Revues Générales
Médecine interne

La sarcoïdose cutanée en 2012

RÉSUMÉ : La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'étiologie encore inconnue qui touche en premier le poumon (90 %) et la peau (30 %). Le granulome sarcoïdien est composé d'un follicule central de cellules épithélioïdes dérivées des monocytes/macrophages avec en périphérie des cellules T qui contribuent à l'activité du granulome. Les lésions cutanées comportant du granulome sont infiltrées, de couleur jaune ocre à violet foncé, touchent souvent le visage, et ont un aspect lupoïde (granulations jaunâtres, couleur "gelée de pomme") à la vitropression.

Deux entités sont à connaître spécifiquement : 1) le lupus pernio qui touche le nez, les oreilles et les extrémités des doigts et dont le granulome peut détruire le cartilage et l'os sous-jacent ; 2) l'érythème noueux sarcoïdosique (appelé syndrome de Löfgren lorsqu'il s'accompagne d'adénopathies hilaires non compressives) qui est une hypodermite septale sans granulome d'évolution aiguë et spontanément régressive dans la majorité des cas. Le traitement des lésions granulomateuses comporte en première intention les corticoïdes locaux (en topique ou intralésionnel), le plaquenil et la corticothérapie orale.

→ **J.D. BOUAZIZ**
Service de Dermatologie
du Pr Martine Bagot,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue dont le pic de fréquence se situe entre 20 et 39 ans et qui peut toucher différents organes incluant le poumon (90 %), la peau (première manifestation extrathoracique dans l'étude ACCESS, cohorte de plus de 700 patients [1]), l'œil, les ganglions périphériques, le foie, le système nerveux, le cœur, les os et les articulations. Il s'agit toujours d'un diagnostic d'exclusion puisque les autres causes de maladies granulomateuses, notamment les infectieuses (tuberculose en premier), doivent être soigneusement éliminées. La sarcoïdose est une maladie plus fréquente chez la femme et touche plus volontiers les sujets noirs avec une gravité potentielle plus importante. L'incidence annuelle de la sarcoïdose en Europe est de 5 à 40 cas pour 100 000 habitants.

Physiopathologie

La sarcoïdose résulte de la combinaison variable de facteurs environnementaux (avec comme agents infectieux candidats *Mycobacterium tuberculosis* et *Propionibacterium acnes*) et de facteurs génétiques [2]. Elle est caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des granulomes immunitaires épithélioïdes et giganto-cellulaires (appelés aussi granulomes tuberculoïdes) sans nécrose caséeuse. Le granulome sarcoïdien est composé d'un follicule central, de cellules épithélioïdes dérivées des monocytes/macrophages, de cellules géantes associées à une couronne lymphocytaire principalement de type T.

Les étapes physiopathologiques supposées sont les suivantes :
– exposition à un ou plusieurs antigènes encore méconnus ;
– réponse immunitaire lymphocytaire T contre ces antigènes présentés par les macrophages (de type Th1 sous contrôle de l'IL-12 avec production d'INF-gamma et de TNF-alpha, mais aussi Th17 sous contrôle de l'IL-23) ;
– activation des macrophages ;
– induction de la formation des granulomes.

Revues Générales
Médecine interne

Les deux plus récentes avancées physiopathologiques mises en avant sont : la présence d'un récepteur non fonctionnel BTNL-2 (*Butyrophilin-like 2*) inefficace pour inhiber l'activation T chez les patients caucasiens et la présence d'une protéine mKatG (Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase) comme antigène candidat.

Signes cliniques cutanés

Les lésions cutanées au cours de la sarcoïdose varient entre 9 et 37 % selon les séries publiées [3]. Ces lésions sont importantes à diagnostiquer car elles peuvent être biopsiées pour mettre en évidence le granulome caractéristique de la sarcoïdose, ce qui évite des biopsies invasives d'organes profonds, et leur aspect inesthétique ou mutilant justifie souvent un traitement spécifique.

