

# NOUVELLES APPROCHES DIAGNOSTIQUES DE LA SARCOÏDOSE OCULAIRE

MC NGONDE<sup>1,4</sup>, J LIBERT<sup>2,5</sup>, O MICHEL<sup>3,5</sup>, J BICKII<sup>1</sup>, N NYUNAI<sup>1</sup>

## RESUME

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse, multiviscérale, dont l'atteinte inaugurale est parfois une uvéite. Le Lavage Bronchoalvéolaire (LBA) semble être d'un apport diagnostique utile dans ce cas. Afin d'améliorer la sensibilité diagnostique, nous avons mesuré l'interleukine 2 (IL-2), l'interféron gamma (INF $\gamma$ ), le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ACE) et la lymphocytose dans le liquide broncho alvéolaire de 23 patients répartis en 4 groupes comme suit : uvéite suspecte de sarcoïdose, en uvéite sans sarcoïdose, en sarcoïdose pulmonaire et en témoin. Les résultats sont les suivants : l'ACE du LBA est significativement augmenté dans les sarcoïdoses pulmonaires (ACE=53,6  $\pm$  1,24 U/L) par rapport aux uvéites suspectes de sarcoïdose (ACE=51,55  $\pm$  0,43 U/L), aux uvéites sans sarcoïdose (ACE=51,18  $\pm$  0,14 U/L) et aux témoins (ACE=50,90  $\pm$  0 U/L). Le TNF $\alpha$  et l'INF $\gamma$  du liquide de ce même lavage n'apportent pas d'informations diagnostiques utiles.

Le pourcentage en lymphocytes alvéolaires est significativement plus élevé dans les uvéites suspectes de sarcoïdose (48,25  $\pm$  12,17 %) que dans les 3 autres groupes (uvéite sans sarcoïdose, sarcoïdose pulmonaire et témoin où ce pourcentage est respectivement de 10,57  $\pm$  3,32%, 18,25  $\pm$  9,66% et 3,83  $\pm$  2,01%).

Le dosage de IL-2, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , ACE dans le LBA et la cytologie alvéolaire ne sembleraient pas avoir d'intérêt dans le diagnostic de l'uvéite sarcoïdique.

**Mots clés :** Uvéite, sarcoïdose, Lavage Bronchoalvéolaire

## ABSTRACT

### NEW DIAGNOSTIC APPROACHES OF OCULAR SARCOIDOSIS

Sarcoidosis is a granulomatous and multivisceral disease. The onset of sarcoidosis is sometimes uveitis. Bronchoalveolar lavage (BAL) seems to contribute to the diagnosis of uveitis. To improve the diagnostic sensitivity, we measured interleukine 2 (IL-2), interferon gamma (INF $\gamma$ ), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ), Angiotensin Converting Enzyme (ACE) and lymphocytosis in the bronchoalveolar fluid of 23 patients divided into 4 groups as follows: uveitis related to sarcoidosis, pulmonary sarcoidosis, uveitis without sarcoidosis and the control group. Results were the following: ACE of BAL was significantly increased in pulmonary sarcoidosis (ACE=53,60  $\pm$  1,24 U/L) compared with uveitis related to sarcoidosis (ACE=51.55  $\pm$  0.43 U/L), uveitis without sarcoidosis (ACE=51.18  $\pm$  0.14 U/L) and control (ACE = 50.90  $\pm$  0 U/L). TNF $\alpha$  and INF $\gamma$  in this same bronchoalveolar fluid did not provide any useful diagnostic information.

The percentage of alveolar lymphocytes was significantly higher in uveitis related to sarcoidosis (48.25  $\pm$  12.17%) than in the 3 others groups: uveitis without sarcoidosis (10.57  $\pm$  3.32%), pulmonary sarcoidosis (18.25  $\pm$  9.66%) and control (3.83  $\pm$  2.01%).

The assessment of IL-2, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , ACE and the lymphocytosis in the bronchoalveolar lavage did not seem to have any interest in the diagnosis of uveitis related to sarcoidosis.

**Key words:** . Uveitis, sarcoidosis, bronchoalveolar lavage.

1 : Institut de Recherches Médicales et d'Etude des Plantes Médicinales (IMPM), Cameroun.

2 : Département d'Ophtalmologie, Hôpital Saint Pierre, Bruxelles, Belgique.

3 : Département de Pneumo Allergologie, Hôpital Saint Pierre, Bruxelles, Belgique.

