



HAL
open science

Identification d'une forme clinique de sarcoïdose prédictive de survenue d'une spondyloarthrite

Tiffany Deroualle

► **To cite this version:**

Tiffany Deroualle. Identification d'une forme clinique de sarcoïdose prédictive de survenue d'une spondyloarthrite. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02970008

HAL Id: dumas-02970008

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02970008v1>

Submitted on 17 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2020

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
Spécialité : Rhumatologie**

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 03 juillet 2020

Par
DEROUALLE Tiffany
Née le 28/03/1992 à Montivilliers

**IDENTIFICATION D'UNE FORME CLINIQUE DE
SARCOIDOSE PREDICTIVE DE SURVENUE D'UNE
SPONDYLOARTHRITE**

Directeur de thèse :
Président du jury :
Membres du jury :

Monsieur Le Professeur VITTECOQ Olivier
Monsieur Le Professeur LEQUERRE Thierry,
Monsieur Le Professeur MARCELLI Christian,
Monsieur Le Docteur DOMINIQUE Stéphane,
Monsieur Le Docteur LANGLOIS Vincent.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie-Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale

Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>sumombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie

Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie

Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1. GENERALITES.....	2
1.1 ÉPIDEMIOLOGIE.....	2
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE.....	2
1.3 ÉTIOLOGIES.....	3
1.3.1 <i>Génétique</i>	3
1.3.2 <i>Facteurs environnementaux</i>	5
1.4 ANATOMOPATHOLOGIE.....	7
2 MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	8
2.1 ATTEINTE PULMONAIRE.....	8
2.1.1 <i>Clinique</i>	8
2.1.2 <i>Radiologie</i>	9
2.1.3 <i>Complications</i>	12
2.2 ATTEINTES EXTRA PULMONAIRES.....	13
2.3 ATTEINTE MUSCULO-SQUELETTIQUE.....	14
2.3.1 <i>Atteinte articulaire</i>	15
2.3.2 <i>Atteinte musculaire</i>	16
2.3.3 <i>Atteinte osseuse</i>	18
2.3.4 <i>Tableau de spondyloarthrite associé</i>	21
2.3.5 <i>Sarcoïdose et pathologies auto-immunes</i>	23
3 DIAGNOSTIC.....	25
3.1 BIOLOGIE.....	25
3.2 LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE.....	26
3.3 HISTOLOGIE.....	26
3.3.1 <i>Biopsie pulmonaire</i>	27
3.3.2 <i>Biopsie musculo-squelettique</i>	27
3.4 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	28
3.4.1 <i>Infections</i>	28
3.4.2 <i>Béryllose pulmonaire chronique</i>	28
3.4.3 <i>Granulomatoses « sarcoidosis-like » induites par les médicaments</i>	28
3.4.4 <i>Déficit immun commun variable</i>	28
3.4.5 <i>Syndrome de Blau</i>	29
3.4.6 <i>Autres granulomatoses</i>	29
4 ÉVOLUTION ET PRONOSTIC.....	30
5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	31
5.1 PRISE EN CHARGE GENERALE.....	31
5.1.1 <i>Corticothérapie</i>	31
5.1.2 <i>Disease modifying antiscaroid drugs (DMASD)</i>	32
5.1.3 <i>Biomédicaments</i>	33
5.2 ARBRE DECISIONNEL THERAPEUTIQUE.....	34
5.3 PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE MUSCULO-SQUELETTIQUE.....	35
RATIONNEL DE L'ETUDE.....	37
MATERIEL ET METHODES.....	38
1. IDENTIFICATION DES PATIENTS.....	38

a.	<i>Identification des cas</i>	38
b.	<i>Identification des témoins</i>	38
2.	RECUEIL DES DONNEES	39
a.	<i>Recueil des données de sarcoïdose (groupes cas et témoins)</i>	39
b.	<i>Recueil des données propres à la spondyloarthrite (groupe cas)</i>	40
3.	ANALYSE STATISTIQUE	41
RESULTATS		42
1.	SELECTION DES PATIENTS	42
a.	<i>Population des cas</i>	42
b.	<i>Population des témoins</i>	43
c.	<i>Appariement</i>	43
2.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	45
a.	<i>Caractéristiques épidémiologiques</i>	45
b.	<i>Caractéristiques cliniques au cours de la sarcoïdose</i>	45
c.	<i>Score composite de sévérité</i>	49
d.	<i>Caractéristiques de l'atteinte rhumatologique au moment du diagnostic de sarcoïdose</i>	49
e.	<i>Caractéristiques biologiques au cours de la sarcoïdose</i>	52
3.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	54
a.	<i>Description des caractéristiques des patients présentant une sarcoïdose et une spondyloarthrite associée</i>	54
b.	<i>Description de la prise en charge des patients présentant une sarcoïdose seule et des patients présentant une spondyloarthrite et une sarcoïdose</i>	59
DISCUSSION		61
REFERENCES		70
ANNEXES.....		75

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Table des tableaux :

Tableau 1 Proportion de fumeurs chez les patients présentant une arthrite sarcoïdique d'après Visser et al.	7
Tableau 2 Classification radiologique de Scadding, prévalence au diagnostic et probabilité de guérison.....	9
Tableau 3 Classification des lésions TDM en fonction de leur réversibilité (spontanée ou sous traitement) d'après Uzunhan.....	10
Tableau 4 Probabilité de diagnostic de sarcoïdose selon la lésion prédominante et les lésions associées à la TDM d'après Uzunhan.	11
Tableau 5 Critère diagnostique clinique pour la discrimination entre arthrite sarcoïdique aigue et autre forme d'arthrite d'après Visser.	16
Tableau 6 Sensibilité des différents examens d'imagerie pour détecter les lésions osseuses d'après Zhou et al.....	20
Tableau 7 Caractéristiques épidémiologiques des cas et témoins	46
Tableau 8 Manifestations cliniques de la sarcoïdose chez les cas et les témoins	48
Tableau 9 Association entre la présence de différentes manifestations cliniques de la sarcoïdose et la survenue d'une spondyloarthrite (22 cas)	50
Tableau 10 Association entre les différentes manifestations cliniques au cours de la sarcoïdose et survenue d'une spondyloarthrite Modèle ajusté sur l'âge et le sexe.....	50
Tableau 11 Association entre les différentes manifestations cliniques au cours de la sarcoïdose et survenue d'une spondyloarthrite modèle ajusté sur les cas (16 cas).....	50
Tableau 12 Proportion de patients en fonction du nombre d'organes atteints	51
Tableau 13 Association entre le nombre d'organes atteints et la survenue d'une spondyloarthrite ...	51
Tableau 14 Manifestations rhumatologiques chez les cas et chez les témoins au moment du diagnostic de sarcoïdose	53
Tableau 15 Résumé des différentes caractéristiques des patients sarcoïdose/spondyloarthrite	55
Tableau 16 Manifestations rhumatologiques chez les patients présentant une sarcoïdose/spondyloarthrite, au moment du diagnostic de sarcoïdose, du diagnostic de spondyloarthrite et au cours de l'évolution de la spondyloarthrite.....	57
Tableau 17 Traitement des patients présentant une sarcoïdose/spondyloarthrite au cours du suivi .	58
Tableau 18 Détail des traitements reçus par les cas et les témoins.....	60

Table des figures :

Figure 1 Réponse inflammatoire de la sarcoïdose avec formation d'un granulome d'après Baughmann et al.....	3
Figure 2 Distribution du début de maladie au cours des mois de l'année chez les patients présentant des arthrites sarcoïdiques et autres formes d'arthrite d'après Visser et al.....	6
Figure 3 Examen histologique d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire sans nécrose caséuse d'après Thelier et al.....	7
Figure 4 Estimation des fréquences des atteintes organiques d'après Al-Kofahi et al.	8
Figure 5 Radiographies de thorax aux différents stades de I à IV d'après Valeyre et al.	9
Figure 6 Scissure perlée sur TDM thoracique d'après Uzunhan.....	12
Figure 7 Signe de la "galaxie" sur TDM thoracique d'après Uzunhan	12
Figure 8 Signe du "cluster" sur TDM thoracique d'après Uzunhan.	12
Figure 9 Myopathie nodulaire sarcoïdique échographique et IRM d'après Aptel et al.....	17
Figure 10 PET TDM montrant un métabolisme avec atteinte de multiples organes notamment osseuse d'après Zhou et al.	18
Figure 11 Nombre de localisations viscérales chez les patients sarcoïdiques osseux versus cas contrôle d'après Zhou et al.	19
Figure 12 Ostéolyse de la deuxième phalange d'après Moore et al.....	19
Figure 13 Aspect de rayon de miel de la première phalange d'après Saidenberg et al.	19
Figure 14 IRM du rachis thoracique A gauche T1 FLAIR, A droite T2 FATSAT, multiples lésions hyposignal T1 et hypersignal T2 d'après Hasni et al.	20
Figure 15 Radiographie du bassin montrant une sacro-iliite bilatérale stade IV d'après Levy et al.....	21
Figure 16 Arbre décisionnel diagnostique d'après Spagnolo et al.....	33
Figure 17 PET TDM chez un patient atteint d'une sarcoïdose multi viscérale A : avant B après traitement par IFX d'après Baughman et Gutters.	34
Figure 18 Arbre décisionnel thérapeutique d'après Baughman et Gutters	35
Figure 19 Diagramme de flux	44
Figure 20 Proportion de patients en fonction des différentes manifestations cliniques	48
Figure 21 Proportion de patients en fonction du nombre d'organes atteints	51
Figure 22 Diagramme des traitements	60
Figure 23 Algorithme décisionnel pour le diagnostic d'une spondyloarthrite au cours de la sarcoïdose.	69

ABREVIATIONS

AAN	Anticorps Anti Nucléaires
ADA	ADAlimumab
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
Anti-CCP	Anti-Peptides Cycliques Citrullinés
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ATS	American Thoracic Society
AZA	AZAthioprine
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigènes
CRP	C-Reactive Protein
CTZ	CerToliZumab
CVF	Capacité Vitale Fonctionnelle
DLCO	Capacité de Diffusion du monoxyde de Carbone (CO)
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DMASDs	Disease Modifying Anti-Sarcoid Drugs
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EN	Échelle Numérique
ERS	European Respiratory Society
ESSG	European Spondyloarthritis Study Group
ETN	ETaNercept
EUS	Échographie (UltraSound) oEsophagienne
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FDA	Food and Drug Administration
FDG	18 F-FluoroDeoxyGlucose
FEV	Volume Expiré Forcé
FR	Facteurs Rhumatoides
GLM	GoLiMumab
GWAS	Genome Wide Association Studies
HCQ	HydroxyChloroQuinine
HLA	Human Leukocyte Antigen
IC	Intervalle de Confiance
IFX	InFliXimab

IL	InterLeukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LBA	Lavage BronchoAlvéolaire
LEF	LEFlunomide
MCP	MétaCarpoPhalangienne
MMF	Mycophenolate MoFétil
MTX	MeThotreXate
OR	Odd Ratio
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
PAMP	Patterns Moléculaires Associés aux Pathogènes
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Tomographie par Emission de Positons
SA	Spondylarthrite Ankylosante
Se	Sensibilité
SLZ	SuLfasalaZine
Sp	Spécificité
SPA	SPondyloArthrite
TCR	T Cell Receptor
TCZ	ToCiliZumab
TDM	TomoDensitoMétrie
TGF	Transforming Grow Factor
TLR	Toll Like Receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VIH	Virus Immunodéficence Humaine
VS	Vitesse de Sédimentation
WASOG	World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

INTRODUCTION

Décrite pour la première fois en 1869 par Jonathan Hutchinson et étudiée depuis plus de 150 ans, la sarcoïdose est une pathologie systémique dont les mécanismes physiopathologiques demeurent méconnus [1].

Outre la physiopathologie, le diagnostic de certitude reste difficile et peut être retardé du fait d'une symptomatologie clinique riche, variée, et non spécifique. La prise en charge thérapeutique est quant à elle peu codifiée.

Des avancées ont été faites notamment sur la conduite diagnostique et les indications thérapeutiques. Malgré cela, des travaux restent nécessaires, notamment à la recherche de biomarqueurs permettant d'améliorer le diagnostic, ainsi que de recommandations thérapeutiques validées particulièrement dans les cas réfractaires [2].

Nous essayerons au cours de cette introduction de rappeler l'épidémiologie de la sarcoïdose, de développer sa physiopathologie, de redéfinir ses caractéristiques sémiologiques, biologiques et radiologiques et de revoir les recommandations de sa prise en charge thérapeutique, tout en précisant plus spécifiquement l'atteinte ostéo-articulaire.

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Épidémiologie

La sarcoïdose est une maladie ubiquitaire qui peut toucher aussi bien les hommes que les femmes. Une légère prédominance féminine est notifiée de façon hétérogène dans les études avec un rapport femme/homme débattu, allant de 1 à 1,75.

Deux tiers des patients sont âgés entre 25 et 40 ans mais un second pic d'incidence vers 50 ans, après la ménopause, est observé. Il est à noter que la survenue de la sarcoïdose est rare chez les patients de moins de 15 ans et très exceptionnelle chez les patients de plus de 70 ans [2].

Des différences de prévalence et d'incidence pouvant être liées à l'âge, au sexe, à l'origine ethnique ou à la localisation géographique sont décrites [3]. Sa prévalence est toutefois estimée entre 1,9 et 64/100 000 habitants [4]. Des taux plus élevés ont été rapportés en Europe du Nord ou chez les afro-américains, particulièrement chez les femmes et au contraire, des taux inférieurs au Japon [2].

De plus, il existe une hétérogénéité selon les groupes ethniques de présentation clinique et de sévérité. Il a été mis en évidence que la sarcoïdose serait plus sévère dans la population à peau noire, alors que la population à peau blanche présente plus de cas asymptomatiques.

1.2 Physiopathologie

La sarcoïdose est fréquemment décrite comme la conséquence d'une réaction immunitaire en réponse à l'exposition à un antigène non encore identifié sur un terrain génétique prédisposant. Elle est ainsi souvent assimilée au modèle de la béryllose pulmonaire chronique dont l'agent causal, le béryllium et le facteur génétique primordial prédisposant, l' HLA-DPB Glu69 (Human Leukocyte Antigen) ont été déterminés [5].

De façon schématique, les cellules présentatrices des antigènes (CPA), à savoir les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, qui expriment à leur surface des récepteurs « Pattern Recognition Receptors » comme les « Toll like Receptor », vont rencontrer un antigène jusqu'à ce jour non identifié dans le cas de la sarcoïdose. Elles phagocytent ce dernier et induisent l'expression de cytokines dont le $TNF\alpha$ (Figure 1) [6].

Puis, les CPA présentent les protéines antigéniques aux lymphocytes T CD4+ via les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : HLA DR, DP ET DQ. L'interaction se fait alors entre l'HLA et le TCR (T Cell Receptor) des lymphocytes T. L'activation des lymphocytes ne peut se faire qu'associée à l'interaction des molécules de co-stimulation CD 80,83,86 et CD28 [7].

A la suite, différentes chaînes de réaction vont se mettre en place au sein de la cellule et aboutir à la différenciation des lymphocytes activés en phénotype Th1, bien qu'un rôle des lymphocytes Th17 ait été aussi suggéré.

Les lymphocytes T vont alors relarguer des facteurs de croissance et des cytokines dont l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron δ (IFN δ) afin de promouvoir la réponse inflammatoire, et permettre le recrutement des cellules immunitaires, ainsi que leur prolifération et leur différenciation [8]. D'autres cytokines vont être impliquées, comme l'IL-12, l'IL-18 sécrétées notamment par les macrophages et vont jouer un rôle dans la différenciation des lymphocytes Th1 ainsi que l'IL-27 sans que son rôle soit bien établi.

Les chimiokines telles que « macrophage inflammatory protein 1 α et 1 β », « monocyte chemoattractant peptide 1,3 et 4 », « interferon-inducible protein 10 », l'IL-16 et l'ostéopontine sont responsables de l'afflux permanent des cellules inflammatoires au niveau des sites des granulomes [9].

Il en résulte à terme la formation d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire.

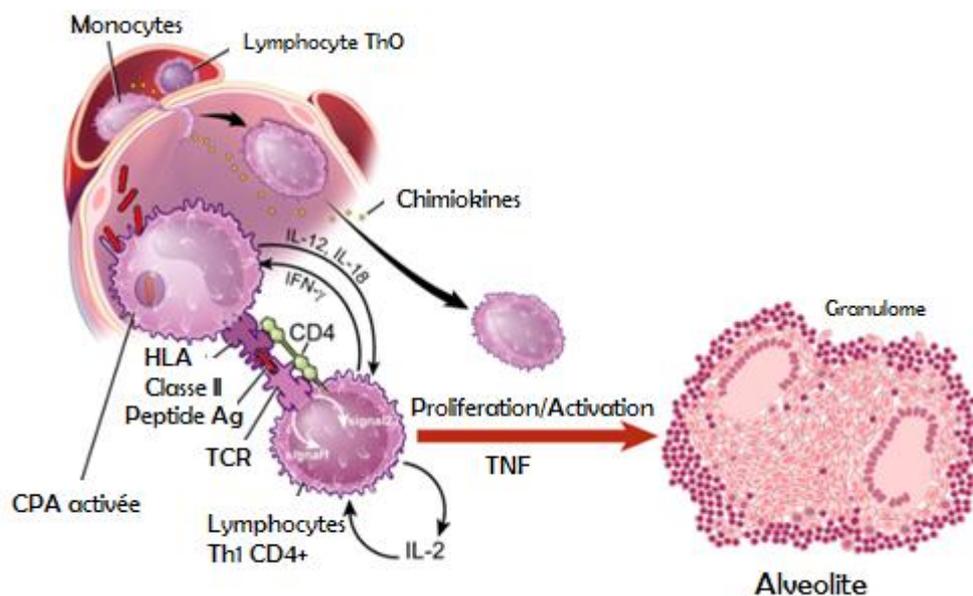


Figure 1 Réponse inflammatoire de la sarcoïdose avec formation d'un granulome d'après Baughmann et al.

1.3 Étiologies

1.3.1 Génétique

L'apparition de la sarcoïdose est habituellement sporadique mais des regroupements familiaux dans 3,6 à 9,6% des cas ont permis de suggérer une prédisposition génétique. Chez des jumeaux homozygotes, le risque (exprimé en Odd Ratio (OR)) de développer la maladie autour d'un cas index est de 80 [6].

Néanmoins, la sarcoïdose présente une hérédité complexe à pénétrance variable avec un OR entre 4 et 6 chez les apparentés du 1^{er} degré d'un cas index [3]. Plusieurs polymorphismes génétiques semblent liés à l'incidence de la sarcoïdose.

Par ailleurs, il est supposé que ces facteurs génétiques ne jouent pas uniquement un rôle dans la susceptibilité de la maladie mais qu'ils puissent orienter l'expression clinique et le pronostic de la maladie [2].

Gènes commandant les protéines de la synapse immunitaire

De nombreuses études concernant les haplotypes du HLA montrent une prédominance de certains haplotypes avec des conséquences cliniques ou pronostiques diverses.

Initialement, un risque accru de développer une sarcoïdose a été associé à certains HLA de la classe I notamment les HLA B7 et B8 puis des associations plus fortes ont été identifiées avec les HLA de classe II [6].

Les haplotypes HLA DRB1*03, HLA DRB1*11, HLA DRB1*12, HLA DRB1*14 et HLA DRB1*15 prédisposent à la sarcoïdose, alors que les haplotypes HLA DRB1*01 et HLA DRB1*04 sont plutôt des facteurs protecteurs de la maladie.

L'haplotype HLA-DRB1*03 en particulier prédispose aux formes de résolution spontanée, contrairement aux haplotypes HLA-DRB1*14 ou HLA-DRB1*15 qui sont associés à une évolution prolongée [3].

Les haplotypes HLA DRB1*12 et HLA-DRB1*14 sont associés à une atteinte pulmonaire prédominante. Les haplotypes HLA DQ2 (DQB1*0201) et DR3 (DRB1*0301) sont significativement associés à l'atteinte articulaire comparativement aux patients présentant des arthrites de rhumatismes inflammatoires (78% versus 23%) et par rapport à la population générale néerlandaise (78% versus 19%) [10].

Des études plus récentes suggèrent un lien potentiel avec les TLR, récepteur spécifique de l'antigène sur le lymphocyte T, notamment le TLR 2 présent sur les CPA. Elles sont soutenues par un modèle animal. Les souris ne présentant pas de TLR 2 fonctionnel, ont un risque atténué de développer une pathologie granulomateuse. Ces études supportent un rôle potentiel d'une réactivité aberrante du TLR bien que la base génétique reste incertaine [6].

Gènes des cytokines et de leurs récepteurs

Le complexe du tumor necrosis factor (TNF) situé près de la région du CMH de classe II sur le chromosome 6 pourrait jouer un rôle déterminant dans la sévérité de la maladie. Le polymorphisme du promoteur 308 du TNF s'est révélé associé au syndrome de Löfgren, forme de sarcoïdose de bon pronostic. De même, il existe d'autres polymorphismes du gène TNF qui seraient susceptibles de modifier la gravité de la maladie chez un individu donné comme l'allèle β 1 du TNF responsable d'une activité prolongée ou l'allèle 657T [11].

Certains polymorphismes du gène de l'IL-1 et de l'IFN α sont surexprimés chez les patients présentant une sarcoïdose. Cependant, aucune association n'a été retrouvée entre les deux.

Le Transforming Grow Factor β 3 (TGF), cytokine jouant un rôle dans le développement des lymphocytes T régulateurs, de la fibrose et de l'angiogénèse, est détecté de façon plus importante dans le lavage broncho-alvéolaire des patients présentant une sarcoïdose comparativement aux sujets sains. Néanmoins, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre les différents polymorphismes du gène et la sarcoïdose.

Le récepteur des chimiokines CCR2 (CCL2,8,12,13), exprimé par les CPA et les lymphocytes T CD4+, joue un rôle dans la régulation et le recrutement des cellules inflammatoires. Il a été mis en évidence un lien entre le polymorphisme du gène CCR2 et le syndrome de Löfgren,

mais cette association reste discutée [1]. Le récepteur CCR5, plus précisément son haplotype CCR5Δ32 semble être associé à une sarcoïdose plus sévère.

Facteurs cytoplasmiques

Les technologies de séquençage et de génotypage à haut débit (GWAS) ont identifié des loci de susceptibilité, parmi lesquels on trouve les variants du gène de la « butyrophilin-like 2, co-stimulatrice négative du lymphocyte, du gène de l'Annexin A11 ayant un rôle dans l'apoptose et du gène des ras-related protein Rab-23 [12].

D'autres gènes candidats, comme les TAP1 et TAP2 qui participent à l'organisation de la présentation antigénique par le CMH ont été associés à une susceptibilité de la sarcoïdose, tout comme le rôle de CARD, activateur de NF-κB. Il se pourrait que l'association de plusieurs variants génétiques augmenterait le risque d'avoir une sarcoïdose [3].

1.3.2 *Facteurs environnementaux*

Infections

L'atteinte prédominante des organes en interaction avec l'environnement extérieur (poumon, peau et œil) suggère un potentiel rôle causal d'agents microbiens, tout comme la transmission de la maladie au cours de greffe cardiaque ou de moelle osseuse.

La réaction cutanée de Kveim-Siltzbach, soutient cette hypothèse. Il en résulte une réaction granulomateuse locale 4 à 6 semaines après injection d'une préparation à base de tissus sarcoïdosiens sur un modèle identique à la réaction de Mitsuda dans la lèpre.

Plusieurs études s'accordent sur le fait que des substances provenant des mycobactéries et des propionibactéries pourraient jouer un rôle majeur. L'hypothèse la plus soutenue est celle d'un lien avec une mycobactérie. Il a, en effet, été détecté différents composants microbiens au sein de tissus sarcoïdosiens notamment d'acide tuberculo-stéartique, des acides nucléiques ou des protéines myco-bactériennes telles que l'Early Secreted Antigenic Targeted-6 kDa protein (ESAT6), l'heat shock protein et la catalase-péroxydase myco-bactérienne (mKatG) [6]. Cette dernière semble avoir les mêmes propriétés physicochimiques que le réactif de Kveim et peut induire chez la souris une réaction granulomateuse avec une réponse immunitaire T spécifique [13]. La présence d'une réponse immunitaire adaptative appuie cette théorie avec notamment la mise en évidence d'anticorps circulant dirigés contre les antigènes microbiens cités ci-dessus [6].

Néanmoins, il n'existe jusqu'à présent pas de preuve évidente que la sarcoïdose soit liée à une infection myco-bactérienne répliquative. L'analyse des tissus sarcoïdosiens ne met que rarement voire jamais en évidence de preuve microbiologique d'une infection myco-bactérienne active malgré des années d'évolution et de nombreux traitements immunosuppresseurs [6].

Saisonnalité

Un pic d'incidence saisonnier durant la période du printemps entre Mars et Juillet est fréquemment observé notamment en ce qui concerne le syndrome de Löfgren. Cette

observation supporte le fait qu'un facteur environnemental, infectieux ou non, pourrait prendre part dans la physiopathologie de la sarcoïdose (Figure 2) [3].

A noter que ces données sont principalement notées en Europe et au Japon, et n'ont pas été confirmées lors d'une étude aux USA, avec un pic non significatif. Ces différences géographiques soutiennent d'autant plus cette hypothèse [10].

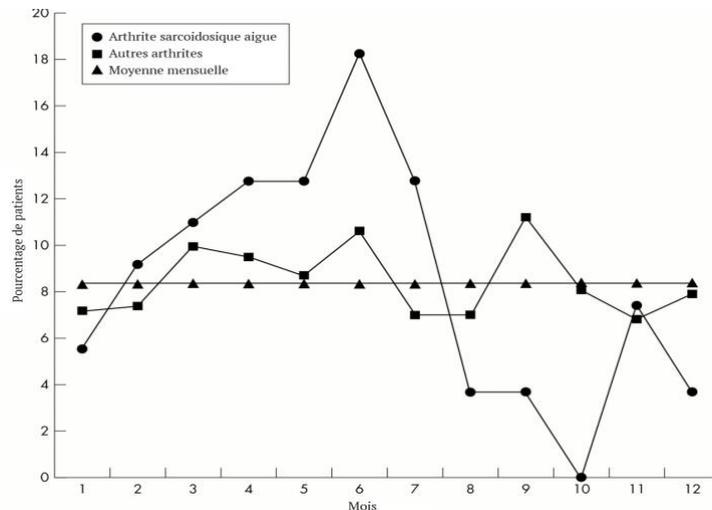


Figure 2 Distribution du début de maladie au cours des mois de l'année chez les patients présentant des arthrites sarcoïdiques et autres formes d'arthrite d'après Visser et al.

Toxiques environnementaux

D'autres facteurs de risque ont été établis, notamment des facteurs environnementaux. C'est le cas de l'étude ACCES qui a observé une augmentation du risque de contracter une sarcoïdose en cas de travail en zone humide avec exposition aux moisissures avec un OR à 1,62 et une exposition aux insecticides avec un OR à 1,61 [14].

La prévalence de la sarcoïdose semble augmenter dans les zones industrielles. L'étude des pompiers étant intervenus au cours des attentats du World Trade Center a permis d'observer un pic transitoire d'incidence dans l'année suivant l'exposition massive. De même, chez certaines professions telles que les professionnels de santé, les agriculteurs ou les militaires, la prévalence est plus élevée que dans la population générale [6].

Pour finir, de nombreux cas cliniques rapportent une association avec une exposition au talc ou aux silices.

Tabagisme

Une association négative significative entre la sarcoïdose et le tabac a été rapportée à plusieurs reprises, avec même un effet potentiellement protecteur du tabac décrit. Le risque de développer une sarcoïdose est réduit chez les fumeurs ou anciens fumeurs avec un OR égal à 0,65 (Tableau 1) [14].

Il est possible que la plus faible incidence de sarcoïdose pulmonaire chez les patients tabagiques soit attribuable aux différentes altérations en nombre, type et activité fonctionnelle des cellules inflammatoires et immunitaires pulmonaires. Ces altérations

pourraient offrir une protection partielle à l'encontre d'un éventuel agent exogène et prévenir le développement des granulomes [3,9].

	ARTHRITE SARCOÏDOSIQUE n (%)	AUTRES ARTHRITES n (%)	POPULATION GENERALE n (%)	OR	
				OR ¹	OR ²
Tous	4/55 (7)	161/488 (33)	4528/12827 (35,3)	0,16	0,14
Homme	2/28 (7)	77/229 (34)	2464/6302 (39,1)	0,15	0,12
Femme	2/27 (7)	84/259 (32)	2062/6525 (31,6)	0,17	0,17
25-44 ans	2/44 (5)	54/154 (35)	2139/5294 (40,4)	0,09	0,07

1 - arthrite sarcoïdique versus autre arthrite 2 - arthrite sarcoïdique versus population générale
n : Effectif % : pourcentage

Tableau 1 Proportion de fumeurs chez les patients présentant une arthrite sarcoïdique d'après Visser et al.

1.4 Anatomopathologie

La sarcoïdose est caractérisée par la présence dans les organes affectés de granulomes étroitement groupés non nécrosants ou de cellules géantes multi-nucléées entourées d'un infiltrat lymphocytaire chronique (Figure 3).

