

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Département : Biologie

Thème

La sarcoïdose: Aspect épidémiologique dans la wilaya de Guelma

Présenté par :

- MOULKIA Rania
- HEMAIDIA Achouak

Devant le jury composée de :

- | | | |
|---------------------------------|----------------------|------------|
| • Mme BENDJEDOU, D (professeur) | Université de Guelma | Présidente |
| • Mr YOUNSSI, M (MCB) | Université de Guelma | Examineur |
| • Mme KAIDI, S (MCB) | Université de Guelma | Encadreur |

Juillet 2021

Remerciement

Tout d'abord, louange et remerciements à « **ALLAH** » pour le succès, la santé, le courage, la volonté, la force et pour la science et la connaissance qu'il nous a accordés pour atteindre ce jour et pour tous les succès que nous avons obtenus dans nos carrière universitaire.

«**ALHAMDOLILAH**»

Un grand merci tout spécial et unique à notre professeur compétent **BENDJEDDOU. D** pour tous les efforts que vous avez déployés pour nous parvenir autant que possible des informations précieuses que vous possédez. Elle est considérée comme une icône de l'immunologie pour nous. C'est le plus grand stade qui soit passé et restera immortelle dans l'histoire de notre université.

Nos particuliers remerciements s'adressent à Mr. **YOUNSI. M** qui, en plus de nous donner des leçons, a pris le temps de nous donner des leçons instructives et de bons conseils afin de planifier un avenir radieux et de poursuivre constamment nos ambitions. Il est bon que vous étiez notre professeur.

Nos respects s'adressent particulièrement à notre encadreur Mme **KAIDI. S** pour son orientation, sa confiance, son soutien, sa patience, et pour toutes les heures qu'elle nous a données afin d'obtenir un travail parfait, sans ses conseils, nous n'aurions pas eu un tel résultat.

Nous exprimons également notre gratitude à tout le personnel de l'hôpital **IBEN ZOHR** de Guelma pour les conseils et de l'aide, qui nous a apporté, en particulier le docteur **BORDJA** pour son aide et ses conseils précieux. Sans oublier Mme Bariza qui nous a accueillis dans le service des maladies thoraciques et pulmonaires.

Un grand merci à Khaled pour son soutien et sa présence à nos côtés tout au long de notre formation.

Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos enseignants de département de biologie, particulièrement les enseignants de l'immunologie, qui nous ont transmis leur savoir, ce qui nous a permis d'acquérir les connaissances indispensables pour réaliser ce mémoire.

Un grand merci pour notre petite famille pour son soutien et ses encouragements constants, et pour avoir été à nos côtés tout au long de notre voyage d'études. Sans leur présence, nous n'aurions pas atteint ces rangs..... Merci beaucoup.

HEMAIDIA Achouak et MOUILKIA Rania

Dédicace

Tout d'abord, à « ALLAH » Tout-Puissant, qui m'a donné la santé, la patience, le don et la force suffisante pour arriver à ce jour. Je dédie ce travail mes parents, qui sont très fatigués de me voir dans ce rang. Je prie pour ALLAH vous accorde santé et longévité afin que vous puissiez rester à nos côtés.

A mon cher père

Tous les mots du monde ne suffisent pas pour t'exprimer ma grande gratitude, père. Tu as toujours été un ami et un soutien pour moi dans cette vie avant d'être père. Quoi que tu fasses, je ne pourrai pas pour accomplir ton droit Je t'aime, le meilleur père du monde.

A ma chère maman

Pour toi maman... pour toi qui ma donner la vie...pour toi qui a toujours été là pour moi... ma mère... mon amour..., tu as toujours été pour moi l'espoir dans cette vie. Ici, je réalise ton rêve et tu me verras dans les plus hauts rangs. Je sais que tu traverses les jours les plus difficiles de ta vie. Je souhaite vous un prompt rétablissement et je prie Dieu que vous recouvriez la santé et que vous reveniez comme avant entre nous ... Je t'aime tellement maman.

A ma petite sœur sameh

Ma sœur unique, tu as toujours été mon soutien et ma force. Merci ma belle.

A mon amie et partenaire dans ce travail,

Rania ... merci d'avoir mis votre main dans la mienne. Merci de marcher avec moi sur ce chemin et pour votre soutien et votre travail acharné.

A ma famille HEMAIDIA

Ma belle-famille, mes oncles et tantes, la religion m'a toujours encouragé et s'est tenu avec moi et a fait confiance à mes capacités et nous a donné l'espoir et la force pour terminer la route et atteindre.

A ma famille RAIS

La famille qui me fait toujours sourire La famille qui est toujours remplie de joie, d'amour et de gentillesse.

A ma deuxième famille

La famille Bourass, votre présence dans ma vie est un grand soutien et une fierté pour moi.

Dédicace

A « ALLAH » le tout puissant de m'avoir donné la santé, le courage et la volonté pour réaliser au bien ce travail. J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

A mon très cher père Mr Moualkia Houcine, et A ma très chère maman Mme Berrogtane Mareim

Sans qui ce travail n'aurait pas lieu d'être, Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous, vous n'as pas cessez de me soutenir et de m'encourage durant toutes les Années de mes études, vous avez toujours été présente à mes côtés. Votre amour inconditionnel, votre générosité exemplaire et votre présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci pour vos sacrifices le long de ces années. Puisse Allah le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie.

A la mémoire de mon très cher grand père, qui m'a toujours encouragé, d'autant pour son amour et son grand cœur, que dieu le tout puissant l'accueille en son vaste paradis et lui accorde sa sainte miséricorde, vous resterez toujours dans nos cœurs

A Mes chers et adorables frères Abd Elwahed et Abd El Hai Ahmed Allah, et mes petites sœur Sadja, Naimat Allah.

Je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre soutien, J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et prospérité et vous aide à réaliser tous vos rêves. Puisse Allah, le tout puissant, vous protéger et vous garder.

A Marwan Merci pour ta patience, ta compréhension, ton soutien, et pour tous ces moments de bonheur passés. Merci de mettre un grain de soleil dans ma vie et je te dis you know. Que dieu vous assure une vie pleine de bonheur et de réussite.

A mes très chères ami(e) et collègues : Salima, Abir, Imen. T, Salma, Ryene, Roumaissa, Marwa Yasmine, Achouak, Imen, Nour El Houda, Amel,Ahlam, Wida

Merci de votre gentillesse, de votre générosité et des moments inoubliables qu'on passés ensemble. Vous étiez toujours là pour me soutenir et m'écouter. Je vous souhaite la réussite dans votre vie privée et professionnelle, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A toute grande ma famille sur tout ma tante warda et sa famille, mon oncle Jamel,et mes cousines Ghozlan, Abir, Rached, Chaima , Safa.

Je vous dédie ce travail avec l'expression de mon respect et de ma profonde considération.

A tous ceux que j'apprécie et je n'ai pas mentionné mais que je n'ai pas oublié.

Moualkia Rania.

Résumé :

Cette étude épidémiologique de la maladie sarcoïdose a été effectuée dans la wilaya de Guelma au niveau de l'hôpital « Iben Zohar ». Ce travail a été effectué au mois d'avril 2021, en consultant 11 fiches de malades sarcoïdose. Par ailleurs, des investigations traitant les dossiers des malades ont été menées par une étude rétrospective s'étendant sur une période de 10 ans, de janvier 2009 à décembre 2019. Cette étude nous a permis de relever les résultats suivants :

- Le taux d'atteinte par la sarcoïdose est très élevé chez les femmes (90.90%) par rapport aux hommes qui ont enregistré un très faible taux (9.09%).
- Chez les femmes de la wilaya de Guelma, toutes les classes d'âge sont touchées par la maladie sarcoïdose, notamment la classe d'âge de [50-60].
- Chez les hommes, la maladie sarcoïdose était à 1% dans la classe d'âge [47-49].
- Une prédominance des sarcoïdose médiastino-pulmonaire associée et non associée à la forme cutanée. est retrouvée chez les femmes de la wilaya de Guelma. Cependant les hommes présentent une prédominance de sarcoïdose médiastino-pulmonaire.
- Dans la wilaya de Guelma la maladie de sarcoïdose est en régression permanente de 2012 jusqu'au 2019 chez les femmes que chez les hommes.

Mots-clés : Sarcoïdose, aspect épidémiologique, Guelma, Algérie.

Summary:

This epidemiological study of the sarcoidosis disease was carried out in the wilaya of Guelma at the "Iben Zohar" hospital. This work was carried out from the month of April 2021, by consulting 11 files of sarcoidosis patients. In addition, investigations dealing with patient records were carried out by a retrospective study spanning a period of 10 years, from January 2009 to December 2019. This study enabled us to identify the following results:

- The rate of attack by sarcoidosis is very high in women (90.90%) compared to men who recorded a very low rate (9.09%).
- Among women in the wilaya of Guelma, all age groups are affected by the disease sarcoidosis, in particular the age group of [50-60].
- In men, sarcoidosis disease was 1% in the age group [47-49].
- A predominance of mediastino-pulmonary sarcoidosis associated and not associated with the cutaneous form. Is found among women in the wilaya of Guelma. However, men have a predominance of mediastinopulmonary sarcoidosis.
- In the wilaya of Guelma, sarcoidosis disease is in permanent decline from 2012 until 2019 in women than in men.

Keywords: Sarcoidosis, epidemiological aspect, Guelma, Algeria.

ملخص:

أجريت الدراسة الوبائية لمرض sarcoïdose في ولاية قالمة بمستشفى "ابن زهر". تم تنفيذ هذا العمل في شهر افريل 2021 من خلال استشارة 11 ملفًا لمرضى sarcoïdose. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء التحقيقات التي تتناول سجلات المرضى من خلال دراسة بأثر رجعي امتدت على مدى 10 سنوات، من يناير 2009 إلى ديسمبر 2019. وقد سمحت لنا هذه الدراسة بتحديد النتائج التالية:

- نسبة الإصابة بمرض sarcoïdose عالية جدا عند النساء (90.90%) مقارنة بالرجال الذين سجلوا نسبة منخفضة جدا (9.09%).
- من بين النساء في ولاية قالمة، تتأثر جميع الفئات العمرية بمرض sarcoïdose ، ولا سيما الفئة العمرية [50-60] .
- عند الرجال كان مرض sarcoïdose 1% في الفئة العمرية [47-49] .
- غالبية sarcoïdose المنصف الرئوي المرتبط بالشكل الجلدي وغير المرتبط به يوجد لدى النساء في ولاية قالمة. اما الرجال فغالبا لديهم sarcoïdose المنصف الرئوي.
- في ولاية قالمة، يتراجع مرض sarcoïdose بشكل دائم من عام 2012 حتى عام 2019 لدى النساء أكثر من الرجال.
- الكلمات المفتاحية : sarcoïdose، الجانب الوبائي، قالمة، الجزائر.

Liste des figures

Figure	Titre	page
Figure 1	Distribution géographique de la maladie sarcoïdose dans le monde	4
Figure 2	Sarcoïdes à petite nodule	8
Figure 3	Sarcoïdes à gros nodules	8
Figure 4	Nodule dermo-hypodermique	9
Figure 5	Sarcoïdose sur cicatrice	9
Figure 6	Sarcoïdose en plaques	10
Figure 7 (a)	lupus pernio	11
Figure 7 (b)	Lupus pernio nasal	11
Figure 8	Modèles de formation d'un granulome	22
Figure 9	Pathogénie de la sarcoïdose	23
Figure 10	Répartition des malades de sarcoïdose en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma	25
Figure 11	Répartition des malades sarcoïdiens en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma (tous sexe confondus)	26
Figure 12	Répartition des malades femmes sarcoïdiennes en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma	27
Figure 13	Répartition des malades hommes sarcoïdiens en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma	28
Figure 14	Répartition des malades en fonction de type d'atteinte de sarcoïdose dans la wilaya de Guelma (tous sexe confondus).	29
Figure 15	Répartition des malades femmes en fonction de type d'atteinte de sarcoïdose dans la wilaya de Guelma.	30
Figure 16	Répartition des malades hommes en fonction de type d'atteinte de sarcoïdose dans la wilaya de Guelma.	31
Figure 17	Répartition des patients de sarcoïdose en fonction de l'année dans la wilaya de Guelma	32
Figure 18	Répartition des malades femmes sarcoïdiennes en fonction de l'année dans la wilaya de Guelma	32
Figure 19	Répartition des malades hommes sarcoïdiens en fonction de l'année dans la wilaya de Guelma	33

Liste des tableaux

Tableau	Titre	page
Tableau 1	la sarcoïdose pulmonaire à la radiographie thoracique	15

ABREVIATIONS

C

CD: Classe de différenciation

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité (= HLA)

CRP : C-reactive protein

CXCL10 : C-X-C motif chimiokine ligand 10

D

DR : décollement de rétine

E

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

F

FGT- β : le facteur de croissance transformant beta

H

HLA : human leukocyte antigen

HTP : hypertension pulmonaire

HLA-QDB 1 : Human leukocyte antigen Quantitative dot blot

I

IFN γ : interféron lambda

IL : InterLeukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

M

MCP : métacarpophalange ou mélange de concentré plaquettaire

N

NF- κ B: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

O

ORL: oto-rhino-laryngologie

P

PAMP: pathogen associated molecular patterns

PRR: pattern recognition receptor

T

TDM : tomodensitométrie

Th : T helper

TNF: Tumor necrosis factor

Sommaire

Introduction.....	1
--------------------------	----------

CHAPITRE 1 : GENERALITE SUR LA SARCOIDOSE

1.Définition	2
2.Historique.....	2
3.Epidémiologie	3
4.Etiologie.....	4
4.1 Facteur intrinsèque.....	4
4.1.1. L'âge	4
4.1.2. Sexe.....	4
4.1.3. Sexe.....	4
4.1.4 Race	5
4.1.4. Facteur génétique	5
4.2 Facteur extrinsèque	5
4.2.1. Facteur saisonniers.....	5
4.2.2. Facteur médicamenteux	6
4.2.3. Facteur infectieux.....	6
4.2.4. Facteur socioéconomique.....	6
4.2.5. Autre facteur	6
5.Manifestation clinique	7
5.1. Signe généraux.....	7
5.2. Atteinte cutanée	7
5.2.1 Lésions spécifiques	7
5.2.1.1. Lésions spécifiques à petite nodule.....	7
5.2.1.2. Lésions spécifiques à gros nodule	8
5.2.1.3. Nodule dermo- hypodermique	9
5.2.1.4. Sarcoïde sur cicatrice	9
5.2.1.5. Sarcoïde en plaque	10

5.2.1.6. Lopus pernio	10
5.2.1.7. Autres formes spécifiques.....	11
5.2.2. Lésions non spécifique.....	11
5.3. Atteinte osseuse	11
5.4. Atteinte cardiaque	12
5.5. Atteinte pulmonaire	12
5.6. Atteinte neurologiques	12
5.7. Atteinte rénale	13
5.8. Atteinte musculaire	13
5.9. Atteinte articulaire	13
5.10. Sarcoïdose de l'enfant.....	13
5.11. Sarcoïdose et grossesse	14
6. Diagnostic	14
6.1 Examens biologique.....	14
6.2 Examens radiologique.....	15
6.3 Examens échographique	16
6.4. Examens tomodensitométrie	16
6.5. Imagerie par résonance magnétique.....	16
6.6. Examens endoscopies	17
6.7. Examens biopsiques.....	17
7. Traitement	17
8. Evolution.....	18
8.1. Phenotype evolutive.....	18
8.2. Complication	19
8.3. Surveillance.....	19
9. Physiopathologie.....	20

CHAPITRE 2 : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

I. MATERIEL ET METHODES	23
1. Matériel	23
1.1. Collection des données	23

1.2. Dossiers et registres médicaux.....	23
2. Méthodes.....	23
II. RESULTATS ET DISCUSSION.....	24
1. Répartition des malades en fonction du sexe.....	24
2. Répartition des malades en fonction de l'âge.....	25
1er cas : Tous sexes confondus.....	25
2eme cas : Chez les femmes.....	25
3eme cas : Chez les hommes.....	26
3. Répartition des malades en fonction de type de la sarcoïdose.....	27
1er cas : Tous sexes confondus.....	27
2eme cas : Chez les femmes.....	28
3eme cas : Chez les hommes.....	29
4. Répartition des malades en fonction de l'année.....	30
1er cas : Tous sexes confondus.....	30
2eme cas : Chez les femmes.....	31
3eme cas : Chez les hommes.....	32
Conclusion et perspectives.....	33
Référence bibliographiques.....	34



Introduction



Introduction

La sarcoïdose est une affection systémique d'étiologie inconnue, touchant notamment l'appareil respiratoire et les voies lymphatiques, elle est caractérisée par la formation de granulomes immunitaires dans les organes atteints (Siltzbach *et al.*, 1974 ; Baughman et Lower, 2003) dont les poumons et les ganglions thoraciques sont les structures les plus souvent concernées, suivi par les atteintes superficielles, cutanées et ophtalmologiques ganglionnaires (Lynch et al., 1997).

