

# RespiFil

FILIÈRE  
MALADIES  
RESPIRATOIRES  
RARES

## **Protocole national de diagnostic et de soins**

# **Sarcoïdose pulmonaire**

**rédigé sous la coordination**  
du Pr Hilario Nunes  
et du Dr Florence Jeny

Centre de référence des maladies  
pulmonaires rares  
OrphaLung

**Mars 2026**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Introduction sur la sarcoïdose</b> .....	<b>8</b>
1.1 Épidémiologie	8
1.2 Définition de la maladie et hypothèses physiopathologiques	8
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale</b> .....	<b>10</b>
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	11
3.3.1 Délai diagnostique	11
3.3.2 Mode de révélation	11
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	12
3.4.1 Démarche diagnostique et signes cliniques respiratoires	13
3.4.2 Examens paracliniques	14
3.4.3 Démarche diagnostique	24
3.4.3.1 Critères diagnostiques	24
3.4.3.2 Confirmation histopathologique et stratégie de recherche des granulomes	24
3.4.3.3 Histopathologie du granulome	28
3.4.3.4 Diagnostics différentiels	34
3.5 Évaluation de l'activité/sévérité/pronostic/recherche de comorbidités	43
3.5.1 Évaluation de l'activité de la maladie	43
3.5.2 Facteurs pronostiques	44
3.5.3 Bilan du retentissement	45
3.5.3.1 Fonction respiratoire	45
3.5.3.2 Bilan cardiologique	46
3.5.4 Évaluation des comorbidités	47
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	48
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	48
3.8 Conseil génétique	49
<b>4 Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>49</b>
4.1 Objectifs	49
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	50
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	51
4.4 Mesures générales	51
4.4.1 Mesures hygiéno-diététiques	51
4.4.2 Activités professionnelles	52
4.4.3 Activité physique	52
4.4.4 Voyage	52
4.4.5 Prévention des maladies infectieuses	53
4.4.5.1 Traitement médicamenteux	53
4.4.5.2 Vaccination	53
4.5 Traitement anti-inflammatoire	54
4.5.1 Traitement de première ligne	60
4.5.2 Traitement de deuxième ligne	61
4.5.3 Traitement de troisième ligne	64
4.5.4 Traitement de quatrième ligne	66
4.5.5 Autres traitements	67

4.6	Traitement de support d'organe	67
4.7	Prise en charge des formes sévères pulmonaires	68
4.7.1	Fibrose pulmonaire	68
4.7.1.1	Traitement anti-fibrosant	72
4.7.2	Hypertension pulmonaire	72
4.7.3	Complications infectieuses et aspergillose pulmonaire	75
4.7.3.1	Épidémiologie et facteurs favorisants	75
4.7.3.2	Aspergillose pulmonaire	75
4.7.4	Sténoses bronchiques	77
4.7.5	Transplantation pulmonaire	78
4.8	Prise en charge de la fatigue	78
4.9	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	80
4.10	Recours aux associations de patients	80
4.11	Affection de longue durée	82
4.12	Soutien médico-social et psychologique	82
<b>5</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>83</b>
5.1	Objectifs	83
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	84
5.3	Rythme et contenu des consultations	84
5.4	Examens complémentaires	85
<b>6</b>	<b>Situations particulières .....</b>	<b>85</b>
6.1	Formes pédiatriques et transition enfants/adulte	85
6.2	Sarcoïdose et fertilité, contraception et grossesse	86
6.2.1	Fertilité	87
6.2.1	Contraception et planification de la grossesse	87
6.2.2	Grossesse	88
6.2.2.1	Effet de la grossesse sur la sarcoïdose	88
6.2.2.2	Effet de la sarcoïdose sur la grossesse	88
6.2.3	Allaitement	89
<b>Annexe 1.</b>	<b>Liste des participants.....</b>	<b>90</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares .....</b>	<b>92</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>95</b>

## Liste des abréviations

ADP	Adénopathie
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anti neutrophil cytoplasmic antigen
ATS	American Thoracic Society
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
BB	Biopsie bronchique
BGSA	Biopsies des glandes salivaires accessoires
BNP	Brain natriuretic peptide
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BTB	Biopsie transbronchique
CPI	Composite physiologic index
CS	Corticostéroïdes
CPI	Composite physiologic index
CTAS	Computed tomography activity score
CVF	Capacité vitale forcée
CRP	C-reactive protein
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DIP	Déficit immunitaire primitif
DLCO	Diffusion du monoxyde de carbone
DMD	Discussion multidisciplinaire
EBUS-TBNA	Endobronchial ultrasound transBronchial needle aspiration
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EPP	Électrophorèse des protéines plasmatiques
ERS	European Respiratory Society
ETT	Échocardiographie trans-thoracique
EUS	Esophageal Ultrasound
FAI2R	Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares
FAS	Fatigue assessment scale
<sup>18</sup> FDG-TEP	Tomographie par émission de positons au 18 fluoro-desoxyglucose
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
HAS	Haute Autorité de Santé
HCQ	Hydroxychloroquine
HIF	Hypoxia inducible factor
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTP	Hypertension pulmonaire
HRB	Hyperréactivité bronchique
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
ID	Immunodépression
IDR	Intradermoréaction
IFN- $\gamma$	Interferon gamma

IGRA	Interferon gamma release assays
IMID	Maladie inflammatoire à médiation immunologique
IPA	Infirmière de pratique avancée
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KSQ	King's Sarcoidosis Questionnaire
JAK-STAT	JAnus kinase-signal transducer and activator of transcription
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MVTE	Maladie veineuse thromboembolique
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NFS	Numération formule sanguine
NLRP3	NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3
NT-proBNP	N terminal-proBrain natriuretic peptide
NYHA-FC	New York Heart Association functional class
PaO <sub>2</sub>	pression partiel en dioxygène
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie Interstitielle diffuse
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRO	Patient reported outcomes
PTH	Parathormone
QdV	Qualité de vie
RCP	Études randomisées contre placebo
RQTH	Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SAOS	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
TA	Tension artérielle
TDM	Tomodensitométrie
TM6	Test de marche des 6 minutes
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
TP	Transplantation pulmonaire
TTL	Test de transformation lymphocytaire
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
TVR	Trouble ventilatoire restrictif
VEMS	Volume expiré maximal en une seconde
WASOG	World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders

# Synthèse à destination du médecin traitant

## Généralités et prise en charge diagnostique

La sarcoïdose est une maladie rare systémique dont la cause est inconnue, caractérisée par la formation de granulomes immuns dans différents organes, principalement les poumons et le système lymphatique. L'atteinte médiastino-pulmonaire est présente chez plus de 90 % des patients, accompagnée dans près de la moitié des cas d'une atteinte extra-pulmonaire comme la peau ou l'œil, et plus rarement du système nerveux central ou du cœur. La maladie s'accompagne très fréquemment d'une fatigue parfois invalidante. En France, la maladie touche près de 30 personnes pour 100 000 habitants. Elle survient en majorité entre 40 et 50 ans avec une légère prédominance féminine en France. L'évolution naturelle de la maladie est très variable allant d'une résolution spontanée à des atteintes d'organes graves nécessitant une greffe. L'atteinte pulmonaire est la première cause de morbidité et de mortalité liée à la sarcoïdose, principalement en cas de fibrose pulmonaire avancée et/ou d'hypertension pulmonaire. Il n'existe pas de test diagnostique spécifique. Le diagnostic repose sur un tableau clinico-radiologique le plus souvent évocateur ou au moins compatible, la mise en évidence de granulomes épithélioïdes typiques sans nécrose caséuse, et l'exclusion des autres causes de granulomatose, par exemple la tuberculose (recommandations de l'*American Thoracic Society* de 2020). Certaines formes de la maladie, en raison de leur caractère pathognomonique, ne nécessitent pas de documentation histologique comme le syndrome de Löfgren (association d'adénopathies hilaires bilatérales et d'un érythème noueux et/ou d'une inflammation périarticulaire ou d'une bi-arthrite des chevilles) ou le *lupus pernio*. L'absence de documentation histologique est conditionnée par un suivi pour s'assurer d'une évolution concordante avec le diagnostic suggéré. La mise en évidence de granulomes typiques reste le plus souvent nécessaire, surtout si le tableau est atypique et/ou lorsqu'un traitement est envisagé. Compte tenu de la prévalence de l'atteinte pulmonaire, les prélèvements réalisés au cours d'une endoscopie bronchique (biopsies bronchiques, trans-bronchiques ou ponction ganglionnaire sous écho-endoscopie) ont un très bon rendement diagnostique et sont à envisager en l'absence de lésions superficielles accessibles de façon moins invasive (peau, ganglions, nodules conjonctivaux).

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients ayant une sarcoïdose doit être holistique. Un traitement est nécessaire chez environ la moitié des patients d'emblée ou en cours de suivi. Il est guidé par la présence d'une forme à risque de la maladie mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel de l'organe affecté, ou de signes d'inconfort persistant retentissant sur la qualité de vie du patient (recommandations de l'*European Respiratory Society* de 2021). Il n'existe pas de traitement curatif mais uniquement suspensif de la réaction granulomateuse. L'atteinte pulmonaire ne constitue pas en soi une indication thérapeutique systématique. S'il est nécessaire, le traitement de l'atteinte pulmonaire repose principalement sur la corticothérapie orale en première ligne, généralement à la dose de 20 à 40 mg par jour d'équivalent prednisone, puis en deuxième ligne sur le méthotrexate et en troisième ligne sur l'infliximab. Selon un essai récent, le méthotrexate pourrait être instauré en première ligne. La durée du traitement est généralement de 6-12 mois. Les traitements de support peuvent être associés en fonction du retentissement de la maladie (traitement inhalé, oxygénothérapie, réhabilitation respiratoire, notamment en cas de fatigue...). La maladie peut justifier des aménagements du mode de vie en particulier du poste et du temps de travail.

## Signes qui doivent faire suspecter une sarcoïdose pulmonaire et conduite à tenir

Les symptômes respiratoires de la sarcoïdose sont non spécifiques et comportent une toux chronique, plus rarement une dyspnée ou des douleurs thoraciques. L'auscultation pulmonaire est le plus souvent normale et l'hippocratisme digital très rare. Devant des symptômes respiratoires chroniques, un scanner thoracique permet d'orienter le médecin généraliste, en raison de la présence dans plus de 90 % des cas d'anomalies évocatrices de sarcoïdose.

Les principaux signes au scanner thoracique sont les adénopathies médiastino-hilaires bilatérales et symétriques et/ou l'infiltrat micronodulaire péri-lymphatique du parenchyme pulmonaire. Les autres modes de révélation sont le syndrome de Löfgren, les atteintes extra-thoraciques fréquentes (cutanées, ganglionnaires périphériques, oculaires) et la fatigue souvent profonde.

Dans certains cas, la découverte est fortuite sur une imagerie thoracique. Enfin, la maladie peut être révélée par une anomalie du bilan biologique, notamment une hypercalcémie ou une lymphopénie.

La prise en charge des patients ayant une sarcoïdose doit être globale et comporter un bilan diagnostique minimal des différentes atteintes d'organes, et le recours systématique dans la sarcoïdose pulmonaire à l'avis spécialisé d'un pneumologue libéral ou hospitalier et/ou d'un médecin interniste, et de spécialistes d'organe en cas d'atteintes extra-pulmonaires. Il peut être nécessaire d'adresser le patient à un médecin ayant l'expérience de la sarcoïdose (centres de référence, centres de compétence et leurs réseaux de correspondants), en particulier si le tableau clinique ou radiologique est atypique, en l'absence de documentation histologique aisée à obtenir, et en cas d'indication à un traitement de deuxième ligne. Les patients ayant une sarcoïdose pulmonaire ne devraient pas être traités sans documentation histologique sans l'avis d'un médecin ayant l'expérience de la sarcoïdose.

### **Rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient**

Le médecin traitant joue un rôle essentiel dans le dépistage précoce des symptômes respiratoires évocateurs de sarcoïdose pulmonaire et la reconnaissance de présentations radiologiques évocatrices de sarcoïdose. Il joue également un rôle majeur dans le suivi des patients en surveillant l'apparition d'effets secondaires des traitements, notamment de la corticothérapie, ou de complications évolutives de la maladie (prise de poids, diabète, ostéoporose, hypertension artérielle, infection...). Il permet la coordination des soins avec les spécialistes (pneumologue, interniste, cardiologue, ophtalmologue, etc). Il intervient dans l'éducation thérapeutique en expliquant la nature de la maladie, l'importance du suivi médical régulier et des traitements.

# 1 Introduction sur la sarcoïdose

## 1.1 Épidémiologie

La sarcoïdose pulmonaire est la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) la moins rare, représentant 31-49 % des cas prévalents en France. Sa fréquence est variable en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine géographique/ethnique des patients. L'incidence de la sarcoïdose varie entre 0,13 et 17,8/100000/an et sa prévalence entre 2 et 160/100000. En France, la sarcoïdose est une maladie rare, avec une incidence et une prévalence estimées à 4,86/100000/an et 30,2/100000, respectivement, dans une étude menée en Seine-Saint-Denis et à 1,72/100000/an et 12,56/100000, respectivement, dans une autre étude menée aux Antilles. Ces chiffres permettent d'estimer le nombre de cas prévalents de sarcoïdose autour de 20 000 en métropole.

Bien que la sarcoïdose survenait classiquement entre 25 et 45 ans, l'âge est plus élevé dans les études récentes, avec une incidence maximale entre 40 et 59 ans. Un deuxième pic est noté après la ménopause chez les femmes en Europe et aux États-Unis. La sarcoïdose est plus fréquente chez les sujets afro-descendants et ceux originaires du Maghreb. Il existe une légère prédominance féminine, avec un sex ratio à 1,2/1 en France. Les données aux États-Unis suggèrent que les patients afro-descendants ont une maladie plus sévère et plus souvent multi-systémique. Le syndrome de Löfgren est particulièrement fréquent chez les femmes caucasiennes d'Europe du Nord, avec une recrudescence saisonnière, entre janvier et mai, suggérant une interaction avec un (des) antigène(s) environnemental(aux).

Bien que ce point soit débattu, le tabagisme pourrait être associé à une diminution du risque de développer une sarcoïdose. Il aggrave la pathologie respiratoire une fois déclarée. Certaines expositions environnementales, professionnelles, domestiques ou de loisirs, sont associées à un risque accru de développer une sarcoïdose : silice cristalline, métaux, pesticides, insecticides et moisissures. L'augmentation de l'incidence de la sarcoïdose chez les pompiers déployés lors de l'attentat du World Trade Center pourrait être liée à l'exposition au nuage de poussières et aux débris contenant divers composés inorganiques. Ces données soutiennent l'implication de bio-aérosols microbiens et/ou d'agents inorganiques inhalés dans la physiopathologie de la maladie (cf. paragraphe 1.2).

Environ 1 à 4% des patients atteints de sarcoïdose ont une histoire familiale. Le risque de développer la maladie est multiplié par 2 à 4 si un membre de la famille est atteint. Parmi les autres facteurs de risque, l'obésité chez les femmes a été évoquée mais reste discutée.

## 1.2 Définition de la maladie et hypothèses physiopathologiques

La sarcoïdose est caractérisée par la formation de granulomes dits « immuns » dans les organes atteints, préférentiellement le poumon et le système lymphatique. Le granulome sans nécrose caséuse (contrairement à celui de la tuberculose) est une lésion histopathologique clef de la maladie sans pour autant en être spécifique. Le granulome est constitué d'un follicule central composé de macrophages, cellules épithélioïdes (macrophages activés produisant de nombreuses cytokines) et cellules géantes (fusion de cellules épithélioïdes) qui rentrent en contact avec les lymphocytes T CD4+. Ce follicule est entouré d'une couronne lymphocytaire (T CD4+, CD8+ et B).

La/les cause(s) de la sarcoïdose n'est (ne sont) toujours pas connue(s), mais plusieurs hypothèses ont été émises dont la principale est celle d'une réaction immunitaire disproportionnée face à un (des) antigène(s)/agent(s) inconnu(s) chez un patient génétiquement prédisposé.

La prédisposition génétique, est suggéré par la présence de formes familiales dans 1 à 4 % des cas et une héritabilité estimée à 39 %. Des études d'association pangénomiques ont identifié des polymorphismes associés à la maladie, notamment sur le chromosome 6p21, impliquant le système *Human Leukocyte Antigen* (HLA) et d'autres gènes liés à l'immunité.

Par ailleurs, des facteurs environnementaux et/ou transmissibles jouent un rôle clé, avec des hypothèses portant sur des stimuli antigéniques, le mimétisme moléculaire ou des adjuvants immunitaires. Ce concept est soutenu par le regroupement spatial ou temporel de certaines formes de sarcoïdose, ainsi que par l'atteinte principale d'organes au contact direct avec l'extérieur (poumons, peau, œil). Des agents infectieux comme le *Cutibacterium acnes* ou des peptides mycobactériens, ont été incriminés. Comme indiqué au paragraphe 1.1, le lien avec certaines expositions suggère une interaction entre susceptibilité génétique et environnement.

La première étape dans la maladie serait le processus de traitement (reconnaissance, phagocytose, présentation) du (des) antigène(s)/agent(s) par une cellule support de l'immunité innée et/ou présentatrice d'antigène (macrophage, cellule dendritique). Dans une première voie « classique » ou immunitaire adaptative, l'antigène/l'agent serait ensuite présenté notamment via les molécules de présentation de type HLA (pouvant présenter des polymorphismes) aux lymphocytes T de type CD4+ induisant une réponse immunitaire disproportionnée de type Th1, Th17, Th17.1. Celle-ci s'accompagne de la production de cytokines comme le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  et l'interféron (IFN)- $\gamma$  menant à une réaction inflammatoire impliquant les macrophages et induisant leur différenciation en cellules épithélioïdes puis à la formation de granulomes. Plus récemment, différentes voies de signalisation intracellulaires ont été impliquées, telles que la voie de l'inflammasome *NOD-Like Receptor family, Pyrin domain containing 3* (NLRP3), la voie *mechanistic Target Of Rapamycin* (mTOR), la voie *Hypoxia Inducible Factor 1* (HIF1) et/ou la voie *JANus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK-STAT).

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de sarcoïdose pulmonaire. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de sarcoïdose pulmonaire. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence : <http://maladies-pulmonaires-rares.fr/>.

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

Dans le cadre du diagnostic d'une sarcoïdose pulmonaire, il est essentiel d'éliminer les diagnostics différentiels, notamment les autres granulomatoses et maladies présentant un tableau clinique similaire, mais dont la prise en charge est différente. Une fois le diagnostic confirmé l'évaluation initiale a pour objectifs :

- d'évaluer le retentissement clinique et fonctionnel respiratoire de la maladie et l'impact sur la qualité de vie, afin d'orienter la prise en charge thérapeutique,
- d'identifier les atteintes d'organes les plus fréquentes et celles à risque élevé de morbi-mortalité,
- d'évaluer l'activité de la maladie,
- de réaliser un bilan préthérapeutique afin de dépister d'éventuelles comorbidités ou contre-indications aux principales options thérapeutiques.

### 3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

L'organisation du diagnostic et de la prise en charge de la sarcoïdose pulmonaire en France repose sur un centre national de référence labellisé pour les maladies pulmonaires rares OrphaLung (centre coordonnateur, centres constitutifs) et des centres régionaux de compétence dans le cadre du plan national maladies rares.

Les médecins, les chercheurs et les patients désireux de s'informer sur ces structures sont invités à consulter le site Internet [www.maladies-pulmonaires-rares.fr](http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr). Ce réseau s'intègre dans la filière de santé des maladies respiratoires rares « RespiFil » [www.respifil.fr](http://www.respifil.fr), dédiée aux maladies respiratoires rares, qui réunit trois centres de référence et leurs centres de compétence : le centre de référence OrphaLung pour les maladies pulmonaires rares (de l'adulte), le centre de référence RespiRare pour les maladies respiratoires rares (de l'enfant), et le centre de référence PulmoTension pour l'hypertension pulmonaire (HTP).

***Tous les patients ayant une suspicion de sarcoïdose pulmonaire devraient être adressés par le médecin traitant à un pneumologue libéral ou hospitalier. Tous les cas de prise en charge diagnostique ou thérapeutique difficile devraient être adressés, selon leur proximité, à un centre de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares (filière RespiFil) ou à un centre de pneumologie hospitalier ayant une expérience de la sarcoïdose pulmonaire et des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) et disposant d'une discussion multidisciplinaire (DMD) dédiée à ces maladies. La prise en charge peut également s'effectuer dans un centre de référence ou de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares (filière FAi2R), toujours en collaboration avec un pneumologue.***

Le diagnostic et l'évaluation initiale du patient sont multidisciplinaires. Le bilan initial est réalisé généralement en ambulatoire dans le cadre de consultations, ou d'une hospitalisation de jour, plus rarement lors d'une hospitalisation de quelques jours. Il fait intervenir au minimum les professionnels suivants :

- pneumologue expérimenté dans le domaine des PID et de l'endoscopie bronchique
- radiologue expérimenté dans le domaine des PID
- anatomopathologiste expérimenté dans le domaine des PID

Au terme du bilan initial, le dossier des patients dont le diagnostic est difficile doit faire l'objet d'une DMD.

L'intervention d'autres professionnels est également souhaitable suivant les cas :

- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire : médecin interniste, cardiologue, dermatologue, ophtalmologue, hépatologue, rhumatologue, neurologue, ORL, néphrologue, gastro-entérologue, médecin de la douleur, pédiatre, spécialiste de pathologie professionnelle, chirurgien thoracique.

- médecin généraliste
- infirmier(ère) de pratique avancée (IPA) formé(e) à la prise en charge des maladies respiratoires chroniques dans le cadre d'un protocole de collaboration et de soins (parcours organisé)
- infirmier(ère) référent(e) au sein du centre ou infirmier(ère) de coordination
- kinésithérapeute et/ou éducateur(trice) en activité physique adaptée
- diététicien(ne)
- psychologue
- assistant(e) social(e)
- pharmacien(ne)

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

#### 3.3.1 Délai diagnostique

Le diagnostic de sarcoïdose est souvent difficile à poser en raison de manifestations diverses et non spécifiques, d'absence de test diagnostique spécifique, de la coexistence de comorbidités et de la rareté de la maladie. Le délai diagnostique moyen est de près de 8 mois, et 20 % des patients doivent attendre malheureusement 1 an ou plus pour avoir un diagnostic. Dans la moitié des cas les patients devront recourir à plus de quatre médecins successifs avant que le diagnostic ne soit affirmé. L'errance diagnostique est augmentée en cas de symptômes respiratoires inauguraux, qui sont peu spécifiques et orientent à tort vers d'autres maladies plus fréquentes, telles qu'un asthme ou une bronchite chronique. Ce délai pourrait être aisément réduit par la réalisation d'une radiographie thoracique. En revanche, une atteinte cutanée ou ophtalmique plus suggestive, entraîne un diagnostic plus rapide.

#### 3.3.2 Mode de révélation

Les principaux modes de révélation sont dans la moitié des cas des **symptômes respiratoires** (toux sèche le plus souvent, parfois à l'occasion d'un épisode infectieux), le **syndrome de Löfgren**, les **atteintes extra-thoraciques fréquentes** (cutanées, ganglionnaires périphériques, oculaires) et les signes généraux, notamment **une fatigue** souvent profonde. Dans 10-30 % des cas la découverte est fortuite sur une imagerie thoracique. La maladie peut être révélée par une anomalie du bilan biologique, notamment une **hypercalcémie** (surtout après exposition solaire estivale, prescription inappropriée de vitamine D ou en cas d'atteinte rénale), une lymphopénie, ou des perturbations de la fonction hépatique. Enfin une hypercalciurie peut se compliquer de lithiases rénales.

**Le syndrome de Löfgren** est défini par l'association d'adénopathies hilaires bilatérales avec un érythème noueux (nodules rouges, douloureux et fermes, le plus souvent localisés sur la face antérieure des jambes et plus rarement au niveau des avant-bras ; plus fréquent chez la femme), et/ou une atteinte inflammatoire périarticulaire ou d'une bi-arthrite des chevilles (plus fréquentes chez l'homme). Cette présentation a une résolution spontanée dans les deux ans qui suivent le diagnostic dans près de 90 % des cas, alors que son évolution est beaucoup plus rarement chronique ou exposée à des rechutes. L'allèle HLA-DRB1\*03 est associé aux formes spontanément résolutive.

**Le « syndrome para-sarcoïdien »** est un terme employé pour désigner les manifestations accompagnant la maladie mais non causées directement par les granulomes. Ces manifestations sont parfois extrêmement invalidantes et comprennent : une neuropathie des petites fibres caractérisée par l'association de douleurs neuropathiques et une atteinte du système nerveux autonome (palpitations, hypotension orthostatique, dyshidrose, troubles du transit) ; des troubles cognitifs (trouble de la mémoire), une dépression et des syndromes algiques articulaires et musculaires en dehors d'anomalies objectives.

Une **fatigue**, touchant 50-70 % des patients, plus particulièrement les femmes, peut être profonde, indépendamment de la sévérité des atteintes viscérales et de l'activité de la maladie et compromettre la vie socio-professionnelle et personnelle. Les mécanismes physiopathologiques du syndrome para-sarcoïdien ne sont pas connus.

Une **fièvre** est rarement présente, sauf en cas de syndrome de Löfgren, de syndrome de Heerfordt (triade associant parotidite bilatérale, uvéite et paralysie faciale périphérique), d'atteinte hépatique ou rénale. De même, un **amaigrissement** significatif est rare, sauf en cas de syndrome de Löfgren, ou d'atteinte multiviscérale du sujet âgé. Ces signes doivent toujours faire éliminer un diagnostic différentiel.

### 3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

La sarcoïdose peut atteindre tous les organes, mais l'atteinte médiastino-pulmonaire est quasi-constante, affectant plus de 90 % des patients. Une atteinte extra-pulmonaire est présente dans 30 à 50 % des cas et peut être inaugurale ou apparaître au cours du suivi. Les organes les plus fréquemment touchés sont les ganglions périphériques, la peau (plaques, nodules, ou *lupus pernio* qui correspond à des plaquards violacés luisants et indurés le plus souvent sur le visage et les doigts) et les yeux (uvéites, atteinte des glandes lacrymales, neuropathie optique). Les autres localisations comprennent les atteintes cardiaques, du système nerveux central et périphérique, hépatiques, rénales, ORL, osseuses, spléniques ou musculaires (cf. PNDS sarcoïdose extra-pulmonaire, filière FAI2R, encours de rédaction). Le **Tableau 1** résume les principales manifestations pulmonaires et extra-pulmonaires, leur fréquence et leur probabilité diagnostique.

**Tableau 1** : fréquence, description et probabilité diagnostique des principales manifestations de la sarcoïdose

Localisations	Fréquence	Manifestations
<b>Poumon</b>	90 %	<b>Adénopathies hilaires bilatérales (Rx ou TDM); micronodules péri-lymphatiques (TDM)</b> Lésions interstitielles des lobes supérieurs ou diffuses (Rx, TDM) Épaississement péri-bronchovasculaire (TDM) Lymphocytose alvéolaire habituellement inférieure à 50% et <b>rapport CD4/CD8 &gt;3,5 sur le LBA</b>
<b>Œil</b>	12-30 %	<b>Uvéite</b> , sclérite (rare), atteinte lacrymale (kérato-conjonctivite sèche, <b>dacryoadénite</b> ), de l'orbite, <b>névrite optique</b> , <b>rétinite</b> , nodules conjonctivaux, choroïdite.
<b>Peau</b>	15-30 %	<b>Sarcoïdes</b> à petits ou gros nodules ou en plaques, nodules sur cicatrice ou tatouage, nodules sous-cutanés, <b>lupus pernio</b> , <b>syndrome de Löfgren</b>
<b>Ganglions</b>	10-15 %	Adénopathies superficielles (cervicales, sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes et inguinales) non douloureuses et mobiles, profondes (abdominales) <b>Deux ou plus adénopathies extra-thoraciques</b>
<b>Foie/rate</b>	5-15 %	<b>Cholestase non ictérique (PAL &gt; 3 N)</b> , cytolyse ; <b>hépatomégalie</b> , <b>splénomégalie</b> , <b>nodules hépato-spléniques</b> ; rarement : cirrhose, hypertension portale
<b>Système nerveux</b>	3-10 %	<b>Atteinte encéphalique (prise de contraste leptoméningée à l'IRM)</b> , syndrome méningé, atteinte neuro-endocrine (hypothalamo-hypophysaire), troubles des fonctions cognitives, épilepsie, hydrocéphalie, troubles psychiatriques, atteinte médullaire, atteinte des nerfs crâniens ou périphériques ( <b>paralysie faciale</b> ), atteinte des petites fibres nerveuses.
<b>ORL</b>	2-4 %	Atteinte naso-sinusienne : obstruction nasale, croutes, épistaxis, anosmie ; <b>parotidite bilatérale et hyperfixation parotidienne (<sup>18</sup>FDG-TEP*)</b> ; atteinte laryngée (dysphonie, dyspnée, <i>wheezing</i> ), avec <b>granulations à la laryngoscopie</b> .

<b>Ostéo-articulaire</b>	<5 %-10 %	Arthralgies ; atteintes asymptomatiques du squelette axial et os long (fixation au <sup>18</sup> FDG-TEP*) ; ostéites chroniques, dactylites, avec <b>ostéolyse, kystes/lésions poinçonnées, aspect grillagé de l'os (Rx, TDM, et IRM)</b> .
<b>Cœur</b>	<5 %-10 %	BAV de 3 <sup>e</sup> degré récent chez un patient jeune ou d'âge moyen ; bloc de branche droit ; tachycardie ventriculaire spontanée ou induite sans autres facteurs de risque ; cardiomyopathie ou BAV répondant à un traitement anti-inflammatoire ; réduction de la FEVG sans autre cause de cardiopathie retrouvée (ETT et IRM), insuffisance cardiaque ; mort subite. Activité inflammatoire augmentée dans le cœur (IRM, <sup>18</sup> FDG-TEP*)
<b>Rein</b>	2-3 %	Élévation de la créatininémie, atteinte tubulo-interstitielle, associée à une <b>hypercalcémie</b> dans 30% des cas ; <b>insuffisance rénale répondant à un traitement anti-inflammatoire</b> Néphrocalcinose, lithiases
<b>Muscle</b>	1 %	Formes nodulaires, indolentes ou myopathiques ; formes associant neuropathie et myopathie
<b>Gastro-intestinale</b>	1 %	Atteintes asymptomatiques ou douloureuses, anémie, altération de l'état général ; atteinte possible de l'œsophage, estomac, duodénum, grêle, colon
<b>Génito-urinaire</b>	<1 %	Tous les organes peuvent être concernés (seins, utérus, épидидymes et testicules)
<b>Moelle osseuse</b>	<1 %	Leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie
<b>Signes biologiques</b>		Élévation de l'ECA** Lymphopénie, hypergammaglobulinémie polyclonale <b>Hypercalcémie</b> et <b>hypercalciurie</b> en lien avec une anomalie du métabolisme de la vitamine D

\* Le <sup>18</sup>FDG-TEP ne doit pas être réalisé de façon systématique dans la sarcoïdose.

\*\* Plus la valeur de l'ECA est élevée plus la probabilité diagnostique augmente.

Abréviations : BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; Rx : radiographie ; TDM : tomodensitométrie ; <sup>18</sup>FDG-TEP : tomodensitométrie par émission de positons au 18 fluoro-déoxyglucose ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PAL : phosphatases alcalines.

Parmi l'ensemble des principales manifestations observées dans la sarcoïdose et citées dans le tableau, certaines ont une valeur diagnostique plus ou moins élevée. Figurent en **bleu** les **manifestations probables du diagnostic de sarcoïdose**, et en **gras les manifestations hautement probables** (adapté d'après les recommandations de l'ATS 2020).

### 3.4.1 Démarche diagnostique et signes cliniques respiratoires

**L'entretien** doit recueillir les principaux éléments aidant à distinguer la sarcoïdose de ses diagnostics différentiels (**Tableau 2**) : antécédent familial de sarcoïdose, contage tuberculeux et séjour en zone d'endémie tuberculeuse, exposition professionnelle au béryllium, exposition environnementale aux agents responsables de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), prise de médicaments à l'origine d'une granulomatose, infections à répétition ou maladie auto-immune orientant vers un déficit immunitaire commun variable (DICV). Le recours à un pathologiste professionnel peut être utile pour mieux évaluer certaines expositions. L'interrogatoire recherchera aussi les signes évoquant les différentes atteintes d'organe (cf. PNDS sarcoïdose extra-pulmonaire, filière FAI2R, en cours de rédaction). Enfin, il permet de recueillir des informations importantes pour le choix thérapeutique : comorbidités à risque pour les corticoïdes (maladies cardiovasculaires, obésité, diabète, ostéoporose, psychose, dépression grave), antécédent de rétinopathie pour l'hydroxychloroquine, désir d'enfants pour les agents immunosuppresseurs.

**Les manifestations cliniques** associées à la sarcoïdose pulmonaire sont non spécifiques et de façon remarquable, on note souvent un contraste entre l'absence ou la discrétion des signes respiratoires et des images radiologiques marquées.

Le signe principal est la **toux sèche persistante** (30 à 50 %). La toux est souvent associée aux rechutes et exacerbations de la maladie. Elle peut être liée à une inflammation granulomateuse des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique, fréquente dans la sarcoïdose, ou des bronchectasies. Les autres causes sont plus rares : compression du nerf vague par une adénopathie médiastinale, atteinte naso-sinusienne et laryngée, insuffisance cardiaque gauche. Des comorbidités doivent être éliminées comme une surinfection broncho-pulmonaire (notamment en cas de bronchectasies et/ou favorisée par les corticoïdes et les immunosuppresseurs) ou un cancer broncho-pulmonaire.

La **dyspnée chronique** est un symptôme fréquent (jusqu'à 60 %). Ses causes sont multiples : atteinte granulomateuse interstitielle et/ou bronchique, fibrose pulmonaire, HTP, atteinte cardiaque, atteinte musculaire spécifique ou cortico-induite, atteinte laryngée, prise de poids cortico-induite, déconditionnement entre autres.

**Les causes d'aggravation respiratoire** aiguë ou subaiguë à évoquer chez un patient ayant une sarcoïdose sont une infection broncho-pulmonaire, une embolie pulmonaire, un pneumothorax, une décompensation cardiaque gauche ou droite liée à une HTP. Par analogie à la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la notion d'exacerbation de sarcoïdose pulmonaire a été utilisée mais il n'y a pas de consensus sur ses critères diagnostiques. Une des définitions publiées est l'association d'un déclin de la fonction respiratoire, une aggravation des symptômes pulmonaires depuis au moins un mois, et l'exclusion des autres causes de décompensation respiratoire. Il a aussi été proposé d'intégrer la nécessité d'augmenter la dose de corticoïdes.

**Les douleurs thoraciques** sont possibles en cas d'adénopathies intrathoraciques. D'autres causes en lien avec la sarcoïdose incluent l'embolie pulmonaire dont l'incidence est augmentée dans la sarcoïdose, un épanchement pleural, une atteinte cardiaque spécifique, ou la neuropathie des petites fibres. Il est essentiel dans tous les cas d'explorer les autres causes habituelles de douleur thoracique sans *a priori* sur un lien avec la sarcoïdose.

**L'hémoptysie** est un évènement rare (<4 %), dont les causes les plus fréquentes sont les bronchectasies et les infections aspergillaires chroniques. L'hémoptysie peut aussi être rarement secondaire à une atteinte endobronchique de la sarcoïdose (hémoptysie de faible abondance), ou exceptionnellement à l'érosion d'une branche d'une artère pulmonaire par une cavité. Il faudra impérativement éliminer les autres causes habituelles d'hémoptysie.

**L'examen physique pulmonaire** est le plus souvent normal contrastant avec l'importance des images radiologiques. Les crépitants sont très rares (<10 %) mais leur prévalence augmente en cas de fibrose. Des sibilants peuvent être audibles en cas d'atteinte bronchique. L'hippocratisme digital est rare mais possible (6 %) en cas de fibrose pulmonaire et doit toujours faire rechercher un diagnostic alternatif.

### 3.4.2 Examens paracliniques

#### 3.4.2.1 Examens biologiques

Les analyses biologiques ont pour but d'éliminer les diagnostics différentiels de la sarcoïdose pulmonaire, rechercher certaines atteintes extra-pulmonaires, et évaluer l'activité de la maladie. ***Selon les recommandations de l'ATS 2020, il est recommandé de réaliser systématiquement au bilan initial les examens suivants : créatininémie, numération formule sanguine (NFS)-plaquettes, phosphatases alcalines (recommandations conditionnelles, très faible niveau de preuve), et calcémie (recommandation forte, très faible niveau de preuve).***

En cas de dosage de la vitamine D, en vue d'une supplémentation par exemple, **il est recommandé de doser à la fois la 25 OH et la 1.25 OH vitamine D avant de débiter la supplémentation** (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve) en raison du risque d'hypercalcémie si cette dernière est élevée. En pratique clinique, d'autres examens biologiques peuvent être utiles en fonction du contexte (**Tableau 2**).

La NFS-plaquettes peut mettre en évidence une lymphopénie (TCD4, CD8 et B) qui pourrait être corrélée à l'activité et la sévérité de la maladie, ou une thrombopénie résultant d'un hypersplénisme, d'une atteinte médullaire ou d'une auto-immunité. Une cytopénie auto-immune doit de principe orienter vers un DICV.

L'hypercalcémie est liée à une augmentation de l'activité de la 1-alpha hydroxylase des macrophages/cellules épithélioïdes du granulome, convertissant la 25-OH vitamine D en 1.25 OH vitamine D (calcitriol) (forme active favorisant l'absorption digestive du calcium). L'hypercalcémie s'accompagne d'une parathormone (PTH) normale ou basse. Il peut exister une hypercalciurie isolée dans près de 40 % des cas, à l'origine de lithiases rénales.

Bien que non citée dans les recommandations de l'ATS 2020, **une électrophorèse des protéines sériques doit être systématique**. Elle peut mettre en évidence une hypergammaglobulinémie suggérant une participation des lymphocytes B. Une hypogammaglobulinémie orienterait vers un déficit immunitaire primitif en particulier un DICV (cf. 3.4.3.4 : diagnostics différentiels).

Des tests tuberculiques, intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine ou test *Interferon gamma release assay* (IGRA) peuvent être pratiqués. La sarcoïdose est habituellement à l'origine d'une anergie tuberculique (c'est-à-dire une absence de réaction cutanée au test tuberculique) et le test IGRA peut être faussement négatif en cas de tuberculose maladie, d'infection très ancienne, chez des sujets âgés ou en cas de lymphopénie, si bien que les résultats négatifs de ces tests doivent être interprétés avec précaution dans la démarche diagnostique. En revanche, leur positivité doit faire discuter une tuberculose éventuellement associée à la sarcoïdose, latente ou maladie. **Un test IGRA devrait être réalisé (i) chez les patients ayant une sarcoïdose à risque épidémiologique de tuberculose, (ii) et impérativement dans le bilan pré thérapeutique d'un traitement par anti-TNF- $\alpha$** . La réalisation d'un test IGRA avant une corticothérapie générale ou un traitement immunosuppresseur est à discuter selon le contexte.

