



Research Paper

La sarcoïdose médiastinopulmonaire : Etude prospective à propos de 103 cas

Mohammed Aharmim¹ ; Karima Marc¹ ; Mouna Soualhi¹ ; Rachida Zahraoui¹ ; Jouda Benamor¹ ; Jamal Eddine Bourkadi¹

¹Service de pneumo-physiologie, hôpital Moulay Youssef, faculté de médecine et de pharmacie, université Med V Souissi, Rabat, Maroc

Résumé

Introduction : La sarcoïdose est une maladie multisystémique caractérisée par la formation de granulomes sans nécrose caséuse. Les poumons et les ganglions lymphatiques intrathoraciques sont des sites d'atteinte classiques ; cependant, la sarcoïdose peut affecter n'importe quel site dans le corps.

L'évolution clinique est extrêmement variable et les caractéristiques d'imagerie sont diverses et dépendent du site affecté, du degré d'inflammation et du traitement reçu par le patient.

Des manifestations cliniques ainsi que des aspects radiologiques atypiques peuvent rendre le diagnostic et / ou la prise en charge difficile.

Matériel et méthodes : Nous avons étudié de façon rétrospective les dossiers de 103 malades colligés dans le service de pneumologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat sur une période de 5 ans.

Résultats : L'âge moyen était de $48,2 \pm 11,4$ avec des extrêmes allant de 20 à 72 ans. Une nette prédominance féminine a été notée (85 patients étaient des femmes soit 82,7%).

Les signes fonctionnels respiratoires ont été retrouvés chez 87 patients et représentés par une dyspnée chez 68 cas (68%), une toux chez 57 cas (56,4%), des douleurs thoraciques chez 20 cas (20%) et une hémoptysie chez 7 cas (7,1%).

En revanche, 60 patients ont manifesté des signes fonctionnels extrarespiratoires notamment des signes arthralgies inflammatoires.

La radiographie thoracique réalisée chez tous les patients a objectivé un stade radiologique 0 chez 3 patients (3%), un stade 1 chez 26 cas (25,2%), un stade 2 chez 32 cas (31%), un stade 3 chez 41 patients (39,8%) et un stade 4 correspondant à une fibrose chez un seul patient.

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 89 patients. Elle est revenue normale chez 29 patients soit 32%. 59 patients ont bénéficié d'un lavage bronchoalvéolaire (LBA) ; Le profil cytologique était lymphocytaire dans la majorité des cas.

La pléthysmographie a été réalisée chez 85 de nos malades ; elle a été normale chez 59 patients soit 69% ; 25 patients avaient un trouble ventilatoire restrictif et un seul patient avait un trouble ventilatoire obstructif.

L'abstention thérapeutique, associée à une surveillance rapprochée, a été indiquée chez 59 patients soit 58% devant un tableau radioclinique stable.

La corticothérapie par voie orale a été préconisée chez 44 patients (42%).

Les immunosuppresseurs ont été introduits chez 4 malades après échec de la corticothérapie.

L'ensemble des patients a bénéficié de mesures adjuvantes.

Conclusion : La sarcoïdose est une granulomatose multisystémique diffuse d'étiologie inconnue.

A travers notre étude qu'on a menée sur 103 dossiers de malades hospitalisés au niveau de l'hôpital Moulay Youssef, on note les éléments suivants : la femme est de loin la plus touchée, le diagnostic quoique classiquement aisé pose parfois un problème vu le polymorphisme clinique et la corticothérapie reste la pierre angulaire du traitement.

Key Word: sarcoïdose, granulomatose, corticothérapie, prise en charge

Received 12 Sep., 2022; Revised 26 Sep., 2022; Accepted 28 Sep., 2022 © The author(s) 2022.

Published with open access at www.questjournals.org

I. Introduction

La sarcoïdose est une maladie multisystémique caractérisée par la formation de granulomes sans nécrose caséuse. Les poumons et les ganglions lymphatiques intrathoraciques sont des sites d'atteinte classiques ; cependant, la sarcoïdose peut affecter n'importe quel site dans le corps.

L'évolution clinique est extrêmement variable et les caractéristiques d'imagerie sont diverses et dépendent du site affecté, du degré d'inflammation et du traitement reçu par le patient.