La sarcoïdose est une affection bénigne où les complications et la mortalité sont liées principalement à l'atteinte respiratoire. En effet elle est le résultat d'une réponse immunitaire exagérée vis-à-vis d'antigènes microbiens (mycobactéries et propionibacterium) ou d'auto-antigènes, survenant chez des personnes au terrain génétique particulier (formes familiales, fréquence accrue des HLA-B8 et HLA-DR3) et soumises à certains facteurs environnementaux (professions à risque majoré, variations géographiques ou saisonnières).

La sarcoïdose atteint le plus souvent le jeune adulte qui est moins de 40 ans et les sujets d'âge mûr compris entre 50 et 60 ans, ainsi la sarcoïdose peut survenir à tout âge, y compris chez l'enfant (Benothman, 2018).

La prévalence la plus élevée de la sarcoïdose a été observé en Finlande (102cas/100000), et la plus basse (moins de 10cas pour 100000) en Amérique latine, en Asie, en Europe de l'Est et du Sud, et en Australie, elle est particulièrement rare en Espagne, Portugal et Grèce (Chapelon-abric, 2004). A cause de l'absence d'un registre national de la sarcoïdose nous n'avons pas pu avoir une idée sur l'incidence annuelle de la sarcoïdose en Algérie. En effet 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 dans la ville de Guelma. Il s'agit donc d'une étude rétrospective descriptive incluant 11 cas de sarcoïdose, sur une période de 10 ans, allant de janvier 2010 à décembre 2019, colligés au service de pneumophtisiologie de l'hôpital Iben zohar de Guelma.



Chapitre 1 :
Généralité sur
la sarcoïdose



1. Définition

La sarcoïdose est une maladie auto-immune (Legris *et al.*, 2013), granulomateuse systémique d'étiologie inconnue, caractérisée par la formation de granulomes immunitaires sans nécrose des organes atteints comme les poumons, peau, muscles, articulations, os, yeux, foie, reins, cœur et même le système nerveux peut être touchés (ATS, 1999). Cependant, il existe une atteinte préférentielle médiastino-pulmonaire qui touche les individus de tout âge. La sarcoïdose a des formes asymptomatiques avec une rémission spontanée, mais elle peut devenir chronique avec des atteintes sévères dont les plus graves pourraient causer le décès. Bien que les causes exactes de la sarcoïdose restent inconnues, il est maintenant admis qu'en plus de déterminants génétiques, des sources environnementales multiples pourraient initier la réponse granulomateuse qui caractérise cette pathologie (James, 1969).

2. Historique

La première description de la sarcoïdose revient à Sir Jonathan Hutchinson qui est un médecin anglais spécialisé dans l'anatomopathologie. En 1877, il décrit chez un patient de multiples lésions papulo-nodulaires violacées localisées au niveau des mains et des pieds qui évoluaient depuis 2 ans (James, 1969). Les descriptions de la pathologie mettaient en évidence une atteinte dermatologique primitive ou limitée à certains sites, sans que la nature systémique de la maladie ne soit soupçonnée (James, 1997).

En 1899, César Boeck, a décrit un cas de lésions cutanées, il l'a appelé « sarkoïde bénin multiple de la peau ». Il a utilisé le terme sarkoïde parce qu'il a estimé que les lésions ressemblaient à un sarcome, mais étaient bénignes (Boeck, 1899).

En 1904, Kreibich, décrit des kystes osseux sarcoïdes chez un patient où les lésions osseuses sarcoïdes étaient attribuées à la tuberculose (Kreibich, 1904).

En 1909, Heerfordt, décrit une association de fièvre chronique, une uvéite, une parotidomégalie associées, ou non, à une paralysie faciale (Heerfordt, 1909).

En 1915, Kutzniisky *et al.*, décrivent chez un patient des nodules cutanés et sous-cutanés, avec confirmation histologique de la présence de sarcoïdes de Boeck, associés à un infiltrat pulmonaire sur la radiographie du thorax (Kuzniisky *et al.*, 1915).

En 1919, Schaumann, utilisa pour la première fois le terme de « lymphogranulomatose bénigne ». Cependant, il pensait, comme la majorité de ses contemporains, que la sarcoïdose était une présentation clinique atypique de la tuberculose (James, 1997).

En 1941, Kveim observa que l'inoculation intradermique de tissu ganglionnaire de patients présentant une sarcoïdose provoquait une éruption papuleuse chez ces patients. Il en conclut que ces papules étaient causées par un agent inconnu, différent du bacille de Koch (Kveim, 1941).

En 1946, Löfgren mit en évidence une sarcoïdose associée à une fièvre, un érythème noueux, une lympho-adénopathie hilare bilatérale et des poly arthralgies ; ce syndrome a porté le nom de syndrome de Löfgren (James *et al.*, 1976 ; Siltzbach *et al.*, 1974).

En 1975, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) fut reconnu pour la première fois comme marqueur biochimique de sarcoïdose active (Lieberman, 1975). Par la suite, de nombreuses études s'intéressèrent aux mécanismes immunologiques et physiopathologiques de la sarcoïdose, mettant en évidence un compartimentage de la réponse immune, l'implication des lymphocytes T helper et l'activation de cellules effectives aux sites d'activité de la maladie (Thomas *et al.*, 1987 ; Daniele *et al.*, 1980).

3. Épidémiologie

La sarcoïdose est une maladie ubiquitaire, affectant les deux sexes et toutes les ethnies, à tous les âges. En fonction des pays, la maladie est explorée différemment (ATS, 1999) avec une prévalence plus élevée chez les suédois, les danois et les noirs américains où elle est estimée à 40 cas pour 100 000 habitants, contre 11 cas/100 000 pour la population blanche (Henke *et al.*, 1986 ; Bresnitz *et al.*, 1983). En Finlande, cette incidence est de 102 cas/100 000 habitants (Iwai *et al.*, 1994 ; Milman *et al.*, 1990) (fig.1). La présentation et la gravité sont aussi variables selon le groupe ethnique, notamment chez les noirs dont la sarcoïdose est plus sévère où la mortalité totale varie de 1 à 5% (Hunninghake *et al.*, 1999).

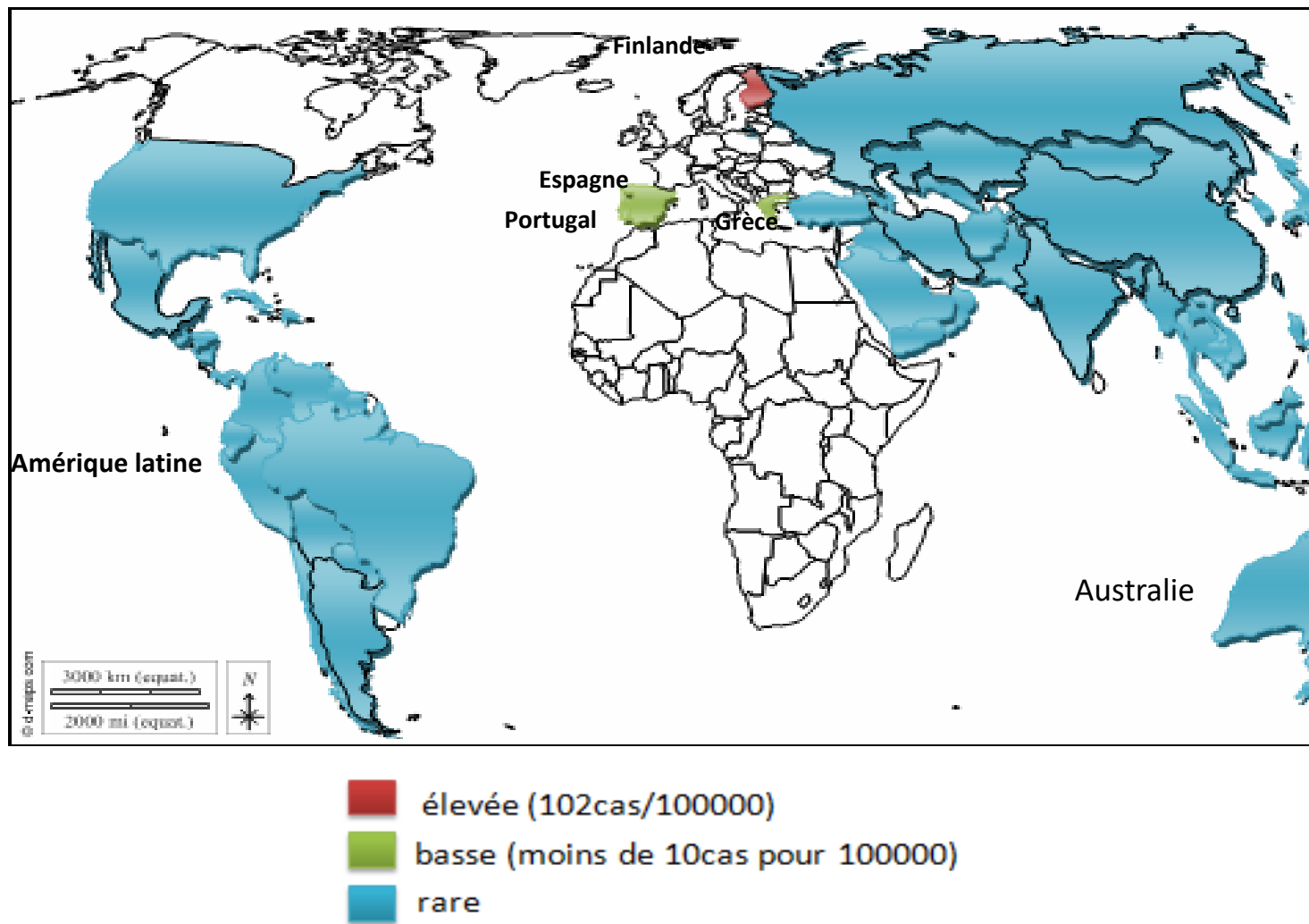


Figure 1 : distribution géographique de la maladie de sarcoïdose (Chapelon, 2004)

4. Etiologie

Les causes de la sarcoïdose sont inconnues, mais on admet que son déclenchement résulte d'une réponse immunitaire exagérée, et caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes (tuberculoïdes) dans les organes atteints (Valeyre, 2002). Cependant, les facteurs de risque génétique ou environnementaux sont facilement déterminés (Tazi, 2005). En effet la sarcoïdose ne peut apparaître que si coexistent une susceptibilité génétique (facteurs intrinsèques) et une exposition à des facteurs environnementaux (facteurs extrinsèques) (Rokhssi, 2012).

4.1. Facteurs intrinsèques

4.1.1. Âge

La sarcoïdose touche surtout les jeunes adultes, entre 20 et 40 ans. Après 40 ans, la sarcoïdose est observée essentiellement chez la femme périménopausique. Cependant elle est exceptionnelle avant dix ans et rare après 60 ans (Hillerdal *et al.*, 1984 ; Valeyre *et al.*, 1996).

4.1.2. Sexe

L'incidence de la sarcoïdose varie en fonction du sexe où une prédominance féminine, a été observée chez les populations asiatiques (Chapelon, 2004). Des données récentes estiment que le risque cumulatif de développer une sarcoïdose est de 1,2% pour l'homme et de

1,6% pour la femme (Hillerdal *et al.*, 1984). En outre, les femmes caucasiennes présentent souvent une atteinte oculaire, une atteinte du système nerveux central et/ou une atteinte musculaire (Chapelon *et al.*, 1990), alors qu'une atteinte cardiaque est prédominante chez les femmes japonaises, (Gideon *et Mannino*, 1996).

4.1.3. Race

Il est clairement établi que la sarcoïdose atteint plus fréquemment les sujets de race noire (Poole, 1982) où la maladie progresse dans 77% des cas chez les Noirs contre 34% chez les Blancs (Kataria *et al.*, 1982). Cette race noire souffre également d'une localisation extra pulmonaire très sévère, notamment les atteintes oculaires, cutanées, médullaires et hépatiques. En revanche des signes respiratoires ont été observés exclusivement chez les noires asiatiques qui présentent souvent une dissémination de la maladie supérieure à celle observée chez les Blancs (Baughman *et al.*, 2001 ; Siltzbach *et al.*, 1974 ; Mayock *et al.*, 1963).

4.1.4. Facteurs génétiques

Des facteurs génétiques semblent également intervenir dans la survenue de la sarcoïdose (Rybicki *et al.*, 2001) où de nombreuses études ont montrées des associations entre le système HLA et le risque de développer une sarcoïdose, notamment les antigènes HLA de classe II, codés par les allèles HLA-DRB1 et DQB1, mais il semblerait que les allèles HLA soient aussi associés à des phénotypes particuliers de la maladie : par exemple, l'association entre l'antigène HLA-B8 et une forme aiguë de la sarcoïdose (Brewerton *et al.*, 1977). En dehors du système HLA, une autre association a été décrite : avec le gène de la butyrophiline-like 2, codant pour une protéine appartenant à la famille B7 (protéines de costimulation) (Rybicki *et al.*, 2005).

4.2. Facteurs extrinsèques

Parmi les facteurs extrinsèques influençant la sarcoïdose, on note :

4.2.1. Facteurs saisonniers

Il existe une recrudescence des sarcoïdoses durant certaines périodes de l'année qui varient un peu en fonction de chaque pays et semble-t-il du climat. Dans la région parisienne, comme à Londres, la majorité des sarcoïdoses est diagnostiquée entre novembre et février. En Italie, en Espagne et en Grèce, elles surviennent plutôt au printemps et au début de l'été. Ce facteur

saisonnier est également enregistré au Japon où la recrudescence de sarcoïdoses s'observant entre juin et juillet (Chapelon, 2004).