Il n'existe pas de biomarqueurs sanguins spécifiques de la sarcoïdose. La plupart des biomarqueurs étudiés sont produits par les cellules constituant le granulome. **L'enzyme de conversion de l'angiotensine** (ECA) est une glycoprotéine qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II. Cette enzyme est produite par les macrophages et a été identifiée en immunohistochimie dans les cellules épithélioïdes des granulomes sarcoïdiens, mais son rôle pathogénique n'est pas connu. La sensibilité diagnostique de l'ECA varie entre 22 et 86 % et sa spécificité entre 54 et 95 % selon les séries, et en fonction des polymorphismes génétiques. Elle peut en effet être élevée en cas de tuberculose, béryllose, histoplasmose, maladie de Gaucher, lymphome, diabète, hyperthyroïdie, hépatopathie et elle est négative en cas de prise d'inhibiteurs de l'ECA (IEC). Ce marqueur, lorsqu'il est élevé initialement, peut être utile pour le suivi de l'activité de la maladie, notamment sous traitement. Le récepteur sérique soluble de l'interleukine 2 (sIL-2R) est un autre biomarqueur de la sarcoïdose mais peu utilisé en pratique courante.

**Tableau 2 : bilan initial proposé dans la sarcoïdose**

<b>Entretien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic positif : antécédent familial de sarcoïdose, personnel d'érythème noueux</li> <li>- Diagnostic différentiel : exposition professionnelle (béryllium) environnementale (PHS), médicamenteuse, infections à répétitions (DICV), contagio tuberculeux et séjour en zone d'endémie.</li> <li>- Bilan pré-thérapeutique             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Corticoïdes : risque cardiovasculaire, obésité, diabète, ostéoporose, psychose, dépression grave et antécédent de tentative de suicide</li> <li>o Hydroxychloroquine : antécédent de rétinopathie</li> <li>o Immunosuppresseurs : désir d'enfants</li> <li>o Azathioprine : prise d'Allopurinol</li> </ul> </li> </ul>
<b>Examen clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique complet             <ul style="list-style-type: none"> <li>o État général et retentissement sur la qualité de vie (mesure du score FAS en cas de fatigue)</li> <li>o Examen respiratoire, cardiologique (palpitations, syncope, douleurs thoraciques), cutané, des aires ganglionnaires, neurologique, ORL.</li> </ul> </li> <li>- <b>Examen ophtalmologique spécialisé</b> †</li> </ul>
<b>Examens biologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, <b>créatininémie</b>†, ASAT, ALAT, GGT, <b>phosphatases alcalines</b>†, bilirubinémie, <b>calcémie</b>*, calciurie des 24H, EPP. <b>Si dosage de la vitamine D compléter avec la mesure du calcitriol</b>†.</li> <li>- Enzyme de conversion de l'angiotensine</li> <li>- Bilan pré thérapeutique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o IDR à la tuberculine ou test IGRA, chez les patients à risque épidémiologique de tuberculose et en cas de traitement par anti-TNF<math>\alpha</math></li> <li>o Sérologie VIH, hépatite B et C en cas de traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur</li> <li>o Glycémie à jeun, HbA1C en cas de traitement par corticoïdes</li> </ul> </li> </ul>
<b>Autres examens complémentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Électrocardiogramme</b>†, et dans le bilan pré thérapeutique de l'hydroxychloroquine</li> <li>- Radiographie thoracique de face et scanner thoracique</li> <li>- Spirométrie <math>\pm</math> pléthysmographie <math>\pm</math> épreuves aux béta2mimétiques <math>\pm</math> DLCO</li> <li>- Autres examens en fonction du contexte</li> </ul>

Abréviations : PHS : pneumopathie d'hypersensibilité ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; FAS : *fatigue assessment scale* ; EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques ; IDR : intradermoréaction ; IGRA : *Interferon gamma release assays*, DLCO : diffusion du monoxyde de carbone.

En **bleu** : examens recommandés de façon systématique selon les recommandations de l'ATS 2020 au bilan initial (\*recommandation forte, très faible niveau de preuve ; †recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve)

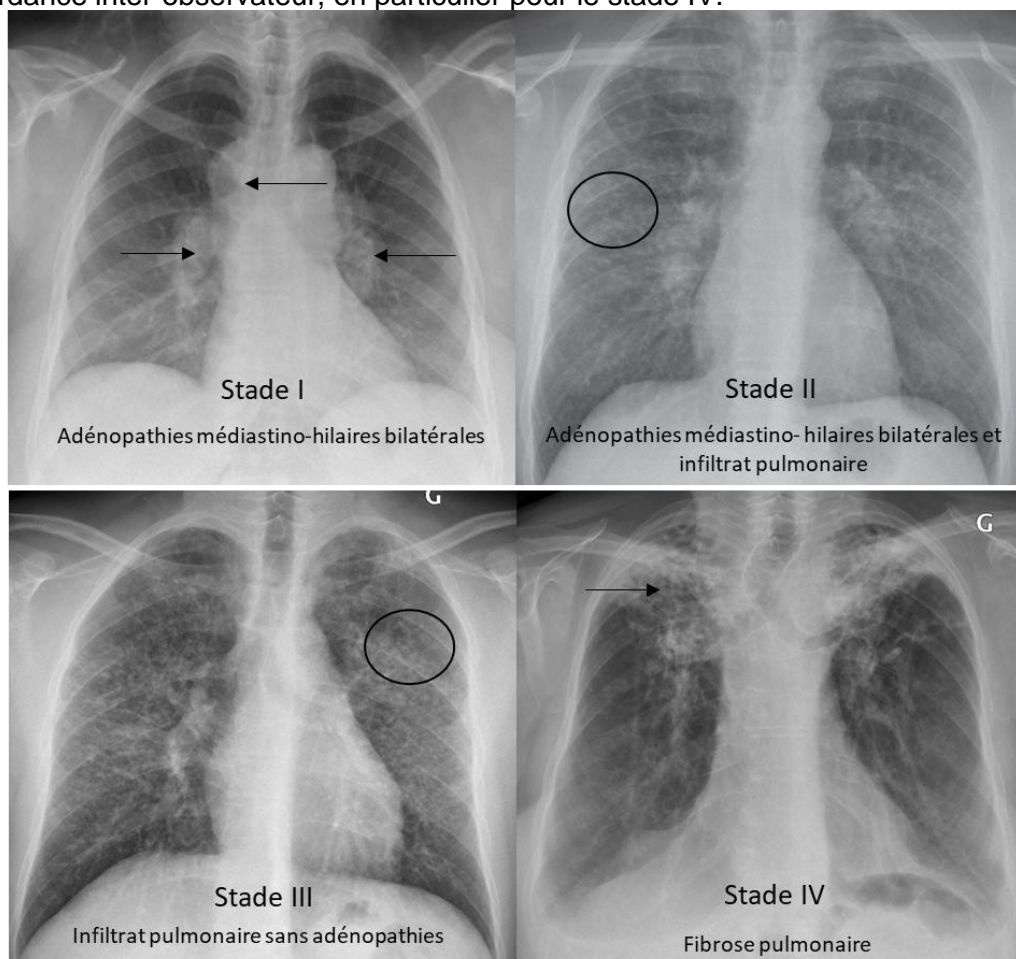
### 3.4.2.2 Imagerie

#### - **Radiographie thoracique**

**Une radiographie thoracique de face devrait être systématique dans le bilan initial de tout patient ayant une sarcoïdose.** La radiographie thoracique est souvent le premier examen prescrit en cas de suspicion de sarcoïdose pulmonaire. Elle est anormale chez 86-92 % des patients. La présence d'adénopathies hilaires bilatérales symétriques et non compressives est un bon élément d'orientation diagnostique en faveur d'une sarcoïdose alors qu'une infiltration pulmonaire isolée a peu de valeur discriminative.

**Une classification en cinq stades radiographiques** a été définie il y a plus de 60 ans mais reste très utile en pratique clinique (**Figure 1**). Le stade 0 correspond à un cliché normal ; le stade I à la présence d'adénopathies hilaires bilatérales isolées ; le stade II à l'association d'adénopathies hilaires bilatérales et d'une infiltration pulmonaire bilatérale diffuse, prédominant dans les régions supérieures et moyennes ; le stade III à une infiltration pulmonaire isolée ; et le stade IV à une fibrose pulmonaire patente avec une diminution du volume des lobes supérieurs et une rétraction des hiles vers les sommets. Cette classification a une valeur essentiellement pronostique. Plus le stade radiographique est avancé, plus la probabilité de guérison spontanée est faible (**Tableau 3**) et un stade IV est associé à une mortalité accrue.

La classification en stades radiographiques est cependant marquée par une mauvaise concordance inter-observateur, en particulier pour le stade IV.



**Figure 1 : classification radiographique**

Stade I : les flèches indiquent les adénopathies

Stade II et III : les cercles indiquent les opacités réticulo-nodulaires

Stade IV : la flèche indique la diminution de volume des lobes supérieurs, avec rétraction des hiles vers les sommets.

**Tableau 3 :** prévalence et probabilité de résolution spontanée de la sarcoïdose pulmonaire selon le stade radiographique

Stade	Radiographie thoracique	Prévalence (%)	Résolution spontanée (%)
0	Normale	5-15	-
I	Adénopathies hilaires bilatérales sans infiltration pulmonaire	25-65	50-90
II	Infiltration pulmonaire avec adénopathies hilaires bilatérales	20-40	40-70
III	Infiltration pulmonaire sans adénopathies hilaires bilatérales	10-15	10-20
IV	Signes de fibrose pulmonaire	5	0

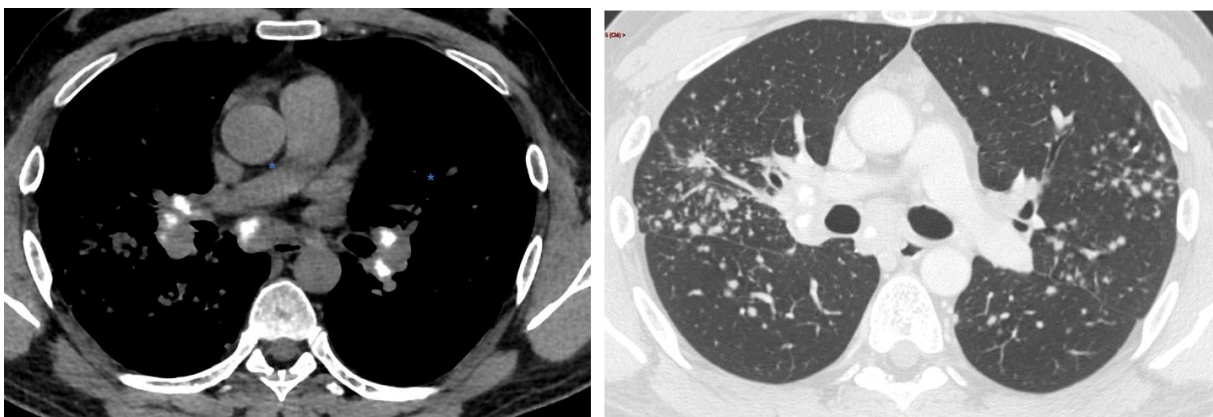
- **Scanner thoracique**

**Tous les patients ayant une sarcoïdose devraient avoir un scanner thoracique dans le bilan initial.** Le scanner thoracique est réalisé en mode haute résolution. Une injection de produit de contraste est utile en cas d'adénopathies intrathoraciques, pour mieux visualiser une compression vasculaire en cas d'HTP ou pour chercher une embolie pulmonaire. Des coupes en expiration sont utiles pour mettre en évidence un piégeage en cas de trouble ventilatoire obstructif (TVO).

Le scanner thoracique est beaucoup plus sensible et spécifique que la radiographie thoracique pour le diagnostic de sarcoïdose pulmonaire. Il a une valeur diagnostique centrale dans certaines situations : lorsque le tableau clinique et/ou radiographique est atypique ; lorsqu'il existe une suspicion clinique de sarcoïdose avec une radiographie thoracique normale ; en cas d'infiltration pulmonaire isolée sur la radiographie thoracique (stade III) où le diagnostic différentiel est difficile ; et pour détecter certaines complications pulmonaires, telles qu'une fibrose pulmonaire ou une infection aspergillaire chronique. Le scanner thoracique permet également de mieux préciser les mécanismes d'un TVO ou d'une HTP. Il guide le choix des meilleurs gestes endoscopiques à envisager pour le diagnostic.

Le scanner thoracique a également une valeur pronostique : il aide à distinguer les lésions inflammatoires réversibles sous traitement et les lésions fibreuses irréversibles (cf. paragraphe 3.5.1) ; une extension de la fibrose pulmonaire > 20% est associée à une mortalité accrue chez les patients ayant une sarcoïdose pulmonaire.

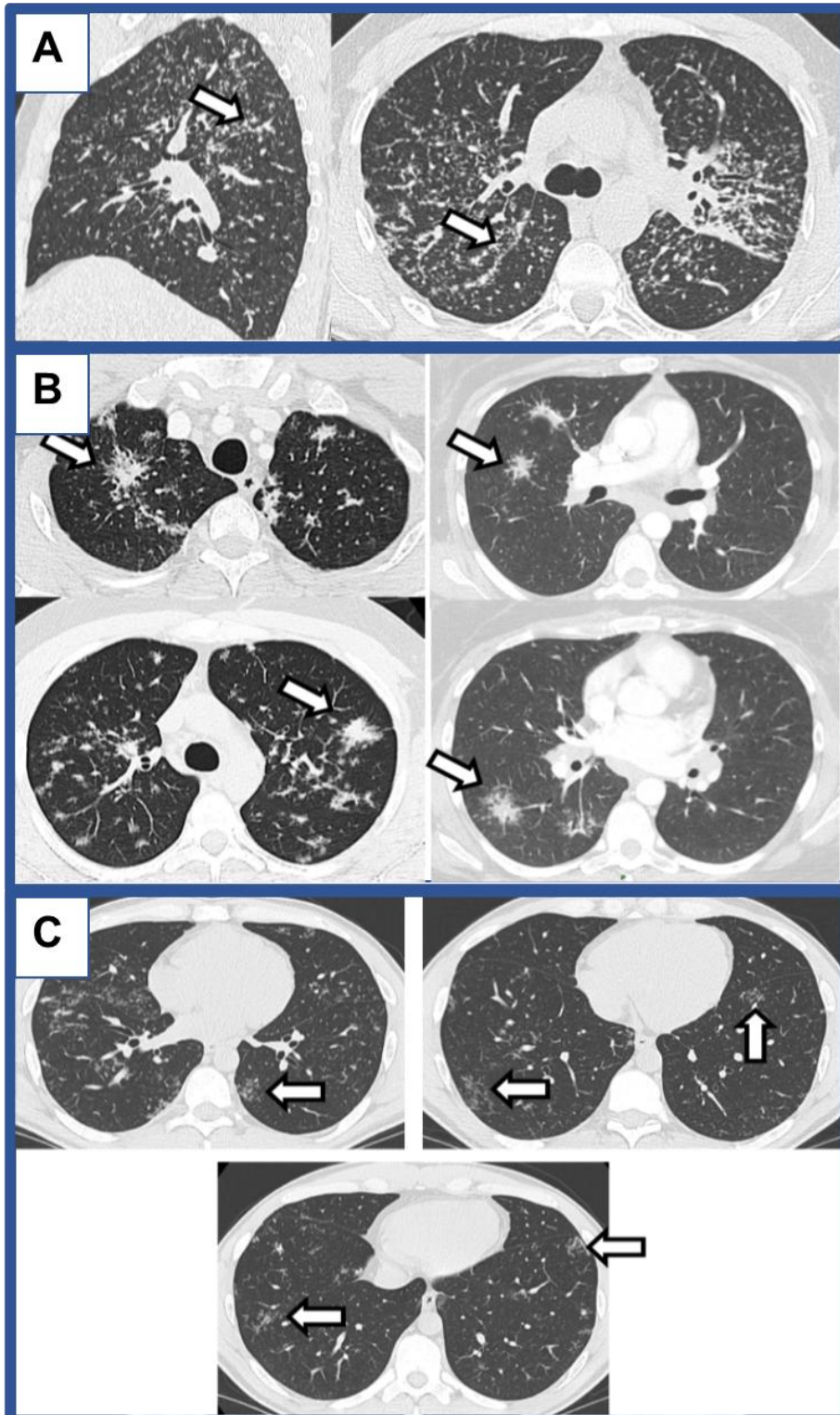
Les présentations scanographiques de la sarcoïdose pulmonaire sont très variables. **L'aspect caractéristique, quasi-pathognomonique de la sarcoïdose pulmonaire est l'association d'adénopathies hilaires bilatérales et de micronodules diffus de distribution lymphatique prédominant dans les lobes supérieurs (Figure 2).**



**Figure 2 :** aspect caractéristique scanographique de la sarcoïdose pulmonaire, associant adénopathies hilaires bilatérales, ici calcifiées, et micronodules diffus de distribution lymphatique (nodules scissuraux).

**Les adénopathies intrathoraciques** sont observées dans 47-94 % des cas. Elles sont typiquement hilaires bilatérales, symétriques ou avec une légère prédominance droite. Les territoires ganglionnaires les plus fréquemment atteints sont, par ordre décroissant : 4R (para-trachéal bas droit), 10R (hilaire droit), 7 (sous-carénaire), 5 (sous-aortique, de la fenêtre aortico-pulmonaire), 11R (inter-lobaire droite) et 11L (inter-lobaire gauche). Les adénopathies sont généralement non nécrotiques et non compressives. Des calcifications sont notées dans 20 % de cas à la présentation et 44 % après 4 ans d'évolution, avec un aspect en coquilles d'œuf dans 9 % des cas. Le caractère unilatéral ou très asymétrique des adénopathies, des adénopathies médiastinales sans adénopathies hilaires ou des adénopathies péricardiques ou mammaires internes, bien que possibles, sont atypiques et nécessitent d'éliminer systématiquement un autre diagnostic. Les adénopathies, essentiellement lorsqu'elles sont calcifiées ou en cas de médiastinite fibreuse, peuvent exceptionnellement provoquer une compression extrinsèque des structures adjacentes, incluant bronches, artères ou veines pulmonaires, veine cave supérieure, œsophage, ou nerf récurrent gauche.

**Les micronodules et les nodules** représentent des agrégats de granulomes et sont observés dans 80-100 % des cas. Ils sont généralement de petite taille, entre 1 et 10mm, mal circonscrits, et ils décrivent une topographie lymphatique c'est-à-dire avec une prédominance dans les régions supérieures, moyennes et postérieures, dans les zones sous-pleurales et péri-bronchovasculaires, au niveau des septa interlobulaires et le long des scissures qui peuvent prendre un aspect « perlé » (**Figure 3A**). Le « signe de la galaxie », qui est considéré comme très évocateur de sarcoïdose, correspond à un nodule irrégulier généralement de 1 à 4 cm, formé par la confluence d'une multitude de micronodules moins concentrés en périphérie et de bords irréguliers (**Figure 3B**). Le « signe du *cluster* » correspond à une multitude de micronodules qui sont proches mais ne confluent pas (**Figure 3C**). Les autres signes typiques sont l'épaississement péribronchovasculaire et les réticulations septales. Les opacités en verre dépoli (16-83 %) et les condensations alvéolaires (12-38 %) sont très rarement au premier plan, et la conjonction au second plan de micronodules lymphatiques ou d'adénopathies typiques permet de suggérer le diagnostic de sarcoïdose pulmonaire.



**Figure 3 : plusieurs aspects scanographiques évocateurs de sarcoïdose**

A : micronodules de topographie périlymphatique (péribronchovasculaires, scissuraux et sous-pleuraux), avec scissure perlée (flèche)

B : signe de la galaxie. Exemple de deux patients présentant un signe de la galaxie (flèches) correspondant à un nodule irrégulier généralement de 1 à 4 cm, formé par la confluence d'une multitude de micronodules moins concentrés en périphérie et de bords irréguliers

C : signe du cluster, indiqué par les flèches correspondant à une multitude de micronodules qui sont proches mais ne confluent pas.

Des signes de **fibrose pulmonaire** sont rapportés dans 20-50 % des cas. La distorsion architecturale se traduit par un déplacement des hiles et des scissures vers le haut. Le déplacement vers l'arrière de la bronche principale ou lobaire supérieure avec une perte de volume des lobes supérieurs est caractéristique. Les bronches sont souvent déformées, anguleuses, ou sténosées. La fibrose peut donner des opacités linéaires broncho-centrées ou des masses de fibrose qui sont aussi généralement centrales. Dans les stades avancés, il existe parfois des broncheectasies, un rayon de miel, et différents types de lésions destructrices : kystes, cavités, bulles et emphysème para-cicatriciel avec une prédominance dans les zones supérieures et moyennes.

D'autres lésions, bien que possibles dans la sarcoïdose pulmonaire, sont atypiques et nécessitent d'éliminer systématiquement un autre diagnostic : nodule ou masse unique, cavités, pleurésie. Il faudra être particulièrement vigilant en présence d'une pleurésie qui devra faire réaliser des investigations pleurales au moindre doute d'un diagnostic différentiel.

#### - **Tomographie par émission de positon au <sup>18</sup> fluorodéoxyglucose (<sup>18</sup>FDG-TEP)**

***Le <sup>18</sup>FDG-TEP ne doit pas être réalisé systématiquement chez tous les patients ayant une sarcoïdose.*** Il ne devrait notamment pas être utilisé pour évaluer l'extension de la maladie lors du bilan initial. Le <sup>18</sup>FDG-TEP ne montre pas d'image spécifique de la sarcoïdose. L'intensité de l'hyperfixation est très variable, et ne permet pas de distinguer la sarcoïdose de ses diagnostics différentiels, notamment d'un lymphome. Le <sup>18</sup>FDG-TEP met en évidence des localisations infracliniques chez 15% des patients ayant une sarcoïdose, par exemple des localisations ganglionnaires ou osseuses asymptomatiques, qui permettent d'obtenir un site accessible à une biopsie dans 3,8 % des cas. Le <sup>18</sup>FDG-TEP peut permettre aussi d'évaluer l'activité avec une excellente sensibilité de 97 %, meilleure que l'ECA, d'avoir un aperçu de l'étendue de la maladie, et aussi de prédire la réponse thérapeutique et de suivre l'évolution sous traitement.

Néanmoins, en raison de son coût et son irradiation, les indications du <sup>18</sup>FDG-TEP doivent être limitées en pratique clinique aux situations où il apporte clairement une valeur ajoutée par rapport aux autres investigations. Celles-ci sont indiquées dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : principales indications cliniques du <sup>18</sup>FDG-TEP dans la sarcoïdose**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Besoin d'identification d'un site à biopsier en l'absence de documentation histopathologique aisée (examen clinique et imagerie non métabolique).</li><li>- Recherche d'une localisation cardiaque active (après un régime dédié).</li><li>- Évaluation de l'activité persistante associée à la présence d'une fibrose pulmonaire (cf. paragraphe <u>4.7.1</u>)</li><li>- Bilan d'une fatigue intense inexpiquée</li><li>- En cas d'hypertension pulmonaire liée à une compression vasculaire par des ganglions ou une médiastinite fibreuse.</li></ul> |
|---|

#### - **Scintigraphie au <sup>67</sup>Gallium**

La scintigraphie au <sup>67</sup>Gallium du corps entier a été proposée comme outil diagnostique de la sarcoïdose. En effet, le <sup>67</sup>Gallium s'accumule dans les cellules inflammatoires, en particulier les macrophages. Une hyperfixation symétrique au niveau des ganglions médiastinaux ou hilaires (signe lambda) et au niveau des glandes lacrymales, parotides et salivaires (signe panda) évoque très fortement la sarcoïdose. Néanmoins, compte tenu de son caractère très irradiant, cet examen a été abandonné en France et largement remplacé par le <sup>18</sup>FDG-TEP. Il reste utilisé dans certains centres en dehors de la France.

### 3.4.2.3 Endoscopie bronchique

L'endoscopie bronchique souple est l'examen le plus rentable pour obtenir un diagnostic histopathologique dans la sarcoïdose. Néanmoins, **elle ne devrait pas être réalisée systématiquement chez tous les patients ayant une sarcoïdose, y compris en cas d'atteinte pulmonaire**. Elle est justifiée lorsqu'une documentation histopathologique n'a pu être obtenue de façon moins invasive par la biopsie d'un organe superficiel (cf. paragraphe 3.4.3.2). Elle est également utile pour mieux préciser les mécanismes d'un TVO, notamment détecter des sténoses bronchiques (cf. paragraphe 4.7.4), et faire des prélèvements microbiologiques afin d'éliminer un diagnostic différentiel ou une complication, notamment une infection mycobactérienne ou aspergillaire.

**L'endoscopie bronchique souple permet d'effectuer des biopsies de la muqueuse bronchique, des biopsies pulmonaires transbronchiques, une aspiration ganglionnaire à l'aiguille échoguidée (Endobronchial Ultrasound TransBronchial Needle Aspiration ou EBUS-TBNA), et/ou un lavage broncho-alvéolaire (LBA).**

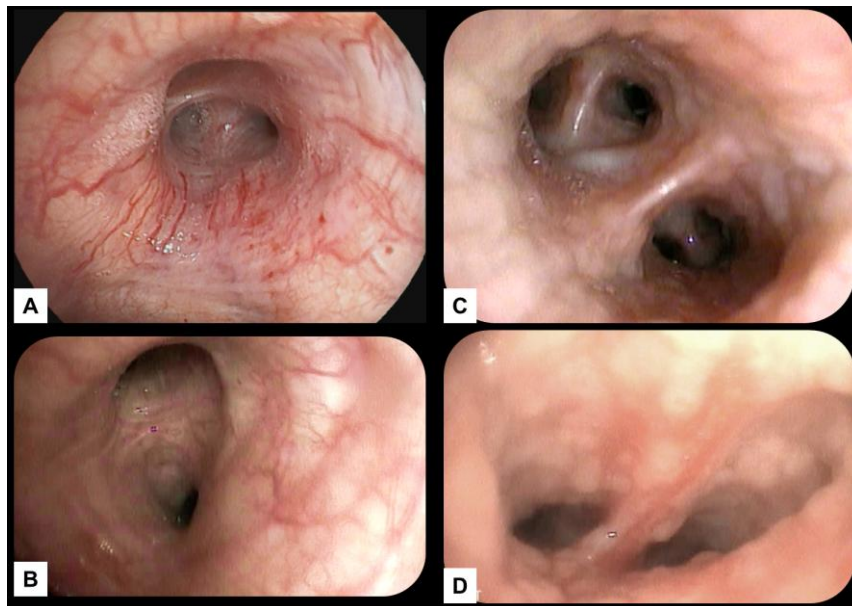
L'aspect macroscopique de l'endoscopie bronchique peut être normal ou montrer diverses anomalies : épaissement muqueux, granulations, aspect en « fond d'œil » (Figure 4), ou sténose bronchique. Les biopsies bronchiques doivent être multiples sur les lésions visibles ou, si la muqueuse est macroscopiquement normale, de façon systématique sur la carène et les éperons des bronches principales. Elles sont positives dans 20-37 % des cas si la muqueuse est normale et 54-90 % en présence d'anomalies. Les biopsies transbronchiques doivent être multiples. Elles sont positives dans 40-90 % des cas et cette positivité n'est pas prédite par le stade radiographique mais par l'extension des lésions parenchymateuses et leur nature (réticulations et verre dépoli) au scanner thoracique. La combinaison de biopsies bronchiques et transbronchiques augmente la rentabilité de l'examen.

**La ponction ganglionnaire sous écho-endoscopie bronchique (EBUS) ou par voie œsophagienne (œsophageal ultrasound (EUS)) a globalement une meilleure performance pour le diagnostic de sarcoïdose que la combinaison de biopsies bronchiques et trans-bronchiques**, avec une spécificité de 100 % pour les deux techniques, mais une sensibilité de 80 % contre 53 %. Cette différence de performance est plus nette en cas de stade I radiographique, et elle n'atteint pas le seuil de significativité en cas de stade II. La mise en culture pour recherche de mycobactéries doit être systématique, et une PCR peut être réalisée en cas de suspicion de tuberculose. Il peut être utile de congeler un prélèvement ganglionnaire pour analyses complémentaires microbiologiques ultérieures.

Le LBA ne doit pas être systématique. Lorsqu'il est réalisé il montre le plus souvent une cellularité modérée ( $< 500.10^3/mL$ ) avec une lymphocytose inférieure à 50 %. Une neutrophilie alvéolaire est souvent présente en cas de fibrose pulmonaire. Le rapport CD4/CD8 est typiquement augmenté, mais il peut aussi être normal ou inversé. **Un rapport CD4/CD8  $\geq 3,5$  a une sensibilité faible mais une spécificité élevée pour le diagnostic de sarcoïdose**. Un rapport CD4/CD8  $\geq 3,5$  a une sensibilité de 24 %-54 % et une spécificité de 90 %, ce qui reste inférieur à la combinaison des biopsies bronchiques et trans-bronchiques ou l'EBUS/EUS-TBNA. **Le LBA ne remplace donc pas une confirmation histopathologique**. Il permet par ailleurs de réaliser un test de transformation lymphocytaire au béryllium en cas de suspicion de béryllose pulmonaire chronique.

La cryobiopsie pulmonaire transbronchique a démontré clairement son intérêt dans le diagnostic des PID, mais il n'existe pas encore d'étude dédiée à la sarcoïdose. La cryobiopsie ganglionnaire transbronchique pourrait être intéressante pour le diagnostic des adénopathies médiastinales, avec une meilleure performance que l'EBUS/EUS-TBNA, mais il y a peu de données spécifiques pour la sarcoïdose. L'EBUS-IFB (*Intranodal Forceps Biopsy*) ou échographie endo-bronchique avec biopsie à pinces intra-ganglionnaire permet de prélever des fragments plus gros de tissu, ce qui pourrait être utile pour le diagnostic différentiel de lymphome.

La bronchoscopie ultrafine avec biopsie des petites voies aériennes utilisée surtout pour le diagnostic des lésions pulmonaires périphériques, a une place et une rentabilité qui restent à déterminer dans la sarcoïdose.



**Figure 4 :** aspect macroscopique caractéristique de la sarcoïdose pulmonaire sur l'endoscopie bronchique avec A et B : muqueuse en « fond d'œil » et C et D : granulations de la muqueuse bronchique

#### 3.4.2.4 Autres examens diagnostiques

- La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) met en évidence des granulomes chez environ un tiers des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire, y compris en l'absence de syndrome sec. Elle pourrait être plus fréquemment positive chez les patients âgés. Néanmoins, la présence de granulomes à la BGSA n'est pas spécifique de sarcoïdose et peut notamment se voir chez 10,8 % des patients ayant une tuberculose. La BGSA doit donc être interprétée avec prudence.
- La biopsie transthoracique sous contrôle scanographique peut apporter le diagnostic en cas de nodule ou condensation.
- **Conformément aux recommandations de l'ATS 2020, les patients ayant des adénopathies intrathoraciques typiques devraient bénéficier d'une EBUS-TBNA plutôt que d'une médiastinoscopie (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).** Le recours à une médiastinoscopie est devenu exceptionnel et son indication, en cas de forte suspicion de lymphome, doit être posée dans un centre expert.
- Les autres examens sont destinés à confirmer une atteinte d'organe par la sarcoïdose. Le diagnostic de sarcoïdose est porté sur un prélèvement extra-thoracique clinique ou identifié par les examens complémentaires dans environ 25 % des cas.

### 3.4.3 Démarche diagnostique

La prise en charge diagnostique de la sarcoïdose intègre ses manifestations pulmonaires et extra-pulmonaires et comporte plusieurs domaines : le diagnostic positif de la maladie (cf. paragraphe 3.4.1), le diagnostic d'une atteinte spécifique d'organe (cf. PNDS sarcoïdose extra-pulmonaire, filière FAI2R, en cours de rédaction), le diagnostic d'activité de la maladie (cf. paragraphe 3.5.1) et enfin le diagnostic d'un évènement évolutif survenant au cours du suivi d'un patient ayant une sarcoïdose antérieurement connue (cf. paragraphe 5).

Le diagnostic positif de sarcoïdose est souvent difficile, en raison de l'absence de test diagnostique spécifique, expliquant le retard diagnostique (cf. paragraphe 3.3.1). En effet, la présentation clinique et radiologique de la sarcoïdose est très hétérogène pour chaque localisation entre pathognomonique et atypique, si bien que l'approche diagnostique est à adapter individuellement.

#### 3.4.3.1 Critères diagnostiques

**Le diagnostic de sarcoïdose repose sur la combinaison des trois critères suivants :**

- **tableau clinico-radiologique le plus souvent évocateur ou au moins compatible,**
- **mise en évidence de granulomes épithélioïdes typiques sans nécrose caséuse,**
- **et exclusion des autres causes de granulomatose.**

#### 3.4.3.2 Confirmation histopathologique et stratégie de recherche des granulomes

Bien que le critère histopathologique soit central pour le diagnostic de sarcoïdose, celui-ci n'est pas toujours exigé ou possible. Le clinicien peut être confronté à plusieurs situations cliniques (**Figure 5**) : une confirmation histopathologique n'est pas nécessaire ; une confirmation histopathologique est nécessaire et possible ; une confirmation histopathologique serait nécessaire, mais n'est pas possible en pratique.

##### - **Situations où une confirmation histopathologique n'est pas nécessaire :**

**Comme indiqué dans les recommandations de l'ATS 2020, certaines formes de la maladie, en raison de leur caractère pathognomonique, ne nécessitent pas de documentation histopathologique : syndrome de Löfgren, lupus pernio, ou syndrome de Heerfordt (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve).**

**Concernant les patients asymptomatiques ayant des adénopathies hilaires bilatérales, les recommandations de l'ATS 2020 ne statuent pas sur la nécessité ou non d'avoir une confirmation histopathologique, en soulignant qu'une surveillance rapprochée est une option raisonnable.** En effet, devant des adénopathies hilaires bilatérales, la probabilité d'une sarcoïdose est très élevée chez les patients ayant des symptômes aigus (érythème noueux, bi-arthrite des chevilles ou uvéite antérieure), ou asymptomatiques avec un examen physique normal. À l'inverse, il faut se méfier d'un lymphome en présence de signes « B » (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids), d'une cytopénie, d'une pleurésie, d'une masse médiastinale antérieure, d'une adénopathie périphérique ou d'une splénomégalie.

##### - **Situations où une confirmation histopathologique est nécessaire et possible :**

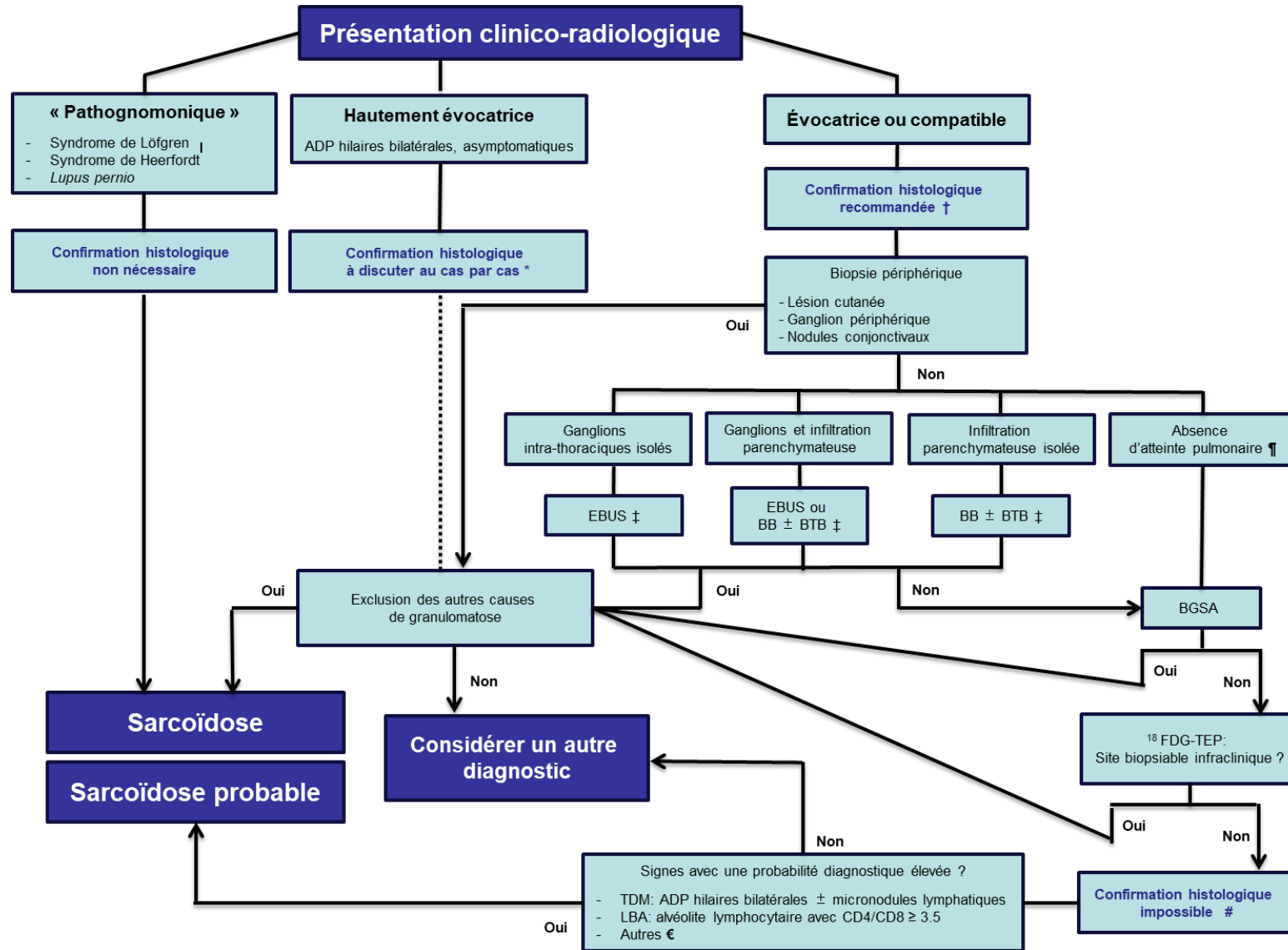
La nécessité d'une confirmation histopathologique devra toujours mettre en balance l'étendue de la gamme diagnostique évoquée devant tel ou tel tableau clinico-radiologique et les risques éventuels de la biopsie. Cette confirmation est d'autant plus souhaitable qu'une indication thérapeutique est posée ou si des difficultés de suivi sont anticipées.