Ces granulomes présentent une forme sphérique avec une délimitation nette et une structure habituellement concentrique. Ils sont constitués d'un amas central et compact d'histiocytes, de cellules épithélioïdes, de cellules géantes et de lymphocytes T CD4+, autour duquel s'agrège une couronne de lymphocytes T CD8+. Ils sont caractérisés par une absence quasi-totale de nécrose et lorsqu'elle est présente, elle est minime et de nature fibrinoïde. Ils présentent une tendance au regroupement, réalisant des micronodules.

En règle générale, les cellules géantes contiennent des inclusions intra-cytoplasmiques telles que les corps de Schaumann, les corps d'astéroïdes et les corps bleus d'oxalate de calcium.

Dans les atteintes chroniques, lorsque l'infiltrat lymphocytaire disparaît, les granulomes ont tendance à devenir de plus en plus fibrotiques et à s'agrandir pour former des nodules hyalinisés riches en collagène fortement éosinophiles [1].

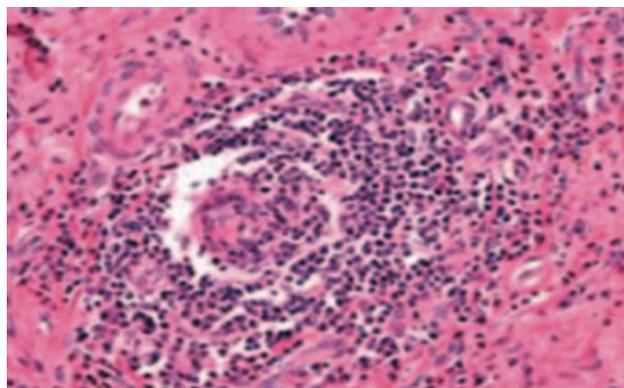


Figure 3 Examen histologique d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse d'après Thelier et al.

2 MANIFESTATIONS CLINIQUES

La sarcoïdose peut toucher l'ensemble des organes, ce qui contribue à une symptomatologie très riche. L'atteinte pulmonaire, la plus fréquente, sera décrite en premier, puis les atteintes extra-pulmonaires avec une attention plus particulière aux atteintes musculo-squelettiques (Figure 4).

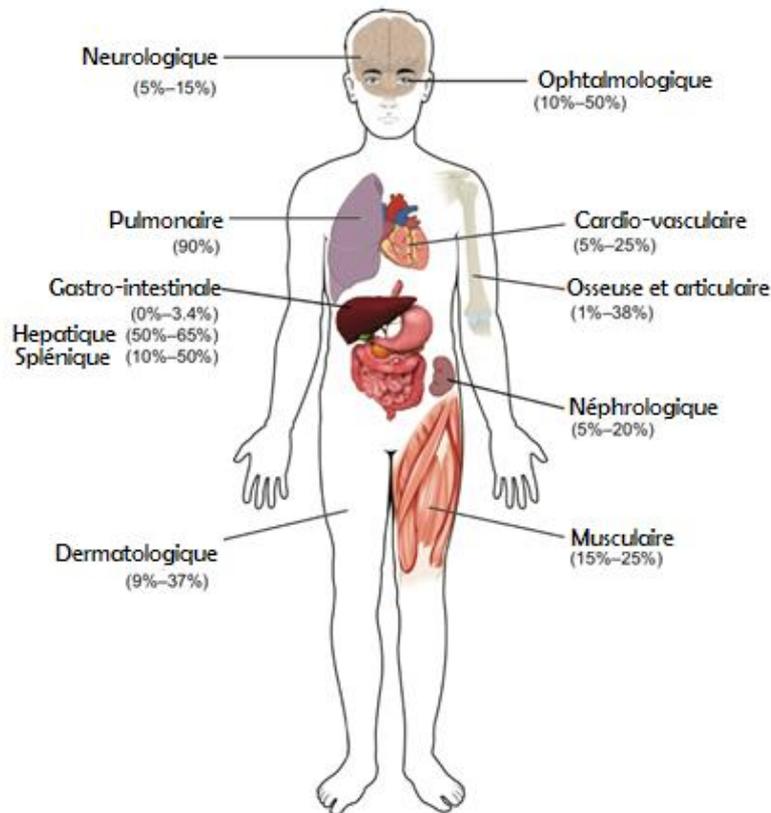


Figure 4 Estimation des fréquences des atteintes organiques d'après Al-Kofahi et al.

2.1 Atteinte pulmonaire

2.1.1 Clinique

L'atteinte pulmonaire survient à un moment ou à un autre chez une majorité de patients atteints de sarcoïdose ; d'autant plus que cette atteinte peut être infra-clinique et que les manifestations extra-thoraciques puissent être au premier plan. C'est pourquoi il existe souvent un délai important entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de sarcoïdose [12].

La symptomatologie est commune avec une toux sèche, une dyspnée ou une douleur thoracique chez 30 à 50% des patients. Il peut s'agir parfois d'un tableau asthmatiforme ou d'une hémoptysie [12]. L'auscultation thoracique est généralement normale même en présence d'infiltrats radiographiques étendus. On note parfois des crépitations notamment en cas d'atteinte fibrosante et des sibilants en cas d'atteinte bronchique [3].

L'anomalie respiratoire typique lors des explorations fonctionnelles respiratoires est représentée par un défaut ventilatoire restrictif avec une capacité de diffusion pour le monoxyde de carbone diminuée. Néanmoins, des troubles ventilatoires obstructifs peuvent être mis en évidence [3]. A un stade avancé, il peut apparaître une hypoxémie de repos.

2.1.2 Radiologie

L'atteinte pulmonaire et son pronostic sont évalués historiquement par la classification radiologique de Scadding (Tableau 2).

STADE	ANOMALIE RADIOLOGIQUE	PRÉVALENCE AU DIAGNOSTIC [3]	PROBABILITÉ DE GUÉRISON SPONTANÉE [15]
0	Normale	8,3%	
I	Adénopathies isolées	39,7%	60-90%
II	Infiltration pulmonaire et adénopathies	36,7%	40-70%
III	Infiltration pulmonaire isolée	9,8%	10-20%
IV	Fibrose pulmonaire	5,4%	0%

Tableau 2 Classification radiologique de Scadding, prévalence au diagnostic et probabilité de guérison

Dans le stade I, la localisation des adénopathies intra-thoraciques peut être hilare bilatérale (95%), para-trachéale (70%), sous-carénaire (21%), ou médiastinale antérieure (18%). La présence d'adénopathies médiastinales sans atteinte hilare ou d'une atteinte hilare unilatérale est très atypique et doit faire rechercher impérativement un diagnostic alternatif. Cependant, une atteinte unilatérale est possible avec une bilatéralisation fréquente dans les 3 mois (Figure 5) [15].

Dans les stades II et III, l'infiltrat pulmonaire est micronodulaire ou réticulo-nodulaire. Il est plus souvent bilatéral et symétrique avec une prédominance supérieure et moyenne chez 20-50% des patients.

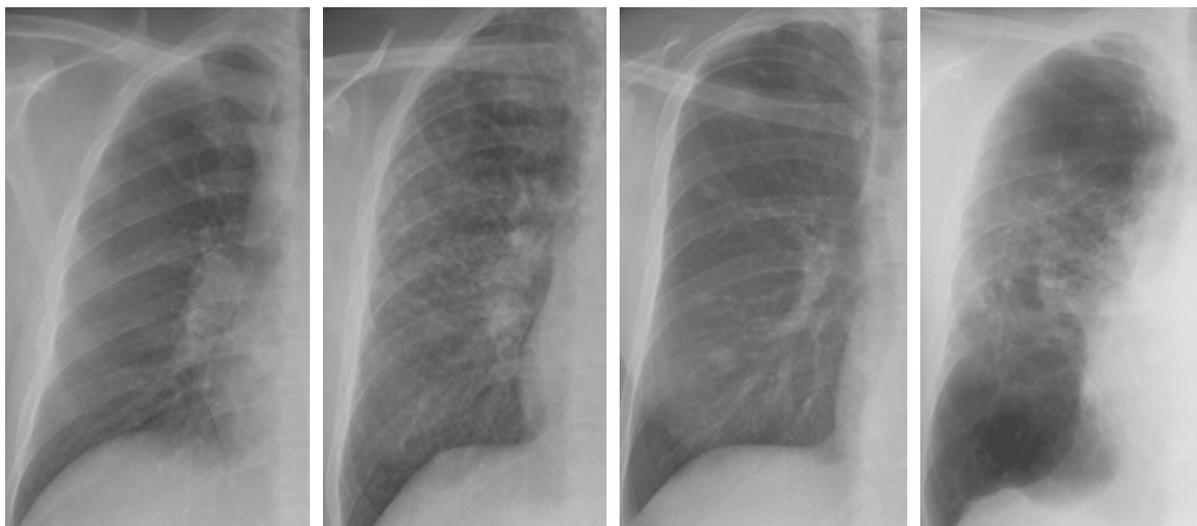


Figure 5 Radiographies de thorax aux différents stades de I à IV d'après Valeyre et al.

Une localisation basale, une pleurésie ou un pneumothorax sont décrits mais sont assez anecdotiques [15].

La tomodensitométrie ne doit pas être systématique. Elle est indiquée, en présence d'un tableau clinique et/ou radiologique atypique, lorsque le diagnostic différentiel est difficile ou pour guider l'endoscopie [3].

Elle permet de différencier les lésions inflammatoires actives réversibles des lésions fibreuses qui sont irréversibles (Tableau 3) et d'établir des probabilités diagnostiques (Tableau 4). Elle n'est en aucun cas indiquée dans le suivi à l'exception de la recherche de complications [16].

LESIONS SARCOÏDOSIQUES OBSERVEES A LA TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE		
REVERSIBLES	IRREVERSIBLES	INDETERMINEES
Micronodules Nodules Épaississement péri-bronchovasculaire	Distorsion architecturale Bronchectasies par traction Rayon de miel Bulles	Condensations (En partie réversibles) Opacité en verre dépoli Opacités linéaires (Caractère irrégulier et distorsions en faveur de lésions irréversibles)

Tableau 3 Classification des lésions TDM en fonction de leur réversibilité (spontanée ou sous traitement) d'après Uzunhan.

Les adénopathies thoraciques sont facilement détectables au scanner même sans injection de produit de contraste. Elles sont habituellement non nécrotiques, non compressives, bilatérales avec une possible prédominance à droite.

Les micronodules sont des agrégats de granulomes, de distribution lymphatique, c'est-à-dire scissurale, périlobulaire, le long des axes bronchovasculaires et dans les zones sous-pleurales. Un aspect quasi pathognomonique est celui de scissure perlée par les micronodules (Figure 6).

Ils peuvent fusionner en nodules irréguliers entourés de micronodules (signe de la « galaxie ») (Figure 7) ou se regrouper ensemble sans fusionner (signe du « cluster ») (Figure 8). Dans de rares cas, des lésions granulomateuses florides peuvent par confluence donner un aspect de macronodule ou de condensation et mimer des lésions d'allure secondaire [15].

Une lésion unique est exceptionnelle et nécessite souvent une évaluation histologique par endoscopie ou prélèvement trans-thoracique guidé sous scanner.

Les lésions de fibrose prédominent dans les territoires supérieurs, moyens et centraux périhilaires avec des opacités linéaires irradiant latéralement, des distorsions architecturales et des nids d'abeille. Trois aspects de fibrose ont été décrits dans la sarcoïdose en fonction de la lésion dominante. Ils seront repris par la suite [3].

LESION PREDOMINANTE	LESIONS ASSOCIEES	PROBABILITE DIAGNOSTIQUE
Adénopathies hilaires bilatérales	Aucune	<i>Élevée</i>
	Micronodules périlymphatiques	<i>Très élevée</i>
Adénopathies hilaires unilatérales	Aucune	<i>Très faible</i>
	Micronodules périlymphatiques	<i>Intermédiaire</i>
Adénopathies autres	Aucune	<i>Très faible</i>
	Micronodules périlymphatiques	<i>Faible</i>
Micronodules périlymphatiques	Signe du cluster	<i>Élevée</i>
	Adénopathies hilaires bilatérales	
Nodules/masse/condensation	Unique	<i>Très faible</i>
	Signe de la galaxie	<i>Élevée</i>
	Micronodules périlymphatiques	
	Adénopathies hilaires bilatérales	
Cavités	Unique	<i>Très faible</i>
	Signe de la galaxie	<i>Intermédiaire</i>
	Micronodules périlymphatiques	
	Adénopathies hilaires bilatérales	
Opacité en verre dépoli	Isolée	<i>Faible</i>
	Micronodules périlymphatiques	<i>Élevée</i>
	Adénopathies hilaires bilatérales	
Fibrose pulmonaire	Rayon de miel basal et périphérique	<i>Très faible</i>
	Rayon de miel supérieur/moyen et central	<i>Intermédiaire</i>
	Distorsion bronchique	<i>Élevée</i>

Tableau 4 Probabilité de diagnostic de sarcoïdose selon la lésion prédominante et les lésions associées à la TDM d'après Uzunhan.

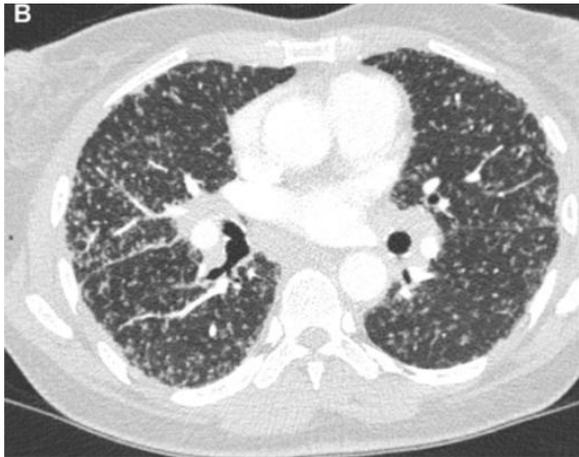


Figure 6 Scissure perlée sur TDM thoracique d'après Uzunhan.



Figure 7 Signe de la "galaxie" sur TDM thoracique d'après Uzunhan .



Figure 8 Signe du "cluster" sur TDM thoracique d'après Uzunhan.

La trachée et les bronches principales peuvent être infiltrées par des granulomes sous muqueux provoquant l'épaississement diffus de la paroi et une réduction du calibre de lumière. Cette dernière peut être par ailleurs la conséquence d'une compression par les ganglions lymphatiques médiastinaux et hilaires [1].

Parfois, il sera nécessaire d'avoir recours à la tomographie par émission de positons ou TEP TDM au 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG PET) pour évaluer l'importance de l'inflammation systémique. Cette dernière est plus sensible que la scintigraphie au gallium67 particulièrement dans les atteintes extra thoraciques [12]. Sa sensibilité pour détecter la sarcoïdose active est de 80 à 100%. Elle peut permettre de détecter des sites occultes pour la réalisation de biopsie, ou de réaliser une investigation globale de l'activité devant la persistance des symptômes en l'absence de signes biologiques d'activité [12].

2.1.3 Complications

Fibrose pulmonaire sarcoïdique

La fibrose pulmonaire peut s'exprimer sous différentes formes en fonction de la lésion prédominante, associée à des profils fonctionnels spécifiques.

Il peut s'agir de distorsions bronchiques associées à un trouble ventilatoire obstructif, de rayon de miel avec un syndrome restrictif et une diminution marquée de la DLCO, et d'opacités linéaires hilo-périphériques ou septales s'accompagnant habituellement d'un retentissement fonctionnel moindre.

Troubles ventilatoires obstructifs

Les troubles ventilatoires obstructifs dont les mécanismes sont variés, sont observés chez environ 8,8% des patients ayant une sarcoïdose et sont possibles à tous les stades radiographiques [3].

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire avec une prévalence comprise entre 5% et 79%, en fonction du type de population étudiée est ce jour largement connue. Il s'agit le plus souvent d'une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire en dehors d'une cardiopathie gauche. [3].

Sa présence entraîne une augmentation de la mortalité de plus de 10 fois, avec une probabilité de survie à 5 ans de 59% et son aggravation rend prioritaire une greffe pulmonaire.

Infections aspergillaires

Les infections aspergillaires concernent 3 à 12% des patients ayant une sarcoïdose, notamment les formes cavitaires en particulier dans les stades IV, ou peuvent être elles-mêmes à l'origine d'excavation.

2.2 Atteintes extra pulmonaires

30 à 50% des patients présentent une atteinte extra pulmonaire, qui peut parfois être l'atteinte principale de la maladie. Tous les organes peuvent être atteints avec quelques localisations préférentielles : la peau, les yeux et les ganglions lymphatiques. Certaines localisations rares et sévères notamment neurologiques, cardiaques, rénales peuvent mettre en jeu le pronostic vital et ne doivent pas être oubliées.

Les atteintes extra pulmonaires doivent être recherchées de façon systématique chez tous les patients présentant une sarcoïdose par un examen clinique, un examen ophtalmologique avec un examen à la lampe à fente, un électrocardiogramme et une prise de sang [2].

L'atteinte cardiaque comporte les arythmies ventriculaires, les insuffisances cardiaques congestives, les blocs atrio-ventriculaires, les morts subites et les atteintes du système nerveux sympathique. Elle semble plus fréquente chez les Japonais (21%-58%) que chez les Caucasiens (13%-25%). L'IRM cardiaque semble indispensable à la recherche d'une atteinte cardiaque ; néanmoins la 18F PET FDG peut aussi s'avérer utile au diagnostic [17].

L'atteinte dermatologique touche 9 à 37% des patients. Les lésions cutanées peuvent être spécifiques avec présence de granulomes et non spécifiques. Il peut s'agir d'un érythème noueux dans 20,5% des cas, de plaques cutanées (4,3%), de nodules sous cutanés (4,3%), d'éruptions maculo-papulaires (3,7%), de lupus pernio (2,7%) et de lésions psoriasiformes (0,9%). L'alopécie et les lésions unguéales sont possibles [18].

L'atteinte neurologique peut toucher l'ensemble du système nerveux, central et périphérique, et peut être présente dans 5-15% des cas. Il peut s'agir d'une atteinte des nerfs crâniens notamment du nerf facial ou optique, de l'hypothalamus, de la glande pituitaire, de la moelle épinière, d'une méningite aseptique voire de manifestations psychiatriques. La neuropathie à petites fibres est fréquemment décrite [18].

L'atteinte ophtalmologique dans 15%-25% des cas peut être symptomatique ou latente. L'atteinte la plus typique est l'uvéite antérieure qui peut notamment s'intégrer dans le syndrome d'Heerfordt (parotidite bilatérale indolore, fièvre, paralysie faciale). L'uvéite intermédiaire ou l'uvéite postérieure avec chorioretinite peuvent engendrer de graves séquelles notamment un risque de cécité. Il peut aussi s'agir de nodules conjonctivaux ou d'une atteinte lacrymale [12].

L'atteinte rénale représente moins de 5% des localisations extra pulmonaires. Trois types d'atteintes sont possibles : l'hypercalciurie qui précède l'hypercalcémie, la néphrite tubulo-interstitielle, la néphrocalcinose ou les néphrolithiases. L'insuffisance rénale terminale est peu répandue [18].

Les atteintes gastro-intestinale et hépatique ont lieu dans 3,4% et 80% des cas respectivement, selon des rapports sur autopsie. L'augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques est commune dans environ 1/3 des cas mais l'insuffisance hépatique est très rare [12]. La clinique comporte de la fièvre, un ictère, une hépatomégalie et une perte de poids [18].

L'atteinte ORL touche 2% des patients, avec des lésions nasales au niveau de la cloison septale ou des cornets inférieurs responsables d'obstruction, de croutes, d'épistaxis, d'hyposomnie ou des lésions laryngées avec dysphonie, dyspnée, dysphagie et stridor [12].

La fatigue est exprimée par 70% des patients et peut être mesurée et monitorée grâce à des échelles. Ce symptôme est indépendant de l'activité de la maladie et est aggravé par la dyspnée et les douleurs musculaires.

2.3 Atteinte musculo-squelettique

Les manifestations musculo-squelettiques sont fréquentes ; entre 1/4 et 1/3 des patients atteints de sarcoïdose présenteront une symptomatologie compatible. Néanmoins les explorations complémentaires sont rarement réalisées, ce qui rend difficile la distinction entre les atteintes osseuse, articulaire et musculaire [19].

Les manifestations ostéo-articulaires peuvent être inaugurales et isolées retardant parfois le diagnostic de sarcoïdose. Elles peuvent parfois persister alors que la maladie est considérée en rémission et parfois faire remettre en question le diagnostic initial [20].

2.3.1 *Atteinte articulaire*

Manifestations articulaires aiguës

Les arthrites aiguës d'origine sarcoïdique correspondent à 4,4% de l'ensemble des arthrites toute origine inflammatoire confondues (Polyarthrite rhumatoïde, Spondyloarthrite, Microcristalline, Indéterminée ...) [10].

Le tableau clinique le plus typique et le plus fréquent comporte une atteinte oligo-articulaire avec un gonflement bilatéral des chevilles. Il peut être associé à une atteinte cutanée à type d'érythème noueux et à une atteinte pulmonaire avec des adénopathies hilaires bilatérales, et est connu sous le nom de syndrome de Löfgren.

Ce syndrome est saisonnier avec une forte prédominance au printemps ainsi qu'un caractère génétique avec une association forte avec HLA DRB1*03 et a un très bon pronostic [20].

La forme complète comprenant les trois atteintes est présente dans 80% des cas chez les femmes, alors que chez l'homme, la forme sera le plus souvent incomplète avec une atteinte articulaire et pulmonaire mais rarement associée à une atteinte cutanée [21].

Dans l'étude de Visser, publiée en 2001, l'atteinte était oligo-articulaire dans 87% des cas, poly-articulaire dans 11% et mono-articulaire dans 2%. Les arthrites sont souvent symétriques (76%), touchent les grosses articulations (95%) notamment des jambes (96%) et en particulier les chevilles. D'autres articulations sont touchées comme les genoux, les poignets, les coudes, mais aussi les petites articulations notamment des métacarpophalangiennes [20].

Il a par ailleurs été rapporté des atteintes péri-articulaires avec enthésites notamment du talon d'Achille ou plantaire (18%) ; les bursites ou dactylites sont plus rares [20].

Les radiographies sont classiquement normales mais peuvent révéler des signes de légère déminéralisation épiphysaire associés à un épaississement fusiforme des tissus mous adjacents, ainsi que des signes indirects de ténosynovites [22].

L'échographie articulaire retrouve quant à elle un œdème sous cutané ou des ténosynovites, mais rarement de réelle arthrite ou synovite inflammatoire au Doppler [23].

Quant au liquide articulaire ou péri-articulaire en cas de ponction, il est le plus souvent inflammatoire avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles.

Devant ce tableau clinique, en présence de 3 des 4 critères suivants : bi-arthrite de cheville, début < 2 mois, âge < 40 ans et érythème noueux, il est possible de poser le diagnostic avec une sensibilité de 93%, une spécificité de 99% et une VPN de 99,7% (Tableau 5). Le diagnostic sera supporté par la réalisation d'une radiographie de thorax. En cas d'adénopathies hilaires, l'ensemble permet de poser le diagnostic sans nécessité d'obtenir la preuve histologique [10].

L'évolution est favorable pour l'atteinte articulaire en quelques semaines ; pour les autres atteintes, pulmonaire et cutanée dans le cadre du syndrome de Löfgren, elles peuvent évoluer entre 6 et 24 mois.

CRITÈRES	ARTHRITE	AUTRES	SENSIBILITE	SPECIFICITE	VPP	VPN
	SARCOÏDOSIQUE n=55	ARTHRITES n=524				
1	52	43	95	92	35	99,7
1+2	52	15	95	97	61	99,7
1+2+3	47	6	85	99	78	99,3
≥ 3 sur 4 critères	51	7	93	99	75	99,7

Critères : 1- Arthrite de cheville bilatérale, 2- Symptômes <2 mois, 3- âge <40 ans 4-Erythème noueux

Tableau 5 Critère diagnostique clinique pour la discrimination entre arthrite sarcoïdosoïque aigue et autre forme d'arthrite d'après Visser.

Manifestations articulaires chroniques

Le passage à la chronicité est noté dans différentes études entre 8 et 51% des cas [19]. Il est rare après un syndrome de Löfgren et est plus fréquent en cas d'atteinte poly-viscérale notamment extra-pulmonaire plus précisément cutanée (lupus pernio) [19, 20].

La symptomatologie s'exprime plus souvent par des poly-arthralgies prédominant aux mains, poignets, genoux et chevilles ou par des douleurs plus diffuses sans élément spécifique d'orientation diagnostique [17, 20].

Le passage à la chronicité semble lié à la présence de FR, d'après l'étude de Thelier concernant 94 patients présentant une atteinte articulaire avec 12% de patients développant une atteinte chronique avec un seuil de significativité $p < 0,0001$ [24].

L'infiltration granulomateuse peut toucher n'importe quelle structure articulaire ou péri-articulaire pouvant provoquer toute sorte de sémiologie rhumatologique : synovite, bursite, enthésite, dactylite, ténosynovite notamment des extenseurs du poignet, syndrome du canal carpien, arthropathie de Jaccoud, avec parfois des conséquences importantes comme des ruptures tendineuses ou des érosions osseuses [25].

Les radiographies peuvent mettre en évidence une déminéralisation épiphysaire associée à une infiltration des tissus mous mais aussi des formes plus destructrices avec des pincements articulaires [22].

En cas de véritable synovite, l'analyse du liquide articulaire objective un liquide à tendance inflammatoire avec prédominance de lymphocytes [20].

2.3.2 Atteinte musculaire

Trois tableaux cliniques distincts musculaires sont reconnus dans la sarcoïdose :

- La myopathie aigue
- La myopathie nodulaire
- La myopathie chronique

Il a été estimé que l'atteinte musculaire est présente chez plus de 50% des patients présentant une sarcoïdose mais elle serait symptomatique dans moins de 3% des cas [20].

La myopathie sarcoïdique chronique est la forme la plus fréquente. Elle prédomine chez les femmes entre 50-60 ans. Le début est insidieux avec une faiblesse bilatérale des muscles proximaux pouvant aussi toucher le tronc et le cou.

Les enzymes musculaires sont parfois normales alors que l'électromyogramme montre des signes en faveur d'une atteinte musculaire.

Sur le plan de l'imagerie, l'IRM peut être révélatrice d'anomalies avec une atrophie musculaire associée à un dépôt graisseux. Les séquences FAT SAT et SHORT TAU INVERSION semblent plus sensibles pour le diagnostic. Le PET TDM peut lui aussi s'avérer utile au diagnostic [22].

La myopathie nodulaire est caractérisée par une infiltration d'un ou plusieurs nodules intramusculaires [26]. Le plus souvent, les patients présentent une atteinte symétrique des membres. Les nodules sont parfois douloureux et peuvent conduire à des contractures. Les enzymes musculaires et l'électromyogramme sont normaux.

L'IRM est très utile pour localiser les lésions. Les nodules sont ronds, ovoïdes ou fusiformes le long des paquets de fibres musculaires. Leur centre apparaît en hyper-signal sur les séquences pondérées en T1 et T2 alors que leur périphérie apparaît en hypo-signal (Figure 9) [22].

La myopathie aiguë est l'atteinte la moins courante. Elle arrive de façon précoce dans l'évolution de la pathologie et plus souvent chez des patients jeunes, avec un début rapide comportant faiblesse musculaire, myalgies et élévation des enzymes musculaires.

L'IRM peut être normale du fait de la petite taille des lésions ou peut montrer un hyper-signal diffus [22].

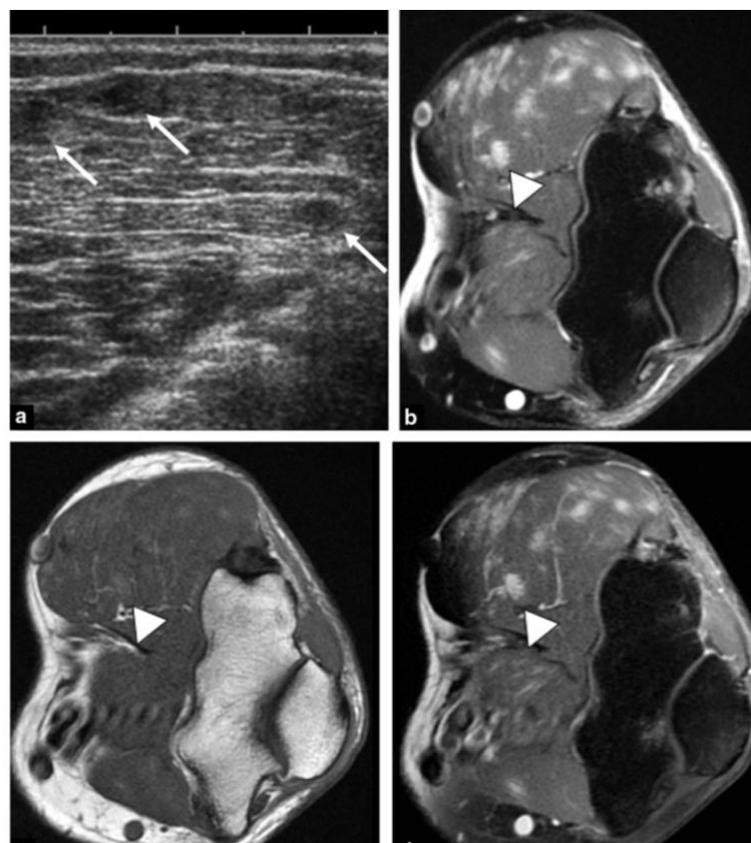


Figure 9 Myopathie nodulaire sarcoïdique échographique et IRM d'après Aptel et al.

