

## Les Manifestations Rhumatologiques de la Sarcoidose

Wafa Hamdi, Olfa Néji, Mohamed Mehdi Ghannouchi, Dhia Kaffel, Mohamed Montacer Kchir

Service de Rhumatologie institut Kassab d'orthopédie - Manouba Tunisie

W. Hamdi, O. Néji, M. M. Ghannouchi, D. Kaffel, M. M. Kchir

W. Hamdi, O. Néji, M. M. Ghannouchi, D. Kaffel, M. M. Kchir

Les Manifestations Rhumatologiques de la Sarcoidose

Rheumatologic disorders of Sarcoidosis

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 773 - 782

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 773 - 782

### RÉSUMÉ

La sarcoidose est une granulomatose multiviscérale de cause inconnue et d'expression clinique très variée, intéressant avec prédilection les poumons, les ganglions et la peau. Ses manifestations rhumatologiques sont beaucoup plus rares et peuvent être inaugurales, constituant souvent une source d'erreur diagnostique. L'atteinte articulaire est dominée par le syndrome de lofgren et la polyarthrite aiguë. L'atteinte péri-articulaire est souvent confondue avec l'arthrite. Les localisations osseuses sont dominées par la dactylite sarcoidosique et les lésions ostéolytiques. L'atteinte musculaire est souvent méconnue et peut se présenter sous 3 formes cliniques: diffuse, myositique et pseudotumorale. Les perturbations du bilan phosphocalcique sont dominées par l'hypercalcémie qui est souvent asymptomatique, mais parfois révélatrice. Le traitement de l'atteinte ostéoarticulaire sarcoidosique est encore mal codifié. Il repose principalement sur les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens et le méthotrexate. Les perspectives thérapeutiques dans les formes sévères et réfractaires sont aux biothérapies, attestées par les quelques observations prometteuses avec les anti-TNF $\alpha$  et l'anti-CD20.

### SUMMARY

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology. It has various clinical features. The most commonly affected organs are the lung, the lymph nodes, the eyes and the skin. Involvement of the musculoskeletal system is far less common and may be inaugural. Articular involvement is dominated by Lofgren syndrome and acute polyarthritis. Abarticular manifestations are often confounded with arthritis. Bone locations are dominated by sarcoidosis dactylitis and osteolysis. Muscular involvement is often unknown and can appear as 3 clinical features: spread form, myositic form or pseudotumoral form. Calcium balance disturbances are dominated by hypercalcemia which is often asymptomatic, but sometimes it reveal the sarcoidosis. Treatment of rheumatologic disorders often involves non steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and methotrexate. Biological therapies such as the anti-TNF $\alpha$  and the anti-CD20 were showed to be effective in some case reports of severe and refractory disease.

### Mots-clés

Sarcoidose, polyarthrite, dactylite sarcoidosique, lacune osseuse, myosite, hypercalcémie

### Key- words

Sarcoidosis, polyarthritis, dactylitis, osteolysis, myositis, hypercalcemia

### المظاهر الروماتيزمية للغرناوية

الباحثون : وفاء حمدي - ألفة ناجي - محمد مهدي غنوشي - دهبية كافل - محمد منتصر كشير

الغرناوية هي ورام جيبي يمس الأحشاء والرئتين والجلد أما مظاهره الروماتيزمية فهي نادرة وهي تتمثل في التهاب حاد في المفاصل وهذه الإصابة كثيرا ما تتزامن مع اختلال في حصيلة الفوسفات والكالسيوم وهو ارتفاع في نسبة الكالسيوم في الدم. علاج إصابة العظام والمفاصل بسبب الغرناوية لا يخضع الآن لأي ضوابط وهو يعتمد أساسا على المضادات الالتهابية والحلول بالنسبة للحالات المستعصية تكمن في العلاج الحيوي

الكلمات الأساسية : غرناوية-التهاب المفاصل-المتعدد

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (BBS) est une affection granulomateuse systémique d'étiologie inconnue touchant avec prédilection l'appareil respiratoire et les voies lymphatiques. Les premières observations de cette maladie ont été rapportées par Besnier en 1889 et Boeck en 1899 [1]. L'atteinte osseuse a été décrite pour la première fois par Perthes en 1920 et Jungling en 1928 [2]. En 1946, Löfgren a décrit une forme clinique particulière de la maladie comportant une polyarthrite migratrice [3].

Il s'agit d'une affection ubiquitaire plus fréquente dans le nord de l'Europe. Son incidence varie de 15 à 22/100000 habitants/an. Elle est rare chez le sujet noir mais revêt une gravité particulière. Une légère prédominance féminine est notée avec un sex-ratio femmes/hommes variant entre 1.2 et 1.5 [1]. La sarcoïdose peut survenir à tout âge avec une fréquence plus élevée entre 25 et 45 ans. Elle est rare avant l'âge de 15 ans et exceptionnelle avant l'âge de 4 ans [1].

Les manifestations extra-thoraciques de la sarcoïdose sont fréquentes; elles concernent 30 à 50% des patients [1]. Elles englobent entre autre les manifestations rhumatologiques qui sont assez diverses et actuellement bien connues. Ces dernières sont parfois révélatrices de la maladie.

#### LES MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES

Elles regroupent les atteintes osseuses, articulaires, péri-articulaires et musculaires de la sarcoïdose. On peut aussi intégrer dans ce cadre les désordres phosphocalciques et certaines associations pathologiques.

**1- Les manifestations osseuses:** Leur fréquence est estimée entre 1% et 15% selon les séries [4-8]. Elle varie, en fait, selon les clichés radiologiques pratiqués. En effet, 5% des atteintes osseuses sont découvertes sur les radiographies des mains seules, alors que 10 à 15% sont révélées par les radiographies du squelette entier [9]. Une légère prédominance féminine est notée dans certaines séries. L'âge moyen de survenue ou de découverte varie de 40 à 50 ans [6]. La sarcoïdose est habituellement connue au moment du diagnostic avec une atteinte pulmonaire présente dans 80 à 90% des cas. L'association aux manifestations articulaires est relativement rare. Certains auteurs pensent à une exclusion mutuelle entre atteinte osseuse et articulaire.

- La dactylite sarcoïdique: représente 90% des localisations osseuses et touche essentiellement les mains [10, 11]. Elle est aussi appelée «pseudo-polyarthrite acromélique sarcoïdique». En effet, l'atteinte est symétrique et touche de façon préférentielle les 2ème et 3ème phalanges. Les parties molles en regard sont infiltrées. On note une déformation en saucisse ou en radis et parfois un pseudohippocratisme digital [12]. La peau est sillonnée de veinosités et est de coloration violine cyanotique. Les ongles peuvent être fragiles fendillés. Les douleurs sont inconstantes et signent l'acro-ostéolyse [13]. La dactylite sarcoïdique présente essentiellement 3 aspects radiologiques [2, 5-8]:

- Le type I ou la forme «à grande bulle» est le plus rare. Elle correspond à une volumineuse géode donnant à la phalange un aspect évidé et pouvant se compliquer d'une fracture pathologique (photo n°1).

