3 mois à 2 ans avec un délai moyen de 10,8 mois.

1.2. Signes fonctionnels respiratoires:

11 patients soit 100% des cas ont présenté une symptomatologie fonctionnelle respiratoire.

Tableau II: Pourcentage des signes fonctionnels respiratoires chez nos malades.

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Toux sèche	7cas	63.6%
Dyspnée	10cas	91%
Douleurs thoraciques	4cas	36,4%
Hémoptysie	1cas	1%

1.3. Signes fonctionnels extra respiratoires:

Tous nos patients soit 100% ont présenté une symptomatologie fonctionnelle extra respiratoire.

Dans notre série, les signes extra respiratoires sont dominés par l'atteinte articulaire noté chez 6 malades soit 54.5% des cas, suivi par l'atteinte cutanée représentée par 2 malades soit 18,2% des cas puis l'atteinte ophtalmologique par 2 malades soit 18.2% et l'atteinte des glandes salivaires représentée par 4 malades soit 36.4% des cas .

Tableau III: Répartition des signes fonctionnels extra thoracique.

Signes fonctionnels extra thoracique	Nombre de cas	Pourcentage %
Atteinte cutanée	2cas	18.2
Atteinte ophtalmologique	2cas	18.2
Atteinte articulaire	6cas	54.5
Atteinte ganglionnaire	1cas	3,33
Xérostomie	4cas	36.4
Douleurs abdominales	1cas	1

2. Signes physiques:

2.1. Signes généraux:

Dans notre étude, les malades recrutés ont rapporté des signes généraux qui sont le plus souvent associées aux signes respiratoires ou extra respiratoires, résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV: Répartition des signes généraux chez les malades étudiées.

Signes généraux	Nombre de cas
Asthénie profonde	6cas
Amaigrissement	3cas
Fièvre	2cas
Sueurs nocturnes	1 cas

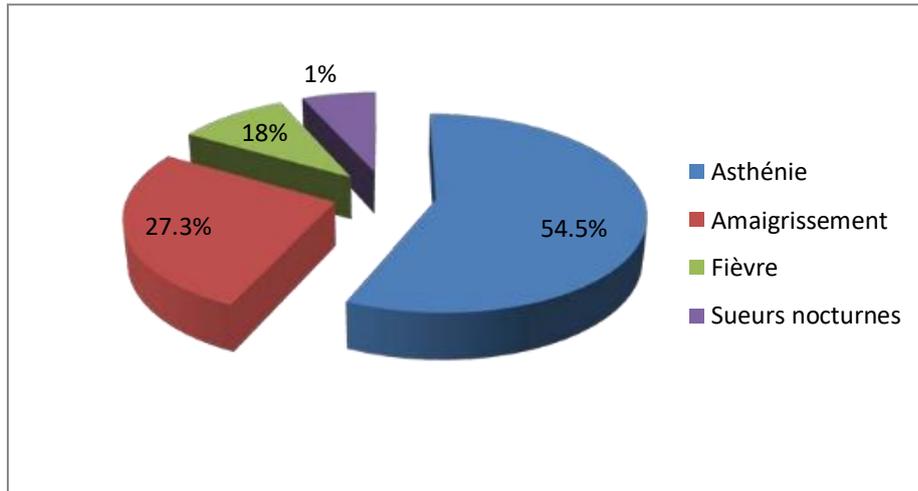


Figure n°7: La répartition des signes généraux dans notre étude.

2.2. Examen de l'appareil respiratoire:

Dans notre étude, nous avons pu observer les cas de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire présenté cliniquement par les résultats résumés dans le tableau ci-dessous:

Tableau V:Résultats de l'examen pleuro-pulmonaire chez nos malades.

Examen pleuro-pulmonaire	Nombre de cas observé	Pourcentage
Examen normal	4cas	36.4%
Râles crépitant	5cas	45.5%
Râles sibilants	2cas	18.2%

2.3. Examen des autres appareils:

a. Examen cardio-vasculaire:

L'examen cardio-vasculaire de tous nos malades a été normal.

b. Examen abdominal:

L'hépatomégalie avec hypertension portale était notée dans un seul cas.

c. Examen cutané-muqueux:

L'examen cutané a objectivé les lésions dermatologiques à type:

- Erythème noueux: 1 malade
- Nodules sous cutanées: 1 malade
- Lésions érythémateuses: 2 malades

d. Examen des glandes salivaires:

La parotidite a été retrouvée chez 4malades.

e. Examen ostéo-articulaire:

Dans notre série 6 malades soit 54.5% ont présenté des poly arthralgies inflammatoires.

III. PROFIL PARACLINIQUE:

1. Bilan radiologique:

1.1. Radiographie thoracique:

Type I: Représenté par des adénopathies médiastinales, a été observé chez 3 malades.