Des manifestations cliniques ainsi que des aspects radiologiques atypiques peuvent rendre le diagnostic et / ou la prise en charge difficile.

La corticothérapie est la pierre angulaire du traitement mais elle n'est pas toujours indiquée.

II. Matériel et méthodes

Nous avons étudié de façon rétrospective les dossiers de 103 malades colligés dans le service de pneumologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat sur une période de 5 ans.

L'aspect rétrospectif de l'étude n'a très probablement pas permis une collecte exhaustive de certaines données définissant la limite de notre étude.

III. Résultats

L'âge moyen était de $48,2 \pm 11,4$ avec des extrêmes allant de 20 à 72 ans. Une nette prédominance féminine a été notée (85 patients étaient des 14 femmes soit 82,7%).

Les antécédents médicaux répertoriés étaient un diabète (8,7%), une hypertension artérielle (6,8%), une cardiopathie (4,9%), une dyslipidémie (2,9%), un reflux gastro-œsophagien (1,9%) et enfin une dysthyroïdie (1%).

Les antécédents chirurgicaux étaient retrouvés chez 14 patients ; Il s'agit principalement d'une cholécystectomie, d'une appendicectomie, d'une hernie inguinale, d'une thyroïdectomie, d'un fibrome utérin et d'une hernie discale retrouvés respectivement chez 2,9%, 1,9%, 1,9%, 1,9%, 1,9% et 1%.

Pour les habitudes toxiques, le tabagisme chronique a été retrouvé chez 7 patients (6,8%) ; l'alcoolisme a été retrouvé chez un seul patient.

Les signes fonctionnels respiratoires ont été retrouvés chez 87 patients et représentés par une dyspnée chez 68 cas (68%), une toux chez 57 cas (56,4%), des douleurs thoraciques chez 20 cas (20%) et une hémoptysie chez 7 cas (7,1%).

En revanche, 60 patients ont manifesté des signes fonctionnels extrarespiratoires notamment des signes arthralgies inflammatoires, une xérophtalmie, une xérostomie, des nouures cutanées, des céphalées et des paresthésies retrouvés respectivement chez 24%, 16%, 15%, 5%, 3% et 1%.

Les signes généraux étaient marqués par un amaigrissement (18%), une fièvre (13%), une asthénie (7%) et une anorexie (4%).

Concernant le bilan biologique, l'intradermoréaction à la tuberculine était négative chez 60 cas (73%) ; la numération formule sanguine était normale chez 58 cas (90%), elle montrait une anémie et une lymphopénie chez respectivement 10% et 7% des cas ; on notait une hypercalcémie chez 2 patients.

La radiographie thoracique réalisée chez tous les patients a objectivé un stade radiologique 0 chez 3 patients (3%), un stade 1 chez 26 cas (25,2%), un stade 2 chez 32 cas (31%), un stade 3 chez 41 patients (39,8%) et un stade 4 correspondant à une fibrose chez un seul patient.

La tomographie thoracique haute résolution a été réalisée chez 93 patients ; les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 1.

Anomalie radiologique	Nombre de cas
ADP hilaires/ médiastinales	71
ADP latérotachéales	13
Micronodules parenchymateux	44
Aspect en verre dépoli	10
Aspect en rayon de miel	1
Syndrome de condensation	9
TDM normale	3

Tableau 1 : Répartition des anomalies radiologiques

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez 89 patients. Elle est revenue normale chez 29 patients soit 32%. Un épaississement des éperons, un aspect inflammatoire, des granulations blanchâtres et des taches anthracosiques ont été retrouvés chez respectivement 45 (50%), 35 (40%), 8 (9%) et 3 patients (3,4%). Toutefois, ces aspects macroscopiques étaient souvent associés.

Sur les 89 patients ayant fait une fibroscopie, uniquement 59 ont bénéficié d'un lavage bronchoalvéolaire (LBA). Le profil cytologique était lymphocytaire, macrophagique, à prédominance neutrophile ou normal chez respectivement 47(54,2%), 13(22%), 10(17%) et 4(6,8%).

Les prélèvements histologiques ont été réalisés chez 76 patients soit (78%). Le tableau 2 résume les résultats de l'étude anatomopathologique des différents prélèvements.

Localisation	Nombre de patients	Résultats
Bronchique	76	Granulome caséux sans nécrose caséuse : 35 cas Remaniements inflammatoires non spécifiques : 31 cas Normale : 10 cas
Biopsie des glandes salivaires accessoires	75	Granulome caséux sans nécrose caséuse : 8 cas Sialadénite chronique : 60 cas Normale : 10 cas
Adénopathie périphérique	7	Granulome caséux sans nécrose caséuse : 6 cas Inflammation non spécifique : 1
Cutanée	4	Granulome caséux sans nécrose caséuse : 3 cas Normale : 1 cas

Tableau 2 : Répartition des anomalies histologiques retrouvées

Réalisée chez 63 de nos patients, l'exploration ophtalmologique a objectivé les résultats détaillés dans le tableau 3 :

Aspect	Nombre de cas	Pourcentage
Normale	43	67%
Sécheresse oculaire	14	22%
Uvéite antérieure	3	5%
Uvéite postérieure	1	1,6%
Uvéite intermédiaire	1	1,6%
Kératite ponctuée	1	1,6%

Tableau 3 : Données de l'exploration ophtalmologique

La pléthysmographie a été réalisée chez 85 de nos malades ; elle a été normale chez 59 patients soit 69% ; 25 patients avaient un trouble ventilatoire restrictif et un seul patient avait un trouble ventilatoire obstructif.

L'abstention thérapeutique, associée à une surveillance rapprochée, a été indiquée chez 59 patients soit 58% devant un tableau radioclinique stable.

La corticothérapie par voie orale a été préconisée chez 44 patients (42%). La dose initiale prescrite était de 0,5-1mg/kg/j avec une dégression progressive en cas d'évolution favorable.

Les immunosuppresseurs, à type d'azathioprine, ont été introduits chez 4 malades après échec de la corticothérapie.

L'ensemble des patients a bénéficié de mesures adjuvantes notamment une supplémentation potassique orale, un régime alimentaire sans sel et pauvre en glucides ainsi qu'une éducation sur les règles hygiéno-diététiques.

L'évolution a été favorable chez 79 patients marquée par une régression des symptômes cliniques et/ou radiologiques.

Toutefois, une aggravation a été constatée chez 4 patients ; 20 patients étaient malheureusement perdus de vue.

IV. Discussion

La sarcoïdose est une granulomatose de cause inconnue avec une atteinte pulmonaire quasi constante et une évolution difficile à prédire.

L'étiologie n'est pas connue, néanmoins l'hypothèse principale est celle d'une réaction immunitaire exagérée face à un antigène non identifié chez un patient génétiquement prédisposé [1].

Son incidence est estimée à 1-35,5 pour 100000 habitants par an et sa prévalence à 4,7-64 pour 100000 habitants par an. Ces variations épidémiologiques selon les régions du globe et au sein d'un même pays semblent, en Europe au moins, respecter un gradient Nord-Sud renforçant l'hypothèse d'une cause environnementale [1].

Réputée comme étant une pathologie du sujet jeune (70 % des patients ont entre 25 et 45 ans) touchant aussi bien les hommes que les femmes, la sarcoïdose semble connaître, en Europe notamment, un second pic d'incidence après 50 ans ; elle concerne alors essentiellement des femmes atteintes de formes extrapulmonaires (sarcoïdose oculaire surtout) [2].

Dans notre étude, l'âge moyen était de 48,2 ± 11,4 ans ce qui concorde avec les données de la littérature.

Au Maroc, l'incidence de la sarcoïdose est toujours inconnue en l'absence d'étude épidémiologique.

Le diagnostic est retenu devant un tableau clinico- radiologique, le plus souvent évocateur, la mise en évidence de granulomes typiques sans nécrose caséuse et l'exclusion des autres causes de granulomatose pouvant donner le même tableau.

Sa présentation clinique est très polymorphe. Les localisations médiastinopulmonaires sont les plus fréquentes, observées dans plus de 90 % des cas. Cette atteinte thoracique, est associée dans la moitié des cas à une atteinte extrathoracique alors que l'atteinte extrathoracique isolée n'est présente que dans 10 % des cas.

Les principaux modes de révélation sont les symptômes respiratoires dans la moitié des cas, le syndrome de Löfgren, les atteintes extrathoraciques fréquentes (cutanées, oculaires et ganglionnaires périphériques), et les signes généraux [3].

Des symptômes respiratoires sont retrouvés chez 30–53% ; une toux chez 27–53%, une dyspnée chez 18–51% et une douleur thoracique chez 9–23% [4,5,6]. La dyspnée chronique est le plus souvent observée en cas de diagnostic tardif [7].

Dans notre série, la dyspnée vient au premier rang avec 68% des cas suivie d'une toux sèche retrouvée chez 56% des patients.

Les signes généraux sont fréquents dans la sarcoïdose [8]. La prévalence de l'asthénie varie de 50 à 70% selon les études [9]. Une association positive a été retrouvée entre la fatigue et la neuropathie des petites fibres mais également entre asthénie et dyspnée [8].

D'autres signes généraux non spécifiques peuvent inclure une fièvre et un amaigrissement. Dans la plupart des cas, elle est modérée mais peut atteindre 39 à 40 C° [10]. Néanmoins, la présence d'une fièvre chez un patient présentant une granulomatose doit faire évoquer d'autres diagnostics différentiels notamment infectieux (tuberculose par exemple) [11].

Dans notre série, l'asthénie est peu fréquente (7%) ; le reste des signes généraux étaient représentés par un amaigrissement (18%), une fièvre (13%) et une anorexie (4%).

L'atteinte articulaire est observée chez 6–35% des patients et une atteinte osseuse asymptomatique survient chez 3–13% des patients [12]. Dans notre série, des arthralgies inflammatoires étaient observées chez 24% des patients

Selon des études, l'atteinte cutanée est la deuxième ou la troisième localisation la plus fréquente dans la sarcoïdose, présente chez jusqu'à un tiers des patients [13].

Les lésions cutanées sont souvent inaugurales de la maladie et la sarcoïdose peut rester une affection dermatologique isolée dans plus de 30% des cas [14]. Chez les patients atteints de sarcoïdose cutanée et systémique, les signes cutanés apparaissent avant ou au moment du diagnostic chez 80% des patients [14].

Dans notre série, l'atteinte cutanée était présente chez 5% des patients.

L'atteinte neurologique de la sarcoïdose est relativement rare, avec une prévalence rapportée de 3 à 10 % [15]. La neurosarcoïdose isolée est très rare (1 à 17 %) puisque 84 à 94 % des cas présentent des manifestations systémiques coexistantes de sarcoïdose, en particulier dans les poumons et les ganglions lymphatiques intrathoraciques [16].

Dans notre étude, l'atteinte neurologique était présente chez 4% des patients et elle était toujours associée à une atteinte systémique.

La prévalence rapportée de l'atteinte oculaire varie de 10 % à 50 %, avec une prévalence plus élevée observée chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens et chez les femmes que chez les hommes (ratio femmes/hommes d'environ 2 : 1) [17].

L'uvéite est généralement bilatérale (75-90%) avec les mêmes caractéristiques cliniques et évolutives dans les deux yeux [18,19]. L'uvéite antérieure (définie comme iritis et/ou iridocyclite) est la forme anatomique la plus courante d'inflammation intraoculaire (41 à 75 % des cas) [18,20,21], suivie de l'uvéite postérieure, intermédiaire et de la panuvéite.

Dans notre étude, l'uvéite antérieure était la localisation la plus fréquente.

L'inflammation oculaire liée à la sarcoïdose peut avoir une évolution silencieuse et les patients peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période [22] ; le dépistage ophtalmologique est ainsi recommandé pour tous les patients même en l'absence de sarcoïdose oculaire symptomatique [17].

Les poumons sont atteints chez plus de 90% des patients et le processus inflammatoire peut toucher les alvéoles, les petites bronches et les petits vaisseaux sanguins [23].

Il y a plus de 60 ans, Scadding a élaboré une classification radiologique de la sarcoïdose définie en 5 stades (stade 0 : radiographie normale, stade I : adénopathies hilaires bilatérales, stade II : adénopathies hilaires bilatérales avec infiltrat pulmonaire, stade III : infiltrat pulmonaire seul, stade IV : fibrose) [24].

Lors de l'examen radiographique initial, 10 % des patients ont un stade 0 (radiographie thoracique normale), 50 % un stade I, 25 % un stade II et 15 % un stade III. Environ 20 % des patients évoluent vers une fibrose radiographique (stade IV) [25].

Les stades permettent d'estimer l'ancienneté de la maladie. Elle est généralement inférieure à deux ans pour les stades I et II et supérieure à deux ans pour les stades III et IV. Plus le stade est élevé lors de la première consultation, moins les lésions ont de chance de régresser [25].

Dans notre série, 3% des patients avait un stade 0, 25,2% un stade I, 31% un stade II, 39,8% un stade III et un stade IV chez un seul patient.

La TDM thoracique apparaît comme un complément de la radiographie thoracique dans les cas posant des problèmes diagnostiques [26], les formes atypiques, les formes sévères ou en cas de complications évolutives [25].

Des adénopathies médiastinales, en particulier paratrachéale droite et aortopulmonaire sont couramment observées sur la tomographie thoracique. Des calcifications peuvent survenir dans la sarcoïdose ; elles sont généralement localisées et ont tendance à être bilatérales [27].

La tomographie thoracique est beaucoup plus sensible que la radiographie standard pour la détection des nodules pulmonaires et de la fibrose [17].

Les micronodules ont une distribution lymphatique, généralement situés le long des axes bronchovasculaires, des septa interlobulaires, des scissures interlobaires et des régions sous-pleurales.

Les lésions fibrotiques pulmonaires comprennent des signes de distorsion architecturale, de perte de volume et de bronchectasies, qui ont tendance à prédominer dans les zones pulmonaires moyennes et supérieures [17].

La bronchoscopie avec biopsies endobronchiques et transbronchiques ainsi que l'échoendoscopie bronchique (EBUS) sont les pierres angulaires des investigations pour le diagnostic histologique de la sarcoïdose [28].

Dans notre série, ont été réalisées uniquement des biopsies bronchiques étagées puisque notre formation n'est pas dotée d'une EBUS. Un granulome non caséux a été retrouvé chez quasi la moitié des patients chez qui une fibroscopie a été réalisée.

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est une procédure sûre et mini-invasive permettant l'identification de l'alvéolite CD4+ dans la sarcoïdose.

Le résultat le plus caractéristique est une alvéolite lymphocytaire dans 80% des cas et un rapport lymphocyte T CD4/CD8 supérieur à 3,5 dans 50 % des cas [28].

Cependant, la lymphocytose n'est pas spécifique à la sarcoïdose et l'importance du rapport CD4/CD8 est controversée à moins qu'il ne soit supérieur à 3,5 avec une spécificité de 93 à 96%. Il est admis que dans la maladie inactive, le rapport est généralement dans les limites de la normale. Dans la plupart des cas, le LBA n'est pas décisif sur le plan diagnostique [29].

Enfin, le nombre de neutrophiles dans le LBA peut augmenter dans la sarcoïdose avancée indiquant la présence d'une fibrose pulmonaire et soulignant ainsi un pronostic défavorable [28].

Dans notre série, le profil cytologique était lymphocytaire dans 78% des cas et neutrophilique dans 17% ; le rapport CD4/CD8 n'était pas réalisé systématiquement.

Les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont généralement corrélés avec le stade évolutif de la maladie [29]. L'EFR reflète également le retentissement de la sarcoïdose au niveau pulmonaire, mais n'est pas toujours corrélée avec la stadification radiographique (les chevauchements ne sont pas rares). La réduction des volumes pulmonaires, en particulier la capacité vitale forcée (CVF), est la constatation la plus courante à la spirométrie et a tendance à être plus fréquente et marquée du stade radiographique I au stade IV, mais avec un chevauchement important au niveau individuel [17]. Une baisse du rapport Volume expiratoire maximal seconde/CVF peut être constatée [30] soit en cas de distorsion bronchique significative et de sténose due à une fibrose pulmonaire [31], soit en cas de granulomatose bronchique diffuse [32], de sténose endobronchique proximale [33], ou de compression bronchique [34].

La prise en charge est globale et multidisciplinaire, en lien avec les spécialistes d'organes affectés par la maladie. L'éducation du patient et le respect des règles hygiéno-diététiques est primordiale.

Le traitement de la sarcoïdose est suspensif et non curatif ce qui explique parfois la survenue de rechutes observées en cas d'interruption prématurée du traitement.

Il existe le plus souvent une dose seuil, qui contrôle la formation des granulomes. Le délai d'efficacité de chaque traitement est à prendre en compte selon le degré d'urgence thérapeutique, l'efficacité et la tolérance. L'efficacité d'un même traitement est variable en fonction de la localisation de la maladie.

Dans les sarcoïdoses de stade I asymptomatique, le syndrome de Löfgren, et les patients asymptomatiques avec EFR normales ou subnormales, la meilleure attitude thérapeutique est l'abstention. Il s'agit alors de surveiller les patients à 3 mois, puis tous les 3 à 12 mois jusqu'à guérison.

Dans 20 à 70 % des cas, un traitement sera alors nécessaire soit initialement soit en cours de suivi [1].

Dans l'atteinte respiratoire, le traitement est recommandé dans les stades II-III symptomatiques et/ou avec EFR anormales (CVF < 65 % et DLCO < 65 % de la théorique) et/ou dans une maladie progressive.

La situation reste débattue dans les stades II-III persistant pendant 6 mois ou plus chez le patient asymptomatique et avec EFR normales ou subnormales [35].

Il n'y a pas de protocole clairement validé. Habituellement la dose initiale est de 1/3 à 1mg/kg/j selon la sévérité de l'atteinte.

En cas de réponse positive, la décroissance progressive sera initiée, jusqu'à la dose minimale efficace habituellement comprise entre 5-15mg par jour de prednisone (dose seuil).

À l'arrêt du traitement, une rechute survient dans 13 % à 38 % des cas. Elle survient dans la moitié des cas, dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement et dans 20 % dans l'année.

Les rechutes surviennent principalement dans les formes extrarespiratoires et les formes chroniques.

Le méthotrexate et l'azathioprine sont les 2 principaux traitements de 2ème ligne, et le choix dépendra de la sévérité de l'altération des EFR, de l'existence d'une atteinte hépatique, ou d'une insuffisance rénale sous-jacente. L'efficacité est retardée et est maximale à 6 mois. Bien que le méthotrexate ait longtemps été préféré, ces 2 traitements ont probablement la même efficacité dans la sarcoïdose [36].

La prise en charge passe par l'éducation du patient, et la délivrance de règles hygiéno-diététiques, ainsi que par le traitement et la prévention des complications liées aux atteintes d'organes.

Il faut donc prescrire un régime pauvre en calcium et prévenir l'exposition solaire en cas d'hypercalcémie, rechercher et prévenir l'ostéoporose cortico-induite [35].

La corticothérapie par voie orale a été préconisée chez 44 patients (42%). Les immunosuppresseurs ont été introduits chez 4 malades après échec de la corticothérapie.

L'ensemble des patients a bénéficié de mesures adjuvantes.

V. Conclusion

La sarcoïdose est une granulomatose multisystémique diffuse d'étiologie inconnue.

A travers notre étude qu'on a menée sur 103 dossiers de malades hospitalisés au niveau de l'hôpital Moulay Youssef, on note les éléments suivants : la femme est de loin la plus touchée, le diagnostic quoique classiquement aisé pose parfois un problème vu le polymorphisme clinique et la corticothérapie reste la pierre angulaire du traitement.

Une attention particulière doit être portée à la surveillance du traitement vu le risque potentiel de survenue d'effets indésirables.

Nous insistons sur la nécessité d'un registre national de la sarcoïdose pour une meilleure prise en charge des patients.

Références

- [1]. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J (2014) Sarcoidosis. *Lancet* 383 :1155–1167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)
- [2]. Varron L, Cottin V, Schott AM, Broussolle C, Sève P. Late-onset sarcoidosis : a comparative study. *Medicine (Baltimore)* 2012 ;91(3) :137-43
- [3]. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 ;49(1) :63–78.
- [4]. Mañá, J. ; Rubio-Rivas, M. ; Villalba, N. ; Marcoval, J. ; Iriarte, A. ; Molina-Molina, M. ; Llatjós, R. ; García, O. ; Martínez-Yélamos, S. ; Vicens-Zygmunt, V. ; et al. Multidisciplinary Approach and Long-Term Follow-up in a Series of 640 Consecutive Patients with Sarcoidosis: Cohort Study of a 40-Year Clinical Experience at a Tertiary Referral Center in Barcelona, Spain. *Medicine* 2017, 96, e7595.
- [5]. Judson, M.A. ; Thompson, B.W. ; Rabin, D.L. ; Steimel, J. ; Knatterud, G.L. ; Lackland, D.T. ; Rose, C. ; Rand, C.S. ; Baughman, R.P. ; Teirstein, A.S. The Diagnostic Pathway to Sarcoidosis*. *Chest* 2003, 123, 406–412.
- [6]. Sinha, A. ; Lee, K.K. ; Rafferty, G.F. ; Yousaf, N. ; Pavord, I.D. ; Galloway, J. ; Birring, S.S. Predictors of Objective Cough Frequency in Pulmonary Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2016, 47, 1461–1471.
- [7]. Nardi, A. ; Brillet, P.-Y. ; Letoumelin, P. ; Girard, F. ; Brauner, M. ; Uzunhan, Y. ; Naccache, J.-M. ; Valeyre, D. ; Nunes, H. Stage IV Sarcoidosis: Comparison of Survival with the General Population and Causes of Death. *Eur. Respir. J.* 2011, 38, 1368–1373.
- [8]. Drent, M. ; Strookappe, B. ; Hoitsma, E. ; De Vries, J. Consequences of Sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2015, 36, 727–737.
- [9]. Drent, M. ; Lower, E.E. ; Vries, J.D. Sarcoidosis-Associated Fatigue. *Eur. Respir. J.* 2012, 40, 255–263.
- [10]. Crouser, E.D. ; Maier, L.A. ; Wilson, K.C. ; Bonham, C.A. ; Morgenthau, A.S. ; Patterson, K.C. ; Abston, E. ; Bernstein, R.C. ; Blankstein, R. ; Chen, E.S. ; et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020, 201, e26–e51.
- [11]. Telenti, A. ; Hermans, P.E. Idiopathic Granulomatosis Manifesting as Fever of Unknown Origin. *Mayo Clin. Proc.* 1989, 64, 44–50.
- [12]. Cacciatore, C. ; Belnou, P. ; Thietart, S. ; Desthieux, C. ; Versini, M. ; Abisror, N. ; Ottaviani, S. ; Cormier, G. ; Deroux, A. ; Dellal, A. ; et al. Acute and Chronic Sarcoid Arthropathies : Characteristics and Treatments From a Retrospective Nationwide French Study. *Front. Med.* 2020, 7, 565420.
- [13]. Caplan, A. ; Rosenbach, M. ; Imadojemu, S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020, 41, 689–699.
- [14]. Marcoval, J. ; Mañá, J. ; Rubio, M. Specific Cutaneous Lesions in Patients with Systemic Sarcoidosis: Relationship to Severity and Chronicity of Disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011, 36, 739–744.
- [15]. Fritz, D. ; van de Beek, D. ; Brouwer, M.C. Clinical Features, Treatment and Outcome in Neurosarcoidosis : Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Neurol.* 2016, 16, 220
- [16]. Cação, G. ; Branco, A. ; Meireles, M. ; Alves, J.E. ; Mateus, A. ; Silva, A.M. ; Santos, E. Neurosarcoidosis According to Zajicek and Scolding Criteria: 15 Probable and Definite Cases, Their Treatment and Outcomes. *J. Neurol. Sci.* 2017, 379, 84–88
- [17]. Sève, P. ; Pacheco, Y. ; Durupt, F. ; Jamilloux, Y. ; Gerfaud-Valentin, M. ; Isaac, S. ; Boussel, L. ; Calender, A. ; Androdias, G. ; Valeyre, D. ; et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* 2021, 10, 766. <https://doi.org/10.3390/cells10040766>
- [18]. Jamilloux, Y. ; Kodjikian, L. ; Broussolle, C. ; Sève, P. Sarcoidosis and Uveitis. *Autoimmun. Rev.* 2014, 13, 840–849.

- [19]. Coulon, C. ; Kodjikian, L. ; Rochepeau, C. ; Perard, L. ; Jardel, S. ; Burillon, C. ; Broussolle, C. ; Jamilloux, Y. ; Seve, P. Ethnicity and association with Ocular, Systemic Manifestations and Prognosis in 194 Patients with Sarcoid Uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2019, 257, 2495–2503
- [20]. Birnbaum, A.D. ; French, D.D. ; Mirsaeidi, M. ; Wehrli, S. Sarcoidosis in the National Veteran Population. *Ophthalmology* 2015, 122, 934–938.
- [21]. Pasadhika, S. ; Rosenbaum, J.T. Ocular Sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2015, 36, 669–683.
- [22]. Rothova, A. Ocular Involvement in Sarcoidosis. *Br. J. Ophthalmol.* 2000, 84, 110–116.
- [23]. Elena Bargagli, Antje Prasse. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med* 2018 Apr; 13(3):325-331. doi: 10.1007/s11739-017-1778-6.
- [24]. Scadding JG (1961) Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. *BMJ* 4 :1165–1172
- [25]. Y. Brillet, H. Nunes, M. Soussan, M.-W. Brauner. Imagerie de la sarcoïdose pulmonaire. *Revue de Pneumologie clinique* (2011) 67, 94–100. doi: 10.1016/j.pneumo.2010.06.003
- [26]. Bouvry D, Uzunhan Y, Naccache JM, Nunes H, Brillet PY, Valeyre D. Sarcoidoses atypiques. *Rev Med Interne* 2008 ;29 :46–53.
- [27]. Jameson, A. ; Revels, J. ; Wang, L.L. ; Wang, D.T. ; Wang, S.S. Sarcoidosis, the Master Mimicker. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2020, S0363018820301973.
- [28]. Costabel, U. ; Bonella, F. ; Ohshimo, S. ; Guzman, J. Diagnostic Modalities in Sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 31, 404–408.
- [29]. Valeyre, D. ; Bernaudin, J.-F. ; Uzunhan, Y. ; Kambouchner, M. ; Brillet, P.-Y. ; Soussan, M. ; Nunes, H. Clinical Presentation of Sarcoidosis and Diagnostic Work-Up. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014, 35, 336–351.
- [30]. Sharma, S.K. ; Verma, U. ; Pande, J.N. ; Murugesan, K. ; Verma, K. ; Guleria, J.S. Glucocorticoid Receptors in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Sarcoidosis. *Chest* 1988, 93, 577–579
- [31]. Abehsera, M. ; Valeyre, D. ; Grenier, P. ; Jaillet, H. ; Battesti, J.P. ; Brauner, M.W. Sarcoidosis with Pulmonary Fibrosis: CT Patterns and Correlation with Pulmonary Function. *Am. J. Roentgenol.* 2000, 174, 1751–1757.
- [32]. Lavergne, F. ; Clerici, C. ; Sadoun, D. ; Brauner, M. ; Battesti, J.-P. ; Valeyre, D. Airway Obstruction in Bronchial Sarcoidosis. *Chest* 1999, 116, 1194–1199.
- [33]. Chambellan, A. ; Turbie, P. ; Nunes, H. ; Brauner, M. ; Battesti, J.-P. ; Valeyre, D. Endoluminal Stenosis of Proximal Bronchi in Sarcoidosis. *Chest* 2005, 127, 472–481.
- [34]. Naccache, J.-M. ; Lavolé, A. ; Nunes, H. ; Lamberto, C. ; Letoumelin, P. ; Brauner, M. ; Valeyre, D. ; Brillet, P.Y. High-Resolution Computed Tomographic Imaging of Airways in Sarcoidosis Patients With Airflow Obstruction. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2008, 32, 905–912.
- [35]. O. Badarani, H. Nunes. Traitements anti-inflammatoires et autres traitements dans la sarcoïdose. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2016) 8, 156-158. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(16\)30080-5](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(16)30080-5)
- [36]. Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, Zanen P, Deneer VH, Veltkamp M, Thomeer M, van Moorsel CH, Grutters JC : Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest.* 2013 Sep ;144(3) :805-12.