2.3.3 Atteinte osseuse

L'atteinte osseuse peut toucher entre 3% et 34% des patients atteints de sarcoïdose. Elle est probablement sous-estimée notamment du fait que l'atteinte est asymptomatique dans 40% des cas et en raison des différences de sensibilité et de spécificité des examens complémentaires réalisés, qu'il s'agisse de la TDM, de l'IRM ou de la PET TDM.

En cas d'expression clinique, il est rapporté des douleurs inflammatoires, des limitations de mobilité, des gonflements, des rougeurs locales ou des déformations.

Il est à retenir qu'initialement les lésions osseuses sarcoïdiques étaient principalement rapportées aux extrémités. C'est cependant avec l'arrivée du PET TDM et de l'IRM qu'il a été possible de mettre en évidence d'autres localisations, notamment axiales, jusqu'à l'heure ignorées (Figure 10).

Selon l'étude de Zhou et al, il s'avère que l'atteinte osseuse est unique dans 54% des cas. Elle est axiale dans 87,5% des cas, incluant le rachis, le pelvis, les côtes et le crâne. Le rachis comporte à lui seul 68% des atteintes, le bassin 35%, et les mains uniquement 15% d'entre elles [27].

L'étude de Mostard et al publiée en 2011 notait à partir de l'évaluation par PET TDM une localisation osseuse dans 34% des cas, avec une atteinte rachidienne dans 47% des cas, puis pelvienne (40%) et périphérique (34%). Dans 41% des cas, les patients avaient une atteinte diffuse [28].

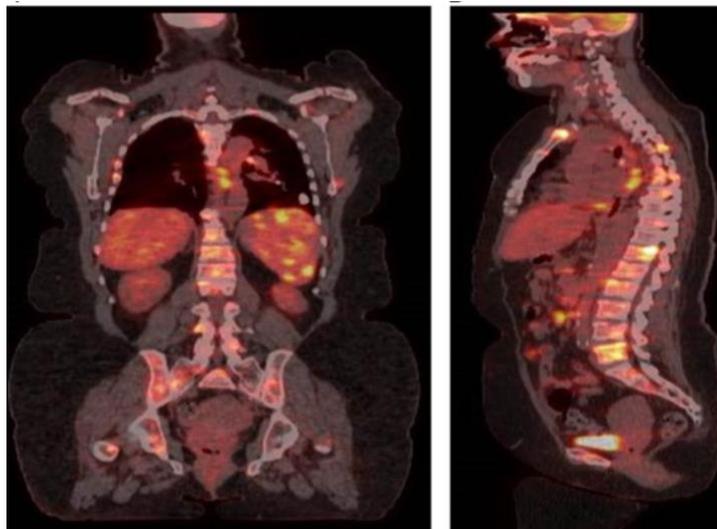


Figure 10 PET TDM montrant un métabolisme avec atteinte de multiples organes notamment osseuse d'après Zhou et al.

Plus précisément, concernant l'atteinte vertébrale, elle peut toucher l'ensemble des segments, avec une atteinte lombaire dans 77% des cas, dorsale dans 64%, cervicale dans 27% et sacrée dans 23%. Elle est pluri-étagée dans 68% des cas [29].

L'atteinte osseuse semble survenir plutôt en cas d'atteinte poly-viscérale. En effet, l'étude de Zhou et al, réalisée en 2017, compare les patients sarcoïdiques présentant une atteinte osseuse, à des patients sarcoïdiques sans atteinte osseuse. Il a été mis en évidence que l'atteinte osseuse est plus fréquente en cas d'atteinte de plusieurs organes (Figure 11).

En effet, 95,3% des patients avec atteinte osseuse, avaient plus de 3 organes touchés, contrairement aux 28,1% témoins avec une différence significative ($p < 0,0001$). Ces derniers avaient une incidence plus élevée d'atteinte hépatique, splénique et ganglionnaire extra thoracique [27].

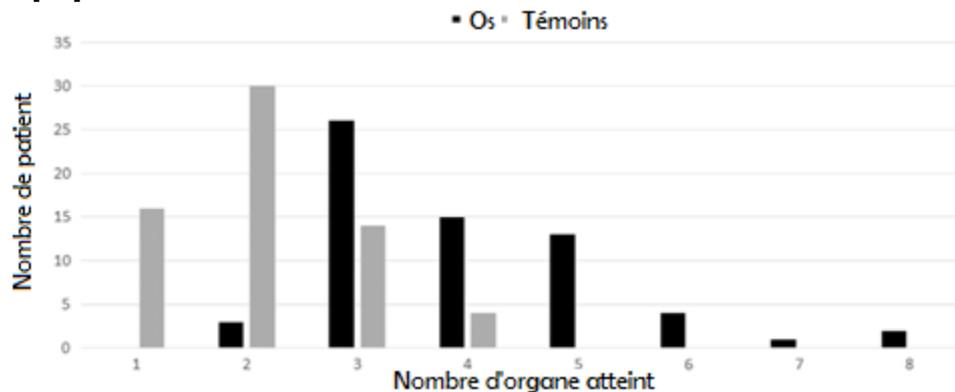


Figure 11 Nombre de localisations viscérales chez les patients sarcoïdosiens osseux versus cas contrôle d'après Zhou et al.

Les patients d'origine caucasienne présentent une plus grande prévalence d'atteinte axiale comparativement aux patients d'origine afro-américaine, alors que ces derniers présentent plus souvent une atteinte des os de la main.

Concernant les aspects radiologiques, ils sont variables en fonction de la localisation des lésions qu'elle soit périphérique ou axiale. Ces dernières sont, néanmoins, plus volontiers ostéolytiques que ostéocondensantes.

En cas de lésions lytiques, elles peuvent prendre une forme arrondie à limite nette mais elles peuvent avoir un aspect plus agressif avec une soufflure voire une rupture de la corticale. En revanche, il n'existe pas de réaction périostée sur les radiographies, ce qui est néanmoins discutable sur l'IRM. Au niveau des phalanges, il a été décrit un aspect « maille » ou « en dentelle », des micro ou macro-géodes, des lacunes, des zones de destruction cortico-périostée ainsi que quelques cas d'acro-ostéolyse (Figures 12 et 13).

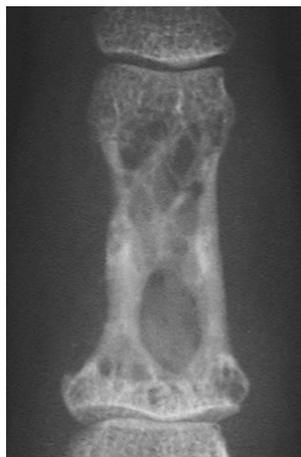


Figure 12 Ostéolyse de la deuxième phalange d'après Moore et al.



Figure 13 Aspect de rayon de miel de la première phalange d'après Saidenberg et al.

Les lésions condensantes sont plus rares, à type d'opacité nodulaire, de condensation des dernières phalanges (acro-ostéosclérose), d'ostéosclérose axiale diffuse, de condensation pseudo-pagétique ou pseudo tumorale ; des cas de vertèbres ivoires ont été rapportés [22].

A l'IRM, les lésions sarcoïdiques ont un aspect variable. Elles peuvent se présenter sous forme de nodules ou de « boulet de canon » de la moelle osseuse en taille et nombre très variables mais aussi sous formes de micronodules en « ciel étoilé » ou en larges plages d'atteinte médullaire. Ces lésion apparaissent en hyposignal en T1, hypersignal en T2 et FATSAT et avec rehaussement après injection de produit de contraste (Figure 14) [30].

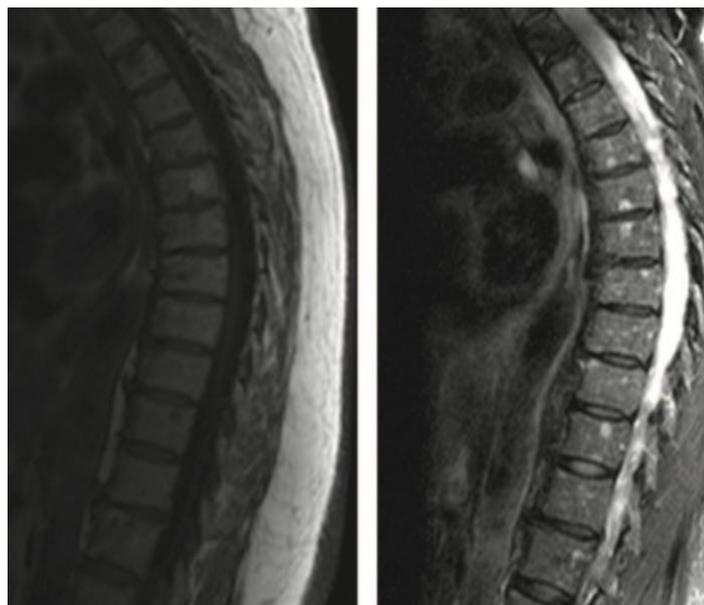


Figure 14 IRM du rachis thoracique A gauche T1 FLAIR, A droite T2 FATSAT, multiples lésions hyposignal T1 et hypersignal T2 d'après Hasni et al.

L'IRM est la méthode qui semble la plus sensible pour identifier les atteintes osseuses de la sarcoïdose (Tableau 6) [27]. Elle peut mettre en évidence des lésions occultes avec une inflammation osseuse plus ou moins associée à des ténosynovites ou à un épaissement des tissus mous adjacents. Elle permet par ailleurs d'éliminer certains diagnostics différentiels.

METHODE	POSITIVE/TOTAL	
	n	%
IRM	35/36	97,2
PET TDM	30/32	93,8
IRM ou PET TDM	52/53	98,1
TDM osseux	6/8	75
TDM	10/14	71,4

Tableau 6 Sensibilité des différents examens d'imagerie pour détecter les lésions osseuses d'après Zhou et al.

Il n'y a pas à ce jour de consensus sur l'utilisation des différents examens radiologiques. L'IRM est souvent prescrite à la recherche de lésions osseuses symptomatiques alors que la PET TDM est plus souvent réalisée dans le but d'une évaluation systémique de la sarcoïdose. La PET TDM pourrait être plutôt un marqueur d'activité alors que les lésions à l'IRM peuvent persister plusieurs années.

Pour finir, il est important de retenir que les lésions osseuses ne doivent pas être sous-estimées car elles peuvent être responsables de fractures pathologiques. Elles peuvent, par ailleurs, mimer des lésions tumorales d'origine primaire ou secondaire avec une importante ostéolyse et des signes locaux inflammatoires pour lesquels une biopsie osseuse est indispensable.

2.3.4 Tableau de spondyloarthrite associée

La présence d'une sacro-iliite dans la sarcoïdose est décrite dans de nombreux cas cliniques mais est très controversée (Figure 15). Elle doit être différenciée des origines infectieuses notamment promues par les traitements ou d'un rhumatisme inflammatoire associé comme la spondyloarthrite [26].

L'association ou la coexistence accidentelle entre la sarcoïdose et la spondyloarthrite a été sujet à de nombreux débats depuis plus de 70 ans.

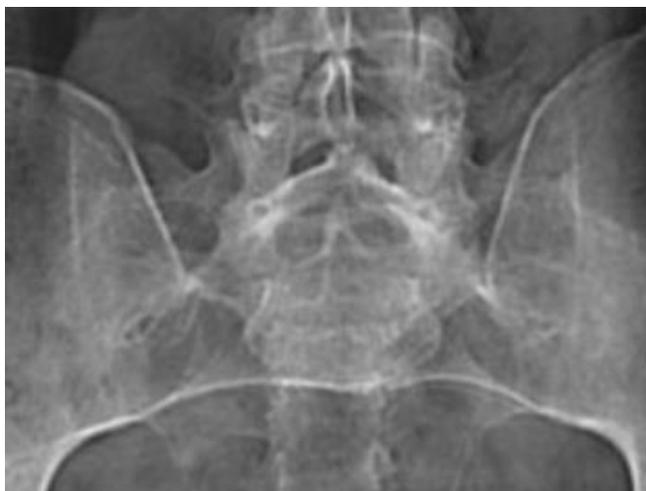


Figure 15 Radiographie du bassin montrant une sacro-iliite bilatérale stade IV d'après Levy et al

Différents facteurs en dehors de l'atteinte des sacro-iliaques peuvent rendre confuse l'hypothèse d'une association entre les deux pathologies : la dactylite, l'uvéïte, l'atteinte pulmonaire des spondyloarthrites et l'association avec les MICI.

Pour commencer, la dactylite sarcoïdique connue sous le nom de Perthes Jungling, se présente comme une infiltration des tissus mous donnant un aspect de « doigt en saucisse » ou en « radis » pouvant donner un aspect cyanosé de la peau ou des striations unguéales [22].

La dactylite touche quasi exclusivement les patients ayant une évolution chronique de la maladie et est associée de façon significative aux atteintes cutanées. L'atteinte est souvent symétrique, touchant la 2^{ème} et 3^{ème} phalange avec exclusion de la MCP [22]. Elle est plus fréquente chez les patients à peau noire.

Les radiographies sont parfois anormales avec présence de lésions kystiques. La réalisation d'une biopsie confirme la présence d'une ténosynovite et d'une infiltration granulomateuse des tissus mous [20].

La dactylite sarcoïdique partage des signes cliniques avec celles s'intégrant dans le cadre du rhumatisme psoriasique, pathologie faisant partie intégrante du groupe des spondyloarthrites.

Ensuite, l'uvéïte est elle aussi représentée dans les deux pathologies. Elle présente néanmoins des caractéristiques sémiologiques distinctes.

L'atteinte oculaire au cours des spondyloarthrites se manifeste typiquement par une uvéïte antérieure non granulomateuse unilatérale, alors qu'elle est granulomateuse et souvent bilatérale dans la sarcoïdose [31].

Le caractère granulomateux peut être identifié par l'effet Tyndall cellulaire et/ou protéique, la présence de précipités rétrocornéens et de nodules iriens. Ces derniers ont typiquement une grande taille à disposition triangulaire parfois dit « en graisse de mouton ». Des précipités rétrocornéens fins en poussière et de la fibrine en chambre antérieure seront évocateurs d'une uvéïte non granulomateuse [32].

Cette distinction n'est cependant pas toujours aisée et toute uvéïte peut commencer sur un mode non granulomateux. Il a notamment été décrit que plus de la moitié des patients pour lesquels le diagnostic de sarcoïdose a été finalement prouvé histologiquement présentait initialement une uvéïte non granulomateuse [32].

L'atteinte du segment intermédiaire et postérieur est plus rare dans les spondyloarthrites, et survient généralement quand l'atteinte antérieure est passée à la chronicité faute de traitement efficace. Elle peut se manifester par un œdème maculaire ou une hyalite, une hyperhémie papillaire ou une vascularite rétinienne [31].

Au contraire, dans la sarcoïdose, l'atteinte de l'ensemble des compartiments est relativement fréquente puisque l'uvéïte intermédiaire est décrite dans 10 à 20% des cas et la forme postérieure dans 10 à 30% des cas [33].

Dans les spondyloarthrites, la fréquence des uvéïtes est estimée entre 4 et 32% en fonction de la prévalence de l'antigène HLA B27 alors qu'elle est estimée à 20-25% chez les patients atteints de sarcoïdose [31]. A noter qu'elle est plus élevée dans la spondyloarthrite ankylosante que dans le rhumatisme psoriasique et les rhumatismes associés aux MICI [32].

Il est indispensable de rapporter que la spondyloarthrite présente aussi des manifestations pulmonaires. Les travaux reposent principalement sur la spondyloarthrite ankylosante mais les manifestations pulmonaires des MICI pourraient être rapprochées de celles des rhumatismes inflammatoires liés aux MICI [34].

L'atteinte pulmonaire de la spondyloarthrite ankylosante est dominée par les troubles restrictifs liés à l'atteinte de la cage thoracique.

La maladie fibro-bulleuse bi-apicale décrite en 1940 par Hamilton comme une tuberculose sans germe est la manifestation la plus caractéristique. Elle est aujourd'hui estimée à 7,7% des cas de spondyloarthrite ankylosante débutante et atteint 21% lorsque l'évolution est supérieur à 10 ans. La physiopathologie de cette atteinte est méconnue [35].

L'aspect radiologique réalise des opacités linéaires ou étoilées, confluentes et formant des cavités irrégulières avec une atteinte pleurale de voisinage fréquente [36]. Des images en verre dépoli, de micronodules, d'emphysème et d'épaississement pleural sont décrites avec des prévalences très variables en fonction des études [35].

Il semble important de souligner un autre lien de similitude entre sarcoïdose et spondyloarthrite à travers les rhumatismes associés aux MICI dont la Maladie de Crohn.

L'association entre MICI et sarcoïdose tout comme l'association spondyloarthrite et sarcoïdose fait débat. D'autant plus que la maladie de Crohn est une maladie granulomateuse systémique tout comme la sarcoïdose. Les premiers cas décrits d'une association des deux pathologies datent de 1946 [37].

Ces deux pathologies présentent aussi des similitudes cliniques comme l'érythème noueux, les uvéites, les atteintes articulaire et pulmonaire.

Des mécanismes physiopathologiques communs aux deux pathologies (augmentation de la perméabilité intestinale, excès d'activité des lymphocytes « killers » et « helpers », présence d'anticorps et de complexes immuns circulants, augmentation des cytokines pro-inflammatoires, l'implication possible d'agents transmissibles) soutiennent l'hypothèse d'un défaut de la régulation immunitaire. Des facteurs génétiques communs sont aussi retrouvés dans les deux pathologies, notamment les haplotypes AI, B8 et DR3 mais aussi les polymorphismes du gène NOD2 (anciennement appelé CARD15) qui restent néanmoins discutables dans la sarcoïdose [37, 38].

Des études ont, de ce fait, estimé la prévalence de la spondyloarthrite chez les patients présentant une sarcoïdose.

La prévalence est rapportée à 6,6% dans l'étude de Erb et à 14,2% dans l'étude plus récente de Kobak alors que la prévalence cumulée de tous les types de spondyloarthrite (y compris les formes périphériques) dans la population générale varie de 0,20% en Asie du Sud-Est à 1,61% dans les communautés scandinaves [39,40,41]. Ces données suggèrent une possible association entre ces deux pathologies. L'ensemble des 10 patients impliqués présentait un tableau de lombalgies inflammatoires et un seul patient était HLA B27.

Une troisième étude concernant les comorbidités associées à la sarcoïdose rapporte 45 patients présentant un diagnostic associé de spondyloarthrite et de sarcoïdose, avec une prévalence de 3,64%. Une association significative a été retrouvée entre ces deux pathologies avec un OR ajusté 3,8 IC95% [2,42-5,97] [4].

2.3.5 *Sarcoïdose et pathologies auto-immunes*

Les syndromes de chevauchement correspondent à des patients présentant un tableau clinique qui répond aux critères de classification à la fois de plusieurs maladies auto-immunes, comme par exemple le Rhupus décrit comme un syndrome de chevauchement entre la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique.

Les mécanismes physiopathologiques de la sarcoïdose, bien qu'insuffisamment connus, ne semblent pas correspondre aux critères des maladies auto-immunes.

Néanmoins, de nombreux exemples de coexistence entre la sarcoïdose et des maladies auto-immunes ont été rapportés au cours des 50 dernières années. La plus ancienne semble dater de 1945 par Telium qui rapporte la coexistence d'une sarcoïdose et d'un lupus érythémateux disséminé chez 2 patientes [42].

Depuis, des cas de polyarthrite rhumatoïde, de sclérodermie, de lupus érythémateux, de psoriasis, de syndrome de Gougerot Sjögren, de thyroïdite auto-immune (Basedow), de cirrhose biliaire primitive, ou de MICI ont été rapportés et étudiés [42,43,44].

L'étude de Wu précédemment citée, portant sur 1 237 patients présentant une sarcoïdose versus 4 948 témoins appariés sur l'âge et le sexe, réalisée entre 1997 et 2010 confirme un taux plus important de comorbidités auto-immunes chez les patients présentant une sarcoïdose (17,6% versus 9,4% ; $p < 0,05$) [4].

Les pathologies les plus fréquemment associées étaient les pathologies thyroïdiennes auto-immunes avec un OR ajusté à 1,32 IC95% [1,05-1,64] , le syndrome de Gougerot Sjögren avec un OR ajusté à 11,6 IC95% [4,36-31,0] et la spondyloarthrite [4]. A noter que les connectivites, fréquemment décrites dans la littérature, n'ont pas été retrouvées comme une association significative dans cette étude.

3 DIAGNOSTIC

En l'absence de signe clinique pathognomonique et d'examen « gold standard » de la sarcoïdose, le diagnostic repose sur 3 éléments :

- La présentation clinico-radiologique évocatrice,
- La mise en évidence de lésions granulomateuses sans nécrose caséuse,
- L'élimination des autres causes de granulomatoses.

La présentation de la sarcoïdose étant très polymorphe et la preuve histologique étant parfois difficile, l'attitude diagnostique doit d'autant plus s'adapter au cas par cas.

3.1 Biologie

Sur la numération formule sanguine, l'anomalie la plus fréquente est une lymphopénie prédominant sur les lymphocytes T ; le rapport lymphocytes CD4+/CD8+ est normal ou abaissé. Une neutropénie et une thrombopénie sont possibles. La vitesse de sédimentation et la C-Reactive Protéine (CRP) sont souvent normales ou peu augmentées. L'hypergammaglobulinémie polyclonale prédominant sur les immunoglobulines IgG1 est présente dans 30-80% des cas [12].

L'intradermoréaction à la tuberculine est négative dans 80% des cas, et le Quantiferon® est habituellement négatif.

Le métabolisme phosphocalcique est perturbé dans 30 à 60% des cas. L'hypercalcémie est reconnue comme une complication potentielle de la sarcoïdose. Elle résulte d'une conversion excessive de 25OH vitamine D en 1,25 dihydroxy-vitamine D par une augmentation de l'activité de l'enzyme 1 α hydroxylase extra-rénale dans les granulomes mais aussi d'une hyperabsorption digestive du calcium et/ou d'une résorption osseuse accrue. L'hypercalcémie survient dans 5-10% des cas et en résulte une hyper-calciurie et des néphrolithiases. Elle semble plus fréquente chez les hommes blancs, âgés de plus de 40 ans.

Le taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans le sang a une valeur diagnostique modeste. Une valeur supérieure à deux fois la normale a une spécificité de 90% mais une sensibilité autour de 55% [3, 13]. L'ECA semble plus élevée en cas de sarcoïdose avec atteinte multi-viscérale. Néanmoins, une ECA normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic [12].

Plus particulièrement, dans l'atteinte ostéo-articulaire, son intérêt reste à déterminer. Dans les observations d'atteintes osseuses vertébrales, elle était élevée dans 54% des cas sans précision sur le seuil de détection. Néanmoins, il a été constaté que la diminution du taux d'ECA initialement élevé, sous traitement, serait un marqueur de bonne évolution [29].

Il est à noter qu'elle peut être augmentée dans d'autres situations pathologiques telles les granulomatoses « sarcoid-like », les granulomatoses infectieuses ou encore les pneumoconioses, les hépatopathies, le diabète ou l'hyperthyroïdie [12].

D'autres marqueurs ont été analysés comme la chitotriosidase, l'interleukine 2, le récepteur de la néoptérine, le lysozyme KL-6 et l'amyloid A qui sont des marqueurs de suivi intéressants,

mais ils n'ont pas une sensibilité très élevée et n'ont pour le moment pas prouvé leur intérêt dans la pratique courante.

Le bilan immunitaire est quant à lui souvent négatif. Les facteurs rhumatoïdes (FR) peuvent néanmoins être détectés chez 16 à 47% des patients présentant une atteinte articulaire [17]. Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) qui ont une grande valeur prédictive positive dans la polyarthrite rhumatoïde, sont pourtant retrouvés dans un grand nombre de pathologies inflammatoires comme le rhumatisme psoriasique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodémie et le lupus. C'est aussi le cas de la sarcoïdose avec 4,7% des patients présentant des anti-CCP [45]. Quant aux anticorps anti nucléaires (AAN), ils peuvent être présents chez 28,5% des patients atteints de sarcoïdose [46].

Il est donc à retenir que le bilan biologique n'est pas discriminant, la plupart des patients n'ont pas de syndrome inflammatoire biologique, et l'élévation de l'enzyme de conversion est fluctuante.

3.2 Lavage broncho-alvéolaire

Le lavage broncho-alvéolaire est un examen faiblement invasif et utile à la fois pour le bilan de la maladie mais aussi pour l'exclusion des diagnostics différentiels.

80% des patients atteints de sarcoïdose présenteront une augmentation des lymphocytes au moment du diagnostic, avec une hypercellularité modérée (>500 000 cellules/ml) et une lymphocytose modérée dans 20-50% des cas, indépendamment du stade radiologique [12]. Dans les sarcoïdoses avancées, le nombre de polynucléaires neutrophiles peut être augmenté ainsi que le nombre de mastocytes [1].

Bien que d'autres maladies comme les pneumopathies d'hypersensibilité ou les connectivites puissent présenter une lymphocytose au cours du lavage broncho-alvéolaire, l'alvéolite lymphocytaire T CD4+ est caractéristique de la sarcoïdose.

Par ailleurs, 50 à 60% des patients atteints de sarcoïdose ont un ratio plus élevé de lymphocytes CD4/CD8 en règle supérieur à 3,5/1 avec une spécificité allant de 93% à 96% mais une sensibilité faible de 53 à 59% [3]. La spécificité de ce ratio en tant que critère diagnostique de sarcoïdose reste débattue.

Dans les atteintes extra-pulmonaires, le lavage broncho-alvéolaire peut être typique de l'atteinte sarcoïdique alors que les imageries thoraciques sont normales.

3.3 Histologie

Le meilleur site pour la réalisation d'une biopsie dépend de l'accessibilité, de la sûreté et du potentiel de réussite de la procédure. Les biopsies des atteintes superficielles comme l'atteinte cutanée en dehors de l'érythème noueux telles que les nodules sous cutanés, les nodules conjonctivaux, les adénopathies superficielles doivent être considérées en premier lieu. La biopsie des glandes salivaires peut aussi être utile si aucun autre site n'est accessible.

Si aucun de ces sites n'est atteint, la bronchoscopie avec biopsies endo-bronchiques et trans-bronchiques, doit être réalisée du fait de son rendement diagnostique élevé. Il peut ensuite être discuté la réalisation d'une endosonographie ou de cryobiopsies.

3.3.1 *Biopsie pulmonaire*

Bronchoscopie

L'aspect macroscopique est souvent normal ou révèle une muqueuse dite « en fond d'œil » avec épaissement des éperons, plus rarement des granulations blanchâtres des bronches proximales et exceptionnellement des sténoses dans 10 à 20% des cas [12].

En première intention sont réalisées des biopsies étagées d'éperons bronchiques proximaux avec un rendement diagnostique d'environ 60%. Même en présence d'une muqueuse macroscopiquement normale, elles peuvent être positives dans 30% des cas [3].

Les biopsies trans-bronchiques ont un rendement de 44 à 90% mais elles exposent à des complications à type de pneumothorax ou d'hémoptysie [3].

Endosonographie

Au cours de ces dernières années, l'approche diagnostique de la sarcoïdose a été modifiée par la possibilité de prélever les ganglions intra-thoraciques sous contrôle échographique par les voies respiratoires : échographie endobronchique avec aspiration transbronchique EBUS ou par l'œsophage EUS.

Cette technique s'est avérée supérieure à la biopsie via bronchoscopie pour la détection des granulomes notamment dans les stades I/II avec une précision de diagnostic globale supérieure à 80%. L'intérêt de l'endosonographie n'est pas négligeable car elle pourrait permettre d'éviter 87% des médiastinoscopies [47].

Cryobiopsie pulmonaire transbronchique

La cryobiopsie pulmonaire transbronchique est une technique avantageuse pour diagnostiquer les différentes pneumopathies interstitielles dont la sarcoïdose.

Dans l'étude Aragaki-Nakahodo et al, il a été comparé le rendement diagnostique de la cryobiopsie et de l'EBUS chez 36 patients suspects de sarcoïdose ; 18 diagnostics de sarcoïdose ont été posés ; les sensibilités diagnostiques de la cryobiopsie pulmonaire transbronchique et de l'EBUS étaient de 67% pour chaque procédure isolée et de 100% si elles étaient combinées [48].

3.3.2 *Biopsie musculo-squelettique*

Biopsie synoviale

La présence de granulomes sur des biopsies synoviales permet le diagnostic de l'atteinte articulaire. Le geste peut être discuté lorsqu'il existe un doute diagnostique mais il est très rarement réalisé en pratique courante [19].

En cas d'atteinte articulaire aiguë, la biopsie n'est pas indiquée car elle ne permettra pas de mettre en évidence de réaction granulomateuse [20].