L'aspect radiologique le plus fréquemment observé est celui d'ADP hilaires bilatérales chez 2 cas suivis par ADP latéro-trachéales chez 1 seul cas



Figure n°8 : Radiographie thoracique de face : Adénopathies hilaires bilatérales Stade I de la sarcoïdose

Type II: Est le type radiologique qui se manifeste par une atteinte ganglionnaire médiastinale associée à une atteinte interstitielle observée dans notre série chez 6cas.

L'aspect radiologique de la sarcoïdose type II est le plus fréquemment observé dans notre étude est représenté par des ADP hilaires associées à un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire diffus (6 cas parmi 11 cas):

Le syndrome interstitiel est le plus souvent diffus aux 2 parenchymes pulmonaires.

Ce syndrome interstitiel est retrouvé chez nos malades sarcoïdiens type II est présenté sous différents aspects:

- Opacités réticulo-micronodulaires: 4 cas
- Opacités réticulo-nodulaires: 1 cas
- Opacités réticulaires: 1 cas

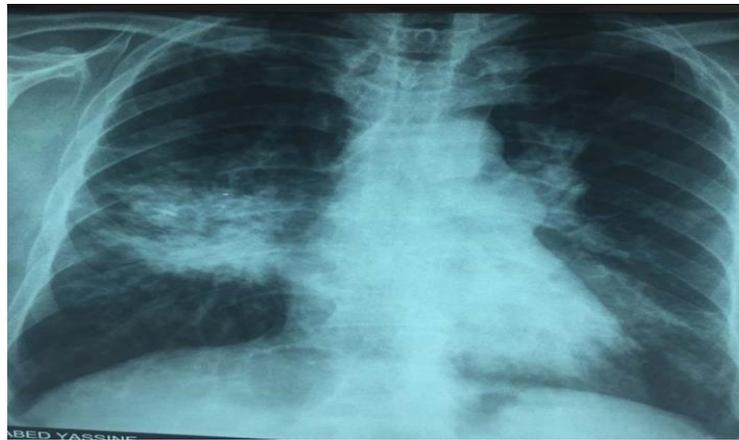


Figure n°9 : Radiographie thoracique de face montrant des adénopathies hilaires bilatérales associées à une atteinte parenchymateuse Stade II de la sarcoïdose.

Type III: Est le type radiologique caractérisé par une atteinte parenchymateuse interstitielle isolée.

L'aspect réticulo-micronodulaire est le dominant.

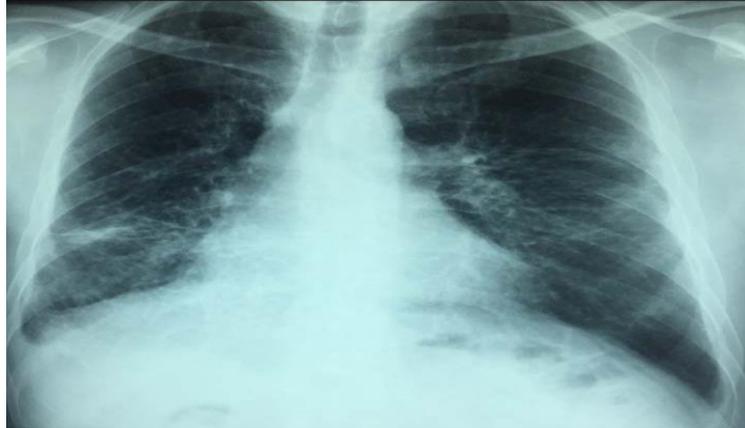


Figure n°10: Radiographie thoracique de face montrant une atteinte parenchymateuse réticulo-nodulaires prédominant aux bases: sarcoïdose type III

Type IV: Est celui de la fibrose pulmonaire retrouvée chez 02 patients.

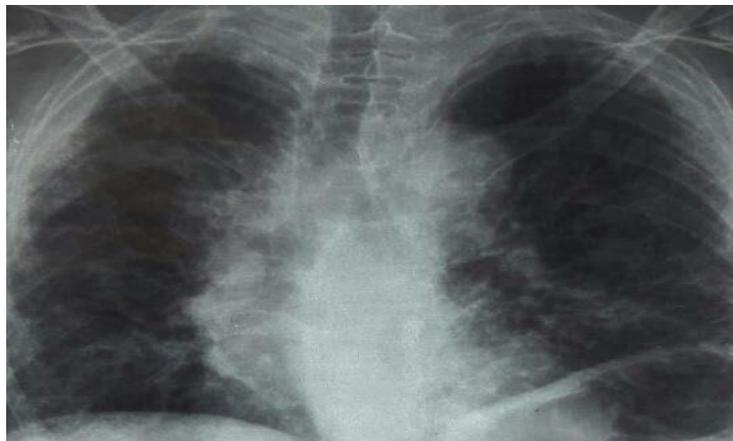


Figure n°11 : Sarcoïdose stade IV. Masses de fibrose sous forme d'un syndrome interstitiel diffus avec aspect du gros hile.