4 : Centre Hospitalo-universitaire, Yaoundé, Cameroun.

5 : Université Libre de Bruxelles, Belgique.

**Auteurs et Correspondances :** Ngonde Essome Marie Chantal ; Tel : 0023777655602, E-mail : ngondechan@yahoo.fr , Centre de Recherches Médicales /IMPM /MINRESI, BP 6163 Yaoundé, Cameroun.

## INTRODUCTION

La sarcoïdose est une pathologie systémique d'étiologie inconnue qui peut atteindre tous les organes: poumons, cœur, yeux. Elle affecte indifféremment les deux sexes avec deux pics d'âge : 20 à 30 ans, puis 40 à 60 ans. Il existe un facteur ethnique, puisqu'aux Etats-Unis, les patients noirs sont 15 fois plus atteints que les patients blancs. Au Royaume-Uni où la population noire est significative, on recense 20/100 000 cas. En Espagne par contre, Angi et al. dénombrent 0,04/100000 cas [1]. Les cas de sarcoïdoses familiales et l'atteinte de jumeaux monozygotes évoquent l'existence de facteurs génétiques prédisposants. Cependant, force est de constater qu'il n'y a pas de phénotype HLA connu pour cette maladie [1].

L'étude de la cytologie, des enzymes cellulaires (l'ACE) et des médiateurs cellulaires tels que le Facteur de Nécrose Tumorale alpha, l'interleukine-2,

l'interféron gamma, obtenus par lavage bronchoalvéolaire a modifié l'approche de la maladie et a mis en évidence l'importance de la cascade immunitaire médiée par la sous population Th1 des lymphocytes CD4+ et des macrophages [2]. Ces cellules sont responsables de la formation des granulomes non caséux et des réactions inflammatoires cellulaires et humorales locales. Nous sommes donc en présence d'une réaction d'hypersensibilité de type IV dans la classification de Gell et Coombs. En effet, l'hypersensibilité granulomateuse traduit la persistance dans les macrophages d'antigènes ou de particules qui ne sont ni détruites, ni dégradées [3]. Dans le cas de la sarcoïdose, les antigènes sont inconnus. Une des complications de la sarcoïdose est l'uvéite que l'on retrouve chez 23,9 % des patients. Par ailleurs, il semble que certaines présentations initiales de la sarcoïdose soient caractérisées par un tableau d'uvéite [4]. Les données de la littérature suggèrent que 5 à 20 % d'uvéite sont des sarcoïdoses débutantes [5]. Bien que le taux d'ACE sérique, le rapport CD4+/CD8+ et les tests respiratoires fonctionnels permettent de poser le diagnostic de la sarcoïdose, dans un pourcentage significatif de cas, il persiste un nombre important de malades atteints d'uvéite chez qui l'étiologie sarcoïdique reste suspecte.

Nous nous proposons, en analysant chez 23 patients la cytologie alvéolaire et en dosant l'ACE et certains médiateurs solubles du LBA comme l'interleukine-2 (IL-2), l'interféron gamma (INF $\gamma$ ) et le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), d'évaluer l'intérêt de toutes ces données dans le diagnostic de la sarcoïdose.

## I MATÉRIEL ET MÉTHODES

### I-1 MATÉRIEL

Nous avons mené une étude prospective et descriptive allant de Septembre à Décembre 2010. Elle s'est déroulée au sein de l'hôpital Saint-Pierre à Bruxelles en Belgique. L'approbation du comité d'éthique et le consentement éclairé des patients ont été obtenus.

Nous avons inclus un total de 23 patients des deux sexes. Les critères d'inclusion étaient les suivants : tous les patients âgés de 20 à 60 ans et tous les patients qui ont présenté une uvéite non traumatique et/ou une sarcoïdose pulmonaire au stade 2, 3 et 4 de la classification de Chang et al. Etaient exclus de ce travail tous les patients aux antécédents de pneumopathie (asthme, bronchite chronique obstructive, allergie, tuberculose), et/ou d'infection au cytomégalovirus, à la toxoplasmose, au zona ophtalmique. L'âge moyen des patients était de 50  $\pm$  10,43 ans et ils ont été répartis comme suit :

- 7 sujets témoins, exempts de toute affection,
- 4 sujets présentant une sarcoïdose pulmonaire avérée,

- 4 sujets atteints d'uvéite dont l'étiologie suspectée était la sarcoïdose,

- 8 patients avec une uvéite d'étiologie inconnue, sans sarcoïdose.