**Figure 1 :** dactylite sarcoïdique de type I : la forme à grande bulles



- Le type II est le plus fréquent. C'est la forme kystique circonscrite ou cystoïde où les têtes phalangiennes sont occupées par de multiples petites lacunes pseudo-kystiques, arrondies ou ovalaires, parfois confluentes et polycycliques. Une image de scalloping peut s'observer (photo n°2).

**Figure 2 :** dactylite sarcoïdique de type II : la forme kystique circonscrite ou cystoïde



- Le type III ou la forme diffuse microgéoïdique ou «grillagée» se traduit par une hypertransparence diffuse de la pièce osseuse avec perte de la différenciation corticomédullaire (photo n°3).

**Figure 3 :** dactylite sarcoidosique de type III : la forme diffuse microgéoïdique « grillagée »



D'autres aspects radiologiques sont également décrits comme la forme condensante avec acrosclérose et parfois épaissement de l'endoste et la forme lytique avec acro-ostéolyse et aspect de «ticket poinçonné», rarement massive. Ces différents aspects radiologiques peuvent coexister sur une même pièce osseuse ou chez un même malade [8]. Des signes radiologiques négatifs peuvent orienter vers le diagnostic de dactylite sarcoidosique. Il s'agit essentiellement de l'absence de réaction périostée, de calcification et d'altération cartilagineuse. En effet, «la sarcoïdose osseuse s'arrête habituellement au cartilage» [13]. Le diagnostic différentiel peut se poser avec la goutte, la dysplasie fibreuse, le chondrome, la maladie d'Ollier, la tuberculose et les phacomatoses. Dans les cas litigieux, la scintigraphie et l'IRM peuvent être d'un grand apport, permettant de retrouver le caractère multi-focal des lésions et d'orienter vers leur nature granulomateuse [4,8]. L'évolution de la dactylite sarcoidosique est habituellement favorable avec régression spontanée des douleurs. Elle est rarement chronique et exceptionnellement mutilante. L'atteinte des pieds est superposable à celle des mains.

- L'atteinte du crâne: est une localisation rare, souvent asymptomatique, qui se traduit rarement par des céphalées et exceptionnellement par des otalgies ou une hypoacousie signant l'atteinte du rocher [14]. Les radiographies montrent des lacunes à bords nets, uniques ou multiples [15]. Dans certains

cas, on peut noter une atteinte ostéolytique des os propres du nez en regard d'un lupus pernio de la pyramide nasale [16].

- L'atteinte rachidienne et pariétale thoracique: est une localisation fréquente mais souvent méconnue. Cependant, une cinquantaine d'observations sont publiées [17-19]. Les études avec autopsie systématique montrent des granulomes tuberculoïdes dans la moelle osseuse vertébrale dans 50% des cas. Une prédilection est notée pour le sujet jeune, de sexe masculin et de race noire. L'atteinte rachidienne est rarement isolée ou révélatrice. Elle se traduit cliniquement par des rachialgies et une raideur associée ou non à une déformation. Elle siège habituellement à la charnière dorso-lombaire. Les aspects radiologiques sont variables et non spécifiques. On peut observer une ostéolyse corporeale et/ou pédiculaire avec parfois tassement vertébral, un aspect de spondylodiscite avec pincement discal minime et image de fuseau paravertébral pseudo-pottique ou une ostéocondensation avec ostéosclérose (vertèbre ivoire) [20]. Ces images sont souvent trompeuses nécessitant le recours à la biopsie osseuse dans les cas difficiles. La scintigraphie peut également être utile en montrant les lésions rachidiennes associées à d'autres foyers d'hyperfixation (mains, os longs, crâne, bassin) [21]. L'apport de l'IRM est discuté. Elle montre habituellement des anomalies non spécifiques du signal de la moelle osseuse avec des plages d'hyposignal T1, hypersignal T2 et rehaussement après injection de Gadolinium pouvant prêter à confusion avec une métastase osseuse [20]. Elle est surtout utile pour le suivi thérapeutique en montrant une normalisation des signaux sous traitement corticoïde [22]. Des complications à type de compression radiculo-médullaire secondaire au développement de granulomes sarcoïdiques intramédullaires ou méningés ont été rapportées dans la littérature [23]. Un cas d'atteinte médullaire simulant une syringomyélie a été également décrit [24].

L'atteinte costale est exceptionnelle. Elle se traduit radiologiquement par une lésion lytique, condensante ou mixte. Quelques observations de localisation sternale, révélatrice dans un cas, sont rapportées [7, 8, 19, 25].

- L'atteinte des os du bassin: se traduit habituellement par des images d'ostéocondensation isolée. Mais, en cas de radiographies normales, l'IRM du bassin peut être d'un grand apport. En effet, Vanek J et al. ont rapporté l'observation d'un patient présentant des douleurs chroniques des hanches évoluant depuis un an. Les radiographies standard ainsi que la scintigraphie osseuse au technétium étaient normales. L'IRM avait montré des lésions nodulaires fémorales en hyposignal T1 et en hypersignal T2 [26].

Quelques cas de localisation de la sarcoïdose aux os longs (humérus, fémur, tibia) sont rapportés. Les images radiologiques ne sont pas spécifiques. Il s'agit souvent d'images lacunaires uniques ou multiples de siège épiphysaire. La corticale est amincie avec présence parfois de fractures pathologiques sans réaction périostée [27]. Quelques cas d'ostéoarthropathie hypertrophique sont publiés [28].

Au cours de la sarcoïdose, plusieurs facteurs peuvent concourir au risque d'ostéoporose. Ces facteurs sont la nature inflammatoire de la maladie, les anomalies du métabolisme

phosphocalcique et la corticothérapie. Ces dernières années, certains auteurs se sont intéressés à étudier le retentissement osseux de la sarcoidose. Ainsi, dans une étude hollandaise publiée en 2007 portant sur 124 cas de sarcoidose, une mesure des marqueurs d'ostéof ormation et de résorption osseuse ainsi qu'une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par DXA au col fémoral et une recherche de fracture vertébrale sur le rachis latéral ont été réalisées.

La DMO était normale. Cependant, un hyper-remodelage osseux ainsi qu'un risque accru de fracture (augmentation de 20%) ont été mis en évidence [29]. Parmi ces patients, une cohorte de 66 malades a été suivie pendant 4 ans. La DMO était toujours normale. Mais, le risque de fracture a augmenté de 20 à 32% [30].