On distingue :

- ***Les lésions sarcoïdosiques dites "spécifiques", du fait d'une histologie comportant un granulome sarcoïdosique***

Ce sont des lésions cutanées infiltrées, de couleur jaune ocre à violet foncé brunissant avec le temps, indolores et non prurigineuses, sans modification épidermique en dehors d'une discrète desquamation ou d'une ulcération possible, touchant souvent le visage, et ayant un aspect lupoïde (granulations jaunâtres, couleur gelée de pomme) à la vitropression. Les principales formes cliniques sont les suivantes :

>>> **Lésions papuleuses ou sarcoïdes à petits nodules :** lésions infiltrées de moins de 5 mm de diamètre souvent roses ou jaunâtres, évoluant par poussées, prédominant autour des yeux et sur la face postérieure du cou, pouvant régresser ou laisser des cicatrices souvent hypopigmentées.

>>> **Lésions nodulaires ou sarcoïdes à gros nodules :** nodules saillants brunâtres ou violacés, lupoïdes à la vitropression, à centre parfois déprimé d'évolution chronique et cicatricielle. La forme angiolupoïde est une forme rare et particulière de sarcoïdes à gros nodules sous forme de placard nodulaire et télangiectasique de l'angle interne de l'œil, du sillon nasogénien ou de la joue (***fig. 1***).

Fig. 1 : Forme angiolupoïde de sarcoïdes à gros nodules.

Fig. 2 : Sarcoïdes en plaques.

>>> **Sarcoïdes en plaques** (***fig. 2***) : lésions infiltrées de plus de 5 mm de diamètre souvent issues de la confluence de lésions papuleuses, de disposition parfois annulaire et dont l'évolution est souvent atrophique et dyschromique.

Fig. 3 : Lupus pernio sur le nez et les pommettes.

>>> **Lupus pernio** (***fig. 3***) : sa gravité potentielle et affichante impose une prise en charge rapide. Il s'agit de papules et nodules violacés avec coalescence en plaques touchant surtout le nez mais aussi les oreilles, les pommettes et les extrémités des doigts avec déformation mutilante et destructrice des structures osseuses ou cartilagineuses sous-jacentes.

>>> **Sarcoïdes sur cicatrice ou *scar sarcoidosis* :** post-traumatiques, post-chirurgicales ou après tatouage permanent, la cicatrice devenant inflammatoire et infiltrée, parfois pseudo-chéloidienne. Les autres causes de granulomatoses, notamment mycobactériennes ou sur corps étranger, doivent être éliminées si de telles lésions surviennent isolément.

>>> **Sarcoïdes hypodermiques de Darier-Roussy :** nodules sous-cutanés, adhérents au plan sous-jacent bien limité, recouvert par une peau normale et prédominant sur les membres, en particulier les membres supérieurs, d'évolution souvent chronique.

>>> **Autres formes rares :** il s'agit, de manière non exhaustive, de lésions ulcérées, ichtyosiformes, psoriasiformes, hypopigmentées ou érythrodermqiues, et d'atteintes unguéales.

Fig. 4 : Erythème noueux.

● ***Les lésions sarcoïdosiques "non spécifiques"***

>>> ***Erythème noueux (fig. 4)***

20 à 25 % des cas d'érythème noueux (EN) sont associés à une sarcoïdose, les autres causes principales d'EN étant les infections streptococciques, la tuberculose et les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. L'EN réalise des nodules érythémateux sous-cutanés, fermes, douloureux (en regard des crêtes tibiales près des genoux, plus rarement sur les mollets, les cuisses, les fesses et les membres supérieurs) dont la couleur évolue selon la teinte de la biligénie locale pendant 3 à 8 semaines. L'EN s'accompagne souvent d'une fièvre et de polyarthralgies. L'histologie cutanée montre une hypodermite septale sans vascularite avec un infiltrat composé de polynucléaires neutrophiles au début de l'évolution, puis de lymphocytes et d'histiocytes secondairement.

L'EN s'associe aux formes aiguës de sarcoïdose. La présence d'adénopathies hilaires bilatérales non compressives sur la radiographie du thorax associée à l'EN est connue sous le nom de syndrome de Löfgren. La plupart des patients ayant un syndrome de Löfgren guérissent de leurs lésions cutanées et pulmonaires dans les deux ans qui suivent le diagnostic.

>>> **Autres :** syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum, érythème polymorphe, vascularite.