### I-2 Méthodes

Les examens suivants ont été réalisés chez tous les patients inclus dans l'étude:

#### I-2-1 Evaluation radiologique

La radiographie du thorax a été effectuée selon les techniques usuelles d'imagerie médicale. Nous avons utilisé la classification de Chang et al., qui a déterminé 5 stades caractéristiques de l'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose à savoir :

-Stade 0 : sarcoïdose avec radiographie normale du thorax,

-Stade 1 : sarcoïdose avec adénopathie hilare bilatérale,

-Stade 2: sarcoïdose avec adénopathie hilare bilatérale et infiltration du parenchyme pulmonaire,

-Stade 3 : sarcoïdose avec infiltration du parenchyme pulmonaire,

-Stade 4 : sarcoïdose avec fibrose pulmonaire [6].

#### I-2-2 Scintigraphie au Gallium 67

Chaque patient a été soumis à une scintigraphie au Gallium 67 injecté à la dose de 4 à 5 milli curies en intraveineux. A l'aide d'une gamma caméra, nous avons parcouru l'abdomen, le thorax et le massif facial. Tout patient présentant une captation intra thoracique, parotidienne et/ou orbitaire du Gallium 67 était suspect d'une atteinte sarcoïdique.

#### I-2-3 Dosage de l'ACE sérique et alvéolaire

Le dosage de l'ACE sérique obtenu à partir de 5 ml de sang veineux prélevé dans un tube sec, et de l'ACE alvéolaire obtenu à partir du Lavage Bronchoalvéolaire (LBA) a été réalisé par spectrophotométrie avec le réactif liquide stable de l'ACE Infinity Tm des laboratoires Fischer Diagnostics (Middletown, VA 22645-1905 USA). Toutefois le réactif stable de l'ACE était utilisé pour la quantification in vitro de cette enzyme dans le sérum, le plasma et le LBA. Le principe du test était le suivant : le substrat direct le N [3-(2-furyl)-acryloyl]-L-phényl-alanylglycylglycine (FAPGG) était hydrolysé par l'ACE en furyl-acryloyl-L-phényl-alanyl (FAP) et en glycylglycine [7]. Le dosage était cinétique et la lecture a été faite à la longueur d'onde de 340 nm à 37°C. Les valeurs usuelles de cette enzyme sont comprises entre 8 et 52 U/L.

#### I-2-4 Tests fonctionnels pulmonaires

Les volumes pulmonaires statiques et dynamiques tels que la capacité vitale et la capacité pulmonaire totale ont été mesurés par pléthysmographie.

### **I-2-5 Lavage broncho alvéolaire**

Les patients ont subi une anesthésie locale à la xylocaïne des voies aériennes supérieures. Le fibroscope a été introduit par voie orale dans une bronche sous contrôle radiologique. Quatre seringues de 50 ml de solution saline isotonique ont été injectées puis récoltées par aspiration douce. Quatre prélèvements étaient faits : les deux premiers étaient bronchiques et les deux suivants étaient d'origine alvéolaire. Une partie du liquide a servi à la quantification totale et différentielle des cellules alvéolaires. Le typage lymphocytaire a été réalisé par cytométrie de flux. Un rapport %CD4+/%CD8+ > 4 témoigne d'une sarcoïdose pulmonaire.

### **I-2-6 Etude des médiateurs solubles dans le LBA**

Le reste de liquide alvéolaire a servi au dosage de l'ACE alvéolaire et des médiateurs cellulaires (TNF $\alpha$ , IL-2, INF $\gamma$  alvéolaires).

La technique de dosage de ces médiateurs a été celle de l'« Enzyme Amplified Sensitivity Immuno Assay » (EASIA) décrite par Leroux et al. Cette technique était basée sur l'utilisation de plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre différents épitopes de ces médiateurs [8]. Cette multiplicité d'anticorps a augmenté la sensibilité du test. Des échantillons standards contenant une concentration bien connue en médiateurs ont été utilisés. La réaction était de type Sandwich. Elle a été stoppée par ajout d'acide sulfurique. Nous avons mesuré l'absorbance par colorimétrie à la longueur d'onde de 450 nm. Une courbe standard a été réalisée et les différentes concentrations en médiateurs des échantillons ont été déterminées par interpolation à partir de la courbe standard. La coloration obtenue était proportionnelle à la concentration en médiateurs des échantillons.

