

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

BEZO Christian
Né le 14/05/1981 à SIMFEROPOL (UKRAINE)

Présentée et soutenue publiquement le 20 mars 2012

SARCOIDOSE OCULAIRE ET NEUROPHTHALMOLOGIQUE :

ETUDE RETROSPECTIVE SUR 30 CAS

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Pierre-Jean Pisella
Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice Diot
Monsieur le Docteur Samuel Majzoub
Monsieur le Professeur Dan Miléa

SARCOIDOSE OCULAIRE ET NEUROPTHALMOLOGIQUE :
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 30 CAS

RESUME

INTRODUCTION:

Le but de cette étude était de préciser la démarche diagnostique, et la prise en charge thérapeutique, devant une suspicion de sarcoïdose des voies visuelles, à travers une étude descriptive des patients atteints de sarcoïdose dans les services d'ophtalmologie de Tours, Rennes et Angers.

MATERIELS ET METHODES:

Etude rétrospective portant sur 30 patients atteints de sarcoïdose et suivis dans les services d'ophtalmologie de Tours, Rennes et Angers entre janvier 1997 et août 2011. Le diagnostic de sarcoïdose était posé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques comprenant une preuve anatomopathologique et/ou une hyperlymphocytose avec un rapport CD4/CD8 supérieur à 5 dans le lavage broncho-alvéolaire.

RESULTATS:

Au total, 30 patients (83% femmes et 17% hommes) ont été inclus. La preuve histologique d'un granulome épithélioïde a été retrouvée chez 24 patients sur 30, soit 80% des cas. Une uvéite sarcoïdique a été notée dans 83% des cas, et une neurosarcoïdose dans 37% des cas. L'âge médian à la 1ère consultation était de 48 ans [36-87]. Un antécédent personnel de sarcoïdose a été retrouvé chez 20% des patients. 31% des patients se plaignaient de dyspnée, 41% d'arthralgies, 24% de myalgies et 27% de paresthésies. L'atteinte ophtalmologique était bilatérale dans 89% des cas. La pression intra-oculaire initiale médiane était de 15mmHg [13-59]/ 15mmHg [12-62]. L'examen à la lampe à fente retrouvait 83% d'uvéites antérieures. A l'examen du fond d'œil, on comptait 67% de hyalite, 13% de snowbanking, 27% de snowballs et 30% d'œdème papillaire. L'angiographie à la Fluorescéine et Infracyanine a pu mettre en évidence 27% de vascularites rétinienne (dont 25% étaient associées à une ischémie rétinienne) et 30% de choroïdites multifocales. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était augmentée dans 52% des cas avec une médiane à 71 [36-241]. La calcémie corrigée était élevée dans 6% des cas avec une médiane à 2,4 [2,3-2,8]. La radiographie du thorax était anormale dans 8 cas sur 17. Le scanner thoracique retrouvait des anomalies dans 22 cas sur 28 soit 79% des cas. L'imagerie par résonance magnétique était anormale dans 8 cas sur 10. L'IDR à la tuberculine 10 U.I. était négative dans 12 cas sur 12, soit 100% des cas. L'étude

du lavage broncho-alvéolaire retrouvait une hyperlymphocytose médiane à 0,3 [0,2-0,7] chez 15 patients. Le rapport CD4/CD8 était positif dans 12 cas sur 12. Les corticoïdes par voie orale ont été prescrits à 1 mg/Kg/J à dose dégressive chez 67% des patients. La durée médiane de la corticothérapie orale était de 12 mois [5-127]. A la suite de l'instauration du traitement anti-inflammatoire, 84% des patients ont décrit une récupération rapide. Près de la moitié des patients ont présenté une récurrence de la maladie.

CONCLUSION:

Le diagnostic positif de la sarcoïdose requiert une enquête clinique et paraclinique rigoureuse, impliquant plusieurs spécialités. La normalité de l'angiotensine convertase ne permet pas d'exclure le diagnostic puisque, dans notre série, elle était normale dans presque la moitié des cas. Les examens avec une sensibilité élevée étaient : l'anergie tuberculinique (100%), le rapport CD4/CD8 alvéolaire (100%), le scanner thoracique (79%) et l'IRM cérébrale (80%). Les éléments permettant d'orienter le diagnostic étaient : le sexe féminin (83%), l'âge > 40 ans (67%), les arthralgies (41%), l'asthénie (50%), la hyalite (67%) et la choroïdite multifocale (30%). Dans notre série, plus de 80% des patients ont été améliorés suite à l'instauration du traitement par corticoïdes.

MOTS-CLES : sarcoïdose, uvéite, neurosarcoïdose, choroïdite multifocale

SUMMARY

INTRODUCTION:

The aim of this study was to describe the diagnostic strategy and the therapeutic approach in sarcoidosis with ocular and neuro-ophthalmic involvement.

METHODS:

Multicentric retrospective chart review of patients diagnosed with sarcoidosis and ophthalmic involvement at the university hospitals of Tours, Rennes and Angers, between 1997 to 2011.

RESULTS:

We identified 30 patients with ocular and/or neuro-ophthalmic sarcoidosis (25 female, 5 male, median age 48 years). Histologic confirmation of sarcoidosis was obtained in 24 (80%) of the included patients. Uveitis was present in 83% of patients ; neurosarcoidosis was found in 37% of patients. In 80% of cases, the ophthalmic or neuro-ophthalmic findings were the presenting signs of the disease. Additional signs at presentation included dyspnea (31%), arthralgia (41%), myalgia (24%) and paresthesia (27%). Bilateral ocular involvement was found in 89% of cases. In 83% of patients, there was an active anterior uveitis at presentation. Funduscopy abnormalities included vitritis in 67%, snowbanking in 13%, snowballs in 27% and disc edema in 30%. Eight patients (27%) had retinal vasculitis and 9 patients (30%) were diagnosed with multifocal choroiditis on angiography. An elevated angiotensin-converting enzyme was present in 13 (52%) of 25 patients tested, and elevated calcemia in 1 (6%) of 18 patients tested. Evidence of sarcoidosis was present on chest radiograph in 8 (47%) of 17 patients, on chest CT in 22 (79%) of 28 patients. Neuroimaging abnormalities on brain MRI were found in 8 of 10 tested patients. The tuberculin skin test was negative in all the tested patients (12). The median lymphocytosis in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was 0.3 [0,2-0,7] in the 15 tested patients. The CD4/CD8 ratio in the BALF was positive in all the tested patients (12).. An oral corticosteroid treatment has been started in 20 (67%) of 30 patients. The median corticotherapy was 12 months [5-127], resulting in significant improvement in 84% of cases. However, nearly half of patients experienced a recurrence of the disease.