Biopsie osseuse

En cas de réalisation de biopsie osseuse, chez des patients présentant des lésions à l'IRM ou à la PET-TDM, celles-ci peuvent mettre en évidence des granulomes non caséux avec une rentabilité de 67% [27].

Biopsie musculaire

Le diagnostic de la myopathie sarcoïdique peut être difficile, notamment lorsqu'elle arrive au cours d'un traitement par corticothérapie et dans ce cas, la biopsie musculaire peut être nécessaire [20].

L'histologie est alors différente en fonction du type d'atteinte. Dans la myopathie chronique, la biopsie montre typiquement des granulomes associés à une infiltration de lymphocytes et de macrophages de l'endomysium et une inflammation périvasculaire. Dans la myopathie nodulaire, l'histologie montre des lésions granulomateuses entre les fibres musculaires sans atteinte de ces dernières. Pour finir, en cas de myopathie aiguë, on retrouve la présence de granulomes non caséux avec présence d'une infiltration lymphocytaire importante [20].

3.4 Diagnostics différentiels

L'un des critères diagnostiques de la sarcoïdose comporte l'élimination des diagnostics différentiels et ils sont nombreux à considérer.

3.4.1 *Infections*

Les infections notamment les infections myco-bactériennes, fongiques, bactériennes, parasitaires ou virales peuvent donner des réactions granulomateuses. C'est notamment le cas des mycobactérioses tuberculeuses et non tuberculeuses, lèpre, histoplasmosse, coccidioïdomycose, brucellose, syphilis, bilharziose, varicelle, maladie de Whipple.

3.4.2 *Bérylliose pulmonaire chronique*

Il s'agit d'une pathologie granulomateuse secondaire à l'inhalation prolongée de béryllium. L'imagerie pulmonaire est souvent superposable à celle de la sarcoïdose même si les adénopathies intra-thoraciques sont de volume modéré et jamais isolées. Il y a souvent une alvéolite à lymphocytes T CD4+, une élévation de l'ECA, et un trouble du métabolisme calcique. L'anamnèse est indispensable et retrouve une exposition professionnelle au béryllium. Les granulomatoses pulmonaires induites par d'autres métaux : aluminium, titane ou zirconium doivent être connues [12].

3.4.3 *Granulomatoses « sarcoidosis-like » induites par les médicaments*

Les médicaments impliqués sont principalement l'interferon (IFN) de type I surtout IFN α donné avec ou sans RIBAVIRINE, les anti TNF α , la BCG thérapie intra-vésicale et les thérapies rétrovirales. La présentation associe une atteinte pulmonaire et cutanée 6 mois après l'initiation du traitement et évolue quasi systématiquement favorablement à l'arrêt du traitement [12].

3.4.4 *Déficit immun commun variable*

Le tableau de cette granulomatose est quelque peu différent de la sarcoïdose. Elle présente sur le plan clinique des infections itératives et des manifestations auto-immunes associées ; sur le plan radiologique des images nodulaires avec signe du halo et des adénopathies atypiques ; sur le plan histologique une baisse du rapport lymphocytaire T CD4/CD8 au lavage broncho-alvéolaire ; ainsi que des différences sur le plan pronostique et sur la prise en charge

thérapeutique. Le diagnostic repose sur l'effondrement majeur du dosage des immunoglobulines sériques [12].

3.4.5 *Syndrome de Blau*

Le Syndrome de Blau est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante liée à un polymorphisme de CARD-15 responsable d'arthrites déformantes associées à une éruption maculo-papuleuse mais en dehors de toute atteinte médiastino-pulmonaire.

3.4.6 *Autres granulomatoses*

La granulomatose septique familiale est une maladie génétique le plus souvent mais pas toujours liée à l'X. Elle est révélée tôt dans la vie par des infections répétées notamment respiratoires. Elle est favorisée par une anomalie enzymatique touchant la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase.

Les proliférations tumorales et les vascularites notamment les granulomatoses de Wegener peuvent être évoquées.

4 ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic est extrêmement variable en fonction de la présentation clinique initiale, des différentes localisations, de l'origine ethnique et géographique, de la durée d'évolution de la maladie et de la nécessité d'introduire un traitement et sa durée.

La moitié des patients guérit spontanément dans les 36 mois suivant le diagnostic. Dans plus de 80%, une amélioration ou une stabilité de la sarcoïdose est constatée en dehors de tout traitement à 2 ans [49].

Différents facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés notamment le stade radiographique élevé, l'origine ethnique, la survenue après 40 ans et certains facteurs génétiques.

La mortalité des patients atteints de sarcoïdose est augmentée au-delà de 55 ans. La mortalité due à la sarcoïdose varie entre 0 et 7,2%. Les décès résultent le plus souvent d'une fibrose pulmonaire avancée et de ses complications, ou d'une atteinte cardiaque, neurologique ou hépatique [12].

La sarcoïdose peut considérablement altérer la qualité de vie notamment en raison d'une asthénie importante, d'une capacité d'exercice limitée et d'une faiblesse musculaire.

Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de guérir la sarcoïdose. L'objectif des traitements est double ; il s'agit de réduire l'atteinte inflammatoire en diminuant la formation des granulomes, de ralentir la progression vers la fibrose et les lésions irréversibles tout en prévenant les effets indésirables des traitements.

La discussion sur la prise en charge thérapeutique de la sarcoïdose n'est pas aisée, car son expression clinique est protéiforme, son histoire naturelle est imprévisible avec des rémissions spontanées dans 2/3 des cas, des rechutes ou une évolution chronique dans les autres et son pronostic est varié.

Des atteintes sévères pulmonaires mais aussi extra-pulmonaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou la fonction d'un organe notamment cardiaque, neurologique, ophtalmologique, rénale ou hépatique et nécessitent de façon unanime un traitement [50]. Certaines atteintes peuvent bénéficier d'une abstention thérapeutique notamment en cas d'atteinte asymptomatique.

Les trois principales indications à instaurer un traitement sont un risque de perte de fonction irréversible d'un organe vital, un risque majeur de décès, une détérioration jugée inacceptable de la qualité de vie.

Une fois le traitement introduit, il est généralement poursuivi pour une durée de 9 à 12 mois ou plus longtemps si la maladie récidive [51].

5.1 Prise en charge générale

5.1.1 Corticothérapie

La première ligne consiste en l'introduction d'une corticothérapie à la posologie de 20 à 40 mg de Prednisone ou équivalent par jour [50]. Ce traitement a prouvé son efficacité par rapport au placebo sur le plan pulmonaire [52]. La corticothérapie orale, malgré des études discordantes sur la posologie et la durée de traitement, semble pouvoir apporter une amélioration sur la symptomatologie, une amélioration de la fonction respiratoire notamment de la CVF (amélioration de 4,2 % de la valeur prédictive avec un intervalle de confiance de 95% [0.4–7.9%]) et une amélioration radiographique des stades II et III [53,54].

En cas d'atteinte sévère mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel comme dans l'atteinte cardiaque, rénale, neurologique ou ophtalmologique, une posologie initiale de 1 mg/kg/j peut être nécessaire. Une durée de traitement d'au moins 12 mois est conseillée pour éviter les rechutes, bien que certains spécialistes recommandent un arrêt après 6 mois.

Contrairement aux corticoïdes oraux, les corticoïdes inhalés n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et ne sont actuellement pas recommandés dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire [55].

Par ailleurs, il y a peu de preuve de l'efficacité des corticoïdes à long terme, mais de nombreux

effets indésirables peuvent en découler. C'est pour cette raison qu'en cas de bonne réponse, la corticothérapie doit être diminuée de façon progressive et qu'en cas de progression ou d'effet indésirable, il faut optimiser la prise en charge.

5.1.2 *Disease modifying antisarcoïd drugs (DMASD)*

La seconde ligne concerne les DMASD qui comportent des immuno-suppresseurs et des immuno-modulateurs.

Beaucoup d'entre eux ont été utilisés dans le cadre de la sarcoïdose par analogie à d'autres maladies inflammatoires, notamment rhumatologique comme la polyarthrite rhumatoïde [56].

Méthotrexate (MTX)

Le MTX est un anti-métabolite qui interfère avec la synthèse, la réparation de l'ADN et la réplication cellulaire via l'inhibition réversible de la dihydrofolate réductase. Il a prouvé son efficacité dans les atteintes pulmonaires avec une amélioration des fonctions respiratoires mais aussi dans les atteintes cutanée, oculaire, musculo-squelettique et neurologique de la sarcoïdose [50].

Il est ce jour recommandé, par les experts, en seconde ligne en cas de cortico-résistance, d'effets secondaires de la corticothérapie ou dans un souhait d'épargne cortisonique. Les posologies habituelles utilisées sont entre 10 et 15 mg par semaine, et le temps nécessaire pour juger de son efficacité est de 6 mois [50,57].

Azathioprine (AZA)

L'AZA a démontré une efficacité comparable à celle du MTX concernant l'épargne cortisonique avec une augmentation de la CVF, de la FEV et de la DLCO mais il serait associé à plus d'effets indésirables notamment infectieux [57].

Mycophénolate Mofetil (MMF)

Le MMF a prouvé son efficacité sur l'épargne cortisonique avec une amélioration des symptômes chez 40% des patients [58].

Leflunomide (LEF)

Le LEF peut être utilisé en addition ou en alternative dans la sarcoïdose. Il semble permettre une amélioration de la fonction pulmonaire en cas d'association avec le MTX. Cependant, cette association doit être mesurée du fait d'un risque augmenté de fibrose pulmonaire observé chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde [59].

Autres thérapeutiques

Les anti-malariques tels que la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine ont montré une efficacité dans la sarcoïdose, principalement dans l'atteinte cutanée.

La Pentoxifylline n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration significative et n'est à ce jour pas recommandée [60].

Des cas isolés de neuro-sarcoïdose et de sarcoïdose cardiaque traités avec succès par cyclophosphamide ont été rapportés, mais ce traitement doit être utilisé avec parcimonie du fait des nombreux effets indésirables [49].

De même, des cas de neuro-sarcoïdoses réfractaires traités par Ciclosporine rapportent une efficacité de la molécule. Du fait de la toxicité importante, son utilisation doit être limitée aux neuro-sarcoïdoses graves [49].

5.1.3 *Biomédicaments*

La troisième et dernière ligne concerne les biomédicaments et plus particulièrement les anti $TNF\alpha$, indiqués en cas d'inefficacité des deux lignes précédentes dans les sarcoïdoses sévères pouvant mettre en jeu le pronostic d'organe ou vital. Ils ne sont cependant pas autorisés par la FDA dans cette indication, bien que recommandés par de nombreux consensus d'experts.

Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés directement contre le $TNF\alpha$ pour l'Infliximab (IFX), l'Adalimumab (ADA) et le Golimumab. L'Étanercept (ETN) est quant à lui une protéine de fusion recombinante comportant le récepteur du $TNF\alpha$ et est donc un antagoniste compétitif.

Les meilleurs résultats ont été démontrés avec l'IFX qui est le plus étudié ou l'ADA. Quant à l'ETN et le Golimumab, ils n'ont pas montré de résultats satisfaisants [53].

L'IFX semble efficace sur l'atteinte pulmonaire selon différentes études randomisées et non randomisées [51].

L'étude de Baughman et al, comparant l'efficacité de l'IFX à la dose de 3mg/kg et de 5mg/kg versus placebo, démontre une amélioration significative de la CVF de 2,5% ($p=0,004$) dans les deux groupes traités par l'IFX versus placebo après 6 perfusions sur 24 semaines (Figure 16) [61].

Cependant, une seconde étude randomisée de Rossman et al, contredit ces résultats avec une absence d'efficacité à 6 semaines, possiblement liée à un délai trop court [61].

L'étude de Vorsellaars et al, montre l'efficacité de l'IFX chez 56 patients présentant des signes d'activité à la 18F FDG PET avec une amélioration moyenne de la CVF de 6,6 % ($p=0,007$) [54].

L'ADA semble surtout efficace en cas d'atteinte extra pulmonaire notamment ophtalmologique et cutanée, et non efficace sur l'atteinte pulmonaire dans une étude non randomisée [50].

Concernant l'ETN, une étude de phase II a été réalisée chez 16 patients dont 11 n'ont pas répondu au traitement avec une progression des lésions radiologiques et/ou une dégradation de la fonction respiratoire ; elle a donc été suspendue [62].

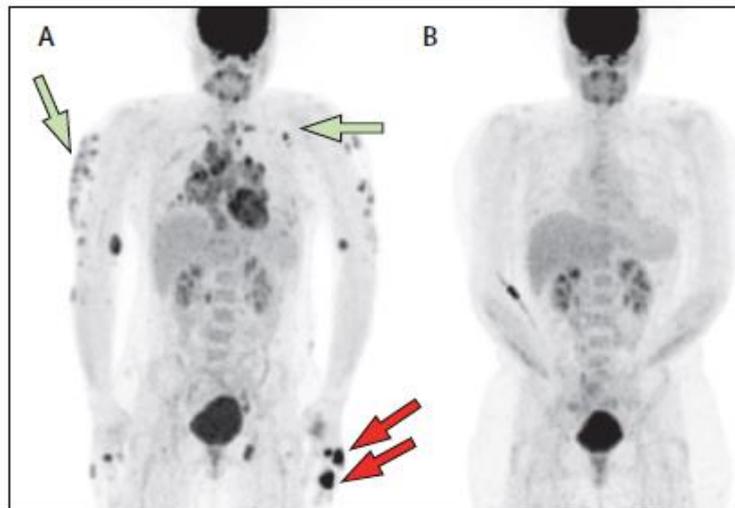


Figure 16 PET TDM chez un patient atteint d'une sarcoïdose multi viscérale A : avant B après traitement par IFX d'après Baughman et Gutters.

A noter que des cas de sarcoïdose induite par les anti-TNF α ont été rapportés dans la littérature. La majorité survient sous ETN mais pas exclusivement dans la mesure où l'IFX et l'ADA sont aussi impliqués [63]. D'autres pathologies granulomateuses dont la Maladie de Crohn ont été décrites secondairement à l'utilisation des anti TNF α , notamment de l'ETN [53].

Une rotation d'anti-TNF α a été évaluée par Crommelin et al qui ont testé le relais de l'IFX par de l'ADA chez 18 patients ; celle-ci s'est traduite par 38% d'amélioration et 33% de stabilisation [64].

L'Ustekinumab est un anticorps monoclonal ayant la capacité d'inhiber l'IL-12 et l'IL-23. Son intérêt potentiel a été suggéré du fait de l'implication de ces deux cytokines dans la physiopathologie de la sarcoïdose. Néanmoins, l'étude conduite par Judson et al n'a pas permis de mettre en évidence son efficacité dans l'atteinte pulmonaire à 16 et 28 semaines de traitement [65].

L'efficacité du Rituximab a aussi été testée dans les sarcoïdoses pulmonaires réfractaires aux différentes thérapeutiques dans une étude de phase I/II, sans pouvoir mettre en évidence une amélioration significative sur la fonction pulmonaire [66].

5.2 Arbre décisionnel thérapeutique

La stratégie thérapeutique au cours de la sarcoïdose ne peut être standardisée ; une adaptation doit être réalisée à chaque patient. Néanmoins, une ligne directrice peut être suivie et est résumée dans la figure 18.

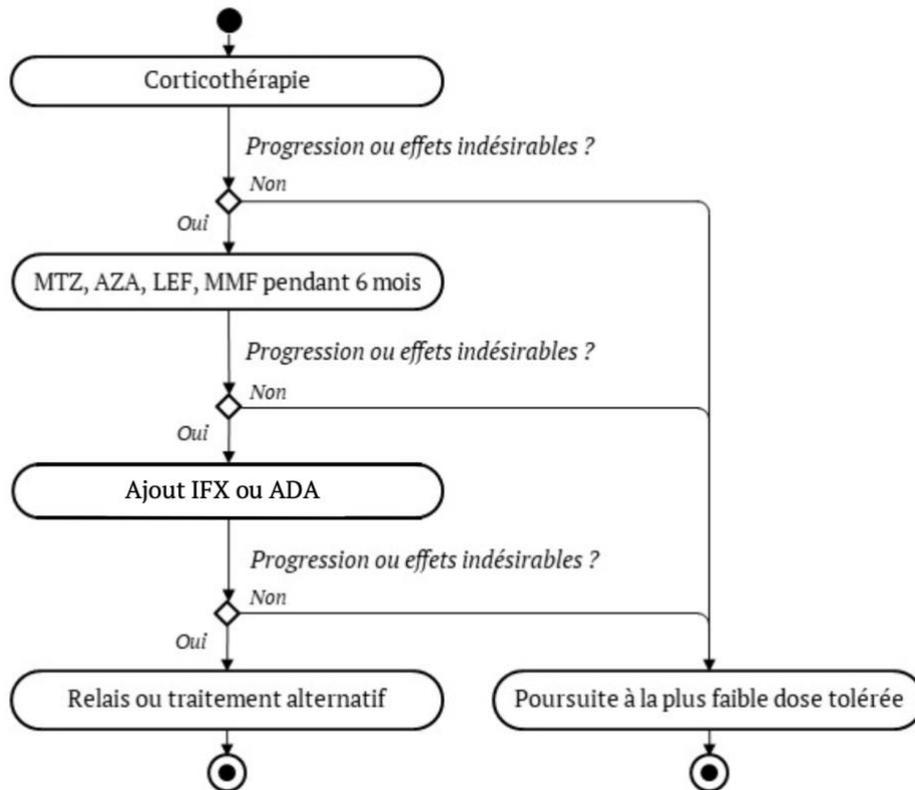


Figure 17 Arbre décisionnel thérapeutique d'après Baughman et Gutteris

5.3 Prise en charge de l'atteinte musculo-squelettique

La prise en charge des patients présentant une atteinte musculo-squelettique n'est pas simple. En effet, de nombreux patients vont présenter une atteinte asymptomatique non évolutive ou une rémission spontanée. Pour ces patients, il est évident qu'aucun traitement n'est nécessaire en dehors du traitement des symptômes douloureux. Par ailleurs, ce sont les localisations extra articulaires dont le pronostic est souvent plus péjoratif qui vont orienter la conduite thérapeutique.

Lorsque les traitements sont prescrits à visée rhumatologique, la balance bénéfique/risque doit être évaluée compte tenu d'un pronostic rhumatologique souvent bénin. L'objectif des traitements est le même que dans le cadre de l'atteinte pulmonaire avec une réduction de l'infiltration granulomateuse et la prévention des dommages articulaires.

Les AINS ou la Colchicine sont indiqués en première intention pour prendre en charge les atteintes articulaires au cours d'un syndrome de Löfgren mais aussi en cas d'évolution chronique [19].

La corticothérapie est souvent prescrite dans les atteintes systémiques à forte posologie (0,5 à 1mg/kg/j) ou sous forme de bolus. Dans les formes articulaires, des doses plus faibles de 10 à 15mg/j suffisent cependant pour contrôler cette atteinte [20]. En cas d'échec des anti-inflammatoires, une corticothérapie peut se discuter dans les arthralgies chroniques. Les infiltrations de corticoïdes sont à discuter au cas par cas [20].

Dans les myopathies, il n'y a pas de recommandation certifiée mais il semblerait que les corticoïdes soient particulièrement efficaces dans les formes aiguë ou nodulaire mais à un moindre degré dans les atteintes chroniques.

Concernant l'atteinte osseuse, la posologie varie entre 20mg/j et 1mg/kg/j en fonction du type d'atteinte et des atteintes viscérales associées. De nombreux cas rapportent un amendement rapide des signes fonctionnels et une régression des signes radiologiques [20].

En 2^{ème} intention, pour épargner la corticothérapie ou lorsque la tolérance ou l'efficacité des mesures précédentes sont insuffisantes, les immunosuppresseurs peuvent être requis.

Le MTX est le traitement indiqué en deuxième ligne par la WASOG [67]. Les études sont peu nombreuses. Une seule étude menée par Lower et al et publiée en 1995 a montré une efficacité du MTX à faible dose (entre 5 et 15mg par semaine) dans l'atteinte musculo-squelettique avec une réduction progressive de la corticothérapie. Le délai d'efficacité attendu est estimé entre 8 et 12 semaines [19].

L'HCQ semble plutôt indiqué en cas de poly-arthralgies et de douleurs diffuses alors que le MTX semble plus efficace dans les polyarthrites aiguë ou chronique [19].

L'AZA et le LEF sont parfois utilisés. Cependant, très peu de cas traités ont été rapportés mais ces traitements restent des options thérapeutiques [20].

Concernant les anti-TNF α , il est maintenant admis que ces traitements présentent un intérêt dans certaines formes de sarcoïdoses résistantes aux immunosuppresseurs avec une efficacité prédominante sur les manifestations extra-pulmonaires [19].

L'IFX reste l'anti-TNF α le plus étudié avec notamment une seule étude randomisée prospective analysant l'efficacité à 3 ou 5 mg/kg d'IFX versus placebo, selon le même schéma que celui utilisé dans la spondylarthrite, sur les manifestations extra-pulmonaires de 186 patients. La durée de traitement dans l'essai était de 24 semaines et la durée de suivi de 12 mois. Les atteintes articulaires et osseuses concernaient 20% des patients inclus et n'étaient pas détaillées. Les résultats sont en faveur d'un effet positif mais non significatif sur les atteintes musculo-squelettiques avec 11/19 patients améliorés dans le groupe IFX versus 0/8 patients du groupe placebo [68].

Le recours à l'ADA est peu étudié dans la sarcoïdose musculo-squelettique. Son utilisation est retrouvée dans quelques cas rapportés dans la littérature notamment en cas de sarcoïdose osseuse avec une efficacité potentielle [69].

Dans notre pratique clinique, à l'exception du syndrome de Löfgren, la survenue de manifestations ostéo-articulaires chez un patient atteint d'une sarcoïdose représente souvent pour le praticien un défi diagnostique. A plus forte raison lorsque le tableau clinique se manifeste par des atteintes communes à d'autres pathologies inflammatoires comme la sacro-iliite dans la spondylarthrite ou la dactylite dans le rhumatisme psoriasique.

Dans le cas inverse, la découverte de lésions pulmonaires au cours de l'évaluation d'une spondyloarthrite peut faire remettre en question le diagnostic initial.

Dans ces deux situations, la décision diagnostique entre un rhumatisme en lien avec la sarcoïdose ou un rhumatisme inflammatoire type spondyloarthrite concomitant n'est alors pas aisée.

Le premier cas sur une association sarcoïdose/spondylarthrite a été décrit par Verstraeten et semble dater de 1951. Par la suite, de nombreux cas similaires ont suivi, répertoriés principalement sous forme de cas cliniques. Depuis, le débat entre une association ou une coexistence fortuite de ces deux pathologies n'a cessé sans qu'un lien ne soit jusqu'à présent clairement établi.

Néanmoins, une proportion croissante d'études souligne un nombre plus élevé de spondyloarthrite chez des patients présentant une sarcoïdose. Il semblerait que l'atteinte inflammatoire des sacro-iliaques chez les patients atteints de sarcoïdose soit plus fréquemment observée que dans la population générale. C'est le cas dans les études de Erb et de Kobak, qui notent une prévalence de 6.6% et de 14.2% respectivement.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer s'il existait un profil de patients atteints de sarcoïdose qui soit prédictif de la survenue ultérieure d'une spondyloarthrite. Pour répondre à cet objectif, plusieurs variables ont été analysées :

- Déterminer s'il existait un lien entre la nature des atteintes viscérales, leur nombre et le développement d'une spondyloarthrite ;
- Décrypter les différentes manifestations ostéo-articulaires au cours de la sarcoïdose puis au cours de la spondyloarthrite afin d'établir un profil prédictif de la survenue d'une spondyloarthrite ;
- Évaluer les caractéristiques biologiques de la sarcoïdose à la recherche d'une valeur seuil pouvant prédisposer à la survenue d'une spondyloarthrite.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Préciser les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des spondyloarthrites survenant dans un contexte de sarcoïdose afin de savoir si celles-ci diffèrent des formes cliniques habituellement observées ;
- Définir la prise en charge thérapeutique des spondyloarthrites survenant dans un contexte de sarcoïdose.

Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective, mono-centrique comparant les caractéristiques de patients présentant un diagnostic associé de sarcoïdose et de spondyloarthrite suivis au CHU de Rouen entre 1992 et 2018 qui correspondent aux cas, à celles de patients ayant une sarcoïdose sans spondyloarthrite associée, qui constituent la population témoin.

1. Identification des patients

a. Identification des cas

Nous avons réalisé une recherche impliquant l'Entrepôt des données de Santé Normand (EDSaN), développé au CHU de Rouen par le Département d'Informatique et d'Information Médicales via une recherche sémantique. Une extraction a été réalisée pour sélectionner les patients présentant à la fois dans leur dossier un diagnostic de sarcoïdose et un diagnostic de spondyloarthrite entre 1992, date d'informatisation des dossiers au CHU de Rouen, et décembre 2018.

Un second recensement a été réalisé auprès des différents praticiens du service de Rhumatologie du CHU de Rouen afin d'identifier les patients ayant été hospitalisés dans le service de Rhumatologie pour la prise en charge d'une spondyloarthrite au décours d'une sarcoïdose.

Les critères d'inclusion étaient un diagnostic de sarcoïdose sur un faisceau d'arguments clinique, biologique, radiologique et histologique en accord avec les critères énoncés par la World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) (Annexe 1), un diagnostic de spondyloarthrite posé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques avec ou sans sacro-iliite à l'imagerie, pouvant répondre aux critères de classification de l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) de spondyloarthrite axiale ou périphérique (Annexe 2) et un âge supérieur à 18 ans.

Les critères d'exclusion étaient une chronologie non concordante dans la séquence sarcoïdose puis spondyloarthrite et une absence de suivi principal au CHU de Rouen.

b. Identification des témoins

La recherche des patients présentant une sarcoïdose sans spondyloarthrite a été réalisée grâce au Département d'Informatique et d'Information Médicales et à l'entrepôt de données (EDSaN) du CHU de Rouen via une recherche sémantique sur une période identique aux cas. Les patients pouvaient être suivis dans l'ensemble des services de spécialités médicales comprenant : les services de cardiologie, dermatologie, endocrinologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne, néphrologie, neurologie, ophtalmologie, pneumologie et rhumatologie.

Les critères d'inclusion étaient un diagnostic de sarcoïdose sur un faisceau d'arguments clinique, biologique, radiologique et histologique en accord avec les critères énoncés par la WASOG (Annexe 1) entre 1992 et 2018, et un âge supérieur à 18 ans.

Le critère d'exclusion était une absence de suivi principal au CHU de Rouen, et un diagnostic de spondyloarthrite associé.

Les témoins ont été appariés aux cas aléatoirement sur l'année de diagnostic de la maladie selon un ratio 3 témoins pour un cas.

2. Recueil des données

a. *Recueil des données de sarcoïdose (groupes cas et témoins)*

Les différentes données ont été recueillies après analyse des dossiers médicaux sous format papier et informatique pour les cas et uniquement des dossiers informatiques pour les témoins.

L'ensemble des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, fonctionnelles et anatomopathologiques de la sarcoïdose ainsi que les thérapeutiques a été collecté.

Les données épidémiologiques comportaient l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'origine ethnique et le tabagisme actif ou sevré.

Les items cliniques reposaient sur l'ensemble des atteintes organiques : pulmonaire, ophtalmologique, dermatologique, cardiologique, neurologique, digestive, hématologique, ORL, endocrinologique et rhumatologique.

Afin d'éviter toute confusion, l'atteinte rhumatologique a été définie comme l'ensemble des manifestations cliniques pouvant être rapporté à l'appareil locomoteur. Cette définition comprend l'atteinte axiale avec l'atteinte pelvi-rachidienne, et l'atteinte périphérique qu'elle soit articulaire ou enthésitique. L'atteinte musculaire et l'atteinte osseuse ont été classées dans deux groupes distincts.

Les caractéristiques biologiques concernaient l'existence ou non d'un syndrome inflammatoire biologique (par élévation de la CRP et/ou de la VS), d'une hypercalcémie, d'une élévation de l'ECA en dehors des normes du laboratoire sans détermination d'un seuil, d'une alvéolite ou d'un rapport CD4/CD8 > 3,5 dans le LBA.

Les différentes imageries qui incluait les radiographies, la TDM, l'IRM et le PET TDM disponibles sur le système d'archivage et de communication d'images (PACS) de notre institution ou sous d'autres formats électroniques ont été rétrospectivement évaluées. Les compte-rendus des examens non disponibles ont été collectés.

Concernant l'évolution de la maladie, les patients ont été classés en trois groupes. La maladie a été jugée comme aigue en cas de régression de la symptomatologie en moins de 24 mois, chronique en l'absence de régression en 3 à 5 ans et réfractaire en cas de progression malgré les traitements.

Un score composite de sévérité a été arbitrairement élaboré en attribuant 1 point pour toute atteinte d'organe, sans utiliser de graduation pour la sévérité de l'atteinte de chaque organe, ni de graduation en fonction de la nature de l'organe touché. Il a été jugé qu'il n'y avait pas de justification à attribuer une majoration en fonction de l'atteinte d'un organe par rapport à un autre, et de statuer sur la gravité de l'atteinte d'un organe à posteriori sans avoir de critères bien définis. Il a donc été décidé de ne pas reproduire le score ePOST (extrapulmonary

physician organ severity tool) (Annexe 3) basé sur une évaluation de 17 organes avec un score de gravité allant de 0 à 6 utilisé par l'équipe du Dr Judson et al [68].

Pour finir, l'ensemble des traitements entrepris au cours de la maladie a été recueilli.

b. Recueil des données propres à la spondyloarthrite (groupe cas)

Après de notre population sarcoïdose/spondyloarthrite, un recueil de données supplémentaire a été réalisé.

La durée entre le diagnostic de sarcoïdose et celui de spondyloarthrite a été calculée. En outre, le degré d'activité de la sarcoïdose a été évalué au moment du diagnostic de spondyloarthrite. La sarcoïdose était jugée comme active si elle répondait aux marqueurs d'activité définis par la WASOG (Annexe 4), en rémission si cette dernière ne présentait plus de signe d'activité sous traitement et guérie si elle ne présentait plus de signe d'activité sans traitement.

Nous avons déterminé si la spondyloarthrite satisfaisait ou non l'ensemble des critères de classification des spondyloarthrites définis par Amor et al (Annexe 5) et l'ASAS (Annexe 2) ou certains d'entre eux.

Les caractéristiques cliniques propres à la spondyloarthrite comprenaient :

- Une atteinte axiale définie par des rachialgies inflammatoires répondant aux critères de Berlin et de Calin avec un début insidieux, avant l'âge de 40 ans, persistant depuis au moins 3 mois, un dérouillage matinal >30 minutes, une amélioration à l'exercice et une absence d'amélioration au repos, des douleurs nocturnes dans la seconde partie de nuit et des fessalgies à bascule [70] ;
- Une atteinte périphérique définie par une atteinte articulaire comprenant des arthralgies d'horaire inflammatoire, ou arthrites avec précision sur leur nombre, leur distribution et/ou une atteinte enthésitique telles que des talalgies et/ou des dactylites ;
- Une atteinte extra-articulaire avec un antécédent d'urétrite non gonococcique ou de cervicite ou de diarrhées moins d'un mois avant l'apparition des arthrites ; la présence ou des antécédents de psoriasis et/ou d'uvéite ou d'iritis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique a été collectée.

Les patients ont été classés en 3 groupes en fonction de leur tableau clinique, à savoir les formes axiales prédominantes, les formes périphériques prédominantes avec les sous catégories d'atteinte articulaire (arthralgies ou arthrite) et/ou d'enthésopathie, et les formes mixtes comportant une atteinte axiale et périphérique quelle que soit cette dernière. Cette évaluation a été réalisée à différents temps de l'évolution de la maladie, au moment du diagnostic de sarcoïdose, au moment du diagnostic de spondyloarthrite et au cours de l'évolution de la spondyloarthrite.

Les caractéristiques radiologiques ont été collectées notamment l'atteinte des sacro-iliaques à travers les radiographies du bassin, la TDM, l'RM, le PET TDM et la scintigraphie mais aussi les imageries du rachis, des articulations périphériques incluant les échographies à la recherche d'arthrite infra-clinique, ou d'enthésites. Lorsque les examens étaient disponibles sur le système d'archivage et de communication d'images (PACS) de notre institution ou sous

d'autres formats électroniques, ils ont été rétrospectivement évalués sinon les comptes rendus des examens non disponibles ont été collectés.

Le terrain génétique avec la recherche d'un HLA B27, d'antécédents familiaux de spondyloarthrite, de psoriasis, d'uvéïte ou d'entérocolopathie chronique a été recueilli.

D'autres critères ont été ajoutés notamment la recherche de données biologiques avec la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique, la présence d'anticorps de type FR, d'anti CCP, d'AAN.

Les évaluations de la douleur, de l'activité de la maladie et de son retentissement fonctionnel ont été estimées par échelle numérique (EN), les scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (Annexe 6) et BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index) (Annexe 7). Ces derniers scores ont été moyennés pour chaque patient à partir de 5 valeurs recueillies à des temps différents si elles étaient disponibles dans le dossier ; en cas d'évaluation insuffisante, toutes les données disponibles étaient utilisées.

Les différents traitements entrepris : AINS, corticoïdes, DMARD synthétiques et biologiques ainsi que leur efficacité au cours de la maladie ont été recueillis.

3. Analyse statistique

Les données quantitatives ont été décrites par leur moyenne, leur écart-type, leur médiane, leurs quartiles et leurs valeurs extrêmes et les données qualitatives par leur effectif et leur pourcentage. Ces descriptions ont été faites sur l'ensemble de la population ainsi que chez les cas et les témoins.

Le caractère rétrospectif de l'étude a conduit à un recueil de données incomplet pour certains patients. Chaque donnée manquante a été considérée comme négative puisqu'à priori les malades n'ont pas présenté cette manifestation.

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, l'effet prédictif des différentes variables sur la survenue d'une spondyloarthrite a été étudié à l'aide de modèles de régression logistique conditionnelle (PROC PHREG) qui prend en compte l'appariement des cas et des témoins. La multiplicité des tests a été prise en compte par une correction de Bonferroni, ce qui revient dans cette étude à multiplier la p-valeur obtenue pour chaque modèle par quatre (le nombre d'atteintes étudiées). Un seuil observé $p \leq 0,05$ était considéré comme significatif.

Un modèle ajusté sur l'âge et le sexe a été réalisé afin de tenir compte de la différence de sexe et d'âge entre les cas et les témoins uniquement pour les atteintes trouvées significatives dans l'analyse principale.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en enlevant les 6 cas pour lesquels le diagnostic de la sarcoïdose et celui de la spondyloarthrite ont été posés la même année ou dans l'année suivante.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4) et R (version 3.5.3).

RESULTATS

1. Sélection des patients

a. Population des cas

L'Entrepôt de Données de Santé Normand (EDSaN), a permis d'identifier 56 patients présentant à la fois le diagnostic de sarcoïdose et de spondyloarthrite. Plus particulièrement, l'outil Doc'EDS, recensant plus de 17,4 millions de documents médicaux en texte libre depuis 2000, a été utilisé pour l'obtention des données nécessaires.

Après analyse des dossiers obtenus, 36 ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion de notre étude.

Parmi ces dossiers :

- 23 patients ne présentaient pas une association des deux pathologies. Les diagnostics de sarcoïdose et de spondyloarthrite n'ont pas été retenus après avis d'expert pour 10 et 12 patients respectivement. Dans ce dernier groupe, il est à noter que 3 patients présentaient une pathologie mécanique, 2 un rhumatisme sarcoïdosique, 1 une polyarthrite rhumatoïde immuno-positif, 1 une maladie de Whipple, 2 une polychondrite atrophifiante et 3 une fibromyalgie ; 1 patient n'avait aucune des deux pathologies mais il s'agissait d'antécédents familiaux ;
- 7 dossiers ont été exclus car l'essentiel du suivi des patients n'a pas été réalisé au CHU de Rouen mais dans d'autres établissements (CHU de Caen, CHU de Nantes, et CH du Havre) ne permettant pas une obtention suffisante de données ;
- 6 patients ont été exclus car ils présentaient une sarcoïdose diagnostiquée après une spondyloarthrite. Cette décision d'exclusion a été prise afin d'éviter certains biais confondants, car certaines sarcoïdoses peuvent être induites par des traitements notamment les DMARD synthétiques et biologiques, traitement de seconde ligne des spondyloarthrites [63].

Le second recensement auprès des différents praticiens du service de Rhumatologie du CHU de Rouen a permis d'obtenir une liste de 54 patients dont 12 patients préalablement identifiés. Parmi cette liste, l'analyse des dossiers a exclu 40 dossiers du fait de l'absence de diagnostic de spondyloarthrite ou de sarcoïdose.

Parmi ces patients :

- 14 patients présentaient des sarcoïdoses avec une atteinte articulaire dont 12 patients présentaient un syndrome de Löfgren.
- 10 patients présentaient d'autres rhumatismes inflammatoires comme des Polyarthrites Rhumatoïdes (3), des Syndromes de Gougerot Sjögren (2), une Maladie de Horton (1), des rhumatismes microcristallins (3), une sclérodermie.
- 8 patients présentaient des pathologies mécaniques notamment liées à une fracture vertébrale sur ostéoporose cortico-induite chez 2 patients, 4 lombosciatiques et 2 lombalgies isolées.
- 4 patients présentaient des manifestations articulaires ayant permis de diagnostiquer 2 fibromyalgies, 1 syndrome douloureux régional complexe et 1 myosite sous statine.
- 4 patients n'avaient pas de sarcoïdose dont 1 patient n'avait aucun des deux diagnostics et a été hospitalisé pour une décompensation cardio-respiratoire.

Néanmoins, cette liste a permis d'obtenir deux dossiers supplémentaires correspondant à nos critères d'inclusion.

b. Population des témoins

L'ensemble des cas a été apparié avec des patients présentant un diagnostic de sarcoïdose suivis sur la même période au CHU de Rouen dans l'ensemble des services de cardiologie, dermatologie, endocrinologie hépato-gastro-entérologie, médecine interne, néphrologie, neurologie, ophtalmologie, pneumologie et rhumatologie. L'Entrepôt de Données de Santé Normand (EDSaN), a permis d'identifier 1148 patients pour lesquels figuraient le terme de sarcoïdose sans spondyloarthrite et une sélection aléatoire a été réalisée pour obtenir 66 dossiers.

c. Appariement

A chacun des patients présentant une sarcoïdose et une spondyloarthrite, trois témoins présentant une sarcoïdose sans spondyloarthrite ont été appariés aléatoirement sur l'année de diagnostic de la maladie. L'année de diagnostic des témoins se situe entre l'année précédente et l'année suivante de celle du cas, sauf pour 2 témoins pour lesquels le diagnostic est fait deux ans plus tard (Figure 19).

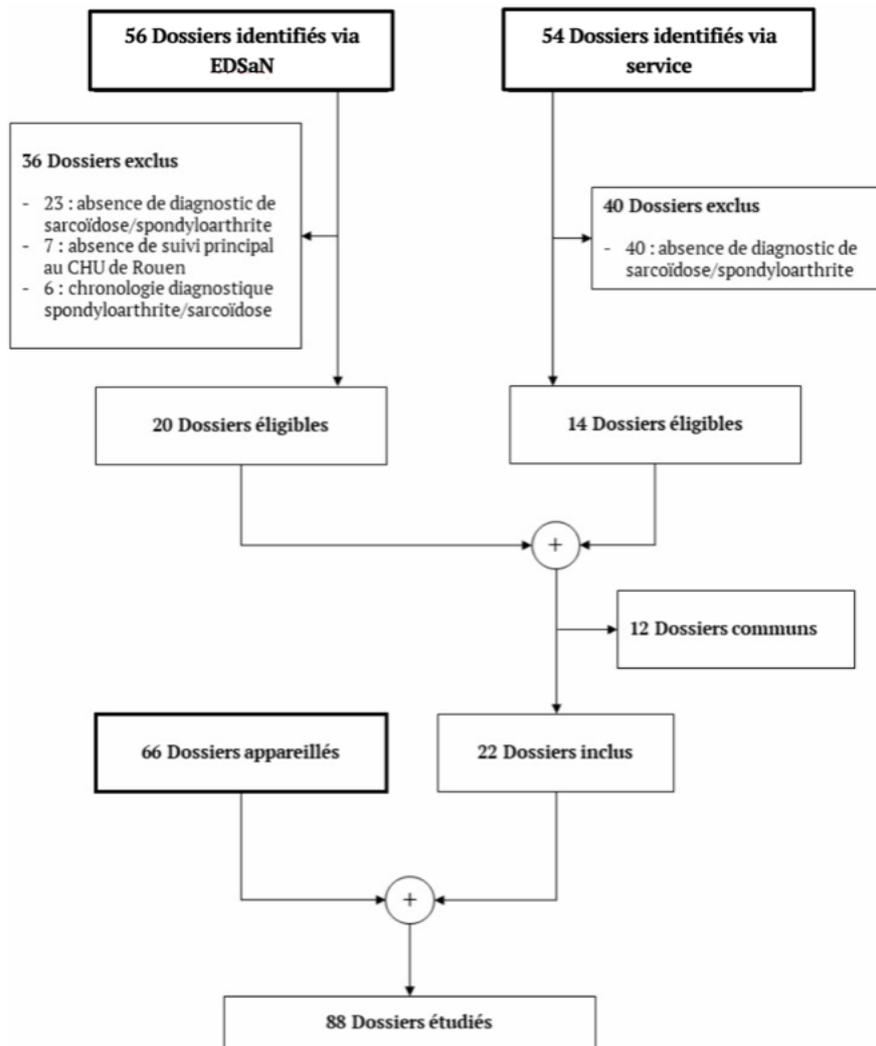


Figure 18 Diagramme de flux

2. Objectif principal

a. *Caractéristiques épidémiologiques*

L'âge médian au moment du diagnostic était de 29 ans avec un intervalle compris entre 21 et 49 ans chez les cas contre 32 ans avec intervalle compris entre 19 et 68 ans chez les témoins. Dans le groupe des cas, les patients étaient plus volontiers de sexe féminin avec un ratio F/H 1,75 versus 1.

Qu'il s'agissait des cas ou des témoins, les patients étaient principalement d'origine caucasienne (81,8% et 86,3%). Un tabagisme actif ou passé a été constaté chez 50% des cas et 46,3% des témoins.

Le temps de suivi de nos cas était plus long que nos témoins avec un délai médian de suivi des cas de 15,5 ans avec un intervalle compris entre 3 et 32 ans et des témoins de 11 ans avec un intervalle compris entre 2 et 32 ans.

La recherche d'une preuve histologique a été réalisée sur au moins un organe chez 18 cas et 60 des témoins. Elle était positive avec présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse chez 12 des cas et 49 des témoins.

28/48 des biopsies bronchiques ont permis d'obtenir une histologie compatible avec le diagnostic de sarcoïdose, tout comme 21/25 biopsies ganglionnaires, 12/26 biopsies des glandes salivaires, 2/2 biopsies ORL, 10/11 biopsies cutanées, 1/1 biopsie ophtalmologique, 1/3 biopsies gastriques et 0/1 biopsie rénale. Une biopsie synoviale n'a pas mis en évidence de granulomes. Certains patients ont bénéficié de plusieurs biopsies de différents organes. Sur 11 patients présentant un syndrome de Löfgren, 5 ont tout de même bénéficié de biopsie.

L'évolution de la sarcoïdose a été aiguë pour 12 cas soit 54,5%, chronique pour 9 cas (40,9%) et réfractaire pour 1 des cas (4,5%), versus 34 (51,5%), 26 (39,34%), 6 (9,1%) respectivement pour les témoins.

L'ensemble des caractéristiques épidémiologiques est rapporté dans le tableau 7.

b. *Caractéristiques cliniques au cours de la sarcoïdose.*

Nous avons regroupé un certain nombre de manifestations, sous une même entité en fonction de l'atteinte viscérale. Les localisations les plus fréquentes chez les cas et les témoins étaient l'atteinte pulmonaire (90,9% et 97% respectivement), l'atteinte dermatologique (40,9% et 36,4%), l'atteinte articulaire (68,2% et 27,3%), l'atteinte ganglionnaire (31,8% et 30,3%) et l'atteinte ophtalmologique (18,2% et 25,8%) (Tableau 8 et Figure 20).

Plus précisément, chez les cas :

- L'atteinte pulmonaire était observée chez 20 patients dont 11 patients présentant une atteinte ganglionnaire médiastinale isolée (55%), 8 patients une atteinte ganglionnaire et parenchymateuse associée (40%) et 1 patient une atteinte parenchymateuse isolée (5%).
- L'atteinte dermatologique était présente chez 9 patients (40,9%) dont 7 patients présentant un érythème noueux et 2 patients des lésions sarcoïdes chroniques.

<i>DONNEES</i>	<i>POPULATION</i>		
	Cas (n=22)	Témoins (n=66)	Total (n = 88)
Age au moment du diagnostic, ans, Moy +/- ET	31,1 +/- 8,16	37,2 +/-13,6	35,7 +/- 12,7
Sexe, femme n (%)	14 (63,6)	33 (50,00)	47 (53,4)
Poids, kgs, Moy. +/- ET	80,1 +/-16,2	75,8 +/-17,7	76,9 +/-17,35
Origine ethnique			
<i>Caucasienne n (%)</i>	18 (81,8)	57 (86,3)	77 (85,2)
<i>Arabe n (%)</i>	2 (9,1)	4 (6,1)	6 (6,8)
<i>Africaine n (%)</i>	2 (9,1)	5 (7,6)	7 (7,9)
Tabagisme actif ou passé n (%)	11 (50,0)	25 (46,3)	36 (47,4)
Délai de suivi, ans Moy +/- ET	16,2+/- 8,64	13,90 +/- 9,57	14,52+/-9,42
Biopsie réalisée n (%)	18 (81,8)	60 (90,9)	78 (88,6)
Histologie concordante n (%)	12 (66,7)	49 (81,7)	61 (78,2)

Moy = moyenne ET = Ecart type n = effectif %=pourcentage

Tableau 7 Caractéristiques épidémiologiques des cas et témoins

- L'atteinte ganglionnaire incluant l'atteinte splénique était présente chez 7 patients. Néanmoins, cette atteinte a rarement été recherchée de façon spécifique à l'aide d'examens complémentaires mais plus souvent découverte de façon fortuite minimisant sûrement le nombre de cas.
- L'atteinte ophtalmologique concernait 4 patients présentant une uvéite antérieure granulomateuse.
- L'atteinte ORL était représentée chez 4 patients dont 1 patient présentant une rhinite chronique prouvée à l'histologie et 3 patients un syndrome sec.
- L'atteinte cardiologique était rapportée chez 2 patients, l'un ayant une myocardite et l'autre une péricardite.
- L'atteinte neurologique concernait 2 patients avec 1 patient présentant une méningite et 1 patient une atteinte d'une paire crânienne.
- L'atteinte digestive touchait 1 patient présentant une atteinte hépatique et gastrique et 1 patient présentant une atteinte gastrique.
- L'atteinte musculaire était présente chez 2 patients et était uniquement clinique.
- L'atteinte osseuse n'a pas été représentée. A savoir qu'en cas d'atteinte osseuse des sacro-iliaques, cette dernière étant le facteur déclenchant du diagnostic de spondyloarthrite, elle n'a donc pas été considérée comme une atteinte de la sarcoïdose.
- L'atteinte rénale n'a été retrouvée chez aucun patient.
- L'atteinte rhumatologique sera décrite ultérieurement.

Concernant nos témoins :

- L'atteinte pulmonaire : 64 patients présentaient une atteinte pulmonaire (97%) dont 21 patients présentaient une atteinte ganglionnaire médiastinale isolée (32,8%), 39 patients une atteinte ganglionnaire et parenchymateuse associée (60,9%) et 4 patients une atteinte parenchymateuse isolée (6,3%).
- L'atteinte dermatologique était présente chez 24 témoins dont 15 patients présentant un érythème noueux, 8 patients des lésions sarcoïdes chroniques et 1 patient un lupus pernio.
- L'atteinte ganglionnaire était présente chez 20 patients.
- L'atteinte ophtalmique concernait 17 patients avec 10 patients présentant une uvéite antérieure granulomateuse, 6 patients une pan-uvéite et 1 patient une vascularite compliquée d'une hémorragie vitréenne.
- L'atteinte ORL était représentée chez 4 patients dont 2 patients ayant une rhinite chronique et 2 patients avec un syndrome sec.
- L'atteinte cardiologique était observée chez 7 patients avec 6 patients présentant une atteinte myocardique dont 2 compliquées de troubles de conduction et 1 patient présentant une péricardite.
- L'atteinte neurologique concernait 5 patients avec 2 patients présentant une atteinte centrale dont une compliquée de crise d'épilepsie et une autre caractérisée par une atteinte endocrinienne sur une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire et 3 patients ayant une atteinte d'une paire crânienne.
- L'atteinte digestive touchait 5 patients présentant une atteinte hépatique, 1 patient avec une atteinte coelio-mésentérique et 1 patient avec une atteinte gastrique.
- L'atteinte musculaire était présente chez 7 patients et prouvée par un PET TDM chez 2 patients.

Atteinte viscérale n (%)	Cas (n=22)	Témoins (n=66)	Total (n =88)
Pulmonaire	20 (90,9)	64 (97,0)	84 (95,4)
Rhumatologique	15 (68,2)	18 (27,3)	32 (36,3)
Dermatologique	9 (40,9)	24 (36,4)	33 (37,5)
Ganglionnaire	7 (31,8)	20 (30,3)	27 (30,7)
Ophthalmologique	4 (18,2)	17 (25,8)	21 (23,9)
ORL	4 (18,2)	4 (6,1)	8 (9,1)
Neurologique	2 (9,1)	5 (7,6)	7 (7,9)
Cardiaque	2 (9,1)	7 (10,6)	8 (9,1)
Digestive	2 (9,1)	7 (10,6)	9 (10,2)
Musculaire	2 (9,1)	7 (10,6)	9 (10,2)
Rénale	0 (0)	4 (6,1)	4 (4,5)
Osseuse	0 (0)	5 (7,6)	5 (5,7)

n = effectif %=pourcentage

Tableau 8 Manifestations cliniques de la sarcoïdose chez les cas et les témoins

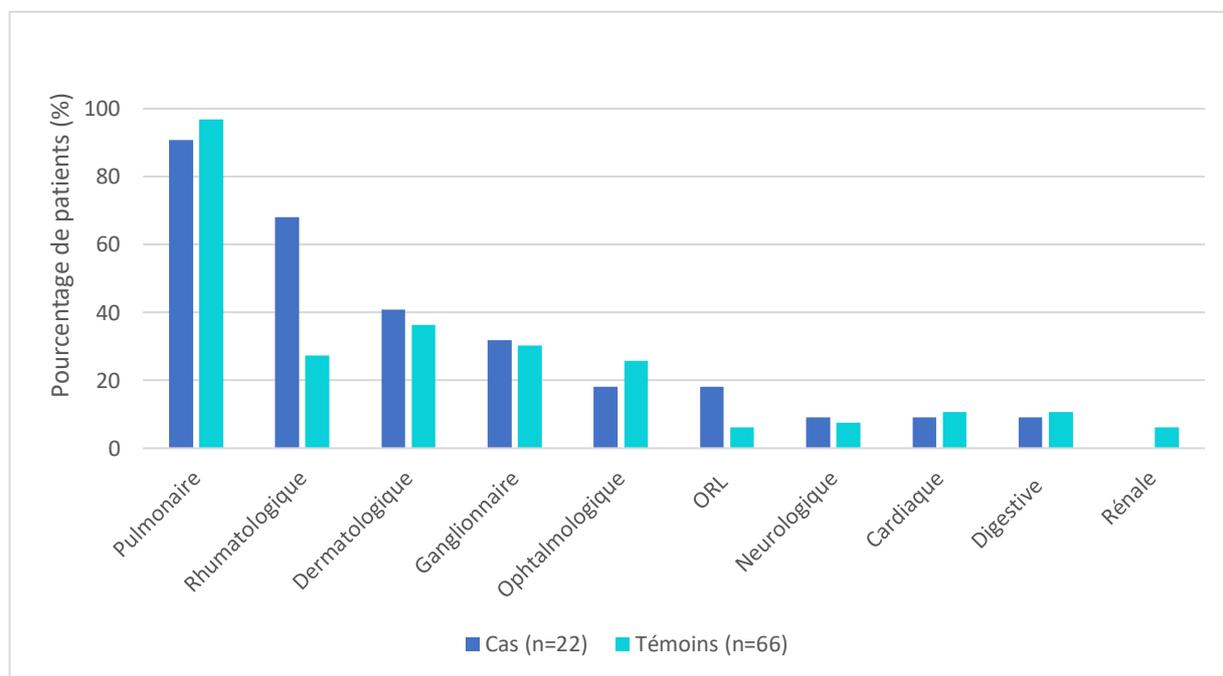


Figure 19 Proportion de patients en fonction des différentes manifestations cliniques

- L'atteinte osseuse était présente chez 5 patients avec des atteintes périphériques et axiales.
- L'atteinte rénale était décrite chez 4 patients, 1 patient présentait une néphropathie tubulo-interstielle avec une hypercalciurie, 1 patient présentait des lithiases rénales à répétition avec hypercalciurie et 2 patients ont présenté une insuffisance rénale.
- L'atteinte rhumatologique sera décrite ultérieurement.

Une association statistique a été mise en évidence entre la présence d'une atteinte rhumatologique au moment du diagnostic de sarcoïdose et la survenue d'une spondyloarthrite dans un second temps avec un OR à 6,42 et un intervalle de confiance compris entre [2,30-19,59] et un degré de significativité à $p=0,005$. Ce lien significatif persiste après correction de Bonferonni avec un degré de significativité à $p=0,002$ (Tableau 9).

Cette donnée reste significative lorsque l'on ajuste le modèle sur l'âge et le sexe avec un OR à 5,35, un intervalle de confiance compris entre [1,80 – 17,19] et un degré de significativité à $p=0,003$ et à $p=0,012$ après correction de Bonferonni (Tableau 10).

Une analyse de sensibilité a été réalisée en retirant les 6 patients pour lesquels le diagnostic de spondyloarthrite a été posé dans les 24 mois suivant le diagnostic de sarcoïdose.

Il s'avère que l'association entre l'atteinte rhumatologique au cours de la sarcoïdose et la survenue d'une spondyloarthrite reste significatif avec un OR à 7,33, un intervalle de confiance compris entre [2,51–23,9] et un degré de significativité à $p=0,004$ et à $p=0,0016$ après correction de Bonferonni (Tableau 11).

Concernant les autres atteintes d'organes, dermatologique et ophtalmologique, aucune association significative n'a été observée (Tableau 9).

c. Score composite de sévérité

Le nombre moyen d'organes atteints était de 3,0 chez les cas versus 2,7 chez les témoins. Ainsi, 68,1% des cas avaient au moins 3 atteintes d'organes, versus 54,4% chez les témoins (Tableau 12 et Figure 21).

Aucune association n'a été observée entre le nombre d'organes atteints attribuable à la sarcoïdose et la survenue d'une spondyloarthrite (Tableau 13).

d. Caractéristiques de l'atteinte rhumatologique au moment du diagnostic de sarcoïdose

L'atteinte rhumatologique était présente chez 15 des cas soit 68,2% des patients et chez 18 des témoins soit 27,3%, avec respectivement 9,1% et 3,0% des patients qui présentaient une atteinte axiale isolée, 40,9% et 22,7% une atteinte périphérique articulaire isolée et 18,1% et 1% une atteinte mixte (Tableau 14).

Concernant l'atteinte périphérique articulaire, elle s'exprimait majoritairement par des arthrites cliniques pour 36,4% des cas et 13,6% des témoins et par des arthralgies pour 22,7% des cas et 10,6% des témoins.

Cette dernière était par ailleurs définie comme mono-articulaire en cas d'atteinte d'une seule articulation, oligo-articulaire en cas d'atteinte de 2 à 4 articulations et poly-articulaire en cas d'atteinte supérieure à 4 articulations.

		OR	IC95	p-valeur	p-valeur après correction de Bonferroni
Atteintes rhumatologiques	Non	1			
	Oui	6,42	[2,30 – 19,59]	0,0005	0,002
Atteintes dermatologiques	Non	1			
	Oui	1,23	[0,44- 3,31]	0,67	1
Atteintes ophtalmologiques	Non	1			
	Oui	0,51	[0,17 - 2,11]	0,51	1

Tableau 9 Association entre la présence de différentes manifestations cliniques de la sarcoïdose et la survenue d'une spondyloarthrite (22 cas)

		OR	IC95	p-valeur	p-valeur après correction de Bonferroni
Atteintes rhumatologiques	Non	1			
	Oui	5,35	[1,80-17,19]	0,003	0,012
Age		0,97	[0,93-1,02]	0,23	1
Sexe		0,56	[0,18– 1,64]	0,29	1

Tableau 10 Association entre les différentes manifestations cliniques au cours de la sarcoïdose et survenue d'une spondyloarthrite Modèle ajusté sur l'âge et le sexe

		OR*	IC95	p-valeur	p-valeur après correction de Bonferroni
Atteintes rhumatologiques	Non	1			
	Oui	7,33	[2,51 – 23,9]	0,0004	0,0016
Atteintes dermatologiques	Non	1			
	Oui	1,03	[0,35 – 2,86]	0,95	1
Atteintes ophtalmologiques	Non	1			
	Oui	0,69	[0,18 - 2,23]	0,56	1

Tableau 11 Association entre les différentes manifestations cliniques au cours de la sarcoïdose et survenue d'une spondyloarthrite modèle ajusté sur les cas (16 cas)

Nombre d'organes atteints n (%)	Cas (n=22)	Témoins (n=66)	Total (n=88)
1	3 (13.6)	15 (22.7)	18 (20,4)
2	4 (18,2)	15 (22.7)	19 (21,5)
3	8 (36,3)	20 (30.3)	28 (31,8)
4	4 (18,2)	9 (13.6)	13 (14,8)
5	2 (9)	3 (4.5)	5 (5,6)
6	1 (4.5)	3 (4.5)	4 (4,5)
7	0 (0)	1 (1.5)	1 (1,1)
Nombre d'organes atteints Moy +/-ET	3,0 +/-1,3	2,7 +/-1,4	2,8 +/-1,4

Moy = moyenne ET = Ecart type n = effectif %=pourcentage

Tableau 12 Proportion de patients en fonction du nombre d'organes atteints

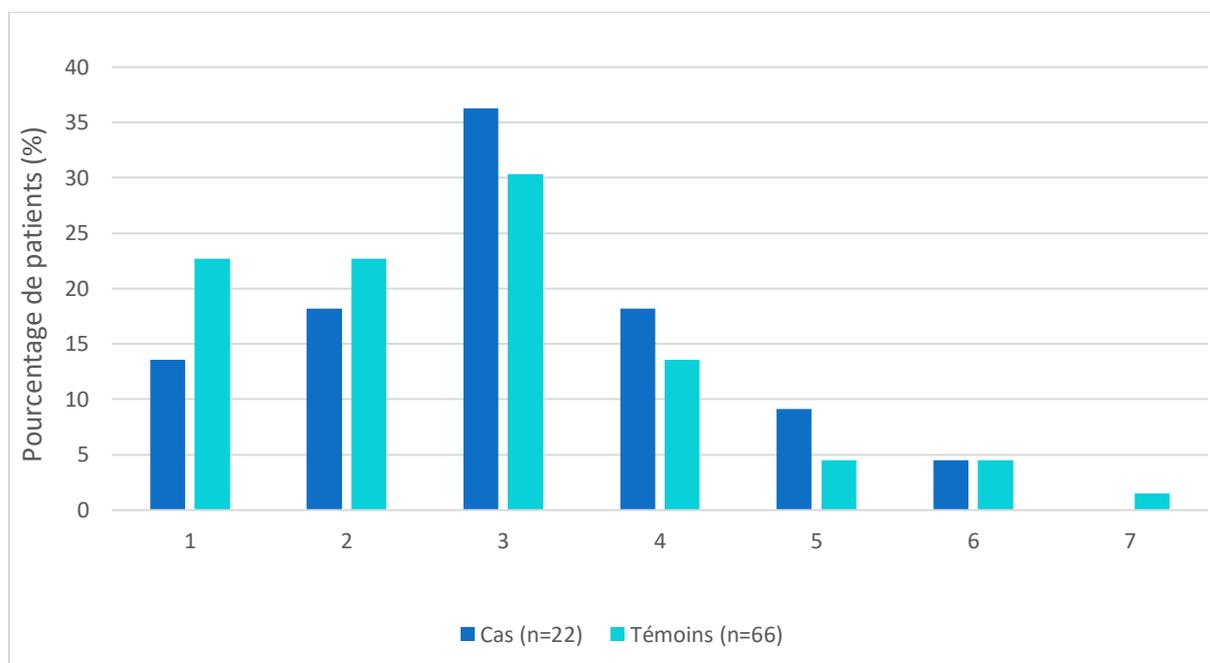


Figure 20 Proportion de patients en fonction du nombre d'organes atteints

	OR	IC95	p-valeur	p-valeur après correction de Bonferroni
Nombre d'organes atteints	1,15	[0,82 - 1,62]	0,40	1

Tableau 13 Association entre le nombre d'organes atteints et la survenue d'une spondyloarthrite

46,1% des cas et 9,1% des témoins présentaient une atteinte oligo-articulaire et 31,8% des cas et 15,1% des témoins une atteinte poly-articulaire. Il n'y avait chez les cas, qu'une seule atteinte mono-articulaire (cheville).

Chez les cas, les articulations touchées concernaient de façon prédominante les chevilles (7) puis les genoux (3), les poignets (3), les coudes (1) et les MCP (4). En cas d'atteinte poly-articulaire, le détail des atteintes articulaires n'était pas toujours retranscrit mais une atteinte associant les grosses et les petites articulations était fréquente.

Chez les témoins, l'atteinte articulaire touchait les chevilles (11), les genoux (7), les poignets (6), les coudes (5) et les MCP (3).

Un syndrome de Löfgren était décrit chez 5 des cas et chez 6 des 18 témoins.

L'analyse d'une association entre les différents tableaux cliniques rhumatologiques au cours de la sarcoïdose et la survenue d'une spondyloarthrite n'a pu être effectuée du fait d'effectifs trop faibles dans les différents sous-groupes. Cette comparaison n'a pas pu être réalisée même en regroupant les tableaux cliniques en 3 groupes : axial prédominant, périphérique prédominant (incluant articulaire, enthésitique et dactylite) et mixtes pour des raisons identiques.

Les sous-analyses des différents types d'atteinte articulaire périphérique (arthrite ou arthralgies), ainsi que de leur distribution n'ont pas pu être réalisées pour des raisons identiques.

e. Caractéristiques biologiques (Syndrome inflammatoire, élévation de l'ECA) au cours de la sarcoïdose

À propos de la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique au moment du diagnostic de sarcoïdose, les données étaient disponibles chez seulement 18 patients cas et témoins regroupés soit 20,4% de notre population totale.

Concernant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les données étaient disponibles uniquement pour 15 de nos cas avec 4 patients présentant un dosage augmenté par rapport à son seuil. Chez les témoins, l'information était disponible chez 54 patients, et l'augmentation était constatée chez 31 patients.

Il n'a pas été possible de réévaluer les différents marqueurs biologiques du fait de l'absence fréquente de valeur numérique et de normes. Il n'a donc pas pu être évalué si l'augmentation de ces marqueurs était significative ou non, notamment à la recherche d'une ECA supérieure à 2 fois la norme supérieure.

Pour des raisons identiques, un seuil des différents marqueurs biologiques n'a pu être déterminé. Une analyse a été réalisée sur l'augmentation ou non des différents marqueurs.

L'analyse sur la présence ou non d'un syndrome inflammatoire biologique au moment du diagnostic de sarcoïdose n'a pas pu être réalisée du fait d'un nombre important de données manquantes.

L'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine était observée moins fréquemment chez les cas que chez les témoins avec un OR à 0,26 avec un intervalle de confiance compris entre [0,06- 0,89] et un degré de significativité à $p=0,04$, sans que cette différence reste significative après correction de Bonferroni avec un $p=0,16$.

Atteinte rhumatologique	Cas (n=22) <i>n (%)</i>	Témoins (n=66) <i>n (%)</i>	Total (n=88) <i>n (%)</i>
TYPE D'ATTEINTE			
Axiale	6 (27,3)	3 (4,5)	9 (10,2)
Périphérique			
➤ Articulaire			
- Arthralgies	5 (22,7)	7 (10,6)	12 (13,6)
- Arthrites	8 (36,4)	9 (13,6)	17 (19,3)
➤ Enthésites	2 (9,1)	0	2 (2,3)
➤ Dactylites	0	1 (1,5)	1 (1,1)
TABLEAUX CLINIQUES			
Axiale isolée	2 (9,1)	2 (3,0)	4 (4,5)
Périphérique isolée			
➤ Articulaire	9 (40,1)	15 (22,7)	24 (27,3)
- Arthrites	6 (22,7)	8 (12,1)	14 (15,9)
- Arthralgies	3 (13,4)	7 (10,6)	10 (11,4)
➤ Enthésites	0	0	0
Mixte	4 (18,1)	1 (1,5)	5 (5,7)
➤ Axiale et Arthralgies	1 (4,5)	0	1 (1,1)
➤ Axiale et Arthrites	1 (4,5)	0	1 (1,1)
➤ Axiale et Enthésites	0	0	0
➤ Axiale, Arthralgies et Enthésites	1 (4,5)	0	1 (1,1)
➤ Axiale, Arthrite et Enthésites	1 (4,5)	0	1 (1,1)
➤ Axiale arthrite et dactylite	0	1 (1,5)	1 (1,1)
Total	15 (68,2)	18 (27,3)	33 (37,5)
NOMBRE D'ARTICULATIONS TOUCHEES			
Mono-articulaire	1 (4,5)	0	1 (1,1)
Oligo-articulaires	5 (46,1)	6 (9,1)	11 (12,5)
Poly-articulaires	7 (31,8)	10 (15,1)	18 (20,5)

n = effectif %=pourcentage

Tableau 14 Manifestations rhumatologiques chez les cas et chez les témoins au moment du diagnostic de sarcoïdose

3. Objectifs secondaires

a. *Description des caractéristiques des patients présentant une sarcoïdose et une spondyloarthrite associée.*

Le délai moyen de diagnostic entre la spondyloarthrite et la sarcoïdose était de 7,72 ans avec un écart type de 7,5 et un délai médian de 5 ans, avec un intervalle compris entre 0 et 25 ans. Le diagnostic de spondyloarthrite a été réalisé de façon concomitante à la sarcoïdose dans certains cas (3) mais le plus souvent au décours (19) lorsque la maladie était encore active (1) en rémission (6) ou considérée comme guérie (12). L'ensemble des patients répondaient aux critères de classification d'Amor ou de l'ASAS pour les formes axiale ou périphérique. Les profils cliniques et biologiques de chaque patient sont présentés dans le tableau 15.

Un antécédent familial de spondyloarthrite ankylosante a été noté chez 3 patients, un antécédent de rhumatisme inflammatoire chronique chez 4 patients, un antécédent de psoriasis chez 4 patients et aucun antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) n'a été retrouvé chez les patients.

Concernant les localisations extra-articulaires, 4 patients présentaient un antécédent ou des signes cliniques au cours du suivi d'uvéïte, 2 patients étaient atteints de psoriasis, 2 patients souffraient d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (une maladie de Crohn et une Rectocolite Hémorragique), aucun patient ne présentait d'antécédent d'infection urogénitale ou d'aphtose.

L'atteinte rhumatologique s'est modifiée au cours de l'évolution, entre le moment du diagnostic de sarcoïdose, le temps du diagnostic de spondyloarthrite et au cours du suivi de la spondyloarthrite (Tableau 16).

Certains patients ont présenté un tableau fixe, d'autres ont vu apparaître ou disparaître certaines manifestations au cours de leur suivi. Cependant, un type de manifestations semble prédominer tout au long de la maladie. En ce sens, 7 patients semblent avoir un tableau axial prédominant, 4 patients présentent un tableau périphérique prédominant et 11 patients ont un tableau mixte avec des atteintes axiales et périphériques sans pouvoir mettre en évidence une atteinte prédominante. Parmi ces 11 patients, 4 avaient un diagnostic de fibromyalgie associée rendant possiblement la symptomatologie plus floride.

A noter qu'un syndrome thoracique antérieur a été relevé chez 9 patients. Cette atteinte correspondant à une inflammation enthésitique et articulaire sterno-costale, sterno-claviculaire, ou encore manubrio-sternale est fréquemment associée au syndrome axial. Cette manifestation s'est présentée chez des patients présentant des lombalgies inflammatoires associées.

Concernant les examens biologiques, un syndrome inflammatoire a été constaté chez 12 patients au cours du suivi avec une VS variant de 1 à 57 mm/1^{ère} heure et une CRP allant de 5 à 23mg/L. Seulement deux patients étaient porteurs de l'haplotype HLA B27 dont un patient présentait aussi un antécédent familial de spondyloarthrite. Concernant le bilan immunologique, un seul patient présentait une augmentation des facteurs rhumatoïdes. Le reste du bilan immunologique était négatif.

Cas	Sexe	Origine	Age diagnostic de spondyloarthrite	Délai entre 2 maladies	Manifestations de la sarcoïdose	Tableau prédominant	Manifestation extra articulaire	SIB	HLA B27	SI
1	F	C	50	25	Pulm Adp Dermato Rhum Cardio	Mixte		Oui	Non	Bilatérale
2	H	M	48	1	Pulm Adp Dig Rhum	Axial	MICI	Non	Non	
3	H	C	23	2	Pulm Adp Rhum	Axial		Oui	ND	Bilatérale
4	F	C	46	22	Pulm Adp Neuro Ophthalmo Rhum	Axial		Non	ND	
5	H	C	39	0	Pulm Derm OrL Rhum	Périphérique		Oui	ND	
6	H	C	44	0	Pulm Rhum Derm	Mixte	Uveite	Non	Oui	Bilatérale
7	F	C	35	0	Pulm	Mixte	Psoriasis	Oui	Non	Unilatérale
8	F	C	39	4	Pulm Derm Ophthalmo	Mixte		ND	ND	
9	H	C	35	13	Pulm	Mixte		Oui	Oui	Bilatérale
10	F	C	39	11	Pulm Neuro Dig	Mixte	Uveite	Oui	Non	Bilatérale
11	F	C	39	5	Ophthalmo Rhum	Axial	MICI	Non	Non	Unilatérale
12	F	M	37	16	Derm Adp Rhum	Mixte		Oui	Non	
13	F	C	30	3	Ophthalmo Pneumo Musc	Mixte	Uveite	Non	ND	
14	F	A	43	1	Pulm Rhum Cardio	Mixte		Oui	ND	Bilatérale
15	F	C	41	19	Pulm Rhum OrL	Axial	Uveite	Oui	Non	Bilatérale
16	H	C	31	1	Pulm-Derm	Axial		ND	ND	Bilatérale
17	F	A	31	5	Pulm Derm Adp OrL Musc Rhum	Périphérique		Oui	ND	ND
18	F	C	20	5	Pulm Rhum	Mixte		ND	ND	
19	F	C	36	5	Pulm Derm Rhum	Mixte	Psoriasis	Oui	ND	
20	H	C	61	12	Pulm Rhum	Axial		Non	Non	Unilatérale
21	F	C	34	8	Pulm Adp Dermato Rhum Cardio	Périphérique		Non	Non	
22	H	C	40	12	Pulm Adp Dig	Périphérique		Oui	ND	

SIB : Syndrome inflammatoire biologique, SI : Sacro-iliite C : caucasienne M : Maghrébine A : Africaine Adp : Adénopathie Cardio : Cardiologique Derm : Dermatologique Dig : Digestif, Musc : Musculaire Oph : Ophtalmologique ORL : Oto-rhino-laryngologique Pulm : Pulmonaire Rhum : Rhumatologique ND : non déterminé

Tableau 15 Résumé des différentes caractéristiques des patients sarcoïdose/spondyloarthrite

Concernant les examens d'imagerie, ceux-ci ont permis de mettre en évidence au total 12 sacro-iliites. Sept d'entre elles étaient visibles sur les radiographies standards. La TDM du bassin réalisée sur 9 patients a permis de mettre en évidence une sacro-iliite supplémentaire chez un patient pour qui la radiographie n'a pas été retrouvée. L'IRM a permis d'objectiver un total de 10 sacro-iliites sur 17 examens réalisés. Elle a permis d'objectiver 4 sacro-iliites supplémentaires dont une seule pour laquelle la radiographie n'était pas significative.

L'atteinte des sacro-iliaques était bilatérale chez 8 patients, unilatérale chez 3 autres et non spécifié chez 1 patient.

Parmi nos 22 patients, sur les 13 IRM du rachis disponibles, 4 présentaient par ailleurs des signes d'atteinte rachidienne avec un hypersignal inflammatoire des coins antérieurs pouvant évoquer une origine inflammatoire de type spondylite de Romanus.

Une TDM de la paroi thoracique antérieure a été réalisée chez 2 patients avec une seule objectivant des signes inflammatoires des articulations sternocostales.

A noter qu'un PET TDM a été réalisé chez 3 patients ; pour 2 d'entre eux, des signes d'hypermétabolisme étaient visualisés en regard des sacro-iliaques, le 3^{ème} ne notait pas de signes d'activité en faveur d'une spondyloarthrite ou d'une sarcoïdose.

Une échographie articulaire était disponible chez 11 de nos patients. Elle a permis de mettre en évidence 3 synovites actives avec hyperhémie au Doppler, 3 ténosynovites, 4 tendinopathies et 5 enthésites. Certains patients présentaient plusieurs manifestations associées.

Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez un patient qui n'avait pas bénéficié d'une échographie et celle-ci montrait des signes compatibles avec une poly-enthésopathie.

L'EN douleur médiane était à 7, l'EN asthénie à 8 et l'EN activité à 8. Le BASDAI médian était mesuré à 52 et le BASFI médian à 50.

Concernant les traitements de la spondyloarthrite (Tableau 17), les AINS étaient utilisés en première intention chez 81% des patients. Seulement 2 patients n'ont pu en bénéficier du fait d'une contre-indication (MICI ou ulcère gastroduodéal). Un recours à la corticothérapie systémique a été nécessaire chez 6 patients, notamment en raison d'arthrites persistantes. Un patient a reçu une infiltration d'un dérivé cortisonique au niveau des sacro-iliaques avec une efficacité temporaire. Le traitement par AINS ou corticothérapie a été suffisant pour contrôler la symptomatologie chez 4 patients. Il a dû être interrompu chez 1 patient en raison d'effets indésirables (gastrite).

Un traitement par DMARD synthétique (MTX, SLZ, AZA ou LEF) a été utilisé en 2^{ème} ligne chez 15 patients soit 68,2%, dans le but principal de soulager les atteintes périphériques mais aussi axiale avec l'usage de la SLZ. Chez 3 d'entre eux, le traitement par MTX ou SLZ a permis une amélioration satisfaisante de la symptomatologie. Le MTX a été associé une seule fois à la prescription d'un biomédicament par analogie au schéma thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde afin de réduire le développement d'anticorps antimédicament.

Un traitement par DMARD biologique a été utilisé en 2^{ème} ligne, chez 2 patients, un ayant une atteinte axiale prédominante et un une atteinte mixte. Les DMARD biologiques ont été utilisés en 3^{ème} ligne chez 12 patients.

Atteinte rhumatologique	Moment du diagnostic de sarcoïdose	Moment du diagnostic de la spondyloarthrite	Au cours de l'évolution de la spondyloarthrite
	<i>Effectif (%)</i>	<i>Effectif (%)</i>	<i>Effectif (%)</i>
TYPE D'ATTEINTE			
Axiale	6 (27,3)	20 (90,9)	20 (90,9)
Périphérique			
➤ <i>Articulaire</i>			
- <i>Arthrites</i>	5 (22,7)	6 (27,3)	6 (27,3)
- <i>Arthralgies</i>	8 (36,4)	9 (40,1)	10 (50)
➤ <i>Enthésites</i>	2 (9,1)	8 (36,4)	11 (50)
➤ <i>Dactylites</i>	0	0	0
TABLEAUX CLINIQUES			
Axiale isolée	2 (9,1)	6 (27,3)	4 (18,2)
Périphérique isolée	9 (40,1)	2 (9,1)	2 (9,1)
➤ <i>Articulaire</i>	9 (40,1)	(4,5)	0
- <i>Arthrites</i>	6 (22,7)	1 (4,5)	2 (9,2)
- <i>Arthralgies</i>	3 (13,4)	1 (4,5)	0
➤ <i>Enthésites</i>	0	0	0
Mixte	4 (18,1)	14 (63,6)	16 (72,7)
➤ <i>Axiale et Arthralgies</i>	1 (4,5)	2 (9,1)	3 (13,6)
➤ <i>Axiale et Arthrites</i>	1 (4,5)	3 (13,6)	2 (9,1)
➤ <i>Axiale et Enthésites</i>	0		2 (9,1)
➤ <i>Axiale, Arthralgies et Enthésites</i>	1 (4,5)	7 (31,8)	7 (31,8)
➤ <i>Axiale, Arthrite et Enthésites</i>	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (9,1)
➤ <i>Arthralgies et Enthésites</i>	0	0	0
➤ <i>Arthrites et Enthésites</i>	0	1 (4,5)	0
Total	15 (68,2)	22(100)	22 (100)

Moy = moyenne ET = Ecart type n = effectif %=pourcentage

Tableau 16 Manifestations rhumatologiques chez les patients présentant une sarcoïdose/spondyloarthrite, au moment du diagnostic de sarcoïdose, du diagnostic de spondyloarthrite et au cours de l'évolution de la spondyloarthrite

Patients	AINS/ Corticothérapie	cs DMARD	bDMARD
1	AINS (1)	/	/
2	AINS (1)	MTX (6), SLZ (2)	IFX (5) ADA (4) ETN (3)
3	AINS (1)	/	/
4	AINS (1)	/	/
5	AINS (1) Cortico (2)	MTX (3), SLZ (4)	/
6	AINS (1)	/	ADA (3)
7	AINS (2) Cortico (1)	MTX (3),	ADA (4)
8	AINS (1) Cortico (5)	MTX (2), LEF (3) SLZ (4)	ADA (6)
9	AINS (1)	MTX (2)	IFX (4) ADA (5) ETN (3) TCZ (6) GLM (7)
10	/	MTX (2), SLZ (3)	IFX (4) ADA (6) ETN (5)
11	AINS (1)	SLZ (2)	ADA (3)
12	AINS (1)	MTX (2)	IFX (3)
13	AINS (1)	SLZ (3)	/
14	AINS (1)	MTX (2) AZA (3)	ADA (4)
15	Cortico (1)	/	IFX (4) ADA (2) ETN (3) GLM (5)
16	AINS (1)	MTX (2)	ADA (3) GLM (4)
17	AINS (2) Cortico (1)	MTX (3)	IFX (4) ADA (5) GLM (6) CTZ (7)
18	AINS (1)	/	/
19	AINS (1)	MTX (2)	CTZ (4)
20	AINS (1) Cortico (2)	MTX (4), SLZ (3),	ADA (6) ETN (5)
21	AINS (1)	/	Bilan prébiomédicament en cours
22	AINS (1)	SLZ (3)	/

Cortico : Corticothérapie, MTX : Méthotrexate, SLZ : Salazopyrine, LEF : Leflunomide, AZA : Azathioprine, IFX : Infliximab, ADA : Adalimumab ETN : Etanercept, CTZ : Certolizumab, GLM : Golimumab
La séquence des traitements est précisée par (x)

Tableau 17 Traitement des patients présentant une sarcoïdose/spondyloarthrite au cours du suivi

Plus précisément, 7 patients ont bénéficié d'un seul biomédicament avec une efficacité satisfaisante ; 5 patients étaient sous ADA, 1 sous IFX et 1 sous CTZ. A noter qu'il a été décidé d'arrêter le traitement par ADA d'une patiente en raison d'une dysplasie du col utérin avec un relais par SLZ qui s'est avéré partiellement efficace.

Pour 7 patients, une rotation des différents bio-médicaments a été nécessaire. 4 patients ont bénéficié de plusieurs bio-médicaments avec une efficacité du dernier bio-médicament satisfaisante ; 2 patients étaient sous GLM, 2 sous ADA. 3 patients ont présenté des échecs multiples aux thérapeutiques. Parmi eux, 1 patient a bénéficié de 5 biomédicaments, dont du Tocilizumab au cours d'un protocole (BLUID AIR NCT01209689) pour la spondyloarthrite, avec un échec primaire ou secondaire de l'ensemble des thérapeutiques entreprises.

1 patiente a bénéficié d'un bilan pour l'introduction d'un biomédicament, et recevra un traitement par ADA.

A noter qu'aucun des patients n'a bénéficié d'un traitement par Secukinumab, Ixekizumab ou Ustekinumab.

b. Description de la prise en charge des patients présentant une sarcoïdose seule et des patients présentant une spondyloarthrite et une sarcoïdose

Concernant le traitement toute pathologie confondue, chez nos cas, plus de 90% des patients ont été traités par AINS. 13 patients ont reçu une corticothérapie dont 11 patients pour l'atteinte articulaire de leur sarcoïdose et seulement 6 en ont bénéficié après le diagnostic de spondyloarthrite.

3 patients ont bénéficié d'un traitement par DMARD synthétique en raison de l'atteinte articulaire de la sarcoïdose, 2 du MTX et 1 du MTX relayé par l'hydroxychloroquine. 15 patients ont reçu un traitement par DMARD synthétique une fois le diagnostic de spondyloarthrite posé dont 12 par MTX, 8 par SLZ, 1 par AZA et 1 par LEF.

63.6 % des cas ont bénéficié d'au moins un DMARD biologique à savoir 12 d'ADA, 6 d'IFX, 5 d'ETN, 4 du GLM, 2 du CTZ, 1 du TCZ. Les indications thérapeutiques étaient uniquement la spondyloarthrite pour son atteinte articulaire. Elles étaient parfois influencées en cas d'inefficacité des traitements sur l'atteinte ophtalmique.

Chez nos témoins, seulement 7,6% ont bénéficié d'un traitement par AINS et 60,6% ont reçu une corticothérapie. S'agissant des traitements de fond, 27,3% ont été traités par DMARD synthétiques dont 13 patients sous HCQ et 11 sous MTX, 5 sous AZA. A noter qu'un patient a été traité par cyclophosphamide du fait d'une atteinte neurologique.

Seulement 2 patients étaient sous anti-TNF α (IFX) en raison d'une atteinte ophtalmique notamment à but d'épargne cortisonique. Un patient était en cours de bilan pré-biomédicament en raison d'atteinte multi viscérale notamment ophtalmologique et articulaire non contrôlée.

Traitements	Cas (n=22)	Témoins (n=66)	Total (n=88)
	n (%)	n (%)	n (%)
AINS	20 (90,9)	5 (7,6)	25 (28,4)
Corticothérapie	13 (59,1)	40 (60,6)	53 (60,2)
DMARD synthétiques	18 (81,8)	18 (27,3)	36 (40,9)
DMARD biologiques	14 (63,6)	2 (3,0)	16 (18,2)

n = effectif %=pourcentage

Tableau 18 Détail des traitements reçus par les cas et les témoins

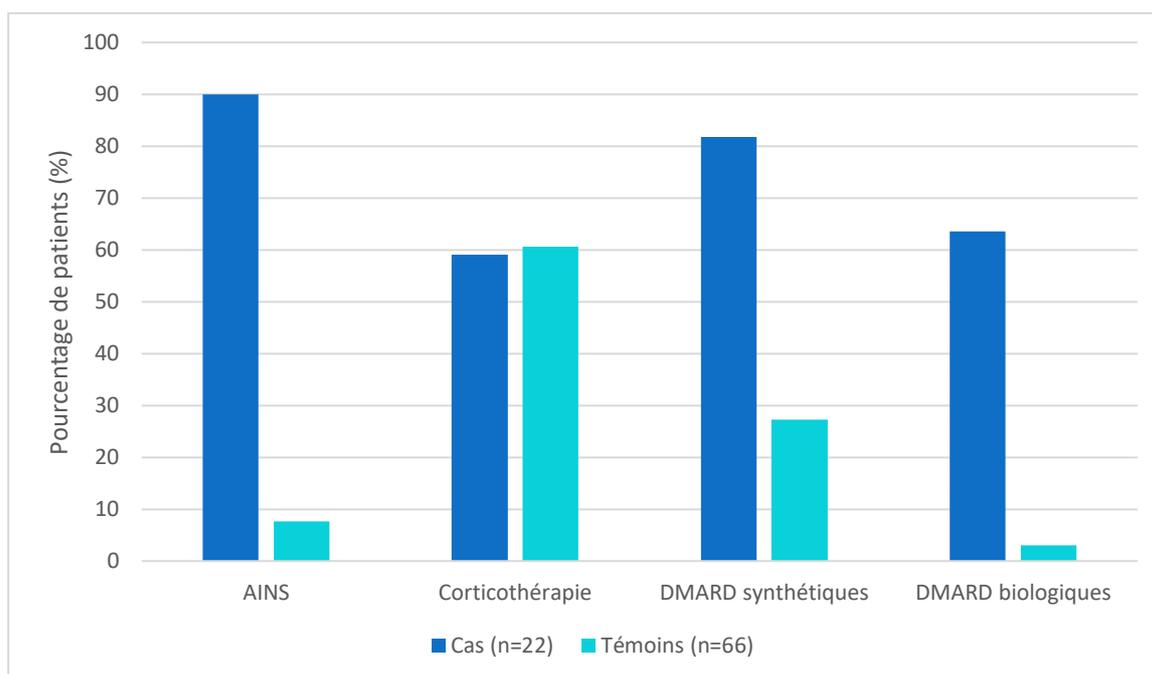


Figure 21 Diagramme des traitements

DISCUSSION

Notre série mono-centrique a permis de décrire les présentations clinique et paraclinique, ainsi que la prise en charge thérapeutique de 22 patients présentant à la fois une sarcoïdose et une spondyloarthrite sur une période de 26 ans. Un seul paramètre semble prédictif de la survenue ultérieure d'une spondyloarthrite face à une sarcoïdose. Il s'agit de l'atteinte rhumatologique initiale, associée à la sarcoïdose. Du fait d'un effectif trop faible, il n'a pas pu être mis en évidence un tableau clinique rhumatologique spécifique favorisant la survenue secondaire d'une spondyloarthrite. Toutefois, l'atteinte mixte, combinant à la fois une atteinte axiale et articulaire périphérique semble plus souvent observée chez les cas. Le degré de sévérité, définie par le nombre d'organes touchés par la sarcoïdose, ne semble pas influencer l'évolution vers ce type de rhumatisme inflammatoire.

A notre connaissance, il s'agit de la 2^{ème} plus grande série de patients présentant une sarcoïdose et une spondyloarthrite associée, qui soit rapportée dans la littérature. En effet, l'étude conduite par Wu et al incluait 45 patients mais celle-ci ne comportait qu'une analyse des caractères épidémiologiques (âge, sexe). En effet, la force majeure de notre étude réside dans le recueil de données exhaustives sur les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques ainsi que les différentes séquences de traitements. Le diagnostic des deux pathologies, basé sur des avis d'experts, a été bien documenté dans tous les cas avec d'une part la recherche d'une analyse anatomopathologique concordante et l'élimination des diagnostics différentiels pour la sarcoïdose, et d'autre part, la réalisation d'examen d'imagerie à type de radiographie, TDM ou d'IRM, et la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique et de facteurs génétiques prédisposant (HLA B27, antécédents familiaux) pour les spondyloarthrites.

La présente étude comporte un certain nombre de limites inhérentes aux études rétrospectives, comme un biais d'information, notamment du fait de l'informatisation progressive des dossiers médicaux au CHU de Rouen, à partir des années 1990, avec le développement des codages en 2001 et une informatisation complète depuis 2009 mais aussi liée à l'absence d'approche standardisée pour la prise en charge de la sarcoïdose et de la spondyloarthrite. Par conséquent, des données étaient manquantes notamment celles concernant certains examens complémentaires, radiologiques, biologiques, génétiques et histologiques.

Par ailleurs, le diagnostic des deux pathologies est difficile. Le diagnostic de spondyloarthrite est souvent problématique et retardé car il n'existe ni signe pathognomonique, ni examen complémentaire de certitude ni de critère diagnostique. Il en est de même pour la sarcoïdose qui peut être asymptomatique et découverte de façon fortuite et reste un diagnostic d'élimination.

En outre, il a été décidé d'exclure les patients présentant une sarcoïdose survenue dans un second temps après la spondyloarthrite afin de réduire le risque qu'un traitement de la spondyloarthrite ait pu affecter l'expression phénotypique de la sarcoïdose. En effet, des réactions paradoxales de type granulomatose ont été rapportées sous anti-TNF α mais aussi des pathologies pulmonaires sous SSZ, MTX et AZA. Ainsi, il est possible que l'exclusion de ces 6 patients ait pu avoir une incidence sur les résultats [63, 71, 72].

Pour finir, concernant notre revue de la littérature, l'absence d'accès à certains articles de la littérature a limité l'obtention des données rétrospectives des patients (Annexe 8). De plus, pour les autres articles, certaines données pouvaient être manquantes notamment les signes extra articulaires, les résultats d'examens ou les prises en charge thérapeutiques.

La comparaison des caractéristiques de notre population de sarcoïdose/spondyloarthrite à la littérature au sujet des spondyloarthrites permet de mettre en évidence une présentation clinique et paraclinique quelque peu distincte.

On peut constater, en effet, une plus forte proportion de femmes (63,3%) alors que le ratio est généralement proche de 1 ainsi qu'un âge de diagnostic plus tardif avec un âge moyen à 38 ans versus 26 ans.

Concernant les manifestations cliniques, les principales études se rapportent aux spondyloarthrites avec atteinte axiale prédominante. Elles rapportent une atteinte périphérique articulaire touchant environ 18 à 58% des patients, une atteinte enthésitique concernant 34 à 74% des patients. Ces proportions paraissent semblables à celles de nos patients. Concernant les manifestations extra-articulaires, on note un nombre comparable avec une proportion d'uvéïte de 18% versus 22-37%, de psoriasis de 9% versus 4 à 9% et de MICI de 9% versus 4 à 16% [73, 74].

54% des patients présentent un syndrome inflammatoire biologique versus environ une fréquence de 40% rapportée dans la littérature, un nombre plus faible de patients présentant un haplotype HLA B27 (9%) bien que la présence de cet haplotype soit variable en fonction du sous type de rhumatisme (80-90% dans la spondylarthrite ankylosante, 20-50% dans le rhumatisme psoriasique et 0-50% dans les rhumatismes associés aux MICI) [75].

La proportion de sacro-iliite radiographique dans notre population de spondyloarthrite est de 31,8% (7/22). Elle est relativement importante comparativement au ratio habituellement observé dans les cohortes de spondyloarthrite toutes étiologies confondues avec un tableau axial prédominant (Cohorte Désir ratio non radiographique/radiographique de 80/20, ASAS 70/30) [76].

Sa prise en charge thérapeutique par un traitement de seconde ligne semble elle aussi plus importante avec 63,3% des patients sous biothérapies versus un recours proche de 30-40% chez les spondyloarthrites classiques [77].

Notre population de patients présentant une spondyloarthrite et une sarcoïdose a été ensuite comparée à l'ensemble des cas de sarcoïdose et de spondyloarthrite associées (rapportés dans la littérature Annexe 9). En cas de données manquantes, les paramètres n'ont pas été considérés et l'article de Wu n'a été utilisé que pour le ratio homme/femme.

Une prédominance féminine a été notée dans les deux séries avec 63,6% de femmes dans notre étude et 59,5% d'après notre revue de la littérature.

L'âge moyen au moment du diagnostic est légèrement moins élevé puisqu'il est estimé à 37,5 ans dans la revue de la littérature avec intervalle compris entre 23 et 63 ans alors qu'il est de 31,1 ans dans notre série de patients avec un intervalle compris entre 21 et 49 ans.

L'atteinte pulmonaire reste l'atteinte la plus fréquente (90,9% versus 100%) avec principalement des stades évoluant de I à III et rarement d'atteinte sévère de stade IV. L'atteinte dermatologique arrive en seconde place avec néanmoins une moindre incidence dans notre série de cas par rapport à la revue de la littérature (40,9% versus 59,2%). L'atteinte ophtalmologique est présente en proportion équivalente dans les deux séries (18,2% versus 14%). Les autres atteintes d'organes sont plus rares et n'ont donc pas été rapportés.

Concernant l'atteinte rhumatologique, celle-ci semble comparable entre notre série de patients et les données de la littérature avec une atteinte axiale prédominante touchant 90.1% et 100% des patients et une atteinte périphérique articulaire chez 68,2% et 69% des patients respectivement.

L'atteinte de l'appareil locomoteur est un élément indispensable au diagnostic de spondyloarthrite. Certaines manifestations rhumatologiques, qu'il s'agisse de la sacro-iliite, de l'atteinte périphérique articulaire et enthésitique, peuvent être partagées par les deux pathologies si l'on se réfère à la littérature.

Le raisonnement peut s'avérer de ce fait circulaire. En effet, il est possible d'appréhender l'atteinte rhumatologique au cours de l'association d'une sarcoïdose et d'une spondyloarthrite de deux manières.

D'une part, la plupart des patients présentant une atteinte rhumatologique chronique ou atypique au cours de la sarcoïdose vont être adressés à un rhumatologue. Ce dernier va prendre en considération de façon plus ciblée la plainte douloureuse du patient, notamment les lombalgies et/ou les douleurs du bassin et les explorer par des examens complémentaires notamment à la recherche d'une sacro-iliite. Si celle-ci est présente, il pourra alors plus facilement émettre l'hypothèse d'une spondyloarthrite associée, même si la coexistence d'une atteinte sacro-iliaque soit suggérée dans la sarcoïdose sans spondyloarthrite associée. Ainsi, la mise en évidence d'une sacro-iliite n'est pas nécessairement synonyme de l'existence d'une spondyloarthrite.

D'autre part, il n'en demeure pas moins que la description de ces atteintes dans la sarcoïdose, attribuées à la sarcoïdose, soit possiblement erronée et que celles-ci relèvent d'une spondyloarthrite associée ou soient inaugurales d'une future spondyloarthrite.

Outre l'attribution des atteintes rhumatologiques à l'une ou l'autre des pathologies, un autre élément peut attirer l'attention, notamment l'existence ou non de plaintes rachidiennes. En effet, il est à noter la faible proportion de rachialgies chez nos témoins. Il en est de même des antécédents de lombalgies après analyse rétrospective des dossiers des patients présentant une sarcoïdose isolée. Or, ce trouble musculosquelettique est fréquent dans la population générale. La prévalence de la lombalgie est estimée à 60-90% dans la population générale en sachant que les pathologies mécaniques sont au premier plan. Il est peu probable que ces patients présentant une sarcoïdose dérogent à la règle mais il n'est pas exclu que les douleurs rachidiennes soient mises au second plan ou que celles-ci n'aient pas été rapportées dans les dossiers et explorées.

Qu'en est-il plus précisément de l'atteinte des sacro-iliaques ? Sur le plan radiologique, les examens ont permis de mettre en évidence 17 sacro-illites bilatérales, 8 unilatérales et sans précision pour la latéralité chez les 12 autres patients de notre revue de la littérature. Dans notre série, 12 atteintes des sacro-iliaques étaient répertoriées ; l'atteinte était bilatérale chez 8 patients, unilatérale chez 3 patients et non spécifié chez un patient.

Dans l'étude d'Erb et al, la recherche d'une sacro-iliite a été effectuée chez les patients symptomatiques, souffrant de lombalgies inflammatoires, au travers d'une radiographie du bassin. Dans l'étude de Kobak et al, une radiographie de bassin a été réalisée chez l'ensemble des patients présentant une sarcoïdose suivie dans un service de Rhumatologie ; seuls les patients présentant une sacro-iliite radiographique ont ensuite bénéficié d'une IRM de

contrôle. La méthodologie de ces deux approches présente une limite puisqu'elles ont exclu deux types de spondyloarthrite, celle à expression axiale sans atteinte radiologique des sacro-iliaques et celle à expression périphérique.

Les spondyloarthrites sans sacro-iliite radiologique évoquées depuis 1961 par de Seze et Lequesne, peuvent représenter des stades relativement précoces de la maladie [78]. En effet, les modifications radiologiques apparaissent tardivement. L'étude de Mau et al datant de 1988, a évalué l'évolution à 10 ans de radiographies de bassin de 88 patients présentant une spondyloarthrite axiale à sacro-iliaques normales sur le plan radiologique. Seulement 54 patients ont été revus à 10 ans et parmi ces patients, 32 soit 59% présentaient une sacro-iliite définie avec un score de grade supérieur ou égal à 2 selon les critères de New York. Les signes radiographiques de sacro-iliite pouvaient ainsi apparaître après 9 +/- 6 ans d'évolution [78].

Par ailleurs, il doit être souligné la difficulté de l'interprétation de la radiographie standard des sacro-iliaques notamment du fait d'une grande variabilité inter-lecteurs [41]. Dans l'étude de Erb et al, seules les radiographies montrant des érosions ou une ankylose des sacro-iliaques ont été retenues dans l'analyse afin de limiter le nombre de faux positifs mais au risque de manquer un certain nombre de cas précoces. Par ailleurs, l'étude conduite par Kobak et al, plus récente, a proposé une radiographie de bassin dans un premier temps puis en cas de positivité, une IRM était réalisée dans un but de confirmation.

L'absence de recours aux examens complémentaires notamment à l'IRM en cas de radiographie considérée comme normale a probablement sous-estimée la prévalence de la sacro-iliite dans ces populations.

Aujourd'hui, il est largement admis que l'IRM est plus sensible que la radiographie conventionnelle pour la détection d'une possible sacro-iliite, en particulier dans les formes précoces [79, 80]. L'IRM permet de mettre en évidence des lésions inflammatoires (œdème osseux) et structurales définies par l'OMERACT qui précèdent les modifications radiographiques, ce pourquoi elle fait partie intégrante des derniers critères de classification de la spondyloarthrite par l'ASAS en 2009 [81]. Sa place dans l'arsenal diagnostique étant remise en question, la définition des signes IRM compatibles avec une sacro-iliite a été réévaluée [82]. Elle reste recommandée soit en seconde intention en cas de négativité de la radiographie standard soit en première intention chez les sujets jeunes avec une symptomatologie de courte durée [83]. Les autres modalités d'examens radiologiques ne sont pas recommandées à l'exception de la TDM qui doit être réalisée en cas de contre-indication à l'IRM ou lorsqu'il persiste un doute malgré la radiographie et l'IRM.

Dans notre étude, le recours aux examens complémentaires de deuxième intention a été fréquent avec réalisation de 9 TDM du bassin, 17 IRM du bassin, 3 PET TDM et d'une scintigraphie osseuse. Ces différents examens ont permis de révéler 5 sacro-iliites non précédemment identifiées, 4 par IRM et 1 par TDM.

Concernant la seconde sous population, à savoir les spondyloarthrites à expression périphérique, elles comprennent différentes entités comme le rhumatisme psoriasique, les arthrites liées aux MICI ou l'arthrite réactionnelle. La manifestation clinique la plus fréquente est une oligo-arthrite asymétrique des membres inférieurs, touchant en particulier les genoux et les chevilles [84]. Le diagnostic entre un rhumatisme lié à la sarcoïdose et une spondyloarthrite est à plus forte raison complexe, ces dernières présentant un tableau clinique similaire. La radiographie, l'échographie ou l'IRM des articulations périphériques ou des enthèses peuvent permettre d'avancer dans le diagnostic. Cependant, il est parfois impossible

de trancher entre l'un ou l'autre des diagnostics. Ceci explique en partie pourquoi leur inclusion dans les différentes séries reste discutable.

L'obtention d'une analyse histologique pourrait permettre un diagnostic de certitude. La réalisation d'une biopsie des sacro-iliaques pourrait s'avérer pertinente pour confirmer ou non l'atteinte sarcoïdique selon la présence ou non de granulomes [22].

Le cas rapporté par Griep et al, décrit la réalisation de biopsies au cours de la découverte d'une sacro-iliite unilatérale chez un patient présentant une sarcoïdose pulmonaire prouvée histologiquement. Ces dernières ont permis de mettre en évidence la présence de granulomes compatible avec le diagnostic [85]. Ce même article a relayé 3 autres cas de biopsies des sacro-iliaques réalisées par Brun et al en 1966, Blanchon et al en 1976 et Mijiyawa et al, en 1976 avec une seule biopsie contributive (Brun) sans que les articles soient accessibles ce jour. Un autre cas décrit par Binicier et al rapporte la mise en évidence de granulomes épithélioïdes non caséux au cours de biopsies des sacro-iliaques [86].

Dans la spondylarthrite, l'équipe de Brau a elle aussi réalisé des biopsies des sacro-iliaques chez des patients présentant un diagnostic de spondylarthrite ankylosante. L'analyse de cinq biopsies a mis en évidence une prédominance de cellules T CD4+, puis de CD8+, de CD14+ et de macrophages ainsi que la détection importante de TNF α chez 3 d'entre eux [87].

La question se pose quant au rapport bénéfice/risque de la réalisation d'une biopsie des sacro-iliaques en pratique courante, notamment de ce qu'elle va apporter sur la prise en charge en dehors de la certitude diagnostique. Or, il ne s'agit pas d'un geste anodin, dont la réalisation peut être difficile et qui peut être douloureux ou très inconfortable pour le patient. Quant au bénéfice, notamment sur la prise en charge thérapeutique, il semble à ce jour très modeste.

La prévalence des spondyloarthrites rapportée dans la littérature au cours de la sarcoïdose est en augmentation et la présence de manifestations possiblement communes pose la question des mécanismes physiopathologiques similaires entre les deux pathologies. Il semblerait néanmoins qu'elles présentent à la fois des points communs et des différences.

Pour commencer, il est important de rappeler que, dans les formes axiales de spondylarthrite ankylosante, 90% des patients expriment l'haplotype HLA B27. Néanmoins, tous les patients présentant un HLA B27 ne développeront pas une spondyloarthrite, comme c'est le cas dans la population générale puisque 7% de patients sains sont porteurs de cet haplotype.

Dans le rhumatisme psoriasique qui est lui aussi associé au groupe des spondyloarthrites, l'HLA B27 est présent chez 57% des patients ayant une expression axiale mais seulement chez 6% d'entre eux en cas d'atteinte périphérique. Ces derniers vont alors plutôt exprimer l'haplotype HLA-C06 (30%) [88].

Dans le cadre de la sarcoïdose, il a été mis en évidence initialement un potentiel lien avec les gènes HLA de classe I, notamment les haplotypes HLA B7 et B8 qui sont apparentés à l'HLA B27. Néanmoins, des associations plus fortes ont été identifiées avec des allèles HLA de classe II, notamment HLA DRB1. Aucune étude n'a, à ce jour, mis en lumière un éventuel lien entre la sarcoïdose et l'haplotype HLA B27. C'est d'ailleurs, suite à cette analyse du développement simultané ou successif des deux pathologies sur des bases génétiques différentes, qu'Erb et al ont suggéré une coïncidence plutôt qu'une étiopathogénicité commune [39].

Dans notre série de patients, nous avons constaté un taux moins important de patients ayant une sarcoïdose/spondyloarthrite, porteurs de l'haplotype HLA B27 par rapport à la revue de la

littérature (2 versus 12 respectivement). Or, il a été décidé dans notre étude d'inclure tous les patients présentant un diagnostic de spondyloarthrite que l'expression soit axiale ou périphérique. Une analogie avec le rhumatisme psoriasique pourrait en partie expliquer la plus faible prévalence des patients porteurs de cette haplotype.

En outre, il est important de notifier que l'ensemble des patients HLA B27 positif de notre revue de la littérature présentait une atteinte radiographique des sacro-iliaques. Pour 8 d'entre eux, il s'agissait d'une atteinte bilatérale alors que pour les 4 autres, la latéralité n'était pas précisée. S'agissant de nos deux patients HLA B27 positif, ils présentaient, une sacro-iliite radiographique bilatérale.

Au vu de l'ensemble de ces données, on peut se demander si la présence de l'haplotype HLA B27 chez les patients présentant une sarcoïdose ne pourrait pas indiquer l'existence (ou un risque de développer) une atteinte axiale tout comme dans le rhumatisme psoriasique, et si elle ne pourrait pas influencer la localisation puisqu'elle semblerait être plus souvent bilatérale en cas de positivité du HLA B27.

Bien que l'antigène HLA B27 semble contribuer approximativement pour 20 à 50% du risque génétique total dans la spondylarthrite ankylosante, d'autres gènes ont été reconnus comme ayant un rôle prédisposant. C'est le cas de polymorphismes de gènes codant pour l'interleukine 1 bêta (IL-1 β), de caspase recruitment domain-containing protein 9 (CARD9), du récepteur de l'IL-23 ou encore d'une aminopeptidase endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ARTS-1). Il s'avère que cette dernière semble impliquée dans la préparation des peptides pour la présentation par les molécules de HLA de classe I.

Quant à la sarcoïdose, en dehors des gènes déterminant les haplotypes HLA, l'implication des gènes des cytokines et de leur récepteurs (TNF, IL-1, IFN), des chimiokines CCR2 et CCR5, mais aussi des facteurs cytoplasmiques comme la butyrophilin-like 2, l'Annexin A11, Rab-23 ou encore les TAP1 et TAP2 a été suggérée.

Aucune étude n'a, à ce jour, mis en lumière de gènes de prédisposition communs aux deux pathologies. Ce qui n'est pas le cas entre sarcoïdose et maladie de Crohn pour lesquels différents loci de susceptibilité ont été mis en évidence [89].

En dehors de facteurs génétiques, la sarcoïdose et la spondyloarthrite présentent néanmoins des mécanismes physiopathologiques communs. Une participation de facteurs environnementaux au développement de la maladie est suspectée dans les deux pathologies. En effet, dans la spondyloarthrite, la physiopathologie a été décryptée par analogie à celle de l'arthrite réactionnelle où l'affection ferait suite à une infection bactérienne intestinale, urogénitale ou respiratoire. Plusieurs agents pathogènes gastro-intestinaux ou génito-urinaires (*Campylobacter* spp, *Chlamydia* spp, *Salmonella* spp et *Shigella* spp) ont été fortement suspectés comme éléments potentiellement déclencheurs de l'arthrite réactionnelle associée à l'haplotype HLA-B27. L'ADN de ces organismes a été trouvé par amplification en chaîne par polymérase (PCR) dans des échantillons de cellules synoviales et de liquide articulaire. Bien que controversée, cette découverte indique un lien potentiel entre une infection et l'atteinte articulaire. L'étude d'Hammer et al menée chez des rats transgéniques HLA B27, élevés en milieu stérile et aseptique, soutient cette hypothèse dans la mesure où ceux qui vivent en milieu stérile ne développent pas de spondyloarthrite [36].

Dans le cadre de la sarcoïdose, il a aussi été détecté différents composants microbiens au sein de tissus sarcoïdiques notamment d'origine myco-bactérienne [6].

L'identification d'agent infectieux dans les deux pathologies sans preuve évidente qu'une infection répliquative soit responsable de la symptomatologie semble indiquer qu'une infection

antérieure pourrait être un élément favorisant. A noter qu'aucun agent microbien n'a été considéré comme suspect dans les deux pathologies, en dehors du *Propionibacterium acnes* sans qu'aucune pathogénèse n'ait pu être déterminée.

Pour finir, le microbiote intestinal est lui aussi fréquemment étudié dans les deux pathologies notamment du fait des caractéristiques communes avec les MICI. Des études récentes ont signalé une altération des signatures du microbiote intestinal chez les patients atteints de spondyloarthrite ou de sarcoïdose, par rapport aux individus sains, suggérant un rôle potentiel pour les altérations du microbiome dans la pathogénèse de ces deux pathologies.

Au vu de tous ces éléments, il faut donc retenir que la sarcoïdose et la spondyloarthrite présentent des similitudes sur le plan physiopathologique en termes d'interaction gènes-environnement. En effet, elles sont suspectées d'être une conséquence d'une réaction immunitaire en réponse à l'exposition à un facteur environnemental en lien avec une prédisposition polygénétique. Cette interaction serait responsable d'une modulation de la réponse inflammatoire aux agents microbiens, via notamment une présentation défectueuse des antigènes, et/ou via une activation imprécise de certains récepteurs, ou par une hyperproduction de cytokines inflammatoires.

En termes de prise en charge thérapeutique, les différents traitements envisageables sont comparables dans les deux pathologies. Comme il a été mentionné précédemment, beaucoup des thérapeutiques utilisées dans le cadre de la sarcoïdose ont été introduites par analogie avec les rhumatismes inflammatoires notamment la polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites. Il s'est avéré que certains d'entre eux comme le MTX, la SSZ ou les anti-TNF α ont démontré leur efficacité dans la sarcoïdose, qu'elle présente une atteinte rhumatologique ou non, avec toutefois des effets mitigés selon la nature de l'organe atteint.

Notre étude a permis de préciser les séquences thérapeutiques et de comparer le nombre de lignes de traitements ainsi que les molécules utilisées entre les 2 groupes de patients. Le diagnostic de spondyloarthrite semble être un motif de prescription d'un traitement de seconde ligne. Cette tendance s'observe d'autant plus qu'il s'agit du recours à un bio-médicament. En effet, 77% de nos patients ayant l'association sarcoïdose/spondyloarthrite ont été traités par DMARD synthétique et 63.3% par un DMARD biologique alors que les patients sarcoïdiques ont été traités dans 27.3 % par DMARD synthétique et seulement 3% ont reçu un DMARD biologique.

Comme décrit précédemment, la prescription de traitement de seconde ligne semble plus importante que dans la population de patients présentant une spondyloarthrite seule.

Dans notre revue de littérature de patients sarcoïdose/spondyloarthrite, le nombre de patients traités par DMARD biologique est faible (3 patients). Il est cependant difficile d'en tirer la moindre conclusion. La plupart des cas décrits était antérieure à l'avènement des anti TNF α dans la spondyloarthrite et d'autant plus dans celle de la sarcoïdose.

Il est néanmoins possible de comparer ces données aux patients présentant une atteinte ostéo-articulaire de la sarcoïdose. A ce titre, l'étude d'Ungprasert et al publiée en 2016 note que seulement 3 patients ayant une atteinte rhumatologique sur 35 soit 8,5% ont bénéficié d'un traitement de seconde ligne puis d'un agent biologique dans le cadre de la prise en charge d'une arthrite chronique [53].

Concernant l'atteinte osseuse, une revue de la littérature réalisée par Salmon et al, en 2013, concernant uniquement les lésions vertébrales de la sarcoïdose montre que 96% des patients étaient traités dont 85% par corticothérapie, 25% par MTX, et 20% par anti-TNF α . La plupart

présentait une évolution favorable avec une régression de la symptomatologie douloureuse [29]. L'étude de Zhou publiée en 2017, rapporte 48,5% de patients sous corticothérapie, 67,3% sous DMARD dont 26,6% sous MTX, 25% sous HCQ et 14,1% sous IFX [27]. On peut alors en déduire que le recours aux traitements de seconde ligne dans la sarcoïdose osseuse est en proportion semblable en ce qui concerne les DMARD synthétiques. Pour les bio-médicaments, les proportions sont moindres avec moins de 20 % des patients traités par anti-TNF α .

La prévalence non négligeable des spondyloarthrites rapportée dans la littérature au cours de la sarcoïdose, nous amène à nous interroger sur les stratégies diagnostiques à mettre en place. La présence d'une atteinte rhumatologique initiale semble être le principal facteur à prendre en compte.

La réalisation d'une radiographie du bassin à l'ensemble des patients présentant une atteinte rhumatologique au cours de la sarcoïdose ne semble pas justifiée. En effet, la majorité des patients présentant une atteinte rhumatologique initiale d'autant plus dans le cadre d'un syndrome de Löfgren va présenter une évolution favorable en quelques jours voire semaines. Il semblerait par contre raisonnable de proposer la réalisation de cette radiographie de bassin à l'ensemble des patients présentant initialement des plaintes axiales à type de lombalgies, des pygalgies à bascule d'horaire inflammatoire mais aussi aux patients présentant une atteinte articulaire et/ou enthésitique périphérique non rapidement résolutive et aux patients présentant des manifestations rhumatologiques en cas de sarcoïdose en rémission. Si cette radiographie du bassin ne montre pas de sacro-iliite et uniquement en cas de symptomatologie axiale associée, il sera alors indiqué de réaliser une IRM à la recherche d'une sacro-iliite non radiographique. L'ensemble des patients présentant une sacro-iliite soit à la radiographie soit à l'IRM devra être orienté vers un rhumatologue, afin de statuer sur une possible spondyloarthrite associée.

En cas d'absence de sacro-iliite à la radiographie ou à l'IRM, il faudra être d'autant plus attentif à la présence de signes extra-articulaires fréquemment associées à la spondyloarthrite notamment la présence de psoriasis, de MICI ou d'uvéïte pouvant faire suspecter une spondyloarthrite associée. Un algorithme décisionnel est proposé dans la figure 23.

Pour conclure, certains faits cliniques, radiologiques, et génétiques ont conduit à regrouper sous une même entité diagnostique un certain nombre d'affections rhumatologiques paraissant pourtant provenir d'horizons différents.

Les spondylarthrites regroupent la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les manifestations articulaires associées aux entéropathies inflammatoires et les spondylarthrites indifférenciées. Ces affections comportent toutes bien qu'à des degrés divers un syndrome axial rachidien, et sacro-iliaque, un syndrome articulaire et/ou enthésitique et des signes extra-rhumatologiques. Bien que la concordance génétique entre ces différentes pathologies et la sarcoïdose ne soit pas clairement établie, elles présentent néanmoins des signes cliniques et paracliniques communs. Un rapprochement du rhumatisme sarcoïdosique à l'ensemble des spondyloarthrites pourrait être évalué afin de faciliter la prise en charge notamment thérapeutique.

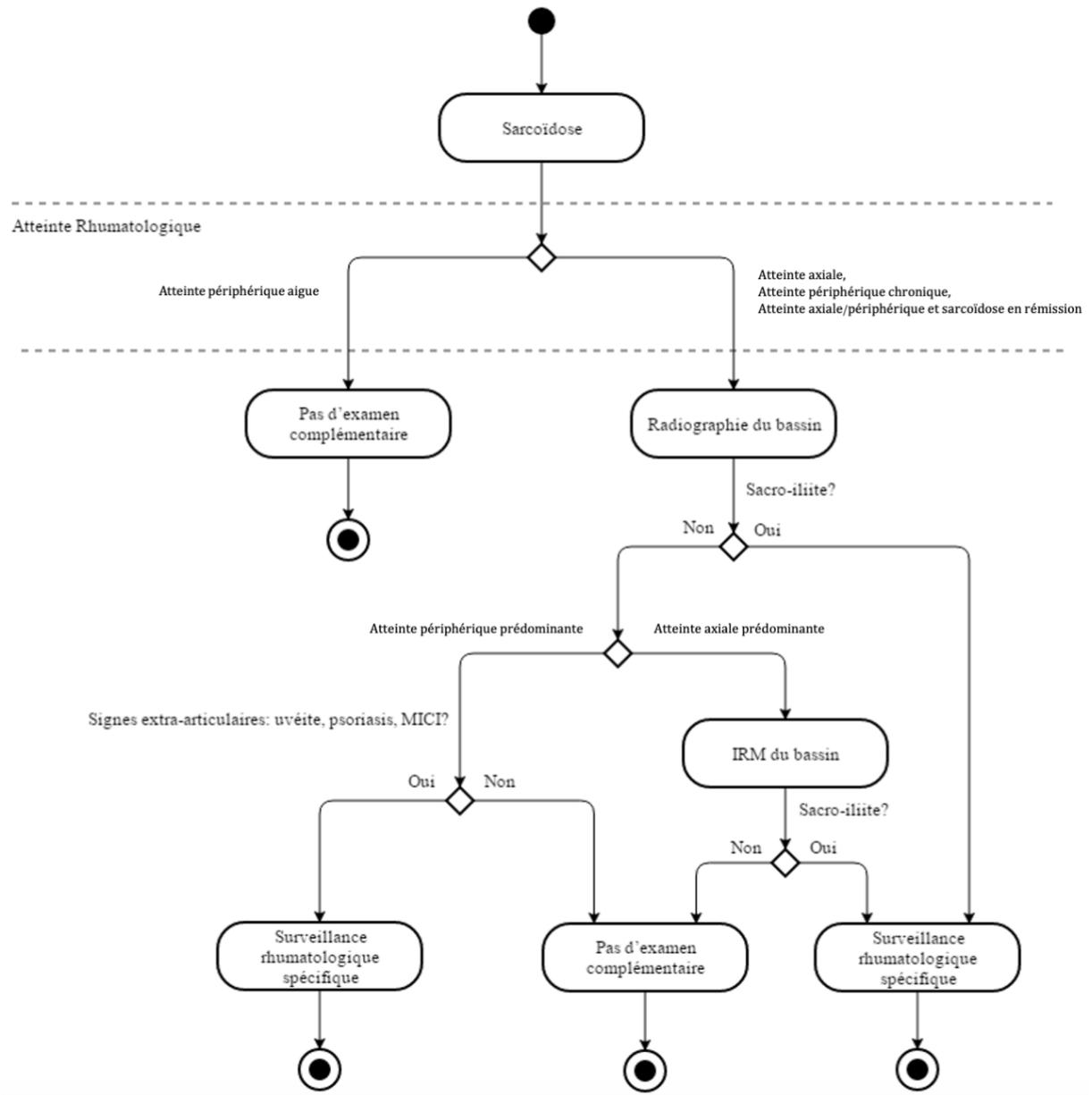


Figure 22 Algorithme décisionnel pour le diagnostic d'une spondyloarthrite au cours de la sarcoidose.

REFERENCES

- [1] Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018;6:389–402.
- [2] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet* 2014;383:1155–67.
- [3] Uzunhan Y, Jeny F, Crockett F, Piver D, Kambouchner M, Valeyre D, et al. Sarcoïdose pulmonaire : aspects cliniques et modalités thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne* 2016;37:594–607.
- [4] Wu C-H, Chung P-I, Wu C-Y, Chen Y-T, Chiu Y-W, Chang Y-T, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: A nationwide case-control study in Taiwan. *J Dermatol* 2017;44:423–30.
- [5] Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis. *La Presse Médicale* 2012;41:e275–87.
- [6] Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015;49:6–18.
- [7] Thelie N, Allanore Y. Localisations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. *EMC - Appareil locomoteur* 2009;4:1–11
- [8] Iannuzzi MC. Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics. *JAMA* 2011;305:391. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.10>.
- [9] Pacheco Y. Sarcoïdose et génétique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011;28:409–18.
- [10] Visser H. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:499–504.
- [11] Robert P Baughman, Elyse E Lower, Roland M du Bois. Sarcoidosis. *THE LANCET* 2003;361:111–18.
- [12] D. Valeyre, Y. Uzunhan, D. Bouvry, M. Brauner, M. Kambouchner, H. Nunes. Sarcoïdose. vol. *EMC Pneumologie*. Elsevier Masson SAS; 2014.
- [13] Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573–81.
- [14] Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis: Environmental and Occupational Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324–30.
- [15] Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet P-Y. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* 2012;40:750–65.
- [16] Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2010;30:1567–86.
- [17] Chatham W. Rheumatic manifestations of systemic disease: sarcoidosis: Current Opinion in Rheumatology 2010;22:85–90.
- [18] Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, Virupannavar S, Mirsaeidi M, Chang I, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *TCRM* 2016;Volume 12:1623–34.
- [19] Saidenberg-Kermanac'h N. Localisations ostéo-articulaires de la sarcoïdose 2019;10.
- [20] Bechman K, Christidis D, Walsh S, Birring SS, Galloway J. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology* 2018;57:777–83.
- [21] Visser H. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:499–504.
- [22] Aptel S, Lecocq-Teixeira S, Olivier P, Regent D, Gondim Teixeira P, Blum A. Multimodality evaluation of musculoskeletal sarcoidosis: Imaging findings and literature review. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2016;97:5–18.

- [23] Le Bras E, Ehrenstein B, Fleck M, Hartung W. Evaluation of Ankle Swelling Due to Lofgren's Syndrome: A Pilot Study Using B-Mode and Power Doppler Ultrasonography: Arthrosonography in Lofgren's Syndrome. *Arthritis Care & Research* 2014;66:318–22.
- [24] N. Thelier, N. Assous, C. Job-Deslandre, O. Meyer, T. Bardin, P. Orcel, F. Lioté, M. Dougados, A. Kahan, Y. Allanore. Atteinte musculo-squelettique au cours de la sarcoïdose dans une série multicentrique de 94 malades. *Revue Du Rhumatisme* 73 2006:1031–1088.
- [25] Yee AMF. Sarcoidosis: Rheumatology perspective. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016;30:334–56
- [26] Sweiss N, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al. Rheumatologic Manifestations of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:463–73.
- [27] Zhou Y, Lower EE, Li H, Farhey Y, Baughman RP. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017;47:143–8.
- [28] Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, van Kroonenburgh MJ, Wijnen PA, Geusens PP, et al. F-18 FDG PET/CT for Detecting Bone and Bone Marrow Involvement in Sarcoidosis Patients. *Clinical Nuclear Medicine* 2012;37:5.
- [29] Salmon J-H, Perotin J-M, Direz G, Brochot P, Laredo J-D, Eschard J-P. Sarcoïdose vertébrale. Évolution spontanément favorable : une observation et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne* 2013;34:42–6.
- [30] Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal Sarcoidosis: Spectrum of Appearances at MR Imaging. *RadioGraphics* 2003;23:1389–99.
- [31] Zeghidi H, Le Hoang P, Bodaghi B. Œil de la spondyloarthrite. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2015;82:17–21. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2015.03.007>.
- [32] Gueudry J, Muraine M. Uvéites antérieures. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2018;41:170–82.
- [33] Sève P, Kodjikian L, Jamilloux Y. Manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose : que doit savoir l'interniste ? *La Revue de Médecine Interne* 2018;39:728–37.
- [34] Valentin V, Chenivresse C. Manifestations respiratoires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin 2019:11.
- [35] Challal S, Saidenberg Kermanac'h N, Falgarone G. Manifestations pulmonaires dans la spondylarthrite ankylosante. *Revue du Rhumatisme* 2015;82:157–61.
- [36] Claudepierre P, Wendling D. Spondylarthrite ankylosante 2019:15.
- [37] Fries W, Grassi SA, Leone L, Giacomini D, Galeazzi F, Naccarato R, et al. Association between Inflammatory Bowel Disease and Sarcoidosis: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1995;30:1221–3.
- [38] Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:296–304.
- [39] Erb N, Cushley MJ, Kassimos DG, Shave RM, Kitis GD. An Assessment of Back Pain and the Prevalence of Sacroiliitis in Sarcoidosis. *Chest* 2005;127:192–6.
- [40] Kobak S, Sever F, Ince O, Orman M. The Prevalence of Sacroiliitis and Spondyloarthritis in Patients with Sarcoidosis. *International Journal of Rheumatology* 2014;2014:1–4.
- [41] Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 2017;390:73–84.
- [42] Sharma OP. Sarcoidosis and other autoimmune disorders: Current Opinion in Pulmonary Medicine 2002;8:452–6.
- [43] Judson MA, Shapiro L, Freitas S, Polychronopoulos VS, Highland KB. Concomitant sarcoidosis and a connective tissue disease: Review of the clinical findings and postulations concerning their association. *Respiratory Medicine* 2013;107:1453–9.
- [44] Jarrot PA, Dury S, Rakotomalala A, Vella-Boucaud J, Patey M, Deslee G, et al. Association of sarcoidosis and ulcerative colitis: a review of 20 cases n.d.:5.
- [45] Kobak, Senol & Yilmaz, H & Sever, Fidan & Duran, Arzu & Sen, N. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with sarcoidosis. 2014.
- [46] Kobak S, Yilmaz H, Sever F, Duran A, Sen N, Karaarslan A. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in Patients with Sarcoidosis. *Autoimmune Diseases* 2014;2014:1–4.

- [47] 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* 2013;309:2457.
- [48] Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic Modalities in Sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:404–8.
- [49] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet* 2014;383:1155–67.
- [50] Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:813–22.
- [51] Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2008;102:1–9.
- [52] Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
- [53] Adler BL, Wang CJ, Bui T-L, Schilperoort HM, Armstrong AW. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019;48:1093–104.
- [54] 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* 2015;46:175–85.
- [55] Grutters JC, van den Bosch JMM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2006;28:627–36.
- [56] Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis: Current Opinion in *Pulmonary Medicine* 2013;19:516–23.
- [57] Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs Azathioprine in Second-line Therapy of Sarcoidosis. *Chest* 2013;144:805–12.
- [58] Brill A-K, Ott SR, Geiser T. Effect and Safety of Mycophenolate Mofetil in Chronic Pulmonary Sarcoidosis: A Retrospective Study. *Respiration* 2013;86:376–83.
- [59] Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2011;38:1145–50.
- [60] Paramothayan NS, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
- [61] 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* 2006;174:795–802.
- [62] Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the Treatment of Stage II and III Progressive Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177–85.
- [63] Tong D, Manolios N, Howe G, Spencer D. New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy: an under-recognised complication: Brief Communication. *Internal Medicine Journal* 2012;42:89–94.
- [64] Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars ADM, Drent M, van Moorsel CHM, Rijkers GT, et al. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respiratory Medicine* 2016;115:72–7.
- [65] Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KF, Raghu G, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014;44:1296–307.
- [66] Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JGN, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2014;43:1525–8.
- [67] Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis:

- integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2013;19:545–61.
- [68] Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *European Respiratory Journal* 2008;31:1189–96.
- [69] Hasni SA, Kunz D, Finzel K, Gruber BL. Osseous Sarcoidosis Treated With Tumor Necrosis Factor-Inhibitors: Case Report and Review of the Literature. *Spine* 2010;35:E904–7.
- [70] Wendling D, Prati C, Toussirot É, Ornetti P. Spondylarthrite, spondylarthropathies : critères de diagnostic et de classification. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2010;77:43–7.
- [71] Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002;19:756–64.
- [72] Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373.
- [73] Siebert S, Fragoulis G, McInnes I. Spondyloarthritis: Pathogenesis, clinical aspects and diagnosis n.d.:47.
- [74] de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196.
- [75] Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors n.d.:10.
- [76] Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:543–51.
- [77] Cruyssen BV, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66:1072–7.
- [78] Wendling D. Spondylarthrite sans sacro-iliite radiologique: un problème toujours actuel. *Revue du Rhumatisme* 2006;73:1280–2.
- [79] Weber U, Lambert RGW, Østergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: An international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:3048–58.
- [80] Braun J, Baraliakos X, Buehring B, Kiltz U, Fruth M. Imaging of axial spondyloarthritis. New aspects and differential diagnoses. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018;8.
- [81] Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:1520–7.
- [82] Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958–63.
- [83] Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327–39. h
- [84] Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2018;32:357–68.
- [85] Griep EN, Van Spiegel PI, Van Soesbergen RM. Sarcoidosis accompanied by pulmonary tuberculosis and complicated by sacroiliitis. *Arthritis & Rheumatism* 1993;36:716–21.
- [86] Binicier O, Sari I, Sen G, Onen F, Akkoc N, Manisali M, et al. Axial sarcoidosis mimicking radiographic sacroiliitis. *Rheumatol Int* 2009;29:343–5.
- [87] Braun Jür, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac

- joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38:499–505.
- [88] Roudier J, Massy E, Balandraud N. Intérêt du génotypage HLA-A, B, C, DR dans le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire. *Revue du Rhumatisme* 2018;85:521–3.
- [89] Franke A, Fischer A, Nothnagel M, Becker C, Grabe N, Till A, et al. Genome-Wide Association Analysis in Sarcoidosis and Crohn's Disease Unravels a Common Susceptibility Locus on 10p12.2. *Gastroenterology* 2008;135:1207–15.
- [90] ATS, ERS AND WASOG. Statement on Sarcoidosis 1999;160:20.
- [91] Sezer I, Melikoglu MA, Cay HF, Kocabas H, Kacar C. A co-occurrence of sarcoidosis and ankylosing spondylitis: a case report. *Rheumatol Int* 2008;28:605–7.
- [92] Briongos-Figuero LS, Ruiz-de-Temiño Á, Pérez-Castrillón JL. Sarcoidosis and sacroiliitis, a case report. *Rheumatol Int* 2012;32:2949–50.
- [93] Vandergheynst F, Tant L. Sarcoidosis masquerading as ankylosing spondylitis. *European Journal of Internal Medicine* 2006;17:74.
- [94] Kirkham B, Jobanputra P. Sarcoidosis and Spondylarthritis. *Rheumatology* 1988;27:241–
- [95] Lee JH, Lee JJ, Park K-S, Park S-H, Kim H-Y, Kwok S-K. Simultaneous Presentation of Ocular Sarcoidosis and Early Axial Spondyloarthritis in a Young Woman. *J Rheum Dis* 2013;20:378.
- [96] Levy S, Sandhu V. Ankylosing spondylitis and pulmonary sarcoidosis--a case report and discussion of the literature. *Rheumatology* 2008;47:1733–4.
- [97] El Ouazzani F, Tahiri L, Akasbi N, Kadi N, Harzy T. Sarcoidose et spondylarthrite ankylosante: une association rare. *Pan Afr Med Jrnl* 2011;8.
- [98] Kötter I, Dürk H, Saal JG. Sacroiliitis in sarcoidosis: Case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995;14:695–700.
- [99] Stucki G, Von Felten A, Speich R, Michel BA. Ankylosing spondylitis and sarcoidosis Coincidence or association? Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1992;11:436–9.
- [100] Malaviya AN, Sawhney S, Kapoor S, Garg S. Vertebral Sarcoid Mimicking Ankylosing Spondylitis or Just a Co-Incidence? 2010;58:3.
- [101] Paul Kremer and E Gallinet and A Benmansour and Jacques Despoux and E Toussirot and Daniel Wendling},. Sarcoidosis and spondylarthropathy. Three case-reports. *Revue Du Rhumatisme* 1996:405–11.
- [102] Abouzahir, A., El Maghraoui, A., Tabache, F., Bezza, A., Chaari, J., Ghafir, D., Ohayon, V., Archane, M.-I. Sarcoidose et spondylarthrite ankylosante: À propos d'un cas et revue de la littérature. *Annales de Medecine Interne* 2002;153:407–10.
- [103] Gómez Puerta JA, Musuruana J, Saez C, Cervera R, Font J. Sarcoidosis como espondiloartropatía seronegativa. *biomedica* 2005;25:435.
- [104] Agrawal S, Bhagat S, Dasgupta B. Sarcoid sacroiliitis: successful treatment with infliximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:283–283.
- [105] Kobak S, Sever F, Sivrikoz O, Karaarslan A. Coexistence of Ankylosing Spondylitis and Löfgren's Syndrome. *Case Reports in Rheumatology* 2014;2014:1–3. h
- [106] Hamdi W, Miladi S, Kaffel D, Zouch I, Kchir MM. Sarcoidosis and spondyloarthritis: A coincidence or common etiopathogenesis? *Caspian J Intern Med* 2018;9.

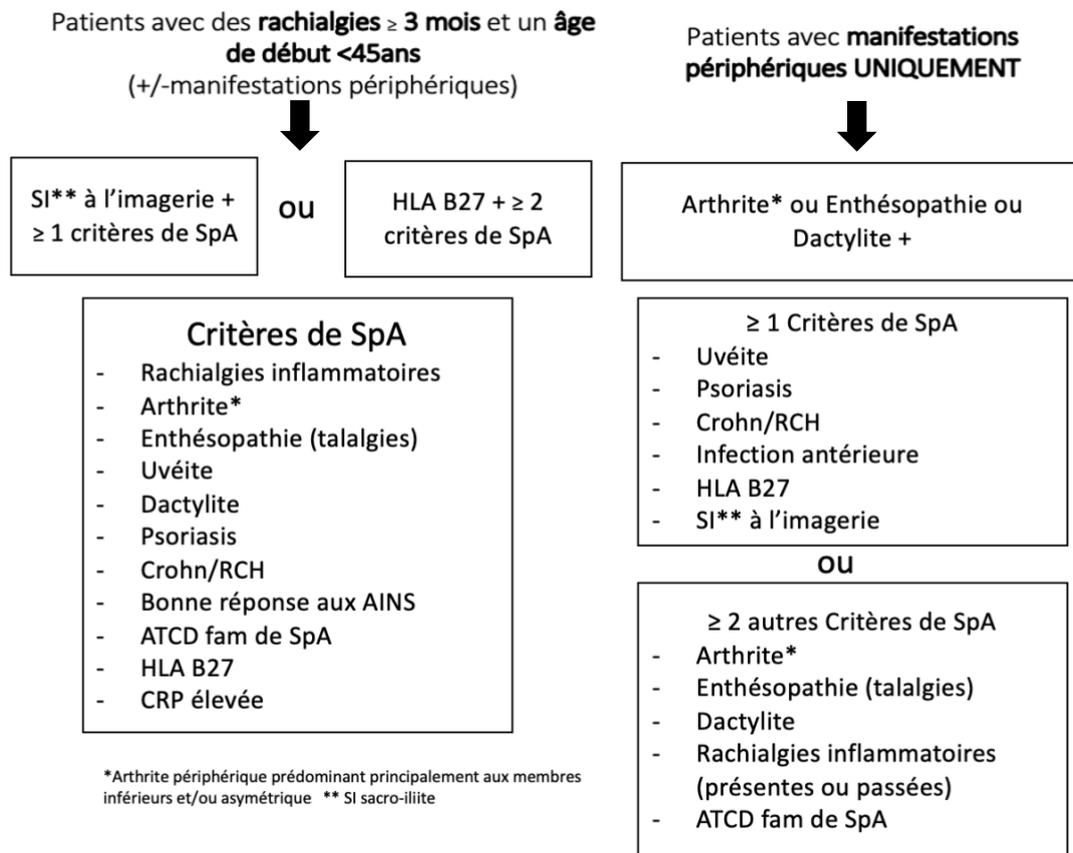
Annexe 1 Approche diagnostique dans la sarcoïdose d'après la ATS, ERS et WASOG traduit de l'anglais [90]

APPROCHES DIAGNOSTIQUES :
 Le diagnostic de la sarcoïdose nécessite un tableau clinique compatible, la démonstration histologique de granulomes non caséeux et l'exclusion d'autres maladies capables de produire un tableau histologique ou clinique similaire. La présence de granulomes non caséeux dans un seul organe, comme la peau, ne permet pas d'établir un diagnostic de sarcoïdose. Le travail de diagnostic pour les patients atteints de sarcoïdose doit tenter d'atteindre quatre objectifs :

1. Fournir une confirmation histologique de la maladie
2. Évaluer l'étendue et la gravité de l'atteinte de l'organe
3. Évaluer si la maladie est stable ou si elle est susceptible de progresser
4. Déterminer si le traitement sera bénéfique pour le patient

En cas d'absence d'histologie, le diagnostic peut être établi par l'anamnèse et les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques.

Annexe 2 Critères combinés de classification des spondyloarthrites axiales et périphériques de l'ASAS traduit de l'anglais Se combinée 79,5% Sp combinée 83,3% [70]



Annexe 3 Score composite ePOST D'après Judson et al [68]

Organes évalués dans le score ePOST (17)	Organes évalués dans ce travail (12)
<ul style="list-style-type: none"> - Peau - Adénopathies périphériques - Yeux - Poumon - Rate - Système nerveux central - Système nerveux périphérique - Glandes parotidiennes et salivaires - Moelle osseuse - Oreille - Nez - Thoracique - Cardiaque - Rénal - Articulaire - Musculaire - Gastro-intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> - Peau - Adénopathies périphériques et rate - Yeux - Poumon - Système nerveux central et périphérique - ORL : Nez et glandes salivaires et parotidiennes - Osseuse - Cardiaque - Rénale - Articulaire - Musculaire - Gastro-intestinale et Hépatique
Score de gravité pour chaque organe de l'ePOST	Absence de score de gravité
<ul style="list-style-type: none"> 1- Léger 2- Moyen 3- Modéré 4- Modéré à sévère 5- Sévère 6- Très sévère 	

Annexe 4 Marqueurs d'activité définis par la WASOG traduit de l'anglais [90]

Marqueurs d'activité		
Clinique	Biologique et paramètres fonctionnels	Imagerie
<ul style="list-style-type: none"> Fièvre Uvéite Érythème noueux Lupus pernio Modification de cicatrice Polyarthralgies Splénomégalie Atteintes des glandes salivaires et lacrymales Atteinte myocardique Paralysie faciale ou autres signes neurologique Progression de symptômes respiratoires (dyspnée, toux) 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de l'ECA Hypercalcémie Aggravation de la fonction respiratoire LBA : alvéolite lymphocytaire, ratio CD4/CD8 élevé Anomalie de l'ECG, échographie cardiaque ou PET TDM Anomalie des tests hépatiques 	<ul style="list-style-type: none"> Progression d'anomalie pulmonaire sur la radiographie ou TDM pulmonaire Apparition d'image en verre dépoli Positivité de l'IRM ou TDM cérébral Positivité de l'angiographie en fluorescence ophtalmique Positivité de la scintigraphie au Gallium

Annexe 5 Critères de classification des spondyloarthrites par Amor et al [70]

Paramètres	Score
<i>Présence ou antécédents de signes cliniques</i>	
Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale. . .	1
Oligo-arthrite asymétrique. . .	2
Douleurs fessières sans précision, douleurs fessières à bascule	1(2)
Doigt ou orteil en saucisse	2
Talalgie ou tout autre enthésiopathie. . .	2
Iritis. . .	2
Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite. . .	1
Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
Présence ou antécédents de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique. . .	2
<i>Signes radiologiques</i>	
Sacroiliite (stade ≥ 2 si bilatérale ou stade ≥ 3 si unilatérale)	3
<i>Terrain génétique</i>	
Présence de l'antigène B27 et/ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'uvéïte, d'entérocolopathies chroniques. . .	2
<i>Réponse au traitement</i>	
Amélioration en 48 heures des douleurs par Ains et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2

Un score total supérieur ou égal à six permet de déclarer le patient comme ayant une spondylarthropathie.

Annexe 6 BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) d'après Claudepierre et al 1997

Questions :
 Cochez SVP la case la plus représentative de votre réponse, par exemple :
 en vous référant à la dernière semaine

1. Où situez-vous votre degré global de fatigue ?
 Absent Extrême
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Où situez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?
 Absent Extrême
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Où situez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?
 Absent Extrême
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Où situez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?
 Absent Extrême
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Où situez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?
 Absent Extrême
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 0 ½ 1 1½ 2 heures ou plus

Annexe 7 BASFI Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index d'après Calin et al 1994

Questions : Cocher SVP la case la plus représentative de votre réponse en vous référant à la dernière semaine, par exemple :

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex. : petit appareil vous aidant à mettre vos chaussettes) ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoirs sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Pouvez-vous regarder par dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex. : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

Sans aucune difficulté Impossible

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Annexe 8 Liste des articles non inclus dans la revue de la littérature par incapacité d'accès

- Treves R .et coll Arthrite sacro-iliaque au cours de la sarcoïdose. Rev Rhum Mal Osteoartic 1978
- Velasco Domínguez E. et coll Vertebral sarcoidosis with ankylosing spondyloarthritis and atlanto-axial luxation, Rev Clin Esp. 1983 Mar 31;168(6):423-6.
- Ranfaing J. et coll, Association of sarcoidosis, ankylosing spondylitis and monoclonal immunoglobulin Nouv Presse Med. 1976 Apr 10;5(15):1006.
- Garazi S. et coll Sarcoidosis and spondyloarthropathy. Apropos of a case Ann Med Interne (Paris). 1998 Sep;149(5):303-4.

Annexe 9 Analyse de la revue de la littérature concernant sarcoïdose et spondylarthrite

	Sexe	Age	LI*	AP*	PULM*	OPH*	DERM*	SIB*	ECA*	HLA B27	SI*	TTT*
Sezer [91]	H	63	1	0	1	0	0	1	–	–	B	Cortico
Briongos [92]	H	23	1	1	1	0	0	1	1	0	B	AINS Cortico
Vandergheynst [93]	F	26	1	1	1	0	1	0	1	1	B	AINS SSZ
Kirkham [94]	H	30	1	1	–	0	1	1	–	0	U	AINS Cortico
Lee [95]	F	27	1	0	1	1	0	0	1	1	I	AINS, Cortico, MTX, IFX
Levy [96]	H	31	1	0	1	0	0	–	–	1	B	–
El Ouazzani [97]	F	45	1	1	1	1	1	1	–	1	B	Cortico AINS
Kotter [98]	2F	28-39	2	2	2	0	2	0	1	1	2B	Cortico
Binicier [86]	F	55	1	1	1	0	1	1	1	–	B	AINS Cortico
Stucki [99]	F	25	1	1	1	0	0	1	0	1	B	AINS Cortico
Verstraeten [99]	H	36	–	–	1	–	–	–	–	–	I	0
Martin [99]	H	58	–	–	1	0	0	–	–	–	I	0
Deshayes [99]	H	48	–	–	1	0	0	–	–	–	I	Cortico
Brun [99]	F	34	–	–	1	–	–	–	–	–	U	AINS
Cabanel [99]	H	40	–	1	1	0	0	–	–	–	B	Hémothérapie
Blanchon [99]	H	24	–	–	1	0	1	–	–	–	U	Cortico
Gerster [99]	H	27	–	1	1	1	1	–	–	–	B	AINS
Griep [85]	H	34	1	–	1	0	0	0	1	–	U	–
Malaviya [100]	H	35	1	0	1	0	0	1	–	0	B	AINS, Cortico SSZ IFX
Kremer [101]	1F 2H	–	–	–	–	–	–	–	–	3	3I	–
Abouzahir [102]	F	40	1	0	–	0	1	1	1	0	I	AINS
Erb [39]	3F 1H	44,7+/- 8,9	4	–	–	–	–	–	–	1	1B 3U	–
Gomez Puerta [103]	2F	39-50	2	2	2	1	1	–	–	1	2B	AINS Cortico
Agrawal [104]	F	60	1	0	1	–	–	–	–	–	U	IFX
Kobak [40]	6F	55	6	4	6	0	5	3	2	0	6I	–
Kobak [105]	H	46	1	1	1	0	1	1	1	1	B	AINS Cortico SSZ
Hamdi [106]	F	48	1	1	1	–	–	0	–	–	B	Cortico MTX
Wu [4]	27F 18H	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sigaux	15	–	14	–	–	–	–	–	–	1	13 I	–

* LI : Lombalgies inflammatoire AP : articulaire périphérique PULM : atteinte pulmonaire OPH : atteinte ophtalmologique DERM : atteinte dermatologique SIB : syndrome inflammatoire biologique : ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine SI : Sacro-iliite TTT : Traitement F : Femme, H : Homme 1 : Présence 0 : Absence B : bilatérale U : Unilatérale I : indifférencié

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

RESUME

Introduction : L'association entre la sarcoïdose et la spondyloarthrite (SPA) ou la coexistence des deux pathologies fait débat depuis plus de 70 ans. La prévalence non négligeable des spondyloarthrites au cours de la sarcoïdose nous amène à nous interroger sur les facteurs associés au risque de développement d'une SPA en cas de sarcoïdose et de leur prise en charge respective.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude cas témoins, rétrospective, mono-centrique sur une durée de 26 ans au CHU de Rouen. Les patients répondant aux critères diagnostiques de la WASOG et aux critères de classification de l'ASAS/d'Amor pour la sarcoïdose et la spondyloarthrite respectivement ont été inclus et appariés à des patients présentant une sarcoïdose sans SPA suivis sur une période de durée équivalente. Après identification des patients grâce à l'entrepôts de données de santé normand, les données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques ont été colligées pour chacun des patients.

Résultats : Vingt-deux patients ont été identifiés. La proportion d'atteinte des différents organes au cours de la sarcoïdose était similaire entre les deux groupes à l'exception de l'atteinte rhumatologique. Elle est présente chez 68,2% des cas et 27,3% des témoins avec une association statistique significative avec un OR à 6,42 (95%IC [2,30 – 19,59] p=0,005). Cette association reste significative après ajustement sur l'âge et le sexe. Aucun tableau clinique rhumatologique spécifique n'a pu être identifié du fait d'effectifs faibles, même si la combinaison d'atteintes axiale et périphérique semble plus souvent observée dans les cas. La prise en charge des patients présentant une sarcoïdose et une spondyloarthrite est singulière avec 81,8% des patients traités par DMARD synthétiques et 63,6% par DMARD biologiques versus 27,3% et 3,0% respectivement chez les témoins.

Conclusion : L'association sarcoïdose/spondyloarthrite bien que rare est possiblement sous diagnostiquée. L'atteinte rhumatologique initiale ou apparaissant dans les formes en rémission doit être un facteur d'alerte motivant la recherche d'une spondyloarthrite associée.

Mots clés : Sarcoïdose ; Spondyloarthrite ; Sacro-iliite ; bDMARDS