Le tableau ci-dessous résume les différents types radiologiques observés dans notre étude :

Tableau VI: Répartition des différents types radiologiques observés dans notre étude.

Aspects radiologique	Nombre de cas	Pourcentage
Type I: ADP médiastinale	3	27.3%
Type II: Atteinte médiastino-pulmonaire	6	54.5%
Type III: Infiltration parenchymateuse isolée	0	00%
Type IV: Fibrose pulmonaire	2	18.2%

1.2. TDM thoracique:

Dans notre série, la TDM a été faite chez tous les malades, objectivant les différents résultats résumés comme suit:

Tableau VII: Différentes lésions de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire observé dans notre série.

Néanmoins, les lésions sus décrites sont le plus souvent associées, La fibrose témoigne d'un stade avancé de la maladie qui a été objectivé chez 2 malades soit 18.2% des cas.

Lésions de sarcoïdose à la tomodensitométrie thoracique		Nombre de cas	Pourcentage
Adénopathies	Ganglions latéro-trachéaux	1 cas	9.1%
	ADP hilaires médiastinales bilatérales	2 cas	18.2%
	Calcification ganglionnaire	1 cas	9.1%
Micronodules	Micronodules parenchymateuses	4 cas	36.4%
	Epaississement péri-broncho-vasculaire	3 cas	27.3%



Figure n° 13: TDM thoracique en fenêtre médiastinale montrant des adénopathies médiastinales bilatérales

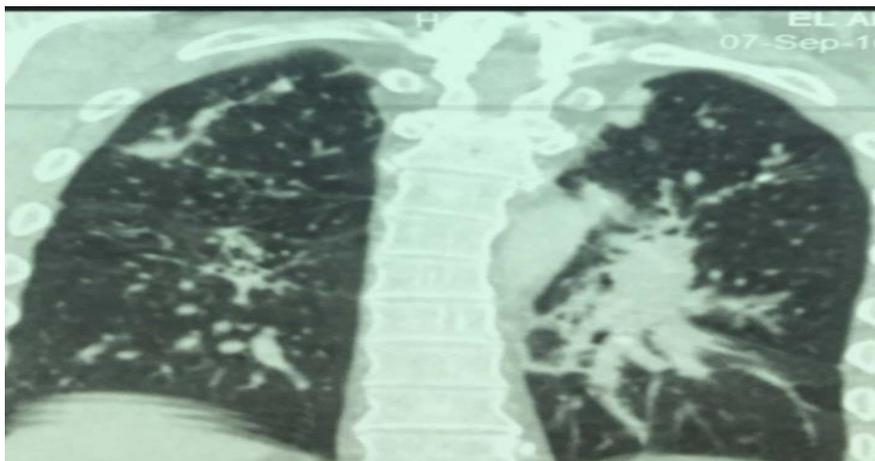


Figure n°14: Aspect tomodensitométrique fenêtre parenchymateuse montrant des infiltrats nodulaires à distribution péri-broncho-vasculaire.

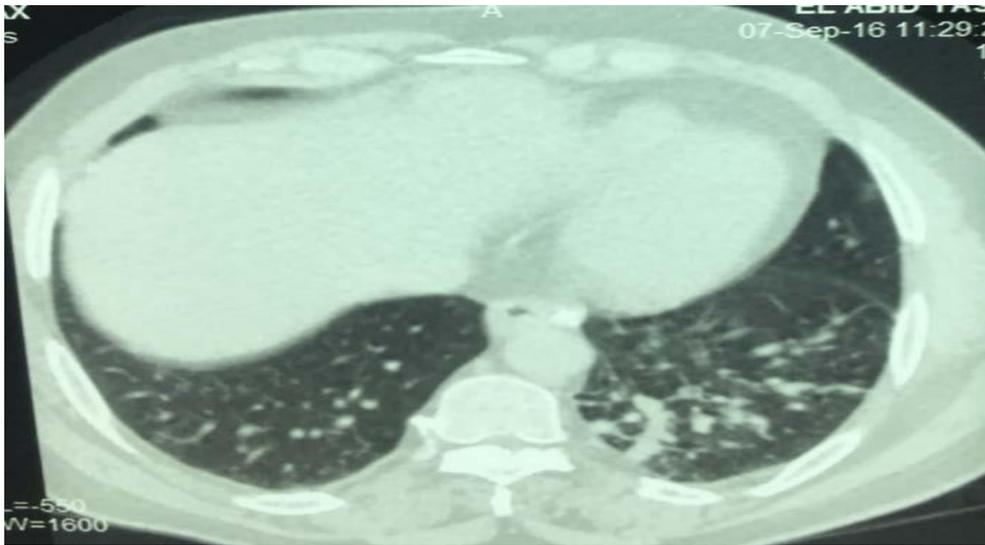


Figure n°15: TDM thoracique : Fenêtre parenchymateuse montrant des infiltrats nodulaires à distribution péri-broncho-vasculaire.