CONCLUSION:

Diagnosis of sarcoidosis requires a careful history and clinical examination, and a collaborative work involving several medical specialties. Normality of angiotensin-converting enzyme does not exclude the diagnosis since in our series, it was normal in almost half the cases. The highest sensitivity investigations were the following : a negative tuberculin skin test (100%), an elevated CD4/CD8 ratio in BALF (100%), radiographic evidence of sarcoidosis in chest CT (79%) and MRI of brain (80%). Other associated signs were arthralgia (41%), asthenia (50%), vitritis (67%) and multifocal choroiditis (30%). In our study, treatment with corticosteroids resulted with significant improvement in over 80% of patients.

KEYWORDS : sarcoidosis, uveitis, neurosarcoidosis, multifocal choroiditis

TABLE DES MATIERES

<u>1.</u>	<u>INTRODUCTION</u>	10
<u>2.</u>	<u>MATERIELS ET METHODES</u>	11
<u>2.1.</u>	<u>Inclusion des patients</u>	11
<u>2.2.</u>	<u>Recueil des données</u>	11
<u>2.3.</u>	<u>Déroulement de l'étude</u>	12
<u>2.4.</u>	<u>Analyses statistiques</u>	12
<u>3.</u>	<u>RESULTATS</u>	13
<u>3.1.</u>	<u>Caractéristiques cliniques (Tableau 1)</u>	13
<u>3.2.</u>	<u>Examens complémentaires (Tableau 3)</u>	17
<u>3.3.</u>	<u>Thérapeutique (Tableau 6)</u>	21
<u>3.4.</u>	<u>Evolution (Tableau 7)</u>	22
<u>4.</u>	<u>DISCUSSION</u>	23
<u>5.</u>	<u>CONCLUSION</u>	26
<u>6.</u>	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	27

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Tableau 1 : Caractéristiques des patients</u>	13
<u>Tableau 2 : Neurosarcoïdose</u>	15
<u>Tableau 3 : Examens complémentaires</u>	17
<u>Tableau 4 : Stades radiologiques dans une sarcoïdose pulmonaire</u>	17
<u>Tableau 5 : Résultats des IRM</u>	19
<u>Tableau 6: Traitements</u>	21
<u>Tableau 7 : Evolution après traitement</u>	22
<u>Figure 1 : Principaux symptômes</u>	14
<u>Figure 2 : Vascularite et œdème papillaire sur angiographie fluorescéine aux temps tardifs</u>	16
<u>Figure 3 : Choroïdite multifocale sur angiographie au vert d'indocyanine au temps précoce</u>	16
<u>Figure 4 : Stades radiologiques des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire au sein de l'étude</u>	18
<u>Figure 5 : Névrite optique rétrobulbaire gauche sur une coupe IRM coronale T1 avec saturation de la graisse et injection de gadolinium</u>	19
<u>Figure 6 : Hypersignaux multifocaux de la substance blanche en coupe IRM axiale T2 FLAIR</u>	20

1. INTRODUCTION

La sarcoïdose, ou maladie de Besnier Boeck Schaumann est une granulomatose multisystémique d'étiologie inconnue[1], et dont le diagnostic de certitude est difficile à établir : son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, et la présence de granulomes épithélioïdes à l'examen anatomopathologique est fortement évocatrice mais non pathognomonique de la maladie. En effet, cette lésion histologique peut se retrouver dans de nombreuses granulomatoses d'étiologies variées : infectieuse[2] (schistosomiase, tuberculose, histoplasmosse, yersiniose[3]), inflammatoire (Wegener[4], Crohn[5], Horton, Takayasu[6]), pneumoconiose (silicose[7]). Le granulome sarcoïdique est classiquement giganto-cellulaire et sans nécrose caséuse. Son centre est constitué de macrophages activés de grande taille, appelés cellules épithélioïdes, eux-mêmes entourés de lymphocytes T.

L'incidence de la sarcoïdose varie de 6 à 10 pour 100000[8] selon les séries et sa prévalence est de l'ordre de 40 pour 100000[9].

La localisation pulmonaire de la maladie est la plus fréquente[10]. L'atteinte oculaire concerne, selon les séries, entre 25% et 60% des cas[11]. Elle est parfois révélatrice de la maladie et son diagnostic précoce engage alors le pronostic fonctionnel. En effet, l'enquête diagnostique peut s'avérer lourde en temps et en examens complémentaires si le tableau n'est pas fortement évocateur d'emblée. Cette maladie est largement sous-diagnostiquée, comme le montrent les études post-mortem : une étude suédoise d'analyse systématique des patients décédés de toutes causes retrouvait une prévalence des lésions sarcoïdiennes à 641 pour 100000[12].

Il nous est donc apparu utile de tenter de mieux préciser la démarche diagnostique et thérapeutique, devant une suspicion de sarcoïdose des voies visuelles à travers une étude descriptive des patients atteints de sarcoïdose dans les services d'ophtalmologie de Tours, Rennes et Angers.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1.Inclusion des patients

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 30 patients atteints de sarcoïdose et suivis dans les services d'ophtalmologie de Tours, Rennes et Angers entre 1997 et 2011.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : symptômes ophtalmologiques chez les patients pris en charge dans les services d'ophtalmologie du CHRU de Tours, Rennes et Angers entre janvier 1997 et août 2011, diagnostic de sarcoïdose posé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, comprenant au moins une preuve anatomopathologique et/ou une hyperlymphocytose avec un rapport CD4/CD8 supérieur à 5 dans le lavage broncho-alvéolaire.

2.2.Recueil des données

Sur le plan clinique : Sexe et âge du patient le jour de la première consultation, symptômes fonctionnels, pression intra-oculaire (tonomètre à air), acuité visuelle initiale de loin (échelle LogMAR), examen à la lampe à fente de la chambre antérieure et du fond œil, angiographie à la Fluorescéine et Infracyanine

Sur le plan paraclinique : dosage sanguin de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, calcémie corrigée (en fonction de la protidémie), radiographie pulmonaire de face, scanner thoracique, échographie cardiaque, IRM cérébrale, intradermoréaction à la tuberculine 10 U.I., électrocardiogramme, lavage broncho-alvéolaire (pourcentage des lymphocytes et rapport CD4/CD8), la localisation et le nombre de biopsies.