**2- Les manifestations articulaires:** L'atteinte articulaire est observée en moyenne dans 10 à 35% des cas de sarcoidose [6, 8] et est rarement inaugurale ou révélatrice (à l'exception du syndrome de Löfgren). Cette fréquence est de 5 à 10% en médecine interne et pneumologie et de 80% en rhumatologie. Une nette prédominance féminine est notée. Plusieurs formes cliniques ont été décrites:

- Le syndrome de Löfgren: est défini par l'association d'une polyarthrite migratrice, d'un érythème noueux et d'adénopathies hilaires bilatérales. Sa fréquence est variable selon les séries: 32% en Grande Bretagne, 25% en Suède et 2,5 à 5% en France et aux USA [13]. On note une nette prédominance féminine avec un âge moyen de survenue de 35 ans et un début printanier dans 50% des cas. Les signes articulaires touchent avec prédilection les membres inférieurs (genoux, chevilles) et peuvent évoluer dans un contexte fébrile. L'érythème noueux ne présente aucune particularité clinique. Dans 90% des cas, aucun signe fonctionnel respiratoire n'est retrouvé à l'interrogatoire.

Les radiographies articulaires sont normales. La radiographie du thorax montre des adénopathies hilaires bilatérales: type I dans 80% des cas et type IIa dans 15 à 20% des cas. L'anergie tuberculique est constante. A la biologie, l'enzyme de conversion (EC) est élevée dans 50% des cas [31]. Le syndrome de Löfgren inaugural est de bon pronostic. Une guérison spontanée est obtenue en 2 à 4 mois dans 90% des cas. Un taux normal de l'EC est également un élément de bon pronostic. Les AINS sont habituellement efficaces. L'évolution se fait vers la chronicité dans 5 à 10% des cas. Les récurrences se voient dans 5% des cas [31]. Une prédisposition génétique est suspectée par certains auteurs avec une fréquence plus élevée du syndrome de Löfgren chez les patients HLA A1, B8, DR3. Un travail récent a étudié le profil génétique de 114 patients présentant une sarcoidose thoracique comparativement avec 425 sujets témoins sains. Au cours du syndrome de Löfgren, il a été noté une fréquence plus élevée du génotype 308\*A du TNF $\cdot$ , de la lymphotoxine  $\cdot$  +252\*G et du HLA DRB1\*03 [32].

- Les arthralgies inflammatoires: sont fréquentes, souvent spontanément résolutive s mais récidivantes. Elles traduisent des synovites frustes et touchent avec prédilection les membres inférieurs.

- Les mono et oligoarthrites aiguës: sont rares, parfois inaugurales et habituellement récidivantes.

Il s'agit souvent d'une biarthrite des chevilles réalisant un aspect évocateur en « pattes d'éléphant ».

- Les polyarthrites aiguës: se voient dans 10% des cas et sont comparables à celle du syndrome de Löfgren mais sans érythème noueux [13]. Le diagnostic positif est difficile en l'absence d'adénopathies. La biopsie synoviale, parfois nécessaire, peut apporter la preuve histologique en montrant les granulomes sarcoidosiques. L'évolution est habituellement favorable avec régression spontanée de la polyarthrite. Des récurrences sont toutefois possibles [33].

- Les polyarthrites chroniques: ont été décrites pour la première fois par Burman en 1936 [7]. Environ 50 cas sont publiés jusqu'à ce jour dont 20 avec preuve anatomopathologique. Elles se voient surtout chez le sujet jeune (<40 ans). D'après une revue de ces cas [13], l'atteinte articulaire est inaugurale dans 50% des cas et peut précéder de quelques années les autres signes. Le début est progressif oligo puis polyarticulaire. L'atteinte est bilatérale et symétrique touchant les genoux, les chevilles et les poignets, rarement les petites articulations. Des ténosynovites peuvent s'observer. Le syndrome inflammatoire biologique est habituellement modéré. La sérologie rhumatoïde est parfois positive. Une hyperuricémie est notée dans 20% des cas. Le bilan phosphocalcique est normal. Le liquide synovial est inflammatoire avec une formule lymphocytaire. Les radiographies sont normales ou peuvent montrer un discret pincement articulaire, des géodes sous chondrales ou une atteinte osseuse de la sarcoidose. La biopsie synoviale rarement pratiquée apporte la preuve histologique en montrant les granulomes tuberculoïdes. L'évolution se fait par poussées. L'apparition de déformations est rare et l'évolution vers des arthropathies destructrices est exceptionnelle. Elle fait discuter dans ce cas soit une extension de la sarcoidose à l'os sous-chondral soit une polyarthrite rhumatoïde (PR) associée. Ces polyarthrites chroniques sarcoidosiques répondent bien à la corticothérapie.

### 3- Les manifestations péri-articulaires

Les périarthrites aiguës ont été initialement décrites par Caplan en 1970. Elles prédominent chez l'homme et touchent essentiellement la cheville mais également le genou. Elles sont parfois calcifiantes notamment au niveau des hanches. Dans une série espagnole de 334 cas de sarcoidose diagnostiqués en 20 ans [34], l'atteinte péri-articulaire des chevilles a été retrouvée dans 10% des cas. Il s'agissait de femmes dans les deux tiers des cas. L'âge moyen était de 33 ans. Une atteinte thoracique de type I a été notée dans 80% des cas. Un érythème noueux est survenu dans deux tiers des cas. L'évolution était toujours favorable. Devant ces différentes constatations, certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une forme particulière du syndrome de Löfgren [34]. La périarthrite aiguë peut parfois se présenter comme « a remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema » (RS3PE) avec prédominance de l'infiltration œdémateuse aux membres inférieurs. L'échographie montre une infiltration des tissus péri-articulaires ainsi qu'une ténosynovite. L'IRM trouve un hypersignal diffus des tissus sous-cutanés [35]. La fréquence réelle de l'atteinte péri-articulaire semble sous-estimée car souvent confondue avec l'atteinte articulaire. En effet, une

équipe allemande a réalisé une échographie ostéoarticulaire de façon systématique chez 24 patients présentant une sarcoïdose avec atteinte de la cheville. Ils ont noté une arthrite de la cheville dans 6 cas, une ténosynovite dans 8 cas et un aspect hypoéchogène du tissu sous cutané dans 20 cas [36]. L'atteinte tendineuse se manifeste habituellement sous forme d'une ténosynovite des extenseurs des doigts plus rarement des fléchisseurs ou d'une tendinite d'Achille habituellement bilatérale souvent inaugurale d'un syndrome de Löfgren [37]. Des cas de rhumatisme de Jaccoud témoignant d'une atteinte tendineuse sont rapportés dans la littérature [38]. Des acroparesthésies avec syndrome du canal carpien ont été notées dans 30 à 40% des cas et étaient secondaires à une ténosynovite des fléchisseurs. Dans une cohorte américaine de 89 sujets atteints de sarcoïdose, des paresthésies nocturnes étaient présentes dans 39% des cas et des signes physiques du syndrome du canal carpien ont été objectivés dans 16% des cas [39].

#### 4- Les manifestations musculaires

L'atteinte musculaire est fréquente au cours de la sarcoïdose, généralement asymptomatique mais peut être révélatrice. Les formes musculaires symptomatiques sont rares (0,5 à 2,5% des cas) [40]. Cependant, les études histologiques systématiques trouvent des lésions sarcoïdiques musculaires dans 50 à 80% des cas [40, 41]. Cette atteinte musculaire peut se présenter sous 3 formes cliniques: diffuse, myositique et pseudotumorale. La forme diffuse se traduit par une myopathie chronique prédominant aux ceintures, parfois associée à une amyotrophie et à des contractures musculaires. Les myalgies sont rarement importantes. Les enzymes musculaires sont normales dans la majorité des cas. Cette forme est parfois totalement isolée et s'observe plus volontiers chez les femmes ménopausées. A l'IRM, sont notées une atrophie musculaire et une dégénérescence graisseuse. Cette technique d'imagerie permet également de guider la biopsie musculaire [42]. La forme myositique peut être révélatrice. Il s'agit habituellement de patients jeunes présentant des myalgies diffuses avec contractures musculaires. L'atteinte musculaire est volontiers proximale et symétrique. Elle s'associe à une asthénie, une fièvre, des arthralgies et un érythème noueux. Les enzymes musculaires sont élevées. L'électromyogramme (EMG) montre un tracé myogène. La scintigraphie au gallium montre une hyperfixation musculaire. L'IRM est normale ou montre un hypersignal musculaire global en T2. Le diagnostic positif est anatomopathologique et repose sur la mise en évidence du granulome épithélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la polymyosite [43]. La forme nodulaire ou pseudotumorale est rare. Cliniquement, les formations nodulaires sont parfois palpables. Les enzymes musculaires sont normales. L'EMG montre inconstamment un tracé myogène. La scintigraphie au gallium montre une hyperfixation diffuse du marqueur (signe de l'homme léopard) [40]. L'IRM est moins spécifique et montre des nodules sous cutanés et musculaires en hypersignal sur les séquences STIR et des lésions nodulaires sous cutanées et musculaires sous les fascias sur les séquences T1 Fatsat avec injection de Gadolinium. Dans

une étude rétrospective s'étalant sur 16 ans (1985-2001) réalisée dans deux centres hospitalo-universitaires parisiens, 45 observations de sarcoïdose dont cinq avec atteintes musculaires symptomatiques ont été recensées. L'atteinte musculaire était révélatrice dans 2 cas. Elle était totalement isolée dans un cas. Son délai d'apparition était de 13 à 19 mois. Il s'agissait de 3 formes nodulaires et de 2 formes myositiques. Aucune myopathie chronique n'a été identifiée. Des myalgies étaient présentes dans 4 cas et des nodules palpables dans 3 cas. Les enzymes musculaires étaient normales. A l'EMG, le tracé était myogène dans 2 cas sur 3. La scintigraphie au gallium a montré un aspect d'homme léopard dans un cas sur 3. L'IRM était contributive dans 2 cas sur 3 montrant des formations nodulaires. La biopsie musculaire était positive dans les deux cas où elle a été réalisée [44]. L'association de la sarcoïdose à d'autres pathologies musculaires telle que la myasthénie [45] et la polymyosite [41, 46] a été décrite.

Le diagnostic de l'atteinte musculaire de la sarcoïdose est avant tout histologique. Toutefois, un contexte clinique évocateur de sarcoïdose est indispensable afin de retenir ce diagnostic. Un problème diagnostique se pose en cas de biopsie positive sans contexte clinique évocateur. Il s'agit dans ce cas d'une myosite granulomateuse isolée qui peut être révélatrice mais pas inaugurale. Cette entité constitue un diagnostic d'élimination. En effet, la myosite granulomateuse peut être secondaire à la sarcoïdose mais également à certaines infections (tuberculose), aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, à certaines tumeurs (thymome) et parfois à une réaction hôte/greffon [47]. Une étude récente a comparé la myosite granulomateuse dans le cadre de la sarcoïdose et la myosite granulomateuse isolée aux plans clinique, thérapeutique et pronostique [48]. Les résultats sont étayés dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Comparaison de la myosite granulomateuse sarcoïdique et de la myosite granulomateuse isolée

	Myosite granulomateuse sarcoïdique	Myosite granulomateuse isolée
Nombre	8	5
Clinique	Myopathie proximale des membres inférieurs	Myopathie à prédominance distale et des membres supérieurs
Signes associés	-	Dysphagie=2
Corticothérapie	1 réponse/8	3/5 bonne réponse
Immunosuppresseur (IS)	1 réponse au méthotrexate Aucune réponse aux autres IS et à l'etanercept	-
Pronostic	3/8 atteinte sévère	3/5 forme bénigne

**5- Les troubles du métabolisme phosphocalcique:** Une hypercalcémie est retrouvée dans 2 à 17% des cas [49]. Elle est souvent asymptomatique. Mais, elle peut être révélatrice. Elle est plus fréquente en été en raison de l'exposition solaire. Sa réponse aux corticoïdes constitue un critère diagnostique important. Une hypercalciurie est notée dans 30 à 60% des cas. La phosphorémie et les phosphatases alcalines sont habituellement normales. La parathormone (PTH) est normale ou abaissée. La survenue d'une lithiase calcique ou d'une néphrocalcinose est rare (<1%) [49].

Le mécanisme physiopathologique des anomalies du métabolisme phosphocalcique peut s'expliquer par la fabrication de la 1,25-vitamine D3 par les macrophages alvéolaires et les ganglions à partir de la 25-OH vitamine D3. En effet, les macrophages alvéolaires expriment le gène de la 1-hydroxylase. L'expression de ce gène est corrélée à l'activité de la maladie, mais elle n'est pas modifiée par la PTH ni par la calcitonine [50]. Cependant, plusieurs points restent obscurs: D'une part, il n'existe pas d'effet feed-back négatif de la 1,25-vitamine D3 sur la 1-hydroxylase. D'autre part, l'excès de la vitamine D3 n'est pas la seule cause d'hypercalcémie au cours de la sarcoidose et d'autres maladies granulomateuses. En effet, la 1,25-vitamine D3 n'est pas élevée chez tous les patients atteints de sarcoidose avec hypercalcémie [51]. Le traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique n'est envisagé que s'il existe une hypercalcémie persistante ou symptomatique. Il consiste en une corticothérapie à la dose d'attaque de 0,5mg/kg d'équivalent prednisone qui sera diminuée progressivement. Le kétoconazole et la chloroquine sont aussi efficaces de part leur effet inhibiteur sur la 1-hydroxylase. Les analogues non hypercalcémiant de la 1,25-vitamine D3 peuvent aussi être prescrits [52]. Par ailleurs, il faut éviter la coprescription de la vitamine D et du calcium comme traitement adjuvant de la corticothérapie.

#### **6- Sarcoidose et associations**

- à une sacro-iliite: Une vingtaine d'observations d'association sarcoidose et sacro-iliite sont rapportées dans la littérature [53]. La découverte des deux affections est simultanée et leur association paraît fortuite. Dans une étude prospective portant sur 161 patients atteints de sarcoidose, 6,6% des malades avaient une sacro-iliite radiologique dont un seul était porteur de l'antigène HLA B27 par rapport à 1,9% chez les témoins [54]. La sacro-iliite est habituellement unilatérale avec prédominance de l'ostéocondensation et présence de très peu d'érosions. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la tuberculose. Ce diagnostic est d'autant plus difficile à éliminer sachant que 5 à 10% des sarcoidoses se compliquent d'infection à mycobactéries.

- à d'autres affections rhumatologiques: Plusieurs observations de sarcoidose associée à une connectivite sont rapportées dans la littérature. Il s'agit de cas de lupus, de sclérodermie, de connectivite mixte, de syndrome de Sjögren et de PR. Une étude rétrospective s'étalant sur dix ans a porté sur 569 cas de connectivite versus 894 sujets témoins. Parmi les malades présentant une connectivite, l'association à une sarcoidose a été retrouvée dans six cas, alors qu'aucun cas de sarcoidose n'a été identifié parmi les sujets témoins. Il s'agissait de trois cas de

PR, d'un cas de lupus, d'un cas de syndrome de Sjögren et d'un cas de sclérodermie [41]. Une attention particulière doit être portée à l'association sarcoidose et syndrome de Sjögren: S'agit-il d'une association réelle ou d'une infiltration des glandes salivaires au cours de la sarcoidose simulant un syndrome de Sjögren? Une revue de la littérature a regroupé 59 observations d'association sarcoidose et syndrome de Sjögren. Une biopsie des glandes salivaires accessoires a été réalisée chez 53 patients. Il s'agissait d'une authentique association dans 28 cas et d'une sarcoidose isolée dans 25 cas. Dans les cas de coexistence d'une sarcoidose et d'un syndrome de Sjögren, il a été noté une fréquence élevée de symptômes systémiques à type d'arthrite et d'uvéite avec une positivité plus fréquente des AAN et du facteur rhumatoïde [55]. L'association à une goutte ou à une chondrocalcinose articulaire est exceptionnelle [41].

#### **DIAGNOSTIC DE LA SARCOÏDOSE OSTEO-ARTICULAIRE**

Il est facile si la sarcoidose est connue et difficile si l'atteinte ostéo-articulaire est inaugurale ou isolée. Aucun élément clinique ni paraclinique n'est spécifique à lui seul. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments positifs cliniques et anatomopathologiques et d'arguments négatifs (absence d'une autre cause de maladie granulomateuse). Les éléments d'orientation clinique sont les manifestations systémiques associées qui dictent habituellement la réalisation d'examen complémentaires permettant de retenir le diagnostic.

- Les éléments de présomption: Les manifestations systémiques de la sarcoidose sont actuellement bien connues. Il s'agit principalement de manifestations pulmonaires, cutanées, oculaires, salivaires, hématopoïétiques et cardiaques. Quant aux examens complémentaires biologiques, on peut noter:

- Un syndrome inflammatoire inconstant avec une hypergammaglobulinémie et une lymphopénie.
- Une anergie tuberculique dans 60 à 80% des cas. La positivité de l'IDR au cours de la sarcoidose traduit soit la guérison de la maladie, soit une surinfection bacillaire (5 à 10% des cas).
- Une augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I retrouvée dans 40 à 90% des cas traduisant une sarcoidose active et diffuse.
- Une alvéolite lymphocytaire au lavage broncho-alvéolaire avec des lymphocytes >15% et un rapport CD4/CD8 >3.5.
- Une hypercalcémie, une hypercalciurie.
- Une réaction de Kveim positive (technique actuellement abandonnée).

- L'élément de certitude diagnostique: est essentiellement anatomopathologique. Il repose sur la mise en évidence du granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse dans un contexte clinique, radiologique et biologique évocateur. Deux éléments négatifs sont importants: l'absence de nécrose caséuse et l'absence d'agent pathogène (bacille de Koch, parasite, particules). La rentabilité de la biopsie est variable selon les sites. Sa sensibilité est de 100% au niveau de la peau, des ganglions et du muscle (muscle gastrocnémien) [56]. Elle est de 70 à 90% au niveau du foie, de 60 à 85% au niveau transbronchique, de 60% au niveau de la muqueuse

bronchique et de 30% (50% si Löfgren) au niveau des glandes salivaires accessoires. Par ailleurs, la sensibilité de la biopsie synoviale en matière de sarcoïdose n'est pas connue.

### TRAITEMENT

Avant d'aborder le chapitre traitement, il faut rappeler que la sarcoïdose est une réaction immunitaire exagérée médiée par le système monocytes-macrophages et les lymphocytes T. Cette réaction constitue une réponse à des antigènes non encore identifiés survenant sur un terrain génétique particulier [32, 33]. Sur le plan thérapeutique, toutes les molécules utilisées ont une activité anti-TNF plus ou moins sélective et plus ou moins prononcée.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens: Les manifestations rhumatologiques répondent habituellement bien aux AINS [33]. Le recours aux corticoïdes n'est envisagé que dans les formes sévères et très algiques, les formes chroniques et les formes systémiques. Leur efficacité est inconstante dans les polyarthrites chroniques. Cependant, une étude a pu démontrer l'intérêt des bolus de méthylprednisolone dans la dactylite sarcoïdique avec une efficacité durable dans 3 cas de dactylite chronique sévère [57].

Le méthotrexate: Une seule étude ouverte et courte en a évalué l'efficacité. Cinq sujets ont été inclus. Il s'agissait d'un cas de myosite, deux cas de polyarthrite chronique et deux cas de polydactylite avec lésions osseuses. La dose moyenne prescrite de méthotrexate était de 10 mg/semaine. La durée moyenne de suivi était de 30 mois. L'amélioration clinique était importante et rapide (entre 8 et 12 semaines) dans tous les cas. La corticothérapie a été réduite de 60% avec un recul moyen de 3 ans. La tolérance était bonne, mais un lymphome non hodgkinien de type EBV positif a grevé l'évolution dans un cas après 36 mois du début du traitement [58]. Une observation récente d'une femme de 59 ans présentant une dactylite sarcoïdique a également démontré l'efficacité du méthotrexate dans cette indication. La patiente a eu un traitement à base de méthotrexate à la dose de 15 mg/semaine associé à une corticothérapie. Au bout de 23 mois de traitement combiné, la dose de corticoïdes a été diminuée de 17 mg à 2 mg/j. Une amélioration radiologique nette a été notée [59].

Le léflunomide: C'est un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines et un inhibiteur spécifique de la prolifération des lymphocytes T, utilisé habituellement dans le traitement de la PR. Son efficacité a été démontrée dans une première observation chez un homme de 30 ans, afro-américain, atteint d'une sarcoïdose sévère avec atteinte ORL résistante au traitement par corticoïdes, hydroxychloroquine, méthotrexate et azathioprine. Un traitement par léflunomide seul à la dose de 20mg/j a été institué; le patient refusant de poursuivre les corticoïdes. En quelques mois, il y a eu une amélioration clinique avec diminution de l'enzyme de conversion et normalisation de la CRP. Une étude rétrospective plus récente a porté sur 32 patients présentant une sarcoïdose pulmonaire et oculaire traités par léflunomide dont 15 en association au méthotrexate. La réponse était complète ou partielle pour 12/17

malades traités par léflunomide seul et 13/15 malades traités par léflunomide en association avec le méthotrexate. La réponse pulmonaire était de 82% et la réponse oculaire de 73%. La tolérance était globalement bonne. Trois patients ont présenté des nausées dont deux ont dû arrêter le traitement [60]. L'intérêt du léflunomide dans le traitement des manifestations rhumatologiques de la sarcoïdose reste discuté. Les premiers résultats sont encourageants, mais des études randomisées sont nécessaires.

Les anti-TNF : L'hyperproduction du TNF  $\alpha$  au cours de la sarcoïdose et son rôle majeur dans la formation des lésions granulomateuses [61] expliqueraient l'intérêt potentiel des anti-TNF  $\alpha$  dans cette pathologie. Plusieurs études soulignent l'intérêt de l'infliximab dans les formes réfractaires cortico-dépendantes et cortico-résistantes de la sarcoïdose [62-65]. Ulbricht KU rapporte la première utilisation d'anti-TNF  $\alpha$  chez une femme de 51 ans atteinte d'une sarcoïdose multiviscérale évoluant depuis 4 ans cortico-dépendante à 20mg/j, malgré l'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide et la pentoxifylline. Elle a reçu de l'infliximab à la dose de 3mg/kg selon le protocole classique avec amélioration clinique très rapide et dégression de la corticothérapie à 10mg/j [62]. Une étude rétrospective publiée en 2005 a porté sur 29 patients présentant des formes réfractaires et chroniques de sarcoïdose. Vingt-six ont été traités par infliximab (3 à 5mg/kg) et trois par adalimumab (40mg/semaine). Les anti-TNF  $\alpha$  ont été indiqués devant une neuro-sarcoïdose dans 9 cas, une atteinte pulmonaire dans 5 cas, une atteinte cutanée dans 5 autres cas, une atteinte de la sphère ORL dans 3 cas, une sarcoïdose osseuse dans un cas et des arthralgies sévères dans un dernier cas. Tous les patients ont été améliorés dès la deuxième semaine avec une épargne cortisonique et en immunosuppresseurs. Mais, les anti-TNF  $\alpha$  ont été arrêtés dans 4 cas. Les causes d'arrêt étaient un lupus induit, une hyperglycémie, des infections récidivantes et une suspicion de lymphome. Ces médicaments présentent par ailleurs d'autres inconvénients. En effet, plusieurs perfusions sont nécessaires. De plus, il existe un risque de rechute à l'arrêt ainsi qu'un risque de réactivation tuberculeuse. Dans ce dernier cas, certains auteurs préconisent la pratique d'une TDM thoracique avec une antibiothérapie prophylactique de façon systématique [64]. L'etanercept a également été utilisé au cours de la sarcoïdose. Khanna J a rapporté l'observation d'une femme de 50 ans atteinte d'une forme cutanée et articulaire sévère de sarcoïdose résistante à de fortes doses de corticoïdes, hydroxychloroquine et méthotrexate à la dose de 17,5mg/semaine. Elle a été mise sous etanercept à la dose de 25mg x 2/semaine associée à la prednisone (10mg/j), à l'hydroxychloroquine (200mg/j) et au méthotrexate (15mg/semaine). Deux mois après, une nette amélioration clinique a été notée. La corticothérapie et l'hydroxychloroquine ont été arrêtées et la dose du méthotrexate a été réduite à 5mg/semaine. Cette observation souligne l'intérêt de l'etanercept dans les formes cutanées et articulaires sévères de la sarcoïdose [66]. Dans une autre observation, l'etanercept a été utilisé en injection intra-articulaire (25mg /20 semaines) pour une monoarthrite du poignet avec une bonne réponse [67]. Cependant, une étude

contrôlée versus placebo publiée en 2005 a conclu à l'inefficacité de l'etanercept dans les sarcoïdoses oculaires réfractaires au méthotrexate associé à une corticothérapie. Dix-huit patients ont été inclus. Le recul évolutif était de 6 mois. La réduction des corticoïdes était possible chez 3 patients traités par etanercept et un patient traité par placebo.

Mais, une majoration de la corticothérapie s'était avérée nécessaire dans 3 autres cas traités par etanercept et un cas traité par placebo [68]. Concernant l'adalimumab, une étude a noté une amélioration clinique et radiologique à 3 mois de traitement chez trois patients dont 2 cas de dactylite sarcoïdique traités à la dose de 40mg toutes les 2 semaines [69]. Toutes ces études sont très encourageantes pour l'utilisation des anti-TNF · au cours de la sarcoïdose, mais des cas de sarcoïdose ont été rapportés chez des patients recevant des anti-TNF · pour diverses autres affections. Quatorze observations d'affections granulomateuses dont 11 cas de sarcoïdose ont été rapportées chez des patients sous anti-TNF · (etanercept 12 cas/14) pour un rhumatisme inflammatoire chronique (9 PR, 2 rhumatismes psoriasiques et 3 SPA) [70-72]. Des hypothèses physiopathogéniques ont été avancées pour expliquer cette association. On incrimine un déséquilibre de la balance entre le TNF · et l'interféron Á. Ce déséquilibre est différent selon la molécule pour l'etanercept et les anticorps monoclonaux anti-TNF · expliquant la relative mauvaise tolérance de l'etanercept au cours de la sarcoïdose.

Le Rituximab: C'est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20. Son utilisation au cours de la sarcoïdose est limitée à quelques cas sporadiques. Le premier a été publié en 2005. Il s'agit d'un homme âgé de 37 ans présentant une sarcoïdose à localisation gonglionnaire cervicale et mésentérique réfractaire à la corticothérapie à 20mg/j. Le

rituximab a été administré selon le protocole de cure du lymphome avec une bonne tolérance. La réponse était favorable à partir de la huitième semaine avec un recul de 11 mois et diminution de la corticothérapie à 10mg/j [73].

Une deuxième observation a été récemment publiée.

Il s'agit d'une patiente âgée de 39 ans suivie depuis trois ans pour sarcoïdose à localisation médiastinopulmonaire et articulaire corticodépendante à 40mg/j et résistante au méthotrexate à la dose de 15mg/semaine. Le rituximab a alors été administré à la dose de 1g par perfusion, en deux perfusions à 15 jours d'intervalle. La tolérance était globalement bonne. Une réponse favorable a été obtenue à partir du troisième mois aussi bien au plan articulaire que respiratoire avec un recul de 12 mois. La corticothérapie a été arrêtée. La patiente a été gardée sous méthotrexate à la dose de 10mg/semaine [74]. Au cours de la sarcoïdose, le rôle du lymphocyte B activé par les lymphocytes T helper, responsable de l'hyperproduction des immunoglobulines, pourrait justifier l'utilisation du rituximab dans cette pathologie.

---

## CONCLUSION

---

Les manifestations rhumatologiques de la sarcoïdose sont souvent méconnues car asymptomatiques. Elles peuvent poser des problèmes diagnostiques si elles sont inaugurales et/ou isolées. Leur traitement est essentiellement symptomatique mais le recours aux immunosuppresseurs est parfois nécessaire. La place des anti-TNF · dans le traitement aussi bien des manifestations rhumatologiques que systémiques de la sarcoïdose est difficile à définir en l'absence d'étude randomisée à large échelle permettant d'apprécier leur intérêt réel de façon objective.

## Références

1. Valeyre D, Nunes H, Duperron F, Soler P, Kambouchner M, Brauner M. Sarcoïdose. EMC-Pneumologie 2005;2:147-64.
2. Chaouat Y, Benichou C. La maladie de Perthes-Jungling. Gaz Med Fr 1964;71:1125-30.
3. Lofgren S. Age distribution of erythema nodosum. Acta Med Scand. 1950;136 :241-9.
4. Handa T, Nagai S, Ito I et al. Multiple bone fractures found in a young sarcoidosis patient with long stable disease. Intern Med 2005;44:1269-75.
5. Imai S, Matsusue Y. Recurrent solitary sarcoidosis in bone – a case report. Acta Orthop Scand 2003;74:626-8.
6. Neville E, Carstairs S, Geraint James D. Sarcoidosis of bone. Q J Med 1977;46:215-27.
7. Alaoui FZ, Talaoui M, Benamour S. Manifestations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. Presse Med 2005;34:19-24.
8. Karkowski L, Carassou P, Debourdeau P, Crevon L, Pavic M. Une ostéolyse des doigts. Rev Med Interne 2008;29:63-4..
9. Sartoris DJ, Resnick D, Resnick C, Yaghamai I. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Semin Roentgenol 1985;20:376-86.
10. Mathur A, Kremer JM. Immunopathology, rheumatic features and therapy of sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol 1992;4:76-80.
11. Allanore Y, Perrot S, Menkès CJ, Kahan A. Traitement d'une atteinte osseuse sarcoïdique bifocale associant calcanéite et dactylite. Rev Rhum 2001;68:273-6.
12. Santiago MB, Lima I, Feitosa AC, Braz Ade S, Miranda LG. Pseudoclubbing is it different from clubbing? Semin Arthritis Rheum 2009;38:452-7.
13. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Sarcoidosis arthritis: a review of clinical features, pathology and therapy. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2003;20:95-103.
14. Schwartzbauer HR, Tami TA. Ear, nose, and throat manifestations of sarcoidosis. Otolaryngol Clin North Am. 2003 ;36:673-84.
15. Bouvier M, Lejeune E, Queneau P, Ryon M. Sarcoïdose avec lacunes crâniennes. Rev Rhum 1972;39:205-14.
16. Thuong M, Louvet Ch, Bondeville JM et al. Atteinte osseuse du calcanéum au cours de la sarcoïdose. A propos d'un cas. Rev Med Interne 1992;13:378-80.
17. Goobar IE, Gilmer WS, Carroll S et al. Vertebral sarcoidosis. JAMA 1961;178:1162-3.
18. Zener JC, Alpert M, Klainer LM. Vertebral sarcoidosis. Arch Intern Med 1963;111:696-712.
19. Clarençon F, Silbermann-Hoffman O, Lebreton C et al. Diffuse

- spine involvement in sarcoidosis with sternal lytic lesions: two case reports. *Spine* 2007;32:E594-7.
20. Mangino D, Stover DE. Sarcoidosis Presenting as Metastatic Bony Disease. A Case Report and Review of the Literature on Vertebral Body Sarcoidosis. *Respiration* 2004;71:292-4.
  21. Nijjar SS, Leslie WD. A case of skeletal sarcoidosis imitating skeletal metastases on bone scintigraphy. *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* 2008;178:153-4.
  22. Koike H, Misu K, Yasui K and al. Differential response to corticosteroid therapy of MRI findings and clinical manifestations in spinal cord sarcoidosis. *J Neurol* 2000;247:544-9.
  23. Clifton AG, Stevens JM, Kapoor R, Rudge P. Spinal cord sarcoidosis with intramedullary cyst formation. *Br J Radiol* 1990;63:805-8.
  24. Misawa M, Utsumi K, Nagate A et al. A case of spinal sarcoidosis complaining of chest and back pain as a first manifestation and mimicking syringomyelia on MRI. *No To Shinkei* 2002;54:337-40.
  25. Kheiralla IC, Cherfan J, Schlienger IL, Imler M. Localisation sternale d'une sarcoidose. *Rev Med Interne* 1990;11:229-30.
  26. Vanek J, Vielpeau C, Brun J, Mandard JC. An unusual cause of fracture of the femoral neck: bone sarcoidosis. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1993;79:317-9.
  27. Rozenberg C, Laredo JD, Rozenberg S, Starre JP, Bourgeois P. Bilateral Diaphysal tibial hyperostosis: a confusing hyperostosis. *Joint Bone Spine* 2008;75:751-2.
  28. Healy DJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:338-41.
  29. Heijckmann AC, Huijberts MS, De Vries J et al. Bone turnover and hip bone mineral density in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007;24:51-8.
  30. Heijckmann AC, Drent M, Dumitrescu B et al. Progressive vertebral deformities despite unchanged bone mineral density in patients with sarcoidosis: a 4-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2008;19:839-47.
  31. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999;107:240-5.
  32. Mrazek F, Holla LI, Hutyrova B et al. Association of tumour necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha and HLA-DRB1 gene polymorphisms with Löfgren's syndrome in Czech patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2005;65:163-71.
  33. Van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S100-5.
  34. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Salazar A, Valverde J, Juanola X, Pujol R. Periarticular ankle sarcoidosis: a variant of Löfgren's syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:874-7.
  35. Matsuda M, Sakurai K, Fushimi T et al. Sarcoidosis with high serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), showing RS3PE-like symptoms in extremities. *Clin Rheumatol* 2004;23:246-8.
  36. Kellner H, Späthling S, Herzer P. Ultrasound findings in Löfgren's syndrome: is ankle swelling caused by arthritis, tenosynovitis or peri-arthritis? *J Rheumatol* 1992;19:38-41.
  37. Ortiz V, Holgado S, Olivé A, Fité E. Achilles tendinitis as the presentation form of Löfgren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2000;19:169-70.
  38. Sukenik S, Hendler N, Yerushalmi B, Buskila D, Liberman N. Jaccoud's-type arthropathy: an association with sarcoidosis. *J Rheumatol* 1991;18:915-7.
  39. Niemer GW, Bolster MB, Buxbaum L, Judson MA. Carpal tunnel syndrome in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:296-300.
  40. Fayad F, Duet M, Orcel P, Lioté F. Sarcoidose systémique: le signe de "l'homme léopard". *Rev Rhum* 2006;73:109-13.
  41. Enzenauer RJ, West SG. Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:1-17.
  42. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal Sarcoidosis: Spectrum of Appearances at MR Imaging. *Radiographics* 2003;23:1389-99.
  43. Yamada H, Ishii W, Ito S et al. Sarcoid myositis with muscle weakness as a presenting symptom. *Mod Rheumatol* 2007;17:243-6.
  44. Fayad F, Lioté F, Berenbaum F, Orcel P, Bardin T. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol* 2006;33:98-103.
  45. Zámečník J, Ambler Z, Ehler E, Simková L, Mazanec R, Schützner J. Granulomatous myopathy in patients with sarcoidosis and myasthenia gravis. *Cesk Patol* 2006;42:175-81.
  46. Nagai Y, Hisada T, Ando M, Ishikawa O. Fatal polymyositis associated with sarcoidosis. *Eur J Dermatol* 2007;17:453-4.
  47. Gdynia HJ, Mogel H, Kühnlein P et al. Diagnosis and differential diagnosis of granulomatous myositis. *Nervenarzt* 2008;79:470-4.
  48. Le Roux K, Streichenberger N, Vial C et al. Granulomatous myositis: a clinical study of thirteen cases. *Muscle Nerve* 2007;35:171-7.
  49. Gardner DG. Hypercalcemia and sarcoidosis. Another piece of the puzzle falls into place. *Am J Med* 2001;110:736-7.
  50. Adams JS, Gacad MA, Diz MM, Nadler JL. A role for endogenous arachidonate metabolites in the regulated expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylation reaction in cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:595-600.
  51. Falk S, Kratzsch J, Paschke R, Koch CA. Hypercalcemia as a result of sarcoidosis with normal serum concentrations of vitamin D. *Med Sci Monit* 2007;13:133-6.
  52. Bia MJ, Insogna K. Treatment of sarcoidosis-associated hypercalcemia with ketoconazole. *Am J Kidney Dis* 1991;18:702-5.
  53. Franco M, Passeron C, Tieulie N, Verdier JF, Benisvy D. Long-term radiographic follow-up in a patient with osteosclerotic sarcoidosis of the spine and pelvis. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:586-90.
  54. Erb N, Cushley MJ, Kassimos DG, Shave RM, Kit GD. An assessment of back pain and the prevalence of sacroiliitis in sarcoidosis. *Chest* 2005;127:192-6.
  55. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco, Font J. Sarcoidosis or Sjogren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:85-95.
  56. Andonopoulos AP, Papadimitriou C, Melachrinou M et al. Asymptomatic gastrocnemius muscle biopsy: an extremely sensitive and specific test in the pathologic confirmation of sarcoidosis presenting with hilar adenopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:569-72.
  57. Menkes C.J., Carter H. Traitement de la dactylite sarcoïdosique par perfusion intraveineuse brève de méthylprednisolone à forte dose. *Ann Med Interne* 1987;138:26-9.
  58. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:642-4.
  59. Gardner GC, Hunter JC. Radiographic healing of osseous sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2225.
  60. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-4.

61. Baughman RP, Iannuzzi M. Tumour Necrosis Factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy. *Biodrugs* 2003;17:425-31.
62. Ulbricht KU, Stoll M, Bierwirth J, Witte T, Schmidt RE. Successful tumor necrosis factor · blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3542-3.
63. Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor · inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:318-20.
64. Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, Ellman MH. Tumor Necrosis Factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005;53:788-91.
65. Siame JL, Le Dantec L, Gheerbrant JD. Sarcoidose réfractaire, effets spectaculaires des anti-TNF: un cas. *Rev Rhum* 2006;73:1245.
66. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003;30:1864-7.
67. Hobbs K. Chronic sarcoid arthritis treated with intraarticular etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:987-8.
68. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for Refractory Ocular Sarcoidosis. Results of a Double-Blind Randomized Trial. *Chest* 2005;128:1062-47.
69. Aelion JA, Odhav SK, Aelion M. Chronic recalcitrant sarcoidosis responding to adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl):S137-S138.
70. O'Shea FD et al. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Care Res* 2006;55:978-81.
71. Gonzalez-Lopez MA et al. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Care Res* 2006;55:817-20.
72. Houvenagel E, Luraschi H, Maury F, Mulliez P. Sarcoidose apparaissant sous etanercept chez une patiente suivie pour polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2007;74:1180.
73. Gottenberg J, Guillevin L, Lambotte O et al. Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-20.
74. Belkhou A, Younsi R, El Bouchti I, El Hassani S. Rituximab comme alternative thérapeutique dans la sarcoidose. *Rev Rhum* 2008;75:698-9.