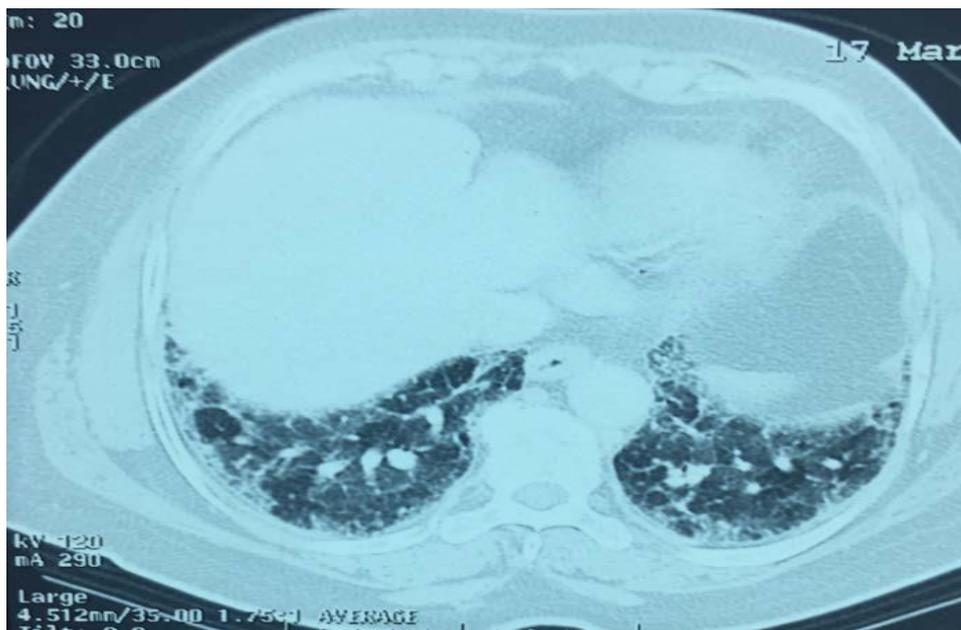


Figure n° 16: TDM thoracique montrant des images en rayon de miel :Aspect de fibrose pulmonaire

2. Bronchoscopie:

7 cas de nos malades ont bénéficié d'une fibroscopie bronchique.

2.1. Aspects macroscopiques:

L'aspect macroscopique le plus fréquemment retrouvé chez nos patients est résumé dans le tableau ci-dessous:

Tableau VIII: Différents aspects macroscopiques retrouvés lors de la bronchoscopie

Aspects endoscopiques	Nombre de cas	Pourcentage
Normal	3cas	42.9%
Inflammatoire diffus	2cas	28.6%
Granulations bronchiques	2cas	28.6%

2.2. LBA:

Parmi les 7 malades réalisant la fibroscopie uniquement 5 cas ont bénéficié du lavage broncho-alvéolaire, dont 2 autres malades n'ont pas supporté le fibroscope.

Les résultats du LBA sont résumés dans le tableau ci-dessous:

Tableau IX : Caractéristiques du LBA chez les malades de notre étude.

Caractéristiques du LBA		Nombre de cas	Pourcentage
Cellularité	Hyper-cellularité	5cas	71.4%
	Lymphocytaire	5cas	71.4%
Formule cellulaire	PNN	1cas	14.3%
	Présence de macrophages	1cas	14.3%

3. Bilan biologique:

3.1. Intra dermoréaction à la tuberculine:

Elle a été réalisée chez 9 patients soit 81.2%, était négatif chez tous les malades.

3.2. Vitesse de sédimentation:

La vitesse de sédimentation a été accélérée chez 80 % des cas.

3.3. Anomalies de l'hémogramme:

Dans notre étude, 6 malades soit 54.54% des cas avaient des anomalies de l'hémogramme:

Tableau XI: Anomalies de l'hémogramme retrouvées dans notre étude.

Perturbations de l'hémogramme	Nombre de malades	Pourcentage
Leucopénie	1cas	9.1%
Anémie hypochrome microcytaire	5cas	45.5%
Lymphopénie	6cas	54.5%
Thrombopénie	1cas	9.1%

4.3. Enzyme de conversion de l'angiotensine sérique ACE:

Il était augmenté chez 5 malades soit 45.45%.