### **I-2-7 Analyses statistiques**

Les résultats ont été interprétés par le test d'analyse de la variance (ANOVA) pour le calcul des moyennes avec erreur standard et le test de BONFERRONI/DUNN pour le calcul du degré de signification (P) au seuil de 5 %.

## **II RÉSULTATS**

### **II-1 Evaluation des paramètres radiographiques, scintigraphiques et fonctionnels respiratoires.**

La radiographie du thorax a montré que parmi les 12 uvéites recensées, 2 ont présenté une sarcoïdose au stade 3 de la classification de Chang et al. Ces deux patients appartenaient au groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose. Les 10 autres uvéites ont présenté une radiographie thoracique normale. Tous les sujets du groupe sarcoïdose pulmonaire ont présenté une radiographie du thorax pathologique. Par ailleurs, la scintigraphie au Gallium 67 a montré

que 3 cas dans le groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose ont présenté des signes compatibles à une sarcoïdose.

En outre, tous les sujets présentant une sarcoïdose pulmonaire ont capté le Gallium au niveau des parotides.

Enfin, la pléthysmographie a montré que 2 uvéites sur les 12 ont présenté un déficit ventilatoire restrictif (un appartenait au groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose et l'autre au groupe des uvéites d'étiologie inconnue), alors que les 10 autres avaient des volumes pulmonaires normaux. Tous les sujets du groupe sarcoïdose pulmonaire ont présenté un déficit ventilatoire restrictif.

### **II-2 Evaluation de l'ACE sérique**

Sur les 12 uvéites, 2 ont eu un taux d'ACE sérique élevé par rapport au groupe témoin. Tous les sujets du groupe sarcoïdose pulmonaire ont montré une élévation de cette enzyme. Leur taux d'ACE était de  $54,70 \pm 1,70$  U/L, tandis que dans le groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose, le taux d'ACE sérique était de  $52,08 \pm 0,80$  U/L. Enfin, le groupe des uvéites d'étiologie inconnue et le groupe témoin avaient respectivement, un taux d'ACE sérique de  $50,40 \pm 1,20$  U/L et de  $49,10 \pm 1,80$  U/L.

### **II-3 Lavage Broncho-Alvéolaire**

#### **II-3-1 ACE du LBA**

Elle était significativement plus élevée dans le groupe sarcoïdose pulmonaire ( $53,6 \pm 1,24$  U/L) par rapport aux groupes des uvéites d'étiologie inconnue ( $51,18 \pm 0,14$  U/L), des uvéites suspectes de sarcoïdose ( $51,55 \pm 0,43$  U/L) et au groupe témoin ( $50,90 \pm 0$  U/L) ;( $p < 0,05$ ). Par ailleurs, l'ACE du LBA était fortement corrélée à l'ACE sérique ( $r = 1$ ,  $n = 23$ ).

#### **II-3-2 Médiateurs solubles**

Le TNF $\alpha$  et l'INF $\gamma$  n'ont apportés aucune information utile en ce qui concerne la sarcoïdose, car toutes les valeurs étaient en deçà de celle du groupe témoin (Tableau I).

Quant à l'IL-2, elle avait des valeurs basses dans le groupe des uvéites d'étiologie inconnue et le groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose. Cependant toutes les sarcoïdoses pulmonaires ont eu des valeurs d'IL-2 élevées par rapport aux autres groupes (Tableau I).

#### **II-3-3 Evaluation des globules blancs du LBA**

Le pourcentage de lymphocytes alvéolaires était significativement plus élevé dans le groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose ( $48,25 \pm 12,17\%$ ) que dans les autres groupes (uvéite d'étiologie inconnue avec  $10,57 \pm 3,32\%$ , sarcoïdose pulmonaire avec  $18,25 \pm 9,66\%$  et témoin avec  $3,83 \pm 2,01\%$ ) ;( $p < 0,05$ ).