Sur le plan thérapeutique : corticoïdes (durée et dosage), collyres hypotonisants, acétazolamide, hydroxychloroquine, injection de bolus de Solumédrol®, injection d'Infliximab, recours à une chirurgie de cataracte, une vitrectomie ou une trabéculéctomie lors du suivi.

Sur le plan évolutif : durée globale du suivi, durée de la corticothérapie orale, intervalle libre avant récurrence à l'arrêt des corticoïdes, degré de récupération, apparition d'un œdème maculaire pendant le suivi et/ou persistance d'un œdème maculaire réfractaire au traitement.

Le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas pu permettre un recueil de données complet pour tous les patient pour l'ensemble des examens complémentaires.

2.3.Déroulement de l'étude

Les dossiers ont été sélectionnés parmi les dossiers des patients suivis dans les services d'ophtalmologie du CHRU Tours, Rennes et Angers selon les critères d'inclusion de l'étude.

Au total, 30 dossiers de patients ont ainsi été sélectionnés.

2.4.Analyses statistiques

Les caractéristiques des populations étudiées ont été exprimées en pourcentages, médianes [range] et percentiles (25ème et 75ème percentile).

3. RESULTATS

3.1.Caractéristiques cliniques (Tableau 1)

L'âge médian au 1er jour de consultation était de 48 ans [36-87]. Le suivi médian des patients était de 32 mois [8-141]. Sur 30 patients inclus, 83% étaient des femmes, et 17% des hommes. 83% avait une uvéite sarcoïdique et 37% une neurosarcoïdose. 20% des patients avaient un antécédent personnel de sarcoïdose. L'intervalle libre médian entre le diagnostic de sarcoïdose et les premiers symptômes ophtalmologiques était de 8 ans [3-14].

Caractéristiques	
Nombre de patients	30
Sexe	Femmes : 83 % Hommes : 17 %
Antécédent personnel de sarcoïdose	20%
Age médian des patients lors de la 1ère consultation (années)	48 [36-87]
Suivi médian (mois)	32 [8-141]
Intervalle libre médian entre le début des signes et les premiers symptômes (années)	8 [3-14]

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Les principaux symptômes (figure 1) étaient les suivants : 87% des patients se plaignaient d'une baisse d'acuité visuelle, 60% de douleurs oculaires, 31% de dyspnée, 50% d'asthénie, 41% d'arthralgies, 24% de myalgies et 27% de paresthésies.

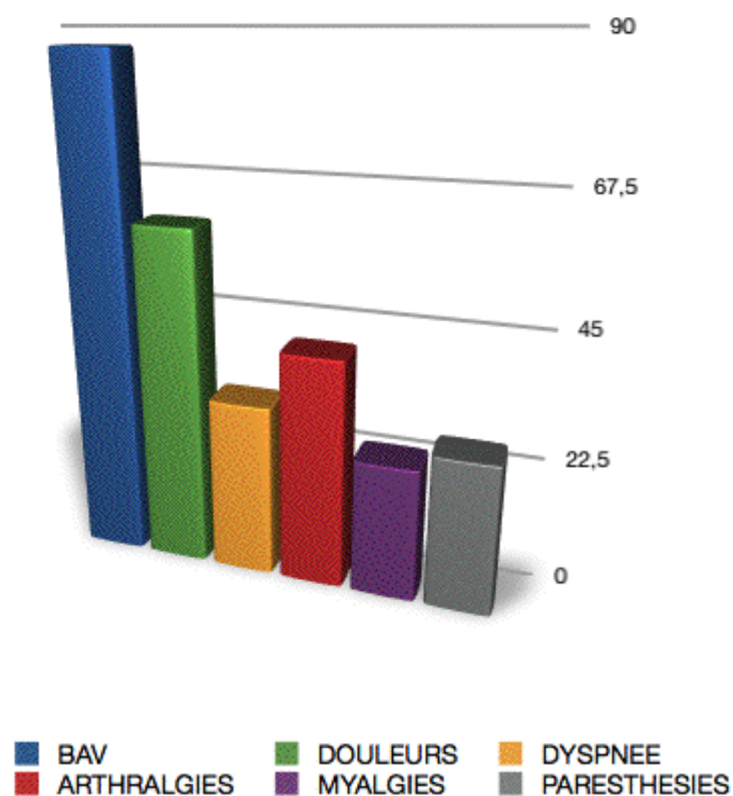


Figure 1 : Principaux symptômes

L'atteinte du système nerveux central et /ou périphérique concernait 11 patients (37%) sur 30. Les atteintes étaient les suivantes : polyneuropathie sensitive, déficit sensitivomoteur, leptoméningite, atteinte des nerfs oculomoteurs, atteinte du nerf optique, hypersignaux multifocaux de la substance blanche (tableau 2).

Atteinte neurologique	Nombre de patients
Polyneuropathie sensitive	8 (27%)
Déficit sensitivomoteur	2 (7%)
Atteinte des nerfs oculomoteurs	2 (7%)
Atteinte du nerf optique	2 (7%)
leptoméningite	1 (3%)
Lésions multifocales de la substance blanche	5 (17%)

Tableau 2 : Neurosarcoïdose

L'atteinte ophtalmologique était bilatérale dans 89% des cas. La pression intra-oculaire initiale médiane était de 15mmHg [13-59]/ 15mmHg [12-62]. Une hypertonie oculaire (pression intra-oculaire >25mmHg) était retrouvée dans 20% des cas. L'examen à la lampe à fente retrouvait 83% d'uvéïtes antérieures, 70% de précipités rétro-descémétiques, 37% de synéchies irido-cristalliniennes, 0% nodules de Busacca, 7% de nodules de Koeppe. A l'examen du fond œil, on comptait 67% de hyalite, 13% de snowbanking, 27% de snowballs et 30% d'œdème papillaire. L'angiographie à la Fluorescéine et Infracyanine a pu mettre en évidence 27% de vascularites (figure 2) rétinienues, dont 25% étaient associées à une ischémie rétinienne, et 30% de choroïdites multifocales (figure 3). La tomographie par cohérence optique retrouvait 20% d'œdème maculaire.