La première étape est de choisir le prélèvement biopsique le plus approprié. **Le site le plus accessible et le moins invasif devrait être favorisé** : biopsie d'une lésion cutanée, sauf l'érythème noueux, biopsie échoguidée d'un ganglion superficiel, biopsie de nodules conjonctivaux. En l'absence de lésion périphérique aisément biopsiable, l'endoscopie bronchique souple est l'investigation clef. Le choix des gestes endoscopiques à envisager dépend du plateau technique du centre et il devrait être ajusté aux résultats du scanner thoracique. **En cas d'adénopathies intrathoraciques isolées, un EBUS/EUS-TBNA devrait être privilégié. En cas d'adénopathies intrathoraciques associées à une infiltration pulmonaire, un EBUS-TBNA ou des biopsies bronchiques et/ou transbronchiques peuvent être proposés indifféremment selon la taille et la localisation des adénopathies d'une part et l'extension de l'atteinte pulmonaire d'autre part. En cas d'infiltration pulmonaire isolée des biopsies bronchiques et/ou transbronchiques devraient être privilégiées.** Afin d'éviter de réaliser deux endoscopies bronchiques et pour augmenter la rentabilité de l'examen, les biopsies transbronchiques peuvent être combinées d'emblée aux biopsies bronchiques. **Si l'endoscopie souple incluant un examen EBUS/EUS n'est pas contributive, un <sup>18</sup>FDG-TEP devrait être demandé pour identifier une localisation infraclinique de la sarcoïdose potentiellement biopsiable non détectée par les examens d'imagerie non métaboliques.** Une biopsie sous scanner d'un nodule ou d'une condensation pulmonaire peut être utile. Une BGSA peut être utile, notamment chez les patients âgés, mais ne devrait pas être considérée si le tableau clinico-radiologique est atypique pour une sarcoïdose. La place de la cryobiopsie pulmonaire transbronchique n'est pas définie. Le recours à une médiastinoscopie ou une biopsie pulmonaire chirurgicale est devenu exceptionnel.

L'étape suivante est d'exclure les autres causes de granulomatoses pulmonaires, car la mise en évidence de granulomes ne signe pas définitivement une sarcoïdose (cf. paragraphe 3.4.3.4). Outre le tableau clinico-radiologique, les caractéristiques morphologiques des granulomes ont un rôle important pour distinguer la sarcoïdose des autres granulomatoses (cf. paragraphe 3.4.3.3).

- **Situations où une confirmation histopathologique est impossible** :

Parfois la confirmation histopathologique est impossible en raison d'un refus de la biopsie par le patient ou d'un risque jugé trop élevé de la biopsie si la maladie est confinée à un seul organe tel que le système nerveux central ou le cœur, ou en cas d'atteinte pulmonaire avec une fonction respiratoire trop altérée. L'enjeu est alors d'établir un diagnostic avec le plus haut niveau de confiance possible en se basant sur un faisceau d'arguments : le tableau clinico-radiologique de l'atteinte pulmonaire ou extra-pulmonaire (**Tableau 1**), en particulier l'aspect du scanner thoracique, l'existence d'un rapport CD4/CD8  $\geq 3,5$  sur le LBA, ou un dosage de l'ECA  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale.



## Figure 5 : approche diagnostique dans la sarcoïdose

\* La probabilité d'une sarcoïdose est très élevée chez les patients ayant des adénopathies hilaires bilatérales typiques sur le scanner thoracique, asymptomatiques avec un examen physique normal et un bilan biologique normal.

† La confirmation histologique doit toujours mettre en balance l'étendue de la gamme diagnostique évoquée devant tel ou tel tableau clinico-radiologique et les risques éventuels de la biopsie. Cette confirmation est d'autant plus souhaitable qu'une indication thérapeutique est posée ou si des difficultés de suivi sont anticipées.

‡ Le choix du geste endoscopique à privilégier est guidé par le scanner thoracique. L'EBUS-TBNA est de plus en plus privilégiée en cas d'adénopathies intrathoraciques accessibles. Les biopsies bronchiques et trans-bronchiques peuvent être réalisées dans le même temps.

¶ Les méthodes pour obtenir une confirmation histologique dépendent également des manifestations extra-respiratoires (cf. PNDS sarcoïdose extra-pulmonaire, filière FAI2R, en cours de rédaction).

# La confirmation histologique est également parfois impossible à obtenir du fait du risque de la biopsie (retentissement respiratoire trop sévère, atteinte confinée à un seul organe tel que le cœur ou le système nerveux central) ou d'un refus du patient. Le recours à d'autres investigations invasives est très rare dans la sarcoïdose (biopsie guidée par le scanner d'une condensation pulmonaire, médiastinoscopie, biopsie pulmonaire par cryobiopsie ou chirurgicale).

€ Autres signes évocateurs : les signes ont été classés en fonction de leur niveau de probabilité dans le **Tableau 1**.

Abréviations : EBUS/EUS-TBNA : *Endobronchial/oesophageal Ultrasound TransBronchial Needle Aspiration* ; BB : biopsies bronchiques ; BTB : biopsies transbronchiques ; BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires ; <sup>18</sup> FDG-TEP : tomodesintométrie par émission de positon au 18 fluoro-desoxyglucose ; TDM : tomodesintométrie ; ADP : adénopathies ; LBA : lavage broncho-alvéolaire.

### 3.4.3.3 Histopathologie du granulome

Les granulomes de la sarcoïdose sont des petits amas cellulaires compacts de taille variée (généralement moins de 1/2 mm de grand axe), composés de cellules d'origine histiocytaire (histiocytes, cellules épithélioïdes, cellules géantes pluri-nucléées nommées cellules de Langhans) au contact de lymphocytes T CD4+ en son centre constituant le follicule central. En périphérie, les lymphocytes T CD4+ sont également présents avec l'identification de lymphocyte T (LT) régulateurs CD4+ *Forkhead- Box-Protein 3* (FOXP3)+, des « *Type 17 T helper* » Th17, des Th1, ou des Th2 ainsi que d'autres cellules comme les lymphocytes T CD8+, des cellules dendritiques, des lymphocyte B ou des plasmocytes principalement à immunoglobulines A (IgA).

La nécrose est absente de façon quasi-constante. Néanmoins, une nécrose centrale focale mais sans composante caséuse est possible. Enfin, une couronne de fibrose est le plus souvent associée à la périphérie du granulome en organisation lamellaire concentrique, pouvant progresser jusqu'à une hyalinisation complète du granulome et vers une extension dans les tissus-hôtes. L'épaisseur de cette couronne paraît être corrélée avec l'ancienneté du granulome.

Les granulomes de sarcoïdose sont caractérisés par la remarquable préservation des structures tissulaires dans lesquelles ils se développent au début de la maladie, générant plus de désorganisation que de destruction.

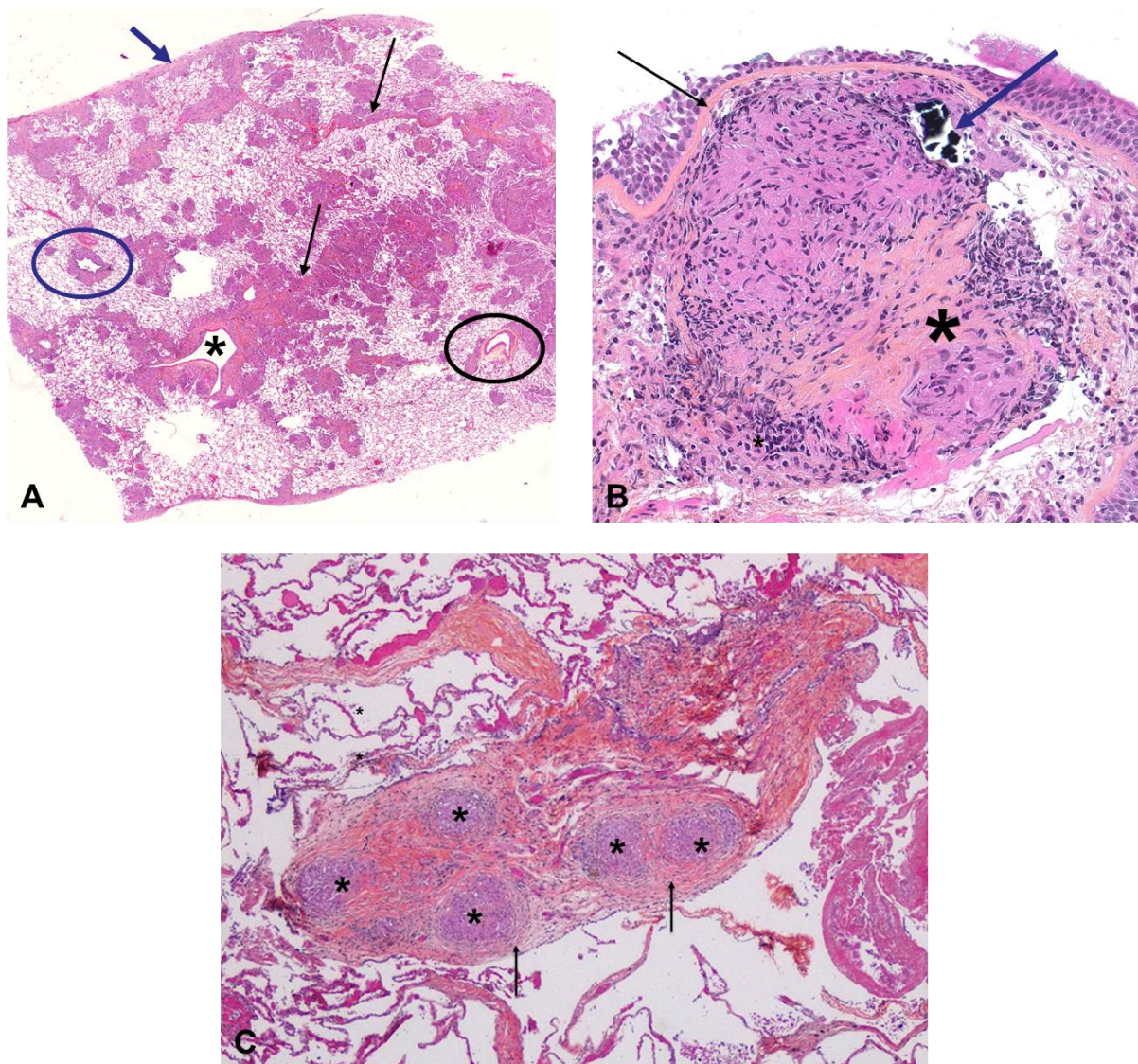
#### **Particularités histopathologiques du granulome sarcoïdien pulmonaire :**

Le granulome n'est pas spécifique de la sarcoïdose et sa valeur diagnostique dépend de l'organe où il a été identifié. Le poumon est l'organe le plus fréquemment atteint dans la sarcoïdose. Les granulomes de la sarcoïdose prédominent dans les régions supérieures des poumons et ont la particularité d'être organisés le long des trajets lymphatiques (plèvre, septa interlobulaires, axes bronchovasculaires) (**Figure 6A**). La plupart des granulomes sarcoïdiens intra et périlobulaires sont associés en conglomérats et au contact d'un ou plusieurs lymphatiques. Les lymphatiques pulmonaires interviennent dans la régulation du drainage du liquide alvéolaire, et de ce fait des particules inhalées (organiques ou non) avec un impact possible dans la pathogénie de la sarcoïdose. Ces lymphatiques permettraient également aux cellules de l'immunité, de transiter entre la périphérie du granulome et les ganglions médiastinaux. Les granulomes sont également retrouvés dans les voies aériennes, en particulier dans la muqueuse des bronches et bronchioles, pouvant obstruer totalement leur lumière. Ils sont typiquement localisés en surface du chorion sous la membrane basale (**Figure 6B**). Ils peuvent enfin être localisés le long des parois extérieures des vaisseaux pulmonaires ainsi que dans les parois des petites artères et veines pulmonaires avec des granulomes intimaux ou transmuraux sans continuité avec les granulomes parenchymateux périvasculaires. En revanche les capillaires sanguins sont absents ou altérés au centre des granulomes, avec des cellules endothéliales endommagées et un collapsus des capillaires. Une particularité des granulomes pulmonaires est qu'ils sont entourés d'une couronne fibreuse avec des dépôts lamellaires de collagène (**Figure 6C**). Les granulomes pulmonaires de la sarcoïdose peuvent être très florides et s'agréger les uns aux autres entraînant une fibrose pouvant être massive. La formation de granulomes est précédée d'une phase inflammatoire sous forme d'alvéolite et d'inflammation interstitielle.

Les granulomatoses épithélioïdes doivent être distinguées des granulomatoses à corps étrangers qui reflètent une réaction résorptive constituée de macrophages non épithélioïdes ou de cellules géantes stables au contact de particules inertes. ***Au sein des granulomatoses épithélioïdes, les caractéristiques histopathologiques de certaines pathologies sont plus ou moins proches de celles de la sarcoïdose et leur analyse attentive a une place centrale pour le diagnostic.***

**Il faudra se méfier :** d'une nécrose extensive ou d'une nécrose « sale », riche en débris cellulaires ou en polynucléaires neutrophiles, d'un exsudat fibrineux ou d'une ulcération muqueuse, d'un aspect palissadique des granulomes, de l'absence de distribution lymphatique, de granulomes mal formés ou intra-alvéolaires, d'un infiltrat inflammatoire très riche autour des granulomes (lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles, cellules plasmiques), ou de la présence de nombreux follicules lymphoïdes secondaires. Ainsi, il peut être nécessaire de solliciter l'avis d'experts en histopathologie des granulomatoses.

Il est également important de savoir épuisier les blocs disponibles pour optimiser l'exploitation du matériel histopathologique à la recherche de granulomes. Dans certains contextes, la réalisation d'une congélation peut s'avérer utile afin de permettre une réévaluation ultérieure microbiologique ou autre.



**Figure 6 : granulomes pulmonaires**

Figure 6A : vue d'ensemble à faible grossissement de la distribution lymphatique de granulomes de sarcoïdose coalescents (biopsie pulmonaire) : flèches noires : granulomes le long des cloisons septales, l'astérisque indique la veine ; flèche bleue : granulomes sous la plèvre viscérale ; cercle noir : granulomes contre l'adventice d'une artère ; cercle bleu : engainement circonférentiel d'une bronchiole par les granulomes.

Figure 6B : vue à fort grossissement d'un amas granulomateux de sarcoïdose soulevant la membrane basale (flèche noire) d'une bronche (biopsie bronchique). La présence d'une microcalcification (flèche bleue) et d'un remaniement fibreux entre les granulomes (astérisque) témoigne de l'ancienneté des lésions. À noter la persistance de lymphocytes en périphérie des granulomes.

Figure 6C : granulomes pulmonaires (\*) entourés d'une couronne fibreuse (flèches) (biopsie pulmonaire).

Avec l'aimable autorisation des Drs M Kambouchner, V de Montpreville & JF Bernaudin.

Le **Tableau 5** présente les caractéristiques histopathologiques des granulomes de sarcoïdose ainsi que celles des principaux diagnostics différentiels de granulomatoses pulmonaires.

**Tableau 5 : caractéristiques histopathologiques des granulomes des principales granulomatoses pulmonaires**

Pathologies	Éléments principaux	Principaux sites ; topographie	Signes associés	Méthodes spécifiques d'identification sur biopsie
<b>Sarcoïdose</b>	Granulomes épithélioïdes géantocellulaires sans nécrose caséuse bien circonscrits, entourés de lymphocytes et d'une couronne fibreuse lamellaire en périphérie. Très rarement : nécrose focale minime, vascularite granulomateuse.	Ganglions lymphatiques médiastinaux Poumons : - le long des lymphatiques - souvent le long des vaisseaux pulmonaires, septa inter-lobulaires, plèvre viscérale, et voies aériennes. - la vascularite granulomateuse implique plus souvent les petites veines pulmonaires.	Inclusions cytoplasmiques non spécifiques, souvent retrouvées dans les cellules géantes : - Corps de Schaumann, et cristaux (de fer et calciques) - Corps astéroïdes (cholestérol) Inflammation interstitielle peu marquée. Granulomes confluents avec nécrose dans la granulomatose sarcoïdique nécrosante	Aucune
<b>Principales granulomatoses pulmonaires à distinguer de la sarcoïdose</b>				
<b>Béryllose pulmonaire chronique</b>	Granulomes similaires à la sarcoïdose : coalescents, bien circonscrits, associés à des granulomes mal formés. Fibrose à la périphérie des granulomes, fusionnant en nodules hyalinisants.	Ganglions lymphatiques médiastinaux Poumons : lymphatiques fréquemment associés à de petits granulomes lobulaires dispersés.	Fibrose interstitielle. Dépôts de différentes poussières en fonction des expositions respiratoires associées. Corps de Schaumann.	Aucune
<b>Granulomatoses induites par des médicaments</b>	Granulomes similaires à la sarcoïdose.	Ganglions lymphatiques médiastinaux Muqueuse des voies aériennes Parenchyme pulmonaire		Aucune
<b>Tuberculose pulmonaire</b>	À un stade précoce : granulomes nécrosants contenant des mycobactéries et des neutrophiles ; granulomes interstitiels caséux et non caséux. À un stade avancé : palissades d'histiocytes épithélioïdes délimitant une nécrose en forme géographique, cavitation, rares neutrophiles. Présence de nombreuses cellules inflammatoires, avec peu ou aucune fibrose.	Ganglions lymphatiques médiastinaux Tuberculose bronchogène : lésions précoces bronchiolaires ; plus tard, lésions réparties de manière aléatoire. Tuberculose miliaire hémotogène : multiples nodules dispersés composés de groupes de granulomes.	Fréquemment, pneumopathie organisée et inflammation aiguë alvéolaire et interstitielle Vascularite secondaire Granulomes non nécrosants dans 40% des cas Granulomes moins bien organisés chez les patients immunodéprimés.	Coloration de Ziehl-Neelsen Cultures ± PCR
<b>Infections bactériennes Mycobactéries non-tuberculeuses</b>	Granulomes bien formés ; caséum moins fréquent que dans la tuberculose.	Parenchyme pulmonaire	Bronchectasies : granulomes bronchiolaires Nécrose avec bords serpiginoux et vascularite (différent de GPA)	Coloration Ziehl-Nielsen mais difficile à différencier de <i>M. tuberculosis</i> Culture

<b>Pneumopathie d'hypersensibilité</b>	Petits granulomes non caséeux, mal structurés, épars et non confluents. Corps de Schaumann. Fibrose en périphérie des granulomes.	Inflammation bronchiolaire et des canaux alvéolaires.	Infiltration lymphocytaire et agrégats lymphoïdes. Fréquemment bronchiolite oblitérante et pneumopathie organisée. Follicules lymphoïdes	Aucune
<b>Histoplasmosse</b>	Transition entre phase aiguë : granulomes avec nécrose centrale remplaçant l'infiltrat mononucléé ; Phase chronique : granulomes bien formés (comme la sarcoïdose) ou nécrosants. Fibrose lamellaire concentrique (comme la tuberculose réactivée).	Ganglions lymphatiques médiastinaux, parenchyme pulmonaire. Rarement, granulomatose broncho-centrique.	Pneumonie fibrineuse aiguë sans granulomes en phase aiguë Médiastinite sclérosante. Calcifications nodulaires.	Coloration PAS Coloration de Grocott à la méthénamine argent Culture PCR
<b>Granulomatose associée au déficit immunitaire commun variable</b>	Pneumopathie interstitielle granulomateuse et lymphocytaire : agrégats de granulomes non nécrosants alvéolaires et interstitiels, associés à une infiltration interstitielle lymphocytaire.	Ganglions lymphatiques médiastinaux Bronchiolaire	Fréquemment, pneumopathie organisée, hyperplasie lymphoïde, bronchiolite folliculaire	Aucune
<b>Granulomatose avec polyangéite</b>	Nécrose fibrinoïde et vascularite granulomateuse Granulomes mal structurés ; amas de cellules géantes multinucléées dispersées de manière lâche ; petits granulomes suppuratifs Granulomes palissadiques	Vascularite granulomateuse focale affectant les veines et artères de petite et moyenne taille	Micro-abcès neutrophiliques Nécrose collagénique	Aucune
<b>Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</b>	Vascularite nécrosante avec nécrose fibrinoïde Granulomes nécrosants avec des éosinophiles au centre Inflammation éosinophilique	Vascularite éosinophilique affectant les petits vaisseaux (petites artères, veines et capillaires)		Aucune
<b>Granulomatoses pulmonaires plus rares à distinguer de la sarcoïdose</b>				
<b>Pneumopathie granulomateuse due à des agents inorganiques</b>	Aluminium : granulomes pseudo-sarcoïdiques Métaux durs : pneumonie interstitielle à cellules géantes, granulomes infarcis	Aluminium : granulomes rares dispersés ressemblant à ceux de la sarcoïdose Métaux durs : nodules centro-lobulaires	Aluminium : macules centro-acinaires Métaux durs : nombreuses cellules géantes multinucléées ; alvéolite à cellules géantes diffuse	Microscopie électronique à balayage/ Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (SEM/EDS)
<b>Maladie pulmonaire liée à l'abus de drogues IV (talcose intravasculaire)</b>	Granulomes interstitiels à corps étrangers Vascularite granulomateuse	Granulomes juxta-périvasculaires et interstitiels	Lésions de thromboses vasculaires Emphysème Fibrose massive	Lumière polarisée: particules biréfringentes
<b>Infections bactériennes Hot-tub lung (<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>)</b>	Granulomes bien formés, non nécrosants, souvent coalescents.	Granulomes bronchiolaires et distribués de manière aléatoire dans les espaces aériens Granulomes dans la lumière des bronchioles et les espaces aériens	Pneumonie organisée Pneumonie interstitielle légère	Culture

<b>Infections bactériennes</b> <b>Mélioïdose</b> <b>(tropicales)</b> <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Granulomes lâches avec nécrose Histiocytes en palissade	Parenchyme pulmonaire	Inflammation nécrosante	Coloration Gram et culture ( <i>Burkholderia pseudomallei</i> : Gram-negative)
<b>Infections bactériennes</b> <i>Tropheryma whipplei</i>	Granulomes mal formés composés de grands amas d'histiocytes Macrophages spumeux remplis de bactéries ou de débris bactériens	Ganglions lymphatiques médiastinaux Granulomes disséminés, péribronchiques et bronchiolaires, péricapillaire, plèvre		Coloration Gram-positif et PAS-positif Coloration de Grocott à la méthénamine argent Inclusions minces en forme de faucille ( <i>Tropheryma whipplei</i> ) PCR Culture
<b>Infections fongiques</b> <i>Cryptococcus</i>	Granulomes nodulaires Nécrosants Cellules géantes contenant des levures	Ganglions pulmonaires Parenchyme pulmonaire Plèvre		Gram-positif PAS-positif Coloration de Grocott à la méthénamine argent Coloration Fontana-Masson PCR
<i>Coccidioides</i> <i>Blastomyces</i> <i>Zygomycetes</i>	Granulomes suppuratifs Granulomes avec nécrose focale Granulomes avec exsudat purulent	Angioinvasive		
<b>Infections fongiques</b> <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Granulomes nécrosants (5 %-17 %)	Ganglions pulmonaires : peu commun Parenchyme pulmonaire : kystes collectés dans des zones sous pleurales	Infiltration interstitielle lympho-plasmocytaire	PAS ; Coloration de Grocott à la méthénamine argent PCR
<b>Infections parasitaires</b> <i>Schistosoma mansoni</i>	Vascularite granulomateuse associée à des œufs		Artérites granulomateuses	Œufs observés (mesurant $\geq$ 100 $\mu$ m) PCR
<b>Infections parasitaires</b> <i>Paragonimus</i>	Réaction granulomateuse associée aux œufs	Bronchiolaire (larges bronchioles)	Petites kystes entourant des vers	Œufs observés (mesurant moins de 100 $\mu$ m)
<b>Syndrôme de Sjögren</b>	Petits granulomes non-nécrosants	Rares et distribués de manière aléatoire dans l'interstitium pulmonaire	Hyperplasie lymphoïde péribronchique Rétrécissement des petites voies respiratoires Bulles occasionnelles	Aucune
<b>Granulomatose pulmonaire associée à la maladie de Crohn</b>	Granulomes non nécrosants dispersés et minuscules	Rarement pulmonaire, distribution aléatoire	Granulomes liés aux médicaments utilisés pour traiter la maladie	Aucune

#### 3.4.3.4 Diagnosics différentiels

La sarcoïdose pulmonaire a une présentation variable pouvant mimer de nombreuses autres maladies. Le diagnostic différentiel repose sur plusieurs outils: (i) les données épidémiologiques : l'incidence des maladies varie selon la région et les facteurs de risque (exposition environnementale, infections, médicaments) ; (ii) le scanner thoracique qui permet d'identifier des aspects distinctifs, typiques ou présentant des atypies pour une sarcoïdose pulmonaire; (iii) les analyses microbiologiques : recherche de *Mycobacterium tuberculosis* et autres pathogènes par cultures, colorations spéciales et PCR ; (iv) les données de l'histopathologie : les caractéristiques morphologiques des granulomes ont un rôle important pour distinguer la sarcoïdose des autres granulomatoses pulmonaires.

Les recommandations de l'ATS de 2020 ont utilisé une méthodologie Delphi pour classer plusieurs manifestations comme suggestives d'un diagnostic hautement probable ou probable de sarcoïdose, sur la base de l'instrument d'évaluation des organes de la sarcoïdose de l'Association mondiale de la sarcoïdose et des autres granulomatoses (*World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders* ou WASOG) (**Tableau 1**).

Le **Tableau 6** présente les principaux diagnostics différentiels de la sarcoïdose pulmonaire, au premier rang desquels la tuberculose, les granulomatoses médicamenteuses et les maladies néoplasiques.

##### - **Tuberculose pulmonaire**

Plusieurs pathologies granulomateuses doivent être éliminées avant de poser un diagnostic de sarcoïdose, dont le principal est la tuberculose pulmonaire. La difficulté réside aussi dans les cas rapportés d'association entre tuberculose pulmonaire et sarcoïdose. Il est particulièrement important de vérifier si le patient a séjourné dans une zone d'endémie tuberculeuse en s'aidant notamment des données actualisées de l'OMS <https://data.who.int/fr/indicators/i/13B4226/C288D13>

Une altération profonde de l'état général, une fièvre en dehors d'un syndrome de Löfgren ou d'une atteinte abdominale (hépatique, splénique, rénale) doivent faire systématiquement rechercher une tuberculose. Les atteintes des séreuses pleurales, péricardiques, péritonéales ou des surrénales sont possibles en cas de tuberculose et très rares en cas de sarcoïdose. Sur le scanner thoracique, des adénopathies médiastinales sans atteinte hilare ou unilatérale, une cavité intra-parenchymateuse pulmonaire, une distribution bronchiolaire des micronodules et nodules, sont autant de situations qui doivent faire évoquer une tuberculose plutôt qu'une sarcoïdose.

En raison de l'association possible sarcoïdose-tuberculose et dans tous les cas lorsqu'un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs est envisagé, une tuberculose latente devrait être cherchée par un interrogatoire très soigneux et un test IGRA à interpréter en fonction du contexte épidémiologique. La sarcoïdose est habituellement à l'origine d'une anergie tuberculique et le test IGRA peut être faussement négatif en cas de tuberculose maladie, si bien que les résultats négatifs de ces tests doivent être interprétés avec précaution dans la démarche diagnostique. ***Une mise en culture des prélèvements respiratoires (expectorations, aspiration bronchique, ponction ganglionnaire) à la recherche de mycobactéries doit être systématique, notamment en cas d'incertitude diagnostique entre sarcoïdose et tuberculose pulmonaire.*** Une PCR mycobactéries peut être réalisée en cas de forte suspicion de tuberculose mais sa négativité n'élimine en rien ce diagnostic.

##### - **Histoplasmosse pulmonaire**

L'histoplasmosse pulmonaire est secondaire à l'inhalation de spores en suspension présents dans les sols enrichis en fientes d'oiseaux et en guano de chauves-souris (milieux confinés et grottes).

Les régions d'endémie sont les États-Unis (vallée du Mississippi et de l'Ohio), l'Amérique centrale et du Sud, l'Afrique intertropicale et du Sud, l'Asie et l'Océanie (notamment la Nouvelle-Calédonie).

En Europe elle est extrêmement rare sauf en Italie ; des cas ont été rapportés aux Antilles. <https://www.cdc.gov/histoplasmosis/data-research/maps/index.html>

Lorsque la présentation est aiguë, le scanner thoracique peut être trompeur s'il montre à la fois des adénopathies bilatérales et des micronodules pulmonaires diffus. Cependant, la présentation clinique ressemble davantage à celle d'une pneumonie communautaire. Le diagnostic différentiel avec la sarcoïdose est plus difficile chez les patients présentant de multiples nodules pulmonaires chroniques, des adénopathies intrathoraciques isolées, ou une médiastinite fibreuse compliquée d'une HTP. Le diagnostic repose sur l'identification d'*Histoplasma capsulatum* en culture ou par PCR dans divers échantillons (sang, liquide céphalorachidien). Concernant la sérologie, les anticorps ne deviennent détectables dans le sérum qu'à partir de 4 à 8 semaines après la primo-infection. Les tests sérologiques affichent une sensibilité variable surtout aux stades précoces.

#### - **Autres infections**

D'autres infections peuvent donner plus rarement des granulomatoses pulmonaires avec des tableaux classiquement différents de celui de la sarcoïdose.

**La fièvre Q**, due à *Coxiella Burnetii*, peut se révéler sous la forme d'une pneumonie atypique avec hépatite granulomateuse. Elle est généralement diagnostiquée de manière indirecte, par des tests sérologiques ou PCR.

**La maladie de Whipple** est une infection due au bacille Gram positif *Tropheryma whipplei*. Les patients présentent généralement une perte de poids, une diarrhée, des arthralgies et des adénopathies périphériques. L'atteinte pulmonaire est extrêmement rare et se manifeste par des opacités pulmonaires diffuses en verre dépoli, prédominant dans les zones sous-pleurales inférieures, une atteinte pleurale, et des granulomes pulmonaires non caséux. Le diagnostic repose sur l'identification de *Tropheryma whipplei* dans divers échantillons, y compris le LBA, par PCR quantitative.

**La syphilis** et **la tularémie** sont des causes extrêmement rares de granulomatose pulmonaire.

**D'autres infections fongiques** en dehors de l'histoplasmose surviennent principalement chez des patients immunodéprimés, mais des cas rares ont été rapportés chez des individus immunocompétents. Il s'agit notamment de la cryptococcose, la coccidioïdomycose (Sud-Ouest des États-Unis et Nord-Ouest du Mexique) et la mucormycose.

**Les infections parasitaires** ne provoquent des maladies pulmonaires granulomateuses que très rarement et uniquement dans les pays endémiques. La leishmaniose et la paragonimose en sont des exemples, ainsi que la schistosomiase due à *Schistosoma mansoni*, qui peut se présenter sous la forme d'une HTP avec fibrose hépatique et hypertension portale.

#### - **Béryllose pulmonaire chronique**

La béryllose pulmonaire chronique peut mimer étroitement la sarcoïdose mais un interrogatoire professionnel permet de redresser le diagnostic en identifiant l'exposition au béryllium qui est souvent sous-estimée. Celle-ci concerne les métiers de certaines industries (aéronautique, aérospatiale, nucléaire, militaire, électronique, automobile et navale), la bijouterie et dentisterie (prothésistes), les télécommunications (câbles, fibre optique), l'équipement sportif (clubs de golf, vélos), certaines fonderies et la récupération et recyclage des métaux.

La béryllose pulmonaire chronique donne plus fréquemment des crépitants et un hippocratisme digital que la sarcoïdose. L'atteinte extra-pulmonaire est possible mais très rare en dehors du foie.

Sur le plan radiologique, l'atteinte pulmonaire est très similaire à celle de la sarcoïdose avec des nodules prédominant dans les régions péri-bronchovasculaires ou le long des septa interlobulaires (57 %), un épaississement des septa interlobulaires (50 %), des opacités en verre dépoli (32 %), et des adénopathies hilaires et médiastinales (39 %). Les adénopathies intrathoraciques sont habituellement de petite taille et jamais isolées. Le taux d'ECA peut être élevé.

Le diagnostic est confirmé par un test positif de transformation lymphocytaire au béryllium dans le sang ou le LBA. Les allèles HLA-DPB1 codant pour un résidu d'acide glutamique en position 69 de la chaîne  $\beta$  (Glu69) sont associés à un risque accru d'hypersensibilité au béryllium, cependant, ce variant peut être trouvé chez des individus sains et est absent chez 25 % des patients atteints de béryllose pulmonaire chronique. Le test HLA-DPB1 n'a donc aucun rôle pour le diagnostic de béryllose pulmonaire chronique.

#### - **Granulomatoses médicamenteuses**

Les granulomatoses d'origine médicamenteuse peuvent également fortement mimer la sarcoïdose mais l'utilisation du site de référence Pneumotox, [www.pneumotox.org](http://www.pneumotox.org), permet d'orienter le diagnostic assez aisément. Les principaux traitements potentiellement responsables de granulomatoses pulmonaires sont cités dans le **Tableau 7**.

Des granulomatoses médiastino-pulmonaires avec parfois une atteinte extra-thoracique, en particulier cutanée, sont maintenant bien décrites sous **inhibiteurs de CTLA-4, PD-1 et PD-L1**. Le délai d'apparition des symptômes est généralement de trois à six mois. Le tableau respiratoire clinico-radiologique est indiscernable de celui de la sarcoïdose, il est le plus souvent peu sévère, sans recours à la corticothérapie. Le risque de granulomatose est augmenté chez les patients traités pour un mélanome et en cas d'association d'inhibiteurs de PD-1 et CTLA-4.

#### - **Granulomatoses et maladies néoplasiques**

En dehors du contexte iatrogène, d'autres situations associent granulomes et maladies néoplasiques. Des réactions granulomateuses ont été rapportées chez 0,7 à 13 % des patients atteints de cancers notamment lymphome, cancer testiculaire, mélanome, et cancer du sein. Les granulomes peuvent être péri-tumoraux, dans les ganglions de drainage, mais aussi à distance (rate, foie, moelle osseuse), ou réalisant des tableaux de granulomatose « sarcoïdose-like » indiscernable sur le plan clinico-radiologique d'une sarcoïdose. Ces situations ne doivent pas faire manquer une étiologie néoplasique qui doit être recherchée quand le tableau n'est pas typique de sarcoïdose, et elles doivent être connues du médecin pour ne pas conclure à tort à une progression ou rechute tumorale.

La sarcoïdose est de plus associée à un surrisque de développer des cancers solides ou hématologiques (cf. paragraphe **3.5.4**). Le risque de lymphome est multiplié par 2 à 15 chez les patients atteints de sarcoïdose par rapport à ceux qui n'en sont pas atteints. Ainsi, des manifestations apparaissant au cours de la surveillance de patients ayant une sarcoïdose connue peuvent en réalité être dues à un lymphome ou un cancer. À l'inverse, des séries ont décrit des cas de patients suivis pour un lymphome qui ont développé secondairement une sarcoïdose.

#### - **Déficit immunitaire commun variable**

Les granulomatoses liées au déficit immunitaire commun variable doivent être recherchées devant la présence d'infections répétées dans l'enfance, une consanguinité, des maladies auto-immunes (anémie et thrombopénie auto-immune) et une splénomégalie qui est quasi-constante.

Le tableau n'est pas toujours complet, et c'est la raison pour laquelle ***une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie doit être réalisée systématiquement dans le bilan initial d'une suspicion de sarcoïdose.***

L'aspect radiologique diffère souvent de celui de la sarcoïdose, avec la présence de nodules flous avec un signe du halo, un bronchogramme aérique, une distribution plutôt aléatoire des micronodules, des bronchectasies, pas ou peu de fibrose, et des adénopathies sans atteinte hilare.

L'aspect histopathologique de l'atteinte pulmonaire, actuellement désigné sous le terme de *granulomatous lymphocytic interstitial lung disease* (GLILD), est généralement différent de celui de la sarcoïdose avec une granulomatose qui s'associe à une infiltration interstitielle lymphocytaire marquée (**Tableau 5**).

- **Granulomatose sarcoïdosique nécrosante**

La granulomatose sarcoïdosique nécrosante, ou granulomatose nécrosante « sarcoïdose-like », est un terme diagnostique provisoire, étant donné l'incertitude quant à la nature de l'affection : angéite nécrosante avec une réaction sarcoïdosique ou véritable sarcoïdose avec une présentation anatomopathologique distincte ? L'épidémiologie est très similaire à la sarcoïdose. Cependant, le tableau clinique est souvent bruyant avec une fièvre et des symptômes respiratoires ; les adénopathies intrathoraciques ne sont présentes que chez 33 % des patients alors que l'atteinte pulmonaire est dominée par des macro-nodules ou des condensations volontiers entourés d'un halo de verre dépoli, avec parfois une excavation. La seule différence évidente réside dans les résultats histopathologiques qui montrent une inflammation granulomateuse non caséuse étendue avec des foyers de nécrose parenchymateuse, associée à une vascularite marquée touchant à la fois les artères et les veines. Cette entité est parfois difficile à distinguer d'une granulomatose avec polyangéite, justifiant une recherche d'ANCA, constamment négative.

- **Autres**

Plusieurs maladies pulmonaires non granulomateuses peuvent imiter l'imagerie thoracique de la sarcoïdose, comme **la silicose** et la pneumoconiose des mineurs de charbon, dans lesquelles les micronodules prédominent dans les régions supérieures des poumons (78 %), avec une distribution plutôt centro-lobulaire et sous-pleurale, bilatérale et symétrique, parfois avec une confluence et une prédominance postérieure (38 %) et pouvant former des masses de fibrose avec des ganglions souvent calcifiés.