4.2.2. Facteurs médicamenteux

L'interféron alpha est un immunomodulateur utilisé comme agent antiviral dans les hépatites C chroniques. Cet interféron pourrait déclencher l'induction ou l'exacerbation d'une sarcoïdose (Celik *et al.*, 2005). D'ailleurs, ont été décrits que les patients qui souffrent d'une hépatite C chronique, développent de sarcoïdoses induites par l'utilisation fréquente de l'interféron alpha notamment en Israël, en Turquie et au Japon (Farah et Makhoul, 2005).

4.2.3. Facteurs infectieux

L'hypothèse d'un agent infectieux est supportée par le regroupement d'individus qui partagent un même environnement, ainsi qu'après transplantation d'organe (Baughman *et al.*, 2003). En effet, certains agents pathogènes sont responsables de développer une sarcoïdose (Bills *et al.*, 1987).

4.2.4. Facteurs socioéconomiques

À tous ces éléments, il faut ajouter un facteur socio-économique qui est retrouvé dans la majorité des études quel que soit le continent. Un bas niveau socio-économique a été noté chez certains sarcoïdiens s'accompagne d'une sarcoïdose plus grave, et d'une atteinte radiologique plus évolutive. Il a été noté également que le bas niveau de vie chez certains noirs sarcoïdiens révèle un taux de sarcoïdose plus élevé que celui chez des Blancs (Rabin *et al.*, 2001).

4.2.5. Autres facteurs

Certaines substances ont été décrites comme éventuels facteurs déclenchant de la sarcoïdose, comme le zirconium, le béryllium, le pollen et les cacahuètes (Thomas *et al.*, 1983). Cependant le tabac a été retrouvé ayant une relation inverse et rarement que les fumeurs développent une sarcoïdose (Fazzi *et al.*, 1992 ; Hillerdal *et al.*, 1984 ; Bresnitz *et Strom*, 1983).

Sur le plan professionnel, certaines activités semblent plus fréquentes chez les sarcoïdiens comme les agriculteurs (sont en contact avec les animaux, les insecticides, les aérosols et les odeurs), les vendeurs et les professions liées au paramédical (Newman *et al.*, 2004).

5. Manifestation Clinique

5.1. Signes généraux

L'état général est souvent altéré à des degrés divers, mais l'asthénie profonde associée à une fièvre est les signes le plus fréquent. Il est possible également de constater une fièvre au long cours, des sueurs nocturnes et un amaigrissement, mais ceci accompagne les formes poly viscérales et évolutives de la maladie, le syndrome de Löfgren, le syndrome d'Heerfordt, les localisations hépatiques et les adénopathies rétro-péritonéales. (Chawad *et al.*, 2018).

5.2. Atteintes cutanées

L'atteinte cutanée est présente chez environ 25% des patients, elle n'engage pas le pronostic vital, mais elle peut avoir un grand retentissement émotionnel. Les deux lésions caractéristiques sont l'érythème noueux qui est présent en cas de sarcoïdose aiguë, principalement chez les femmes adultes et le lupus pernio qui est présent en cas de sarcoïdose d'évolution chronique, avec de multiples atteintes thoraciques et extra-thoraciques. Il est caractérisé par des lésions infiltrées, indurées, violacées, du nez, des joues, des lèvres et des oreilles, qui peuvent être défigurantes. Les autres lésions cutanées pouvant être décrites sont des éruptions maculo-papuleuses, des infiltrations d'anciennes cicatrices, une alopécie, et des zones d'hypo- ou d'hyperpigmentation (Douvry *et al.*, 2010). Elles sont classiquement séparées en lésions histologiquement spécifiques et non spécifiques :

5.2.1. Lésions spécifiques

Ces lésions sont généralement infiltrées, indolores, avec rarement une participation épidermique. Elles ont à la vitro pression une coloration particulière jaunâtre lupoïde avec la présence de grains (Descamps *et al.*, 2005).

5.2.1.1. Lésions spécifiques à petite nodule

Sont des petites papules fermes, indolores, hémisphériques, de coloration rose, orangée, érythémateuse ou violacée, en nombre variable, et d'une taille allant de celle d'une tête d'épingle à celle d'un poil. Leur surface est lisse ou légèrement squameuse. Elles siègent le plus souvent sur le visage, les épaules, les faces d'extension des membres. Leur apparition peut se faire par éruption successive. Les lésions cutanées persistent ou s'affaissent, laissant place à des

macules hypochromes ou télangiectasiques. Parfois, la régression débute par leur centre donnant un aspect annulaire (fig.2) (Descamps *et al.*, 2005).

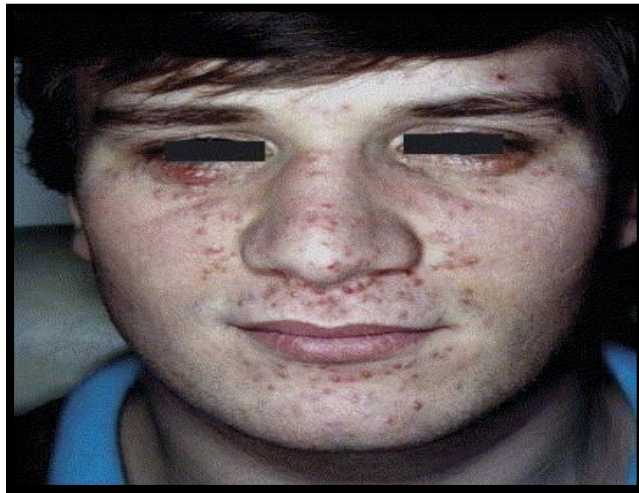


Figure 2 : Sarcoïdes à petite nodule (Descamps *et al.*, 2005).

5.2.1.2. Lésions spécifiques à gros nodule

Elle est plus importante, et se siège plus volontiers sur le visage, ces lésions partagent les mêmes caractéristiques que les précédentes. C'est une forme clinique particulière est représentée notamment par la forme angiolupoïde qui réalise une plaque à contours nets, de coloration rouge, brun jaunâtre ou violacée, de consistance molle, souvent recouverte de télangiectasies. Elle est surtout observée chez la femme et localisée le plus souvent à l'angle interne de l'œil ou sur les faces latérales du nez. (fig.3) (Descamps *et al.*, 2005).



Figure 3 : Sarcoïdes à gros nodules (Descamps *et al.*, 2005).

5.2.1.3. Nodule dermo-hypodermique

Ces nodules sont surmontés d'un épiderme de coloration normale, ils sont indolores, non adhérents au plan superficiel et profonds. Ils sont localisés le plus souvent sur le tronc et les extrémités, facilement à se distinguer de l'érythème noueux (fig.4) (Descamps *et al.*, 2005).



Figure 4 : Nodule dermo-hypodermique (Descamps *et al.*, 2005)

5.2.1.4. Sarcoïdose sur cicatrice

Les cicatrices sont d'origine traumatique ou chirurgicale, peut devenir inflammatoires avec l'apparition d'une infiltration et la prise d'une teinte violacée caractéristique (fig.5) (Descamps *et al.*, 2005).



Figure 5 : Sarcoïdose sur cicatrice (Descamps *et al.*, 2005)

5.2.1.5. Sarcoïdose en plaque

Les lésions en plaques sont érythémato violacées, avec souvent une bordure serpentineuse. Elles siègent sur le visage et les parties proximales des membres, sur le dos, les mains ou les doigts et même les hanches (fig.6). Les formes en plaques s'associent fréquemment à des atteintes systémiques (Descamps *et al.*, 2005).



Figure 6 : Sarcoïdose en plaques (Descamps *et al.*, 2005)

5.2.1.6. Lupus pernio

Le lupus pernio est un placard violacé de consistance pâteuse ou dure, de couleur violacée devenant jaune à la vitro pression, localisé sur le nez, le visage, il peut s'étendre sur les deux joues en ailes de papillon ou sur les lobes des oreilles (fig.7a), ainsi les extrémités simulant des engelures, mais ils ne sont pas douloureux et persistent en été. Il s'associe fréquemment à une atteinte muqueuse sous-jacente infiltrant le nez, le pharynx, voire le larynx (fig.7b). En outre la localisation au niveau des doigts peut s'associer à une ostéïte responsable d'une déformation des doigts en les devenant enflés (Descamps *et al.*, 2005).



Figure 7 : Lupus pernio (a) (Descamps *et al.*, 2005), Lupus pernio nasal (b) (UK,2005).

5.2.1.7. Autres formes spécifiques

De nombreuses autres formes cliniques ont été décrites, telles que les formes érythrodermique, ichthyosiforme, alopeciante, psoriasiforme, micro papuleuse lichénoïde, pseudo nécrobiose lipoïdique, chalazodermique, dyschromique, hypo- ou hyper pigmentée, érosive ou ulcérée, papulonécrotique (Mzabi, 2011).

5.2.2. Lésions non spécifiques

L'érythème noueux associé aux adénopathies hilaires médiastinales bilatérales et aux polyarthralgies définit le syndrome de Löfgren qui est la forme la plus caractéristique de sarcoïdose aiguë. Il réalise une infiltration cutanée douloureuse à la palpation avec un érythème cutané, apparaissant brutalement dans un contexte fébrile (Chawad, 2018).

5.3. Atteintes osseuses

Les atteintes osseuses de la sarcoïdose sont plus rares, mais sous-estimées car souvent asymptomatiques avec une prévalence de 1 à 15 % (Aptel, 2017). Elle survient volontiers chez des patients ayant des formes particulières de sarcoïdose telles que la présence d'un lupus pernio,

d'une atteinte rhino-sinusienne et des formes d'évolution prolongée. Les lésions des petits os représentent 90 % des atteintes osseuses de la sarcoïdose (Thelier, 2009).

5.4. Atteintes cardiaques

Il s'agit d'une localisation rare et grave, sa prévalence est estimée à 5 % dans les études cliniques et à 25 % dans les études autopsiques suggérant un important diagnostic (Goyard, 2015). Cette localisation est surtout fréquente chez les femmes japonaises et les sujets de race noire. Elle est responsable de 50 % des décès des sarcoïdiens cardiaques (Chapelon, 2007) où les trois enveloppes du cœur peuvent être touchées, notamment le myocarde où les lésions prédominent au niveau de la base du septum interventriculaire, du système de conduction et de la paroi libre du ventricule gauche (Goyard, 2015). L'atteinte cardiaque de la sarcoïdose peut ainsi être asymptomatique, donner des troubles de la conduction de divers degrés, une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme ou une mort subite (Aubart *et al.*, 2017).

5.5. Atteintes pulmonaires

Les poumons sont les organes les plus fréquemment atteints, et font la gravité de la maladie où des signes fonctionnels respiratoires comme la dyspnée, la toux sèche, et des douleurs thoraciques (en général discrètes) sont présents chez 30 à 50% des patients (Scadding, 1961).

Bien que les anomalies soient le plus souvent parenchymateuses, toutes les structures pleuropulmonaires peuvent être atteintes. Les patients souffrant de sarcoïdose sont en effet exposés au risque de pneumothorax, d'épanchement liquidien de la plèvre, mais aussi d'atteintes bronchiques, pouvant être l'origine de sténose ou de bronchiectasies soit par infiltration granulomateuse soit par une traction liée à la fibrose pulmonaire. (Gluskowski *et al.*, 2001).

5.6. Atteintes neurologiques

Les atteintes neurologiques, sont rares (moins de 5 % des cas). Elles sont particulières car fréquemment révélatrices de la sarcoïdose et peuvent en constituer l'unique localisation (Cohen, 2016). Le système nerveux central est plus fréquemment atteint où 85% des atteintes sont localisé au niveau des méningées, nerfs crâniens, cérébrale et hypothalamo-hypophysaire

Ferriby *et al.*, 2001 ; Joseph *et al.*,2009). Cependant le système nerveux périphérique et les muscles sont atteints dans 10 à 15 % des cas (Roux ,2007).

5.7. Atteintes rénales

L'hypercalcémie est la principale cause de dégradation de la fonction rénale en cas de la sarcoïdose et concerne 10-20 % des patients. Ces troubles du métabolisme calcique s'expliquent par une production d'hydroxy - vitamine D par les macrophages au sein du granulome (Gobe *et al.*, 2001 ; Casella *et al.*,1993).

5.8. Atteintes musculaires

Les manifestations cliniques de sarcoïdose musculaire ne s'observent que chez 0,14 à 2,3 % des malades. Cette faible fréquence contraste avec une infiltration granulomateuse dans la majorité des cas (Streho *et al.*, 2017). Parmi les atteintes musculaires, on distingue les formes symptomatiques et les formes asymptomatiques. Ces dernières ne peuvent être diagnostiquées que grâce à la réalisation d'une biopsie musculaire (Aptel *et al.*, 2017). Cependant les formes symptomatiques sont rares, surviennent à un âge plus tardif (65 ans en moyenne) et affectent les femmes dans trois cas sur quatre. Elles sont de trois types, les myopathies chroniques, les formes nodulaires et les myosites aiguës (Seve P *et al.*, 1997).

5.9. Atteintes articulaires

Les manifestations articulaires de la sarcoïdose sont les plus fréquentes des localisations à l'appareil locomoteur avec une prévalence de 10 à 35 % (Aptel *et al.*, 2017), touchant le plus souvent ; les chevilles, les genoux, les articulations inter phalangiennes proximales, les poignets et les coudes (Alaoui *et al.*, 2005).

5.10. Sarcoïdose de l'enfant

La sarcoïdose est rare chez l'enfant (3 % des cas), mais souvent multi-viscérale. Le rôle d'un facteur génétique est mis en évidence, avec une prédisposition de certains groupes du système HLA 1, en particulier DR4 et DR2. L'atteinte oculaire, cutanée et articulaire est fréquemment retrouvée en l'absence de signes médiastino-pulmonaires. Les manifestations articulaires sont exceptionnelles chez l'enfant, hormis dans quelques cas précoces (Prieur *et al.*,

1982). La néphropathie sarcoïdosique est retrouvée dans 5 % des cas, elle se rencontre volontiers chez le jeune enfant (Haxaire, 2006).

5.11. Sarcoïdose et grossesse

La sarcoïdose ne présente pas de danger pour les femmes enceintes, et l'état général de celles-ci s'améliore habituellement. Cependant, une reprise de la maladie est observée en post-partum, probablement due aux variations du taux de cortisol endogène (Haxaire,2006).

6. Diagnostic

Un bilan initial comprend un interrogatoire, d'une exposition environnementale ou professionnelle, tabagisme et forme familiale. Ainsi qu'un examen clinique complet, une radiographie de thorax, une spirométrie, un bilan biologique sanguin et urinaire comprenant, la formule numérique sanguine, la vitesse de sédimentation (CRP), calcémie, phosphorémie, transaminases, phosphatases alcalines, urée, créatininémie, électrophorèse des protéines sériques sont recommandé (ATS, 1999).

Il n'existe pas de critères pour diagnostiquer la sarcoïdose, en effet le diagnostic repose sur une présentation clinique, radiologique et biologique évocatrice, sur la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et la présence de géantes cellulaires sans nécrose caséuse (ATS, 1999 ; Baughman et Lower, 2003).