4.4. Electrophorèse des protéines sériques:

Dans notre série 7 patients ont bénéficié d'une EPP, soit 63.6% des cas. Elle était normale chez 5 malades, par ailleurs les 2 autres malades avaient une Gamopathie polyclonale.

4. Bilan d'extension et de retentissement:

4.1. Epreuve fonctionnelle respiratoire: EFR

Dans notre série 10 malades ont bénéficié d'un spiromètre. Elle a été normale chez 5 malades soit 45.5%.

Le spiromètre a été perturbé chez les 6 autres restants soit 54.5%, dont les résultats sont répartis comme suit:

- Syndrome restrictif: 4cas
- Syndrome obstructif: 1cas
- Syndrome mixte: 1cas

4.2. Exploration cardiaque:

L'exploration cardiaque chez nos malades présentant une sarcoïdose médiastino-pulmonaire a objectivé les résultats suivants résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau XIV: Anomalies observées lors de l'exploration cardiaque

Moyens diagnostiques	Résultats	Nombre de cas	Pourcentage
Electrocardiogramme	Normal	9 cas	81.8%
	Trouble du rythme	2cas	18.2%
Echo-cœur	Normale	4cas	36.6%
	Hypertension pulmonaire	5cas	45.5%
	Péricardite	1cas	9.1%

4.3. Examen ophtalmologique:

Chez nos malades l'examen a révélé une atteinte oculaire chez 3 malades soit 27.3% des cas :

Dans notre série d'étude, les aspects cliniques évocateurs de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire retrouvés sont résumés dans le tableau XV:

Tableau XV: Aspects ophtalmologiques évocateurs de la sarcoïdose

Aspects	Nombre de cas	Pourcentage
Normal	8cas	72.7%
Aspect d'uvéïte antérieure	1cas	9.1%
Uvéïte postérieure	2cas	18.2%

IV. PROFIL THERAPEUTIQUE:**1. But:**

- Inhiber la réaction granulomatose
- Prévenir le développement de la fibrose.

2. Moyens:**2.1. Abstention thérapeutique:**

On a indiqué l'abstention thérapeutique associée à une surveillance régulière initialement chez 1 malade soit 9.1%.

2.2. Corticothérapie:

Dans notre série, La corticothérapie a été démarrée chez 10 malades soit 90.1% devant:

La dose de la corticothérapie délivrée à nos malades traités varie de 0.5 à 1 mg/kg/j. Cette dose est maintenue pendant une durée de 2 à 3 mois jusqu'à l'obtention de la stabilisation clinique, puis à dose dégressives jusqu'à la dose minimale efficace pour une durée totale d'au moins 12 mois.

2.3. Autres:

La majorité de nos malades traités ont bénéficié d'une éducation sur:

- Règles hygiéno-diététiques.
- Régime pauvre en calcium.

- Régime hypoglycémique
- Eviction de l'exposition solaire.

V. EVOLUTION ET PRONOSTIC:

L'évolution de la sarcoïdose est extrêmement variable en durée et en sévérité. Chez une minorité de patients, l'évolution peut être très prolongée, jusqu'à plusieurs décennies. Comme elle peut guérir spontanément sans séquelles.

Dans notre étude, l'évolution de la sarcoïdose a été constatée sur un délai moyen 12,8 mois avec des extrêmes de 6 à 24 mois.

4. Discussion

L'âge d'apparition de la maladie ainsi que le ratio hommes/femmes est similaire dans les deux cohortes. Nous observons une prédominance féminine dans l'apparition de la maladie, ce qui est en accord avec la littérature.

Cette étude nous a permis d'analyser la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne pour les patients atteints de sarcoïdose.

Les corticostéroïdes oraux constituaient la première ligne de traitement, suivis des immunosuppresseurs et des biothérapies.

La plupart de ces molécules nécessitent un suivi régulier et un bon contrôle de l'administration du patient.

Pour les glucocorticoïdes, un régime spécial hyposodé et faible en sucre doit être mis en place lors d'un traitement au long cours. Les patients peuvent alors ressentir des répercussions sur leur vie sociale ou professionnelle, et doivent pouvoir être aidés et suivis.

Ce régime doit être scrupuleusement suivi par les patients car des complications telles qu'un diabète ou de l'hypertension peuvent survenir en cas de non-respect.

Certaines molécules, comme le méthotrexate, ne sont pas prises quotidiennement, ce qui peut conduire les patients à oublier leur traitement. Il est donc primordial de suivre leur observance et de pouvoir les sensibiliser afin d'éviter toute rechute de leur maladie due à cette mauvaise observance.

Également, la plupart des molécules prescrites nécessitent de nombreux rendez-vous, par exemple l'infliximab s'administre en perfusion intraveineuse. Le patient doit alors se rendre disponible durant au minimum une demi-journée afin de pouvoir se rendre à l'hôpital. Une bonne rigueur est alors nécessaire, pour que le patient n'oublie pas ses rendez-vous.