**Tableau 6 : diagnostics différentiels de la sarcoïdose pulmonaire**

Pathologies	Importance dans la démarche diagnostique	Proportion de cas mimant la sarcoïdose pulmonaire (clinique et TDM) et éléments confondants	Contexte, manifestations clinico-radiologiques et éléments diagnostiques	Confirmation diagnostique
<b>Infections*</b>				
Tuberculose	++++	Modérée sauf dans des zones d'endémie (présentation variée) Situations rares mais possibles pour une sarcoïdose : atteinte pleurale, cavité, distribution bronchiolaire des micronodules, ADP nécrotiques	Zone d'endémie, contagé, risque individuel (ID, anti-TNF- $\alpha$ , insuffisance rénale) Présentations cliniques : ADP unilatérales, absence d'atteinte hilare bilatérale, micronodules bronchiolaires ; atteinte des séreuses ; AEG marquée, fièvre	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> sur cultures des prélèvements respiratoires (expectorations, aspiration bronchique, ponction ganglionnaire) $\pm$ PCR
Mycobactéries non tuberculeuses	+	Faible (dans de rares présentations) Nodules multiples	Risque individuel (ID, maladies bronchiques) Formes fibro-cavitaires des sommets, bronchectasies et micronodules centro-lobulaires, nodules isolés ou multiples	Mycobactérie sur cultures des prélèvements respiratoires (expectorations, aspiration bronchique, ponction ganglionnaire)
Histoplasmosse	+	Faible (dans de rares présentations) Médiastinite fibreuse et hypertension pulmonaire ; ADP hilaires	Séjour en zone d'endémie particulière (USA, Amérique du Sud...exceptionnel en Europe) ; exposition aux fientes d'oiseaux ou chauves-souris (grottes). Formes pulmonaires aiguës résolutive ; formes disséminées (ID) : fièvre, signes cutanés, neuroméningés, HSM, pancytopenie, miliaire ; formes pulmonaires chroniques : lésions cavitaires des sommets	<i>Histoplasma capsulatum</i> sur hémocultures et cultures des prélèvements profonds (moelle osseuse, LCR) ou PCR ++ (sang, liquide)
Autres infections †	+/-	Très faible	Varié selon le pathogène	
<b>Agents environnementaux</b>				
Béryllose pulmonaire chronique	+++	Élevée Tableau TDM sarcoïdose-like : micronodules péri-lymphatiques	Exposition professionnelle ++ Peu d'atteinte extra-pulmonaire (pas d'érythème noueux, pas d'uvéite), peu d'ADP médiastinales isolées	Interrogatoire professionnel TTL au béryllium (2 prélèvements sang ou 1 LBA)
Autres métaux ¶	Très peu de données	Modérée mais peut mimer parfois tableaux de sarcoïdose-like, en cas d'exposition par exemple à l'aluminium.	Exposition professionnelle Très rare	Interrogatoire professionnel Analyse minéralogique sur le LBA, un ganglion ou le tissu pulmonaire
Pneumopathie d'hypersensibilité	+	Presque jamais Fibrose des sommets	Identification d'un agent causal Absence d'atteinte extra-pulmonaire ; distribution centro-lobulaire des micronodules ; LBA avec lymphocytose plus marquée (>50%) présence d'éosinophiles et mastocytes, et ratio CD4/8 diminué	Identification d'un agent causal ou précipitines Rarement histopathologie d'une biopsie pulmonaire

Hot-tub lung	+	Presque jamais Aspect histopathologique souvent similaire	Utilisation de jacuzzi PID en verre dépoli avec atténuation en mosaïque	Mycobactérie non tuberculeuse principalement <i>avium complex</i> sur cultures de prélèvements respiratoires (expectorations, aspiration bronchique)
Talcoses	+	Élevée Micronodules et possible masses de fibrose	Utilisation de drogues injectées ou inhalées	Biopsie pulmonaire avec mise en évidence de particules biréfringentes en lumière polarisée
Médicamenteuse (cf <b>Tableau 7</b> )				
Agents anti-TNF- $\alpha$	+++	Élevée Tableau TDM sarcoïdose-like : ADP hilaires bilatérales et micronodules péri-lymphatiques Atteinte cutanée	Tableau clinique et radiologique sarcoïdose-like  Tableau différent avec la BCG thérapie intra-vésicale: miliaire	Enquête médicamenteuse (www.pneumotox.com)
Inhibiteurs de checkpoint (PD1, PL1, CTLA4)				
Inhibiteurs Braf, MEK, ALK				
Interféron				
Restauration immunitaire sous traitement anti-rétroviral				
BCG thérapie intra-vésicale				
Déficit immunitaire				
Déficit immunitaire commun variable	+	Modérée Tableau TDM sarcoïdose-like : ADP hilaires bilatérales et micronodules péri-lymphatiques	Infections répétées, auto-immunité, consanguinité Hypogammaglobulinémie Cytopénie auto-immune associée (30%), atteinte splénique (75%). Aspect souvent particulier sur le TDM thoracique : nodules flous avec signe du halo, micronodules de distribution aléatoire, et bronchogramme aérique, bronchectasies, pas ou peu de fibrose, ADP sans atteinte hilaires.	Hypogammaglobulinémie (IgG, IgA), défaut de réponse vaccinale. Mutation déficit ICOS, TACI, LRBA, CTLA4
Granulomatose septique chronique	+/-	Cause de granulomatose pulmonaire mais présentation différente	Histoire familiale Infections récurrentes (pneumonie, adénite, abcès cutané ; agent : <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Aspergillus spp</i> )	Tests fonctionnels ((oxydation au nitro-blue tétrazolium (NBT) ou à la dihydro-rhodamine (DHR), et génétiques (mutations dans l'un des six gènes codant pour les sous-unités du NADPH oxydase, principalement <i>CYBB</i> ))
Maladie Génétique				
Syndrome de Blau	+/-	Jamais# Pas d'atteinte pulmonaire	Début pédiatrique avant 3-4 ans, histoire familiale Présentation cutanée, uvéite et articulaire	Mutation de <i>NOD2</i>

Vascularites, connectivites, maladies inflammatoires				
Granulomatose avec polyangéite	+	Faible (présentation particulière) Condensations pulmonaires et atteinte naso-sinusienne	Condensations pulmonaires sans ADP hilaires, hémorragie intra-alvéolaires, atteinte naso-sinusienne, glomérulonéphrite, purpura, atteinte neurologique etc...	ANCA, histopathologie d'une biopsie pulmonaire
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	+/-	Très faible	Asthme hyperéosinophilie, atteinte naso-sinusienne, cutanée, neurologique...	ANCA, histopathologie d'une biopsie pulmonaire
Granulomatose sarcoïdique nécrosante	+++	Élevé	Question nosologique ? Tableau bruyant avec fièvre, symptômes respiratoires. Nodules, masses pulmonaires +/- ADP médiastinales et/ou hilaires	Histopathologie d'une biopsie pulmonaire : granulomes nécrosants non caséux et vascularite
PID du syndrome de Gougerot Sjögren	+	Faible Dans d'exceptionnels cas la sarcoïdose peut apparaître avec un aspect de PINS	PINS, atteinte bronchiolaire, syndrome sec, tableau systémique.	Syndrome sec, BGSA, AC anti-SSA
Maladie de Crohn	+	Très faible	Manifestations intestinales au premier plan, atteinte pulmonaire avec bronchiolite granulomateuse, PO, nodules nécrobiotiques. Si atteinte pulmonaire sarcoïdose-like, rechercher un traitement pouvant induire une granulomatose, ou l'association avec une authentique sarcoïdose.	Histopathologie digestive
Néoplasie				
Cancers	++	Modérée (présentation particulière) Tableau TDM sarcoïdose-like : ADP hilaires bilatérales et micronodules péri-lymphatiques	Contexte : histoire de cancer (cancer testicule, sein, mélanome) Présentation atypique pour une sarcoïdose (adénopathie médiastinale sans atteinte hilaire, ou hilaire unilatérale ; masse)	Histopathologie du cancer associé à la granulomatose
Lymphomes	++	Modérée (avec un expert en radiologie) ADP hilaires, condensations pulmonaires avec micronodules, réticulations septales	Possible association ou succession d'une sarcoïdose et d'un lymphome Signes B, ADP hilaire unilatérale, ou du médiastin antéro-supérieur	Histopathologie du lymphome associé à la granulomatose
Granulomatose lymphomatoïde	+	Faible (présentation particulière) Nodules pulmonaires multiples, atteinte systémique (cutanée, neurologique)	Opacités réticulonodulaires mal délimitées, multiples et bilatérales, prédominant souvent dans les bases. Ces nodules peuvent confluer pour former des masses pseudotumorales. Atteinte pleurale possible. Lésion(s) cérébrale(s) lésions arrondies, volontiers pseudotumorales. Nodules cutanés.	Histopathologie et sonde EBER (infection par EBV)

\* la lèpre et la maladie des griffes du chat ne donnent pas d'atteinte pulmonaire ;

† bactériennes (maladie de Whipple, brucellose, fièvre Q, listeria, syphilis, nocardiose, actinomycose...), mycotiques (cryptococcose, coccidioïdomycose, mucormycose, aspergillose...), parasitaires (schistosomiase, leishmaniose, paragonimose...) ou virales (VZV, CMV...);

† aluminium, nickel, titane, chrome, palladium, mercure, zirconium ;

# granulomatose pouvant mimer plutôt une atteinte extra pulmonaire.

ADP : adénopathie ; ANCA : anti neutrophil cytoplasmic antigen ; BGSA : biopsies des glandes salivaires accessoires ; ID : immunodépression ; LBA : lavage broncho-alvéolaire LCR : liquide céphalo-rachidien ; NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; TTL : test de transformation lymphocytaire

**Tableau 7: principaux traitements potentiellement responsables de granulomatoses pulmonaires**

Classe thérapeutique	Médicaments	Commentaires	Sarcoïdose-like*	PID avec composante granulomateuse*
<b>Agents anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	Etanercept Adalimumab Infliximab Golimumab Certolizumab	Ordre de fréquence Etanercept > Adalimumab > Infliximab Délai moyen : 26 mois Rares : Golimumab et Certolizumab En cas d'aggravation sous anti-TNF- $\alpha$ après une réponse initiale chez un patient atteint de sarcoïdose, intérêt du dosage des anticorps anti-TNF- $\alpha$ pour différencier une sarcoïdose induite par le traitement d'une tachyphylaxie	X	X (Etanercept et Adalimumab)
<b>Inhibiteurs de checkpoint</b>	<b>Anti-PD1</b> Nivolumab Pembrolizumab <b>Anti-PDL1</b> Atezolizumab Avelumab Durvalumab <b>Anti-CTLA4</b> Ipilumab	Le plus décrit : Ipilumab Principalement décrit dans le mélanome et en cas d'association anti-PD1 et anti-CTLA4 Délai moyen : 3-6 mois	X  X  X	X  X  X
<b>Inhibiteurs de BRAF, Inhibiteurs de MEK Inhibiteurs d'ALK</b>	Dabrafenib Trametinib Encorafenib Vemurafenib	Notamment en cas d'association d'inhibiteurs de BRAF et MEK Atteinte cutanée au premier plan, sauf pour le vemurafenib Cas exceptionnels de sarcoïdose-like sous inhibiteurs de ALK	X X X X	X (Vemurafenib)
<b>Interférons</b>	Interféron alfa Interféron beta	Plus de cas rapportés pour l'Interféron alpha que l'interferon beta Possible action additionnelle de la ribavirine Dans la majorité des cas délai <1 an	X X	X X
<b>Combinaison d'antirétroviraux</b>	Variable	Mécanismes divers : - reconstitution immunitaire - déclaration d'une sarcoïdose pré-existante à la levée de la lymphopénie - réelle réaction médicamenteuse	X	X

\* Classification selon Pneumotox : [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com). Les données sont susceptibles d'évoluer avec l'arrivée de nouvelles molécules thérapeutiques et doivent donc être vérifiées dans la littérature et sur Pneumotox.

<b>Anti-inflammatoires/ Immunosuppresseurs</b>	<b>Inhibiteurs de mTOR</b> Sirolimus Évérolimus	PID médicamenteuse avec composante granulomateuse principalement		X X
	<b>Méthotrexate</b> <b>Sulfasalazine</b> <b>Mésalazine</b>	Rares cas de granulomatoses « sarcoïdose-like »	X X X	X X X
	<b>Anticorps monoclonaux</b> Dupilumab Omalizumab Anakinra Rituximab Tocilizumab Ustekinumab Natalizumab Vedolizumab	Peu de cas rapportés pour ces molécules	X X X X X X X	X X
Chimiothérapie, antinéoplasique	Capecitabine 5-Fluoro-uracile et Oxaliplatine (Folfox) Fludarabine Imatinib Pemetrexed		X X	X X X
Autres	BCG-thérapie Pirfénidone	Tableau différent avec la BCG thérapie intra-vésicale: miliaire	X	X X

\* Classification selon Pneumotox : [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com). Les données sont susceptibles d'évoluer avec l'arrivée de nouvelles molécules thérapeutiques et doivent donc être vérifiées dans la littérature et sur Pneumotox.

## 3.5 Évaluation de l'activité/sévérité/pronostic/recherche de comorbidités

### 3.5.1 Évaluation de l'activité de la maladie

Il est important d'évaluer l'activité de la sarcoïdose qui reflète l'inflammation granulomateuse persistante, celle-ci pouvant potentiellement bénéficier d'un traitement anti-inflammatoire, contrairement à la fibrose irréversible. Ce point est particulièrement important en cas de sarcoïdose pulmonaire fibrosante. Il n'y a pas de marqueur unique spécifique d'activité. Conclure à une activité de la sarcoïdose pulmonaire repose sur un faisceau d'arguments et l'élimination d'autres facteurs pouvant simuler une activité de la maladie, en particulier une infection broncho-pulmonaire.

**Cliniquement**, l'activité de la sarcoïdose pulmonaire peut être associée ou non à une majoration de la symptomatologie respiratoire notamment la toux, ou la dyspnée, et elle peut s'accompagner d'une récurrence de signes extra-thoraciques comme l'atteinte cutanée, ou généraux (perte de poids).

**Biologiquement** les paramètres pouvant être corrélés à l'activité mais de manière inconstante sont l'augmentation de l'ECA, de la calcémie, de la concentration de gammaglobulines ou la lymphopénie.

À la **radiographie de thorax** la réapparition d'opacités parenchymateuses et/ou d'adénopathies médiastino-hilaires en particulier lors de la diminution du traitement de la sarcoïdose et en l'absence d'un contexte infectieux peut suggérer une activité.

**Le scanner thoracique** peut également donner des arguments en faveur d'une activité pulmonaire. Plusieurs travaux ont permis de classer les lésions de sarcoïdose au scanner selon leur réversibilité, spontanée ou sous traitement, permettant ainsi de discriminer les lésions granulomateuses actives des lésions de fibrose irréversibles. La liste de ces signes scanographiques en fonction de leur caractère réversible, irréversible ou dont l'évolution est variable, est résumée dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : classification des lésions de sarcoïdose au TDM thoracique en fonction de leur réversibilité (spontanée ou sous traitement)**

Réversibles	Irréversibles	Réversibilité variable
Micronodules	Distorsion architecturale	Condensations
Nodules	Bronchectasies par traction	Opacités en verre dépoli
Épaississement péri-bronchovasculaire	Rayon de miel	Opacités linéaires
	Bulles	

Les lésions parenchymateuses les plus fréquemment réversibles sont les micronodules les nodules de distribution lymphatique et l'épaississement péri-bronchovasculaire. Les lésions dont la réversibilité est variable sont les opacités en verre dépoli, les lignes septales, et les condensations qui peuvent correspondre soit à la confluence de nodules granulomateux soit à des masses de fibrose.

Des scores d'activité du scanner thoracique ont été mis au point dans la sarcoïdose. Le *computed tomography activity score* (CTAS) développé par Benamore *et al.*, consiste en une évaluation de l'étendue (ou simplement la présence pour le score simplifié) de lésions potentiellement réversibles comme les nodules, le verre dépoli, les condensations et l'épaississement péri-bronchovasculaire. Le CTAS permettrait de prédire la réponse au traitement évaluée par l'amélioration de la capacité vitale forcée (CVF). Le CTAS présente en outre l'avantage d'une concordance inter-observateur élevée. Enfin, des scores élevés du CTAS sont corrélés avec l'ECA sérique.

Le <sup>18</sup>FDG-TEP permet une évaluation de l'activité avec une meilleure sensibilité que l'ECA, et aussi de prédire la réponse thérapeutique. Néanmoins, il ne doit pas être réalisé de façon systématique. Son rôle est particulièrement important pour évaluer l'activité résiduelle associée à la présence d'une fibrose pulmonaire (cf. chapitre 3.4.2.2). En effet, dans cette situation, la visualisation de signes d'activité au scanner thoracique au sein des lésions de fibrose peut être difficile. Il est également utile en cas d'HTP afin de déterminer si les ganglions médiastinaux à l'origine d'une compression vasculaire sont encore actifs et accessibles à un traitement.

### 3.5.2 Facteurs pronostiques

L'évolution naturelle de la sarcoïdose est variable, allant de résolutions spontanées à des atteintes d'organes graves nécessitant une greffe. Dans la moitié des cas la sarcoïdose est spontanément résolutive dans les 2 ans après le diagnostic. **On différencie les formes d'évolution courte des formes persistantes ou chroniques selon qu'elles durent moins ou plus de 3 ou 5 ans, selon les auteurs.**

Plusieurs études rétrospectives ont tenté de classer les malades en fonction de leur phénotype évolutif, dont la plus rigoureuse est la classification du WASOG qui identifie 9 groupes (Tableau 9).

**Tableau 9 : phénotypes évolutifs de la sarcoïdose selon le *Clinical Outcome Status*\***

Groupe	Statut à 5 ans	Traitement	Répartition
1	Maladie spontanément résolutive	Jamais traitée	11,8 %
2	Maladie résolutive	Durée de traitement < 1an	8,8 %
3	Maladie mineure ¶	Jamais traitée	9,4 %
4	Maladie mineure ¶	Durée de traitement < 1an	7,6 %
5	Maladie persistante, sans traitement actuel	Jamais traitée	8,2 %
6	Maladie persistante, sans traitement actuel	Durée de traitement < 1an	10,8 %
7	Maladie sous traitement, asymptomatique		11,4 %
8	Maladie sous traitement, symptomatique		23 %
9	Maladie sous traitement, progressive §		9,0 %

\* Classification établie à partir du statut des patients à 5 ans du diagnostic dans une cohorte de 500 patients.

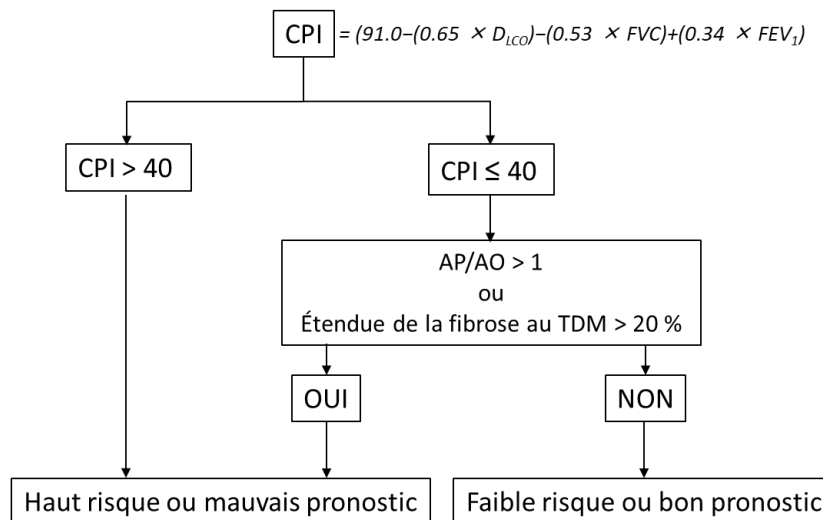
¶ Maladie mineure : correspond à une maladie à moins de 25 % de son état à son maximum.

§ Définie par une aggravation dans l'année précédente nécessitant une intensification du traitement général.

Certains paramètres sont prédictifs d'une résolution rapide : un syndrome de Löfgren, une uvéite aiguë, un stade I radiographique, et certains haplotypes (*HLA-DRB1\*03*). D'autres prédisent une évolution chronique : un âge de début > 40 ans, une afro-descendance, un stade IV radiographique, certaines manifestations extra-thoraciques (cardiaque, neurologique, rénale, ORL, *lupus pernio*, uvéite postérieure, splénomégalie, néphrocalcinose), et l'atteinte multiviscérale de plus de 3 organes.

Le pronostic de la sarcoïdose est favorable dans 80% des cas avec ou sans traitement. Dix à 20 % des patients ayant une forme chronique vont développer une fibrose, essentiellement une fibrose pulmonaire, et garder des séquelles, et 1-5 % des patients vont décéder de leur sarcoïdose. **La première cause de décès des patients ayant une sarcoïdose est liée aux atteintes pulmonaires sévères, insuffisance respiratoire terminale secondaire à une fibrose pulmonaire et/ou HTP**, suivies par les atteintes cardiaques. Globalement, la sarcoïdose entraîne une diminution de l'espérance de vie de près de 6 ans et **une surmortalité par rapport à la population générale.**

Il existe un contraste entre les patients ne nécessitant pas de traitement chez lesquels il n'y a pas de surmortalité et ceux nécessitant d'être traités dans l'année qui suit le diagnostic pour lesquels la mortalité est augmentée. Dans les formes pulmonaires, l'altération de la fonction respiratoire évaluée par le *composite physiologic index* (CPI) > 40 ( $CPI = (91,0 - (0,65 \times DL_{CO} \%) - (0,53 \times FVC \%) + (0,34 \times FEV_1 \%))$ ), la diminution de la diffusion pulmonaire au monoxyde de carbone (DLCO), l'extension de la fibrose > 20 % au scanner, la présence d'une HTP sont des facteurs de risque reconnus de surmortalité. **L'algorithme de Walsh, basé sur la fonction respiratoire et le scanner thoracique a permis de classer les patients avec un mauvais ou un bon pronostic (Figure 7).** Les patients avec un mauvais pronostic (CPI > 40 ou CPI < 40 mais avec, au scanner thoracique, un rapport diamètre artère pulmonaire/diamètre aorte > 1 et/ou une étendue de la fibrose > 20 %), avaient dans cette étude une survie de 60 % à 5 ans.



**Figure 7 : algorithme de Walsh permettant de stratifier le pronostic de la sarcoïdose**

Abréviations : CPI : *composite physiologic index*; AP/AO : rapport diamètre de l'artère pulmonaire/diamètre de l'aorte ; TDM : tomodensitométrie thoracique

### 3.5.3 Bilan du retentissement

#### 3.5.3.1 Fonction respiratoire

**Les EFR doivent être systématiques lors du bilan initial chez tous les patients ayant une sarcoïdose médiastino-pulmonaire, comportant au minimum une spirométrie.** En cas d'atteinte parenchymateuse et/ou de symptômes respiratoires, les EFR devraient être complétés par une pléthysmographie et une mesure de la DLCO, et en cas de TVO par un test aux bêta2 mimétiques (un asthme peut être associé, et l'hyperréactivité bronchique est possible en cas d'atteinte bronchique de la sarcoïdose). Une diminution des débits inspiratoires mesurés sur une courbe débit volume inspiratoire (volume inspiratoire maximal par seconde (VIMS)) devrait être recherchée en cas de suspicion d'atteinte laryngée (dysphonie, dyspnée/bruits inspiratoires, stridor).

Les EFR sont souvent normales ou discrètement anormales au diagnostic. Un tiers des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire ont une fonction respiratoire normale, près de 30 % un TVO, 27,1 % un trouble ventilatoire restrictif (TVR) et 10 % un trouble ventilatoire mixte. Cette dernière catégorie est plus fréquente chez les patients ayant une sarcoïdose stade IV radiographique. Les principales causes de TVO sont l'existence de distorsions bronchiques par la fibrose, un épaissement bronchique diffus par infiltration granulomateuse, ou des sténoses bronchiques parfois multiples, granulomateuses ou fibreuses.

Plus rarement, le TVO peut résulter d'une compression ganglionnaire extrinsèque, ou d'une bronchiolite. La diminution de la DLCO est l'anomalie la plus fréquemment observée.

Elle est le plus souvent diminuée en raison d'un trouble de la diffusion par une atteinte de la membrane alvéolo-capillaire (par exemple en cas de fibrose) ou être le reflet d'une atteinte vasculaire (HTP). La diminution de la DLCO et de sa composante membranaire prédit les anomalies des échanges gazeux à l'effort qui se traduisent par une diminution de la pression partielle artérielle en dioxygène (PaO<sub>2</sub>) et une augmentation de la différence alvéolo-artérielle à l'exercice. Une diminution de la DLCO < 35 % est un facteur de risque de mortalité en cas d'HTP.

Les modifications évolutives des EFR et particulièrement de la CVF sont bien corrélées aux modifications du scanner thoracique ainsi qu'à la survie (cf paragraphes 3.5.2), mais moins bien corrélées aux symptômes du patient et à sa qualité de vie respiratoire.

L'intérêt du **test de marche de 6 minutes (TM6)** a été peu investigué dans la sarcoïdose pulmonaire. Il peut être utile en cas de dyspnée, ou pour évaluer les capacités à l'effort avant une réhabilitation. Une désaturation à l'effort doit faire rechercher une HTP. Une distance parcourue < 300 mètres est un facteur de risque de mortalité en cas d'HTP. Ce test est donc un élément de suivi en cas d'HTP.

**Les gaz du sang au repos** sont rarement perturbés. Ils peuvent être réalisés en cas de baisse de la SpO<sub>2</sub>, et à la recherche d'une hypercapnie en cas d'insuffisance respiratoire.

**L'épreuve d'effort cardio-respiratoire** peut être utile quand le ou les mécanismes de la dyspnée n'est ou ne sont pas bien compris en orientant vers une cause ventilatoire, cardiaque, vasculaire pulmonaire, ou musculaire (en rapport avec une atteinte spécifique ou une myopathie cortisonique et/ou un déconditionnement). Cette épreuve d'effort permet de guider une éventuelle réadaptation respiratoire.

### 3.5.3.2 Bilan cardiologique

L'atteinte cardiaque spécifique de la sarcoïdose peut se révéler par des troubles de la conduction (notamment bloc auriculo-ventriculaire de divers degrés et bloc de branche surtout droit), des troubles du rythme (surtout ventriculaires, beaucoup plus rarement auriculaires) découverts parfois fortuitement à l'ECG, une insuffisance cardiaque congestive souvent d'installation subaiguë et associée à des arythmies ventriculaires, ou une mort subite en rapport avec un bloc auriculo-ventriculaire de haut grade ou une tachycardie ventriculaire.

Compte tenu du risque de décès en cas d'atteinte cardiaque, **des signes fonctionnels cardiaques devraient être recherchés à chaque consultation** : douleurs thoraciques, palpitations soutenues, dyspnée, malaise, syncope. Il n'y a pas de consensus sur les examens de dépistage à réaliser pour l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose. **Le bilan initial doit comporter un ECG systématique**, comme souligné dans les recommandations de l'ATS 2020 (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*). L'atteinte cardiaque n'étant pas toujours inaugurale, nous suggérons de répéter l'ECG annuellement chez tous les patients, même asymptomatiques. **L'échographie cardiaque transthoracique (ETT)** et **l'holter-ECG des 24H** ne devraient en revanche pas être systématiques lors de ce bilan initial (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve*). Compte tenu de leur caractère peu invasif, ils pourraient être réalisés au moindre doute, en sachant que leur normalité n'élimine pas une atteinte cardiaque de la sarcoïdose. À l'inverse des recommandations de l'ATS 2020, celles de la société de rythmologie indiquent que l'ETT pourrait être utile chez tous les patients ayant une sarcoïdose.

L'ETT, si elle est réalisée, cherchera une dysfonction ventriculaire gauche en premier lieu, une FEVG < 35 % étant le meilleur marqueur pronostique défavorable, un amincissement du septum basal, des anomalies de la cinétique, des anomalies de la paroi du ventricule comme un anévrysme et des signes directs ou indirects d'HTP.

L'ETT permettra ainsi d'établir la probabilité d'HTP (faible, intermédiaire ou haute) grâce à l'évaluation au doppler de la vitesse maximale de la fuite tricuspidiennne (VmaxIT) et la présence ou non de signes indirects d'HTP (cf. [PNDS hypertension artérielle pulmonaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds), site de la HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)).

En cas de suspicion d'atteinte cardiaque, la confirmation du diagnostic est multimodal, reposant sur l'IRM cardiaque, dont le signe cardinal est le rehaussement tardif au gadolinium ne dessinant pas un territoire coronarien, et le <sup>18</sup>FDG-TEP avec régime cardiaque qui permet de déterminer si l'atteinte cardiaque est active. Ces examens devraient être réalisés dans des centres experts (cf. PNDS sarcoïdose extra-pulmonaire, filière FAI2R, en cours de rédaction).

### 3.5.4 Évaluation des comorbidités

**Les comorbidités sont fréquentes et variées en cas de sarcoïdose et à l'origine d'une surmortalité des patients.** Elles peuvent être associées à la sarcoïdose (par exemple les maladies auto-immunes) et/ou induites par les traitements (par exemple le diabète cortico-induit). Les comorbidités sont responsables de près de la moitié des décès des patients ayant une sarcoïdose.

#### - **Comorbidités cardio-vasculaires et facteurs de risque cardio-vasculaire**

Les maladies cardiovasculaires sont responsables de 17 % des décès quand la sarcoïdose n'est pas la cause principale de décès. Il est possible que la sarcoïdose augmente l'athérosclérose. L'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies et la fibrillation atriale sont plus fréquents chez les patients que dans la population générale. L'obésité semble être un facteur associé à un risque de développer une sarcoïdose surtout chez les femmes.

#### - **Syndrome d'apnée obstructive du sommeil**

Il est possible qu'il existe une augmentation du risque de syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) en cas de sarcoïdose avec une prévalence estimée de 60 % mais dans des séries comportant des biais et avec des faibles effectifs. Les mécanismes expliquant cette association sont multiples : l'atteinte interstitielle qui peut aggraver le collapsus des voies aériennes supérieures, l'obésité (induite par les corticoïdes), ou une atteinte ORL de la sarcoïdose. **Le SAOS devrait être recherché en cas de fatigue significative, ou d'HTP.**

#### - **Maladie thrombo-embolique veineuse**

Il existe un surrisque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), thrombose veineuse profonde comme embolie pulmonaire, en cas de sarcoïdose, avec des HR compris entre 1,4 et 4,9. Le risque semble être le plus important l'année suivant le diagnostic. Une MTEV est associée à une surmortalité et à une sarcoïdose plus sévère. Le risque est possiblement augmenté en raison de l'inflammation associée à une activation des facteurs de coagulation comme le facteur tissulaire, ou la thrombine, ou en lien avec la corticothérapie.

#### - **Maladies inflammatoires à médiation immunologique**

L'association de la sarcoïdose à la présence d'auto-anticorps, la participation de l'immunité humorale, ou la présence d'une réponse immune à un auto-antigène (vimentine) sont des arguments pour suggérer l'implication d'une auto-immunité dans sa pathogénie. L'association entre maladies inflammatoires à médiation immunologique (IMID) et sarcoïdose a été décrite dans plusieurs études de cohortes avec un fréquence de près de 17 % d'IMID chez les patients ayant une sarcoïdose. Les principales pathologies associées sont les suivantes : thyroïdite auto-immune, maladie de Gougerot, cytopénies auto-immunes, maladie cœliaque, spondylarthrite ankylosante.

#### - **Maladies tumorales**

Certaines études ont montré que la première cause de décès chez les patients atteints de sarcoïdose était le cancer.

Dans une grande étude israélienne, 19,5 % des patients ayant une sarcoïdose présentaient une néoplasie contre 13,6 % de la population générale appariée sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence. L'association la plus forte était avec le lymphome (OR à 14.88). Le risque de lymphome est multiplié par 2 à 15 chez les patients atteints de sarcoïdose par rapport à ceux qui n'en sont pas atteints.

À l'inverse, des séries ont décrit des cas de patients suivis pour un lymphome qui ont développé secondairement une sarcoïdose. Certaines études ont retrouvé une augmentation du risque de tumeur solide (peau, en particulier mélanome, poumon, appareil génito-urinaire, en particulier séminome, sein, thyroïde) indépendamment de la prise d'immunosuppresseurs mais leurs résultats sont discordants. Il peut en effet y avoir des difficultés nosologiques entre authentique sarcoïdose, et granulomatose « sarcoïdose-like » satellite d'une maladie tumorale ou induite par des médicaments anti-cancéreux.

Cette association implique d'être vigilant sur certaines manifestations apparaissant au cours de la surveillance de patients ayant une sarcoïdose qui peuvent en réalité être dues à un lymphome ou un cancer. À l'inverse, l'apparition d'adénopathies intrathoraciques chez un patient suivi pour un cancer doit conduire à une confirmation histologique avant de déclarer une rechute néoplasique, d'autant plus s'il n'y avait pas d'atteinte ganglionnaire initiale.

#### - **Dépression et anxiété**

Chez les patients ayant une sarcoïdose, la prévalence de la dépression varie de 4 % à 66 %, selon les études, et l'anxiété touche jusqu'à 50 % des patients dans certaines cohortes. Des facteurs comme la dyspnée, la fatigue, le sexe féminin, les troubles du sommeil et un faible statut socioéconomique sont associés à ces troubles. La dépression est particulièrement fréquente chez les moins de 60 ans, accentuant l'impact fonctionnel et socio-professionnel de la maladie.

### **3.6 Recherche de contre-indications au traitement**

Les contre-indications spécifiques à chaque traitement sont précisées dans le paragraphe 4.5. Certains éléments seront particulièrement importants à préciser comme le désir de paternité/maternité, l'insuffisance rénale, hépatique, les facteurs de risque de tuberculose, la présence d'une néoplasie, ou d'une infection virale active.

### **3.7 Annonce du diagnostic et information du patient**

***L'annonce diagnostique devrait faire l'objet si possible d'une consultation dédiée au cours de laquelle seront expliqués le diagnostic, ses conséquences et les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique ainsi que les effets indésirables potentiels.***

Ces informations doivent être présentées de manière adaptée au niveau de compréhension du patient. Le patient devrait être accompagné si possible de ses proches.

Face à une maladie dont l'évolution est imprévisible, il est essentiel de fournir une information claire, progressive et adaptée à chaque individu. Il est important d'aborder les incertitudes quant aux causes et à l'évolution de la maladie, tout en étant rassurant sur les options thérapeutiques disponibles et sur le pronostic de la maladie, favorable dans la majorité des cas. Une écoute attentive permet de répondre aux inquiétudes du patient et de l'aider à mieux comprendre son parcours de soins.

Dans cette consultation d'annonce, il est important :

- D'informer que la sarcoïdose pulmonaire n'est pas une maladie contagieuse et n'est pas transmissible à l'entourage ou à la descendance ;
- D'aborder les principaux signes de poussée et la conduite à tenir en cas de poussée et les signes d'alerte d'une éventuelle complication (dyspnée, douleurs thoraciques, fièvre, hémoptysie) ;
- D'informer le patient des conséquences de sa maladie sur son mode de vie personnel et le cas échéant professionnel ;

- D'expliquer les hypothèses retenues concernant la maladie et le rôle potentiellement aggravant des moisissures, des poussières de métaux, du tabac surtout en cas de fibrose pulmonaire ; de proposer une consultation en pathologie professionnelle chez les patients ayant des métiers à risque afin d'évaluer les expositions et les mesures protections pouvant être mises en place, en lien avec le médecin du travail.
- D'informer le patient qu'il n'existe pas de traitement curatif mais uniquement suspensif de la maladie granulomateuse ;
- De fournir au patient une information honnête et éclairée sur les différentes options envisageables dans sa prise en charge, abstention et surveillance simple ou traitement, et en cas de traitement, sur le choix des traitements disponibles, en lui exposant le rapport bénéfice/risque de chacune des options et le profil de tolérance de chacun des traitements proposés ;
- D'expliquer le suivi qui sera mis en place et qui impliquera les différents acteurs de santé listés dans le chapitre 3.2 dont le médecin traitant et le pneumologue traitant et, si besoin, le centre de référence ou de compétence ou le centre spécialisé auquel est rattaché le patient ;
- D'informer le patient de l'existence d'associations de patients et leur utilité ;
- D'expliquer au patient la possibilité d'inclusion dans des études de recherche clinique ou des essais thérapeutiques ;
- D'informer le patient de la possibilité, dans certaines situations, d'une prise en charge en ALD (s'agissant d'une affection non inscrite sur la liste d'ALD mais répondant aux critères suivants : forme évolutive ou invalidante d'une affection grave caractérisée pour des soins d'une durée prévisible de plus de six mois).
- D'informer le patient de la possibilité de faire une demande de temps partiel thérapeutique et/ou de demander un aménagement de sa scolarité au titre des symptômes en rapport avec la maladie, en lien avec le médecin traitant et le médecin du travail.

Si nécessaire, un accompagnement psychologique peut être proposé.

### 3.8 Conseil génétique

La sarcoïdose résulte d'une interaction complexe de plusieurs gènes et de l'environnement et ne nécessite donc pas de conseil génétique. ***La sarcoïdose n'est pas une maladie héréditaire se transmettant directement des parents aux enfants.*** Mais les anomalies du système immunitaire qui favorisent le développement de cette maladie pourraient cependant être liées à des prédispositions génétiques. Il a été estimé qu'avoir au moins un parent au premier degré atteint de sarcoïdose était associé à un risque accru de 3,7 fois de développer la maladie.

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

Certains principes généraux concernant le traitement de la sarcoïdose sont importants à connaître. Le traitement n'est pas curatif mais purement "suspensif", si bien qu'une rechute peut être observée en cas d'interruption prématurée. Le traitement permet de supprimer la formation des granulomes et ses conséquences sur la fonction de l'organe atteint, mais il n'a aucun effet sur la fibrose constituée et son rôle sur l'histoire naturelle de la maladie, notamment pour prévenir le développement d'une fibrose pulmonaire, reste débattu. L'effet du traitement peut être variable chez un même patient en fonction de l'organe atteint. L'effet du traitement a un délai variable en fonction du médicament utilisé, ce qui doit être pris en considération si la gravité de la manifestation de la sarcoïdose requiert une efficacité rapide.

L'effet de la majorité des traitements utilisés est retardé, sauf la corticothérapie générale qui est le traitement le plus constamment et rapidement efficace, et les agents anti-TNF- $\alpha$ . Pour chaque traitement, il existe habituellement une dose seuil, en dessous de laquelle le processus granulomateux n'est pas ou insuffisamment contrôlé.

Pour la corticothérapie générale celle-ci est généralement comprise entre 5 et 10 mg/jour. La cortico-résistance est exceptionnelle et doit faire éliminer un défaut d'adhérence, une posologie inadaptée, une erreur diagnostique ou une comorbidité.

Comme indiqué ci-dessus, **la moitié des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire a une évolution spontanément favorable ne nécessitant pas de traitement**. Un traitement peut s'avérer nécessaire chez environ la moitié des patients, d'emblée au moment du diagnostic ou en cours de suivi.

**Les recommandations de l'ERS de 2021 recommandent un traitement dans deux grandes situations cliniques : en cas de sarcoïdose à risque, c'est-à-dire avec un risque accru de mortalité ou de dysfonction d'organe, et en cas d'altération inacceptable de la qualité de vie.** Dans tous les cas les décisions devront être partagées avec le patient après lui avoir fourni une information honnête et éclairée. Ce point est particulièrement important lorsque l'indication thérapeutique est un choix du patient qui repose exclusivement sur une altération de sa qualité de vie sans mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel. Il faut néanmoins retenir que l'altération de la qualité de vie n'est pas toujours à rapporter à une activité de la maladie accessible au traitement anti-inflammatoire, mais parfois à des séquelles irréversibles, un syndrome para-sarcoïdien, ou des comorbidités qui relèvent d'autres interventions thérapeutiques, voire à des complications iatrogènes.