6.1. Examens biologiques

Il n'existe pas de marqueur biologique pouvant à lui seul permettre de poser le diagnostic de la sarcoïdose et prévoir le pronostic de la maladie. Cependant, quelques éléments biologiques sont des outils indispensables pour aider au diagnostic et évaluer l'activité de la maladie (Bergoin *et al.*, 2001).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est produite par les granulomes sarcoïdosiques faisant de cette enzyme un marqueur diagnostique et pronostique de la sarcoïdose où elle est augmentée en cas de sarcoïdose (Comhaire-poutchinian, 2000 ; Razavi *et al.*, 1999 ; Barsma *et al.*, 1987). Cette enzyme tient une place particulière bien que sa sensibilité et sa spécificité ne soient pas parfaites (Hunter et Foster, 1994), mais elle permet notamment de suivre l'évolution de la maladie, spontanée ou sous corticothérapie (Baudin, 2005). L'enzyme de

conversion de l'angiotensine peut être mesurée dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, dans le liquide céphalorachidien et éventuellement dans d'autres liquides de ponctions permettant le diagnostic de la sarcoïdose à localisations extra-pulmonaires.

Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'ECA et la sévérité de la maladie oculaire, en effet, le taux d'ECA est proportionnel à la masse active de granulome présente dans l'ensemble des tissus (Comhaire-poutchinian, 2000 ; Razavi *et al.*, 1999).

6.2. Examens radiologiques

La sarcoïdose pulmonaire présente 4 stades ; le stade 1 se caractérise par l'existence d'adénopathies hilaires et médiastinales symétriques volumineuses, mais non compressives avec un parenchyme pulmonaire normal. Cependant le stade 2 est défini par des atteintes parenchymateuses à type de pneumopathie interstitielle de type micronodulaire ou réticulo-micronodulaire, de distribution symétrique prédominant dans les régions supérieures. Alors que dans le stade 3, les pneumopathies interstitielles sont diffuses sans adénopathies médiastinales associées. Le stade 4, correspond à un stade de fibrose pulmonaire caractérisé par des opacités rétractiles pseudo tumorales à localisation sus-hilaire entraînant une ascension des hiles, très fréquemment associée à des lésions emphysémateuses des bases (tab.1) (Nunes, 2005, Aron et Brunin, 2001).

Tableau1 : Sarcoïdose pulmonaire à la radiographie thoracique (Miller *et al.*, 1978 ; De Remeë, 1983 ; Scadding, 1961).

Stade	Aspect radiologique	Fréquence
0	Radiographie thoracique normale	5-10%
1	Adénopathie hilaires bilatérales	50%
2	Adénopathie hilaires bilatérales et infiltrat interstitiel	25%
3	Infiltrat interstitiel (sans fibrose pulmonaire)	15%
4	Fibrose pulmonaire	5-10%

6.3. Examens échographiques

Elle peut détecter des sarcoïdoses cardiaques infra-cliniques où les signes les plus fréquemment observés sont, des anomalies d'épaississement global des parois ventriculaires avec baisse de la fraction d'éjection et une dilatation ventriculaire. Ainsi que d'autres signes qui sont plus rares : épanchement péricardique, anévrisme ventriculaire, thrombus, atteinte valvulaire et aspect pseudo-tumoral (Chapelon, 2007).

Les données de l'échographie ne sont pas spécifiques mais utiles au diagnostic de la sarcoïdose hépatique. Elle peut montrer une modification de l'échogénicité du parenchyme hépatique, une hépatomégalie ou des nodules hépatiques le plus souvent hypoéchogènes. Elle permet également de rechercher une splénomégalie et des adénopathies profondes (Elloumi *et al.*, 2012).

6.4. Examens tomодensitométriques

La tomодensitométrie thoracique (TDM) apparaît comme un complément de la radiographie thoracique. Elle est surtout utile dans les atteintes pulmonaires évolutives ou sévères. La TDM à haute résolution est plus sensible que la radiographie, notamment dans la détection des adénopathies et les lésions parenchymateuses minimales et bronchiques (Valeyre *et al.*, 2005). Elle est indiquée lorsque le diagnostic différentiel est difficile (stade III) pour guider l'endoscopie, rechercher de complications et de comorbidités (stade IV) (Elloumi *et al.*, 2012).

6.5. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) est réservée aux patients présentant une forme sévère de la maladie. L'évolution de la sarcoïdose cardiaque suit trois stades ; œdème, infiltration granulomateuse et fibrose myocardique que l'IRM peut la détecter avec une distribution sous-épicaudique nodulaire. Cet examen permet la visualisation du myocarde, l'appréciation de sa structure et sa fonction. Au cours des sarcoïdoses cardiaques, l'IRM permet surtout de suivre l'évolution et la régression des lésions sous traitement immunosuppresseur et donne des informations pronostiques (Barone-Rochette *et al.*, 2014). En outre l'IRM est la technique la plus sensible pour mettre en évidence les atteintes sarcoïdiques d'origines osseuses, notamment les petits os de la main dont l'IRM peut montrer une infiltration

médullaire diffuse sous forme de petits nodules bien limités et sans lyse corticale (Aptel *et al.*, 2017 ; Michel Letonturier *et al.*,2007).

6.6 Examens endoscopiques

L'endoscopie bronchique est très utile au diagnostic de la sarcoïdose par ce qu'elle permet de visualiser d'éventuelles lésions macroscopiques nodulaires bronchiques, un épaissement muqueux (Golgolab *et al.*, 2000) et exceptionnellement des lésions sténosantes, parfois pseudo tumorale. Elle permet également de confirmer la présence de lésions granulomateuses par biopsies de la muqueuse bronchique au trans-bronchique (Valeyre *et al.*, 2005).

6.7. Examens biopsiques

Le granulome sarcoïdosique peut siéger dans de très nombreux organes, ce qui explique la variabilité du siège biopsique qui dirige contre une sensibilité plus élevée, notamment au niveau cutané et ganglionnaire [1] permettant de montrer, des nodules dermiques ou hypodermiques bien limités et constitués de cellules histiocytaires épithélioïdes associées à des cellules géantes multi nucléés (Sève *et al.*, 2017). Seules les biopsies endo-myocardiques permettent de confirmer formellement le diagnostic de la sarcoïdose cardiaque (Chapelon, 2007).

7. Traitement

Étant dans que la majorité des cas de la sarcoïdose à une évolution bénigne, spontanée favorable, son diagnostic n'implique pas de façon systématique un traitement. Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont montré l'efficacité des corticoïdes dans la plupart des cas.

La corticothérapie locale est une modalité thérapeutique simple utilisée en présence de lésions cutanées ou de lésions oculaires à type d'uvéite antérieure. Néanmoins la corticothérapie par voie générale est le plus souvent utilisée à la dose de 0,5 mg/kg/jour. La durée du traitement d'attaque est de 8 à 12 semaines, suivie en cas de réponse thérapeutique d'une décroissance progressive avec recherche d'une dose minimale efficace généralement proche de 0,1 mg/kg/jour pour une durée totale de 15 à 18 mois, mais dans les localisations neurologiques et cardiaques une dose de 1 mg/kg/jour est en faveur et en cas de manifestations fonctionnelles menaçantes, des Solumédrol sont utilisés.

Après un échec d'une corticothérapie locale dans les localisations cutanées, les antipaludéens de synthèse sont recommandés. Cependant le méthotrexate est utilisé chez des patients n'ayant pas d'évolution favorable sous corticoïdes ou ayant des effets secondaires de la corticothérapie. Le Cyclophosphamide trouve une indication dans les formes neurologiques et cardiaques graves, malgré les risques thérapeutiques qu'il induit.

En cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance, des immunosuppresseurs peuvent être utilisés : la cyclosporine, le méthotrexate et l'azathioprine (Hance, 1998 ; Vocura *et al.*, 1997 ; Ritcher *et al.*, 1996 ; Ishige *et al.*,1999 ; Whitcup, 1996). En cas de résistance, la chloroquine est préconisée en cas de sarcoïdose pulmonaire (Scott *et al.*, 2004). Ainsi, il a été montré que les anti-TNF sont efficaces en cas de sarcoïdose chronique.

Les complications et les contre-indications de la corticothérapie, les exceptionnelles situations d'échec et les rechutes précoces nécessitant le maintien de traitement à des doses à seuils élevées (cortico-dépendance) conduisent à proposer des alternatives thérapeutiques.

Les complications oculaires nécessitent un traitement spécifique où le glaucome exige un traitement médical repose sur des corticoïdes puissants à des doses d'emblée maximales afin de réduire l'inflammation responsable de l'hypertonie, associés à un traitement hypotonisant pour faire baisser rapidement la pression intraoculaire. Cependant en cas de résistance au traitement médical, une chirurgie est recommandée en phase non inflammatoire car toute chirurgie sur des yeux inflammatoires est contre indiquée (Rothova ,2000).

Les néo-vaisseaux peuvent régresser sous traitement corticoïde par voie générale, mais en cas d'ischémie rétinienne, de néo-vaisseaux persistants et résistant à la corticothérapie où une photo-coagulation au laser s'impose (Girmns *et al.*, 2002 ; Rothova, 2000).

8. Evolution

8.1. Phénotype évolutif

L'évolution de la sarcoïdose est extrêmement variable en durée et en sévérité. Le phénotype de la maladie est hétérogène et son profil évolutif difficile à déterminer (Uzunhan *et al.*, 2016). On distingue trois formes évolutives : une forme aiguë résolutive avec ou sans traitement avec résolution spontanée et complète, une forme chronique contrôlée par un

traitement corticoïde ou immunosuppresseur faible prolongé et adapté, ainsi qu'une forme chronique dite "difficile" avec un contrôle non satisfaisant avec des effets secondaires sévères du traitement (Uzunhan *et al.*, 2016). Lorsqu'un traitement par corticoïdes est prescrit, son arrêt peut entraîner un phénomène de rebond. Une rémission spontanée survient chez 2/3 des patients, mais une évolution chronique ou progressive a été également observée. La sarcoïdose laisse des séquelles chez certains patients et elle est mortelle dans des rares cas (ATS *et al.*, 1999 ; Viskum et Vestbo, 1993 ; Lynch *et al.*, 1997).

8.2. Complication

Les complications possibles sont nombreuses, mais les plus sévères sont : les troubles de la conduction et du rythme cardiaque, les atteintes neurologiques centrales, les atteintes ophtalmologiques avec baisse de l'acuité visuelle, l'insuffisance rénale, les destructions osseuses secondaires aux atteintes ORL et cutanées et l'hypercalcémie sévère (Redon, 2011). Ainsi une hypercalcémie peut se voir lors des formes poly-viscérales et évolutives, elle est favorisée par la prise de précurseurs de la vitamine D3, une exposition solaire intempestive et une consommation excessive de laitages (Valeyre, 1998).

8.3. Surveillance

Tous les cas de sarcoïdose doivent bénéficier d'une surveillance périodique jusqu'à la guérison. Cette surveillance a pour objectif de rechercher les complications nécessitant une corticothérapie (Haxaire, 2006). La surveillance périodique jusqu'à la guérison s'avère indispensable quelle que soit la présentation clinique ou radiologique, y compris en cas de syndrome de Löfgren.

La spirométrie, constituent les éléments les plus pertinents pour le suivi des patients ayant une atteinte pulmonaire. L'infiltration radiologique, constitue également un paramètre de suivi fiable. Le rythme de ces examens est variable, en général tous les 3 à 6 mois et ils comprennent ; un examen clinique complet tous les six mois, une radiographie de thorax, une numération formule sanguine, une créatinémie et une calcémie. Une échographie cardiaque sera demandée lorsqu'une hypertension pulmonaire (HTP) est suspectée (Valeyre *et al.*, 2005 ; Uzunhan *et al.*, 2016). Les patients doivent être suivis régulièrement pendant les 2 ans qui suivent le diagnostic, mais les personnes ayant les stades I peuvent être suivies tous les 6 mois. Ainsi les patients aux

stades II, III ou IV doivent être initialement suivi tous les 3 à 6 mois, contrairement à ceux persistant ou ayant des manifestations extra-thoraciques sévères doivent être suivi de manière très prolongée au minimum annuellement (Ats, 1999). Au-delà des 2 ans et en l'absence de traitement, un suivi annuel est suffisant en cas de lésions persistantes et stables dans les stades I. Cependant les patients traités doivent être suivi jusque 3 ans après l'arrêt du traitement en cas d'évolution favorable.

9. Physiopathologie

Une caractéristique distinctive de la sarcoïdose est la formation de granulomes non caséux, qui comprennent diverses cellules immunitaires compétentes. Ainsi, dans la partie centrale de tels granulomes, les macrophages et les lymphocytes T CD4+ auxiliaires prédominent, alors que les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes T régulateurs, les fibroblastes et les lymphocytes B prédominent dans la partie périphérique des granulomes (Sakthivel *et al.*, 2017 ; Brouss *et al.*, 2013). Le rôle prépondérant des macrophages tissulaires dans la formation de granulomes dans la sarcoïdose a été mis en évidence. Ceci repose notamment sur le rôle de l'IFN γ et de cellules T CD4+ auxiliaires de type Th 1 comme principaux producteurs de cette cytokine. Cette dernière est indispensable pour l'activation des macrophages pour induire et maintenir les processus inflammatoires dans les tissus lors de l'activation chronique de macrophages (Georas *et al.*, 2015). En effet la sarcoïdose est considérée principalement comme une maladie infectieuse. Cependant, la description d'une population fondamentalement de cellules T auxiliaires de type 17 (Th17), sont capables de produire à la fois l'IFN γ et IL-17 suggère une nature auto-immune de la maladie (Georas *et al.*, 2015 ; Reinert *et al.*, 2015).

Le développement de la sarcoïdose est associé avec un grand nombre de gènes, en particulier avec les gènes HLA de classe II et aussi avec, les cellules T et B auto-réactives qui produisent divers auto-anticorps. Cependant en cas de contact prolongé avec des antigènes étrangers, les macrophages commencent à synthétiser des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur nucléaire (NF)-kB, TNF- α et IL-1, qui conduit à l'activation du système immunitaire. Les lymphocytes B et T migrent activement au foyer de l'inflammation où les lymphocytes T subissent à une différenciation en T auxiliaire de type Th1, Th2 ou Th17 en fonction des cytokines sécrétées. L'incapacité d'éliminer rapidement et efficacement un antigène

étranger conduit à la formation de granulome (Moler *et al.*, 2017 ; Loke *et al.*, 2013) qui est composé de plusieurs types de cellules arrangées de façon très compacte.