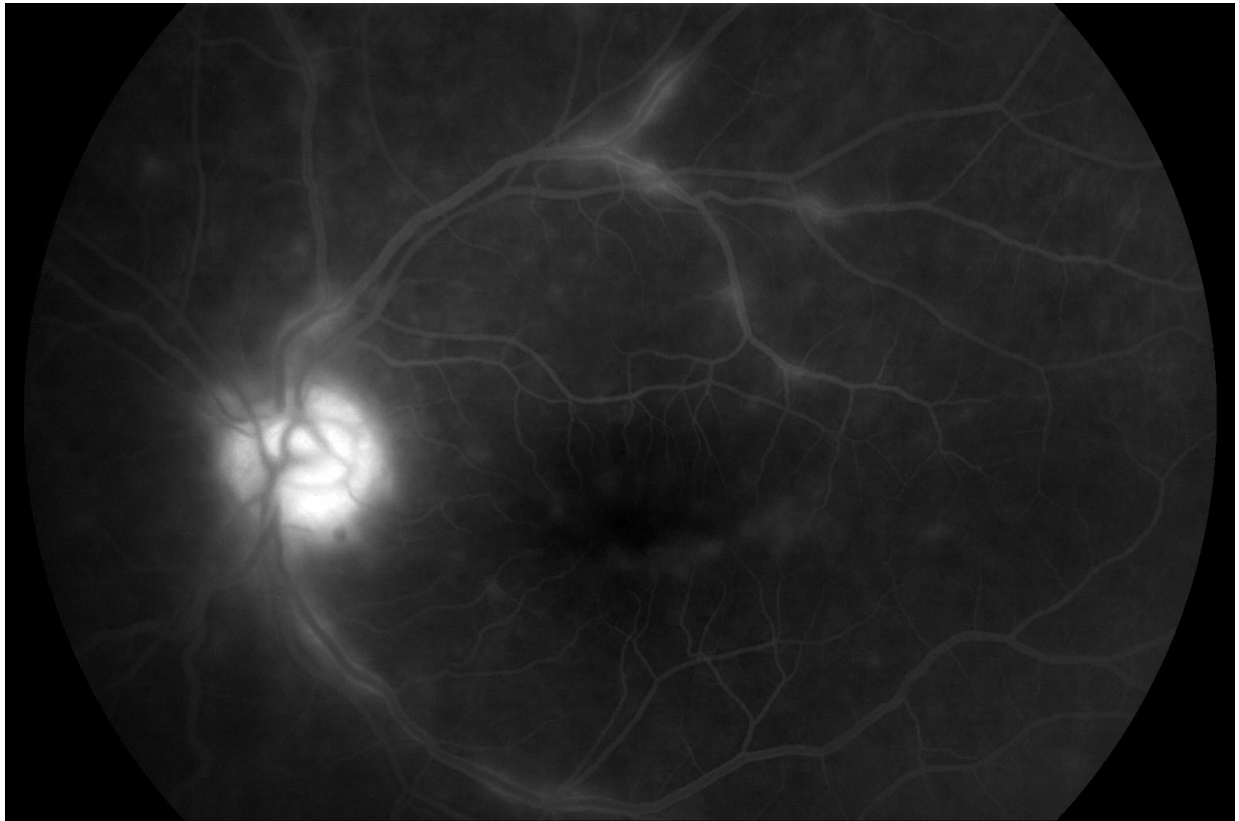


Figure 2 : Vascularite et œdème papillaire sur angiographie fluorescéine aux temps tardifs

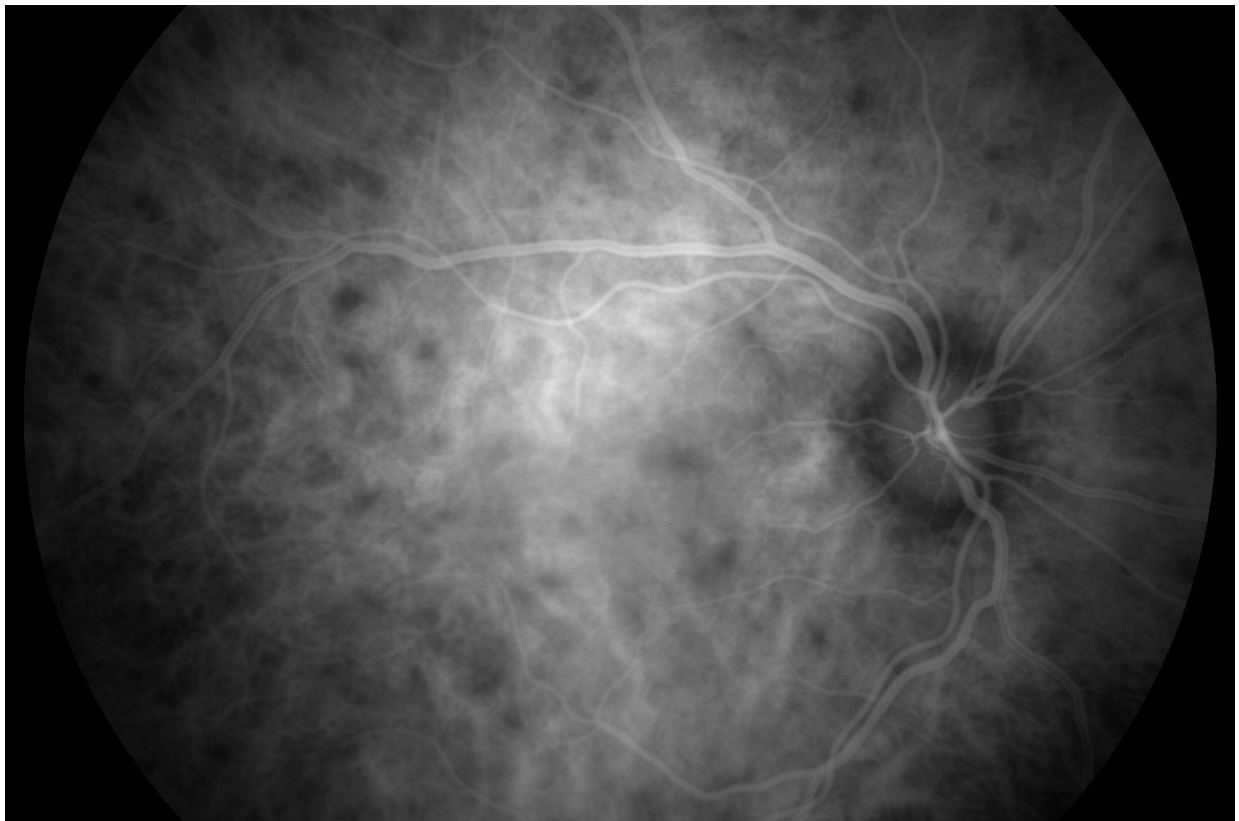


Figure 3 : Choréïdite multifocale sur angiographie au vert d'indocyanine au temps précoce

3.2.Examens complémentaires (Tableau 3)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine était augmentée dans 52% des cas avec une médiane à 71 [36-241]. La calcémie corrigée était élevée dans 6% des cas avec une médiane à 2,4 [2,3-2,8]. La radiographie du thorax était anormale dans 8 cas sur 17. Le scanner thoracique retrouvait des anomalies dans 22 cas sur 28 soit 79% des cas. Le stade 0 correspondait à 21%, le stade I à 11% des cas, le stade II à 57%, le stade III à 7% et le stade IV à 4% des cas (figure 4 et tableau 4).