Une fois le traitement décidé, il faut définir les cibles thérapeutiques, les objectifs thérapeutiques à court et à long terme (régression/stabilisation/prévention d'une aggravation), les instruments de mesure de l'effet thérapeutique, et planifier le suivi.

Nous aborderons ici le traitement de la sarcoïdose pulmonaire, mais l'existence d'une atteinte extra-pulmonaire, son type et sa sévérité doivent toujours être intégrés pour les décisions thérapeutiques (cf. PNDS sarcoïdose extra-pulmonaire, filière FAI2R, en cours de rédaction).

## 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

**Tous les patients ayant une sarcoïdose pulmonaire nécessitant un traitement devraient être adressés par le médecin traitant à un pneumologue libéral ou hospitalier. Tous les cas nécessitant un traitement au moins de 2<sup>e</sup> ligne devraient être adressés à un centre de référence ou de compétence pour les maladies pulmonaires rares (OrphaLung, filière RespiFil) ou à un centre de pneumologie hospitalier ayant une expérience de la sarcoïdose pulmonaire.** La prise en charge initiale s'effectue de façon conjointe et coordonnée par l'équipe de ce centre et par le pneumologue de proximité, en impliquant le médecin traitant. Elle peut également s'effectuer par une équipe du centre de référence ou de compétence des maladies auto-immunes et systémiques rares (filiale [FAi2R](#)), toujours en collaboration avec un pneumologue.

**La prise en charge thérapeutique des patients ayant une sarcoïdose est multi-disciplinaire**, et d'autres praticiens spécialistes peuvent intervenir selon les atteintes d'organes, tels que radiologue, anatomopathologiste, médecin interniste, cardiologue, dermatologue, ophtalmologue, hépatologue, rhumatologue, neurologue, ORL, néphrologue, gastro-entérologue, chirurgien thoracique, ou médecin de la douleur en cas de syndrome para-sarcoïdien.

L'équipe d'un CECOS peut être sollicitée chez les patient.e.s ayant un désir de maternité/paternité pour une préservation de fertilité si un traitement altérant la fertilité féminine ou masculine est envisagé, de même qu'un gynécologue/obstétricien pour adapter au mieux les méthodes de contraception en cas de prise d'un traitement potentiellement tératogène et en cas de grossesse à risque.

Des professionnels de proximité sont nécessairement associés aux professionnels des centres référents : médecin généraliste, pneumologue ou cardiologue, infirmier.e, IPA, kinésithérapeute, pharmacien, assistant.e social.e, diététicien.ne, sociétés prestataires de soins, enseignant.e en activité physique adaptée.

### 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Les spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de la sarcoïdose pulmonaire sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfiques susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
  - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
  - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

### 4.4 Mesures générales

#### 4.4.1 Mesures hygiéno-diététiques

- Une attention particulière doit être portée sur les règles d'hygiène incluant l'éviction du tabac et de l'alcool ou de toute autre conduite addictive.
- **Il est nécessaire d'adopter des mesures diététiques en cas de corticothérapie générale.** Il n'y a pas d'unanimité sur le régime alimentaire optimal à prescrire et sa prescription doit dépendre des caractéristiques propres du patient (âge, risque de diabète...) et du type de corticothérapie prescrite (posologie, durée) <http://www.cortisone-info.fr>.
- Il faut encourager dans tous les cas une alimentation saine et équilibrée.
- La prise de vitamine D et d'apports calciques doit être encadrée avec attention par le médecin en raison du risque d'hypercalcémie notamment en cas de forme active de la sarcoïdose. Comme indiqué ci-dessus **il est recommandé de faire un bilan vitamino-calcique complet avec le dosage de calcitriol avant d'envisager une supplémentation.**

#### 4.4.2 Activités professionnelles

- Bien que les données sur ce sujet soient encore limitées, ***il est suggéré de conseiller aux patients ayant une sarcoïdose pulmonaire fibrosante d'éviter une exposition aux moisissures, que ce soit au travail, à domicile ou dans les activités de loisir et de porter un masque (masque de protection respiratoire) en cas d'activités exposantes non évitables*** (cf. [PNDS aspergillose broncho-pulmonaire allergique](#), site de la [HAS](#)).
- D'autres agents ont été associés à la sarcoïdose comme les poussières de métaux, la silice, et les pesticides, et par mesure de précaution ils devraient être évités, surtout en cas de sarcoïdose pulmonaire fibrosante.
- Pour des raisons socio-économiques, mais également pour des raisons psychologiques et médicales, il convient que les malades soient insérés le plus possible dans la société et la vie professionnelle à chaque âge de la vie.
- Lorsque la maladie survient au cours de la vie professionnelle, ou s'aggrave à cette période, de façon à remettre en question sa situation, il faut savoir évaluer au cas par cas la possibilité d'aménager un temps partiel thérapeutique ou d'aménager le poste de travail.
- Dans certaines situations, l'activité ne pourra par essence convenir à l'état de santé du malade. L'arrêt de son travail devra dans la mesure du possible être l'un des éléments d'un projet plus global, de réorientation, reconversion, ou arrêt dans le cadre d'un licenciement, d'un départ à la retraite anticipé ou une mise en invalidité.
- Certains patients peuvent souffrir d'un handicap durable ou définitif lié à leur sarcoïdose pulmonaire. Il conviendra pour le malade ou sa famille de faire reconnaître le handicap auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH), et, à chaque étape, de s'adresser aux interlocuteurs clés en les informant sur sa maladie et la façon dont elle est prise en charge.
- Pour certains patients en situation de handicap, il est conseillé de demander à la MDPH une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) y compris dès la recherche d'emploi, afin de faciliter l'accès à l'emploi, le maintien dans l'activité professionnelle et la mise en place d'aménagements adaptés.

#### 4.4.3 Activité physique

La sarcoïdose pulmonaire peut entraîner une limitation des capacités à l'exercice. Pour éviter un déconditionnement physique excessif, ***la pratique d'une activité physique adaptée régulière devrait être encouragée***. Elle peut être guidée par un stage de réadaptation respiratoire, un kinésithérapeute ou un enseignant en activité physique adaptée, éventuellement avec un apport d'oxygène. ***La réadaptation respiratoire devrait être proposée en cas de dyspnée significative, et elle est recommandée en cas de fatigue*** (cf. chapitre [4.8](#)).

#### 4.4.4 Voyage

Chez les patients ayant une dyspnée de repos ou de moindre effort et/ou avec une  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, les voyages en avion doivent être précédés d'une évaluation fonctionnelle dédiée ou être effectués sous oxygénothérapie. Dans les autres cas et sauf pneumothorax récent, les voyages en avion ne sont pas contre-indiqués en cas de sarcoïdose pulmonaire.

L'objectif de l'évaluation fonctionnelle est d'estimer l'hypoxémie du patient au cours du vol et de poser l'indication d'une oxygénothérapie pendant le vol le cas échéant. Chez les patients ayant une CVF  $\geq 50$  % théorique et une  $\text{SpO}_2 \geq 95$  %, le voyage aérien est autorisé sans supplément d'oxygène et sans test d'hypoxie préalable.

Dans les autres cas, un test d'hypoxie est indiqué (mesure de la PaO<sub>2</sub> en conditions d'hypoxie), surtout pour un vol long courrier, ainsi que chez les patients ayant une hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) ou recevant habituellement une oxygénothérapie ≥ 4 L/min. Une oxygénothérapie pendant le voyage aérien doit être prescrite si la SpO<sub>2</sub> chute < 85 % ou si la PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg pendant le test.

Il est suggéré de conseiller aux patients qui voyagent dans des zones à forte incidence de tuberculose, en particulier ceux recevant un traitement immunosuppresseur, de porter un masque facial de protection FFP2 en cas de contact prolongé avec quelqu'un qui tousse.

#### 4.4.5 Prévention des maladies infectieuses

**Un test IGRA devrait être réalisé (i) chez les patients ayant une sarcoïdose à risque épidémiologique de tuberculose** (séjours en zones d'endémie et/ou un contage même ancien) **(ii) et impérativement dans le bilan pré-thérapeutique d'un traitement par anti-TNF- $\alpha$ .** La réalisation d'un test IGRA avant une corticothérapie générale ou un traitement immunosuppresseur est à discuter selon le contexte. Des sérologies VIH, VHB, VHC devraient également être réalisées avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur.

##### 4.4.5.1 Traitement médicamenteux

Des traitements préventifs peuvent être utilisés pour réduire le risque de pneumocystose, de zona (*Herpès zoster virus*) et de tuberculose. Bien que la sarcoïdose soit considérée comme présentant un faible risque d'infection à *Pneumocystis jiroveci*, certains auteurs recommandent l'utilisation d'antimicrobiens prophylactiques.

Concernant le risque de réactivation tuberculeuse, les recommandations spécifiques aux patients immunodéprimés devraient être appliquées aux patients atteints de sarcoïdose traités. Une infection tuberculeuse latente doit être traitée avant de débuter un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur, en particulier par anti-TNF- $\alpha$ . Le traitement consistera en l'association de rifampicine (10 mg/kg/j) et d'isoniazide (5 mg/kg/j) pendant 3 mois (alternatives : isoniazide seule pendant 6 à 9 mois, ou rifampicine seule pendant 4 mois). Ce traitement préventif sera débuté 3 semaines avant la mise en route d'un agent anti-TNF- $\alpha$ .

Un traitement anti-parasitaire préventif de l'anguillulose maligne doit être administré avant un traitement par corticoïde et/ou immunosuppresseur en cas de séjour en zone d'endémie.

##### 4.4.5.2 Vaccination

###### - **La vaccination est-elle sûre et quelle est son efficacité dans la sarcoïdose ?**

Les données actuelles sur l'efficacité de la vaccination chez les patients atteints de sarcoïdose sont restreintes et contradictoires. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un rôle possible des adjuvants dans l'induction de maladies inflammatoires et auto-immunes, y compris la sarcoïdose. Néanmoins deux études, l'une portant sur la vaccination antigrippale, et l'autre contre le COVID-19 sont rassurantes et n'ont pas retrouvé d'effet délétère de la vaccination sur le risque de développer ou d'aggraver une sarcoïdose préexistante. La vaccination est donc une mesure sûre et efficace, pouvant potentiellement réduire la morbidité et la mortalité chez les patients ayant une sarcoïdose, en particulier ceux avec une forme pulmonaire avancée, sévère et/ou sous immunosuppresseurs.

###### - **Quand la vaccination est-elle indiquée ?**

Des propositions d'experts ont été publiées par le WASOG pour les patients atteints de sarcoïdose sous traitement immunosuppresseur inspirées des recommandations de vaccination des populations immunodéprimées.

Essentiellement, **les experts proposent, chez les patients ayant une sarcoïdose qui vont recevoir ou sont sous traitement immunosuppresseur, d'administrer les vaccins inactivés, y compris les vaccins contre le pneumocoque, la grippe, le zona et l'hépatite B.** Les vaccins vivants atténués doivent être administrés avant le début d'un traitement immunosuppresseur, et doivent être évités si un tel traitement est déjà en cours. Compte tenu de la gravité de la pandémie COVID-19 et du risque accru de complications pulmonaires sévères, **les experts proposent que les patients ayant une sarcoïdose reçoivent le vaccin contre la COVID-19, en particulier ceux avec des comorbidités, une fonction pulmonaire altérée ou un traitement immunosuppresseur.**

Un guide pratique de vaccination en pneumologie actualisé en 2024 à l'initiative du groupe de recherche et d'enseignement en pneumo-infectiologie (GREPI), propose chez les patients ayant une PID sans traitement immunosuppresseur, dont la sarcoïdose, une vaccination anti-grippale annuelle, (vaccin haute dose pour les sujets  $\geq 65$  ans), une vaccination anti-pneumococcique (vaccin conjugué 21-valences PREVENAR21 ® une dose), une vaccination anti-COVID-19 annuelle, et une vaccination anti-VRS à partir de 65 ans. Par ailleurs, les patients atteints de PID doivent être à jour des vaccins en vigueur dans le calendrier vaccinal actualisé annuellement. Néanmoins, il existe divers degrés de sévérité de la sarcoïdose pulmonaire avec un pronostic plus favorable que d'autres PID comme la FPI, et en l'absence de retentissement fonctionnel significatif et de traitement immunosuppresseur, les recommandations vaccinales de la population générale pourraient être appliquées.

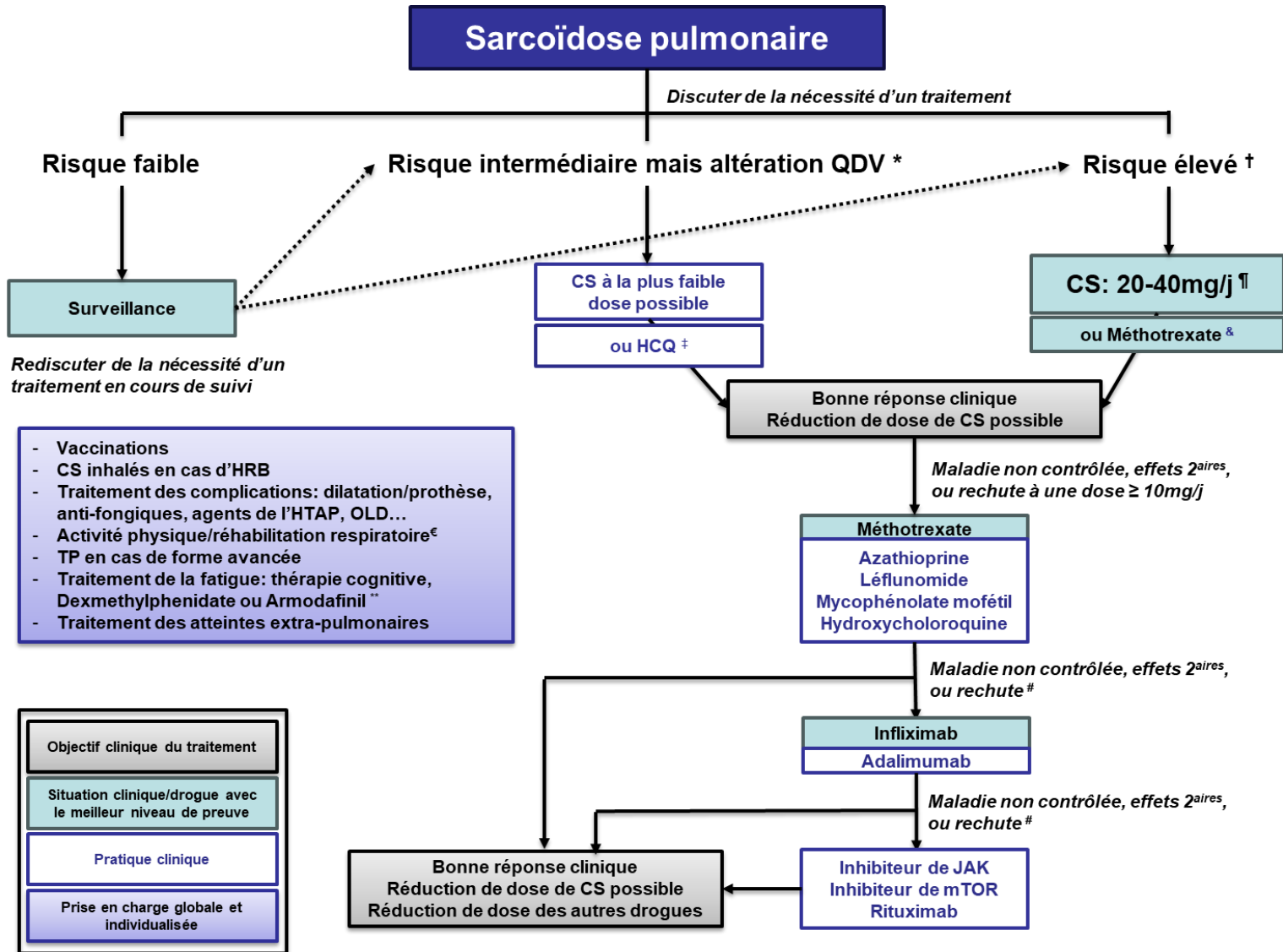
#### 4.5 Traitement anti-inflammatoire

La **Figure 8** montre l'algorithme du traitement anti-inflammatoire de la sarcoïdose pulmonaire, en accord avec les recommandations de l'ERS 2021. L'atteinte pulmonaire n'est pas en soi une indication thérapeutique. **Un traitement est recommandé chez les patients ayant une atteinte pulmonaire significative, avec un risque de mortalité ou d'invalidité permanente. Il est proposé aux patients non à risque mais ayant une altération de la qualité de vie liée à la sarcoïdose (dyspnée, toux, douleurs thoraciques et éventuellement fatigue), après les avoir informés de la balance bénéfique/risque. L'objectif du traitement est d'améliorer ou préserver la fonction respiratoire et la qualité de vie.**

Le seuil d'altération fonctionnelle respiratoire à partir duquel un traitement est indiqué n'est pas défini et il faut l'interpréter individuellement car les patients jeunes et actifs peuvent avoir un retentissement notable de l'atteinte pulmonaire malgré des mesures de la fonction respiratoire (sub)normales. Le caractère progressif de l'atteinte pulmonaire doit également être pris en compte pour poser une indication thérapeutique. **À titre indicatif, la British Thoracic Society (BTS) suggère de traiter les patients ayant une DLCO  $< 65$  % théorique, des volumes mobilisables pulmonaires (CVF ; VEMS)  $< 70$  % théorique, mais aussi ceux ayant un déclin relatif de la CVF  $> 10$  % ou de la DLCO  $> 15$  % au cours du suivi par rapport aux chiffres initiaux, y compris si les valeurs restent normales.** Néanmoins, il faut retenir que l'altération fonctionnelle respiratoire et/ou la dyspnée peuvent parfois être en rapport avec une fibrose pulmonaire sans activité granulomateuse résiduelle (qui ne répondra pas au traitement anti-inflammatoire, cf. paragraphe 4.7), des comorbidités cardiorespiratoires, voire des complications médicamenteuses telles qu'une infection respiratoire, une prise de poids ou des tassements vertébraux ostéoporotiques cortico-induits, ou un déconditionnement.

Une étude aux États Unis a montré qu'entre 2016 et 2022, 47 % des patients incidents ayant une sarcoïdose pulmonaire étaient traités dans l'année suivant le diagnostic. Ils recevaient une corticothérapie générale seule dans 60 %, un traitement immunosuppresseur seul dans 13 % et les deux dans 27 % des cas.

Les modalités de prescription et les effets secondaires des différents traitements utilisés dans la sarcoïdose sont détaillés sur le site de l'ANSM <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> et résumés dans le **Tableau 10**. Les effets des traitements sur la fertilité, la grossesse, la lactation et les modalités de contraception associés sont développés dans le chapitre 6.2.



### Figure 8 : approche thérapeutique de la sarcoïdose pulmonaire

\* Lorsque l'indication thérapeutique est basée exclusivement sur l'altération de la qualité de vie sans mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel, la décision d'instaurer un traitement doit être partagée avec le patient, en l'informant de la balance bénéfique/risque.

† Il n'y a pas de consensus concernant le niveau d'altération fonctionnelle respiratoire qui justifie un traitement : la BTS suggère de traiter les patients ayant une DLCO < 65 % théorique, une CVF ou un VEMS < 70 % théorique et ceux ayant un déclin relatif de la CVF >10 % ou de la DLCO >15% au cours du suivi par rapport aux chiffres initiaux.

‡ L'hydroxychloroquine peut être proposée en alternative à la corticothérapie générale.

¶ Il n'y a pas de consensus concernant la dose initiale de la corticothérapie générale, les modalités de décroissance ou la durée du traitement. Un traitement de deuxième ligne, en particulier par méthotrexate ou hydroxychloroquine, peut être proposé d'emblée en association avec la corticothérapie générale à visée d'épargne cortisonique si un traitement prolongé est anticipé ou s'il existe des facteurs de risque de complications de la corticothérapie générale prolongée.

& Un traitement par méthotrexate peut être proposé en première ligne en alternative à la corticothérapie générale. La décision doit être partagée avec le patient selon ses préférences et les effets indésirables attendus.

# En cas de rechute lors de la décroissance d'un des médicaments utilisés, il est possible de le réaugmenter à la dose seuil permettant de contrôler la maladie.

€ En particulier en cas de fatigue, déconditionnement, ou dyspnée.

\*\* Le dexmethylphenidate et l'armodafinil sont des dérivés amphétaminiques à utiliser avec prudence.

Abréviations : BTS : *British Thoracic Society* ; DLCO : capacité de transfert du monoxyde de carbone ; CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiré maximal en une seconde ; QDV : qualité de vie ; CS : corticostéroïdes ; HCQ : Hydroxychloroquine ; JAK : Janus Kinase ; mTOR : *mechanistic Target Of Rapamycin* ; HRB : hyper-réactivité bronchique ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; OLD : oxygénothérapie de longue durée ; TP : transplantation pulmonaire.

**Tableau 10 : Principaux traitements anti-inflammatoires utilisés dans la sarcoïdose**

Traitements	Ligne	Recommandation pour l'atteinte pulmonaire	Contre-indications principales	Effets secondaires principaux	Surveillance	Commentaires
<b>Prednisone/prednisolone orale</b>	1	Recommandation forte, faible niveau de preuve	Pathologie psychiatrique instable ; diabète déséquilibré, infection non contrôlé	Prise de poids ; ostéoporose ; diabète ; cataracte ; glaucome ; troubles de l'humeur ; infections...	Densitométrie ; poids ; TA ; glycémie, ionogramme.	Traitement. Le plus rapidement et régulièrement efficace ; multiples effets secondaires pouvant altérer la qualité de vie si traitement prolongé
<b>Hydroxychloroquine</b>	2 (1*)	Pas de recommandation édictée	Rétinopathie ; intervalle QT long et association avec traitements allongeant le QT	Troubles digestifs ; rétinopathie ; prurit et éruption cutanée	Ophthalmologique ; ECG ; fonction rénale	Peu de données dans l'atteinte pulmonaire ; potentiellement efficace sur l'atteinte cutanée, articulaire, l'hypercalcémie modérée, la fatigue et à visée d'épargne cortisonique ; bonne tolérance
<b>Méthotrexate</b>	2 (1†)	Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve	Désir de maternité et grossesse ; insuffisance rénale sévère ; maladie hépatique significative	Troubles digestifs ; stomatite ; éruption cutanée et alopecie ; leucopénie ; anomalies du BH	β-HCG ; BH ; NFS ; fonction rénale	Traitement préféré de 2 <sup>e</sup> ligne ; effet retardé maximal à 6 mois ; nécessité de contraception efficace chez la femme ; si désir de paternité utilisation à discuter au cas par cas chez l'homme

<b>Azathioprine</b>	2	Pas de recommandation édictée	Allopurinol	Nausées ; infections ; leucopénie et myélosuppression; anomalies du BH ; carcinomes cutanés	NFS ; BH ; phénotype et génotype TPMT	Probablement aussi efficace que le Méthotrexate dans l'atteinte pulmonaire ; possible si désir de maternité et pendant la grossesse
<b>Léflunomide</b>	2	Pas de recommandation édictée	Désir de paternité ou maternité et grossesse ; insuffisance rénale sévère ; maladie hépatique significative ; HTA	Troubles digestifs ; stomatite ; éruption cutanée et alopecie ; HTA ; leucopénie ; anomalies du BH	$\beta$ -HCG ; BH ; NFS ; fonction rénale	Peu de données dans la sarcoïdose, en particulier dans l'atteinte pulmonaire
<b>Mycophénolate mofétil</b>	2	Pas de recommandation édictée	Désir de paternité ou maternité et grossesse	Troubles digestifs ; stomatite ; céphalées ; infections ; anémie et leucopénie ; carcinomes cutanés	$\beta$ -HCG ; NFS	Très peu de données dans la sarcoïdose, en particulier dans l'atteinte pulmonaire
<b>Infliximab</b>	3	Recommandation conditionnelle, faible niveau d'évidence	Insuffisance cardiaque NYHA classe III/IV ; TB ; infection fongique profonde ; ATCD de néoplasie ; maladie neurologique démyélinisante	Infections, notamment TB ; réactions allergiques aiguës ; risque accru de néoplasies	IGRA ; Ac anti-Infliximab si suspicion de tachyphylaxie	Traitement préféré de 3 <sup>e</sup> ligne ; très utile dans la sarcoïdose multi-viscérale réfractaire, en particulier l'atteinte cutanée, ophtalmologique, du SNC et cardiaque ; efficacité démontrée mais modeste dans l'atteinte pulmonaire ; efficacité généralement rapide ; voie SC non évaluée dans la sarcoïdose ; biosimilaires efficaces
<b>Adalimumab</b>	3	Pas de recommandation édictée	Idem à Infliximab	Idem à Infliximab, sauf les réactions allergiques aiguës, plus rares ; réaction allergique locale	Idem à Infliximab	Indiqué en cas d'échec ou d'intolérance à l'Infliximab ou de formation d'AC anti-Infliximab ; voie SC moins contraignante que la voie IV
<b>Rituximab</b>	4	Pas de recommandation édictée	Insuffisance cardiaque sévère NYHA classe IV	Infections, notamment COVID-19, hépatites virales et LEMP ; réaction allergique cutanée ; hypogammaglobulinémie	Sérologie hépatites virales ; EPP	Très peu de données dans la sarcoïdose, en particulier dans l'atteinte pulmonaire avec des résultats contradictoires ; vaccinations anti-virales, en particulier contre la COVID-19
<b>Tofacitinib <sup>¶</sup></b>	4	Pas de recommandation édictée	Désir de paternité ou maternité et grossesse ; insuffisance hépatique sévère ; ATCD de néoplasie ; comorbidités cardiovasculaires athérosclérotiques	Troubles digestifs ; céphalées ; œdèmes ; acné ; arthralgies ; lymphopénie et anémie ; infections, notamment à HZV ; risque accru discuté de néoplasies, d'IDM et de MTEV	$\beta$ -HCG ; NFS ; BH	Résultats encourageants dans la sarcoïdose, en particulier dans l'atteinte cutanée ; peu de données dans l'atteinte pulmonaire ; vaccination anti-virales, notamment contre HZV
<b>Sirolimus</b>	4	Pas de recommandation édictée	Désir de paternité ou maternité et grossesse ; allergie à l'arachide ou au soja	Troubles digestifs ; stomatite ; céphalées ; HTA ; œdèmes ; acné ; arthralgies ; infections ; thrombopénie, leucopénie et anémie ; hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie ; hypokaliémie ; hyperglycémie ; protéinurie ; anomalies du BH	$\beta$ -HCG ; NFS ; ionogramme sanguin et fonction rénale ; bilan lipidique ; glycémie	Résultats encourageants dans la sarcoïdose, en particulier dans l'atteinte cutanée, avec une réponse préservée à distance de l'arrêt du traitement ; très peu de données dans l'atteinte pulmonaire

<b>Cyclophosphamide</b>	4	Pas de recommandation édictée	Désir de paternité ou maternité et grossesse ; ATCD de néoplasie ; insuffisance rénale sévère	Nausées ; infections ; hématurie ; myocardite ; alopecie ; cytopénies ; risque accru de néoplasies (vessie)	β-HCG ; NFS ; fonction rénale	Très peu de données dans la sarcoïdose, en particulier dans l'atteinte pulmonaire ; pourrait être utilisé dans l'atteinte cardiaque ou du SNC réfractaires ; préservation de fertilité nécessaire chez l'homme et la femme
-------------------------	---	-------------------------------	---	---	-------------------------------	--

\* L'hydroxychloroquine pourrait être utilisé en première ligne seul en cas d'atteinte pulmonaire modérée, d'atteinte cutanée, ou en association avec des corticoïdes à visée d'épargne cortisonique dans les autres manifestations de la sarcoïdose, notamment en cas d'atteinte pulmonaire.

† Le méthotrexate pourrait être utilisé en première ligne seul comme alternative aux corticoïdes en cas de contre-indication ou de corticophobie, ou en association avec des corticoïdes à visée d'épargne cortisonique.

‡ Le tofacitinib est l'inhibiteur de JAK le plus souvent utilisé

Abréviations: JAK: janus kinase; TA: tension artérielle; ECG: électrocardiogramme; BH : bilan hépatique ; NFS : numération formule sanguine ; HTA : hypertension artérielle ; TPMT : thiopurine méthyltransférase ; SNC : système nerveux central ; ATCD : antécédent ; NYHA : New York Heart Association ; TB : tuberculose ; IGRA : interferon-gamma release assay; AC : anticorps ; SC : sous-cutanée ; IV : intra-veineuse ; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques ; HZV : *Herpes zoster virus* ; IDM : infarctus du myocarde ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; SNC : système nerveux central

#### 4.5.1 Traitement de première ligne

##### - Corticothérapie générale

Selon les recommandations de l'ERS 2021, **le traitement de première ligne de la sarcoïdose pulmonaire est la corticothérapie orale (hors AMM)** (recommandation forte, faible niveau de preuve). Il n'existe pas de recommandations sur la posologie, les modalités de décroissance et la durée du traitement. **Il est proposé de commencer par une dose entre 20 et 40mg/j (0,3 à 0,5mg/kg) d'équivalent prednisolone pendant 4 à 6 semaines, puis de diminuer la dose progressivement, par exemple de 5-10 mg/j toutes les 2-4 semaines jusqu'à une dose de maintenance comprise entre 5 et 10mg/j pendant 6 à 12 mois. Si l'indication est exclusivement une altération de la qualité de vie, il est proposé une dose initiale de 5 à 10mg/j.** Le médecin référent doit être particulièrement vigilant aux toxicités de la corticothérapie générale, prescrire la dose la plus faible possible afin de maintenir la balance bénéfique/risque positive tout au long du suivi et ne pas retarder la mise en route d'un traitement d'épargne cortisonique si besoin.

Les études randomisées contrôlées *versus* placebo indiquent que la corticothérapie orale permet une amélioration clinique globale à court terme (3-6 mois), des symptômes respiratoires, et de la radiographie thoracique. Concernant la fonction respiratoire, la corticothérapie orale permet une amélioration chez les patients symptomatiques ou avec une altération fonctionnelle. Le traitement des patients asymptomatiques avec une sarcoïdose pulmonaire persistante est débattu. Une étude prospective ouverte a comparé un traitement systématique pendant 18 mois chez les patients asymptomatiques avec une atteinte pulmonaire ne s'améliorant pas spontanément sur la radiographie thoracique au bout de 6 mois, par rapport à un traitement sélectif seulement chez les patients devenant symptomatiques ou ayant un déclin fonctionnel en cours de suivi. A 5 ans, le traitement systématique était significativement associé à une meilleure fonction respiratoire, mais avec une différence modeste, ne justifiant probablement pas les effets secondaires potentiels d'une corticothérapie générale prolongée. Dans une étude rétrospective l'amélioration de la CVF était de 7,4 % à 3 mois, 9,6 % à 12 mois, et 10,8 % à 24 mois. Dans une étude prospective ouverte, la CVF augmentait de 69,7±13,9 % à 81,5±13,7 % à 1 mois, avec un amélioration supplémentaire modeste entre 1 et 3 mois, et la DLCO augmentait de 60,4±20,6 % à 72,5±19,7 % à 1 mois, sans amélioration supplémentaire entre 1 et 3 mois. L'obtention de la quasi-totalité du gain de la fonction respiratoire après 1 mois de traitement suggère qu'il est inutile de garder une dose trop élevée au-delà pour éviter les effets secondaires.

L'essai récent randomisé contrôlé SARCORT a comparé une dose initiale élevée versus modérée pendant 6 mois chez les patients ayant une sarcoïdose, avec majoritairement une indication thérapeutique pulmonaire. Le groupe posologie élevée recevait 40mg/j pendant 4 semaines, puis 30, 20, 15, 10 et 5 mg/j par périodes de 4 semaines, puis 5mg/j un jour sur deux pendant 2 semaines (dose cumulée de 3390 mg). Le groupe posologie modérée recevait 20mg/j pendant 8 semaines, 15mg/j pendant 8 semaines, 10mg/j pendant 4 semaines, 5mg/j pendant 4 semaines, puis 5mg/j un jour sur deux pendant 2 semaines (dose cumulée de 2410 mg). Les résultats ont montré l'absence de différence significative entre les deux groupes sur le critère de jugement principal qui était la fréquence de rechute ou échec du traitement à 18 mois. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de réponse thérapeutique à 18 mois, d'amélioration de la CVF, des scores de qualité de vie et de fatigue à 6 ou 18 mois dans cette étude de supériorité. De façon étonnante, les effets indésirables étaient équivalents entre les deux groupes. Il faut souligner que le taux de rechute ou d'échec du traitement à 18 mois était élevé, autour de 45 % dans chaque bras, suggérant qu'une durée de traitement de 6 mois pourrait être insuffisante.

#### - Autres traitements de première ligne

**Il n'existe pas de recommandations sur l'utilisation d'emblée d'un traitement classiquement utilisé en deuxième ligne dans la sarcoïdose pulmonaire** et très peu de données sont publiées. **Celui-ci peut être proposé en association ou comme alternative à la corticothérapie générale en cas de contre-indication ou de risque d'une corticothérapie générale prolongée (obésité, diabète déséquilibré, ostéoporose, HTA), ou chez les patients redoutant la corticothérapie.**

L'essai récent PREDMETH a confirmé que le **méthotrexate** pouvait être utilisé en alternative à la corticothérapie générale en première ligne. Il s'agit d'une étude de non-infériorité randomisée contrôlée comparant la corticothérapie générale au méthotrexate pendant 6 mois chez des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire avec une indication thérapeutique. Le groupe corticoïdes recevait une dose initiale de 40mg/j, avec une diminution toutes les 4 semaines jusqu'à 10mg/j à 16 semaines. Le groupe méthotrexate recevait une dose initiale de 15mg/semaine par voie orale, avec une augmentation jusqu'à 25mg/semaine en cas de bonne tolérance. Les résultats ont montré l'absence de différence significative sur le critère de jugement principal qui était la variation de la CVF à 6 mois (+ 6,75 % pour les corticoïdes versus + 6,11 % pour le méthotrexate). L'effet des corticoïdes était plus rapide, avec une efficacité maximale dès un mois de traitement alors qu'elle était obtenue à 6 mois pour le méthotrexate. Il n'y avait pas non plus de différence entre les deux groupes sur la proportion de patients avec une amélioration de la CVF > 5 %, ou en termes de bénéfice sur le VEMS, les scores de qualité de vie et de fatigue à 6 mois. Les effets indésirables sérieux étaient observés chez 4 % et 10 % des patients du groupe corticoïdes et méthotrexate, respectivement. Les effets indésirables ont conduit à une interruption du traitement ou un changement de bras dans 14 % et 13 % des cas. À noter une fréquence importante d'anomalies du bilan hépatique sous méthotrexate (25 %), probablement liée à la dose utilisée relativement élevée de 25 mg/semaine.

Bien que cette approche n'ait jamais été évaluée rigoureusement, certains auteurs ont proposé l'**hydroxychloroquine** seule en première ligne avant d'envisager une corticothérapie générale en cas d'atteinte pulmonaire modérée. Un essai en cours évalue l'intérêt de l'Hydroxychloroquine à visée d'épargne cortisonique dans la sarcoïdose pulmonaire (QUIDOSE, NCT05247554). Il compare deux bras, 40 mg/j versus 20 mg/j plus hydroxychloroquine, avec comme critère de jugement principal la variation de la CVF à 6 mois.

#### 4.5.2 Traitement de deuxième ligne

Selon les recommandations de l'ERS 2021, **un traitement de deuxième ligne par méthotrexate (hors AMM) est suggéré en cas de sarcoïdose pulmonaire toujours active sous corticothérapie générale bien conduite, d'intolérance de la corticothérapie générale, ou de rechute à une dose seuil entre 5 et 10 mg/j associée à des effets indésirables** (recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve). La question d'introduire un traitement d'épargne cortisonique doit se poser précocement, en particulier lorsqu'une forme chronique de la maladie est anticipée, afin d'éviter ces effets indésirables. Plusieurs autres médicaments de deuxième ligne sont disponibles : azathioprine (hors AMM), leflunomide (hors AMM), mycophénolate mofétil (hors AMM), et hydroxychloroquine (hors AMM). Aucune étude de bonne qualité n'a comparé ces traitements entre eux. Il n'existe actuellement pas de données sur l'intérêt d'un switch d'une molécule pour l'autre de deuxième ligne avant d'envisager un traitement de troisième ligne.

## - Méthotrexate

**Le méthotrexate est le traitement avec le plus de données publiées et est donc préféré en première intention.** Le seul essai RCP dans la sarcoïdose pulmonaire a montré qu'après 6 mois, le méthotrexate permettait de réduire la dose de corticoïdes, à l'origine d'une prise de poids moindre, mais sans effet sur la CVF. D'après des études prospectives ouvertes ou des séries rétrospectives, environ 66 % des patients ayant une sarcoïdose ont une réponse dans un ou plusieurs organes après 12 mois de traitement, et plus de 60% ayant une atteinte pulmonaire ont une réponse sur la fonction respiratoire, avec une amélioration de la CVF > 10 % dans 44 %. Le délai d'efficacité du méthotrexate est retardé, débutant généralement à 3 mois et maximal à 6-9 mois.

La posologie initiale habituelle est de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, sous-cutanée ou intra-musculaire. Elle peut être ajustée pour obtenir une réponse optimale, sans excéder 20 mg/semaine. En effet, dans l'étude PREDMETH citée ci-dessus, la posologie était augmentée jusqu'à 25mg/semaine, mais elle s'accompagnait d'une fréquence élevée d'effets indésirables. Par la suite, si la sarcoïdose est bien contrôlée, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace. Le prescripteur doit préciser le jour de prise sur l'ordonnance et vérifier que les patients comprennent bien qu'ils doivent respecter impérativement la prise une seule fois par semaine. L'administration par voie injectable par une infirmière permettra, si besoin, de s'assurer de la bonne compliance au traitement et une meilleure biodisponibilité. Une supplémentation en acide folique ( $\geq 5$  mg/semaine) est recommandée avec le méthotrexate, même à faible dose, afin d'améliorer sa tolérance. L'acide folique ne doit pas être pris le jour du méthotrexate. En cas de mauvaise tolérance (fatigue, troubles digestifs) la prise de méthotrexate peut être fractionnée en 2 prises sur la semaine, associée à une augmentation de la dose d'acide folique à 10mg/semaine.