Nous avons ensuite étudié l'observance des patients atteints de sarcoïdose, et ce que nous avons pu analyser est un problème minime d'observance chez la plupart des patients. Cela implique que ces patients doivent pouvoir être suivis afin d'améliorer cette observance.

Nous avons également noté que 25% des patients ont une mauvaise observance, et 25% une bonne observance.

Les patients ont été recrutés via un groupe Facebook de patients atteints de sarcoïdose, donc la plupart d'entre eux ont un intérêt personnel pour leur maladie car ils font partie d'un groupe de

patients. Il est donc peut-être plus judicieux d'étudier l'observance dans un service de patients hospitalisés pour leur sarcoïdose, afin d'obtenir un groupe plus homogène car en effet, une mauvaise observance peut conduire à une rechute de la maladie et donc à l'hospitalisation des patients. De plus, ces hospitalisations engendrent des surcoûts économiques dans le domaine de la santé. Il est donc nécessaire, d'un point de vue médical ou économique, de pouvoir améliorer l'observance des patients traités à long terme.

Enfin, une grande majorité des patients que nous avons interrogés sont favorables à un suivi pharmaceutique hospitalier (54%). Il est donc intéressant de pouvoir mettre en place une éducation thérapeutique des patients atteints de sarcoïdose, afin de pouvoir répondre à leurs attentes.

La mise en place de l'éducation thérapeutique dans les hôpitaux a déjà démontré un bénéfice dans l'augmentation de l'observance des patients.

Cette étude nous aura donc permis de faire un état des lieux de la prise en charge des patients atteints de sarcoïdose, dans laquelle nous avons identifié trois grandes lignes de traitement. Elle nous a également permis de voir le niveau d'observance des patients traités pour leur sarcoïdose, qui est trop faible.

Il serait judicieux de proposer une étude prospective plus importante incluant des patients suivis à l'hôpital, afin de suivre leur pathologie, leur traitement, et de proposer des suivis pharmaceutiques afin d'améliorer leur observance. Les suivis pharmaceutiques seraient intégrés dans un système d'éducation thérapeutique au sein d'un service hospitalier, impliquant tout le personnel médical et paramédical.

Perspective de mise en place d'une éducation thérapeutique dans un service hospitalier

Si la santé et le suivi thérapeutique des patients et des groupes sociaux ont toujours fait partie des préoccupations majeures des soignants, l'éducation thérapeutique des patients est devenue l'un des enjeux de notre société et de la santé des individus. Définie comme l'aide apportée aux patients, à leurs familles et/ou leur entourage pour « comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge leur état de santé et conserver et/ou améliorer la qualité de vie », nul doute que l'éducation thérapeutique ne peut se réduire à l'instruction, au développement du sujet psychique ou à son formatage culturel et social¹⁴².

La sarcoïdose constitue dans quelques cas le type même de la maladie chronique, éprouvante, d'évolution variable et difficilement prévisible, potentiellement invalidante et avec une atteinte parfois sévère de la qualité de vie. La stratégie thérapeutique, précoce et personnalisée, associe au long cours des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ainsi que des biothérapies.

L'éducation thérapeutique représente un axe majeur de développement actuel de la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Elle consiste à faire acquérir aux patients des connaissances sur :

- Leur maladie: les symptômes et son évolution, les signes devant l'alerter
- Les traitements: le bénéfice attendu des traitements, leurs éventuels effets secondaires et

- les conduites à tenir en cas d'effet secondaire ou les prévenir
- Les mesures non médicamenteuses associées à la maladie ou aux traitements;

L'éducation thérapeutique est réalisée par les médecins ou les pharmaciens au cours des consultations. Des ateliers d'éducation thérapeutique peuvent être mis en place, le plus souvent en groupe, permettant aux patients de partager leur expérience et leur vécu de la maladie.

L'étude menée pour cette thèse nous a permis de mettre en évidence un problème d'observance thérapeutique chez les patients traités au long cours pour la sarcoïdose. De ce fait, un programme d'éducation thérapeutique serait une solution idéale à envisager afin de pouvoir suivre ces patients et leur permettre d'être plus observant.

Conclusion :

La sarcoïdose est une granulomatose multi -systémique diffuse de cause inconnue. C'est une affection généralement bénigne qui touche dans la majorité des cas les poumons isolément ou en association à d'autres localisations.