● ***Différents examens***

Le **bilan initial** minimal d'une sarcoïdose cutanée comporte [4] :

>>> un interrogatoire (exposition de poussières organiques et inorganiques) et examen clinique complet ;

>>> une biopsie cutanée : granulome tuberculoïde sans nécrose caséeuse avec colorations spéciales (Ziehl) et mise en culture éventuelle (milieu de Löwenstein) ;

>>> une intradermoréaction à la tuberculine : recherche d'une anergie tuberculinique ;

>>> une radiographie thoracique de face et de profil : recherche d'adénopathies médiastinales ou de syndrome interstitiel ;

>>> des épreuves fonctionnelles respiratoires avec pléthysmographie (volumes pulmonaires), diffusion alvéolo-artérielle : syndrome restrictif plus fréquent (65 %) mais syndrome obstructif également (> 30 %) ;

>>> un examen ophtalmologique comprenant lampe à fente (recherche d'uvéite antérieure chronique surtout, parfois insidieuse), tonométrie (glaucome), fond d'œil, test de Schirmer (syndrome sec) ;

>>> un électrocardiogramme : recherche de troubles du rythme et de la conduction ;

>>> un bilan biologique : numération formule sanguine (recherche de lymphopénie), électrophorèse des protéines (recherche d'une hypergammaglobulinémie polyclonale), biologie inflammatoire, hépatique et rénale, bilan phosphocalcique sanguin et urinaire des 24 heures (hypercalciurie = 40 %, hypercalcémie = 10 %), dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (élévation inconstante (50 %), non spécifique (observée au cours d'autres granulomatoses) sans valeur pronostique, mais son suivi peut constituer un bon marqueur d'évolutivité de la maladie).

D'autres examens peuvent être prescrits en fonction d'une suspicion initiale d'atteinte d'organe :

>>> cœur : holter-ECG, échocardiographie, IRM cardiaque ;

>>> poumon : TDM thorax, 18FDG-TEP-TDM (qui pourrait évaluer l'extension du granulome) ;

>>> système nerveux central : IRM cérébrale, ponction lombaire ;

>>> os : radiographies standard.

Traitement

Le traitement de la sarcoïdose cutané est difficile car : il existe peu de thérapies efficaces, les lésions sont souvent chroniques et récidivantes et l'*evidence-based medicine* de l'efficacité des thérapeutiques connues octroie des recommandations de niveau de preuve faible (grade C au maximum sur une échelle de A à D) [5]. L'escalade thérapeutique doit être évitée et n'est justifiée que si la demande esthétique du patient est importante, après lui avoir expliqué les risques et bénéfices des traitements prescrits. L'érythème noueux du syndrome de Löfgren ne nécessite le plus souvent pas de traitement spécifique car son évolution est spontanément favorable (AINS éventuellement en cas de

Revues Générales
Médecine interne

POINTS FORTS

- La sarcoïdose est une granulomatose antigène médiée impliquant les lymphocytes Th1.
- Le lupus pernio est une forme grave et mutilante de sarcoïdose cutanée souvent associée à une atteinte pulmonaire et ORL.
- Le traitement le plus efficace reste la corticothérapie générale avec un risque de corticodépendance.
- Les biothérapies inhibant la voie du TNF-alpha semblent avoir un avenir prometteur dans le traitement de la sarcoïdose cutanée.

douleurs malgré le repos). Une atteinte viscérale associée à la sarcoïdose cutanée doit toujours être prise en compte et guidera souvent le traitement.

Les traitements utilisés en France incluent :

- ***Des traitements locaux***

>>> Les **dermocorticoïdes** forts ou très forts, 1 à 2 fois/jour (grade C) en cas de lésions cutanées localisées et en combinaison avec les traitements systémiques.

>>> Les **injections intralésionnelles d'acétonide de triamcinolone,** 3 à 20 mg/mL (Kenacort Retard 40 mg/mL à diluer dans du sérum physiologique) (grade C) et à répéter toutes les quatre semaines jusqu'à affaissement des lésions avec un risque d'atrophie et d'hypopigmentation séquellaires.

>>> L'exérèse chirurgicale des sarcoïdes n'est habituellement pas recommandée en raison du risque de récidive, surtout chez les sujets noirs.