Entre 9,5 % et 15,9 % des patients ayant une sarcoïdose arrêtent le méthotrexate en raison d'effets indésirables. Les patients doivent être informés de la nécessité d'une surveillance biologique pour détecter une toxicité hématologique, rénale ou hépatique (NFS, plaquettes tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis mensuelle ; urée, créatinine, bilan hépatique tous les mois).

## - Azathioprine

Les données sur l'azathioprine dans la sarcoïdose pulmonaire sont moins étayées que sur le méthotrexate, sans aucun essai randomisé disponible. Une étude de cohorte rétrospective a montré que l'azathioprine pourrait être aussi efficace que le méthotrexate en termes de réduction de la dose de corticoïdes, et d'amélioration de la fonction respiratoire après 12 mois de traitement, avec une augmentation de la CVF de 95 ml/an et de la DLCO de 1,23 %/an. La fréquence des effets indésirables était comparable, conduisant à une interruption du traitement dans 15,9 % et 25,4 % des cas sous méthotrexate et azathioprine, respectivement, avec cependant plus d'infections avec l'azathioprine (34,6 % versus 18,1 %).

**En pratique clinique, dans la sarcoïdose pulmonaire, l'azathioprine est proposé essentiellement en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate. Il devrait être privilégié chez les patientes ayant un désir de maternité, ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.**

La dose initiale habituelle est de 1 à 3 mg/kg/j, sans dépasser 200 mg/j par voie orale. Par la suite, si la sarcoïdose est bien contrôlée, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.

Environ 10 % de la population générale présente un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase secondaire (TPMT) à un polymorphisme génétique. C'est pourquoi, ils peuvent métaboliser l'azathioprine de façon incomplète, et sont de ce fait exposés à un effet myélotoxique supérieur.

Il est recommandé d'établir le phénotype ou le génotype des patients, avant l'administration d'azathioprine afin d'adapter la dose à l'activité enzymatique. Les patients doivent avoir pour consigne de contacter immédiatement leur médecin s'ils présentent une fatigue inhabituelle, une fièvre, une infection, des pétéchies, des ecchymoses, des gingivorragies ou d'autres signes d'aplasie médullaire. Ils doivent être informés de la nécessité d'une surveillance biologique pour détecter une toxicité hématologique, en particulier au début du traitement, ou hépatique (NFS, plaquettes toutes les semaines pendant les 2 premiers mois puis mensuelle ; bilan hépatique tous les mois). L'allopurinol est contre-indiqué car il potentialise l'hématotoxicité de l'azathioprine.

#### - **Hydroxychloroquine**

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse préféré à la chloroquine en raison du risque inférieur de toxicité rétinienne. Les données publiées sur les antipaludéens de synthèse sont plus rares dans l'atteinte pulmonaire que dans l'atteinte cutanée de la sarcoïdose. Un essai prospectif contrôlé ouvert a évalué la chloroquine dans la sarcoïdose pulmonaire chronique préalablement traitée ou non par corticoïdes. Les patients recevaient la chloroquine pendant 6 mois, puis étaient randomisés dans un bras poursuite du traitement ou observation. Après la phase initiale, était observée une amélioration significative des symptômes respiratoires, du VEMS, de la CVF, de la DLCO, de l'ECA et de la fixation sur la scintigraphie au gallium. Les patients maintenant le traitement avaient un déclin annuel significativement inférieur du VEMS et de la DLCO, mais pas de la CVF, et une tendance à un taux de rechutes plus bas.

***En pratique clinique, dans la sarcoïdose pulmonaire, l'hydroxychloroquine est proposée essentiellement à visée d'épargne cortisonique.***

La dose initiale habituelle est de 200 à 400 mg/j, sans dépasser 5 mg/kg du poids réel par voie orale. Par la suite, si la sarcoïdose est bien contrôlée, la posologie doit être diminuée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace. En cas de symptômes digestifs sous 400mg/jour, une réduction à 200mg/jour peut améliorer la tolérance.

L'hydroxychloroquine peut allonger l'intervalle QTc et un ECG devrait être réalisé avant de le débiter. Il faut être prudent en cas de traitement concomitant avec des agents allongeant l'intervalle QT. La rétinopathie est rare et dose dépendante, avec un risque accru si la dose est supérieure à 6,5 mg/kg, et il faut être vigilant avec les petits poids, si la prise dure plus de 5 ans, chez les patients recevant du tamoxifène, ayant une insuffisance rénale, ou une maladie rétinienne ou maculaire préexistante. Les patients devraient avoir une surveillance ophtalmologique qui comprendra un champ visuel, une tomographie en cohérence optique, un fond d'œil, complété si besoin par une électrorétinographie multifocale, dans la première année du traitement et annuellement à partir de 5 ans ou avant en cas de facteurs de risque.

#### - **Autres traitements de deuxième ligne**

Le **léflunomide** a été évalué dans la sarcoïdose dans deux séries rétrospectives non contrôlées. La dose initiale habituelle est de 10-20 mg/j par voie orale. Dans la première étude le taux de réponse pulmonaire était de 75 %. Dans la deuxième étude, le léflunomide améliorait significativement la CVF, avec une variation de  $+0,09 \pm 0,3$  L après 6 mois contre  $-0,1 \pm 0,3$  L dans les 6 mois précédents le début du traitement, et il avait un effet d'épargne cortisonique. Quelques séries rétrospectives non contrôlées ou des cas isolés ont rapporté un succès du **mycophénolate mofétil** dans diverses manifestations de la sarcoïdose, mais il y a très peu d'information spécifique sur l'atteinte pulmonaire, avec des résultats discordants. La posologie initiale habituelle est de 500-1500 mg 2 fois/jour par voie orale.

En pratique clinique, dans la sarcoïdose pulmonaire, le léflunomide ou le mycophénolate mofétil sont proposés essentiellement en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate et à l'azathioprine.

Une étude récente sur la sarcoïdose cardiaque a montré un risque plus élevé d'infections avec l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil par rapport au méthotrexate. L'azathioprine a également un risque cancérigène (peau et maladies hématologiques) plus élevé.

#### 4.5.3 Traitement de troisième ligne

Une très faible proportion des patients ayant une sarcoïdose, inférieure à 5 %, ont une maladie réfractaire justifiant un traitement de troisième ligne par anti-TNF $\alpha$ . Celui-ci est utilisé essentiellement dans la sarcoïdose multiviscérale, en particulier en cas d'atteinte cutanée, ophtalmologique, neurologique ou cardiaque. Selon les recommandations de l'ERS 2021, **un traitement de troisième ligne par infliximab (hors AMM) est suggéré en cas de maladie toujours active ou de rechute avec un traitement de deuxième ligne bien conduit, ou d'intolérance** (recommandation conditionnelle, faible niveau d'évidence).

##### - Infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1. C'est l'agent anti-TNF $\alpha$  avec le plus de données probantes dans la sarcoïdose pulmonaire. **L'infliximab est donc préféré en première intention.**

Cet agent a démontré son efficacité dans deux essais randomisés contrôlés dans la sarcoïdose pulmonaire chronique préalablement traitée par une corticothérapie générale ou un immunosuppresseur. Dans un de ces deux essais l'amélioration de la CVF était significative mais modeste, avec une augmentation de 2,5 % après 6 mois de traitement, mais sans avantage sur la dyspnée, les scores de qualité de vie ou le TM6. L'Infliximab était rapidement efficace, débutant dès 2 semaines. Les patients répondant le mieux au traitement étaient ceux ayant une durée d'évolution de la maladie > 2 ans, une CVF plus basse, une dyspnée plus marquée et une qualité de vie moins bonne. Une étude rétrospective monocentrique a montré des résultats plus francs, avec une amélioration de la CVF de 6,64 %, du VEMS de 5,8 %, et de la DLCO de 4,12 % après 6 mois d'Infliximab alors même que la fonction respiratoire s'aggravait avant le début du traitement. Un gain de la CVF supérieur à 5 % était observé chez 71 % des patients et l'amélioration fonctionnelle respiratoire s'accompagnait d'une amélioration de la fixation sur le <sup>18</sup>FDG-TEP, et de scores de qualité de vie. Des données rétrospectives limitées suggèrent que le biosimilaire de l'infliximab, l'inflectra®, aurait la même efficacité.

##### - Adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. Il est moins immunogène que l'infliximab. Il y a beaucoup moins de données qu'avec l'infliximab dans la sarcoïdose pulmonaire, sans aucun essai randomisé disponible.

**En pratique clinique, l'adalimumab est proposé essentiellement en cas d'intolérance à l'infliximab, de développement d'anticorps anti-infliximab, ou chez les patients refusant les contraintes de la voie intraveineuse.** Un switch de l'une à l'autre molécule peut être proposé en cas d'échec avec la première.

##### - Autres agents anti-TNF $\alpha$

Les autres agents anti-TNF $\alpha$  ne devraient pas être utilisés dans la sarcoïdose pulmonaire. L'etanercept n'a pas été évalué spécifiquement dans l'atteinte pulmonaire mais un essai RCP dans l'atteinte oculaire a été négatif. Le golimumab, s'est montré inefficace dans un essai RCP sur la sarcoïdose pulmonaire chronique.

##### - Modalités de prescription du traitement par anti-TNF $\alpha$

Il n'y pas de recommandations sur les modalités de prescription du traitement par anti-TNF $\alpha$  dans la sarcoïdose. Des propositions d'experts ont été publiées et sont résumées dans le **Tableau 11** et le **Tableau 12**. L'infliximab est donné à la posologie initiale de 5mg/kg par voie intraveineuse à la semaine 0, 2, 6, puis une fois par mois.

Son utilisation par voie sous-cutanée n'a jamais été évaluée dans la sarcoïdose. L'adalimumab est donné à la posologie initiale de 80-160 mg à la semaine 0, 40 mg à la semaine 1, puis 40 mg une fois par semaine par voie sous-cutanée. La dose d'entretien de l'infliximab et de l'adalimumab dépendra de la persistance d'une activité de la maladie. Si la sarcoïdose est bien contrôlée, les perfusions d'infliximab ou les injections d'adalimumab seront espacées progressivement jusqu'à l'arrêt. Pour éviter le développement d'anticorps contre ces traitements et une tachyphylaxie, l'infliximab et l'adalimumab devraient être associés à une faible dose de méthotrexate ou de corticoïdes.

Les complications potentielles du traitement anti-TNF $\alpha$  sont détaillées sur le site de l'ANSM et résumés dans le Tableau 10. Dans les essais randomisés, la fréquence des effets indésirables et des effets indésirables graves n'était pas différente par rapport au placebo. Les autres études non randomisées ont rapporté des effets indésirables chez 29,7 % des patients (10,6 % pour les effets indésirables graves), des infections chez 18,2 % (7,7 % pour les infections sévères) et des pathologies tumorales ou un décès dans moins de 1 % des cas. Tous les agents anti-TNF $\alpha$  peuvent paradoxalement induire des granulomatoses. **Une évolution défavorable de la sarcoïdose sous anti-TNF $\alpha$  devrait toujours soulever l'éventualité du développement d'anticorps, d'une réaction paradoxale ou d'une comorbidité infectieuse ou tumorale. Des mesures préventives doivent être implémentées vis-à-vis du risque infectieux, notamment le dépistage d'une infection tuberculeuse latente et la mise à jour des vaccinations (Tableau 11).**

Afin de prévenir la formation d'anticorps, l'infliximab et l'adalimumab devraient être prescrits en combinaison avec de faibles doses de méthotrexate (5-10mg/semaine) ou de corticoïdes (< 10 mg/jour).

**Tableau 11 : propositions générales concernant le traitement par anti-TNF $\alpha$  dans la sarcoïdose**

Avant de débuter un traitement par anti-TNF $\alpha$ , vérifier l'absence de tuberculose maladie ou latente (test IGRA positif), une infection opportuniste sévère, une infection bactérienne sévère, une infection récente traitée par antibiotiques, une infection des voies aériennes supérieures avec de la fièvre, une infection fongique active, une infection à <i>Herpes zoster virus</i> active, une hépatite B ou C, une insuffisance cardiaque congestive classe NYHA III/IV, une pathologie maligne actuelle ou $\leq 5$ ans.
Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable chez les femmes ayant un désir de maternité. Si le traitement par infliximab ou adalimumab s'avère nécessaire, celui-ci peut être poursuivi, au cas par cas, dans la perspective d'une grossesse et être utilisé chez une femme enceinte, et son utilisation est possible pendant l'allaitement. L'infliximab ou adalimumab peuvent être débutés et poursuivis chez les hommes ayant un désir de paternité.
Avant chaque administration d'un agent anti-TNF $\alpha$ , une infection en cours devrait être éliminée*
Les chirurgies ou autres interventions programmées, et les visites chez le dentiste devraient être planifiées en consultation avec le médecin référent.
Les modalités de prescription de l'infliximab et l'adalimumab sont résumées dans le <b>Tableau 12</b> .
L'infliximab peut provoquer des réactions aiguës liées à la perfusion, comprenant des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée. Ces réactions sont plus rares mais possibles avec l'adalimumab. Afin de prévenir la formation d'anticorps, l'infliximab et l'adalimumab devraient être prescrits en combinaison avec de faibles doses de méthotrexate (5-10 mg/semaine) ou de corticoïdes (< 10 mg/jour).
Après l'initiation du traitement par anti-TNF $\alpha$ , une surveillance régulière tous les 1-3 mois est recommandée, puis, une fois que le dosage est stable, tous les 3-6 mois.
Les vaccins vivants atténués ne devraient pas être utilisés pendant le traitement par anti-TNF $\alpha$ ; les patients devraient être vaccinés contre la grippe, la COVID-19, le pneumocoque et l'hépatite B avant de débuter un traitement par anti-TNF $\alpha$

En règle générale, les voyages dans des pays avec des conditions sanitaires ou un environnement médical insuffisants devraient être déconseillés. En cas de voyage dans un pays avec un environnement médical insuffisant, le patient pourrait emporter des antibiotiques. Pendant les trajets et le séjour, l'adalimumab devrait être transporté et préservé dans un endroit frais.

\* En cas d'infection, le traitement par anti-TNF $\alpha$  devrait être interrompu temporairement jusqu'à disparition de tous les signes d'infection.

Abréviations : TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor-alpha ; IGRA : interferon-gamma release assay; NYHA : New York Heart Association

**Tableau 12 : modalités de prescription du traitement par anti-TNF $\alpha$  dans la sarcoïdose\***

**Instauration du traitement :**

- Infliximab: injection intra-veineuse à la dose de 5 mg/kg sur une durée généralement de 2 heures à la semaine 0, 2, 6, puis toutes les 4 semaines ; puis dose d'entretien à adapter en fonction de l'activité de la maladie.

Les patients devraient être surveillés pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réaction aiguë iatrogène. Un équipement d'urgence devrait être disponible. Une réaction aiguë minime survenant pendant la perfusion devrait conduire à ralentir la perfusion. Une réaction aiguë modérée à sévère devrait être traitée avec des corticoïdes, un antihistaminique et/ou du Paracétamol, et, si nécessaire, de l'Adrénaline. Afin de prévenir une réaction aiguë ultérieure, une prémédication devrait être considérée pour les perfusions suivantes. Une réaction aiguë sévère devrait conduire à un arrêt définitif de l'Infliximab.

- Adalimumab: injection sous-cutanée à la dose de 80-160 mg à la semaine 0, puis 40 mg 1 fois par semaine ; puis dose d'entretien à adapter en fonction de l'activité de la maladie.

La première injection devrait être effectuée sous surveillance en milieu hospitalier en raison des rares cas de choc anaphylactique par une infirmière qui pourra aussi former le patient ou son entourage à la technique d'auto-injection.

**Diminution et arrêt du traitement :**

En cas d'effets secondaires sévères non contrôlés, d'inefficacité primaire démontrée au terme de 3-6 mois de traitement ou de tachyphylaxie/inefficacité secondaire à la formation d'anticorps, considérer l'arrêt du traitement utilisé et, éventuellement, le switch de l'un pour l'autre traitement.

En cas de maladie contrôlée et stable pendant au moins 6-12 mois, considérer un espacement des injections jusqu'à l'arrêt :

- Infliximab: espacer progressivement l'intervalle entre 2 injections à 5 semaines (pendant 3 injections), 6 semaines (pendant 3 injections), 8 semaines (pendant 3 injections), 12 semaines (pendant 3 injections), tout en continuant le même dosage par injection, puis tenter l'arrêt du traitement.
- Adalimumab: espacer progressivement l'intervalle entre 2 injections à 10 jours (pendant 3 mois), 2 semaines (pendant 3 mois), tout en continuant le même dosage par injection, puis tenter l'arrêter du traitement.

\* Ces propositions s'appliquent aux situations cliniques habituelles et peuvent être modulées individuellement en fonction des caractéristiques du patient et de la maladie.

Abréviations : TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor-alpha

#### 4.5.4 Traitement de quatrième ligne

**Le recours à un traitement de quatrième ligne est exceptionnel au cours de la sarcoïdose pulmonaire et son indication doit être discutée auprès d'un centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares.** Il est proposé en cas de maladie persistante ou de rechute avec un traitement de troisième ligne bien conduit ou d'intolérance. Comme indiqué dans les recommandations de l'ERS 2021, le rituximab (hors AMM), et le tofacitinib (hors AMM) pourraient être proposés au cas par cas (pas de niveau d'évidence édicté). Le sirolimus (hors AMM) pourrait être également proposé au cas par cas.

Les données sur le **rituximab**, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, sont limitées dans l'atteinte pulmonaire, avec quelques cas rapportés d'efficacité, et une étude prospective ouverte de phase I/II incluant 10 patients n'objectivant pas de modification significative de la CVF à 24 et 52 semaines, ni de la dose de corticoïdes. Compte tenu du rôle d'activation de la voie de signalisation JAK/STAT, les inhibiteurs de JAK, essentiellement le **tofacitinib**, un inhibiteur préférentiel de JAK1 et JAK3, ont été de plus en plus utilisés dans la sarcoïdose avec des résultats positifs dans l'atteinte cutanée. Une petite étude prospective ouverte prouve de concept a montré que le tofacitinib permettait de diminuer la dose de corticoïdes de plus de 50 % à 16 semaines, chez 3/5 patients ayant une sarcoïdose pulmonaire corticodépendante. Plus récemment, le sirolimus, un inhibiteur de mTOR, a donné des résultats très encourageants dans l'atteinte cutanée, mais seulement quelques cas isolés d'efficacité sont décrits dans l'atteinte pulmonaire.

#### 4.5.5 Autres traitements

Certains traitements ne devraient pas être utilisés dans la sarcoïdose pulmonaire du fait de résultats négatifs : cyclosporine, thalidomide, pentoxifylline, et canakinumab, un inhibiteur d'IL-1 $\beta$ . Les données contradictoires et/ou trop limitées ne permettent pas d'établir de proposition d'utilisation pour les traitements suivants dans la sarcoïdose pulmonaire : atorvastatine, apremilast, un inhibiteur de phosphodiesterase de type 4 (PDE-4), abatacept, un inhibiteur de CTLA-4, tocilizumab et sarilumab, des inhibiteurs d'IL-6.

## 4.6 Traitement de support d'organe

**La réadaptation respiratoire** dans la sarcoïdose pulmonaire améliore les capacités à l'exercice, diminue la dyspnée et la fatigue, améliorant ainsi la qualité de vie et ceci de façon prolongée notamment pour les formes fibrosantes. **La réadaptation respiratoire doit être proposée en cas de dyspnée significative, et elle est recommandée en cas de fatigue** (cf. paragraphe [4.8](#)).

**L'oxygénothérapie** de longue durée est indiquée au cours de l'insuffisance respiratoire chronique grave avec les critères habituels : PaO<sub>2</sub>  $\leq$  55 mmHg (7,3 kPa) (soit SaO<sub>2</sub>  $\leq$  88 %) mesurée au repos en état stable à deux reprises ; ou PaO<sub>2</sub> entre 56-60 mmHg (7,3-8,0 kPa) en présence de l'un au moins des critères suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'HTP, signes documentés d'insuffisance cardiaque droite, désaturations nocturnes non apnéiques.

L'oxygénothérapie de déambulation peut être proposée chez les patients ayant une désaturation d'exercice < 80 %, ou une désaturation d'exercice < 85-89 % associée à une dyspnée d'effort importante ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène. Dans les autres circonstances, la seule dyspnée sans désaturation à l'exercice ne constitue pas une indication d'oxygénothérapie.

En cas de sténose bronchique non répondeuse au traitement médical, **les traitements endoscopiques** par dilatation, et pose de prothèse peuvent être utiles.

**Les corticoïdes inhalés ne devraient pas être prescrits systématiquement en cas de toux chronique dans la sarcoïdose pulmonaire**, car trois essais randomisés n'ont pas montré de bénéfice sur les symptômes et la fonction respiratoire. Néanmoins, ils pourraient être proposés en cas d'atteinte bronchique importante et/ou d'hyperréactivité bronchique. L'azithromycine a montré dans une petite étude prospective ouverte non contrôlée un bénéfice chez les patients ayant une sarcoïdose pulmonaire avec une toux chronique.

## 4.7 Prise en charge des formes sévères pulmonaires

### 4.7.1 Fibrose pulmonaire

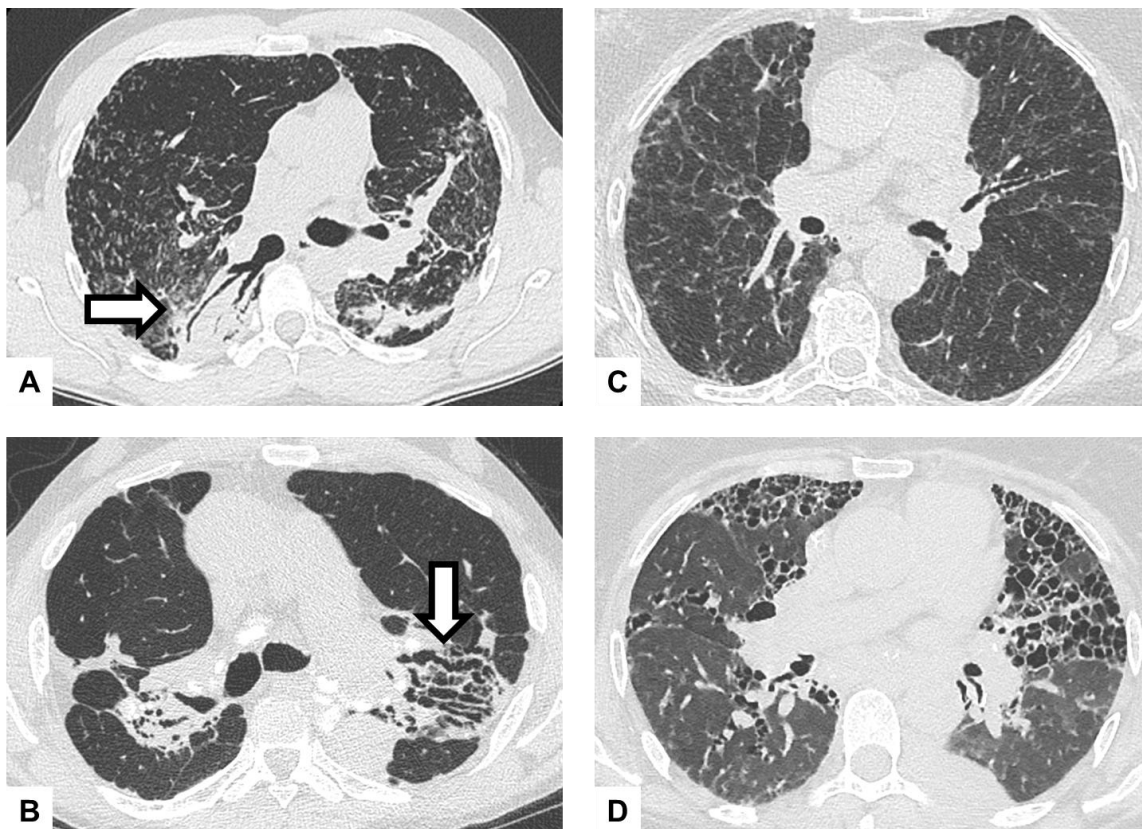
Un stade IV radiographique est noté chez 5,4 % des patients ayant une sarcoïdose à la présentation et jusqu'à 20 % en cours d'évolution. La fibrose pulmonaire est la première cause de morbidité et mortalité aux États-Unis et en Europe. Néanmoins, son pronostic est très hétérogène.

Dans une grande cohorte française, le délai entre le diagnostic de sarcoïdose et de stade IV radiographique était de 5,8 ans. Le retentissement fonctionnel respiratoire était très variable avec, au moment du stade IV, une CVF moyenne à 71,6 % théorique (de 23 % à 137 % théorique), un VEMS moyen à 63,9 % théorique (de 21 % à 114 % théorique) et une DLCO à 56,2 % théorique (de 18 % à 108 % théorique). Au cours du suivi, la variation moyenne annuelle de la CVF et de la DLCO était de +1,4 % théorique et +0,5 % théorique, respectivement.

Plusieurs phénotypes scanographiques de fibrose pulmonaire de sarcoïdose ont été décrits (**Figure 9**) et sont corrélés à la fonction respiratoire : l'aspect de distorsion bronchique avec ou sans masses (47-60 %), souvent associé à un TVO plus marqué ; l'aspect d'opacités linéaires hilo-périphériques (24 %), où le retentissement fonctionnel respiratoire est généralement modeste ; et le rayon de miel (16-29 %), souvent associé à un TVR et un trouble de diffusion plus marqués et à un développement plus fréquent d'une HTP.

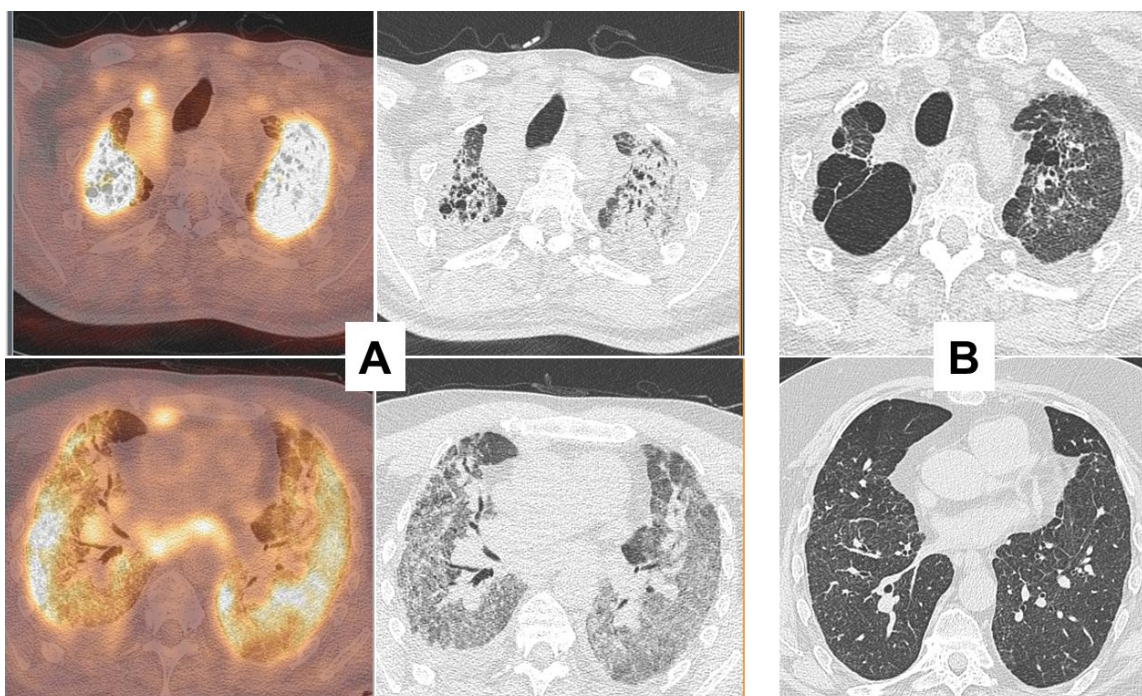
Le rayon de miel de la fibrose pulmonaire de sarcoïdose est à large maille et a généralement une prédominance aux sommets et plutôt centrale, péribronchovasculaire. Ces caractéristiques permettent de le différencier du rayon de miel typique de la pneumopathie interstitielle commune (PIC), substratum radiologique de la FPI, lequel est habituellement à mailles fines, avec une prédominance basale et sous-pleurale. La fibrose pulmonaire de sarcoïdose peut exceptionnellement mimer une PIC. Certains auteurs ont proposé le terme de « syndrome combiné sarcoïdose FPI » (*combined sarcoidosis and IPF* ou CSIPF) pour désigner ces cas dont le pronostic pourrait se rapprocher de celui de la FPI.

Les patients ayant une fibrose pulmonaire peuvent garder une activité granulomateuse résiduelle, dont il est important d'évaluer la contribution dans les symptômes respiratoires et l'altération fonctionnelle respiratoire car elle pourrait justifier d'un traitement anti-inflammatoire. Dans la cohorte française citée précédemment, une activité persistante était notée chez la majorité des patients ayant un stade IV, avec une ECA élevée dans 54 % des cas et des lésions granulomateuses sur le scanner thoracique dans 77 % des cas. La visualisation de signes d'activité au scanner thoracique au sein des lésions de fibrose peut être difficile, si bien qu'**il est suggéré de réaliser un <sup>18</sup>FDG-TEP chez tous les patients ayant un stade IV radiographique pour évaluer l'activité granulomateuse résiduelle du parenchyme pulmonaire avant de décider d'instaurer ou de renforcer un traitement anti-inflammatoire.** La présence d'un hypermétabolisme pulmonaire doit auparavant toujours faire éliminer une infection broncho-pulmonaire associée ou difficilement discernable d'une activité granulomateuse (**Figure 10**). En cas de complication infectieuse de la fibrose pulmonaire, il est nécessaire d'évaluer précisément et à distance du traitement de l'infection, le rapport bénéfice risque de la reprise ou de la majoration du traitement anti inflammatoire.



**Figure 9 : principaux aspects scanographiques de la sarcoïdose pulmonaire fibrosante**

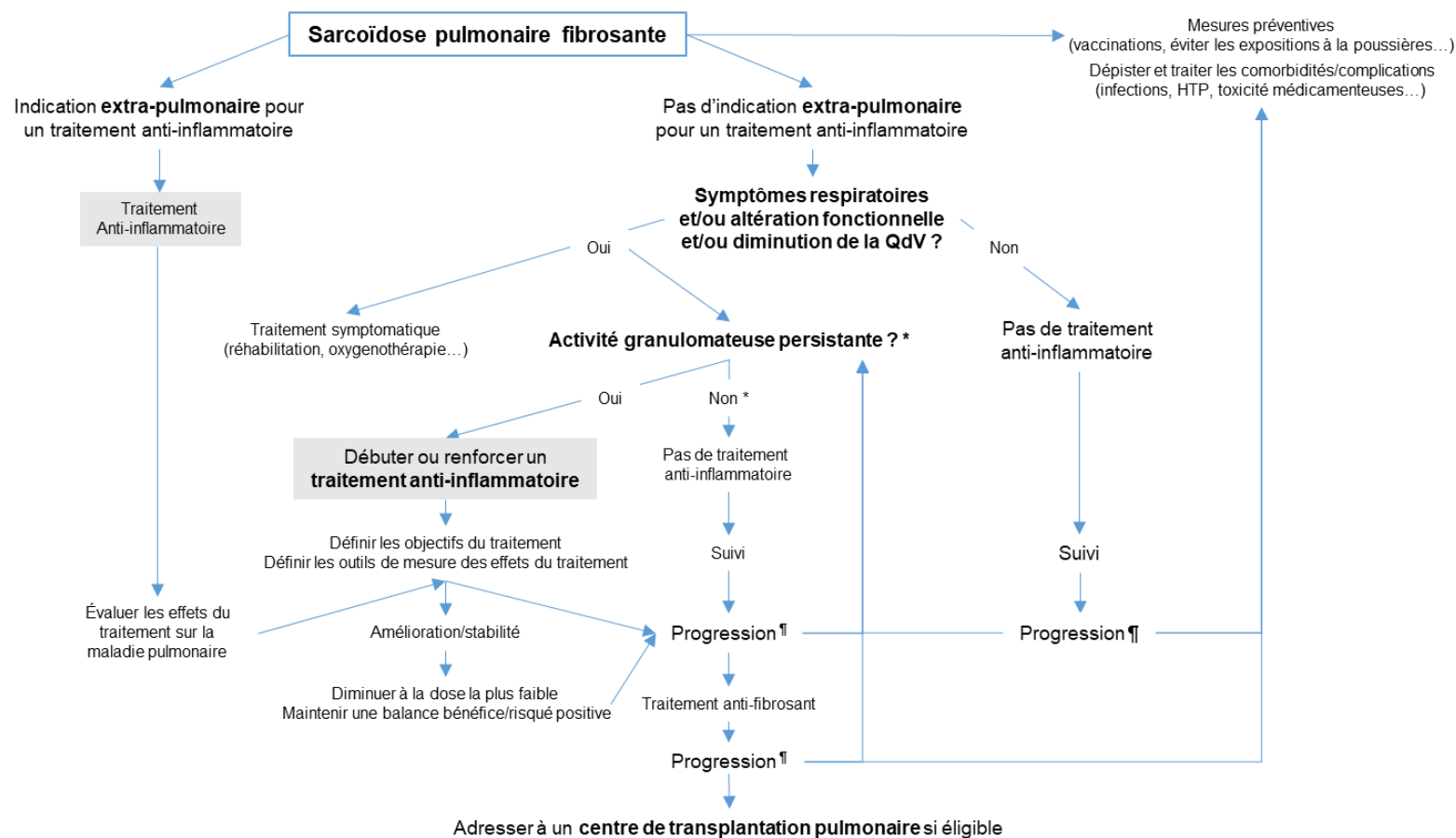
- A : distorsion bronchovascular avec (flèche) B : ou sans masses
- C : opacités linéaires hilo-périphériques
- D : rayon de miel



**Figure 10 : sarcoïdose pulmonaire fibrosante avec un hypermétabolisme pulmonaire sur le  $^{18}\text{F}$ FDG-TEP (A) signant une activité granulomateuse persistante, comme l'atteste la réponse métabolique sous traitement (B)**

La prise en charge des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire fibrosante est résumée dans la **Figure 11**. L'évolution des patients ayant un stade IV radiographique peut être émaillée de diverses complications : HTP (29,7 %, cf. paragraphe 4.7.2), pneumothorax (8,5 %) parfois récidivant, embolie pulmonaire (5,6 %), pneumopathie infectieuse (7 %), aspergillose pulmonaire chronique (11,3 %, cf. paragraphe 4.7.3), tuberculose (7 %), et infection mycobactérienne non tuberculeuse (2,1 %). Certains patients peuvent faire des exacerbations aiguës dont la définition n'est pas consensuelle, en particulier ceux traités par anti-TNF- $\alpha$  ou ayant des bronchectasies, avec un risque plus élevé d'infections respiratoires, et 5,2 % vont avoir une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant un passage en unité de soins intensifs.

Dans la cohorte française, 11,3 % des patients sont décédés et 3,5 % ont été transplantés après un suivi moyen de 7,1 ans. La survie était de 91,5 %, 84,1 % et 78,1 % à 5, 10 et 15 ans. Les facteurs prédictifs de mortalité sont une afro-descendance dans une étude française, l'existence d'une HTP à l'ETT, une DLCO < 40 % théorique, un CPI > 40, une extension de la fibrose > 20 % sur le scanner thoracique, la forme fibro-kystique des sommets et l'existence d'un rayon de miel basal et sous-pleural.



**Figure 11 : approche thérapeutique proposée pour la prise en charge des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire fibrosante**

\* L'évaluation de l'activité granulomateuse persistante est essentielle mais souvent difficile. Elle repose principalement sur le scanner thoracique et le <sup>18</sup>FDG-TEP. Toutefois, une inflammation pertinente peut échapper à la détection, et plusieurs auteurs recommandent un essai de traitement anti-inflammatoire chez une minorité de patients présentant des résultats incertains au scanner et une faible captation <sup>18</sup>FDG-TEP, au cas par cas.

¶ Une aggravation clinique, fonctionnelle ou radiologique peut être due à plusieurs causes, notamment une réactivation du processus granulomateux, une fibrose auto-entretenue, ou diverses comorbidités/complications (infections, hypertension pulmonaire, toxicités médicamenteuses, etc.). Celles-ci doivent être exclues avant de conclure à une progression de la maladie. Il n'existe pas de définition consensuelle de la fibrose progressive chez les patients atteints de sarcoïdose pulmonaire fibrosante.

Abréviations : HTP = hypertension pulmonaire ; QdV = qualité de vie.

#### 4.7.1.1 Traitement anti-fibrosant

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du traitement anti-fibrosant chez les patients ayant une fibrose pulmonaire progressive (cf. [PNDS FPI](#) et le PNDS fibrose pulmonaire progressive, en cours de rédaction, site de la [HAS](#)). À l'heure actuelle, l'histoire naturelle de la sarcoïdose pulmonaire fibrosante est mal connue et il est impossible de déterminer la proportion de patients qui vont développer une forme progressive de la fibrose pulmonaire. Il faut en effet tenir compte des causes variées qui en dehors d'une authentique progression de la fibrose, peuvent entraîner une aggravation des symptômes respiratoires et/ou de la fonction respiratoire et/ou du scanner : activité granulomateuse, HTP, atteinte cardiaque spécifique, prise de poids cortico-induite, déconditionnement...

Dans l'étude INBUILD qui a évalué le nintédanib dans la fibrose pulmonaire progressive, seulement 1,8 % de l'ensemble des patients inclus avaient une sarcoïdose pulmonaire fibrosante. Dans un grand registre national du Royaume Uni, seulement 3,5 % des prescriptions de nintédanib pour une fibrose pulmonaire progressive avaient pour indication une sarcoïdose pulmonaire fibrosante. Dans l'essai FIBRONEER PPF, qui a évalué le nérandomilast dans la fibrose pulmonaire progressive, seulement 1,4 % de la population incluse avaient une sarcoïdose pulmonaire fibrosante.

Il n'existe actuellement pas de données d'efficacité spécifique dans la sarcoïdose pulmonaire. Le traitement anti-fibrosant pourrait être proposé chez les patients ayant une sarcoïdose pulmonaire fibrosante remplissant les critères de fibrose pulmonaire progressive en privilégiant le nintédanib en première intention et la pirféridone en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec du nintédanib (cf. [PNDS FPI](#) et le PNDS fibrose pulmonaire progressive, en cours de rédaction), après avoir exclu attentivement toutes les autres causes possibles de dégradation respiratoire.