A travers l'étude qu'on a menée sur 11 dossiers de malades au niveau de l'hôpital de chu TIDJANI DAMREDJ, on note les bêtlements suivants :

- La femme est de loin la plus touchées
- Le diagnostic pose un problème vu le polymorphisme clinique
- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, immunologiques radiologiques et histologiques
- Le bilan de retentissement est essentiel à la recherche des localisations mettant en jeu le pronostic vital
- La corticothérapie reste la pierre angulaire du traitement dans notre contexte au dépit d'une cortico-résistance ou dépendance

Certains efforts devaient être fournis en vue d'un meilleur suivi des patients sarcoïdiens afin d'éviter les complications liées à la maladie et au traitement.

Enfin, nous insistons sur la nécessité d'un registre national de la sarcoïdose pour avoir une idée claire sur l'incidence annuelle de la sarcoïdose à l'ALGERIE.

Bibliographie :

1. Par **Michael C. Iannuzzi** , MD, MBA, Henry Ford Hospital;**Birendra P. Sah** , MD, FCCP, Up state Medical University vue/Révision complète juin 2021
2. **Pierre-Alexandre Bart** Avec la collaboration du groupe MIA jour, Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois Lausanne
3. **Jean-Philippe Zuber** Service d'immunologie et d'allergie Département de médecine
CHUV, BH 18/707 1011 Lausanne jean-philippe.zuber@chuv.ch
4. **Annette Leimgruber** Service d'immunologie et allergie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois 1011 Lausanne
annette.leimgruber@chuv.ch
5. **François Spertini** Médecin-associé, ME Division d'immunologie et d'allergie
Département de médecine CHUV 1011 Lausanne
6. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world.
Am J Med 1974;57:847–52.
7. Baughman RP,
Lower EE, du Bois
R. Sarcoidosis.
Lancet 2003;361:1111–8.
8. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr H,
Bresnitz EA et al.
Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis
Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885–9.
9. Chappell AG, Cheung WY, Hutchings HA. Sarcoidosis: along-term follow up study.
Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis

2000;17:167–73.

10. ATS/ERS/WAS
OGCommittee.
Statement on
sarcoidosis.
AmJRespirCritCareMed1999;160:736–55.
11. Lynch JP,
Kazerooni EA,
Gay
SE. Pulmonary
sarcoidosis.
ClinChestMed1997;18:755–85.
12. Koudach, Embarek.
Démarche diagnostique et prise en charge de la sarcoidose
pulmonaire, Faculté de médecine de Tlemcen 2014.
13. Conron M, duBois RM.
Immunological mechanisms
in
sarcoidosis. ClinExpAllergy
2001;31:543-54.
14. duBois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P.
Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of
sarcoidosis. JInternMed2003;253:4–17.
15. Newman LS,
Rose CS, Maier
LA. Sarcoidosis.
NEnglJMed1997;336:1224–34.

16. Valeyre D, Soler P, Tazi A. Sarcoïdose. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2000. p. 1207–36.
17. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis. Environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324–30.
18. James DG, Williams WJ. Kveim-Siltzbach test revisited. *Sarcoidosis* 1991; 8: 6–9.
19. Burke WM, Keogh A, Maloney PJ, Delprado W, Bryant DH, Spratt P. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet* 1990; 336: 1579.
20. Heyll A, Meckenstock G, Aul C, Sohngen D, Borchard F, Hadding U, et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 161–4.
21. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 198–204.
22. Hiramatsu J, Katakao M, Nakata Y, Okazaki K, Tada S, Tanimoto M, et al. Propionibacterium DNA detected in bronchoalveolar lavage cells from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 197–203.
23. Michael C. Iannuzzi, M.D., Benjamin A. Rybicki, Ph.D., and Alvin S. Teirstein, M.D. *Sarcoidosis*,

NEngJMed2007;357:2153-65.

24. Agostini C, Facco M, Chilosi M, et al.
Alveolar macrophage-T cell interactions during Th-1 type sarcoid inflammation. *Microsc Res Tech* 2001;53:278—87.
25. Valeyre D, Soler P, Pacheco Y, et al.
Sarcoïdose. In: *Traité des Maladies et syndromes systémiques. Médecine-Sciences Flammarion* 2005:EdV;2005.P.1264—94.
26. James DG, Neville WA, Siltzbach LE, et al. A world wide view of sarcoidosis.
Ann Acad Sci 1976;278:321—34.
27. Edmondstone WM, Wilson AG.
Sarcoidosis in Caucasians, Black and Asians in London. *Br J Dis Chest* 1985;79:27—36.
28. Turiaf J, Battesti JP.
Sarcoidosis according to the study of 350 cases observed for 15 years in a pneumology department
Rev Tuberc Pneumol (Paris) 1971;35:569—99.
29. Herrag Mouhamed.
La sarcoïdose médiastino pulmonaire, actualités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.
Thèse de médecine n°146 Rabat 2003.
30. Sartwell PE, Edwards LB.
Epidemiology of sarcoidosis in the U.S. navy. *Am J Epidemiol* 1974;99:250—7.