La formation de granulomes est en premier lieu un processus visant à protéger l'organisme, contre des antigènes spécifiques qui sont internalisés aux sites des lésions par des monocytes/macrophages et présentés aux lymphocytes T CD4+. Les interactions entre les deux types cellulaires entraînent la libération de très nombreux médiateurs qui contribuent au développement et au maintien des granulomes et qui déterminent l'évolution des lésions. En effet, la fonction du granulome lors d'une infection est de contenir le pathogène (inconnu pour la sarcoïdose) afin de prévenir sa dissémination et de restreindre la réponse inflammatoire (Hogan *et al.*, 2004). Quatre modèles de granulome ont été décrites :

a- Les cellules dendritiques captent l'antigène probablement un antigène en suspension dans l'air ou un microbe et migrent vers les ganglions lymphatiques, où elles interagissent avec des cellules T appropriées, favorisant la différenciation et l'expansion clonale ; T auxiliaire de type Th1 et Th17. Celles-ci, une fois activées, elles favorisent une réponse inflammatoire via la libération de cytokines telles que l'interféron γ (INF- γ), l'interleukine 2 (IL-2) et l'IL-17 contribuant à la formation de granulomes (fig.8).

b- Les microbes, tels que les mycobactéries peuvent infecter directement les monocytes ou les macrophages, qui ne parviennent pas à éliminer correctement l'infection. En effet, elles se différencient en cellules géantes ou cellules épithélioïdes. Simultanément, ces cellules géantes produisent le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), qui favorise la formation et le maintien de granulomes sarcoïdes. De plus, la sécrétion des chimiokines MCP-1 et CXCL10 par les macrophages, attirent les cellules Th17, les monocytes et les cellules T régulatrices qui ne parviennent pas à contrôler la réponse inflammatoire et sécrètent le facteur de croissance transformant β (TGF- β) qui peut contribuer à la fibrose et organisation du granulome (fig.8).

c- Une composition altérée du microbiote (dysbiose) de l'intestin ou des poumons peut agir comme une source de microbes qui sécrètent les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), qui peuvent activer les cellules immunitaires du système inné, telles que les monocytes ou les éosinophiles, en interagissant avec les récepteurs de reconnaissance des agents pathogènes (PRR) en présence d'une activation soutenue, il peut en outre favoriser la génération

de cellules géantes à partir des macrophages et ainsi contribuer à la formation de granulomes via la sécrétion de cytokines telles que IL-6, IL-12, IL-18 et TNF- α (fig.8).

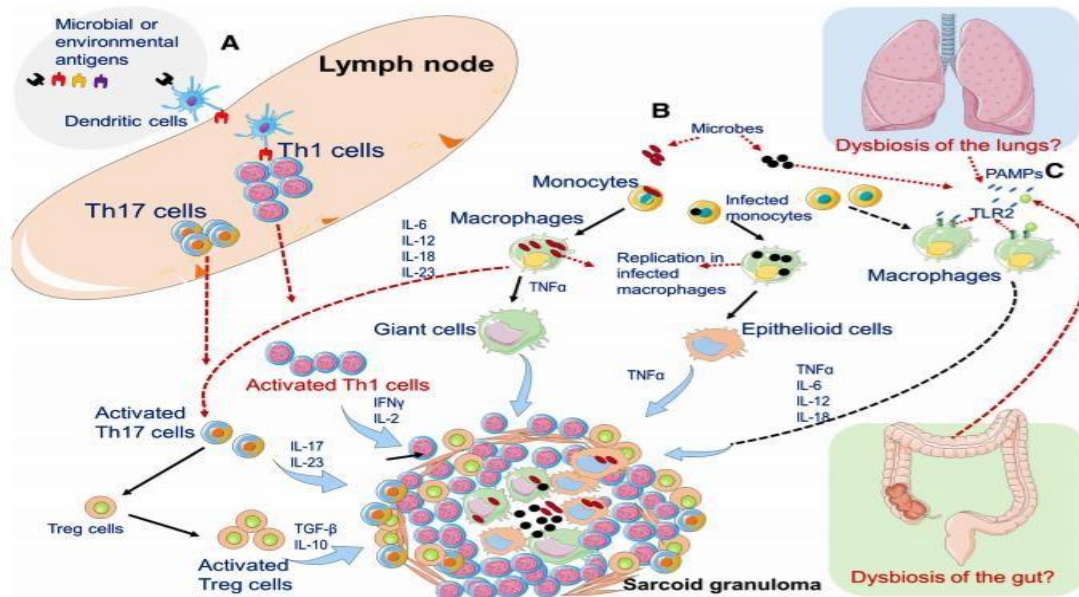


Figure 8 : Modèles de formation d'un granulome (Pleïades *et al.*, 2019).



Chapitre 2 :
Étude épidémiologique



I. MATERIEL ET METHODES

1. Matériel

1.1. Collection des données

Cette étude a été effectuée dans la wilaya de Guelma au niveau du service de pneumophthysiologie de l'hôpital « Iben zohar ». Notre travail est effectué au mois d'avril 2021, par ailleurs, des investigations traitant des dossiers des malades atteints de sarcoïdose ont été menées par une étude rétrospective s'étendant sur une période de 10 ans, de janvier 2009 à décembre 2019.

1.2. Dossiers et registres médicaux

Le nombre de fiches consultés était de 11 où les patients ont été répartis entre 33 et 60 ans en appartenant aux deux sexes, des fiches techniques ont été établies en relevant les éléments suivants : nom et prénom du patient, âge, sexe, facteur de risque, évolution de la maladie, bilan et traitement.

2. Méthodes

Le temps choisi pour rencontrer les patients était la matinée durant toute la semaine, mais l'après-midi est réservée aux dossiers archivés.

Le temps de l'interrogatoire variait de 10 à 20 minutes, voire plus en fonction de la facilité de compréhension des questions par les sujets.

L'analyse statistique et le traitement des résultats ont été effectués en utilisant le simple Microsoft Office Excel 2007.

II. RESULTATS ET DISCUSSION

1. Répartition des malades en fonction du sexe

Dans la wilaya de Guelma le taux d'atteinte par la sarcoïdose est très élevé chez le sexe féminin (90.90%). Cependant le sexe masculin a enregistré un très faible taux qui est estimé à 9.09% (fig. 10).

Nos résultats concordants avec ceux de Pierre-alexander *et al.*, (2005) où ils montrent que la femme a une susceptibilité plus grande que l'homme à faire une maladie de sarcoïdose.

Les estrogènes sont les principaux hormones féminines dont la diminution de leurs sécrétions pourraient entrainer une diminution de la tolérance immunitaire, en effet le risque de développer une maladie auto-immune est augmenté, telle que la sarcoïdose qui correspond aux épisodes de la vie des femmes où les hormones sont bousculées notamment pendant la ménopause.

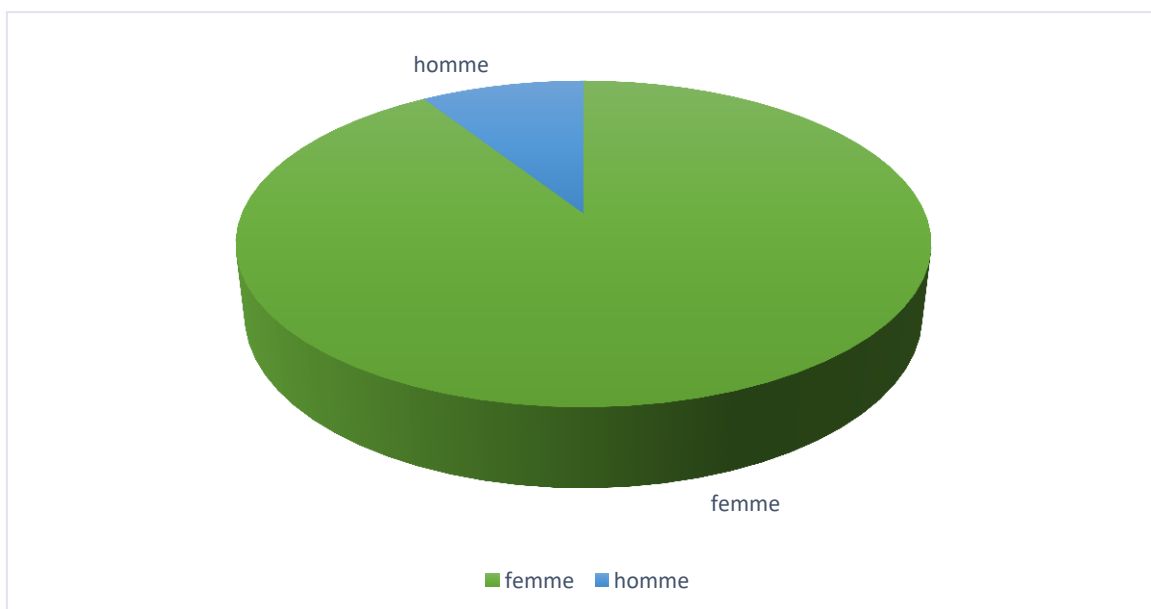


Figure 10 : Répartition des malades sarcoïdiens en fonction du sexe dans la wilaya de Guelma.

2. Répartition des malades en fonction de l'âge

1er cas : Tous sexes confondus

La répartition des patients selon la tranche d'âge (tous sexe confondus) montre que, la classe la plus touchée est celle situ e entre [50-60], mais les autres tranches d'âge ne représentent qu'un faible taux (fig. 11).

L'âge le plus avanc e est toujours consid er e comme le le plus vulnérable aux maladies, en particulier les maladies auto-immune (Legris *et al.*, 2013), y compris celles d'étiologie inconnue comme la sarcoïdose (Muller,1998).

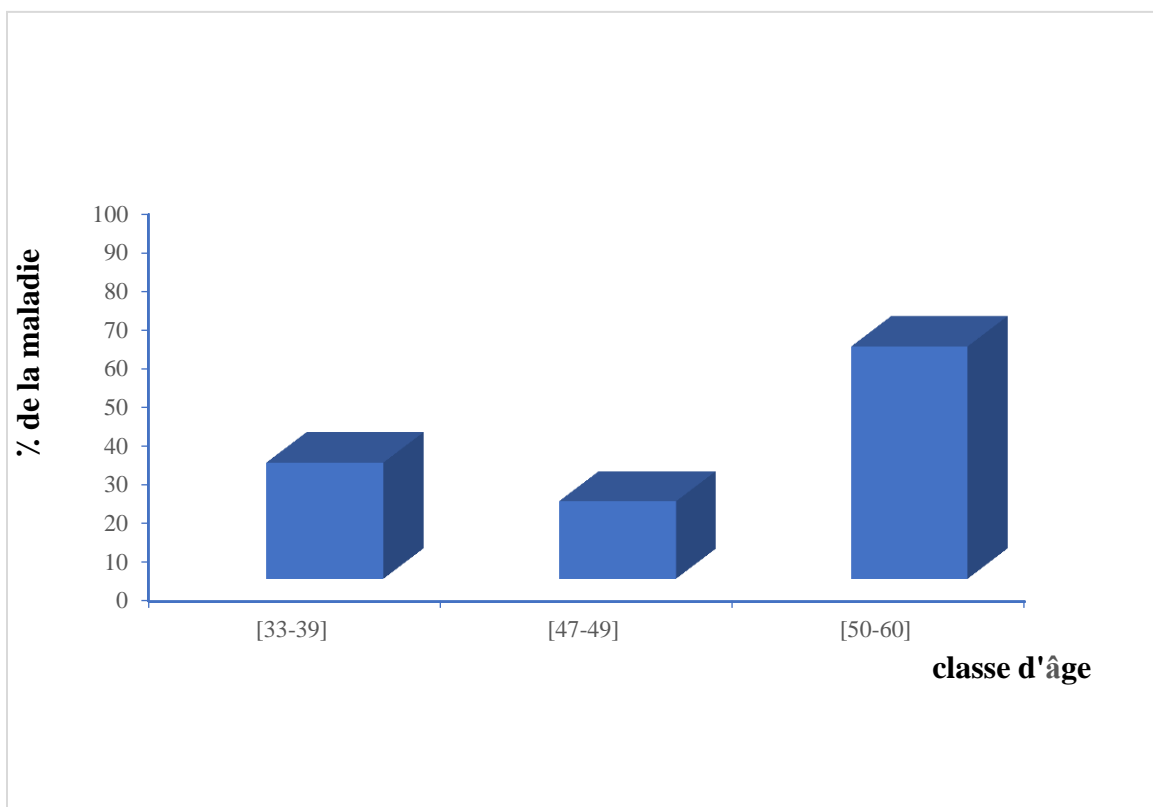


Figure 11 : Répartition des malades sarcoïdiens en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma (tous sexe confondus).

2eme cas : Chez les femmes

Chez les femmes de la wilaya de Guelma, toutes les classes d'âge sont touchées par la maladie de sarcoïdose, notamment la classe des personnes plus âgées [50-60] où la fréquence de la maladie est de 60 % (fig. 12).

L'étude de Jeny et Valeyre, (2019) a montré que, l'âge de déclaration de la maladie chez les femmes est plus souvent après 45 ans, notamment après la ménopausique.

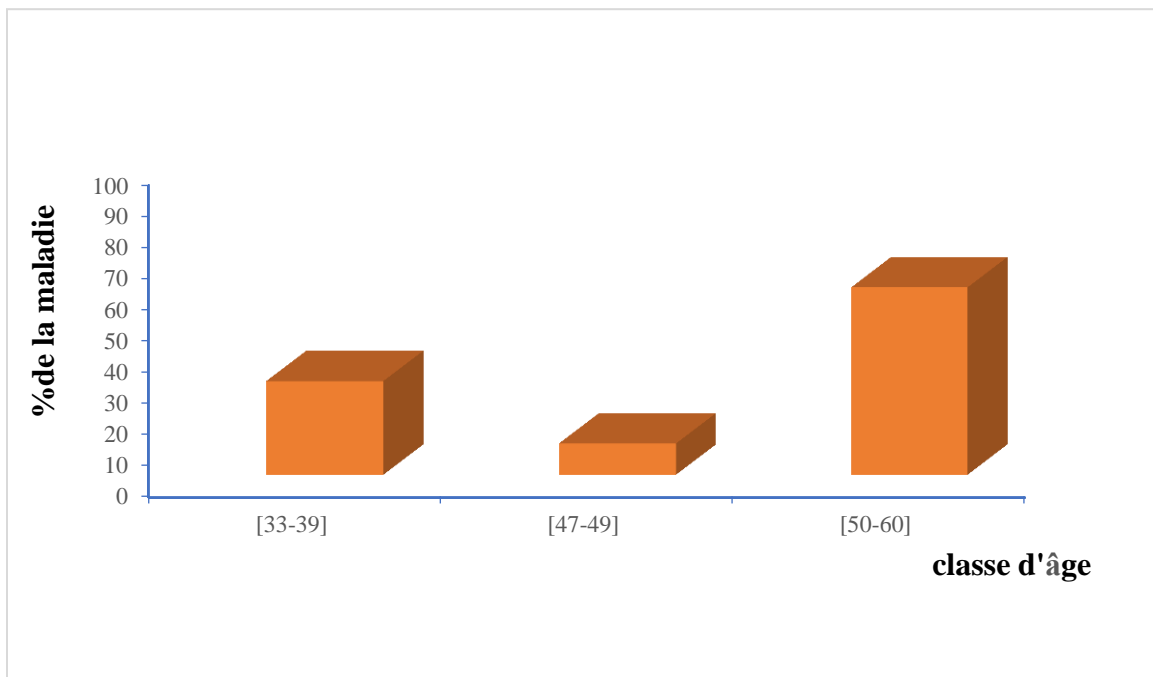


Figure 12 : Répartition des malades femmes sarcoïdiennes en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma.

3eme cas : Chez les hommes

Chez les hommes de la wilaya de Guelma, la maladie est fréquente à 1% dans la classe d'âge 47-49 ans. Cependant les deux autres classes d'âge (moyenne et plus âgé) ne présentent

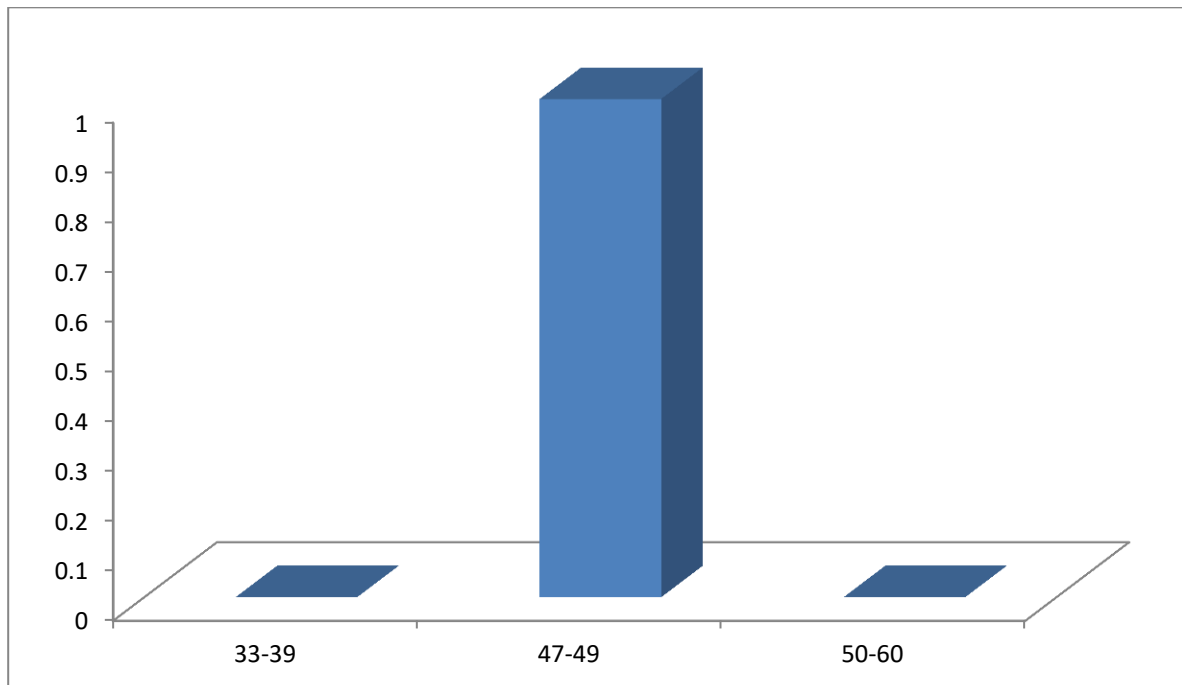


Figure 13 : Répartition des malades hommes sarcoïdiens en fonction de l'âge dans la wilaya de Guelma.

3. Répartition des malades en fonction de type de la sarcoïdose

1er cas : Tous sexes confondus

Dans la wilaya de Guelma les atteintes médiastino-pulmonaire représentent une fréquence de 81,81% suivi par les atteintes médiastino-pulmonaire associé à une forme cutanée qui représente une fréquence de 18.18 % (fig. 14).

Nos résultats concordants avec ceux de Finger *et al* (2013) où ils montrent que 90% des patients ont une atteinte pulmonaire suivi par une manifestation cutanée (25%).

La théorie actuelle suggère que la sarcoïdose se développe chez des individus génétiquement prédisposés exposés à un ou plusieurs antigènes non identifiés qui vont promouvoir une réponse inflammatoire et immunitaire cellulaire exagérée aboutissant à la formation de granulomes notamment de type pulmonaire (pierre et al,2005).

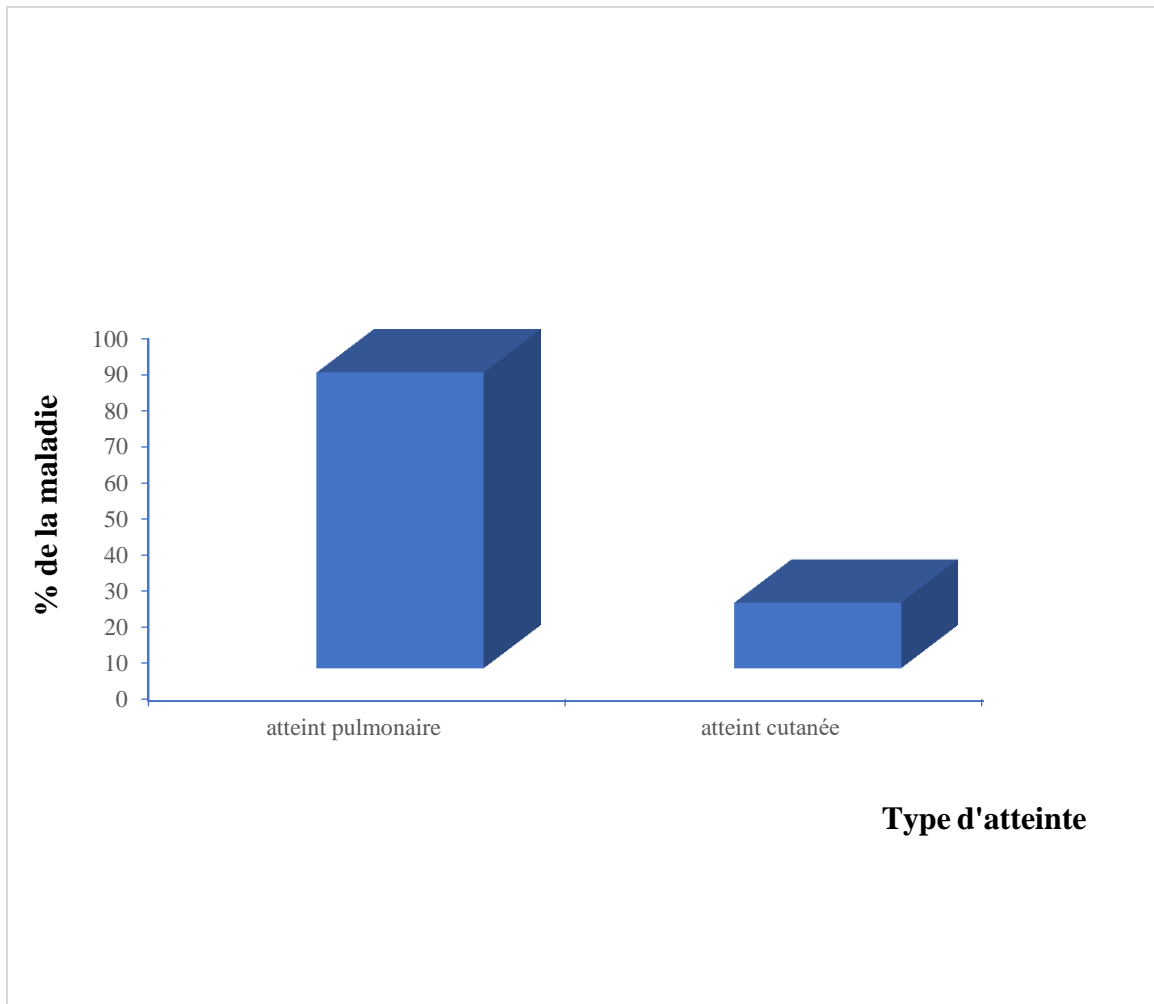


Figure 14 : Répartition des malades en fonction de type d'atteinte de sarcoïdose dans la wilaya de Guelma (tous sexe confondus).

2eme cas : Chez les femmes

La figure 15 montre que les femmes sont atteintes par deux types de sarcoïdose (pulmonaire et cutané). Cependant la fréquence d'atteinte médiastino pulmonaire est la plus élevée (80%) et l'atteinte cutané (20%).

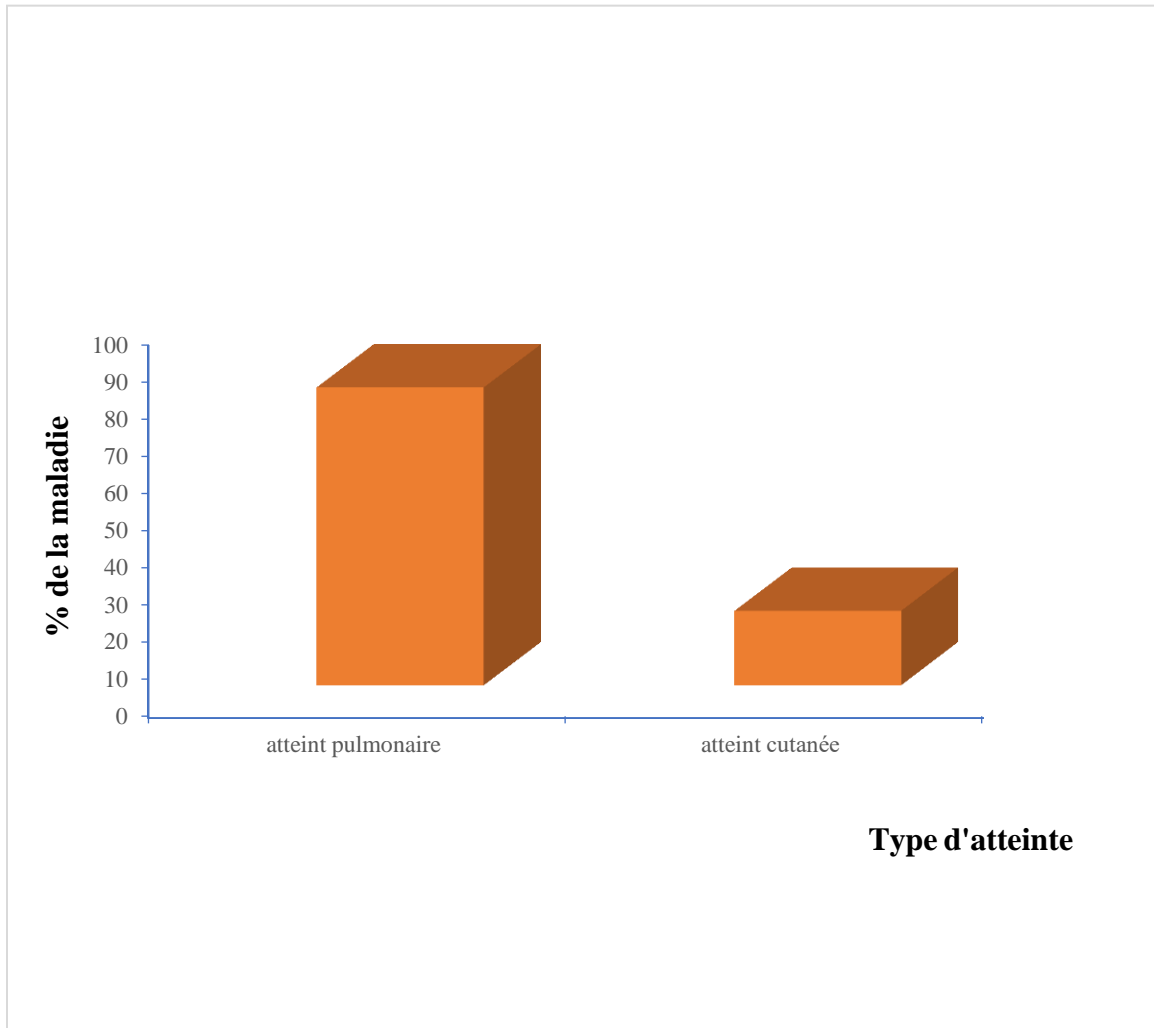


Figure 15 : Répartition des malades femmes en fonction de type d'atteinte de sarcoïdose dans la wilaya de Guelma.

3eme cas : Chez les hommes

Dans la wilaya de Guelma il semble que les hommes présentent un taux élevé de Sarcoïdose d'atteinte pulmonaire qui est estimé à 100 %, avec une absence d'autres types de la maladie (fig. 16).

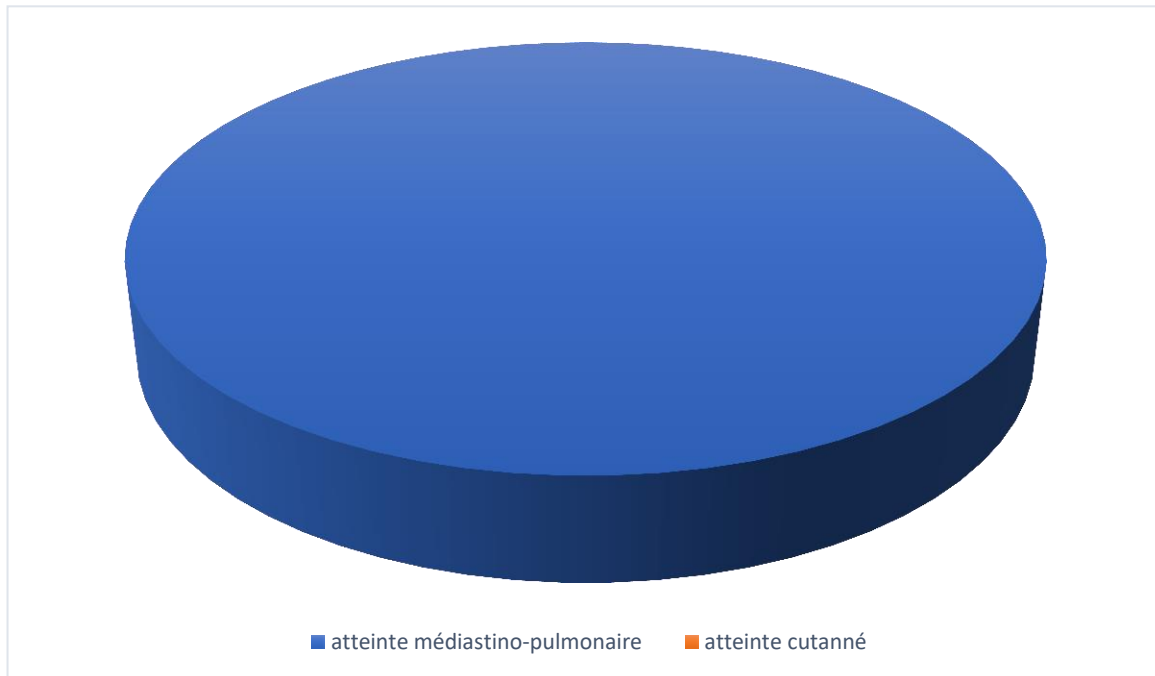


Figure 16 : Répartition des malades hommes en fonction de type d'atteinte de sarcoïdose dans la wilaya de Guelma.

3. Répartition des malades en fonction de l'année

1er cas : Tous sexes confondus

Les résultats obtenus en étudiant les dossiers des patients sur une période de dix ans indique que, l'incidence de la sarcoïdose démunie progressivement depuis 2012 (45,45 %) jusqu'au 2019 (9.09 %) (fig.17)

La régression de la maladie est expliquée par la sensibilisation de la population notamment, une alimentation diversifiée équilibrée afin de renforcer le système immunitaire.

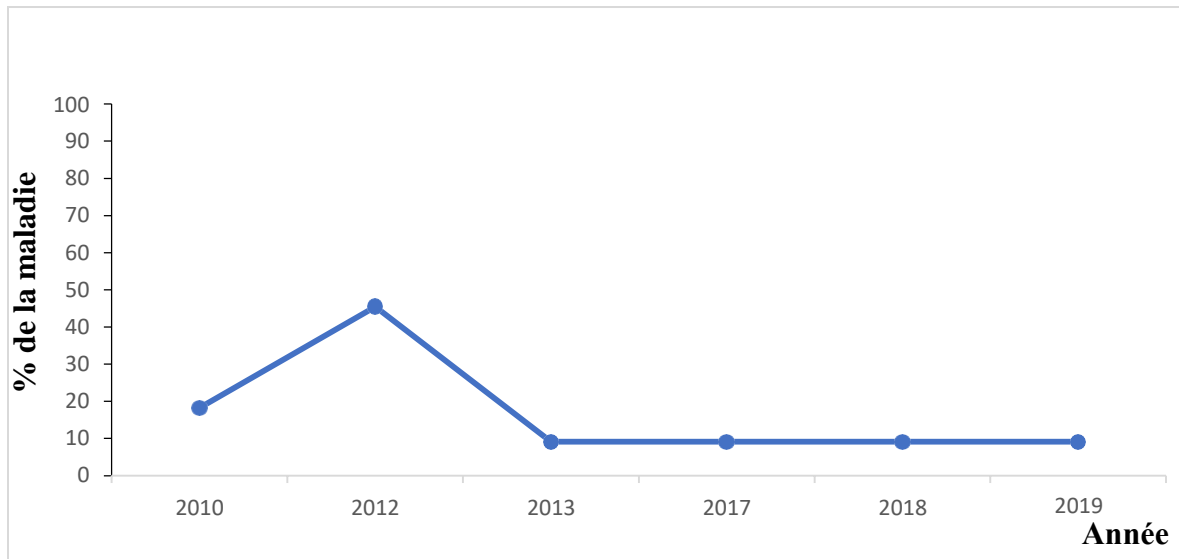


Figure 17 : Répartition des patients de sarcoïdose en fonction de l’année dans la wilaya de Guelma.

2eme cas : Chez les femmes

Les résultats obtenus chez les patients femme au cours de dix années indiquent que le taux de la sarcoïdose est en régression permanente de 2012 (50%) jusqu’au 2019 (0%) (fig.18).

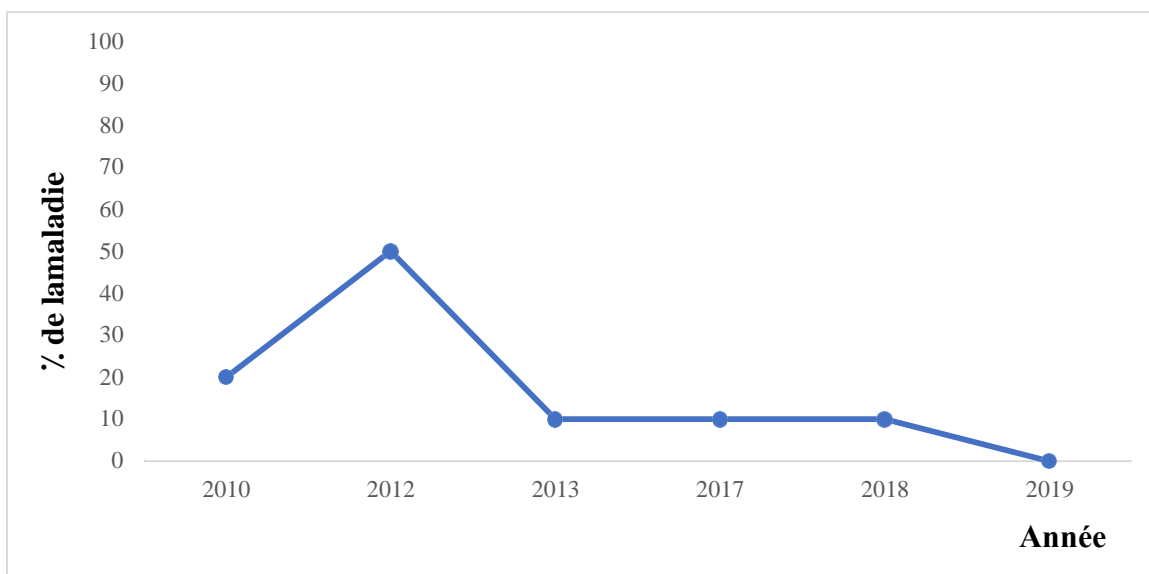


Figure 18 : Répartition des patients femme sarcoïdiennes en fonction de l’année dans la wilaya de Guelma.

3eme cas : Chez les hommes

Les résultats obtenus chez les patients homme au cours des dix années indiquent que le taux de sarcoïdose était nul (0%) durant toute la période d'étude sauf en 2019 où un seul cas a été trouvé (fig. 19).

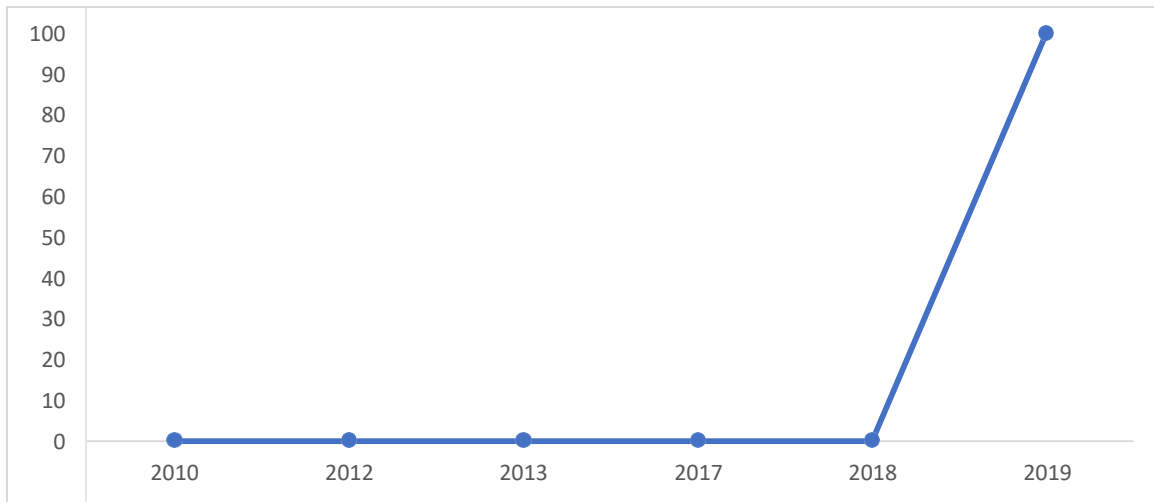


Figure 19: Répartition des patients homme sarcoïdiens en fonction de l'année dans la wilaya de Guelma.



Conclusion



Conclusion et perspectives

Ce travail nous a permis de montrer certaines caractéristiques de la maladie sarcoïdose dans notre région et plus précisément dans la wilaya de Guelma. La sarcoïdose est une maladie granulomateuse de cause inconnue, touchant notamment l'appareil respiratoire et les voies lymphatiques. Cette pathologie fait partie des désordres immunologiques dont on connaît de mieux en mieux la cascade et la séquence évolutive, mais pas les facteurs déclenchants. Il semblerait y avoir un trouble de coopération entre les macrophages qui phagocytent incomplètement l'antigène inconnu et les lymphocytes T.

Le diagnostic de cette affection repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques, immunologiques et histologiques, permettant de mettre en évidence un granulome épithélio géant cellulaire sans nécrose caséuse. Ainsi la TDM semble l'examen le plus sensible et le plus spécifique que la radiographie thoracique notamment en cas de sarcoïdose médiastino pulmonaire dont les corticoïdes sont la base de son traitement.

Comme la plupart des gens ignorent les conséquences de cette maladie, il paraît qu'une sensibilisation des individus à cette pathologie est nécessaire. En outre la meilleure prévention est assurée par une consultation médicale dès l'apparition des premiers symptômes, notamment chez la femme ménopausée où les symptômes de cette pathologie sont souvent confondus avec les effets de la ménopause.

Pour qu'on puisse estimer le taux de cette maladie en Algérie, il nous paraît nécessaire de compléter cette étude par une étude sur toute la population algérienne et de prolonger la période d'étude à fin de déterminer les causes réelles de cette maladie.



**Références
bibliographiques**



- **Adila, F., Brahimi, T., Chiba, F., Ziane, F., Ararem, I., Aouni, M. A., Zitouni, A.** (2019). Aspects épidémiologiques de la sarcoïdose médiastinopulmonaire dans le service de pneumologie de l'hôpital central de l'armée : à propos de 80 cas. *Revue Des Maladies Respiratoires* ; 36 :128–129.
- **Alaoui, F.-Z., Talaoui, M., Benamour, S.** (2005). Manifestations ostéo-articulaires de la sarcoïdose. *La Presse Médicale* ; 34(1) : 19–24.
- **American Thoracic Society (ATS).** (1999). *Am J Respir Crit Care Med.*; 160(2) :736-755.
- **Aptel, S., Lecocq-Teixeira, S., Olivier, P., Regent, D., Gondim Teixeira, P., Blum, A.** (2017). Mieux connaître les manifestations radiologiques des atteintes ostéoarticulaires et musculaires de la sarcoïdose. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* ; 98(3) : 131–145.
- **Aron, C., Brunin, G.** (2001). Sarcoïdose pleurale. *Le Revue de Maladie Respiratoire* ; 18 : 327-2.
- **Barone-Rochette, G., Jankowski, A., Rodiere, M.** (2014). Apport de l'IRM et du scanner cardiaque en pratique clinique courante. *La Revue de Médecine Interne* ; 35(11) : 742–751.
- **Baarsma, G. S., La Hey, E., Glasius, E., de Vries, J., Kijlstra, A.** (1987). The Predictive Value of Serum Angiotensin Converting Enzyme and Lysozyme Levels in the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis. *American Journal of Ophthalmology* ;104(3) : 211–217.
- **Baudin, B.** (2005). L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. *Pathologie Biologie* ; 53(3) : 183–188.
- **Baughman, R. P., Lower, E. E., du Bois, R. M.** (2003). Sarcoidosis. *The Lancet* ; 361(9363) :1111–1118.
- **Baughman, R. P., Teirstein, A. S., Judson, M. A., Rossman, M. D., Yeager, H., Bresitz, E. A.** (2001). Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* ; 164(10) :1885–1889.

- **Benothman, N. (2018).** Prise en charge de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire : Expérience du service de pneumologie de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, Thèse de doctorat.
- **Bonnaud, G. (2007).** - Polyclinique de Courlancy - Reims - © mise à jour 01/2012.
- **Bresnitz, E. A., Strom, B. L. (1983).** Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiologic Reviews*; 5(1): 124–156.
- **Bergoin, c., Lamblin, c., Wallaert, B. (2001).** Manifestations biologiques de la sarcoïdose. *Med. Interne* ; 2(1) : 34-38.
- **Boeck, C. (1982).** Multiple Benning Sarcoid of the skin. *Archives of Dermatology*; 118(10): 710.
- **Brewerton, DA., Cockburn, C., James, D.C., James, DG., Neville, E. (1977).** HLA antigens in sarcoidosis. *Clinical Experimental Immunology*; 27: 227-229.
- **Broos, C. E., Van-Nimwegen, M., Hoogsteden, H. C., Hendriks, R. W., Kool, M., van den Blink, B. (2013).** Granuloma Formation in Pulmonary Sarcoidosis. *Frontiers in Immunology* ;4 :437.
- **Casella, F.J., Allon, M. (1993).** The kidney in sarcoidosis. *Journal of the American Society*; 3: 1555-1562.
- **Celik, G., Sen, E., Ulger, A. F., Kumbasar, O. O., Bozkaya, H., Alper, D., Karayalcin, S. (2005).** Sarcoidosis caused by interferon therapy. *Respirology*; 10(4): 535–540.
- **Chapelon, A.C. (2007).** Sarcoïdose cardiaque. *La revue de médecine interne* ; 28 : 33-35.
- **Chapelon, A.C., Gideon, N.M., Manino, D.M. (2004).** Épidémiologie de la sarcoïdose et ses facteurs de risqué génétiques et Environnementaux. *Sarcoidosis mortality in the United States :1979-1991.*
- **Chapleone, A.C. (2004).** Epidémiologie de la sarcoïdose et ses facteurs de risque génétique et environnementaux. *La revue de médecine internet* ;25(7) :494-500.

- **Chaplon, C.A., Ziza, J.M., Piette, J.C., Levy, Y., Raguin, G., Wechsler, B., Godeau, P.** (1990). Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* ;69(5) :261-276.
- **Chawad, W.** (2018). La sarcoïdose-extra-mediastino-pulmonaire Université Mohamed v -Rabat faculté de médecine et de pharmacie-Rabat. Thèse de doctorat ;62 :207.
- **Cohen Aubart, F., Nunes, H., Mathian, A., Haroche, J., Hié, M., Le-Thi Huong Boutin, D., Amoura, Z.** (2017). Sarcoïdose cardiaque : avancées diagnostiques et thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne* ; 38(1) : 28–35.
- **Cohen Aubart, F., Galanaud, D., Haroche, J., Psimaras, D., Mathian, A., Hié, M., Amoura, Z.** (2017). Les atteintes neurologiques au cours de la sarcoïdose : diagnostic et traitement. *La Revue de Médecine Interne*, 38(6), 393–401.
- **Comhaire, P.** (2000). L'uvéïte sarcoidosique. *The Bulletin of the Belgian Society of Ophthalmology*; 277 :57-63
- **Crystal, R.G.** (1995). Sarcoidosis. *medicine internet*.
- **Daniele, R.P., Dauber, J.H., Rossman, M.D.** (1980). Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med*; 92(3):406.
- **De Remeé, R. A.** (1983). The Roentgenographic Staging of Sarcoidosis. *Chest*, 83(1), 128–133.
- **Descamps, V., Bouscarat, F., Marinho, E.** (2005). Manifestations cutanées de la sarcoïdose. *Dermatologie Cosmétologie* ; 2 : 177–188.
- **Douvery, B.** (2010). La transplantation pulmonaire pour Sarcoïdose : l'expérience française. Thèse de médecine ;11 : 52
- **Elloumi ,H., Marzouk, S., Tahri ,N., Bahloul, Z., Azouz, M.M.**(2012). Sarcoïdose et atteinte hépatique : étude de 25 cas. *La Revue de Médecine Interne* ;33(11) :607-614.
- **Farah, R., Makhoul, N.** (2005). Interferon-induced pulmonary sarcoidosis. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 43(9): 44 -443.
- **Ferriby, D., de Seze, J., Stojkovic, T., Hachulla, E., Wallaert, B., Destee, A., Vermersch, P.** (2001). Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology*; 57(5):927–929.

- **Frédéric, B., Bernard, W.** (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. Edition de Boeck université rue des Minimes ; 39 : 5-10.
- **Georas, SN., Chapman,T.J., Crouser, E.D.** (2015). Sarcoidosis and T - helper cells. Thi, Th17, or Th17.1? Am J Respir Crit Care Medicine; 193(11): 1198 200.
- **Gideon, N.M., and Mannino, D.M.** (1996). Sarcoidosis Mortality in the United States 1979–1991: An analysis of multiple cause mortality data. The American Journal of Medicine ;100(4): 423-427.
- **Girmence, J.F., Fajncuchen, F., Badelon, I., Chaine, G.** (2002). Néovascularisation périphérique et sarcoïdose, à propos de deux cas journal finder. ophtalmol ; 25 :303-307.
- **Gluskowski, J., Hawrylkiewicz, I., Zych, D., Wojtczak, A., Zielinski, J.** (1984). Pulmonary haemodynamics at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. Respiration; 46(1): 26-32.
- **Cohen Aubart, F., Nunes, H., Mathian, A., Haroche, J., Hié, M., Thi Huong, B, D Boutinab, P., Cluzelbd, M., Soussane, X., Waintraub, f.P., Fouretbg, D., Valeyrec, Z., Amouraab.** (2017). Sarcoïdose cardiaque : avancées diagnostiques et thérapeutiques. La revue de médecine interne ; 38(1) : 28-35.
- **Gobel, U., Kettritz, R., Schneider, W., Luft, F.C.** (2001). The protean face of renal sarcoidosis. J Am Soc Nephrol; 12: 616-623.
- **Goyard, C.** (2015). D'après la communication de Benattia A. Caractéristiques cliniques, cardiologiques et pronostiques des patients atteints de sarcoïdose cardiaque. Etude de cas témoins. Revue des maladies respiratoires Actualités ;7,158-160.
- **Hance, A.J.** (1998). The role of mycobacterial in the pathogenesis of sarcoidosis. Semin Respir Infect ;13(3) :197-205.
- **Haxaire, J.** (2006). Une pathologie inflammatoire granulomateuse avancées thérapeutique et place de l'immunothérapie. Thèse de doctorat. Université henri poincare hancy :155.
- **Heerfordt, C.F.** (1909). Uber eine Febris uveo - Parotideae subchronica. Von Graefe's Archive. Ophthalmol ; 70 : 254.
- **Henke, C.E., Henke, G., Elveback, L.R., Beard, C.M., Ballard, D.J., Kurland, L.T.** (1986). The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-

based study of incidence and survival. The American Journal Epidemiol;123(5):840-5.

- **Hillerdai, L.G., Osterman, E. nou and Schmekel, B.** (1984). Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15-year european study. Am Rev Respir Dis ; 130 : 29-32.
- **Hills, SE., Parkes, S.E., Baker, S.B.** (1987). Epidem iology of sarcoidosis in the Isle of Man. Evid for space-time clustering. Thorax ; 42(6):427-430.
- **Hogan, D.O. Co., L.H., S. Il – Kim., Sandor, M.** (2004). T cell contributions to the different phases of granuloma formation. Immunology Letters; 92(1-2):135-142
- **Hosenpud, J.D., Bennett, L.E., Keck, B.M., Edwards, E.B., Novick, R.J.** (1998). Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. The Lancet; 351(9095): 24-27.
- **Hübsch, G., Barre, P., Solans, T., Merol, J.C.L., Jaussaud, R., Labrousse, M., Chays, A.** (2005). Les localisations naso-sinusiennes de la sarcoïdose. Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale ; 122(6) : 281 -286.
- **Hunninghake, G.W., Crystal, R.G.** (1981). Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T lymphocyte activity at sites of disease activity. New England Journal of Medicine; 305(8): 429-34.
- **Hunninghake, G.W., Costabel, U., Ando, M., Baughman, R., Cordier, J.F., du Bois, R., Eklund, A., Kitaichi, M., Lynch, J., Rizzato, G., Rose, C., Selroos, O., Semenzato, G., Sharma, O.P.** (1999). ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis ; 16(2) : 149-73.
- **Hunter, DG., Foster, C.S., Jakobiec, F., Albert, D.M.** (1994). Systemic manifestations of sarcoidosis. In: « Principles and Practice of Ophthalmology », Saunders, Philadelphia; 31 :32-42.
- **Ishige, I., Usui Y., Takemura, T., Eishi, Y.** (1999). Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. The Lancet; 354(9173): 120-123.
- **Iwai, K., Sekiguti, M., Hosoda, Y., DeRemee R.A., Tazelaar, H.D., Sharma, O.P., Maheshwari, A., Noguchi, T.I.** (1994). Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. Sarcoidosis; 11(1): 26-31.

- **James, D.G.** (1992). Epidemiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis*; 9(2) :79-87.
- **James, D.G.** (1969). Centenary commemoration of sarcoidosis and of Jonathan Hutchinson. *Br Med J*; 2(5649):109-110.
- **James, D.G., Neville, E., Siltzbach, L., Turiaf, J., Battesti, J. P., Sharma, O. P., Press, P.** (1976). A worldwide review of sarcoidosis. *Annals of the New York Academy of science*; 278(1Seventhe inter):321-334.
- **James DG.** (1997). Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* ;18(4):663-679.
- **Joseph, F.G., Scolding, N.J.** (2009). Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *Jorn Neurolal of Neurology, Neurosugery, Psychiatry*; 80(3):297–304.
- **Kataria, Y.P., Shaw, R.A.,Campbell, P.B.** (1982). Sarcoidosis: an overview II. *Clin Notes Respir Dis* ;20(4): 1-16.
- **Kreibich, K.** (1904). Ueber lupus pernio. *Archive Dermatol. Syph. (Wien)*; 71:13–16.
- **Kuznitsky, E., Bittorf, A.** (1915). Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. *Munch. Med. Wochenschr*: 1349-1353.
- **Kveim, A.** (1941). En ny og spesifikk kutan - reaksjon ved Boecks sarcoid. *Nord. Med.* 9: 169-172.
- **Nicolas, D.** (2018). Thématiques autour de la Sarcoïdose. Participant au projet sur la fatigue et la sarcoïdose doctorat en master de médecine ; 8 :4.
- **Legris N., Fromont A., Soichot P., Moreau T.** (2013). Un syndrome de Lambert-Eaton associé à une sarcoïdose. *Cas clinique* : 175-176.
- **Lieberman, J.** (1975). Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *American Journal Medicine*; 59(3):365-72.
- **Loke, W.S.J., Herbert, C., Thomas, P.S.** (2013). Sarcoidosis: immunopathogenesis and immunological markers. *International Journal of Chronic Diseases*; 1-13.
- **Lynch, J.P., 3rd, Kazerooni, E.A., Gay, S. E.** (1997). Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*; 18(4):755-785.

- **Michel-Letontutier, M., Aumaître, O., Kemeny, J.L., Clavelou, P., Soubrier, M., Dubost, J.J., Michel, J.L.** (2007). Imagerie des localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose. *Feuillets de Radiologie* ;47(3) :147-158.
- **Miller, A., Thornton, E.J., Teirstein AS, et al.** (1978). Physiologic classification and staging of intrathoracic sarcoidosis. In: Williams, W.J., Davis, B.H (eds): Eighth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases. Cardiff, Wales; Alpha Omega: 331-336.
- **Milman, N., Selroos, O.** (1990). Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis*, 7(1): 50-7.
- **Moller, D.R., Rybicki, B.A., Hamzeh, N.Y., Montgomery, C.G., Chen, E.S., Drake, W., Fontenot, A.P.** (2017). Genetic, immunologic, and environmental basis of sarcoidosis. *Annals of the American Thoracic Society*; 14(6): 429-436.
- **Müller-Quernheim, J.** (1998). Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *European Respiratory Journal*;12(3): 716-738.
- **Mzabi, A., Ismail, F.B.F, Mrad, B., Rezgui, A., Karmani, M., Laouani, K.C.** (2011). Syndrome de Mikulicz : à propos de trois cas. *La Revue de Médecine Interne* ; 32 : 112.
- **Newman, L.S., Bresnitz, E., Milton, D., Barnard R.G., Margaret, F., Michael, L., Terrin, S.E., Weinberger, D.R. Moller, G.M., Gary, H., Barnard, J., Frederick, M., Cherniack, R.** (2004). A cas control étiologique study of sarcoidosis. *American journal of Respiratory and Critical care Medicine*; 170(12): 1324-1330.
- **Nunes, H., Pigne, E., Soler, P., Valeyre.** (2003). Traitement de la sarcoïdose. *Pneumo* ; 9(28) :107.
- **Nunes, H.** (2005). Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la sarcoïdose *Rev Mal Respir* ; 22 : 106-5.
- **Perez, L.R., Rivera – Marrero, C.A., Roman J.** (2003). Pulmonary granulomatous inflammation: from sarcoidosis to tuberculosis. *Seminars in Respiratory Infection*; 18(1): 23-32.
- **Bart, J.P., Zuber, J.P., Leimgruber, A., spertini, F.** (2005). Nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une « vieille » maladie. Article Thématique : Allegro – Immunologie.

- **Inaoka, P. T., Shono, M., Kamada, M., & Espinoza, J. L.** (2019). Host-microbe interaction in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. *Journal of biomedical science*; 26(1).
- **Poole, G.W.** (1982). The diagnosis of sarcoidosis. *Br Med J* ;285(6338): 321-322.
- **Prieur, AM., Menkes, C.L., Bessis, J.L., Haquet, D., Griscelli, C.** (1982). Sarcoïdose articulaire familiale. *Arch. Fr. Ped* ; 39(5) : 311-313.
- **Rabin, D.L., Ricardson, M.S.A., Stein, S.R., Yeager, J.r.H.** (2001). Sarcoidosis severity and socioeconomic status. *European Respiratory Journal*; 18(3): 499-506.
- **Razavi, S., Meunier I., Sterkers M., Coscas, G., Soubrane G.** (1999). Les atteintes du segment postérieur au cours de la sarcoïdose J. fr. ophtalmologie ; 122 : 107-110.
- **Reinert, H.L., Honkanen, J., Salo, H.M., Nieminen, J.K., Luopajarvi, K., Härkönen, T.,** (2015). Th1/Th17 plasticity is a marker of advanced B cell autoimmunity and impaired glucose tolerance in humans. *The Journal of Immunology*. 194(1): 68-75.
- **Ritcher, E., Greinert, U., Kirsten, D., Rusch-Gerdes, S., Schluter, C., Duchrow, M., Gerdes, J.** (1996). Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* ;153(1): 375-380.
- **Rokhssi, S.** (2012). Problématique de la sarcoïdose nososinusienne. Université Mohammed.V. faculté de médecine et de pharmacie. RABAT. Doctorat en médecine :126
- **Rothova, A.** (2000). Ocular involvement in sarcoidosis *British Journal of Ophthalmology*; 84(1) :110-116
- **Roux, K., Streichenberger, N., Vial, C., Petiot, P., Feasson, L., Bouhour, F., Sève, P.** (2007). Granulomatous myositis: a clinical study of thirteen cases. *Muscle Nerve*; 35(2):171–177.
- **Rybicki, B.A., Iannuzzi, M.C., Frederick, M.M., Thompson, B.W., Rossman, M.D., Bresnitz, EA., Terrin, M.L., Moller, D.R., Barnard, J., Baughman, R.P., DePalo ,L., Hunninghake ,G., Johns, C., Judson ,M.A., Knatterud ,G.L., McLennan, G., Newman ,L.S., Rabin ,D.L., Rose ,C., Teirstein, A.S., Weinberger ,S.E., Yeager, H., Cherniack ,R.** (2001).Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(11): 2085-2091.

- **Rybicki, B.A., Walewski, J.L., Maliarik, M. J., Kian, H., Iannuzzi, M.C.** (2005). The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and Whites. *The American Journal of Human Genetics*; 77(3): 491-499.
- **Sakthivel, P., Brudera, D.** (2017). Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Current Opinion in Hematology* ; 24(1) : 59–65.
- **Semenzato, C., Gurrieri, F., Adami, C.** (2002). Agostini. Sarcoidosis. *Textbook of respiratory cell and molecular biology*; Lender, Reaume - Unis: 133- 146.
- **Scadding, J.G.** (1961). Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J*; 2(5261): 1165-1172.
- **Schaumann, J.** (1916-1917). Etude sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose. *Ann. Dermatol. Syphiligr* ; 3 : 357-363
- **Scott, M., Whitcup, M.D.** (2004). *Sarcoidosis Uveitis fundamentals and clinical practice*, 3rd edition; 301-310.
- **Sève, P., Kodjikian, L., Jamilloux, Y.** (2017). Manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose : que doit savoir l'interniste ? *La revue de médecine interne*.
- **Seve, P., Zénone, T., Durieu, I., Pillon, D., Durand, D.V.** (1997). La sarcoïdose musculaire : A propos d'un cas. *Revue Med Interne* ; 18(12) :984-988.
- **Siltzbach, L.E., James, D.G., Neville, E., Turiaf, J., Battesti, J.P., Sharma, O.M.P., Hodosay, Y., Mikamir, R., Odaka, M.** (1974). Course and prognosis around the world. *American Journal Medicine*; 57(6) :847-852.
- **Streho, M., Grenet, T., Abad, S.** Sarcoidosis. (2017).
- **Tazi, A.** (2005). Actualités sur la sarcoïdose. *Revue de Pneumologie Clinique*, 61(3), 203–210.
- **Thelier, N., Allanore, Y.** (2009). Localisations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. *EMC - Appareil Locomoteur*, 4(2), 1–11.

- **Thomas, P.D., Hunninghake, G.W.** (1987). Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*;135(3):747-760.
- **Touati, N., Mansour, M., Bedoui, I., Kacem, A., Derbali, H., Riahi, A., Mrissa, R.** (2015). Les manifestations neurologiques de la sarcoïdose : étude de 18 cas. *Revue Neurologique*, 171(11), 773–781.
- **UK, London.** (2005). by courtesy of the Institute of Dermatology.
- **Uzunhan, Y., Jeny, F., Crockett, F., Piver, D., Kambouchner, M., Valeyre, D., Nunes, H.** (2016). Sarcoïdose pulmonaire : aspects cliniques et modalités thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*, 37(9), 594–607.
- **Valeyre, D., Florence, J.** (2019). Affiliations et déclarations d'intérêt *La Revue du praticien* ; 69 (1) : 83-95.
- **Valeyre, D.** (2002). Sarcoïdose. *Rev. Prat* ; 52 (13) : 1465- 1471.
- **Valeyre, D., Chapelon-Abric, C., Belin, C., Dumas, J.L.** (1998). Sarcoïdose du système nerveux central. *La Revue Médecine Interne* ; 19(6) :409-414
- **Valeyre, D., Nunes, H., Duperron, F., Soler, P., Kambouchner, M., Brauner, M.** (2005) .Sarcoïdose. *EMC-Pneumologie* ; 93(2) : 147–164.
- **Valeyre, D., Aubier, M., Fournier, M., Parente, R.** (1996). *Pneumologie*, Flammarion Médecine-Sciences, Paris : 882-893.
- **Viskum, K., Vestbo, J.** (1993). Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* ;6(3) :349-53.
- **Vokurka, M., Lecossier, D., Du Bois, R.M., Wallaert, B., Kambouchner, M., Tazi, A., Hance, A.J.** (1997). Absence of DNA from mycobacteria of the M tuberculosis complex in sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* ; 156(3) : 1000-1003.
- **Whitcup, S.M., Csaky, K.G., Podgor, M. J., Chew, E. Y., Perry, C. H., Nussenblatt, R. B.** (1996). A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*; 103(7) :1054-62.

- **Williams, R.H., Nickerson, D.A.** (1935). Skin Reactions in Sarcoid. *Experimental Biology and Medicine*, 33(3), 403–405.
- [1] <http://imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item%201> 24. Le département informatique de l'Université Claude Bernard Lyon 1.
- [2] <https://l.facebook.com/l.php?u=https>, Tufan, C.O .,28 août 2013.
- [3] **Woo.hssant.fr.** (2014). Echoc-endoscopie bronchique avec ponction Trans bronchique à l'aiguille.