Le rapport % lymphocytes /IL-2 du LBA était significativement plus élevé dans le groupe des uvéites



**Tableau I** : Résultat des différents paramètres du LBA des 4 groupes\*

Paramètres évalués	Témoins	Sarcoïdose pulmonaire	Uvéite suspecte de sarcoïdose	Uvéite sans sarcoïdose ou uvéite d'étiologie inconnue
	n=7	n=4	n=4	n=8
Cellules totales (mm <sup>3</sup> )	258 ± 48	273 ± 127	163 ± 93	237 ± 66
% Macrophages	69 ± 10	61 ± 9,60	40 ± 11	66 ± 11
% Polynucléaires	13 ± 5,50	20 ± 10,50	20 ± 19	8,80 ± 3,60
% Lymphocytes	3,83 ± 2,01	18,25 ± 9,66	48,25 ± 12,17	10,57 ± 3,32
% CD4+	40 ± 0	78 ± 9	48 ± 4,50	58 ± 0
% CD8+	20 ± 0	17 ± 4,50	28 ± 9,10	14 ± 0
% CD4+/% CD8+	2 ± 0	4,58 ± 1,70	2,71 ± 1,20	4,14 ± 0
ACE (U/L)	50,90 ± 0	53,60 ± 1,24	51,55 ± 0,43	51,18 ± 0,14
TNFα (pg/ml)	26 ± 4,50	22 ± 3,40	7,20 ± 1,20	15 ± 8
IL-2 (U/L)	5,30 ± 0,90	6 ± 0,20	4,40 ± 1,20	4 ± 0,30
INF γ (U/L)	8,80 ± 1,90	4,20 ± 2	3,60 ± 1,20	3,30 ± 1,50
% Lymphocytes/ IL-2	0,72 ± 0,33	3,04 ± 1,61	10,96 ± 1,93	2,64 ± 0,78

suspectes de sarcoïdose (10,96 ± 1,93) que dans les 3 autres groupes (uvéite d'étiologie inconnue avec 2,64 ± 0,78, sarcoïdose pulmonaire avec 3,04 ± 1,61, et témoin avec 0,72 ± 0,33) ; (p<0,05).

Par ailleurs, le rapport %CD4+/%CD8+ était plus élevé dans tous les groupes par rapport au groupe Témoin. Toutefois, pour témoigner d'une sarcoïdose, le rapport %CD4+/%CD8+ doit être supérieur à 4. Seuls les sujets du groupe sarcoïdose pulmonaire et du groupe des uvéites d'étiologie inconnue ont présenté un tel résultat.

### III DISCUSSION

Les données de la littérature suggèrent que 5 à 20 % des uvéites sont des sarcoïdoses débutantes [5]. A la radiographie du thorax, deux atteintes caractéristiques de la sarcoïdose pulmonaire au stade 3 ont été observées dans le groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose. Tous les sujets du groupe sarcoïdose pulmonaire ont présenté une radiographie du thorax pathologique. En effet, une des manifestations dominante de la sarcoïdose est l'atteinte pulmonaire [9]. En outre, 3 cas parmi les 12 uvéites ont eu une scintigraphie au Gallium 67 positive. Ces 3 cas d'uvéites ont été répertoriés dans le groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose. L'étude de Lauver & Gooneratne a montré que, tous les sujets présentant une sarcoïdose pulmonaire concentrent le Gallium 67 au niveau des parotides [10]. Nous avons obtenu le même résultat dans le groupe de sarcoïdose pulmonaire avérée.

La sarcoïdose pulmonaire s'accompagne généralement d'une spirométrie normale ou d'un déficit ventilatoire restrictif [11]. Tous les patients du groupe sarcoïdose pulmonaire ont présenté un déficit ventilatoire restrictif. Parmi les 12 uvéites, seuls 2 patients

ont présenté un déficit ventilatoire restrictif. L'un des patients appartenait au groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose et l'autre appartenait au groupe des uvéites d'étiologie inconnue. Ceci laisse supposer que le syndrome pulmonaire restrictif n'est pas pathognomonique de la sarcoïdose.

Chez le sujet normal, la proportion des différents types cellulaires du LBA est la suivante : macrophages 80-90 %, lymphocytes 11 %, polynucléaires neutrophiles <4 %, cellules épithéliales < 2 %. Une étude a montré que dans la sarcoïdose active, il y a déclenchement d'un processus immunitaire complexe aboutissant à une alvéolite lymphocytaire [12]. Dans notre étude, le groupe des uvéites suspectes de sarcoïdose présente une lymphocytose moyenne de 48,25 ± 12,17 %, qui est significativement plus élevée que dans les trois autres groupes et un rapport %CD4+/%CD8+ légèrement augmenté par rapport au groupe témoin (Tableau I). La spécificité du rapport %CD4+/%CD8+ du LBA est excellent dans le diagnostic de la sarcoïdose (97% si %CD4+/%CD8+ >4), mais la sensibilité est faible (50% si %CD4+/%CD8+ >4). Donc une lymphocytose alvéolaire normale chez un patient présentant une uvéite n'exclut pas une sarcoïdose, la maladie pouvant être en phase quiescente, d'où l'intérêt d'évaluer d'autres marqueurs possibles de la maladie au niveau du LBA.

Concomitamment à une augmentation de l'ACE sérique, on note aussi une élévation de l'ACE alvéolaire. Cette enzyme est sécrétée par les cellules endothéliales et les capillaires. Les études histochimiques révèlent une accumulation d'ACE dans les granulomes pulmonaires. L'élévation de l'ACE alvéolaire semblerait être proportionnelle à l'activité de la maladie et à la masse des granulomes pulmonaires [13]. Cette ACE alvéolaire est plus élevée dans les sarcoïdoses pulmonaires classiques 53,60 ± 1,24 U/L et serait

donc un bon marqueur de la sarcoïdose pulmonaire [14].

L'augmentation de l'ACE alvéolaire, prélevée localement, serait plus indicative d'une sarcoïdose active que l'ACE sérique [15]. Notre étude a montré que, les concentrations alvéolaires et sériques de l'ACE sont corrélées. Ceci suggère que l'ACE alvéolaire n'est pas d'un apport diagnostique supérieur à l'ACE sérique. Le rapport % lymphocytes/IL-2 est plus élevé dans les uvéites suspectes de sarcoïdose que dans les trois autres groupes. Ceci suggère que les malades avec une uvéite secondaire à une sarcoïdose extra thoracique ont une alvéolite lymphocytaire comparable, voire plus intense, à celle des sarcoïdoses pulmonaires classiques. Cette infiltration est le fait de lymphocytes non activés localement.

## CONCLUSION

Les dosages alvéolaires de l'IL-2, du TNF $\alpha$ , de l'INF $\gamma$ , de l'ACE, et de la lymphocytose ne sembleraient pas avoir un intérêt dans le diagnostic de l'uvéite sarcoïdique. De plus, l'ACE alvéolaire est corrélé à l'ACE sérique, dont le prélèvement exige une méthode moins invasive

## RÉFÉRENCES

1-Angi MR, Forratini F, Chilosi M, Cipriani A, De Caro G, Semenzato G. Immunopathology of ocular sarcoidosis. *Int Ophthalmol* 1990; 14: 1-11.

2-Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenic concept and their clinical application. *Eur Respir J* 1998; 12:716-738.

3-Govaert S. Réaction d'hypersensibilité. *Syllabus d'Immunologie* 1995; 1:139-142.

4-Rizzato G, Angi M, Fraioli P, Montemurro L, Pilotto E, Tommasini A. Uveitis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 1996; 9:1201-1205

5-Galant D. Uveitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 15:23-28.

6-Chang B, Steimel J, Moller DR. Depression in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:329-334

7-Holmquist B, Bunning P, Riordan JP. A continuous spectrophotometric assay for angiotensin converting enzyme. *Anal Biochem* 1979; 95:540-548.

8-Leroux-Roels G, Offner F, Philippe J. Influence of blood collecting systems on concentration of tumor necrosis factor in serum and plasma. *Clin Chem* 1998; 34:2373-2374.

9-Casella FJ, Allon M. The Kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1555-1562.

10-Lauver JW, Gooneratne NS. Lacrimal, parotid and Mediastinal uptake of Gallium in sarcoidosis. *Br J Radiol* 1979; 52:582-584

11-Bradley B, Branley HM, Egan JJ. Restrictive disease, pneumonia, cancer, sleeps disorder. *Thorax* 2008; 63 (suppl 5):V1-V58.

12-Hunninghake G, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess helper T lymphocytes activity and sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305:429-434.

13-Remacle P, Ninane G, Bruart J, Henneghien C. L'intérêt du dosage sérique de l'ACE dans la sarcoïdose. *Rev Med Brux* 1982; 3: 551-555.

14-Lieberman J. A new confirmation test for sarcoidosis; serum Angiotensin Converting Enzyme: effects of steroids and chronic lung disease. *Am Rev Resp Dis* 1974; 109:743-747.

15-Perrin-Fayolle M, Pacheco Y, Harf R, Montagnon B, Biot N. Angiotensin Converting Enzyme in bronchoalveolar fluid in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1981; 34:790-792.