Examens	Nombre de données	Examen normal	Résultat pathologique
Dosages biologiques			
ECA	25	12	13
Calcémie corrigée	18	17	1
Imagerie			
RP	17	9	8
Echographie cardiaque	10	7	3
IRM	10	2	8

Tableau 3 : Examens complémentaires

Stades	Sémiologie radiologique
0	Image thoracique normale
I	Adénopathies intrathoraciques isolées, non compressives
II	Image infiltrative diffuse avec adénopathies intrathoraciques
III	Image infiltrative diffuse sans fibrose
IV	Lésions irréversibles fibroemphysémateuses

Tableau 4 : Stades radiologiques dans une sarcoïdose pulmonaire

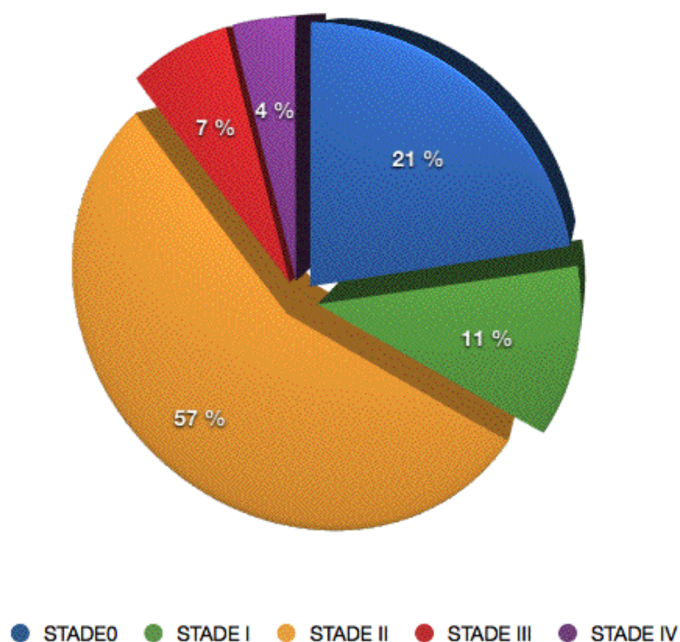


Figure 4 : Stades radiologiques des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire au sein de l'étude

L'échographie cardiaque trans-thoracique était anormale dans 3 cas sur 10.

L'imagerie par résonance magnétique était anormale dans 8 cas sur 10. Les anomalies ont été classées selon les critères de Zylberg et Méary (tableau 5) : il existait une leptoméningite dans 1 cas sur 10, une atteinte des nerfs crâniens (figure5) dans 3 cas sur 10 et des hypersignaux multifocaux de la substance blanche (figure6) dans 5 cas sur 10.

Le typage HLA A2 était positif chez 7 patients sur 12, le typage HLA A1 chez 5 patients sur 12 et le typage HLA B8 chez 4 patients sur 12.

L'IDR à la tuberculine 10 U.I. était négative dans 12 cas sur 12, soit 100% des cas. La quantification en pourcentage des populations cellulaires alvéolaires a été réalisée lors du lavage broncho-alvéolaire. L'étude du lavage retrouvait une hyperlymphocytose médiane à 0,3 [0,2-0,7] chez 15 patients. Le rapport CD4/CD8 alvéolaire était positif dans 12 cas sur 12, soit 100% des cas, avec un rapport médian à 9,2 [5,2-27,6]. Les biopsies retrouvaient un granulome épithélioïde chez 24 patients sur 30 soit dans 80% des cas. Les biopsies bronchiques étaient positives dans 11 cas sur 15, les biopsies des glandes salivaires dans 7 cas

sur 12 et les biopsies cutanées dans 4 cas sur 5. A noter également qu'une biopsie des glandes lacrymales, une biopsie orbitaire et 3 biopsies via médiastinoscopie avaient été réalisées. Toutes étaient positives.

Images	Nombre de patients
Masse extra durale unique ou multiple	0
Pachy ou leptoméningite	1
Prise de contraste des nerfs réiniens	3
Epaississement de l'axe hypothalamo hypophysaire	0
Masse intra axiale unique ou multiple	0
Lésions multifocales de la substance blanche	5

Tableau 5 : Résultats des IRM



Figure 5 : Névrite optique rétrobulbaire gauche sur une coupe IRM coronale T1 avec saturation de la graisse et injection de gadolinium

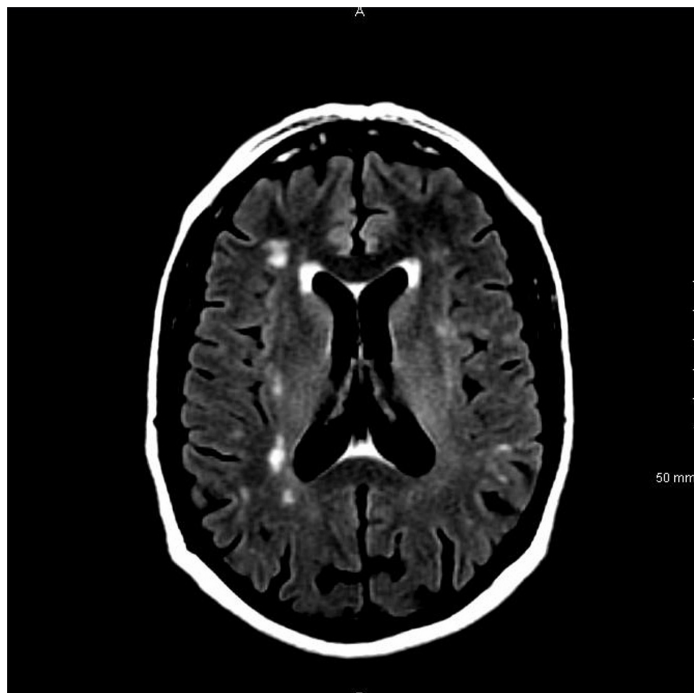


Figure 6 : Hypersignaux multifocaux de la substance blanche en coupe IRM axiale T2 FLAIR