- ***Des traitements généraux***

>>> La **corticothérapie générale** reste le traitement de choix des formes viscérales sévères de sarcoïdose (oculaire avec risque de cécité, cardiaque, pulmonaire de stade II symptomatique ou III, neuroméningée, hypercalcémie) et des atteintes cutanées quand elles constituent un problème esthétique important (multiplicité des lésions, aspect défigurant dont lupus pernio) (grade C). La dose initiale habituelle est de 40 à 80 mg/jour de prednisone (Cortancyl) avec décroissance progressive sur plusieurs mois jusqu'à une dose minimale efficace (5 à 10 mg/jour). Son utilisation est limitée par les risques quasi constants d'effets secondaires à long terme de la corticothérapie générale (obésité cushingoïde, diabète, ostéoporose).

>>> Les **antipaludéens de synthèse** (APS) n'ont fait pas fait l'objet d'étude contrôlée dans la sarcoïdose cutanée, mais les nombreux essais ouverts ont permis de conclure dans une méta-analyse en 1991 qu'ils étaient sûrs et efficaces dans cette indication (grade C) [6]. Ils peuvent être utilisés seuls ou associés aux corticoïdes à titre d'épargne cortisonée. Les posologies employées (chloroquine, nivaquine : 3,5 mg/kg/j ; hydroxychloroquine, plaquenil : 6,5 mg/kg/j) pourront être adaptées aux taux sériques circulants. Une surveillance ophtalmologique semestrielle comprenant acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs et fond d'œil est recommandée à la recherche d'une rétinopathie débutante.

>>> Le **méthotrexate** à la dose de 10 à 30 mg/semaine pour une durée initiale de six mois est une alternative acceptable en cas de sarcoïdose cutanée résistante aux APS et aux corticoïdes par voie générale ou en cas de cortico-dépendance (études ouvertes, grade C) [7].

>>> l'**infliximab** (Remicade), un anticorps chimérique qui inhibe le TNF-alpha, peut être utilisé dans les formes résistantes en troisième intention (corticoïdes, APS, méthotrexate) (études ouvertes, essai contrôlé contre placebo avec efficacité potentielle mais non statistiquement significative, grade C [8]) à la dose de 3-10 mg/kg (S0, S2, S6 puis toutes les 8 à 12 semaines), mais son usage hospitalier (voie IV) reste anecdotique et réservé aux formes graves.

Les autres traitements potentiellement utilisables mais avec un niveau de preuve plus faible (grade D) incluent : le thalidomide (50 à 200 mg/jour) qui nécessite une contraception stricte et dont l'utilisation est limité par le risque cumulatif de mononeuropathie multiple, les cyclines (minocycline, doxycycline à 200 mg/jour) probablement peu efficaces, la pentoxifylline, l'isotrétinoïne, le léflunomide (Arava, 20 mg/jour) pour lequel une étude ouverte montrait une réponse clinique intéressante (12 réponses cliniques sur 17 patients) [9] et qui pourra donc voir ses indications grandir dans le futur, la ciclosporine, le laser et l'adalimumab.

Une grande place thérapeutique doit être faite aux essais cliniques en cours. Actuellement, une étude randomisée contre placebo étudie l'efficacité du golimumab (Simponi, anti-TNF-alpha) et de l'ustekinumab (Stelara, anti-IL-12/23) dans les sarcoïdoses pulmonaires et/ou cutanées graves.

Conclusion

La sarcoïdose cutanée en 2012 demeure un mystère étiologique, probablement

en raison du caractère multifactoriel de cette maladie (stimuli infectieux probablement multiples, facteurs génétiques multiples et réponse immunitaire inadaptée). Le traitement de la sarcoïdose en 2011 est avide d'essais contrôlés, mais les nouvelles biothérapies, qui incluent les anti-TNF-alpha et peut-être dans le futur les anti-IL-12/23, ouvrent des espoirs thérapeutiques pour nos malades.

Bibliographie

1. Rossman MD, Kreider ME. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Proc Am Thorac Soc*, 2007 ; 4 : 453-456.
2. Ali MM, Atwan AA, Gonzalez ML. Cutaneous sarcoidosis : updates in the pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010 ; 24 : 747-755.
3. Marchell RM, Judson MA. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010 ; 31 : 442-451.
4. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 2 153-2 165.
5. Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs*, 2008 ; 68 : 1 361-1 383.
6. Zic JA, Horowitz DH, Arzubiaga C *et al.* Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol*, 1991 ; 127 : 1 034-1 040.
7. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax*, 1999 ; 54 : 742-746.
8. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP *et al.* A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis,* 2006 ; 23 : 201-208.
9. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis,* 2004 ; 21 : 43-48.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.