#### 4.7.2 **Hypertension pulmonaire**

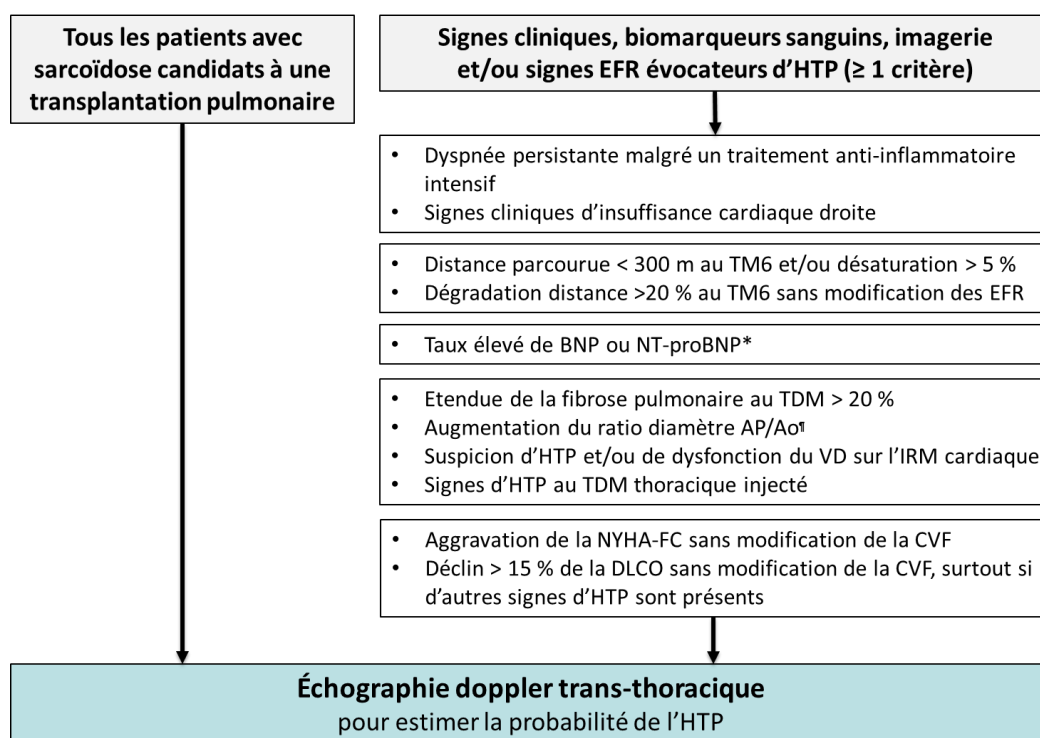
L'HTP est une complication rare mais grave de la sarcoïdose. La prévalence de l'HTP-sarcoïdose dépend des critères diagnostiques de l'HTP, de la méthode de détection utilisée, et du stade évolutif de l'atteinte pulmonaire. L'HTP concerne environ 6 % de l'ensemble des patients ayant une sarcoïdose non sélectionnés, mais 55 % des ceux ayant une dyspnée et jusqu'à 75 % des patients inscrits sur liste de transplantation.

***L'HTP-sarcoïdose appartient au groupe 5 de la classification clinique des HTP***, c'est-à-dire de mécanismes multifactoriels ou incertains (cf. [PNDS hypertension artérielle pulmonaire](#), site de la [HAS](#)). Les causes possibles d'HTP pré ou postcapillaire au cours de la sarcoïdose sont variées : cardiopathie gauche en rapport avec une atteinte cardiaque de la sarcoïdose, maladie respiratoire à l'origine d'une destruction du lit vasculaire, vasculopathie spécifique, compression extrinsèque des vaisseaux pulmonaires artériels ou veineux par des adénopathies ou une médiastinite fibreuse, et hypertension porto-pulmonaire en rapport avec une atteinte hépatique de la sarcoïdose. Certaines comorbidités peuvent aussi contribuer au développement ou à l'aggravation d'une HTP-sarcoïdose, telles MTEV ou un SAOS.

L'HTP apparaît généralement chez des patients ayant un stade IV radiographique (66-72 %) ou ayant une altération fonctionnelle respiratoire significative, mais elle a été également rapportée chez des patients ayant une atteinte pulmonaire modérée, voire absente, et 28-46 % des patients ont une HTP sévère, soulignant l'importance de la composante vasculaire dans le développement de l'HTP-sarcoïdienne. La vasculopathie spécifique peut toucher tout l'arbre vasculaire depuis les grosses artères jusqu'aux veinules pulmonaires. La vasculopathie est liée à la granulomatose pulmonaire qui a un tropisme vasculaire et au remodelage vasculaire pulmonaire résultant de la fibrose.

Dans le document du WASOG 2020, les experts proposent un dépistage de l'HTP-sarcoïdose chez tous les candidats à une transplantation pulmonaire et chez les patients ayant au moins un des critères cliniques, biologiques, fonctionnels ou d'imagerie listés dans la **Figure 12**. Parmi eux citons notamment une désaturation au TM6, un rapport diamètre de l'artère pulmonaire/aorte > 1, une extension de la fibrose pulmonaire > 20 %, et une diminution disproportionnée de la DLCO par rapport à la CVF. L'examen de dépistage est l'ETT, avec une estimation de la probabilité d'HTP (cf. [PNDS hypertension artérielle pulmonaire](#), site de la [HAS](#)). Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence qui permet de confirmer le diagnostic d'HTP et de préciser si elle est pré-capillaire, post-capillaire ou mixte. Néanmoins, c'est un examen invasif qui n'est justifié que s'il a un impact sur la prise en charge, en particulier si un traitement de l'HTP est discuté. Dans le document officiel du WASOG 2020, les experts le proposent chez les patients ayant une forte probabilité d'HTP à l'ETT et ceux ayant une probabilité intermédiaire et une CVF ≥ 50 % pred ou candidats à une transplantation pulmonaire. **Tous les patients chez lesquels un cathétérisme cardiaque droit est envisagé devraient bénéficier de l'avis d'un centre de référence ou compétence de l'hypertension pulmonaire.**

La présence d'une HTP est associée à un risque accru de mortalité chez les patients ayant une sarcoïdose, avec risque multiplié par près de 9. La probabilité de survie est de 89,2-93 %, 71,7-74 %, et 55-62 % à 1, 3 et 5 ans, respectivement. Les facteurs prédictifs de mortalité sont : la distance parcourue au TM6, en particulier < 300 m, une DLCO < 35 % pred et des RVP ≥ 5 Unités Wood.



**Figure 12 : algorithme de dépistage de l'hypertension pulmonaire au cours de la sarcoïdose**

\* : échocardiographie transthoracique également recommandée pour évaluer une dysfonction ventriculaire gauche.

† : peut être plus précis si corrigé par la surface corporelle.

Abréviations: TM6 : test de marche des 6 minutes; BNP : peptide natriurétique de type B ; TDM : tomodensitométrie thoracique ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone; CVF : capacité vitale forcée ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; NT-proBNP : prohormone N-terminale du BNP ; NYHA-FC : classe fonctionnelle de la New York Heart Association ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; HTP : hypertension pulmonaire ; VD : ventricule droit ; AP : artère pulmonaire; Ao: aorte.

***Le traitement de l'HTP-sarcoïdose devrait être multi-disciplinaire et impliquer dans tous les cas un centre de référence ou de compétence de l'HTP et un centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares.***

Il est important d'essayer d'identifier plusieurs phénotypes d'HTP-sarcoïdose en fonction de son mécanisme principal afin d'adapter au mieux le traitement : « phénotype obstructif », « phénotype parenchymateuse » et « phénotype vasculaire ». Néanmoins, la distinction entre les phénotypes parenchymateux et vasculaire, basé sur le seuil de la CVF (< 50 % théorique pour une maladie respiratoire sévère) et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP  $\geq$  5 Unités Wood pour une HTP sévère), est difficile et a des limites. Plusieurs mécanismes peuvent par ailleurs co-exister chez un même patient.

En cas d'HTP pré-capillaire, les comorbidités telles qu'un SAOS ou une MTEV devraient être recherchées et traitées.

La place du traitement anti-inflammatoire dans la prise en charge de l'HTP-sarcoïdique n'a jamais été évaluée de manière formelle. Leur éventuelle efficacité dépend étroitement des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'élévation des pressions pulmonaires. Il convient tout d'abord de souligner qu'une proportion importante de patients développant une HTP est déjà traitée par anti-inflammatoire au moment du diagnostic. Lorsque l'HTP est principalement liée à une fibrose pulmonaire étendue, l'impact du traitement anti-inflammatoire sur l'hémodynamique pulmonaire est probablement limité. La seule situation dans laquelle un bénéfice est clairement établi concerne la compression vasculaire par des adénopathies médiastinales, situation toutefois exceptionnelle. En cas de médiastinite fibreuse, l'efficacité du traitement anti-inflammatoire est le plus souvent décevante et pourrait dépendre de la persistance d'une activité inflammatoire. Dans ce contexte particulier, l'initiation du traitement anti-inflammatoire pourrait être discutée sur la base du  $^{18}\text{F}$ FDG-TEP. Enfin, chez les patients présentant une HTP sévère en l'absence de fibrose pulmonaire majeure ou de compression vasculaire, suggérant une atteinte granulomateuse spécifique du lit vasculaire pulmonaire, l'efficacité du traitement anti-inflammatoire n'a jamais été évaluée de façon prospective. Néanmoins, des observations rétrospectives issues de séries cliniques et de registres rapportent des réponses cliniques et hémodynamiques potentielles chez certains patients soigneusement sélectionnés.

En cas d'HTP-sarcoïdose présentant un « phénotype obstructif », une angioplastie de l'artère pulmonaire, avec ou sans mise en place de stent, peut être discutée. Cette stratégie doit toutefois être réservée à des patients très soigneusement sélectionnés, en raison du risque non négligeable de complications procédurales. Cette approche semble d'autant plus pertinente lorsque la compression vasculaire est limitée à un segment relativement court et que l'infiltration périvasculaire n'atteint pas de façon diffuse les branches artérielles pulmonaires de plus petit calibre. Le bénéfice attendu de la procédure pourrait également dépendre de l'importance du gradient de pression mesuré de part et d'autre de l'obstruction.

Il y a très peu de données de qualité publiées sur l'utilisation des agents de l'HTAP dans l'HTP-sarcoïdose. Il n'y a que deux essais RCP incluant de très faibles effectifs, avec le bosentan, un inhibiteur des récepteurs de l'endothéline et le riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase, les autres études étant des séries ou cohortes rétrospectives. Globalement, le traitement permet d'améliorer les paramètres hémodynamiques et la dyspnée à court terme, mais cela s'accompagne inconstamment d'une amélioration du TM6 ou de la qualité de vie. La tolérance du traitement de l'HTAP est généralement bonne. Selon le document officiel du WASOG 2020, un traitement de l'HTAP (hors AMM) devrait être discuté chez tous les patients ayant une HTP-sarcoïdose précapillaire confirmée. En pratique clinique, celui-ci est généralement proposé en cas d'HTP-sarcoïdose avec un « phénotype vasculaire ». Il n'y a pas de préférence pour un traitement spécifique dans les propositions d'experts, mais les inhibiteurs de PDE-5 sont plus fréquemment utilisés.

La décision d'initier un traitement spécifique de l'HTAP doit être prise au sein d'un centre expert, après une évaluation individualisée du rapport bénéfice–risque, tenant compte du phénotype clinique et des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'HTP. Un élément essentiel de la prise en charge repose sur la réévaluation régulière des patients traités, afin d'apprécier de manière objective l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques instaurées, et d'adapter la stratégie thérapeutique si nécessaire. En l'absence de réponse à la monothérapie une combinaison thérapeutique pourrait être proposée aux patients ayant une CVF > 50 % théorique. En l'absence de réponse, l'éligibilité à la transplantation pulmonaire devra être évaluée.

### 4.7.3 Complications infectieuses et aspergillose pulmonaire

#### 4.7.3.1 Épidémiologie et facteurs favorisants

Des données françaises basées sur des certificats de décès ont montré que les infections représentaient une cause de décès significative chez les patients atteints de sarcoïdose (environ 10 %) et les infections respiratoires basses sont une des premières causes d'hospitalisation en urgence. **La sarcoïdose est associée à un risque accru (environ 2 fois plus élevé que la population générale) d'infections graves** (nécessitant une hospitalisation), particulièrement dans les deux premières années suivant le diagnostic. Ce risque est plus élevé chez ceux traités par corticoïdes (> 10 mg/jour) et/ou immunosuppresseurs (risque multiplié environ par 3), mais reste aussi présent chez les patients non traités (risque x1,5).

Concernant les immunosuppresseurs, le méthotrexate semble associé à un risque infectieux moins élevé que l'azathioprine. Les anti-TNF- $\alpha$  exposent possiblement les patients aux pneumonies, infections urinaires répétées, et sepsis bactériens avec recours à une hospitalisation. Le risque de réactivation d'une tuberculose latente sous anti-TNF- $\alpha$  nécessite des mesures prophylactiques appropriées (cf. paragraphe 4.4.5) et doit être envisagé en cas d'aggravation respiratoire, ce d'autant que les patients atteints de sarcoïdose présentent un risque multiplié par 1,85 de développer une tuberculose.

Les distorsions bronchiques favorisent les infections respiratoires basses notamment à *Pseudomonas aeruginosa*. Des agents opportunistes responsables d'infections pulmonaires sont à rechercher particulièrement dans les formes fibrosantes de sarcoïdose comme les mycobactéries non tuberculeuses ou la nocardiose.

Enfin, il est possible que la sarcoïdose elle-même entraîne un déficit immunitaire étant donné l'association exceptionnelle à certaines infections opportunistes en dehors de tout traitement immunosuppresseur comme la réactivation du virus JC responsable de la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), ou la cryptococcose pouvant donner des atteintes neuro-méningée, cutanéomuculaire, ostéo-articulaire, hépatique et rarement pulmonaire. En revanche les cas de pneumocystose sont très rares en cas de sarcoïdose (incidence de 3/100000) contrairement à d'autres granulomatoses comme la granulomatose avec polyangéite (> 70/100000).

#### 4.7.3.2 Aspergillose pulmonaire

Bien que toutes les manifestations de l'infection aspergillaire puissent être observées chez les patients atteints de sarcoïdose, **l'aspergillose pulmonaire chronique cavitaire est prédominante**, devant l'aspergillome simple, tandis que l'aspergillose chronique fibreuse est extrêmement rare. Une aspergillose bronchopulmonaire allergique est parfois observée. Une infection aspergillaire touche 5,4-11,3 % des patients ayant un stade IV radiographique.

Dans la plus grande série française d'aspergillose pulmonaire chronique compliquant une sarcoïdose, les patients présentaient une toux (86 %), une hémoptysie (36 %), une fièvre (29 %), une perte de poids (40 %) et une élévation de la CRP (87 %).

Une exposition professionnelle aux moisissures était retrouvée chez 37 % des patients, ce qui était significativement plus élevé que chez des patients témoins appariés ayant une sarcoïdose pulmonaire fibrosante sans aspergillose, alors que la corticothérapie générale et le diabète n'étaient pas des facteurs de risque.

Dans cette série, la quasi-totalité des patients présentait un stade IV avec au moins une cavitation (126). Les sérologies aspergillaires étaient positives dans 92 % des cas, tandis que l'*Aspergillus* était documenté dans 78 % des échantillons bronchiques ou d'expectorations. Une co-infection mycobactérienne non tuberculeuse ou bactérienne était observée chez 46 % des patients, principalement à *Pseudomonas aeruginosa*.

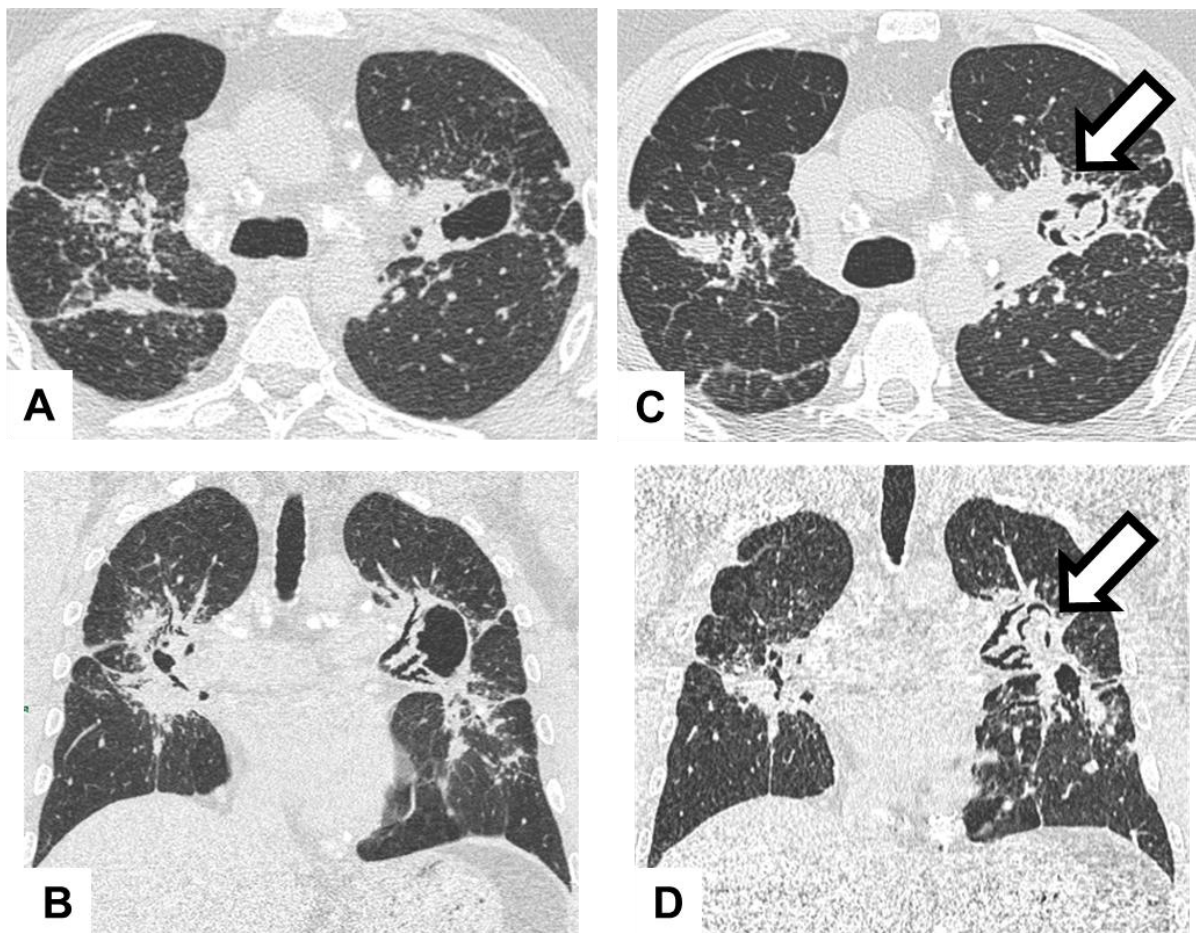
Le taux de survie était comparable à celui du groupe témoin. À l'inverse, dans une étude américaine, la présence d'une aspergillose était associée à un sur-risque de mortalité chez les patients ayant une sarcoïdose stade IV radiographique.

**Tous les patients ayant une aspergillose pulmonaire chronique devraient bénéficier de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares ou d'un centre ayant une expérience de la sarcoïdose pulmonaire.** En effet, son traitement est souvent complexe. Si besoin, les dossiers peuvent être discutés lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale « Aspergillose chronique et infection à mycobactérie ». La prise en charge thérapeutique est multi-modale : traitement médical antifongique et de la sarcoïdose, radiologie interventionnelle et, parfois chez des patients très sélectionnés, chirurgie thoracique.

En cas d'hémoptysie, il est nécessaire de réaliser un angioscanner thoracique (temps artériel) qui permet de préciser la nature de la lésion, localiser le saignement, faire une cartographie vasculaire et orienter une éventuelle artério-embolisation. Des bronchectasies sont l'autre cause principale d'hémoptysie au cours de la sarcoïdose. L'image caractéristique d'aspergillose chronique pulmonaire est le grelot déclive ou l'épaississement de la paroi d'une cavité (**Figure 13**). L'artério-embolisation broncho-systémique devrait être réalisée en cas d'hémoptysie grave dans un centre disposant d'un plateau technique adéquat (pneumologie, réanimation, radiologie vasculaire interventionnelle, chirurgie thoracique).

Les cliniciens devraient réduire au maximum le traitement immunosuppresseur tout en essayant de contrôler au mieux la sarcoïdose, en tolérant parfois une activité de la maladie pour éviter d'être délétère sur l'infection. À ce jour, aucune étude ne compare les différents antifongiques ni la durée optimale de traitement, et aucun protocole ne peut donc être recommandé. Les traitements utilisés sont le plus fréquemment le voriconazole, et l'itraconazole, et plus rarement le posaconazole, et l'isavuconazole. Une étude prospective récente sur la durée du traitement par itraconazole pour l'aspergillose pulmonaire chronique des maladies pulmonaires autres que la sarcoïdose, suggère de meilleurs résultats à 2 ans, avec moins de rechutes, quand le traitement est prolongé à 12 mois par rapport à 6 mois.

La place de la chirurgie thoracique en urgence pour hémoptysie est maintenant limitée. La majorité des patients ont une fonction respiratoire trop altérée qui compromet la chirurgie thoracique programmée. Par ailleurs, la chirurgie thoracique devrait être réservée à des patients très sélectionnés et être encadrée par un traitement antifongique : l'aspergillome simple est rare en cas de sarcoïdose et la chirurgie est souvent ardue sur le plan technique (adhérences pleurales avec difficultés potentielles de dissection et risque d'hémothorax, et risque d'ensemencement pleural). Enfin, le risque de rechute de l'aspergillose est élevé, survenant chez 10 des 11 patients opérés de la série française.



**Figure 13** : scanner pulmonaire d'un patient suivi pour une sarcoïdose pulmonaire fibrosante avec cavité lobaire supérieure gauche (A, B). Développement secondaire (C, D) d'une aspergillose pulmonaire chronique cavitaire avec apparition d'un grelot et épaissement des parois de la cavité (flèche).

#### 4.7.4 Sténoses bronchiques

Les sténoses bronchiques proximales sont une complication rare de la sarcoïdose et peuvent être associées à différents stades radiographiques. Ces sténoses sont accompagnées fréquemment de symptômes respiratoires à type de toux, dyspnée et wheezing et à un TVO.

L'endoscopie est utile pour évaluer leurs localisations, type (sténose extrinsèque, ou intrinsèque le plus souvent) et sévérité. Les biopsies permettent de rechercher des granulomes témoignant d'un processus inflammatoire persistant. Les sténoses peuvent être uniques ou multiples, lobaires ou segmentaires avec ou sans atelectasie. De rares cas d'atteinte des bronches souches ont été décrits.

Il a été montré dans une petite série de patients ayant des sténoses bronchiques (principalement intrinsèques) qu'un traitement précoce dans les 3 mois est associé à un bon pronostic, alors qu'un traitement retardé ou l'absence de traitement est associé à des sténoses fixées. Ceci suggère l'utilisation rapide de corticoïdes systémiques dans ce contexte. Le recours à un traitement instrumental endobronchique est exceptionnel.

#### 4.7.5 Transplantation pulmonaire

La sarcoïdose est une indication rare de transplantation pulmonaire, représentant 2,8 % de l'ensemble des greffes pulmonaires. Dans les recommandations internationales sur la transplantation pulmonaire, il n'y a pas de partie dédiée à la sarcoïdose alors que celle-ci a des enjeux spécifiques. D'une part, Il est important d'évaluer l'activité granulomateuse persistante pulmonaire car **la transplantation pulmonaire devrait être réservée aux patients sans activité après avoir épuisé toutes les options médicamenteuses disponibles**. D'autre part, il est important d'évaluer l'atteinte systémique de la maladie. Par ailleurs, il existe un risque élevé de rechutes de la sarcoïdose sur le greffon (14-35 %), mais habituellement facile à contrôler avec le traitement anti-rejet. Enfin, l'aspergillose pulmonaire constitue une contre-indication relative.

Les résultats de la transplantation pulmonaire dans la sarcoïdose sont semblables aux autres indications, avec une survie de 69 % à 5 ans, et une médiane de survie de 9,7 ans. Les facteurs prédictifs de mortalité sont l'âge et l'extension de la fibrose en pré-transplantation. De plus une fibrose pulmonaire périphérique est associée à plus de complications précoces (hémothorax, rejet précoce du greffon).

Comme souligné dans le document d'actualisation des indications et contre-indications à la transplantation pulmonaire en France, les critères pour adresser un patient dans un centre de transplantation ou pour l'inscrire sur liste restent mal codifiés mais la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire, la présence d'une HTP, ainsi que le degré d'extension TDM de la fibrose constituent des facteurs de surmortalité (algorithme de Walsh) et justifient, à ce titre, de discuter l'opportunité d'une transplantation pulmonaire. Les risques inhérents aux difficultés techniques (difficultés potentielles de dissection et hémothorax), et de dysfonction primaire du greffon doivent encourager à une prise en charge par des équipes de transplantation ayant l'expertise appropriée pour cette indication.

#### 4.8 Prise en charge de la fatigue

La fatigue est un symptôme particulièrement fréquent et handicapant dans la sarcoïdose. Elle est plus fréquente chez les femmes et peut être associée à d'autres symptômes para-sarcoïdiens du type : douleurs, neuropathie des petites fibres, symptômes anxio-dépressifs, troubles cognitifs. L'environnement socio-professionnel peut également avoir un impact sur le degré de fatigue.

Les causes de fatigue sont souvent multiples et intriquées et nécessitent une prise en charge holistique. Il est ainsi important d'établir la ou les causes de la fatigue, pour la ou les traiter de la façon la plus adaptée et spécifique : la fatigue peut être en lien avec l'inflammation granulomateuse de la sarcoïdose, mais peut également persister de façon chronique en dehors de toute activité de la maladie. **En cas de fatigue significative, certaines comorbidités devraient être systématiquement recherchées** : un SAOS, des troubles du sommeil, une cause endocrinienne (insuffisance surrénalienne corticotrope à l'arrêt des corticoïdes ou par atteinte hypothalamo-hypophysaire, dysthyroïdie, diabète, hypercalcémie, déficit en calcitriol), ou une pathologie néoplasique (solide ou hématologique). La dyspnée quel qu'en soit le mécanisme et l'HTP sont également des causes de fatigue. Les traitements peuvent également induire une fatigue comme les corticoïdes ou le méthotrexate. La sédentarité est un facteur important lié à la fatigue.

La quantification de la fatigue par le *Fatigue Assessment Scale* (FAS) est utile pour évaluer le degré de fatigue de façon plus objective et la suivre (une différence minimale de 4 points ou 10 % est considérée comme cliniquement pertinente) (**Tableau 13**).

**Tableau 13: score de fatigue *Fatigue assessment scale (FAS)***

« Les 10 déclarations suivantes concernent votre état habituel. Cochez s.v.p. la réponse qui vous convient le plus. Répondez s.v.p. à chaque question, même si vous n'avez pas de plaintes en ce moment. Par déclaration vous pouvez choisir parmi 5 propositions de réponse variant de 'jamais' à 'toujours' : jamais, parfois (c.à.d. mensuel ou moins), régulièrement (c.à.d. plusieurs fois par mois), souvent (c.à.d. hebdomadaire), et toujours (c.à.d. quotidiennement). »

	Jamais	Parfois	Régulièrement	Souvent	Toujours
1) Je souffre de signes de fatigue	1**	2	3	4	5
2) Je suis vite fatigué(e)	1	2	3	4	5
3) Je trouve que je ne fais pas grand-chose au cours de la journée	1	2	3	4	5
4) J'ai assez d'énergie pour le quotidien	5	4	3	2	1
5) Je me sens physiquement épuisé(e)	1	2	3	4	5
6) J'ai des difficultés à commencer quelque chose	1	2	3	4	5
7) J'ai des difficultés à avoir des idées claires	1	2	3	4	5
8) Je n'ai pas envie d'entreprendre quelque chose	1	2	3	4	5
9) Mentalement je me sens fatigué(e).	1	2	3	4	5
10) Quand je suis occupé(e) à quelque chose, j'arrive à rester concentré	5	4	3	2	1

Questionnaire disponible dans plusieurs langues sur le site :

<http://www.wasog.org/education-research/questionnaires.html>

\*\*Les chiffres en italique n'apparaissent pas sur les questionnaires délivrés aux patients, ils correspondent aux points à attribuer à chaque réponse, réponse, le total des points correspondant au score FAS. Les réponses aux items 4 et 10 sont cotées inversement des autres.

Résultats : FAS score 10-21 : normal, absence de fatigue ; FAS score : 22-50 fatigue conséquente ( $\geq 35$  fatigue extrême). Les items 1, 2, 4, 5, 10 relèvent de la fatigue physique et les items 3,6-9 de la fatigue mentale.

La réadaptation respiratoire et l'activité physique au cours de la sarcoïdose diminuent la fatigue. **Les recommandations de l'ERS 2021 suggèrent en première intention comme traitement de la fatigue handicapante, un programme de réadaptation respiratoire et/ou un entraînement de renforcement des muscles inspiratoires pendant 6 à 12 semaines** (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve). Si les symptômes persistent, chez les patients qui ont une fatigue handicapante non liée à l'activité de la maladie, elles suggèrent l'utilisation de D-méthylphénidate ou armodafinil pendant 8 semaines pour tester leur effet sur la fatigue et leur bonne tolérance (recommandation conditionnelle, faible niveau de preuve). Ces molécules ont démontré leur efficacité dans deux essais randomisés contrôlés contre placebo, mais il s'agit de neurostimulants dont la structure se rapproche de celles des amphétaminiques qui ont potentiellement de nombreux effets secondaires : insomnie, céphalée, anxiété, tachycardie. Ils sont exceptionnellement utilisés en pratique clinique en France.

Enfin il a été proposé par certains experts de donner une faible dose de corticoïdes et/ou du méthotrexate, à condition que la fatigue soit liée à une activité de la maladie et après avoir informé le patient de la balance bénéfique/risque. L'hydroxychloroquine semble améliorer la fatigue dans des études rétrospectives, et compte tenu de ses faibles effets secondaires pourrait être proposée.

Dans un essai randomisé récent, la fatigue était significativement améliorée par la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience en ligne pendant 12 semaines. Les patients avaient accès à une plateforme en ligne sécurisée où ils recevaient chaque semaine des informations sur un thème précis et tenaient un journal sur leur bien-être, stress et fatigue. Ils pratiquaient des exercices de pleine conscience guidés par des fichiers audio environ 30 minutes par jour, 6 jours par semaine, et notaient leur ressenti.

Un psychologue leur fournissait un retour personnalisé hebdomadaire basé sur leurs écrits, encourageant la réflexion, l'éducation et le soutien thérapeutique. La communication se faisait principalement de manière asynchrone, à l'exception de l'entretien initial. Cette thérapie permettait de réduire significativement la fatigue, l'anxiété, les symptômes dépressifs et améliorait la qualité de vie des patients.

La reconnaissance de la fatigue associée à la sarcoïdose est particulièrement importante pour les patients, en particulier dans les formes chroniques, en raison du retentissement socio-professionnel significatif et parfois décorrélé de la sévérité de la maladie. En cas de fatigue persistante au cours de la sarcoïdose, certains patients peuvent bénéficier d'un temps partiel thérapeutique ou d'un plan d'accompagnement des études ainsi que d'une reconnaissance à la MDPH.

#### **4.9 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

L'éducation thérapeutique vise à identifier les compétences nécessaires au patient et à ses aidants pour vivre au mieux avec la maladie. Elle y répond sous forme de consultations individuelles ou d'ateliers collectifs, animés par une équipe pluridisciplinaire formée, idéalement en concertation avec les associations de patients qui peuvent également contribuer à l'élaboration des programmes et à l'animation d'ateliers.

L'atteinte de ces compétences est évaluée, et s'inscrit dans un processus continu pour prendre en compte la modification des besoins, des traitements, ou du cadre de vie de la personne. Ces compétences renvoient à des registres multiples reflétant la prise en charge globale recommandée par les autorités de santé, et sont en lien généralement avec :

- La connaissance : de la maladie, des traitements, des soins autogérés, etc.
- Les mesures préventives : nutrition, sevrage tabagique, éviction des expositions à des aérocontaminants et aux moisissures, hygiène de vie physiquement active, préservation de fertilité, en cas d'hypercalcémie non traitée être vigilant sur les apports calciques et l'exposition solaire) etc.
- La prise de décision : savoir gérer les exacerbations, qui et quand solliciter selon les symptômes, etc.
- La sphère psycho-sociale : adapter éventuellement ses activités professionnelles, savoir gérer ses émotions, exprimer ses besoins, expliquer sa maladie, s'affranchir du regard des autres (en particulier avec l'oxygénothérapie à la déambulation, la fatigue et les troubles du sommeil), etc.

L'éducation thérapeutique contribue ainsi à un meilleur suivi du traitement, et à une plus grande adaptation du patient et de son entourage aux contraintes imposées par la maladie.

#### **4.10 Recours aux associations de patients**

Dans le milieu hospitalier, il est essentiel que les professionnels de santé, le personnel soignant et les patients soient informés de l'existence des associations de patients. Ces associations jouent un rôle clé en offrant soutien, information et représentation aux malades. Elles facilitent le dialogue entre les patients et les équipes médicales, améliorant ainsi la compréhension mutuelle et la qualité des soins. De plus, elles peuvent apporter une aide précieuse pour mieux vivre avec une maladie, en proposant des ressources, des échanges entre patients, et parfois des actions de sensibilisation.

Connaître ces associations permet aussi de renforcer le réseau d'entraide au sein de l'hôpital, créant un environnement plus humain et solidaire. En résumé, la connaissance et la collaboration avec ces groupes sont bénéfiques pour tous, en favorisant un accompagnement plus complet et adapté aux besoins des patients.

## Associations de patients

- Association Cœur couleur <https://coeurcouleur.wixsite.com/asso-coeur-couleur>
- Association Sarcoïdose Francophone <https://sarcoïdose-france.fr/>
- Association Sarcoïdose info <https://www.sarcoïdoseinfo.com/>

Parmi ces associations, l'**Association Cœur Couleur** (ACC), fondée en 2014 par un patient expert, se distingue par son engagement national, européen et international.

Elle organise des ateliers, des groupes de parole, et des actions de sensibilisation destinées à mieux faire connaître la maladie au grand public et aux professionnels de santé. Cœur Couleur collabore avec des centres hospitaliers et des instituts de recherche, notamment le centre de Grenoble, pour améliorer la prise en charge clinique et favoriser la recherche.

Intégrées dans la filière RespiFil, le centre de référence RespiRare, la Plateforme d'expertise Maladies Rares AP-HP. Universitaire Paris-Saclay, Plateforme d'expertise Maladies Rares AP-HP. Sorbonne Université, l'association contribue à diminuer l'isolement des malades, à faciliter l'accès aux soins spécialisés, et à renforcer le lien entre patients, soignants et chercheurs. Rejoindre une association, c'est trouver soutien, information et communauté pour mieux vivre avec la sarcoïdose.

L'**Association Sarcoïdose Francophone** (ASF) fondée en 2024 est une association de patients et de proches dédiée à l'information, au soutien et à la représentation des personnes atteintes de sarcoïdose, quelle que soit la localisation de la maladie. Cette association s'est structurée en collaboration avec un conseil scientifique dont la répartition est nationale et collabore avec d'autres associations françaises (**Sarcoïdose info**) et européennes (ACSI - Amici contro la Sarcoidosi Italia).

Ses missions principales sont :

**Informier** : mise à disposition d'informations fiables, validées scientifiquement, sur la maladie, ses différentes atteintes (pulmonaires et extra-pulmonaires), les examens, les traitements et leurs effets indésirables. L'association propose des supports pédagogiques accessibles aux patients et à leurs proches.

**Soutenir et accompagner** : organisation de groupes d'échanges, réunions d'information, webinaires et rencontres régionales permettant aux patients et à leurs familles de rompre l'isolement et de partager leurs expériences.

**Orienter** : aide à l'orientation vers des centres experts ou des professionnels de santé ayant une expertise dans la sarcoïdose, en complément du parcours de soins.

**Représenter les patients** : participation aux travaux institutionnels (PNDS, filières de santé maladies rares, projets de recherche) afin de porter la voix des patients et contribuer à l'amélioration de la prise en charge.

**Soutenir la recherche et la sensibilisation** : information sur les projets de recherche en cours et actions de sensibilisation du grand public et des professionnels de santé.

Le recours à l'association peut être proposé à tout moment du parcours de soins, notamment lors de l'annonce diagnostique, en cas de maladie chronique active, de retentissement fonctionnel ou psychologique important, ou face à des interrogations sur la vie quotidienne avec la maladie.

## 4.11 Affection de longue durée

Dès le diagnostic établi, une demande d'affection de longue durée (ALD) exonérante du ticket modérateur peut être mise en place. L'exonération initiale est accordée pour une durée de cinq ans, renouvelable. Il peut s'agir d'une **ALD sur liste pour insuffisance respiratoire chronique grave** chez les patients :

- ayant un TVO ou un TVR quelle que soit la cause avec  $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg et/ou  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg à distance d'un épisode aigu ;
- ayant un TVR avec capacité pulmonaire totale  $< 60$  % pred ;
- dont la  $\text{SpO}_2$  chute au-dessous de 90 % pendant un TM6.

À titre indicatif, **les ALD dites « hors liste »** (ALD 31) : sont des maladies graves qui ne sont pas dans la liste et qui évoluent sur une durée prévisible supérieure à 6 mois, dont le traitement est particulièrement coûteux. Pour que les soins soient acceptés en ALD hors liste, la prise en charge doit comprendre obligatoirement un traitement médicamenteux ou un appareillage. Deux critères parmi les quatre suivants sont également obligatoires :

- hospitalisations à venir ;
- actes techniques médicaux répétés ;
- actes biologiques répétés ;
- soins paramédicaux fréquents et réguliers.

## 4.12 Soutien médico-social et psychologique

Un ensemble des conseils d'accompagnement médico-social est colligé dans la brochure intitulée « Vivre avec une maladie rare en France. Aides et prestations pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs proches (aidants familiaux/proches aidants) » actualisée chaque année et, disponible sur Orphanet :

[https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre\\_avec\\_une\\_maladie\\_rare\\_en\\_France.pdf](https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf)

L'anxiété et la dépression sont fréquentes chez les patients qui souffrent de maladie pulmonaire chronique, et donc également de sarcoïdose. Une bonne communication avec les patients et leurs proches, aide à mieux comprendre leurs attentes et leurs besoins. Un soutien psychologique spécifique peut être proposé au patient et à ses proches, par un professionnel de santé ou par l'intermédiaire de l'association de patients, avec des axes d'intervention qui s'adapteront aux situations individuelles.

Dans le cadre de la sarcoïdose le soutien psychologique portera une attention particulière sur certaines spécificités de cette maladie respiratoire :

- La fatigue, intense chez plus de la moitié des patients est un symptôme invisible qui peut générer des incompréhensions de la part de l'entourage et un sentiment accru d'isolement social.
- Les fonctions cognitives s'en trouvent altérées (troubles de la concentration, de la mémoire, biais dans le traitement de l'information...) ce qui influence négativement les représentations et limite la capacité à prendre du recul.
- Les tâches du quotidien deviennent plus difficiles à réaliser, et s'installe alors une passivité dépressogène qui de surcroît culpabilise les patients.
- L'imprévisibilité de la fatigue pousse les personnes à ne plus planifier d'activités sociales ou de loisirs. Elles se privent ainsi des modérateurs de stress qui auraient pu les aider à s'adapter à la situation.
- Le maintien d'une activité professionnelle devient difficile voire impossible, ce qui a non seulement une incidence financière, mais remet aussi en question la place sociale de l'individu et son image de soi.

- L'incertitude quant à l'évolution de la maladie renforce chez tous les patients un sentiment dépressogène de perte de contrôle sur sa vie. Le risque en réaction est que certains développent une certaine passivité face à la maladie, quand d'autres vont avoir tendance à surcompenser à l'excès. Certains enfin vont comme mettre leur vie entre parenthèses disent-ils, à attendre que la maladie régresse, pour reprendre leur vie « comme avant ». Dans tous les cas cependant, cela limite significativement la capacité des personnes à s'adapter à la maladie et à ses multiples répercussions intimes et sociales.

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

Le suivi des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire a plusieurs objectifs et il doit également tenir compte de la présence ou non d'une atteinte extra-pulmonaire.

En l'absence d'indication thérapeutique initiale, il faudra s'assurer que l'atteinte pulmonaire ne progresse pas et ne justifie pas secondairement l'initiation d'un traitement, toujours dans le but d'améliorer la qualité de vie et/ou de préserver la fonction respiratoire des patients.

En cas de traitement, il faudra :

- définir clairement la ou les cibles thérapeutiques : atteinte pulmonaire et/ou extra-pulmonaire et son type, et/ou altération de la qualité de vie,
- définir les instruments de mesure de l'efficacité du traitement : essentiellement les symptômes respiratoires et l'EFR pour l'atteinte pulmonaire et le FAS pour la fatigue. Les *patient reported outcomes* (PROs) ou objectifs rapportés par le patient sont très importants pour mesurer le bénéfice d'un traitement, mais malheureusement en routine clinique les questionnaires ne sont pas ou peu utilisés. Il existe un questionnaire dédié à la sarcoïdose validé, le King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), disponible en français.
- détecter et prendre en charge les effets indésirables des traitements, en particulier de la corticothérapie générale, afin de maintenir une balance bénéfique/risque du traitement favorable tout au long du suivi.
- détecter une éventuelle rechute. Il sera ainsi indispensable lors de la diminution régulière des traitements et de leur posologie de déterminer la dose seuil pour chaque agent utilisé. La dose seuil est définie par la posologie de traitement en dessous de laquelle le processus granulomateux n'est pas contrôlé (généralement 5 à 10 mg/j pour les corticoïdes).

Dans tous les cas de sarcoïdose pulmonaire, il faudra :

- détecter les principales complications de l'atteinte pulmonaire : exacerbations, fibrose pulmonaire, HTP et aspergillose pulmonaire.
- détecter les principales atteintes extra-pulmonaires sévères et/ou asymptomatiques, en particulier l'atteinte cardiaque.
- identifier d'éventuelles comorbidités liées au traitement et/ou dont le risque est accru en cas de sarcoïdose, en particulier une pathologie infectieuse ou tumorale (cf. paragraphe [3.5.4](#) et [4.7.3](#))

Les rechutes sont fréquentes au cours de la sarcoïdose, concernant 13,5-38,9 % des cas : environ 50 % surviennent dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement, 20 % dans l'année et 20 % dans les deux ans alors qu'elles sont très rares après 3 ans.

Les rechutes réapparaissent généralement dans les organes initialement touchés (65-83 %), si bien qu'en cas de nouvel évènement clinique au cours du suivi, une biopsie est parfois nécessaire pour confirmer la rechute et éliminer une comorbidité, en particulier une pathologie infectieuse ou tumorale.

Il n'y a pas de définition consensuelle de la guérison dans la sarcoïdose. **Il a été proposé de définir la guérison comme la disparition de tous les signes d'activité de la maladie 3 ans après l'arrêt de tout traitement**, compte tenu du risque de rechute très faible au-delà.

## 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme pour la prise en charge initiale, le suivi de la sarcoïdose pulmonaire s'effectue de façon conjointe et coordonnée par le médecin traitant, le pneumologue de proximité et l'équipe du centre de référence ou de compétence des maladies pulmonaires rares (filiale RespiFil) ou d'un centre ayant une expérience de la sarcoïdose pulmonaire. Elle peut également s'effectuer par une équipe du centre de référence ou de compétence des maladies auto-immunes et systémiques rares (filiale FAi2R), toujours en collaboration avec un pneumologue.

Le suivi des patients ayant une sarcoïdose est multidisciplinaire, et d'autres praticiens spécialistes d'organes peuvent intervenir selon les atteintes d'organes diagnostiquées, afin de s'assurer de la réponse thérapeutique au niveau extra-pulmonaire qui est parfois dissociée par rapport à l'atteinte pulmonaire, et en cas de nouvel évènement clinique évolutif évoquant une atteinte extra-pulmonaire : radiologue, anatomopathologiste, interniste, cardiologue, dermatologue, ophtalmologue, hépatologue, rhumatologue, neurologue, ORL, néphrologue, gastro-entérologue, médecin de la douleur en cas de syndrome para-sarcoïdien.

Le médecin traitant a un rôle clef, en particulier pour s'assurer que les mesures préventives sont bien respectées, surveiller et gérer les effets indésirables des traitements et les comorbidités, et détecter les complications de la sarcoïdose pulmonaire. D'autres professionnels de proximité sont nécessairement associés au médecin traitant et aux professionnels des centres référents pour le suivi des patients : pneumologue ou cardiologue libéral, infirmier.e, kinésithérapeute, pharmacien, assistant.e social.e, diététicien.ne, sociétés prestataires de soins, enseignant en activité physique adaptée.

## 5.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme et le contenu des consultations de suivi des patients ayant une sarcoïdose pulmonaire est très variable en fonction de la sévérité initiale du retentissement fonctionnel respiratoire, de l'évolution des symptômes respiratoires, et de l'institution ou d'une modification du traitement. Ils devront aussi tenir compte de la présence ou non d'une atteinte extra-pulmonaire, de son type et de sa sévérité.

**Le rythme des consultations pour l'atteinte pulmonaire varie généralement entre 3 et 12 mois. Chaque visite devrait comporter au minimum un examen clinique avec la recherche des symptômes respiratoires et cardiaques (toux, dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations, malaise)** et les examens complémentaires cités dans le paragraphe ci-dessous. En cas de corticothérapie générale, une visite précoce auprès du médecin traitant dans les 2 semaines devrait vérifier la tolérance du traitement, avec notamment une prise de la pression artérielle (PA), un ionogramme sanguin et une glycémie à jeun. La surveillance de la PA, du poids et de la glycémie devrait ensuite être systématique à chaque visite jusqu'à l'arrêt du traitement.

Les patients devront être suivis jusqu'à leur guérison (cf. paragraphe 5.1) et chez ceux présentant une fibrose pulmonaire de façon prolongée afin de détecter une complication (infectieuse notamment aspergillaire ou HTP).

## 5.4 Examens complémentaires

**En cas d'atteinte pulmonaire, le suivi devrait comporter au minimum une spirométrie tous les 3 à 6 mois, et il est proposé de réaliser une mesure de la DLCO et une radiographie thoracique de face tous les 6 à 12 mois, en fonction du contexte, notamment de la sévérité initiale du retentissement fonctionnel respiratoire, de l'évolution des symptômes respiratoires, et de l'institution ou d'une modification du traitement.** L'EFR est plus performant que la radiographie thoracique pour détecter une rechute. Il n'y a pas de consensus sur les meilleurs paramètres fonctionnels respiratoires de suivi et sur le seuil de leur variation pour définir une amélioration ou une aggravation. Les experts se sont récemment accordés pour définir une réponse thérapeutique comme une diminution de plus de 50% de la dose des corticoïdes ou leur arrêt, une augmentation de la CVF, du VEMS ou de la DLCO > 10 % théorique, ainsi qu'une amélioration du score de qualité de vie du KSQ.

En cas de corticothérapie générale, une spirométrie précoce à 1 mois du début du traitement pourrait être proposée, le gain de la fonction respiratoire étant généralement maximal, ce qui pourrait permettre d'adapter la vitesse ultérieure de décroissance cortisonique. L'intérêt du TM6 évolutif n'a pas été évalué. Une HTP sera évoquée en cas d'aggravation de la dyspnée sans changement de la CVF et de diminution > 15 % de la DLCO sans changement de la CVF.

Si sa valeur était initialement élevée, le dosage de l'ECA pourrait être répété pour apprécier l'activité de la sarcoïdose, en particulier sous traitement, en sachant que son intérêt pratique pour les décisions de modifications thérapeutiques n'a pas été évalué.

Afin d'éviter une irradiation excessive, **le scanner thoracique et le <sup>18</sup>FDG-TEP ne devraient pas être renouvelés de façon systématique.** Le scanner thoracique devrait être proposé en cas de suspicion de complications telles qu'une fibrose pulmonaire, une aspergillose ou une HTP, ou de comorbidités respiratoires, en particulier une embolie pulmonaire, et lorsque les résultats de l'examen clinique, des EFR et de la radiographie thoracique ne sont pas suffisamment clairs pour affirmer une rechute.

Dans les recommandations de l'ATS 2020, **il est suggéré de réaliser systématiquement une fois par an un dosage de la calcémie, de la créatinine et les phosphatases alcalines** (pas de niveau d'évidence édictée). Bien que cet examen ne soit pas mentionné dans ces recommandations en cours de suivi, **il est proposé de faire également un ECG annuellement**, car l'atteinte cardiaque de la sarcoïdose peut être asymptomatique et sévère. Une ETT devrait être réalisée si une HTP est suspectée selon les modalités décrites ci-dessus ou dans le cadre d'un bilan plus large en cas de suspicion d'atteinte myocardique de la sarcoïdose (cf. paragraphe [3.5.3.2](#)).

Les autres investigations dépendront de la présence initiale d'une atteinte extra-pulmonaire, ou de son apparition secondaire.

## 6 Situations particulières

### 6.1 Formes pédiatriques et transition enfants/adulte

La sarcoïdose est très rare chez les enfants avec une prévalence estimée entre 0,4 et 0,8 cas/100000 enfants. La maladie affecte le plus souvent les jeunes adolescents avec un âge moyen de 11 ans, mais tous les âges peuvent être concernés. Le sexe-ratio est de 1, et comme les adultes, il existe une prédominance chez les patients afro-descendants.

Les données sur la physiopathologie des formes pédiatriques de sarcoïdose sont très rares. Une étude comprenant 3 familles de patients, chacune avec un cas pédiatrique, montrait une association de 37 gènes candidats impliqués dans l'autophagie, le trafic intracellulaire, la régulation des protéines G, l'activation des lymphocytes T, la mitose et/ou la synapse immunitaire. Une étude cas/témoins a montré que l'exposition professionnelle (silice cristalline, métal, talc) des adultes co-résidents était associée aux cas pédiatriques alors que l'exposition directe des enfants n'était pas corrélée par rapport à des enfants ayant une drépanocytose.

La présentation clinique est très hétérogène, combinant des signes généraux souvent au premier plan (fièvre, fatigue, perte de poids ou mauvaise prise pondérale) particulièrement marqués (30-50%) et des atteintes d'organes de type pulmonaire (56-90%), oculaire (29-50%) et hépatique (31-56%). Toutes les autres manifestations extra-thoraciques décrites chez les adultes sont également possibles mais moins fréquentes.

Il est important dans la démarche diagnostique d'éliminer les autres causes de granulomatose de l'enfant : syndrome de Blau (avec recherche systématique de variant de NOD2), maladie de Crohn, et pathologies infectieuses comme chez l'adulte. Compte tenu de la rareté de la sarcoïdose chez l'enfant, une recherche de déficit immunitaire primitif (DIP) avec la réalisation d'une analyse par séquençage à haut débit (NGS) des gènes associés aux DIP peut être proposée.

L'atteinte pulmonaire des patients se traduit par une toux, des douleurs thoraciques et une dyspnée d'effort. Le scanner thoracique montre des adénopathies médiastinales et/ou hilaires avec des nodules > 3 mm, du verre dépoli, et un épaississement des scissures et de la plèvre. L'endoscopie bronchique souple avec LBA et biopsies bronchiques étagées peut être réalisée et est utile au diagnostic comme chez l'adulte. L'EBUS-TBNA est une procédure rarement disponible et réalisable dans les centres pédiatriques, en raison du calibre des voies aériennes des enfants.

Chez les enfants, la régression spontanée est rarement rapportée, et un traitement est souvent nécessaire devant le retentissement de la maladie. La corticothérapie générale est la première ligne proposée, souvent à haute dose par voie orale (1 à 2 mg/kg) et/ou par bolus mensuels (300 mg/m<sup>2</sup>/j sur 3 jours). Heureusement, peu d'effets secondaires sont observés pendant l'enfance (4 %), mais l'obésité et/ou le surpoids peuvent toucher près de 30 % des cas arrivés à l'âge adulte.

Seulement 40 % vont apparemment guérir pendant l'enfance suggérant la nécessité d'une transition enfant-adulte formalisée dans la majorité des cas avec un suivi prolongé. Selon une série étudiant 52 patients avec une sarcoïdose pédiatrique suivis à l'âge adulte, 57 % présentaient des rechutes ou une poursuite de la maladie. Les rechutes pouvaient atteindre des organes précédemment touchés mais également de nouveaux comme le système nerveux central. La durée moyenne de suivi à l'âge adulte était de 11,5 ans.

## **6.2 Sarcoïdose et fertilité, contraception et grossesse**

Les patient.e.s ayant une sarcoïdose sont le plus souvent jeunes et en âge de procréer, si bien que la problématique autour de la fertilité, de la contraception et de la grossesse est une de leurs préoccupations majeures. Les données concernant l'impact des traitements utilisés dans la sarcoïdose sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement, évoluant avec la littérature, il est conseillé de se référer régulièrement au Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr) et, d'éventuellement faire appel au centre de pharmacovigilance.

L'équipe d'un CECOS peut être sollicitée chez les patient(e)s ayant une sarcoïdose et un désir de paternité/maternité pour une préservation de fertilité si un traitement altérant la fertilité féminine ou masculine est envisagé, de même qu'un gynécologue/obstétricien pour adapter au mieux les méthodes de contraception en cas de prise d'un traitement potentiellement tératogène et en cas de grossesse à risque.

### 6.2.1 Fertilité

Chez les hommes, la sarcoïdose peut directement affecter la fertilité par atteinte testiculaire ou atteinte hypothalamo-hypophysaire. Chez les femmes les troubles de la fertilité semblent plus rares, avec des cas d'atteinte ovarienne ou utérine exceptionnels.

La plupart des traitements utilisés au cours de la sarcoïdose ont peu d'impact irréversible sur la fertilité, si ce n'est le cyclophosphamide qui n'est qu'exceptionnellement utilisé dans l'atteinte pulmonaire.

**Le méthotrexate peut entraîner des troubles du cycle menstruel et une aménorrhée chez la femme. Il diminue la fertilité en affectant l'ovogenèse durant la période de son administration.** Ces effets semblent réversibles après l'interruption du traitement. Les patientes doivent être informées de ce risque et des précautions à prendre. Comme une grossesse sous méthotrexate est contre-indiquée, il peut exister une augmentation du risque d'infertilité liée à l'âge par report du projet de grossesse. **L'impact du méthotrexate sur la spermatogenèse et la fertilité chez l'homme sont discutés.** Selon les données du CRAT, le méthotrexate a été associé à quelques cas d'oligo-azoospermie, réversibles après l'arrêt du traitement. À ce jour, les données récentes ne mettent pas en évidence d'impact majeur du méthotrexate à faible dose (< 30 mg/semaine) sur la fertilité masculine. L'équipe d'un CECOS peut être sollicitée chez les patient.e.s chez qui un traitement par méthotrexate est envisagé et ayant un désir de paternité/maternité pour une préservation de fertilité.

L'azathioprine n'affecte pas la fertilité masculine ou féminine. Il n'existe pas de description de baisse de la fertilité chez l'homme en lien avec l'hydroxychloroquine, le mycophénolate mofétil, et les anti-TNF $\alpha$ .

### 6.2.1 Contraception et planification de la grossesse

Le sujet de la contraception doit être abordé avec attention en cas de prise de traitements potentiellement tératogènes (méthotrexate, mycophénolate mofétil, léflunomide).

**Chez la femme, le méthotrexate est tératogène.** Cet effet semble réversible après l'interruption du traitement. Les patientes doivent être informées de ce risque et des précautions à prendre. Elles doivent être conseillées sur la prévention et la planification d'une éventuelle grossesse. **L'absence de grossesse doit être confirmée avant de débiter le méthotrexate et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée du traitement.** Selon l'ANSM, la contraception doit être maintenue pendant au moins six mois après son arrêt. Selon le CRAT, une conception est possible dès le lendemain de l'arrêt de la contraception et de l'arrêt du méthotrexate, la demi-vie plasmatique du méthotrexate étant de 3-4h. Si le méthotrexate est arrêté dans les 3 mois qui précèdent la conception et jusqu'à 24h avant, aucun effet tératogène n'est décrit. **Chez l'homme la génotoxicité du méthotrexate est discutée.** Des données cliniques restreintes sont plutôt rassurantes, ne montrant pas de risque accru de malformations ou de fausses couches après exposition du père à des doses < 30 mg/semaine. L'ANSM indique que, par mesure de précaution, il est conseillé aux patients de sexe masculin sexuellement actifs ou à leur partenaire de sexe féminin d'utiliser une contraception fiable pendant le traitement du patient masculin et pendant au moins 3 mois (temps de la spermatogénèse) après l'arrêt du traitement par méthotrexate. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant cette même période.

À l'inverse, le CRAT ainsi que les recommandations européennes et américaines de rhumatologie ne préconisent pas l'arrêt du méthotrexate chez le père en pré-conceptionnel.

La prise de léflunomide nécessite un « wash out » par cholestyramine, le mycophénolate mofétil doit être arrêté 6 semaines avant la conception.

Selon les données du CRAT, la prednisone, l'hydroxychloroquine, l'azathioprine peuvent être poursuivies pendant la grossesse. Il faudra être attentif au risque de diabète gestationnel sous corticoïdes.

Les données publiées chez les hommes exposés à l'infliximab ou à l'adalimumab ne montrent aucun impact de génotoxicité. ***L'infliximab ou l'adalimumab peuvent être débutés et poursuivis chez un homme qui désire concevoir.*** Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'infliximab ou à l'adalimumab ne montrent pas de risque attribuable au traitement, notamment en termes d'effet malformatif ou de prématurité. Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable afin de faire le point sur la sarcoïdose et son traitement en vue d'une future grossesse. ***Si après avis du médecin référent, le traitement par infliximab ou adalimumab s'avère nécessaire pour l'équilibre maternel, ces traitements peuvent être poursuivis dans la perspective d'une grossesse et être utilisés chez une femme enceinte,*** en programmant dans la mesure du possible une dernière administration au début du 3ème trimestre, ce qui permet une élimination du produit avant l'accouchement. En raison de l'immunosuppression maternelle induite par le traitement, il faut tenir compte d'un risque potentiellement accru d'infection en cours de grossesse (listériose, CMV, toxoplasmose...), ce d'autant que le traitement peut masquer la fièvre.

Dans l'idéal, il faut adapter le traitement (passage d'un médicament incompatible vers un médicament compatible) au moins 3 mois (voir 6 mois) avant l'arrêt de la contraception le temps d'évaluer l'efficacité du nouveau traitement sur la sarcoïdose. D'où l'intérêt de planifier la grossesse et d'en parler très en amont.

Un point de vigilance en cas de prescription d'une contraception oestroprogestative est le risque d'épisodes thrombo-emboliques veineux, déjà accru en cas de sarcoïdose.

## 6.2.2 Grossesse

Une grossesse investie comme une rare opportunité pour la femme d'avoir un enfant (du fait par exemple de son âge ou du parcours médicalisé des précédentes tentatives) impose le respect du choix de la patiente et une surveillance individualisée. En cas de sarcoïdose, la prise en charge gynéco-obstétricale peut reposer selon le contexte sur un suivi rapproché multidisciplinaire (obstétricien, pneumologue, interniste) pour anticiper et prévenir les complications materno-fœtales.

### 6.2.2.1 Effet de la grossesse sur la sarcoïdose

La grossesse peut influencer ou non la sarcoïdose, avec le plus souvent plutôt une amélioration qu'une détérioration. L'amélioration pourrait être due à la production endogène de cortisol et une transition d'une immunité Th1 à Th2. Une poussée ou des formes inaugurales de sarcoïdose peuvent être en revanche observées après l'accouchement, suggérant une surveillance particulière au décours.

### 6.2.2.2 Effet de la sarcoïdose sur la grossesse

Les atteintes sévères de la PID (CV < 1-1,5L) sont possiblement associées à un surrisque de mortalité. Il n'existe pas de consensus sur des valeurs de fonction respiratoire limites, mais il peut être approprié de déconseiller la grossesse aux patients ayant une insuffisance respiratoire sévère, ce conseil étant donné au cas par cas. Conformément aux recommandations ESC/ERS 2022, la grossesse est déconseillée en cas d'HTP.

Les patientes et leur médecin traitant doivent connaître le risque accru mais modéré de complications obstétricales associées à la sarcoïdose, en particulier en cas de maladie active. Bien que le risque de fausse couche ou de mort fœtale intra-utérine ne semble pas significativement augmenté, certaines études ont observé des taux accrus de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin, d'accouchement prématuré et de césarienne d'urgence. Les données indiquent également un risque accru de MTEV maternelle. En ce qui concerne le fœtus, un risque accru de retard de croissance et de malformations congénitales a été suggéré, mais reste à confirmer.

### **6.2.3 Allaitement**

Selon le CRAT, il est préférable, par prudence, d'attendre 24h après l'administration du méthotrexate pour allaiter un enfant. Selon l'ANSM le méthotrexate est contre indiqué pendant l'allaitement.

L'allaitement est envisageable sous hydroxychloroquine selon le CRAT mais contre-indiqué selon l'ANSM. La prise de mycophénolate mofétil, ou de léflunomide n'est pas compatible avec l'allaitement.

La concentration d'infliximab et d'adalimumab dans le lait est très faible voire indétectable, si bien que son utilisation est possible chez une femme qui allaite.

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Hilario Nunes et le Dr Florence Jeny, Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares - OrphaLung, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, Assistance publique Hôpitaux de Paris AP-HP, 93000 Bobigny

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs, pneumologues

- Pr Dominique Israël Biet (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)
- Dr Florence Jeny (Hôpital Avicenne, Bobigny)
- Pr Stéphane Jouneau (CHU de Rennes)
- Pr Hilario Nunes (Hôpital Avicenne, Bobigny)
- Pr Dominique Valeyre (Hôpital Saint-Joseph, Paris)
- Dr Lidwine Wémeau (CHU de Lille)

### Groupe de travail multidisciplinaire

#### Pneumologues CCMR/CRMR

- Dr Amira Benattia (Hôpital Saint Louis, Paris)
- Pr François-Xavier Blanc (CHU de Nantes)
- Pr Philippe Bonniaud (CHU de Dijon)
- Dr Diane Bouvry (Hôpital Avicenne, Bobigny)
- Pr Jacques Cadranet (Hôpital Tenon, Paris)
- Dr Simon Chauveau (physiologie respiratoire, réhabilitation) (Hôpital Avicenne, Bobigny)
- Pr Vincent Cottin (Hôpital Louis Pradel, Lyon)
- Dr Thomas Flament (CHU de Tours)
- Dr Sandrine Hirschi (CHU de Strasbourg)
- Dr Pierre Le Guen (Hôpital Bichat, Paris)
- Pr Jérôme Le Pavec (Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson)
- Dr Julie Macey (CHU de Bordeaux)
- Dr Jean-Marc Naccache (Hôpital Saint Joseph, Paris)
- Dr Pascaline Priou (CHU d'Angers)
- Pr Chantal Raherison-Semjen (CHU de Pointe-à-Pitre Abymes, Guadeloupe)
- Pr Martine Reynaud-Gaubert (Hôpital Nord de Marseille)
- Pr Laurent Savale (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre)
- Pr Yurdagül Uzunhan (Hôpital Avicenne, Bobigny)
- Dr Thomas Villeneuve (CHU de Toulouse)

#### Pneumologues libéraux

- Dr Sébastien Morel (Saint Maur des Fossés)

#### Pneumologues de centres hospitaliers généraux

- Dr Anas Mehdaoui (CH Eure et Seine, Evreux)

#### Internistes

- Pr Fleur Cohen-Aubart (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Dr Anne-Claire Desbois (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Pr Matthieu Mahévas (Hôpital Henri Mondor, Créteil)
- Pr Pascal Sève (Hôpital Croix Rousse, Lyon)

**Anatomopathologiste**

- Dr Marianne Kambouchner (Hôpital Avicenne, Bobigny)

**Pédiatre**

- Pr Nadia Nathan (Hôpital Trousseau, Paris)

**Radiologue**

- Pr Pierre-Yves Brillet (Hôpital Avicenne, Bobigny)

**Généticien**

- Pr Alain Calender (Hospices civils, Lyon)

**Médecins généralistes**

- Dr Mathilde Plantureux (Hôpital de Montreuil)

**Psychologue**

- Stéphane Vagnarelli (Hôpital Avicenne, Bobigny)

**Diététicien**

- Julien Braz (Hôpital Avicenne, Bobigny)

**Patients**

- Taoussy L'Hadji (Association Sarcoïdose Francophone)
- Laurent Rutman (Association Sarcoïdose info)
- Tonino Verrecchia (Association Cœur couleur)

**Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et de compétence des maladies pulmonaires rares

Le centre de référence des maladies pulmonaires rares est multi-sites. Il comprend les centres suivants (coordonnées complètes disponibles sur <http://maladies-pulmonaires-rares.fr> et [respifil.fr](http://respifil.fr)).

Centre	Adresse	Médecin coordonnateur	Téléphone secrétariat
<b>Centre de référence coordonnateur</b>	<b>Hospices Civils de Lyon (HCL)</b> Hôpital Louis Pradel 28 avenue du Doyen Lépine 69677 LYON Cedex	Pr Vincent COTTIN	04 72 11 66 00
<b>Centres de référence constitutifs</b>	<b>Bobigny (AP-HP)</b> Hôpital Avicenne 125 rue de Stalingrad 93000 BOBIGNY	Pr Hilario NUNES	01 48 95 52 01
	<b>Dijon</b> Hôpital François Mitterand CHU Dijon-Bourgogne 14 rue Gaffarel 21079 DIJON	Pr Philippe BONNIAUD	03 80 29 37 72
	<b>Le Kremlin-Bicêtre (AP-HP)</b> Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN-BICÊTRE	Pr David MONTANI	01 45 21 79 76
	<b>Lille</b> Institut Cœur-Poumon Bd du Professeur Jules Leclercq 59037 LILLE	Pr Cécile CHENIVESSE	03 20 44 59 48
	<b>Paris (AP-HP)</b> <b>Hôpital Bichat – Claude Bernard</b> 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS	Pr Bruno CRESTANI	01 40 25 68 00
	<b>Hôpital Pitié-Salpêtrière</b> (Syndrome d'Ondine de l'Adulte) 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS cedex 13	Dr Maxime PATOUT	01 42 16 77 30
	<b>Hôpital Tenon</b> 4 rue de la Chine 75970 PARIS Cedex	Pr Jacques CADRANEL	01 56 01 61 47
	<b>Rennes</b> Hôpital Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Cedex 09	Pr Stéphane JOUINEAU	02 99 28 24 78
	<b>Tours</b> Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS Cedex 9	Pr Sylvain MARCHAND-ADAM	02 47 47 37 87

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centres de compétence</b>	<b>Angers</b> CHU d'Angers 4 rue Larrey 49100 ANGERS	Pr Frédéric GAGANDOUX	02 41 35 36 95
	<b>Besançon</b> Hôpital Jean-Minjoz 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Mathilde DUPREZ	03 81 66 88 02
	<b>Bordeaux</b> Hôpital du Haut Levêque 1 avenue Magellan 33604 PESSAC Cedex	Dr Élodie BLANCHARD	05 57 65 64 89
	<b>Caen</b> Hôpital Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN Cedex 5	Pr Emmanuel BERGOT	02 31 06 46 77
	<b>Fort-de-France</b> Hôpital Pierre Zobda-Quitman Route de Chateauboeuf 97261 FORT-DE-FRANCE Cedex Martinique	Dr Moustapha AGOSSOU	05 96 55 23 62
	<b>Grenoble</b> Hôpital Michallon – Site Nord Boulevard de la Chantourne 38043 LA TRONCHE Cedex 9	Dr Sébastien QUÉTANT	04 76 76 75 93
	<b>Marseille</b> Hôpital Nord (AP-HM) Chemin des Bourelly 13915 MARSEILLE Cedex 20	Pr Martine REYNAUD- GAUBERT	04 91 96 61 45 /46
	<b>Montpellier</b> Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 5	Pr Arnaud BOURDIN	04 67 33 61 26
	<b>Nancy</b> Hôpitaux de Brabois 5 rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY	Dr Anne GUILLAUMOT	03 83 15 40 31
	<b>Nantes</b> CHU de Nantes Hôpital Laënnec Boulevard Jacques Monod 44093 NANTES Cedex 1	Dr Stéphanie DIROU	02 40 16 53 78
	<b>Nice</b> Hôpital Pasteur 30 avenue de la voie romaine 06001 NICE Cedex 1	Pr Sylvie LEROY	04 92 03 88 83

<i>Centre</i>	<i>Adresse</i>	<i>Médecin coordonnateur</i>	<i>Téléphone secrétariat</i>
<b>Centres de compétence</b>	<b>Paris (AP-HP) Hôpital Européen</b> Georges Pompidou (HEGP) 20 Rue Leblanc 75015 PARIS	Pr Olivier SANCHEZ	01 56 09 34 61
	<b>Hôpital Cochin</b> 27 rue du faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS	Pr Clémence MARTIN	01 58 41 23 67
	<b>Paris (hors AP-HP) Hôpital Paris Saint-Joseph</b> 185, rue Raymond Losserand 75014 PARIS	Dr Jean-Marc NACCHACHE	01 44 12 75 82
	<b>Pointe à Pitre</b> CHU de la Guadeloupe BP 465 Route de Chauvel 97159 POINTE-A-PITRE Cedex Guadeloupe	Pr Chantal RAHERISON- SEMJEN	05 90 89 13 60
	<b>Reims</b> Hôpital Maison Blanche 45 rue Cognacq-Jay 51092 REIMS Cedex	Pr François LEBARGY	03 26 78 37 71
	<b>Rouen</b> Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN Cedex	Dr Mathieu SALAÛN	02 32 88 82 47
	<b>Strasbourg</b> Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital – BP 426 67091 STRASBOURG Cedex	Dr Sandrine HIRSCHI	03 69 55 06 46
<b>Toulouse</b> Hôpital Larrey 24 chemin de Pouvoirville TSA 30030 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Grégoire PRÉVOT	05 67 77 17 09	

## Références bibliographiques

1. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
2. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2020;201(8):e26-51.
3. Kahlmann V, Bonás MJ, Moor CC, Grutters JC, Mostard RLM, Rijswijk HNAJ van, et al. First-Line Treatment of Pulmonary Sarcoidosis with Prednisone or Methotrexate. *New England Journal of Medicine.* 16 juill 2025;393(3):231-42.
4. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J.* déc 2021;58(6):2004079.
5. Kahlmann V, Moor CC, van Helmond SJ, Mostard RLM, van der Lee ML, Grutters JC, et al. Online mindfulness-based cognitive therapy for fatigue in patients with sarcoidosis (TIRED): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 22 nov 2022;S2213-2600(22)00387-3.
6. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet.* mars 2014;383(9923):1155-67.
7. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 4 juill 2019;5(1):45.
8. Miedema JR, Bonella F, Buschulte K, Culver DA, Jeny F, Obi ON, et al. Sarcoidosis: A State-Of-The-Art Review. *Eur Respir J.* 13 nov 2025;2501324.
9. Neveu S, Chaptal M, Rossigneux E, Nunes H, Raheison-Semjen C. Epidemiology of interstitial lung diseases in a native Afro-Caribbean population of French West Indies. *Respir Med Res.* nov 2025;88:101175.
10. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest.* févr 2003;123(2):406-12.
11. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2009;179(4):307-12.
12. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
13. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet PY. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J.* sept 2012;40(3):750-65.
14. Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, George PM, Culver DA, Devaraj A, et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med.* mai 2024;12(5):409-18.
15. Benamore R, Kendrick YR, Repapi E, Helm E, Cole SL, Taylor S, et al. CTAS: a CT score to quantify disease activity in pulmonary sarcoidosis. *Thorax.* 2016;71(12):1161-3.
16. Keijsers RGM, Heuvel DAF van den, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *European Respiratory Journal.* 28 févr 2013;41(3):743-51.
17. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JCCM, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA.* 19 juin 2013;309(23):2457-64.
18. Valeyre D, Brauner M, Bernaudin JF, Carbonnelle E, Duchemann B, Rotenberg C, et al. Differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis: a review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1150751.

19. Takemura T. Pathological diversity of pulmonary sarcoidosis. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1666973.
20. Bouvry D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J*. janv 2013;41(1):115-22.
21. Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med*. 1 sept 2021;27(5):439-47.
22. Cohen Aubart F, Lhote R, Amoura A, Valeyre D, Haroche J, Amoura Z, et al. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med*. 15 oct 2019;
23. Baughman RP, Nagai S, M. Balter EA. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis VLDL*. 1 juin 2011;28(1):56-64.
24. Kouranos V, Ward S, Kokosi MA, Castillo D, Chua F, Judge EP, et al. Mixed Ventilatory Defects in Pulmonary Sarcoidosis: Prevalence and Clinical Features. *Chest*. nov 2020;158(5):2007-14.
25. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 1 juill 2014;11(7):1304-23.
26. Sharma R, Kouranos V, Cooper LT, Metra M, Ristic A, Heidecker B, et al. Management of cardiac sarcoidosis: A clinical consensus statement of the Heart Failure Association, the European Association of Cardiovascular Imaging, the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases, and the European Heart Rhythm Association of the ESC. *Eur Heart J*. 7 août 2024;45(30):2697-726.
27. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. janv 2021;76(1):4-20.
28. Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, Muthu V, Prasad KT, Dogra P, et al. High-dose (40 mg) versus low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial). *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 sept 2023 [cité 23 sept 2023];62(3). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/62/3/2300198>
29. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. mars 2000;17(1):60-6.
30. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest*. sept 2013;144(3):805-12.
31. Rossides M, Kullberg S, Di Giuseppe D, Eklund A, Grunewald J, Askling J, et al. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective « target trial » emulated with Swedish real-world data. *Respirology*. mai 2021;26(5):452-60.
32. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2006;174(7):795-802.
33. Vorselaars ADM, Crommelin HA, Deneer VHM, Meek B, Claessen AME, Keijsers RGM, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J*. juill 2015;46(1):175-85.
34. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- $\alpha$  inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 8 juill 2014;31(2):91-107.
35. Syed H, Ascoli C, Linssen CF, Vagts C, Iden T, Syed A, et al. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(2):87-98.

36. Valeyre D, Bernaudin JF, Brauner M, Nunes H, Jeny F. Infectious Complications of Pulmonary Sarcoidosis. *J Clin Med.* 7 janv 2024;13(2):342.
37. Savale L, Huitema M, Shlobin O, Kouranos V, Nathan SD, Nunes H, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 31 mars 2022;31(163):210165.
38. Nunes H, Brillet PY, Bernaudin JF, Gille T, Valeyre D, Jeny F. Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* mars 2024;45(1):199-212.
39. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, Lacroix M, Brun S, Brillet PY, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
40. Le Pavec J, Valeyre D, Gazengel P, Holm AM, Schultz HH, Perch M, et al. Lung transplantation for sarcoidosis: outcome and prognostic factors. *Eur Respir J.* 21 janv 2021;
41. Nathan N, Marcelo P, Houdouin V, Epaud R, de Blic J, Valeyre D, et al. Lung sarcoidosis in children: update on disease expression and management. *Thorax.* juin 2015;70(6):537-42.
42. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* févr 2014;2(2):123-30.
43. Jeny F, Uzunhan Y, Lacroix M, Gille T, Brillet PY, Nardi A, et al. Predictors of mortality in fibrosing pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 12 mai 2020;169:105997.
44. Obi ON, Alqalyoobi S, Maddipati V, Lower EE, Baughman RP. High-Resolution CT Scan Fibrotic Patterns in Stage IV Pulmonary Sarcoidosis: Impact on Pulmonary Function and Survival. *Chest.* avr 2024;165(4):892-907.
45. Rossides M, Kullberg S, Askling J, Eklund A, Grunewald J, Arkema EV. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal.* 1 févr 2018;51(2):1701815.
46. Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J.* déc 2011;38(6):1368-73.
47. Baughman RP, Barriuso R, Beyer K, Boyd J, Hochreiter J, Knoet C, et al. Sarcoidosis: patient treatment priorities. *ERJ Open Res.* oct 2018;4(4).
48. Nunes H, Hindré R, Jeny F. New therapeutic options in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1 sept 2025;31(5):560-70.
49. Alsina-Restoy X, Torres-Castro R, Caballería E, Gimeno-Santos E, Solis-Navarro L, Francesqui J, et al. Pulmonary rehabilitation in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2023;219:107432.
50. Birring SS, Kavanagh JE, Irwin RS, Keogh KA, Lim KG, Ryu JH, et al. Treatment of Interstitial Lung Disease Associated Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* oct 2018;154(4):904-17.
51. Benzaquen S, Matta A, Sultan S, Sarvottam K. Role of Bronchoscopy in Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* mars 2024;45(1):25-32.
52. Broos CE, Poell LHC, Looman CWN, In 't Veen JCCM, Grootenboers MJJH, Heller R, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. *Respir Med.* 2018;138S:S31-7.
53. Broos CE, Wapenaar M, Looman CWN, In 't Veen JCCM, van den Toorn LM, Overbeek MJ, et al. Daily home spirometry to detect early steroid treatment effects in newly treated pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2018;51(1).

RespiFil

FILIERE  
MALADIES  
RESPIRATOIRES  
RARES

Mars 2026 - RespiFil édition - CC BY-NC-ND