3.3. Thérapeutique (Tableau 6)

Les collyres comprenant des corticoïdes ont été prescrits dans 83% des cas. Un ou plusieurs boli de Solumédrol® ont été réalisés chez 27% des patients. 13% des patients ont reçu une injection sous-ténonienne de triamcinolone et 3%, une injection intra-vitréenne de triamcinolone. Les corticoïdes par voie orale ont été prescrits à 1 mg/Kg/J à dose dégressive chez 67% des patients. La durée médiane de la corticothérapie orale était de 12 mois [5-127]. 13% des patients ont présenté une corticodépendance justifiant une corticothérapie orale permanente à 5mg/J. A noter que 1 patient a été traité par perfusion d’Infliximab et 3 patients par Hydroxychloroquine.

30% des patients ont reçu des collyres hypotonisants (dont 50% ont reçu de l’acétazolamide par voie orale ou intra-veineuse pour lutter contre une hypertonie élevée).

Au cours du suivi, 33% des patients ont été opérés de la cataracte et 7% ont subi une trabéculéctomie.

Traitements	Nombre de patients
Anti inflammatoires	
Bolus de Solumédrol®	8
Injection sous-ténonienne de triamcinolone	4
Injection intra-vitréenne de triamcinolone	1
Corticoïdes oraux	19
Infliximab	1
Hypotonisants	25
Prise en charge chirurgicale	
Cataracte	10
Trabéculéctomie	2

Tableau 6: Traitements

3.4.Evolution (Tableau 7)

A la suite de l'instauration du traitement anti-inflammatoire, 84% des patients ont décrit une récupération rapide. La récupération était considérée comme partielle dans 54% des cas, et totale dans 39% des cas. Les récurrences ont concerné 11 patients sur 66, soit 42% des patients. Pendant le suivi, un œdème maculaire était apparu chez 6 patients sur 30, soit 20% des cas. Cet œdème était devenu persistant et réfractaire à la thérapeutique anti-inflammatoire dans 4 cas sur 6. Au total, tous patients confondus, 13% des patients ont développé un œdème maculaire persistant.

Evolution	Nombre de patients
Récupération après anti-inflammatoires	
Aucune	1
Partielle	15
Totale	11
Rapide	21
Récurrences	11
Œdème maculaire	6
Œdème maculaire persistant	4

Tableau 7 : Evolution après traitement

4. DISCUSSION

L'uvéite antérieure est la manifestation la plus courante de la sarcoïdose oculaire[13]. Les chiffres retrouvés dans notre étude confirment ceux de la littérature puisque 83% des patients avaient présenté une uvéite antérieure. Par opposition, l'atteinte du système nerveux central dans la sarcoïdose est plus rare, puisque seulement 5 à 16% des patients sont atteints[14]. Dans notre série l'atteinte centrale était peu fréquente mais l'atteinte du système nerveux périphérique était au premier plan avec 8 patients (27,7%) sur 30 atteints de polyneuropathie sensitive.

Les manifestations ophtalmologiques sont parfois révélatrices de la sarcoïdose systémique[15]. Pour mémoire, les symptômes étaient révélateurs de la maladie dans 80% des cas de notre étude. L'ophtalmologiste se retrouve donc en première ligne. Le caractère multi-systémique de la maladie justifie une coopération entre les différentes spécialités.

Les premiers symptômes de sarcoïdose oculaire touchaient des patients âgés de plus de 40 ans dans 67% des cas. Classiquement, le début de la sarcoïdose pulmonaire survient en moyenne avant 40 ans[16]. Cependant, le mode de survenue de la maladie est différent selon les origines ethniques des patients. L'étude japonaise de Tanizawa[17] portant sur 122 patients atteints de sarcoïdose pulmonaire, retrouvait une moyenne d'âge à 56,8 ans. Birnbaum, dans une étude américaine portant sur 63 patients atteints d'uvéite sarcoïdique, avait déjà mis en évidence un début plus tardif de la sarcoïdose oculaire[18]. Dans cette étude, la population blanche était majoritairement âgée de plus de 50 ans, contrairement à la population noire, d'origine afro-américaine, dont l'âge était majoritairement inférieur à 50 ans. Il est à noter que l'étude réalisée sur les villes de Tours, Rennes et Angers, portait sur une population presque exclusivement blanche.

La sarcoïdose est une maladie plus fréquente chez le sujet mélanoderme[19][20] avec une prédominance féminine[21], ce qui suppose une susceptibilité génétique. De nombreuses études ont été réalisées sur les gènes du système HLA. Les résultats obtenus sont en faveur d'une susceptibilité pour le typage HLA A1, B8 et DR3[22][23][24]. Dans notre série, on retrouvait une susceptibilité pour le typage HLA A2 ce qui diffère de la littérature.

L'hypertonie oculaire touchait 20% des patients de l'étude. Ces chiffres sont superposables à ceux de la littérature[25][26]. Les étiologies à l'origine de l'hypertonie intra-oculaire sont le plus souvent post-trabéculaires par complication d'une inflammation non contrôlée au niveau

du segment antérieur. L'uvéite antérieure est d'ailleurs un facteur de risque majeur d'hypertonie par opposition aux uvéites intermédiaires et postérieures[27]. La fibrose du canal de Schlemm, secondaire à une infiltration granulomateuse semble être à l'origine de la résistance à l'écoulement[28]. Les étiologies pré-trabéculaires telles que les goniosynéchies, les granulomes du trabéculum et le glaucome néovasculaire[29], justifient la réalisation d'une gonioscopie précoce. Le retard prolongé de la baisse pressionnelle conditionne le pronostic visuel par neuropathie optique glaucomateuse. Pour mémoire, 10% des patients de notre étude avaient nécessité le recours à la prise d'acétazolamide par voie orale ou intraveineuse en raison d'une hypertonie élevée et 2 patients sur 30 avaient subi une chirurgie filtrante.

Les classiques nodules iriens de Busacca et Koeppe étaient quasiment absents dans notre série. Il en était de même dans l'étude de Frohman portant sur 24 cas de sarcoïdose des voies visuelles antérieures, puisque un seul cas de nodule de busacca avait été rapporté[30].