31. HillerdalG,NöuE, OstermanK,SchmekelB.
Sarcoidosis: epidemiology and prognosis.A 15-year
European study.AmRevRespirDis1984;130:29–32.
32. G.Cadelis, N.Cordel,
N.Coquart,N.Etienne,M.Macal.
Incidence de la sarcoidose en
Guadeloup:
Etude rétrospective sur 13ans (1997-2009)2011
33. ChevaleretP,ClementR,RodatO.
Sarcoidosis diagnosed in elderly subjects; retrospective study of
30 cases.Chest2004;126:1423—30.
34. RAISSOUNIYASIR:
La Sarcoidose mediastinopulmonaire: profil épidémiologique et clinique
au cours des cinq dernières années avec revue.
Thésedemedecinen208Rabat 2005.
35. ReichJM,JohnsonRE.
Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States
population. SarcoidosisVascDiffuseLungDis 1996;13:173–7.
36. HillerdalG,NöuE, OstermanK,SchmekelB.
Sarcoidosis: epidemiology and prognosis.A15-year
European study.AmRevRespirDis1984;130:29–32.
37. MorimotoT,AzumaA,AbeS,UsukiJ,KudohS,SugisakiK,etal.
Epidemiology of sarcoidosis in Japan.
EurRespirJ2008;31:372–9.
38. Muller-QuernheimJ:
Sarcoidosis: clinical manifestations
;staging and therapy.RespMed 1998
;92(2):140-9

39. Burke WM, Keogh A, Maloney PJ, Delprado W, Bryant DH, Spratt P. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet* 1990;336:1579.
40. Valeyre D, Soler P, Clérici C, Pr   J, Battesti JP, Georges R, et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: the effect of cigarette smoking on the incidence, clinical manifestations, alveolitis and evolution of the disease. *Thorax* 1988;17:2383–5.
41. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr. H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885–9.
42. Tazi A, Desfemmes-Baleyte T, Soler P, Valeyre D, Hance AJ, Battesti JP. Pulmonary sarcoidosis with a diffuse ground glass radiographic pattern. *Thorax* 1994;49:793–7.
43. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:297–304.
44. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2007;64:691–6.
45. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008;63:894–6.

46. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2085–91.
47. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983;52:525–33.
48. Nunes H,
Soler P,
Valeyre
D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy* 2005;60:565-82.
49. Assouane A .
Sarcoidose endothoracique a
propos de 24
cas. Thèse de médecine n°294 Casablanca 1988.
50. EL Ghissassi A.
Sarcoidose à propos de 41 cas dans le service de pneumologie de 1973 à 1982. Thèse de médecine n°78 ;1983 Rabat.
51. Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, Bitker MO, Bletry O, Laplane D, Bousser MG:
Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69 :261-76.
52. Turiaf J, Battesti JP.
Sarcoidosis according to the study of 350 cases observed for 15 year

sin apneumology department.

RevTubercPneumol (Paris) 1971;35:569—99.

53. NardiA, BrilletP-Y, LetoumelinP, GirardF, BraunerM,UzunhanY,etal.
Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death.
EurRespirJ2011;38:1368–73.
54. RothovaA.
Ocularinvolvement
in
sarcoidosis.BrJOpht
almol2000;84:110-6
55. CarlesP.
Localisations extra thoraciques de
la sarcoidose .Rev Mal
Respir2004;21:122-1
56. Benothman.
Profil de la sarcoidose dans le service de
dermatologie. Thèse médecine
Casablanca,n°10 ;1987.
57. FriedmanM,Ali MA,BorumML.
Gastricsarcoidosis: A case report and review of
the literature.SouthMedJ2007;100:301–
3014;383(9923):1155–67.
58. N. Maàmouri, S. Guellouz a, F. Ben Hariz, S. Ketari, N. Belkahla , H.
Ouerghi, I. Chelly-Enneifer,S. Chouaib, M.MoncefZitouna,N.Ben
Mami.
Sarcoïdosegastro-intestinale2010.

59. Huchon G.
La sarcoidose de la suspension
au
traitement. *Le concours médical*
,03,11,1984,106-39.
60. F-
Z. Alaoui, Maba Talaoui, Said
a Benamour. Manifestation os-
tearticulaire.
service de médecine interne casablanca 2003.
61. Scadding JG.
Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases
after five years' observation.
Br Med J 1961;2:1165-72.
62. P.-Y. Brillet, H. Nunes, M.
Soussan, M.-W. Brauner
. *Pulmonary sarcoidosis imaging; 2010.*
63. Bouvry D, Uzunhan Y, Naccache JM, Nunes H,
Brillet PY, Valeyre D. *Sarcoidoses atypiques.*
Rev Med Interne 2008;29:46-53.