D'un point de vue angiographique, 30% des patients étaient atteints de choroïdite multifocale. Ces chiffres semblent relativement élevés par rapport à ceux rapportés dans la littérature. Dans l'étude de Lee SY, portant sur 22 cas de sarcoïdose oculaire dans une population coréenne, seulement 13% des patients présentaient une choroïdite[26]. Cette différence peut en partie s'expliquer par l'absence d'utilisation systématique d'infracyanine dans les angiographies de l'étude coréenne.

Le dépistage précoce de la sarcoïdose est facilité par l'utilisation de marqueurs sériques. L'angiotensine convertase ne semble pas corrélée fidèlement à l'activité de la maladie puisque son taux était normal dans la moitié des cas. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Birnbaum qui retrouvait une élévation de l'angiotensine convertase dans 40% des cas[18]. En revanche, l'angiotensine convertase semble avoir une excellente valeur prédictive négative de la maladie chez l'homme puisque 100% des hommes (5 patients sur 5) de cette série avaient un taux augmenté.

L'étude de Miyoshi[31] sur les marqueurs sériques de la sarcoïdose pulmonaire, met en évidence une corrélation entre l'Interleukine-2, le lysozyme, la protéine KL-6 et l'alvéolite lymphocytaire. En outre, le taux sérique de la protéine KL-6, semble fortement lié à l'infiltration pulmonaire[31]. Dans notre série, 12 patients (80%) sur 15 avaient une hyperlymphocytose $> 0,2$ dans le lavage broncho-alvéolaire, ce qui suppose un lien entre le tropisme oculaire et pulmonaire de la maladie. Le dosage de ces marqueurs pourrait aider au diagnostic précoce de la maladie. Des études sont néanmoins nécessaires pour vérifier ces hypothèses.

L'imagerie cérébrale a toute sa place dans le bilan de la sarcoïdose à expression oculaire. En effet, 8 patients sur 10 de notre étude avaient une IRM cérébrale anormale. L'anomalie la plus fréquente était des hypersignaux multifocaux de la substance blanche. Ces hypersignaux, ne se réhaussaient pas après injection de gadolinium. Leur localisation était le plus souvent sustentorielle et périventriculaire. La séquence T2 Flair semblait la mieux adaptée pour leur étude. Ces lésions sont probablement séquellaires d'anciennes lésions inflammatoires profondes ou secondaires d'une microangiopathie[32].

5. CONCLUSION

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire multisystémique. Son expression semble résulter d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et une susceptibilité génétique avec de nombreux gènes différents[33][34]. Les gènes du système HLA ont été étudiés. Les résultats obtenus sont en faveur d'une corrélation entre le phénotype HLA et le risque de survenue de la maladie, son mode de présentation ou son profil évolutif. Ces associations semblent varier en fonction de la géographie et l'ethnie[33][34].

La démarche diagnostique demande une enquête clinique et paraclinique lourde, impliquant une collaboration entre plusieurs spécialités

Les examens avec une sensibilité élevée étaient : l'anergie tuberculinique (12 cas sur 12, soit 100%), le rapport CD4/CD8 alvéolaire (12 cas sur 12, soit 100%), l'hyperlymphocytose alvéolaire (12 cas sur 15, soit 80%), le scanner thoracique (22 cas sur 28, soit 79%) et l'IRM cérébrale (8 cas sur 10, soit 80%).

Les éléments permettant d'orienter le diagnostic étaient : le sexe féminin (83%), l'âge > 40 ans (67%), les arthralgies (41%), l'asthénie (50%), la hyalite (67%) et la choroïdite multifocale (30%).

Les examens qui semblent être justifiés en 1ère intention devant une suspicion de sarcoïdose à point de départ ophtalmologique sont : l>IDR à la tuberculine, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le scanner thoracique, l'IRM cérébrale et la biopsie des glandes salivaires accessoires. La normalité de l'angiotensine convertase ne permet pas d'exclure le diagnostic puisque dans notre série, elle était normale dans près de la moitié des cas.

L'examen qui peut être discuté en 2nd intention, si le tableau est fortement évocateur, est le lavage broncho-alvéolaire à la recherche d'une hyperlymphocytose avec un rapport CD4/CD8 augmenté. Dans notre étude, les biopsies étagées qui avaient été réalisées lors du lavage, avaient retrouvées une preuve histologique dans 11 cas sur 15 (73%).

6. BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Müller-Quernheim, « Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application », Eur. Respir. J., vol. 12, no. 3, p. 716-738, sept. 1998.
- [2] C. M. Surawicz, « The role of rectal biopsy in infectious colitis », Am. J. Surg. Pathol., vol. 12 Suppl 1, p. 82-88, 1988.
- [3] N. A. Shepherd, « Pathological mimics of chronic inflammatory bowel disease », J. Pathol., vol. 44, no. 9, p. 726-733, sept. 1991.
- [4] B. Temmesfeld-Wollbrueck, C. Heinrichs, A. Szalay, et W. Seeger, « Granulomatous gastritis in Wegener's disease: differentiation from Crohn's disease supported by a positive test for antineutrophil antibodies », Gut, vol. 40, no. 4, p. 550-553, avr. 1997.
- [5] N. Assarsson et L. Räf, « Incidence of granuloma in Crohn's disease », Acta Chir Scand, vol. 140, no. 3, p. 249-251, 1974.
- [6] G. Chomette, M. Auriol, et P. Tranbaloc, « [Anatomopathology of inflammatory arteriopathies. Peculiar aspects of giant cell arteritis] », Ann Med Interne (Paris), vol. 134, no. 5, p. 421-427, 1983.
- [7] R. Barbazza, S. Calabro, C. Tessarin, F. Dal Farra, G. D'Ambros, G. Degli Angeli, et V. Menozzi, « Granulomatous involvement of the liver in anthracosilicosis », Appl Pathol, vol. 4, no. 4, p. 276-281, 1986.
- [8] M. Yamamoto, « [The concept, definition and diagnostic criteria of sarcoidosis] », Nippon Rinsho, vol. 52, no. 6, p. 1426-1432, juin 1994.
- [9] P. Pavese, J. P. Brion, O. Chabre, J. Fauconnier, et B. Pasquier, « [Neurologic involvement in sarcoidosis. Federation of Systemic Diseases of Grenoble] », Presse Med, vol. 28, no. 4, p. 168-172, janv. 1999.

- [10] V. Lemos-Silva, P. B. Araújo, C. Lopes, R. Rufino, et C. H. da Costa, « Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil », *J Bras Pneumol*, vol. 37, no. 4, p. 438-445, août 2011.
- [11] A. Rothova, « Ocular involvement in sarcoidosis », *Br J Ophthalmol*, vol. 84, no. 1, p. 110-116, janv. 2000.
- [12] I. Hägerstrand et F. Linell, « The prevalence of sarcoidosis in the autopsy material from a Swedish town », *Acta Med. Scand. Suppl.*, vol. 425, p. 171-174, 1964.
- [13] R. P. Baughman, E. E. Lower, et A. H. Kaufman, « Ocular sarcoidosis », *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 31, no. 4, p. 452-462, août 2010.
- [14] D. Valeyre, C. Chapelon-Abric, C. Belin, et J. L. Dumas, « [Sarcoidosis of the central nervous system] », *Rev Med Interne*, vol. 19, no. 6, p. 409-414, juin 1998.
- [15] M. Papadia, C. P. Herbort, et M. Mochizuki, « Diagnosis of ocular sarcoidosis », *Ocul. Immunol. Inflamm.*, vol. 18, no. 6, p. 432-441, déc. 2010.
- [16] V. Lemos-Silva, P. B. Araújo, C. Lopes, R. Rufino, et C. H. da Costa, « Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil », *J Bras Pneumol*, vol. 37, no. 4, p. 438-445, juill. 2011.
- [17] K. Tanizawa, T. Handa, S. Nagai, T. Oga, T. Kubo, Y. Ito, K. Watanabe, K. Aihara, K. Chin, M. Mishima, et T. Izumi, « Validation of the Japanese version of the Sarcoidosis Health Questionnaire: a cross-sectional study », *Health Qual Life Outcomes*, vol. 9, p. 34, 2011.
- [18] A. D. Birnbaum, F. S. Oh, A. Chakrabarti, H. H. Tessler, et D. A. Goldstein, « Clinical features and diagnostic evaluation of biopsy-proven ocular sarcoidosis », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 129, no. 4, p. 409-413, avr. 2011.
- [19] V. Oksanen, « Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 73, no. 3, p. 283-290, mars 1986.

- [20] J. J. Swigris, A. L. Olson, T. J. Huie, E. R. Fernandez-Perez, J. Solomon, D. Sprunger, et K. K. Brown, « Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007 », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 183, no. 11, p. 1524-1530, juin 2011.
- [21] C. Chapelon, J. M. Ziza, J. C. Piette, Y. Levy, G. Raguin, B. Wechsler, M. O. Bitker, O. Blétry, D. Laplane, et M. G. Bousser, « Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases », *Medicine (Baltimore)*, vol. 69, no. 5, p. 261-276, sept. 1990.
- [22] M. Martinetti, C. Tinelli, V. Kolek, M. Cuccia, L. Salvaneschi, L. Pasturenzi, G. Semenzato, A. Cipriani, A. Bartova, et M. Luisetti, « “The sarcoidosis map”: a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 152, no. 2, p. 557-564, août 1995.
- [23] D. A. Brewerton, C. Cockburn, D. C. James, D. G. James, et E. Neville, « HLA antigens in sarcoidosis », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 27, no. 2, p. 227-229, févr. 1977.
- [24] E. Hedfors et F. Lindström, « HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. Correlation to acute onset disease with arthritis », *Tissue Antigens*, vol. 22, no. 3, p. 200-203, sept. 1983.
- [25] E. Dios Castro, J. M. Herreras Cantalapiedra, M. Calonge Cano, et S. Osés, « [Ocular sarcoidosis. Retrospective study of 18 cases] », *Arch Soc Esp Oftalmol*, vol. 77, no. 6, p. 301-308, juin 2002.
- [26] S. Y. Lee, H. G. Lee, D. S. Kim, J.-G. Kim, H. Chung, et Y. H. Yoon, « Ocular sarcoidosis in a Korean population », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 24, no. 3, p. 413-419, juin 2009.
- [27] N. Pogorzalek, I. de Monchy, G. Gendron, et M. Labetoulle, « [Hypertony and uveitis: 103 cases of uveitis] », *J Fr Ophtalmol*, vol. 34, no. 3, p. 157-163, mars 2011.
- [28] T. Hamanaka, A. Takei, T. Takemura, et M. Oritsu, « Pathological study of cases with secondary open-angle glaucoma due to sarcoidosis », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 134, no. 1, p. 17-26, juill. 2002.

- [29] B. J. Gaskin et H. V. Danesh-Meyer, « Neovascular glaucoma and sarcoidosis », *Eye* (Lond), vol. 19, no. 5, p. 599-601, mai 2005.
- [30] L. P. Frohman, M. Guirgis, R. E. Turbin, et L. Bielory, « Sarcoidosis of the anterior visual pathway: 24 new cases », *J Neuroophthalmol*, vol. 23, no. 3, p. 190-197, sept. 2003.
- [31] S. Miyoshi, H. Hamada, T. Kadowaki, N. Hamaguchi, R. Ito, K. Irifune, et J. Higaki, « Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis », *Chest*, vol. 137, no. 6, p. 1391-1397, juin 2010.
- [32] F. Zylberberg, E. Méary, D. Cérez, J. Meder, et D. Frédy, « MRI aspects of central nervous system sarcoidosis », *J Radiol*, vol. 82, no. 6 Pt 1, p. 623-631, juin 2001.
- [33] M. C. Iannuzzi et B. A. Rybicki, « Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans », *Proc Am Thorac Soc*, vol. 4, no. 1, p. 108-116, janv. 2007.
- [34] G. Smith, I. Brownell, M. Sanchez, et S. Prystowsky, « Advances in the genetics of sarcoidosis », *Clin. Genet.*, vol. 73, no. 5, p. 401-412, mai 2008.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs
ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche

Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens

Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue

Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie

Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Professeur André GOUAZE - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET

Professeur Jean-Claude BESNARD

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Guy GINIES

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Chantal MAURAGE

Professeur Léandre POURCELOT

Professeur Michel ROBERT

Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P. BARDOS - J. BARSOTTI

A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI

J.P. FAUCHIER - B. GRENIER - M. JAN - P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LANSAC

J. LAUGIER - G. LELOIR - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E.H. METMAN

J. MOLINE - Cl. MORAIN - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD

Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDILLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE

J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL