



HAL
open science

Efficacite et tolérance des anti-TNF alpha dans la neurosarcoïdose avec atteinte du système nerveux central

Frédéric Hilezian

► **To cite this version:**

Frédéric Hilezian. Efficacite et tolérance des anti-TNF alpha dans la neurosarcoïdose avec atteinte du système nerveux central. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03019812

HAL Id: dumas-03019812

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019812>

Submitted on 23 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Efficacité et tolérance des anti-TNF alpha dans la neurosarcoïdose
avec atteinte du système nerveux central.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 27 Octobre 2020

Par Monsieur Frédéric HILEZIAN

Né le 13 décembre 1994 à Marseille 8^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean

Président

Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil

Assesseur

Madame le Docteur RICO Audrey

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Efficacité et tolérance des anti-TNF alpha dans la neurosarcoïdose
avec atteinte du système nerveux central.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 27 Octobre 2020

Par Monsieur Frédéric HILEZIAN

Né le 13 décembre 1994 à Marseille 8^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean

Président

Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil

Assesseur

Madame le Docteur RICO Audrey

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	1 - Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	2 - Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller	3 - Pr. Philippe BERBIS
	4 - Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

aux études à la recherche	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD	:	Pr. Jean-Louis MEGE
Groupements Hospitaliers de territoire aux masters	:	Pr. Justin MICHEL
	:	Pr. Stéphane BERDAH
	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	----------	------------------------------

Chargés de mission

PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

1er cycle : **Madame Estelle**
2ème cycle : **BOISSIER Madame**
Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : **Madame Béatrice CAORS**
Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : **Madame Joannie HENRY**
Mutualisation des enseignements : **Madame Géraldine DEPRES**

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

Chargée de mission : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**
Chargé de mission : **Monsieur Christophe ROMAN**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge ALDIGHIERI René ALESSANDRINI Pierre ALLIEZ Bernard AQUARON Robert ARGEME Maxime ASSADOURIAN Robert AUFFRAY Jean-Pierre AUTILLO-TOUATI Amapola AZORIN Jean-Michel BAILLE Yves BARDOT Jacques BARDOT André BERARD Pierre BERGOIN Maurice BERLAND Yvon BERNARD Dominique BERNARD Jean-Louis BERNARD Pierre-Marie BERTRAND Edmond BISSET Jean-Pierre BLANC Bernard BLANC Jean-Louis BOLLINI Gérard BONGRAND Pierre BONNEAU Henri BONNOIT Jean BORY Michel BOTTA Alain BOURGEADE Augustin BOUVENOT Gilles BOUYALA Jean-Marie BREMONT Georges BRICOT René BRUNET Christian BUREAU Henri CAMBOULIVES Jean CANNONI Maurice CARTOUZOU Guy CAU Pierre CHABOT Jean-Michel CHAMLIAN Albert CHARPIN Denis CHARREL Michel CHAUVEL Patrick CHOUX Maurice CIANFARANI François CLAVERIE Jean-Michel CLEMENT Robert COMBALBERT André CONTE-DEVOLX Bernard CORRIOL Jacques COULANGE Christian DALMAS Henri DE MICO Philippe DESSEIN Alain DELARQUE Alain DEVIN Robert DEVRED Philippe DJIANE Pierre DONNET Vincent DUCASSOU Jacques DUFOR Michel DUMON Henri ENJALBERT Alain	MM	FAVRE Roger FIECHI Marius FARNARIER Georges FIGARELLA Jacques FONTES Michel FRANCES Yves FRANCOIS Georges FUENTES Pierre GABRIEL Bernard GALINIER Louis GALLAIS Hervé GAMERRE Marc GARCIN Michel GARNIER Jean-Marc GAUTHIER André GERARD Raymond GEROLAMI-SANTANDREA André GIUDICELLI Roger GIUDICELLI Sébastien GOUDARD Alain GOUIN François GRILLO Jean-Marie GRISOLI François GROULIER Pierre HADIDA/SAYAG Jacqueline HASSOUN Jacques HEIM Marc HOUEL Jean HUGUET Jean-François JAQUET Philippe JAMMES Yves JOUVE Paulette JUHAN Claude JUN Pierre KAPHAN Gérard KASBARIAN Michel KLEISBAUER Jean-Pierre LACHARD Jean LAFFARGUE Pierre LAUGIER René LE TREUT Yves LEVY Samuel LOUCHET Edmond LOUIS René LUCIANI Jean-Marie MAGALON Guy MAGNAN Jacques MALLAN- MANCINI Josette MALMEJAC Claude MARANINCHI Dominique MARTIN Claude MATTEI Jean-François MERCIER Claude METGE Paul MICHOTEY Georges MILLET Yves MIRANDA François MONFORT Gérard MONGES André MONGIN Maurice MONTIES Jean-Raoul NAZARIAN Serge NICOLI René
----	--	----	---

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT**2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl (<i>disponibilité</i>)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

NEPHROLOGIE 5203

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSELI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANÇON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean Pelletier

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse. Merci de votre disponibilité, votre bienveillance et de votre accompagnement attentif tout au long de ma formation.

A Monsieur le Professeur Bertrand Audoin

Je voudrai avant tout vous remercier pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre patience, tant dans ce travail que dans votre pratique quotidienne.

Merci de m'avoir enseigné (et continuer à m'enseigner d'ailleurs !) la neurologie – inflammatoire évidemment – mais plus largement la neurologie avec un œil pratique et pertinent.

Travailler avec vous sur cette étude a été une fierté et un plaisir, que j'espère partagés.

Au Docteur Adil Maarouf

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour ton implication dans ce travail, ton calme et ta bonne humeur. Merci d'avoir contribué à la soumission de l'article dans les meilleures conditions.

Au Docteur Audrey Rico

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse. Merci de l'exemple que tu donnes de l'alliance entre la compétence et l'humanité, de penser toujours au patient en premier.

Merci du temps que tu m'as accordé, et de la bonne humeur que tu distilles.

Merci à vous tous de l'honneur que vous me faites de siéger au sein de mon Jury de thèse, aussi profond que le respect que je voue à chacun d'entre vous.

J'espère pouvoir continuer à apprendre à vos côtés à l'avenir.

A tous les acteurs qui ont participé à cette belle aventure professionnelle et humaine qui a constitué mon internat jusque-là : Aux Pr Azulay, Pr Faivre, Pr Pelletier, Pr Audoin, Dr Mendes, Pr Bartolomei, Pr Ceccaldi, Pr Attarian, Dr Laksiri et leurs équipes médicales. Si citer tout le monde serait trop long, sachez que je ne partage que des bons souvenirs avec chacun d'entre vous et je voudrai souligner la chance que j'ai (et nous avons en neurologie) de pouvoir évoluer parmi des gens si compétents, rigoureux mais aussi humains, drôles et agréables.

Aux assistants et assistantes qui m'ont formé, et ont très probablement contribué à éviter quelques légères (ou moins) erreurs médicales. Merci d'avoir supporté d'encadrer un interne aussi désordonné, et de tolérer mon débit de parole, dont l'intelligibilité en contre-visite devient plus que douteuse. Je pense en particulier à Elsa, Charline, Clémence (même s'il y a un petit moment que tu n'es plus assistante !), Stan, Léa et Cyril.

Aux co-internes avec qui j'ai partagé mes journées de dur labeur au fil des semestres : merci tout d'abord à Marine M, qui m'accompagne et me supporte depuis presque la moitié de mon internat.

Au doyen Pierrick, à doudou Sophie et Marie, au président Justin, à Anaé qui nous ont pris sous leur aile lors de notre premier semestre et nous ont guidé dans la jungle de l'internat.

A Alexandra et Samuel pour avoir tenté de m'apprendre les rudiments des coutumes militaires.

A Lenouch, Benjamin et Aude pour tous ces bons moments partagés, ces pauses cafés de 14h (et la sieste qui suivait).

A Valou pour ces séances d'essayage dont tu nous gratifies régulièrement, à notre compatriote belge et mentor Alexane.

A Grégoire et Victor, qui ont bien compris qu'on est mieux à Marseille qu'à Bordeaux ou Paris

Merci également à mes co-internes – jeunes et moins jeunes, voire devenus chefs maintenant ! - avec qui je n'ai pas (encore) partagé mon exercice, ce qui ne m'a pas empêché de vous connaître et de vous apprécier tout autant : Pierre, Stéphane, Anae, Clémentine, Sofiène, Julie, Etienne, Sarah, Noëlle, Alexandre, Berenge, 'el referente' Florent, Vincent, Tanguy, Tatiana (même si tu es devenue nucléariste), Zélia, Marine P, Clémence, JD, Julie P, Julie R, Salomé, Camille et Luce.

A mes parents, pour votre amour inconditionnel. Pour votre soutien inébranlable, pour tous les sacrifices que vous avez faits pour nous donner tout ce qui était nécessaire à notre bonheur et notre réussite. Pour les valeurs que vous m'avez enseignées, le bonheur que vous répandez autour de vous. Pour être des gens simplement exceptionnels, un exemple de tous les jours.

A mon frère et ma sœur, pour votre soutien, votre complicité. Pour tous les moments partagés. Pour votre présence, même si nous avons quitté le cocon familial. Pour nos différences qui nous rassemblent, pour les années à venir que j'ai hâte de partager avec vous.

A ma grand-mère, pour être la personne la plus attentionnée, aimante, fédératrice et courageuse que je connaisse. Pour l'immense fierté que j'éprouve à l'idée de pouvoir présenter le fruit de ces années devant toi.

A mes oncles et tantes : Nadia, Georges, Didier, Martine, Stella, Gaby, Lydia, Stéphane, Christian. A tata Maguy, pour qui j'ai une pensée émue.

A mes cousins/cousines, Romain, Audrey, Mathieu, Jessica, Pierre, Nolwenn, Delphine, Vanessa, Jordan, Ninette, Franky, Julien, Lionel, Laura, Sophie, Marion, Kévin, Romuald – et a mes petits cousins, désormais trop nombreux pour les lister, mais à qui je pense fort.

Sans oublier les Pareja, Daniel, Anaïs et Oksana.

Aux Mostacci, Danielle, Jo, Thierry, Christelle, Marc, Hélène, Elodie, Lucas, Gaëlle, Elo, Féfé, Marion, Margaux, Adrien et Raph, Greg et Cindy.

A Marraine, qui m'accompagne depuis mon enfance et jusqu'à maintenant, et que j'espère rendre frère.

Aux amis que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mon chemin et qui me sont chers : Benoît, Pierra et Sophie, Pierro, Bastien L, Batou, Georges et Clem, Hadri, Jeff et Céline, Samy, Lucas et Morgane, Quentin, Nans et Bréanne.

Merci pour tous les bons moments passés ensemble les week-ends à Uchaux, les vacances à St-Crépin, Lisbonne, en Corse... et j'espère de nombreux autres encore.

Pour votre accompagnement de tous les jours, à l'hôpital et en dehors, votre soutien, votre amitié sans faille. J'espère être à la hauteur de vos attentes.

Ce n'est que le début de notre route ensemble, que j'espère la plus longue possible.

A Blandine, pour chacune des journées passées avec toi depuis ta rencontre. Pour le bonheur que j'ai à rentrer chaque soir et te retrouver, pour la capacité que tu as à embellir chaque pan de ma vie.

Pour le soutien indéfectible que tu m'apportes, et la patience que tu as de supporter mes capacités attentionnelles proche de 0.

Pour le temps passé, et la motivation que tu m'as apportée, sans lesquels je n'aurai jamais réussi à finir cette thèse.

Pour tous les incroyables voyages, passés et à venir.

J'ai hâte de continuer la route à tes côtés, et j'espère qu'elle sera la plus longue possible.

Je t'aime > 3x1000

Sommaire

INTRODUCTION	3
I) EPIDEMIOLOGIE	4
II) PHYSIOPATHOLOGIE	5
A. Génétique.....	5
B. Agent inducteur environnemental	6
C. Pathogénie	8
1. Structure du granulome.....	8
2. Physiopathologie de la réaction granulomateuse.....	9
Macrophages	9
Lymphocytes.....	10
Mécanisme aboutissant à la formation granulomateuse	11
III) NEUROSARCOÏDOSE	14
A. Caractéristiques clinico-radiologique.....	15
1. Clinique.....	15
2. Imagerie.....	16
B. Pronostic.....	18
C. Traitement	19
1. Corticothérapie	20
2. Azathioprine	21
3. Cyclophosphamide.....	22
4. Methotrexate	22
5. Mycophénolate mofétil.....	23
6. Anti-TNF α	25
ARTICLE (VERSION ANGLAISE)	29
Introduction	31
Methods	32
Protocol and participants	32
Standard protocol approvals, registrations, and patient consents	33
Outcomes	33
Data availability	34
Statistical analyses	34
Results	34

Study population	34
Outcomes measures	35
Safety of TNF- α inhibitor	36
Discussion	37
Legends	40
ARTICLE (VERSION FRANCAISE)	45
Introduction	47
Matériel et méthodes	48
Protocole et caractéristiques de la population	48
Approbation du protocole, enregistrement et consentement	49
Critères de jugement	49
Disponibilité des données	50
Analyses statistiques	50
Résultats	51
Population de l'étude	51
Résultats des critères de jugement	51
Tolérance des anti-TNF α	53
Discussion	54
DISCUSSION	58
CONCLUSION	61
BIBLIOGRAPHIE	63

Introduction

La sarcoïdose est une granulomatose multi-systémique d'étiologie inconnue caractérisée par la formation de granulomes giganto-cellulaires dans divers organes. Elle est retrouvée dans toutes les populations et tous les âges, avec toutefois des disparités dans sa répartition : préférentiellement avant 50ans avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans, et plus fréquente dans les populations d'Europe du Nord et Afro-américaines.

Son origine n'est pas formellement définie, mais les données actuelles supportent l'hypothèse d'une concurrence de prédisposition génétique interagissant avec des agents inducteurs environnementaux à l'origine d'une réaction inflammatoire auto-entretenu.

Cette réaction est la résultante d'interaction entre macrophages, lymphocytes TCD4+ et autres médiateurs de l'inflammation au travers de différentes chimiokines et cytokines.

Parmi celles-ci, le TNF α joue un rôle clé dans l'induction et le maintien de la réaction granulomateuse.

L'atteinte neurologique se caractérise par sa potentielle sévérité, pouvant engager le pronostic fonctionnel mais aussi vital, sa corticodépendance et sa sensibilité plus faible aux corticoïdes en comparaison aux autres atteintes systémiques.

De ce fait, l'emploi de traitement immunosuppresseur est souvent nécessaire, tant pour leur efficacité complémentaire à la phase aiguë qu'à visée d'épargne cortisonique.

Le caractère chronique sans résolution spontané (en dehors des atteintes de paire crânienne isolée) induit la nécessité d'un traitement immunosuppresseur efficace mais également bien toléré au long cours.

Plusieurs traitements ont été employés à cet effet parmi lesquels on compte le Méthotrexate, l'Azathioprine, le Cyclophosphamide et le Mycofénoolate mofétil.

Le profil d'efficacité/tolérance de ces traitements n'est toutefois pas satisfaisant, avec d'une part une action anti-inflammatoire insuffisante (persistance d'une corticodépendance et présence de formes sévères ne répondant pas au traitement

immunosuppresseur), et d'autre part la présence d'effets secondaires limitant leur utilisation (dose cumulée pour le cyclophosphamide par exemple).

De par le rôle majeur du TNF- α dans la physiopathologie de la sarcoïdose, l'usage de thérapie ciblée par anti-TNF α s'est montré particulièrement intéressant, montrant une activité anti-inflammatoire majeure y compris dans les formes sévères résistantes aux précédents immunosuppresseurs.

Pour autant, du fait de la rareté de cette affection, seules deux études de cohorte évaluent l'efficacité des antiTNF- α .

Pour compléter celles-ci, nous cherchons à identifier l'efficacité du TNF- α sur son activité inflammatoire ainsi que dans la réduction de la corticodépendance dans les formes les plus sévères de neurosarcoïdose avec atteinte parenchymateuse.

I) Epidémiologie

La sarcoïdose est une maladie qui touche tous les âges et tous les groupes ethniques, habituellement avant 50 ans avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans.

Elle est retrouvée plus fréquemment dans la population Afro-Américaine (35.5/100.000) et Nord-Européenne (5-40/100.000), et plus rarement au Japon (1-2/100.000).¹

Les femmes sont plus à risque de développer la maladie avec un RR de 1.2 à 1.75.²

En ce qui concerne l'atteinte neurologique, celle-ci est retrouvée dans 5,1 à 16% des cas de sarcoïdose selon les études de cohorte, et inaugurale dans 48 à 74% des cas.³

Les caractéristiques épidémiologiques semblent légèrement différentes chez les neurosarcoïdoses : une méta-analyse regroupant 1088 neurosarcoïdoses retrouve un âge de présentation de la maladie semblant plus tardif, vers 43 ans en moyenne, avec une prédominance féminine plus discrète (55%).⁴

II) Physiopathologie

A. Génétique

Bien que l'étiologie de la sarcoïdose soit toujours inconnue à ce jour, il est admis qu'elle prend son origine de l'interaction entre des facteurs génétiques et l'exposition à des facteurs environnementaux, dont la variabilité est à l'origine du polymorphisme phénotypique et évolutif retrouvé dans la sarcoïdose.⁵

La notion de prédisposition génétique est déduite notamment de l'augmentation du risque relatif de sarcoïdose chez les sujets apparentés.

L'étude ACCESS (2001) retrouvait un antécédent familial de sarcoïdose (parents et fratrie) déclaré 5 fois plus souvent dans le groupe sarcoïdose par rapport au groupe contrôle.¹

Ce caractère génétique est supporté par l'association de la sarcoïdose à certains types de HLA, notamment sur les allèles HLA-DRB1 et DQB1 pour l'HLA de type II, et HLA-B8 pour le type I.

Par exemple, une association est retrouvée entre la sarcoïdose et les HLA DRB1-1101, -0402, -1201 et -1501.^{6,7}

Les différents génotypes HLA pourraient prédisposer plus à un phénotype qu'à une susceptibilité, avec notamment des HLA DQB1*0201 et DRB1*0301 associés à des maladies d'évolution aiguë et de meilleur pronostic – particulièrement le syndrome de Löfgren – avec une résolution spontanée possible.⁸⁻¹⁰

De plus, les patients qui présentent un syndrome de Löfgren ayant un HLA DRB1*0301 ont un pronostic nettement meilleur que les patients « HLA-négatifs ».¹¹

D'autres allèles pourraient être associés à des caractéristiques phénotypiques spécifiques, comme l'allèle DRB1-0401 associé à une atteinte oculaire, ou le DPB1-0401 associé à des anomalies de bilan calcique.⁶

Dans les formes chroniques, on retrouve une surreprésentation des HLA DRB1*14 et 15, avec une association à des atteintes extra-pulmonaires sévères avec ce dernier.

Ces découvertes sous-tendent l'idée que certains allèles HLA sont plus efficaces dans la présentation de certains antigènes distincts.^{12,13}

Les progrès de la génétique ont permis la réalisation de cartographie génétique extensive permettant la recherche de gènes prédisposants.

Ainsi, le gène BTNL2 (butyrophilin-like 2), codant pour une molécule de la famille des immunoglobulines, a été retrouvée comme facteur de risque de sarcoïdose, tout d'abord par analyse du génome complet, puis par études indépendantes.¹⁴⁻¹⁶

Une méta-analyse de Medica et Al en 2007 reprenait les différentes études réalisées sur les polymorphismes génétiques dans les gènes codants pour le TNF α et l'ACE, 2 gènes impliqués dans la réaction immunologique et la formation du granulome typique de la sarcoïdose.

Une association statistique était retrouvée avec le polymorphisme 308/TNF α sur le modèle génétique dominant.¹⁷

L'analyse du génome suggérait également la présence de gènes de susceptibilité sur les locus 3p et 5q11.2, et de gènes protecteurs en 5p15.2.¹⁸

La présence d'une atteinte cardiaque ou rénale était associée la plus fortement avec le locus 18q22, et le 1p36 avec la rémission des atteintes radiographiques.¹⁹

B. Agent inducteur environnemental

Plusieurs éléments évoquent la présence d'un agent inducteur environnemental dans la sarcoïdose, plus particulièrement celui d'un agent aéroporté au vu de la fréquence des atteintes pulmonaires, oculaires et cutanées.

Parmi eux, on note la présence de cluster saisonniers (Juin, Juillet)²⁰, les variations de prévalence en fonction du climat²¹, la présence de foyers professionnel notamment chez les personnels médicaux²²...

Bien qu'aucun agent inducteur unique n'ait pu être identifié à ce jour dans la sarcoïdose, ceux d'autres granulomatoses sont connues. Parmi elles, on compte les infections mycobactériennes et fongiques^{23,24} antigènes aérosolisés²⁵, métaux dont le beryllium²⁶

De façon notable, une étude évaluant l'incidence de sarcoïdose chez les pompiers à New York retrouvait une augmentation de l'incidence à 86/100.000 dans l'année après les incidents du 11 septembre 2001, ensuite réduite à 22/100.000 dans les 4 années

suivantes²⁷ suggérant un relargage d'un ou plusieurs agents inducteurs depuis les débris de l'incident.

Au travers de séries de cas, case-report et études épidémiologiques, des associations ont été retrouvées avec l'exposition au silice²⁸, talc²⁹, microfibrés³⁰, ou autres agents inanimés.³¹

D'autres études épidémiologiques ont retrouvé une association entre la survenue d'une sarcoïdose et l'exposition à de l'humidité sur le lieu de travail³² et des poussières industrielles organiques.^{33,34}

Au-delà des matières inorganiques, il existe des preuves indirectes du rôle des mycobactéries et propionibactéries dans la sarcoïdose : la réalisation de PCR sur des lésions de sarcoïdose a permis de retrouver la présence de séquences d'ADN et d'ARN mycobactérien et propionibactérien³⁵

De plus, le sérum des patients atteints de sarcoïdose contient souvent des anticorps anti-mycobactérien (*Mycobacterium tuberculosis* katG³⁶, *tuberculosis* heat-shock protein 70³⁷ et *M. tuberculosis* mycolyltransferase antigen 85A³⁸

2 méta-analyses ont évalué le rôle des agents infectieux dans la sarcoïdose, toutes deux suggérant un lien étiologique entre mycobactérie et sarcoïdose^{39,40}

Outre les mycobactéries, il semble également que *Propionibacterium acnes*, bactérie cutanée commensale, soit associée à la sarcoïdose.

Premièrement, il s'agit du seul microorganisme qui ait été cultivé depuis des lésions de sarcoïdose^{41,42}

De plus, on retrouve des réactions immunes spécifiques contre le *propionibacterium acnes* chez les patients avec sarcoïdose alors qu'il n'est pas ou peu retrouvé de réaction chez les sujets contrôles^{35,43,44}.

Dans la méta-analyse de Esteves et Al qui étudie les liens entre agents infectieux et sarcoïdose, le *Prionobacterium acnes* était hautement associé avec la sarcoïdose³⁹

C. Pathogénie

1. Structure du granulome

La formation du granulome a lieu lorsqu'un antigène ne peut être dégradé et éliminé complètement par les macrophages.

Apparaissent alors des cellules épithélioïdes (macrophages activés par la stimulation antigénique prolongée et ayant gagné une fonctionnalité sécrétrice au dépend de leur fonction de phagocytose et de déplacement) ainsi que des cellules géantes (ou multinuclées) résultants de la fusion de cellules épithélioïdes.

L'ensemble (macrophages, cellule épithélioïde et géante, TCD4+) constitue le centre du granulome épithélioïde-gigantocellulaire retrouvé dans la sarcoïdose.^{45,46}

Entre ces cellules, on retrouve des LT majoritairement CD4+.

La partie périphérique du granulome est constituée d'un assemblage de fibres de collagène, de fibroblastes, ainsi que de lymphocytes T CD8+ dans sa partie externe, et de lymphocytes TCD4+ dans sa partie interne.^{47,48}

La nécrose caséuse est absente, mais on peut retrouver une nécrose fibrinoïde centrale.⁴⁹

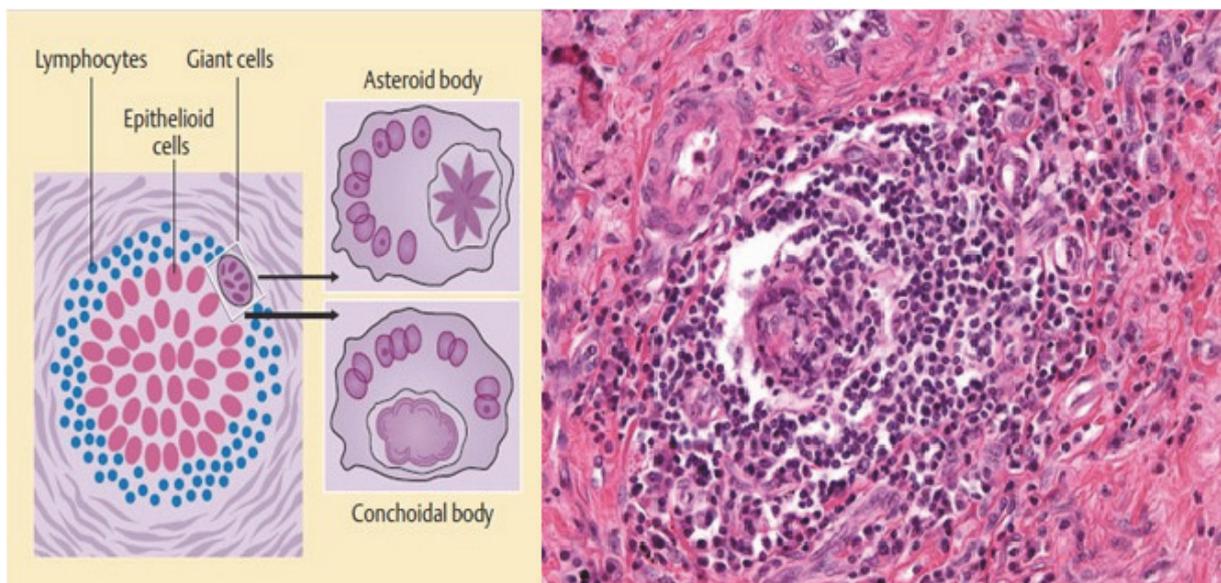


Schéma tiré de la présentation du Dr Gupta – Sarcoidosis : epidemiology, etiology, pathophysiology

2. Physiopathologie de la réaction granulomateuse

Macrophages

Les macrophages alvéolaires semblent présenter un rôle clé dans la genèse de la sarcoïdose.

Plusieurs arguments viennent supporter cette hypothèse : leur augmentation chez les patients atteints de sarcoïdose, la présence de signes d'activations récentes de ceux-ci, la présence de cellules épithélioïdes et géantes retrouvées au sein des granulomes (dérivant des macrophages).

De plus, ces cellules produisent spontanément du TNF α qui est reconnu comme ayant un rôle majeur dans la formation du granulome, ainsi que d'autres cytokines dont l'IL-1.⁵⁰

La libération de TNF α dans la sarcoïdose est augmentée localement comme le montre son augmentation dans le LBA, sans augmentation de sa concentration sérique, attestant une sécrétion induite par un stimulus local.⁵¹

Il semblerait que l'IL-1 ait un rôle dans la phase de constitution du granulome, alors que le TNF α pourrait contribuer au recrutement et au stade de maintien du granulome⁵²

Les mécanismes d'action principaux du TNF α incluent l'activation macrophagique, la promotion de la migration cellulaire vers le site inflammatoire et l'adhésion leucocytaire.⁵³⁻⁵⁵

Il peut également stimuler les fibroblastes vers une prolifération et une production accrue de collagène, ainsi qu'une néo-angiogénèse.^{56,57}

La suppression du TNF dans une situation normalement inductrice de granulome s'accompagne d'une inhibition de la formation de granulome⁵⁸

Une étape cruciale dans la génération de la réponse T spécifique, retrouvée dans la sarcoïdose, est l'activation des cellules T par la présentation d'un antigène par les CPA (cellules présentatrices d'antigène) en association avec le relargage de signaux de costimulation.⁵⁹

Les travaux montrent dans la sarcoïdose active un phénotype altéré des macrophages, à l'origine d'une fonctionnalité accrue dans la présentation d'antigène, en lien avec une augmentation significative de leurs molécules de CMH de type 2.⁶⁰⁻⁶²

Lymphocytes

L'activation des lymphocytes T est indispensable à la formation granulomateuse, comme en atteste l'incapacité à la formation d'un granulome retrouvée chez les souris déplétées en lymphocytes T.

Les lymphocytes T activés dans les nœuds lymphatiques se différencient en Th1, Th2 ou Th17⁶³

La sarcoïdose est une maladie Th1-Th17 médiée, à l'origine d'une accumulation de lymphocytes T producteurs d'INF -gamma, IL2 et IL17.^{64,65}

Les cellules LTh1 ou LTh2 dérivent toutes 2 de cellules LTh0 naives, ensuite différenciées après stimulation antigénique, fonction de la concentration de l'antigène, son affinité aux molécules du CMH type 2 et sa nature.⁶⁶

La différenciation en LTh1 est conséquence de la sécrétion d'IL12 et 18, augmentées dans la sarcoïdose.^{67,68}

Les cellules Th1 relarguent des cytokines telles que l'IFN gamma, la lymphotoxine, et l'IL-2, tandis que les Th2 relarguent de l'IL4, IL5, IL10 et IL 13.⁶³

L'IL12, sécrété principalement par les macrophages activés, et dans une moindre mesure les LB et cellules dendritiques⁶⁹ est un facteur nécessaire à la formation du granulome, comme en démontre l'absence de réponse granulomateuse chez les patients déficitaires en IL12 ou IL-12R, à l'origine d'un risque accru d'infection par mycobactérie.⁷⁰

En outre, les LTh1 produisent également de l'IL15 qui joue un rôle dans la formation granulomateuse et son maintien.

Celle-ci est responsable d'une augmentation de l'expression de Bcl-2 par les cellules T, à l'origine d'un arrêt de l'élimination des cellules T du site inflammatoires, et d'un profil 'survivaliste' des LT activés.

De part une sécrétion exagéré de caspase-3, ceux-ci sont rendus résistantes à l'apoptose.⁷¹

La différenciation en Th17 est menée par l'IL6 et TGF-B, et sa survie et prolifération dépendent de l'IL23.⁷²⁻⁷⁵

Les cellules Th17 sont productrices d'IL-17A, essentielle à la formation de granulome au cours des infections mycobactériennes ou des maladies granulomateuses chroniques.^{76,77}

La rémission spontanée observée chez certains patients, suggérant l'élimination de l'antigène responsable, est accompagnée d'une régulation de la réponse immunitaire, notamment pas les cellules Treg.

Celles-ci présentent une expression notable d'IL2-R et FoxP3 a pour but de diminuer la prolifération des cellules T effectrices, ainsi que leur libération cytokinique.

Dans la sarcoïdose, il existe une dysfonction des cellules Treg qui ne diminuent plus la sécrétion de TNF et IFN par les cellules T, et donc la formation de granulome.⁷⁸

Dans le syndrome de Lofgren, on retrouve une quantité importante de cellules Treg dans le sang et le poumon,⁷⁹

Alors que les patients présentant une maladie chronique présentent une moindre quantité de celles-ci dans le poumon.⁸⁰

Mécanisme aboutissant à la formation granulomateuse

Un ou plusieurs antigènes sont détectés par les lymphocytes T mémoires, pendant que les macrophages alvéolaires sont activés par les PAMPs (pathogen associated molecular patterns) ou les DAMPs (damage associated molecular patterns) via leur PRRs (pattern recognition receptors).

L'activation du complexe TLR4/CD14 (macrophage alvéolaire) est à l'origine d'une activation du complexe NF-KB et du relargage de TNF α , IL1, IL6 et IL8, plus importante chez les patients atteints de sarcoïdose que les sujets contrôles

Les macrophages activés augmentent l'expression de molécules co-stimulantes, relarguent des chimiokines comme le CXCL10 qui attirent des LT CD4/Th1, et du TNF.

Ces LT sont activés à leur tour par les macrophages via leur fonction présentatrice excessive.

Les LT activés prolifèrent en réponse à l'IL2 endogène. L'IL-12 et 18 relargué par les macrophages activés entraîne et maintien leur différenciation en Th1, sécrétant de l'IFN gamma et de l'IL2

L'IL2 va induire une majoration de la prolifération T localisée, l'INFgamma va majorer la cytotoxicité, l'IL12 et 18 le maintien de la réponse.

Dans les agrégats de macrophages alvéolaires, le TNF et GM-CSF induisent la fusion de ces cellules en cellules géantes, qui créent ainsi le granulome consistant en un cœur de cellules géantes multinucléées, entourées par des cellules épithélioïdes, des fibroblastes et des LT.

L'agent inducteur est retenu au sein de la matrice à l'intérieur du granulome, ou par les cellules géantes.

Le TGF-B relargué par les macrophages, cellules épithélioïdes ou celles du granulome lui-même régule l'activité des LT et diminue la sécrétion de TNF par les macrophages alvéolaires, à l'origine d'une diminution de l'alvéolite et de l'intégrité du granulome.

Une réponse immunitaire réussie résulte de l'éradication de l'agent inducteur et de la diminution du processus immun par le TGF-B : le granulome se résout, pouvant toutefois laisser une cicatrice dans le tissu.⁷²

Dans le cas de la sarcoïdose chronique, l'activation des cellules T est incomplète, entraînant un faible niveau d'INFgamma.

Cette diminution de l'IFN gamma pourrait entraîner une activation diminuée des macrophages alvéolaires, à l'origine d'un relargage de faible niveau de TNF et d'autres médiateurs comme le CXCL10, l'IL12 ou 18.

L'activation des LT est basse du fait du manque de costimulation par les macrophages alvéolaires.

Le profil Th1 est incomplet du fait de la faible quantité/l'absence d'IL 12 et 18, et ces cellules peuvent produire de l'IL10.

L'IL10 et le contact macrophages/fibroblastes induit la différenciation en macrophages M2 sécrétant du CCL18, profibrotique.

Celui-ci active le fibroblaste et la production de matrice extra-cellulaire, à l'origine d'un remaniement fibrotique.^{50,81}

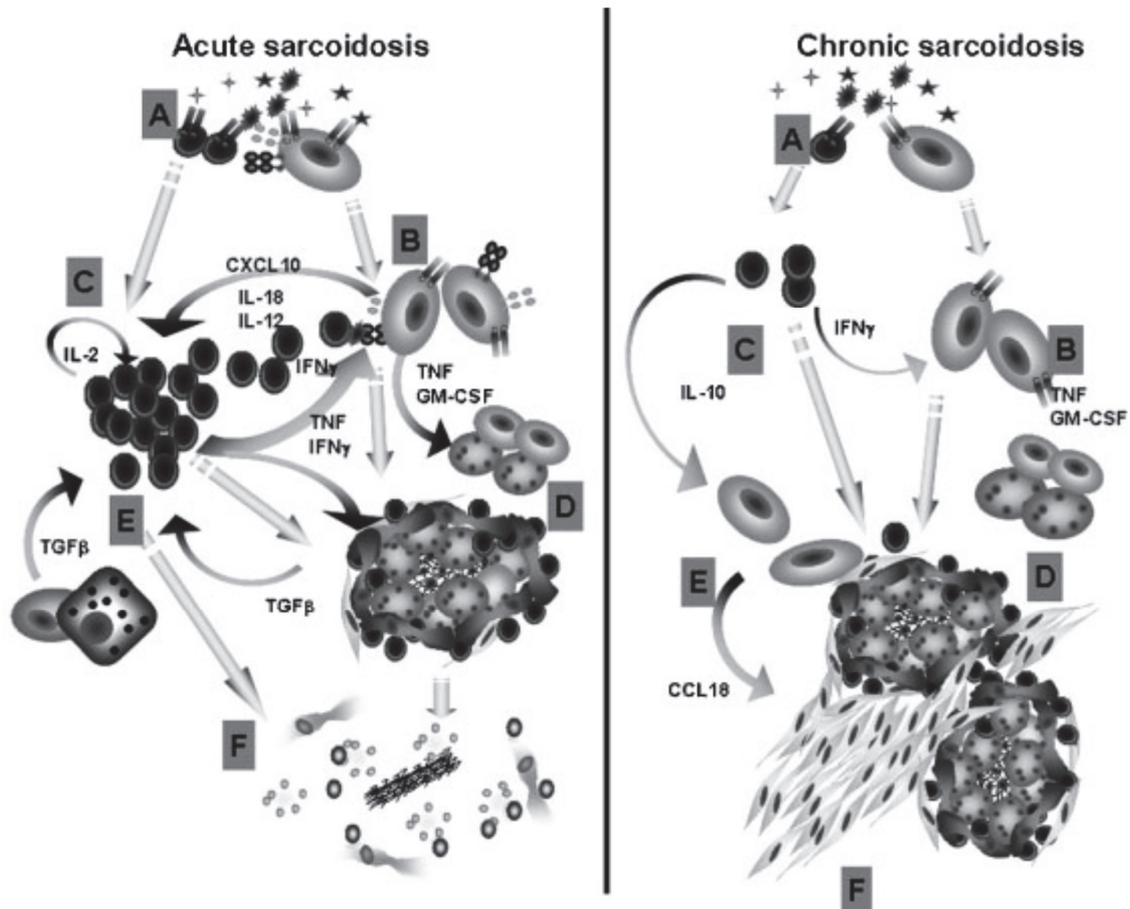


Image issue de Zissel et Al. Immunologic Response of Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2010

Phase aiguë : A) Détection de l'antigène par les LT et macrophages / B) expression de molécules co-stimulatrices / C) prolifération des LT induite par l'IL2 endogène – sécrétion IL12 et IL18 par les macrophages, différenciation Th1 et relargage d'IFNgamma / D) fusion des macrophages en cellules géantes, entourées de cellules épithéliales sous l'influence du TNF α et du GM-CSF / E) diminution du TNF et réduction d'activité des LT par le TGFbeta secrété par les cellules du granulome (épithélioïdes et macrophages) / F) résolution du granulome

Phase chronique : A) Détection de l'antigène, activation incomplète des LT / B) expression de faibles taux de TNF α , mais pas de CXCL10, IL12 ou 18 / C) faible activation LT, faible polarisation Th1 par manque d'IL12 et 18, relargage d'IL10 / D) formation du granulome via le TNF / E) différenciation M2 des macrophages avec relargage de CCL18 profibrotique / F) Activation et production de matrice extra-cellulaire par les fibroblastes via le CCL18 à l'origine de remaniements fibrotiques

Le processus inflammatoire granulomateux affecte essentiellement les leptoméniges, puis présente une extension parenchymateuse au travers des espaces de Virchow-Robin.

La présence de LCR dans ces espaces péri-vasculaires en communication avec le réseau lymphatique cervical pourrait constituer une interface entre le système immunitaire et le SNC.⁸²⁻⁸⁶

De plus, ces espaces de Virchow-Robin sont de plus grande taille au niveau de la base du crâne, ce qui pourrait expliquer l'atteinte préférentielle des méninges de la base, des nerfs crâniens et de l'atteinte hypothalamo-hypophysaire retrouvée dans la neurosarcoïdose.⁸⁷

III) Neurosarcoïdose

Le diagnostic de neurosarcoïdose repose historiquement sur les critères proposés par Zajicek et Al en 1999 sous la forme d'un diagnostic certain consistant en une présentation clinique évocatrice de neurosarcoïdose ainsi que la positivité d'une histologie du système nerveux.

Le diagnostic probable correspond à un syndrome clinique suggestif de neurosarcoïdose associé à la présence d'argument paraclinique pour une activité inflammatoire du SNC (hyperprotéïnorachie/hypercellularité du LCR, présence bande oligoclonale, atteinte radiologique compatible avec une neurosarcoïdose), en présence d'arguments pour une sarcoïdose systémique.

L'exclusion des diagnostics différentiels notamment infectieux était également requise.

Le diagnostic possible correspond à une présentation clinique évocatrice de neurosarcoïdose, et l'exclusion des diagnostics différentiels, sans pouvoir remplir les critères de neurosarcoïdose certaine ou probable⁸⁸.

Par la suite, ces critères ont été révisés en 2005 par Marangoni et Al, essentiellement sur le critère de neurosarcoïdose probable, requérant des signes d'activité inflammatoire du SNC, la présence d'une histologie positive systémique et/ou la présence d'arguments paracliniques (>2 parmi scintigraphie au Gallium, radiographie du thorax, alévolite lymphocytaire avec ratio CD4/CD8>3.5, ou encore un rapport CD4/CD8 >5 dans le LCR).⁸⁹

De façon plus récente, Stern et Al proposent en 2018 un consensus diagnostique avec l'aide du Neurosarcoïdosis Consortium Consensus Group.

Celui-ci retient toujours un diagnostic de certitude par une présentation clinique et paraclinique (IRM, LCR, EMG) évocatrice de neurosarcoïdose, confirmé par une anatomopathologie du système nerveux compatible avec une sarcoïdose, le tout après exclusion des diagnostics différentiels.

Parmi ce groupe diagnostic, 2 sous-groupes sont distingués avec d'une part les neurosarcoïdoses certaines avec atteinte extra-neurologique (type a), et d'autre part les neurosarcoïdoses isolées (type b).

Le diagnostic de neurosarcoïdose probable correspond à une présentation clinico-radiologique évocatrice, la présence d'une anatomopathologie systémique compatible avec une sarcoïdose, toujours après exclusion des diagnostics différentiels.

Enfin, l'atteinte possible correspond à une présentation radio-clinique évocatrice, sans confirmation anatomopathologiste, après exclusions des diagnostics différentiels.⁹⁰

A. Caractéristiques clinico-radiologique

1. Clinique

L'atteinte neurologique est retrouvée chez 5% des patients avec atteinte systémique et elle est inaugurale dans plus de la moitié des cas, avec un âge moyen au diagnostic de 43 ans.

Les manifestations systémiques de sarcoïdose sont retrouvées dans 84% des cas au cours du suivi, principalement pulmonaire (57%), oculaire (20%), ganglionnaire (18%), dermatologique (18%) et rhumatologique (18%).

En ce qui concerne la répartition des atteintes cliniques au sein de la neurosarcoïdose, on retrouve dans l'ordre décroissant :

- Atteinte des paires crâniennes (55% - en premier lieu le nerf facial – 24% - et optique – 21%)
- Céphalées (32%)
- Atteintes sensitives (29%)
- Atteintes motrices (19%)
- Système nerveux périphérique (17% - polyneuropathie > mononeuropathie multiple >> radiculopathie)
- Epilepsie (14%)
- Musculaire (9%)

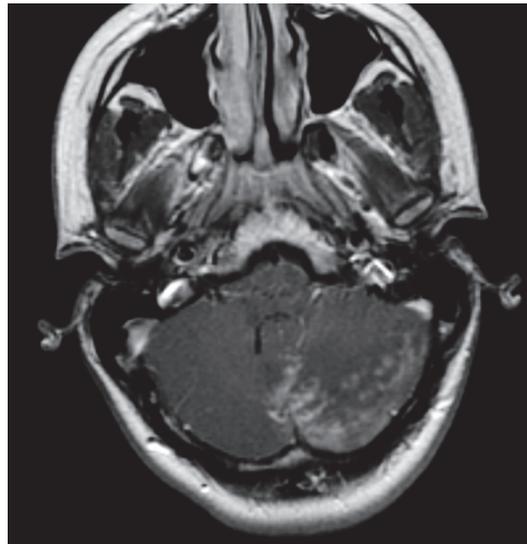
La neurosarcoïdose se manifeste dans 18% des cas par une atteinte médullaire, 16% par une atteinte méningée, 9% par une atteinte neuro-endocrine ou une hydrocéphalie.

2. Imagerie

Dans la méta-analyse de Fritz et Al⁴, une atteinte cérébrale est retrouvée chez 79% des patients, consistant en atteinte parenchymateuse (51%), rehaussement méningé (46%) et de paires crâniennes (26%), lésions pseudo-tumorales (16%).

L'atteinte médullaire est, quant à elle, retrouvée chez 48% des patients atteints de neurosarcoïdose.

L'atteinte leptoméningée, particulièrement fréquente, peut être diffuse ou focale notamment localisées sur la base du crâne, avec un rehaussement pouvant être nodulaire ou régulier.

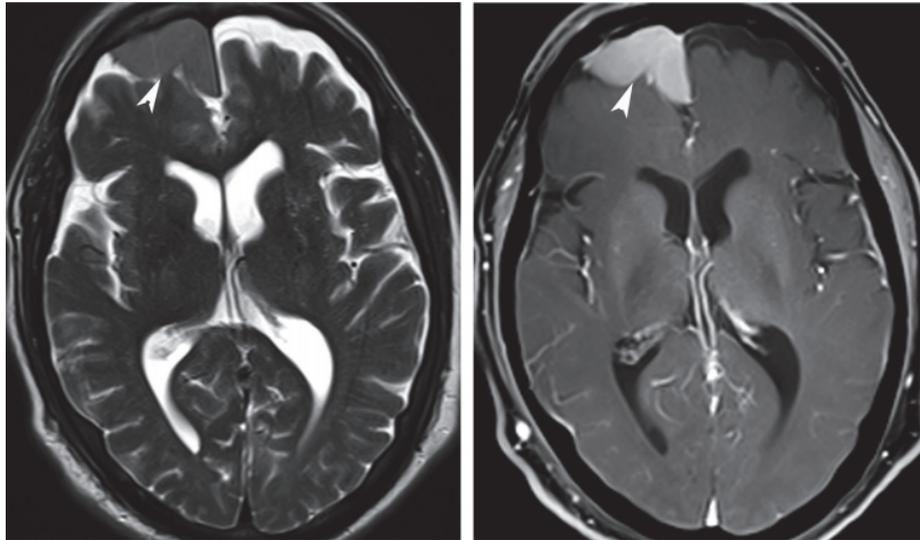


*Réhaussement leptoméningé cérébelleux d'une neurosarcoïdose
Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 4364*

Les pachyméninges peuvent également être atteinte, de façon diffuse ou focale.

Dans les cas d'atteintes méningées inflammatoires sévères, celles-ci peuvent s'accompagner d'une hydrocéphalie communicante ou non communicante.

L'atteinte parenchymateuse peut se manifester par une lésion pseudo-tumorale, des anomalies de la substance blanche, un rehaussement piqueté ou une prise de contraste/épaississement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.



Epaississement pachyméningé frontal droit prenant le contraste après injection
Bathla G, et al., Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare, Clinical Radiology (2015)

L'atteinte intra-médullaire est souvent étendue (>3 corps vertébraux), parfois de façon discontinue et irrégulière, et réhaussée dans près de la moitié des cas.



Myélite étendue
Case courtesy of Dr Yune Kwong, Radiopaedia.org, rID: 21946

Les lésions aiguës s'accompagnent d'une augmentation de taille de la moëlle, tandis que les lésions chroniques sont associées à une atrophie médullaire.

L'atteinte radiologique peut être dissociée de l'atteinte clinique, bien que les atteintes pituitaires et celles de la substance blanche avec prise de contraste semblent correspondre le plus souvent à la clinique.⁸⁷

B. Pronostic

La méta-analyse de Fritz D et Al, comprenant 29 études pour un total de 1088 patients diagnostiqués entre 1965 et 2015, retrouvait une mortalité entre 4 et 7% pour un suivi moyen de 4 ans.

Une rémission était atteinte chez 27% des patients, une amélioration incomplète chez 32%.

La maladie était stabilisée chez 24% des patients, et s'aggravait chez 6% des patients.

La première ligne de traitement était associée à une évolution favorable chez 71% des patients, 55% après une seconde ligne, et seulement 39% après une 3ème ligne, suggérant l'existence d'un gradient de sévérité avec des formes pouvant résister aux traitements immunosuppresseurs.⁴

Le pronostic évolutif de la maladie est fonction du type d'atteinte neurologique.

La paralysie faciale périphérique est reconnue comme de bon pronostic, avec notamment une récupération complète chez 96% des patients dans l'étude de Lower et Al⁹¹

La neuropathie optique bilatérale est généralement de mauvais pronostic en comparaison avec l'atteinte unilatérale⁹²

De façon générale, les neuropathies crâniennes isolées présentent un phénotype aigu et résolutif, tandis que les neuropathies multiples des paires crâniennes ont un profil évolutif chronique⁹³

L'atteinte méningée est généralement aiguë et de bon pronostic, même si à risque de récurrence³

Une atteinte méningée chronique est toutefois possible, nécessitant un traitement au long cours⁹⁴

L'hydrocéphalie présente un profil d'évolution chronique, avec un mauvais pronostic au long terme (taux de mortalité d'environ 75%)⁹⁵

L'atteinte médullaire est généralement de mauvais pronostic avec un taux élevé de séquelle sévère⁹⁶⁻⁹⁸ Son atteinte chronique est fréquemment réfractaire au traitement medical, surtout en cas d'atrophie⁹⁹

De façon plus générale, les patients présentant une forme de méningite aiguë, de myopathie, neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes présentent un faible risqué de progression.

Par opposition, l'atteinte intracrânienne comprenant l'hydrocéphalie et la méningite chronique sont associé à un risqué plus élevé de progression.

L'atteinte médullaire quant à elle est grevée d'un mauvais pronostic, avec une aggravation dans le suivi chez plus de 70% des cas⁸⁸

Dans une série de 31 cas médullaire, 1/3 avaient une évolution monophasique, un autre rémittente/récurrente, et le dernier tiers une évolution progressive.¹⁰⁰

L'âge de décès est plus court chez les patients avec atteinte du SNC en comparaison avec les sarcoïdoses pulmonaires, attestant de la gravité de cette atteinte.¹⁰¹

C. Traitement

83% des patients sont traités par corticoïdes au cours de la maladie, soit en monothérapie, soit en combinaison avec un traitement immunosuppresseur.

27% des patients seront traités par seconde ligne, et 9% nécessiteront une 3ème ligne thérapeutique.

Parmi eux, on retrouve, le méthotrexate (16%), l'azathioprine (8%), le cyclophosphamide (6%) et les anti-TNF- α (4%)⁴.

Dans leur rapport de 2007, Scott et Al. retrouvent chez les patients traités par corticostéroïdes seuls (effectif de 20) une amélioration dans 35% des cas, une stabilité dans 55% et une aggravation dans 10%.

Chez les patients traités par seconde ligne, ils rapportent une amélioration chez 70% des patients, 15% de patients stabilisés et 15% de dégradation sur un effectif de 26% patients.¹⁰²

Comme vu précédemment, en dehors de la paralysie faciale périphérique, les atteintes neurologiques ne s'améliorent généralement pas spontanément. ³

1. Corticothérapie :

Les corticostéroïdes sont considérés comme le traitement de choix en première intention dans la sarcoïdose.

Ils agissent en se liant aux récepteurs aux glucocorticoïdes de la membrane nucléaire, à l'origine d'une régulation transcriptionnelle par interaction avec l'ADN sur les sites Glucocorticoids-Responsive-Elements (GRE).

Il en résulte une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires telles que l'annexine-1, l'IL10 ou encore l'Ik β , et une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative.

Il existe également une action indirecte par interaction avec certains facteurs de transcription comme l'AP-1, le NF- κ B et le NF IL6.

L'interaction entre le GRE et ces facteurs est le mécanisme principal responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des corticoïdes.

En 2005, une méta-analyse réunissait les résultats de 12 études randomisées contrôlées dans la sarcoïdose pulmonaire soit 1051 patients, et confirmait son efficacité radio-clinique.¹⁰³

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été réalisée pour la neurosarcoïdose, les patients avec atteinte neurologique répondent généralement bien à une corticothérapie forte dose.

La méthylprednisolone est utilisée en intraveineux à forte dose dans les cas réfractaires à la corticothérapie orale, ou en cas d'effets indésirables.¹⁰⁴

En cas d'atteinte sévère, elle est généralement donnée d'emblée, d'autant plus que la neurosarcoïdose répond généralement moins bien à la corticothérapie que les autres organes.^{91,92}

Une partie significative des patients sont réfractaires aux corticostéroïdes ou rechutent lors de la diminution des dose ^{89,91,104}

Ces patients requièrent généralement une posologie élevée de corticoïdes au long cours en plus de l'utilisation de thérapie de 2nde ligne ¹⁰⁵

Dans une vaste étude, le statut neurologique se détériorait chez plus de 70% des patients sous corticothérapie orale seule, et une tendance à la récurrence des symptômes était remarquée en dessous de 20-25mg/j de corticoïdes.⁸⁸

L'emploi de traitement de seconde ligne permet une diminution à entre 10-20mg de corticoïdes/j dans un tiers des cas¹⁰⁵

Leur association (cyclophosphamide, azathioprine ou méthotrexate) aux corticoïdes a montré une amélioration pour la plupart des patients avec atteinte sévère du SNC ¹⁰²

L'utilisation des corticoïdes s'accompagne toutefois de complications significatives, aiguës comme chroniques.^{88,106}

2. Azathioprine

L'azathioprine est un antimétabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines. Il agit en inhibant la multiplication des LB et LT activés, des macrophages.

Il inhibe la sécrétion d'anticorps, réduit l'activité des cellules NK et la production d'IL2.

Sa posologie varie entre 50 et 200mg par jour.

Les données d'efficacité de l'Azathioprine ont été tirées de son utilisation dans les sarcoïdoses systémique, étant donné qu'il n'existe pas d'étude spécifique pour la neurosarcoïdose.^{107,108}

Il présente l'avantage d'être moins tératogène que le cyclophosphamide et le méthotrexate, et il est relativement sur.

Il semble être aussi efficace que le méthotrexate, mais associé à une fréquence plus importante d'infection.¹⁰⁹

Parmi ses effets indésirables, on note la possibilité d'une myélosuppression dose dépendante (formes précoces prédictibles par le dosage du TPMT), d'hépatite, pancréatite, infection virales, lymphomes, carcinomes

L'emploi d'Azathioprine nécessite une surveillance biologique de la NFS, du bilan rénal et hépatique toutes les semaines pendant 8 semaines, puis tous les 2-3 mois.

3. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant qui inhibe la transcription et la réplication de l'ADN, lui conférant une action antimétabolique et antirépliquative prédominant sur les lymphocytes B.

Celui-ci semble efficace dans les formes sévères et résistantes, avec une efficacité rapide, au prix d'une toxicité plus importante que les autres immunosuppresseurs.

La posologie habituelle oscille entre 500 et 1200mg IV toutes les 4 semaines

Une étude de Lower et Al en 1997 évaluant l'efficacité du Cyclophosphamide chez 9 patients atteints de neurosarcoïdose ayant résisté à une monothérapie par corticoïdes ou corticoïdes + MTX retrouvait une amélioration (subjective + objective) chez 89% d'entre eux, avec une réduction de corticoïdes à moins de 10mg par jour.⁹¹

Une autre étude de 7 patients réfractaire à la corticothérapie retrouvait une amélioration clinique chez 4 d'entre eux, et paraclinique (LCR ou IRM) chez les 7.

Pour 6 d'entre eux, une réduction de la dose de corticoïdes journalière a été atteinte, pour un total de 58% de réduction de dose.¹¹⁰

Parmi ses effets indésirables, on note la possibilité de leucopénie, anémie, thrombopénie, infection, carcinogénèse (tumeurs de vessie, lymphome, tumeurs solides), cystite hémorragique, azoospermie, aménorrhée.

L'emploi du cyclophosphamide nécessite une surveillance biologique avec une NFS, un bilan hépatique et rénal tous les 2 à 4 semaines.

4. Methotrexate

Le méthotrexate est un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase.

Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques, étape nécessaire à la synthèse de l'ADN, inhibant la prolifération cellulaire.

Il est utilisé à la posologie de 5-15mg/semaine en moyenne, plus rarement 20mg/semaine, accompagné d'acide folique pour un minimum de 5mg/semaine afin d'en réduire les effets secondaires hépatiques et gastro-intestinaux +/- hématologiques.¹¹¹

Suivi : Bilan sanguin tous les mois pendant 3 mois puis tous les 4 mois avec NFS, bilan hépatique, créatininémie.

Le méthotrexate constitue généralement le traitement de seconde ligne des formes modérées dans la sarcoïdose systémique, comme le suggère la revue de la littérature et expertise de Cremers et Al en 2013.¹¹¹

Celle-ci se base sur des séries de cas, ainsi qu'une étude randomisée contrôlée contre placebo qui retrouvait une diminution significative de la posologie journalière en corticoïdes en comparaison au placebo.^{91,112}

Une étude comparant méthotrexate et azathioprine en traitement de seconde ligne retrouvait une efficacité similaire des 2 traitements sur l'atteinte pulmonaire, et une réduction moyenne de la posologie journalière de corticoïdes de 6mg par an.

Le méthotrexate se distinguait de l'azathioprine par un taux d'infection plus faible (34,6% vs 18,1%).¹⁰⁹

Concernant la neurosarcoïdose, Lower et Al ont évalué rétrospectivement l'efficacité du MTX chez 28 patients résistant à la monothérapie par corticoïdes et retrouvent 61% de bonne réponse, avec récurrence à l'arrêt toutefois.⁹¹

Parmi ses effets indésirables, on retrouve en premier lieu les cytopénies (anémie macrocytaire, thrombopénie, neutropénie), les fibroses hépatiques au long cours, l'insuffisance rénale et la pneumopathie interstitielle immuno-allergique.

Son utilisation nécessite un suivi biologique sanguin tous les mois pendant 3 mois puis tous les 4 mois avec NFS, bilan hépatique, créatininémie.

5. Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est un immunosupresseur de la famille des anti-métabolites, qui inhibe la synthèse des nucléotides à base de guanine, à l'origine d'une diminution de la prolifération des lymphocytes par interruption du cycle mitotique.

Par ailleurs, il inhibe la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B.

Il interfère également avec les phénomènes d'adhésion cellulaire, étape importante de la réaction inflammatoire

En 2011, Androdias et Al ¹¹³ publiaient une série de 10 cas de neurosarcoïdoses traitées par MMF : 1 patients a présenté une rémission sous MMF seul, 3 précédemment sous corticoïdes seuls ont été stabilisés. Des 4 patients ayant présenté une réponse insuffisante au précédent immunosuppresseur, 2 ont présenté une rémission, 1 une amélioration partielle. Le dernier a présenté une amélioration initiale puis une rechute lors de la diminution de la corticothérapie en dessous de 2.5mg/j.

Les 2 restants présentaient une myopathie sarcoidosique, et n'ont pas été amélioré par le traitement.

Une étude comparant methotrexate et MMF en 2016 retrouvait un taux plus élevé de rechute dans le groupe MMF (78%) vs MTX (46.8%), sous réserve d'une posologie de corticoïdes journalière différant entre les 2 groupes (20mg a l'initiation dans le groupe MMF vs 40 dans le groupe MTX – 5mg/j au moment de la rechute dans le groupe MMF vs 12.5 dans le groupe MTX).

Son efficacité semble plus rapide comparé aux autres immunosuppresseurs.^{92,114}

La tolérance du traitement semblait meilleure dans le groupe MMF avec 1 seul effet secondaire (7%) vs 11 dans le groupe MTX (34%) – dont 6 infections dans le groupe MTX vs 0 dans le groupe MMF.¹¹⁵

Concernant la tolérance, son utilisation peut s'accompagner de diarrhée, leucopénie, infection, d'un risque accru de lymphome et tumeurs malignes (notamment cutanées) et d'infections opportunistes.

Il semble toutefois que le MMF présente un risque oncologique plus faible que l'azathioprine et le cyclophosphamide.

Un suivi biologique est nécessaire avec NFS, bilan rénal et hépatique 1/semaine pendant 1 mois, puis toutes les 2 semaines pendant 2 mois puis tous les mois le reste de la première année.

6. Anti-TNF α

Les anti-TNF α constituent une famille de biothérapie dont l'objectif est la diminution du taux de TNF α sérique.

On distingue deux mécanismes d'actions de ces traitements : un rôle de neutralisation directe par les anticorps monoclonaux qui peuvent être des anticorps monoclonaux chimériques humain/murin de type IgG1 (Infliximab) ; humains recombinant de type IgG1 (Adalimumab, Golimumab) ; ou humanisés (Certolizumab).

Ceux-ci agissent en inhibant la liaison du TNF α à ses récepteurs, aboutissant à une réduction du phénomène inflammatoire, mais également par action cytolytique des cellules productrices de TNF α médiée par la portion Fc de l'anticorps

Ils peuvent également agir en mimant la cible comme l'etanercept qui est un récepteur soluble aux TNF α combiné à une IgG1 humaine, à l'origine d'une inhibition compétitive de liaison du TNF α aux récepteurs de surface cellulaire.

Leur utilisation est validée dans diverses maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques intestinales...

Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire avec mise à jour des vaccinations, pneumocoque, grippe, bilan biologique (NFS, EPS, transaminases, VHC VHB VIH, AAN), radiographie du thorax, quantiféron

Il n'existe pas de recommandation particulière pour le suivi biologique, mais une surveillance trimestrielle de la NFS souhaitable.

En pratique, un bilan biologique est réalisé avant chaque injection pour l'infliximab.

Son emploi est contre-indiqué en cas infection active, tuberculose latente non traitée, néoplasie, insuffisance cardiaque

Les effets indésirables liés à l'emploi des anti-TNF α comprennent les infections bactériennes - surtout respiratoires hautes (tuberculose) ; les infections opportunistes, hépatites, tumeurs solides et lymphomes, réactions au site d'injection, cytopénie, dépression, insomnie.

Une méta-analyse par Bongartz et Al, en 2006 réunissait les effets secondaires retrouvés au cours d'essai randomisés contrôlés contre placebo dans les rhumatismes inflammatoires pour un total de 3493 patients sous anti-TNF α et 1512 placebo.

L'Odd-ratio entre anti-TNF α et placebo était de 3,3 (4,3 dans le groupe anti-TNF α haute dose – défini par une posologie >6mg/kg/8semaines pour l'infliximab et 40mg/semaine pour l'adalimumab vs 1,4 dans le groupe faible dose soit <3mg/kg/4 semaines pour l'infliximab ou 20mg/semaine pour l'adalimumab).

L'Odd-ratio pour les infections sérieuses – définies comme infection nécessitant antibiothérapie ou hospitalisation – était de 2.0 (2,3 pour le groupe haute dose, 1,8 pour le groupe faible dose).¹¹⁶

Devant l'implication centrale du TNF α dans la formation et le maintien de l'activité granulomateuse propre à la sarcoïdose, l'utilisation des anti-TNF α (plus particulièrement de l'Infliximab) s'est montré intéressante, y compris dans les formes les plus sévères.

Sous-réserve d'un biais de publication, une revue de littérature en 2017 identifiait 35 case-report sur 18 articles, avec une amélioration pour tous les patients traités.

Gelfand et Al, publient en 2017 une étude sur l'évolution clinico-radiologique de 66 patients traités par infliximab pour une neurosarcoïdose probable ou certaine, avec une durée médiane d'exposition de 1,5 année.

78,8% de ces patients avaient suivi un traitement de seconde ligne auparavant, et 74% concomitant à l'infliximab.

40% des patients ont pu arrêter les corticostéroïdes, et 27% ont atteint un seuil inférieur à 5mg/j.

82% des patients présentaient une amélioration radiologique, avec une rémission dans 51,8% des cas, et une amélioration partielle dans 30%. 1 seule aggravation radiologique est retrouvée.

Cliniquement, une amélioration était retrouvée chez 77,3% des patients avec une rémission dans 28,8% et une amélioration partielle dans 48,5%. 18,2% demeuraient stable et seulement 3% présentaient une aggravation.

L'association avec un autre traitement de seconde ligne était corrélée à une amélioration clinique, sans association statistique toutefois sur le plan radiologique.

De façon notable, 56% des patients ayant suspendu le traitement ont présenté une reprise de leur activité inflammatoire neurologique.

10,1% ont présenté une infection possiblement en lien avec le traitement, 1 patient a présenté une myosite, et un patient a présenté une poussée cutanée de sa sarcoïdose parallèlement à une rémission de son atteinte neurologique.

Il n'y a pas eu de décès sur la durée du suivi.¹¹⁷

Cohen-Aubart et Al publient la même année une étude sur 18 patients traités par Infliximab, pour une durée médiane de 20 mois.

16 d'entre eux avaient déjà été traité par 2^{de} ligne, dont 11 par cyclophosphamide.

15 patients recevaient du méthotrexate à faible dose, 2 de l'azathioprine, et 1 du mycophénolate.

Tous recevaient des corticoïdes.

16 patients sur 18 ont présenté une amélioration clinique, avec une rémission obtenue à 6 mois chez 6 patients, une amélioration partielle chez 10, et une stabilité sur les 2 restants.

Au cours du suivi, 5 patients ont présenté une aggravation, dont 3 du SNC et 1 ophtalmologique, ensuite traité en majorant la posologie journalière et en raccourcissant l'intervalle de perfusion.

Après arrêt de l'infliximab, 4 patients ont présenté une reprise de l'activité de leur maladie, améliorée par la reprise du traitement.

Au terme du suivi, 16 patients étaient encore traités par TNF avec 5 rémissions, 10 améliorations partielles et 1 patient demeurant stable.

On note un décès au cours du suivi, de cause inconnue, et après interruption du traitement par anti-TNF pour absence d'efficacité.

La dose médiane de corticoïde journalière à la fin du suivi était de 5mg par jour.

Concernant la tolérance, 7 patients (39%) ont présenté un épisode infectieux : infections pulmonaires avec hospitalisation (5), cellulite (1) et primo-infection CMV fébrile avec cytolyse (1).

1 patient a présenté une alopecie sévère qui a nécessité le passage à l'adalimumab.¹¹⁸

Bien qu'il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée contrôlée étudiant spécifiquement les antiTNF et l'atteinte neurologique de la sarcoïdose, les résultats des études précédemment citées sont appuyés par les résultats de 2 études randomisées contrôlées contre placebo sur des formes systémiques.

La première une étude multicentrique de phase 2 randomisée, double aveugle, contre placebo sur 138 patients avec atteinte pulmonaire chronique avait permis de mettre en évidence une amélioration significative de la CVF.

Une analyse post-hoc de cette étude évaluant l'efficacité sur les atteintes extra-pulmonaires (9 patients présentaient une atteinte du SNC soit 7%) retrouvait une diminution du score total de sévérité extra-pulmonaire de >40%.¹¹⁹

La seconde, elle aussi phase 2 multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo qui évaluait l'efficacité et la tolérance dans les sarcoïdoses pulmonaires actives résistantes aux corticostéroïdes, a retrouvé également une amélioration significative de la CVF.¹²⁰

Bien que la majorité des études soient basée sur l'utilisation de l'infliximab, l'utilisation occasionnelle d'adalimumab est envisageable chez les patients développant une intolérance à l'infliximab.¹²¹

L'etanercept et le golimumab n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

ARTICLE (VERSION ANGLAISE)

TNF- α inhibitors used as steroid-sparing maintenance monotherapy in parenchymal CNS sarcoidosis

Frédéric Hilézian¹, Adil Maarouf¹, Clémence Boutiere¹, Audrey Rico¹, Sarah Demortiere¹, Philippe Kerschen², Thomas Sene³, Caroline Bensa-Koscher⁴, Claire Giannesini⁵, Jean Capron⁵, Arsene Mekinian⁶, Jean-Philippe Camdessanché⁷, Géraldine Androdias⁸, Romain Marignier^{9,10}, Nicolas Collongues^{11,12}, Olivier Casez¹³, Catalina Coclitu¹³, Mathieu Vaillant¹³, Guillaume Mathey^{14,15}, Jonathan Ciron¹⁶, Jean Pelletier¹, Bertrand Audoin¹ under the aegis of the *French Multiple Sclerosis Society*

¹*Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005 Marseille, France*

²*Service de Neurologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg-Ville, Luxembourg*

³*Hôpital Fondation Rothschild, Service de Médecine Interne, 75019 Paris, France*

⁴*Service de Neurologie, Fondation Rothschild, 75019 Paris, France*

⁵*Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, service de Neurologie, F-75012, Paris, France*

⁶*Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, service de Médecine Interne (DMU i3), F-75012, Paris, France*

⁷*Department of Neurology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France*

⁸*Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, and Centre de Recherche, Ressource et Compétence Sclérose en plaques, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 69677 Lyon/Bron, France*

⁹*Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, and Centre de Référence des Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 69677 Lyon/Bron, France*

¹⁰*Université Claude Bernard Lyon 1, F-69000 Lyon, France*

¹¹*Department of Neurology, University Hospital, Strasbourg*

¹²*Clinical Center for Investigation, INSERM U1434, Strasbourg*

¹³*Clinique de Neurologie, Pathologies Inflammatoires du Système Nerveux, CHU Grenoble Alpes*

¹⁴*Neurology unit Hôpital Central, University Hospital, F-54035 Nancy, France*

¹⁵*Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, F-54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France*

¹⁶*Department of Neurology, CHU de Toulouse, CRC-SEP, F-31000 Toulouse, France*

OBJECTIVE: To assess the efficacy of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors used as steroid-sparing monotherapy in central nervous system (CNS) parenchymal sarcoidosis.

METHODS: The French Multiple Sclerosis and Neuroinflammation Centers retrospectively identified patients with definite or probable CNS sarcoidosis treated with TNF- α inhibitors as steroid-sparing monotherapy. Only patients with CNS parenchymal involvement demonstrated by MRI and imaging follow-up were included. The primary outcome was the minimum dose of steroids reached that was not associated with clinical or imaging worsening during a minimum of 3 months after dosing change.

RESULTS: Of the identified 38 patients with CNS sarcoidosis treated with TNF- α inhibitors, 23 fulfilled all criteria (13 females). Treatments were infliximab (n=22) or adalimumab (n=1) for a median (interquartile range [IQR]) of 24 (17-40) months. At treatment initiation, the mean (SD) age was 41.5 (10.5) years and median (IQR) disease duration 22 (14-49.5) months. Overall, 60% of patients received other immunosuppressive agents before a TNF- α inhibitor. The mean (SD) minimum dose of steroids was 31.5 (33) mg before TNF- α inhibitor initiation and 6.5 (5.5) mg after (p=0.001). In all, 65% of patients achieved steroids dosing < 6 mg per day; 61% showed clinical improvement, 13% stability and 9% disease worsening. Imaging revealed improvement in 74% of patients and stability in 26%.

CONCLUSION: TNF- α inhibitors can greatly reduce steroids dosing in patients with CNS parenchymal sarcoidosis, even refractory.

CLASSIFICATION OF EVIDENCE: This study provides Class IV evidence that TNF- α inhibitor used as steroid-sparing monotherapy is effective for patients with CNS parenchymal sarcoidosis.

Introduction

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder that most often affects the lungs, eyes and skin^{1,81}. Its incidence is highly variable across countries and ethnicities, ranging from 1 to 40 cases per 100,000 people^{1,81}. Neurological involvement occurs in about 5% of patients^{3,122} and may be inaugural in 70%¹²³. Cranial nerve involvement and particularly facial palsy are the most common manifestations and occur in 70% of cases³. Aseptic meningitis is the second most common manifestation. The central nervous system (CNS) parenchymal form is less common but is associated with worse prognosis¹²³.

Treatment strategies for neurosarcoidosis are mainly based on expert opinion and small retrospective studies because the disorder is extremely rare¹²⁴. For CNS sarcoidosis, the first-line therapy is steroids. However, the therapy response is frequently incomplete and associated with frequent side effects, which motivates the use of steroid-sparing agents. Several agents, such as methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide and azathioprine, have been used in CNS sarcoidosis and could be partially efficient. More recently, monoclonal antibodies against tumor necrosis factor- α (TNF- α) have been proposed: several studies have highlighted the involvement of TNF- α in the pathogenesis of sarcoidosis^{50–52,58}. Also, several case series have suggested the potential high efficacy of monoclonal antibodies against TNF- α in neurosarcoidosis^{117,118,125–131}. Because most patients included in these studies received a TNF- α inhibitor combined with other immunosuppressive agents, the potential efficacy of TNF- α inhibitors used as monotherapy for steroids-sparing is largely unknown. Moreover, these studies included both patients with CNS parenchymal sarcoidosis and with isolated cranial nerves or aseptic meningitis known to have better prognosis than the parenchymal form. Thus, data are lacking on the

potential efficacy of TNF- α inhibitors used as monotherapy for parenchymal CNS sarcoidosis.

In the present nationwide case series study including most of the French tertiary care Multiple Sclerosis and Neuroinflammation centers, we aimed to describe the evolution of parenchymal CNS sarcoidosis treated with TNF- α inhibitors as steroid-sparing monotherapy. To improve the reliability of the outcome measures, we included only patients with CNS MRI performed before and after TNF- α inhibitor initiation.

Methods

Protocol and participants

The project aimed to assess the clinical and MRI evolution of patients with a parenchymal form of CNS sarcoidosis treated with a TNF- α inhibitor used as monotherapy in the French Multiple Sclerosis and Neuroinflammation centers. The project was presented, discussed and initiated at the annual meeting of the French Multiple Sclerosis Society in September 2019, at which all French Multiple Sclerosis and Neuroinflammation centers were represented. Inclusion criteria were 1) diagnosis of probable or confirmed CNS sarcoidosis according to the consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis⁹⁰; 2) parenchymal CNS lesion attributed to sarcoidosis demonstrated by MRI; 3) treatment with a TNF- α inhibitor; and 4) at least 6 months' follow-up after TNF- α inhibitor initiation. Exclusion criteria were 1) no CNS MRI in the 12 months preceding the TNF- α inhibitor initiation; 2) no available MRI data after TNF- α inhibitor initiation; and 3) the association of a TNF- α inhibitor and other steroid-sparing maintenance immunotherapy.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

The study was approved by the institutional review board of the university hospital of Marseille, France (no. RGPD/AP-HM 2020-76).

Outcomes

The primary outcome was the minimum dose of steroids (converted to equivalent doses of prednisolone) reached that was not associated with any clinical or MRI-evidenced worsening of CNS sarcoidosis during a minimum of 3 months after dosing change. These minimum doses of steroids were compared between before TNF- α inhibitor initiation (if applicable) and after. The secondary outcome was the proportion of patients with clinical and/or MRI-evidenced CNS sarcoidosis activity after TNF- α inhibitor initiation. Activity was defined as clinical worsening or progression of MRI-evidenced lesions as compared with previous imaging. All MRI data available before and after TNF- α inhibitor initiation were collected. Worsening, stabilization or improvement of CNS lesion(s) were assessed on each MRI image and compared with the previous image. For the sake of readability, each MRI was numbered with reference to the MRI performed just before TNF- α inhibitor initiation, arbitrarily named MRI₀. MRI₊₁ was the first MRI performed after the TNF- α inhibitor initiation, MRI₊₂ the second etc. MRI₋₁ was the MRI performed before MRI₀, MRI₋₂ the MRI performed before MRI₋₁ etc. According to inclusion criteria, MRI₀ and MRI₊₁ were available for all patients.

All adverse events (AEs) \geq grade 2 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 after TNF- α inhibitor initiation mentioned in the medical record were registered.

Data availability

The corresponding author has full access to all the data in the study. He takes full responsibility for the integrity of the data, the accuracy of the data analysis and interpretation, and the conduct of the research. The authors have the right to publish any and all data, separate and apart from the guidance of any sponsor.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed with JMP 9.0.0 (SAS Institute Inc.). Potential changes of the minimum dose of steroids between pre- and post-TNF- α inhibitor periods were assessed with a Wilcoxon signed rank test with continuity correction. Potential changes in the proportion of patients with CNS sarcoidosis activity after TNF- α inhibitor initiation were assessed with the Cochran q test.

Results

Study population (Table 1, Figure 1)

In total, 38 patients with CNS sarcoidosis treated with a TNF- α inhibitor were retrospectively identified in most of the French Multiple Sclerosis and Neuroinflammation centers. After excluding patients not fulfilling all inclusion and exclusion criteria, 23 patients were included in the analysis (Figure 1). Demographic, clinical and MRI characteristics of patients are in Table 1. The median (interquartile range [IQR]) time between diagnosis and TNF- α inhibitor initiation was 22 months (14–49.5). The median (IQR) follow-up after TNF- α inhibitor initiation was 24 months (17–40). A total of 22 patients received infliximab (5 to 10 mg/kg every 4 to 10 weeks, most commonly 5 mg/kg every 8 weeks) and 1 adalimumab (40 mg every 2 weeks).

Outcomes measures

Minimum dose of steroids before and after TNF- α inhibitor initiation

The mean (SD) minimum dose of steroids (MDS) reached (converted to equivalent doses of prednisolone) that was not associated with any clinical or MRI-evidenced worsening of CNS parenchymal sarcoidosis during a minimum of 3 months after dosing change was 31.5 (33) mg before TNF- α inhibitor initiation and 6.5 (5.5) mg after ($p=0.001$). After excluding patients without steroid tapering tentative before TNF- α inhibitor initiation ($n=7$), the mean MDS was 14 (11.5) mg before and 5 (5) mg after ($p=0.0004$). In the subgroup of patients treated with other steroid-sparing immunosuppressive agents before TNF- α inhibitor initiation ($n=14$), the mean MDS was 18.5 (16.5) mg before TNF- α inhibitor initiation and 5.5 (4.5) mg after ($p=0.002$). After TNF- α inhibitor initiation, steroids doses were tapered, increased or unchanged in 21 (91%), 1 (4%) and 1 (4%) of 23 patients, respectively. Steroids were successfully decreased to < 9 mg per day for 18 of 23 (78%) patients, < 6 mg per day for 15 of 23 (65%) and successfully stopped in 6 of 23 (26%).

Evolution of CNS parenchymal sarcoidosis after TNF- α inhibitor initiation (Figure 2)

Evolution between TNF- α inhibitor initiation and last follow-up

Just before TNF- α inhibitor initiation, at MRI₀ (median 2 months before, IQR 2.5–1), the proportion of patients with clinical or MRI activity was 39% and the mean (SD) dose of steroids was 16.9 (22.5) mg. At the last follow-up (median 24 months, IQR 17-40), the proportion of patients with clinical or MRI activity was 4% ($p=0.005$) and the mean dose of steroids was 6.4 (5.7) mg. At the last follow-up, as compared with treatment initiation, 61% of patients showed clinical improvement, 13% clinical stability and 9% worsening; 74% of patients showed a favorable outcome on MRI and 26% stability.

Dynamics of evolution after TNF- α inhibitor initiation

MRI₀ and MRI₊₁ data were available for all patients according to inclusion criteria. At MRI₊₁ (median 5 months after TNF- α inhibitor initiation, IQR 3–9), the proportion of patients with clinical or MRI activity was 4% ($p=0.005$, as compared with MRI₀). MRI₊₂ data were available for 17 patients: the proportion with clinical or MRI activity at MRI₊₂ (median 10.5 months after TNF- α inhibitor initiation, IQR 8.75–18.75) was 6% versus 35% at MRI₀ ($p=0.042$). MRI₊₃ data were available for 12 patients: the proportion with clinical or MRI activity at MRI₊₃ (median 17 months after TNF- α inhibitor initiation, IQR 15.25–21.25), was 0% versus 33% at MRI₀ ($p=0.046$). MRI₊₄ data were available for 5 patients: the proportion with clinical or MRI activity at MRI₊₄ (median 24 months after TNF- α inhibitor initiation, IQR 22–28) was 0% versus 40% at MRI₀ ($p=0.22$). MRI₊₅ data were available for 5 patients: the proportion with clinical or MRI activity at MRI₊₅ (median 34 months after TNF- α inhibitor initiation, IQR 28–39) was 0% versus 40% at MRI₀ ($p=0.22$).

Safety of TNF- α inhibitor

In total, 10 AEs \geq grade 2 of the CTCAE occurred in 10 patients. No patient died. Three AEs grade 3 and 1 AE grade 4 were reported. All AEs were related to infection: 1 diverticulitis (grade 2), 2 urinary infections (grade 2), 2 lower respiratory tract infections (1 grade 3 and 1 grade 4), 1 dermatophytosis (grade 2), 1 isolated fever (grade 2), 1 hepatitis E (grade 3), 1 post-traumatic infection of a finger (grade 2) and 1 dermatohypodermatitis (grade 3).

Discussion

The parenchymal form of CNS sarcoidosis is an extremely rare disorder with a potentially devastating prognosis. In the present French nationwide study, we report the evolution of CNS parenchymal sarcoidosis — mostly refractory — treated with a TNF- α inhibitor. We found fast and striking clinical and radiological improvement in most patients after treatment initiation. Importantly, improvement was evidenced when steroids had been tapered rapidly after treatment onset, reaching a dose < 9 mg in most patients at the end of follow-up at a median of 24 months.

First-line treatment in neurosarcoidosis consists of glucocorticoids, usually oral prednisone⁴. However, a large number of neurosarcoidosis cases are refractory to steroids or show relapse when dosing is tapered^{89,105,132}. In this case, second-line or steroids-sparing immunosuppressive agents are indicated¹²⁴. Apart from TNF- α inhibitors, several second-line or steroids-sparing immunosuppressive agents used include methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. Previous studies have reported that most patients with refractory neurosarcoidosis show improvement with these therapies, but a significant proportion show worsened disease or need greater steroids doses^{102,105,110,115,128,132}.

Likewise, we found that neurosarcoidosis was refractory to steroids and second-line therapies combined in many of our 23 patients before TNF- α inhibitor initiation. About 40% of our patients showed active disease despite a steroids dose > 15 mg per day and second-line therapy in 60%, including methotrexate, cyclophosphamide and azathioprine. This relatively large proportion of patients with refractory neurosarcoidosis is probably related to the characteristics of the patients recruited. All patients included had CNS parenchymal sarcoidosis; thus, patients with potential more benign forms of neurosarcoidosis such as isolated cranial nerve or isolated meningeal

involvement were excluded. Only patients with the more severe form of neurosarcoidosis were included in the present study, but we observed substantial clinical and MRI-evidenced improvement after TNF- α inhibitor initiation. Crucially, improvement occurred while steroids were being tapered in 21 of 23 patients, and the mean dose of steroids decreased to 6.5 mg per day. This favorable evolution despite marked reduction of steroids dosing strongly argues for the high efficacy of this treatment in CNS parenchymal sarcoidosis.

Of note, we included only patients receiving TNF- α inhibitors used as steroid-sparing monotherapy in the present study. This situation provides another argument for the potential high efficacy of TNF- α inhibitors in CNS parenchymal sarcoidosis. Indeed, the potential efficacy of TNF- α antagonists in CNS sarcoidosis has been suggested by several retrospective case series studies, but no study has assessed the potential efficacy when they are used as steroid-sparing monotherapy. In the largest study published ¹¹⁷, including 66 patients with CNS sarcoidosis treated with TNF- α inhibitors, 14 received a TNF- α inhibitor as monotherapy. The combination of steroid-sparing agents was associated with better clinical outcomes than with TNF- α antagonists alone. However, this result was not confirmed when outcome measures included MRI. In the present study, only 2 of 23 patients showed disease worsening, which was characterized by clinical progression without any imaging changes. Thus, TNF- α inhibitor used as monotherapy may be efficient in neurosarcoidosis. Importantly, that good outcomes occur in patients with parenchymal involvement allows for more easily generalizing the potential efficacy to all forms of CNS sarcoidosis.

As reported in several studies of neurosarcoidosis ^{117,131}, infections were encountered here in a significant number of patients receiving a TNF- α inhibitor. Ten infections

including 2 serious infections occurred in 10 of 23 patients. No specific patterns of infection were evidenced.

The present study has some limitations. First, the sample size is small, inherent to the rarity of the disease and the stringent inclusion criteria. As mentioned above, the characteristics of the population were highly homogeneous, which allowed for describing the effect of TNF- α inhibitors in the most aggressive form of neurosarcoidosis. Second, we cannot fully exclude that regression to the mean effect partly contributes to the dramatic decrease of disease activity measured after TNF- α inhibitor. However, in the present study, in order to rule out a simple regression to the mean effect, we have collected the disease activity since the first MRI available in all the patients and evidenced in the large majority of the patients an important disease activity for several years and a clear breaking point in this disease activity since the onset of TNF- α inhibitor. Third, the follow-up was short, which may underestimate a potential medium-term return of disease activity or side effects. Fourth, the retrospective design may have contributed to underreporting side effects.

The present study suggests that TNF- α inhibitor treatment is associated with clinical and imaging improvement in patients with CNS parenchymal sarcoidosis and allows for tapering steroids to < 9 mg per day in almost 80% of them. This study provides Class IV evidence that for patients with CNS parenchymal sarcoidosis, a TNF- α inhibitor used as monotherapy is effective for tapering steroids.

Legends:

Figure 1: Flow chart of the study

Table 1: Characteristics of the included patients.

Figure 2: Dynamics of disease evolution before and after TNF- α inhibitor

Figure 3: Complete stability and steroids withdrawn after TNF- α inhibitor initiation in a patient with previous disease worsening after steroids were tapered

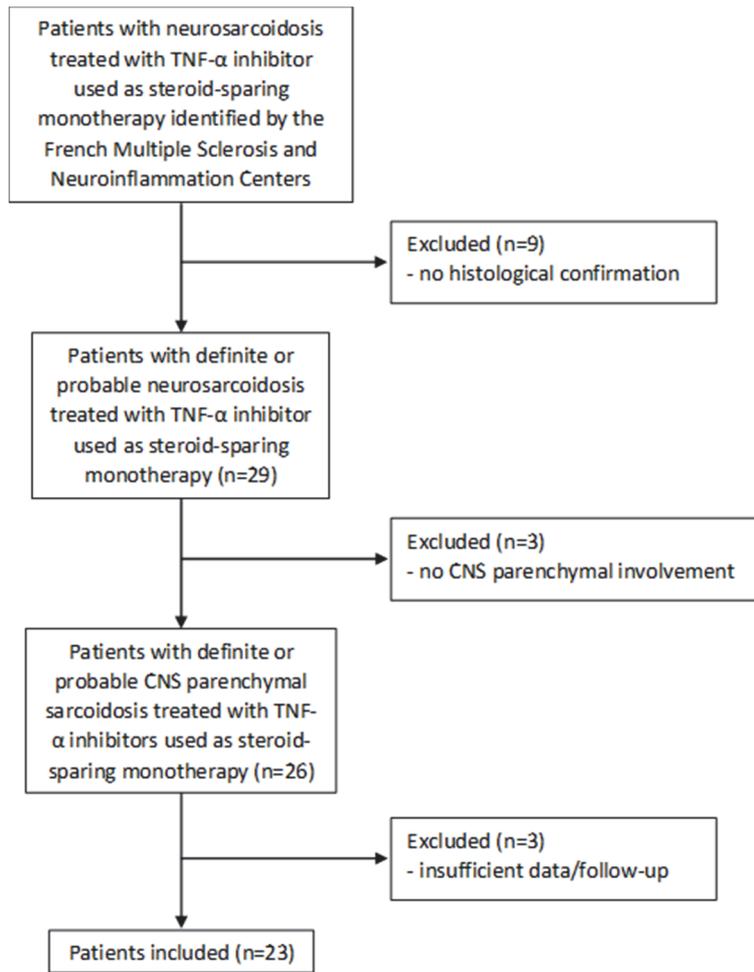


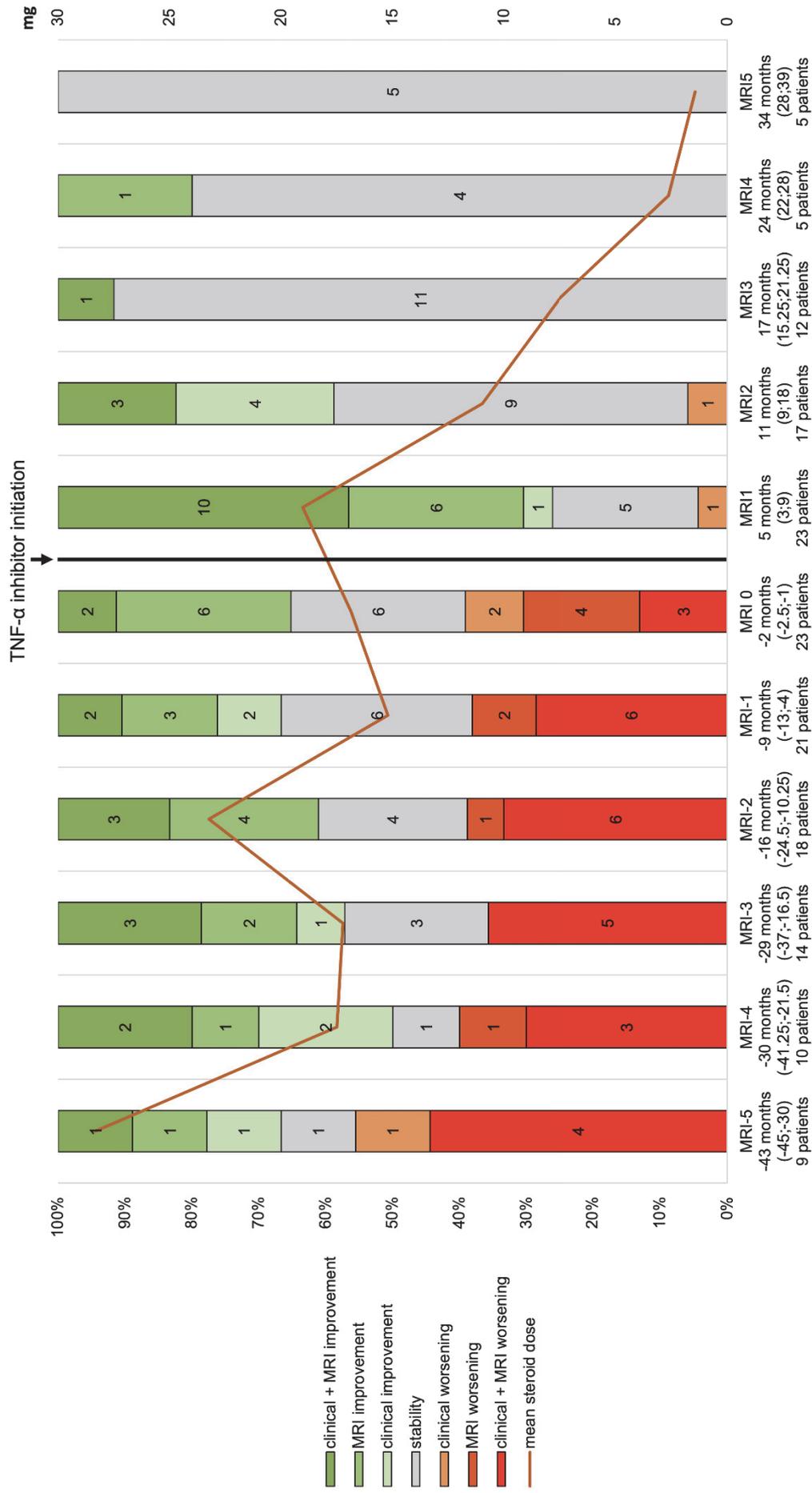
Figure 1: Flow chart of the study

Table 1: Characteristics of the included patients (n=23).

Neurosarcoidosis diagnosis, n (%)	
Probable	21 (91.3%)
Definite	2 (8.7%)
Age at TNF- α inhibitor initiation, years, mean (SD)	41.5 (10.4)
Sex ratio (M/F)	10/13
Time between diagnosis and TNF- α inhibitor initiation, months, median (IQR)	22 (14-49.5)
Time of TNF- α inhibitor exposure, months, median (IQR)	24 (17-40)
Location of parenchymal CNS lesion(s), n of patients (%)	
Isolated cerebral involvement	8 (34.8%)
Isolated spinal cord involvement	5 (21.7%)
Isolated pituitary/hypothalamic involvement	3 (13%)
Mixed	7 (30.4%)
Type of TNF- α inhibitor used, n of patients (%)	
Infliximab	22 (95.7%)
Adalimumab	1 (4.3%)
Treatments used just before TNF- α inhibitor, n of patients (%)	
Corticosteroids	23 (100%)
Methotrexate	8 (34.8%)
Cyclophosphamide	4 (17.4%)
Azathioprine	2 (8.7%)

IQR, interquartile range

Figure 2: Dynamics of disease evolution before and after TNF- α inhibitor



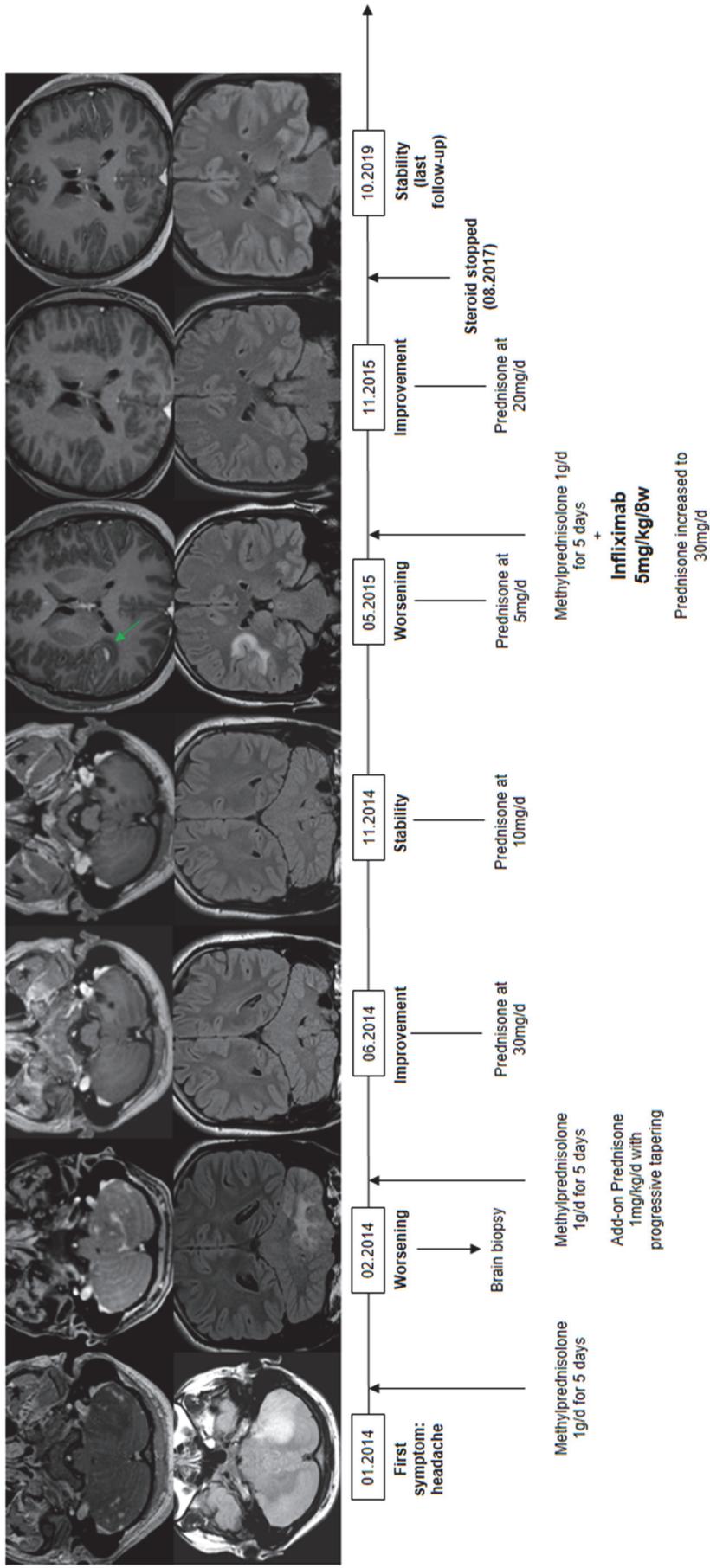


Figure 3: Complete stability and steroids withdrawn after TNF- α inhibitor initiation in a patient with previous disease worsening after steroids were tapered

ARTICLE (VERSION FRANCAISE)

Emploi des anti-TNF α en monothérapie à visée d'épargne cortisonique dans la sarcoïdose avec atteinte parenchymateuse du SNC

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité des anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) employés à visée d'épargne cortisonique dans la sarcoïdose avec atteinte parenchymateuse du système nerveux central (SNC).

METHODES : Les centres français de Sclérose en Plaques et de maladies Neuroinflammatoires ont identifié rétrospectivement les cas de neurosarcoïdoses probables ou certaines avec atteinte du système nerveux central traitées par antiTNF α à visée d'épargne cortisonique en monothérapie.

Seuls les patients avec une atteinte parenchymateuse du système nerveux central prouvée par IRM au diagnostic ou au cours du suivi ont été inclus. Le critère de jugement principal était la dose minimale en corticoïdes atteinte sans aggravation clinique ou radiologique pendant un minimum de trois mois après la modification de posologie.

RESULTATS : Sur les 38 patients présentant une sarcoïdose avec atteinte du SNC traités par anti-TNF α identifiés, 23 remplissaient tous les critères (13 femmes). Ils étaient traités par infliximab (n=22) ou adalimumab (n=1) pour une durée médiane (étendue interquartile [EI]) de 24 (17-40) mois. A l'instauration du traitement, l'âge moyen (DS) était de 41.5 (10.5) années et la durée médiane (EI) d'évolution de la maladie était de 22 (14-49.5) mois. Au total, 60% des patients étaient traités par un autre traitement immunosuppresseur avant l'anti-TNF α . La dose minimale moyenne (DS) en corticoïdes était de 31.5 (33) mg avant l'instauration de l'anti-TNF α et 6.5 (5.5) mg après (p=0.001). En tout, 65% des patients ont atteints un dosage en corticoïdes

<6 mg par jour ; 61% se sont améliorés cliniquement, 13% sont restés stable et 9% se sont aggravés. L'imagerie a retrouvé une amélioration chez 74% des patients et une stabilité chez 26%.

CONCLUSION : Les anti-TNF α peuvent réduire grandement la posologie en corticoïdes chez les patients avec atteinte parenchymateuse du SNC liée à la sarcoïdose, même réfractaire.

CLASSIFICATION DU NIVEAU DE PREUVE : Cette étude rapporte l'efficacité des anti-TNF α employés en monothérapie à visée d'épargne cortisonique dans la sarcoïdose avec atteinte centrale parenchymateuse avec un niveau de preuve de IV

Introduction

La sarcoïdose est une granulomatose multi-systémique qui affecte le plus souvent les poumons, les yeux et la peau^{1,81}. Son incidence est très variable selon les pays et ethnies, entre 1 et 40 cas pour 100.000^{1,81}. L'atteinte neurologique est retrouvée chez environ 5% des patients^{3,122}, et peut être inaugurale chez 70% d'entre eux¹²³. Une atteinte des paires crâniennes, plus particulièrement du nerf facial, sont les atteintes les plus fréquentes et sont retrouvées dans 70% des cas³. Les méningites aseptiques sont la deuxième manifestation la plus fréquente. L'atteinte parenchymateuse du système nerveux central (SNC) est moins fréquente mais associée à un pronostic plus péjoratif¹²³.

Les stratégies thérapeutique dans la neurosarcoïdose sont essentiellement basées sur des opinions d'experts et des études rétrospectives de faible effectif du fait de l'extrême rareté de la maladie¹²⁴. Dans les sarcoïdoses impliquant le SNC, les corticoïdes représentent le traitement de première intention. Cependant, la réponse thérapeutique est souvent incomplète et associée à des effets secondaires fréquents, justifiant l'utilisation d'immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique.

Plusieurs immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide et l'azathioprine ont été employé dans la sarcoïdose avec atteinte du SNC, et pourraient être partiellement efficace.

De façon plus récente, les anticorps monoclonaux ciblant le tumor necrosis factor- α (TNF- α) ont été proposé : plusieurs études ont souligné l'implication du TNF- α dans la physiopathologie de la sarcoïdose^{51,52,58,133}. De plus, plusieurs séries de cas ont suggéré une forte efficacité potentielle des anticorps monoclonaux contre le TNF- α dans la neurosarcoïdose^{117,118,125,126,128-131,134}. Parce que la plupart des patients inclus dans ces études recevaient des anti-TNF α combinés à d'autres agents

immunosuppresseurs, l'efficacité potentielle des anti-TNF α en monothérapie à visée d'épargne cortisonique est globalement peu connue.

De plus, ces études ont inclus des patients avec atteinte parenchymateuse du SNC mais également des atteintes isolées des paires crâniennes ou des méningites aseptiques, connues pour avoir un meilleur pronostic que les formes parenchymateuses. De fait, il n'y a pas de donnée sur l'efficacité potentielle des anti-TNF α utilisé en monothérapie dans les formes parenchymateuses de neurosarcoïdose. Dans cette étude rétrospective nationale incluant la plupart des centres tertiaires de Sclérose en Plaques et Neuro-inflammatoire français, nous cherchions à décrire l'évolution des patients atteints de sarcoïdose avec atteinte parenchymateuse du SNC qui ont été traités en monothérapie par anti-TNF α à visée d'épargne cortisonique. Afin d'améliorer la fiabilité des mesures des critères de jugement, nous avons décidé de n'inclure que les patients avec une IRM du SNC réalisée avant et après l'instauration de l'anti-TNF α .

Matériel et méthodes :

Protocole et caractéristiques de la population

Le but de l'étude était d'évaluer l'évolution clinique et IRM des patients avec une forme parenchymateuse de neurosarcoïdose traités par anti-TNF α en monothérapie dans les centres français de Sclérose en Plaques et de Neuroinflammatoire. Le projet a été présenté, discuté et initié au congrès annuel de la Société Française de la Sclérose en Plaques en Septembre 2019, lors duquel tous les centres français de Sclérose en Plaques et Neuroinflammatoire étaient représentés.

Les critères d'inclusion retenus étaient : 1) un diagnostic certain ou probable de sarcoïdose avec atteinte du SNC, selon les critères diagnostic du consensus sur le neurosarcoïdose⁹⁰; 2) une ou des lésions parenchymateuses du SNC attribuées à la

sarcoïdose objectivées par IRM; 3) traitement par anti-TNF- α ; 4) un suivi d'au moins 6 mois après l'introduction du traitement anti-TNF α . Les critères d'exclusion étaient : 1) absence d'IRM du SNC dans les 12 mois précédant l'introduction des anti-TNF α ; 2) absence de données IRM disponible après l'introduction des anti-TNF α ; 3) association de l'anti-TNF α avec un autre traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique.

Approbation du protocole, enregistrement et consentement

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique des hôpitaux universitaires de Marseille, France (RDPD/AP-HM 2020-76).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la dose minimale de corticoïdes (convertie en équivalent de dose de prednisolone) atteinte sans aggravation clinique ou de l'IRM de leur atteinte du SNC liée à la sarcoïdose, pendant un minimum de trois mois après la modification de posologie. Cette dose minimale de corticoïdes était comparée entre la période précédant l'usage des anti-TNF α (si applicable) et après leur emploi. Le critère secondaire était la proportion de patient avec activité clinique et/ou IRM de leur atteinte du SNC après l'instauration du traitement anti-TNF α . L'activité était définie comme une aggravation clinique ou une progression des lésions IRM comparativement à l'imagerie précédente. Tous les résultats disponibles d'IRM réalisées avant et après l'instauration des anti-TNF α ont été collectés.

L'aggravation, stabilisation ou amélioration de la/des lésion(s) du SNC était évaluée pour chaque IRM en comparaison avec la précédente. Par souci de clarté, chaque

IRM était numérotée en référence à la dernière IRM réalisée avant l'introduction des anti-TNF α , nommée arbitrairement IRM₀. L'IRM₊₁ était la première IRM réalisée après introduction des anti-TNF α , IRM₊₂ la seconde etc... L'IRM₋₁ correspondait à l'IRM précédant l'IRM₀, l'IRM₋₂ celle réalisée avant l'IRM₋₁, etc...

En accord avec les critères d'inclusion, l'IRM₀ et l'IRM₊₁ étaient disponibles pour tous les patients. Tous les effets secondaires (ES) de grade ≥ 2 selon la classification "Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0" après introduction des anti-TNF α mentionnés dans les dossiers médicaux étaient recueillis.

Disponibilité des données

L'auteur correspondant a un accès complet à toutes les données de l'étude. Il prend la responsabilité entière pour l'intégrité des données, la justesse des analyses statistiques et leur interprétation, et la conduite de l'étude. Les auteurs ont le droit de publier l'entièreté des données, sans la supervision d'aucun sponsor.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées via JMP 9.0.0 (SAS Institute Inc). Les modifications potentielles concernant la posologie minimale en corticoïdes entre les périodes pré et post anti-TNF α ont été analysées par un test des rangs signés de Wilcoxon avec correction de continuité. Les modifications potentielles dans les pourcentages de patients avec activité sur le SNC de leur sarcoïdose après instauration de l'anti-TNF α ont été analysées par un test q de Cochran.

Résultats

Population de l'étude (tableau 1, figure 1)

Au total, 38 patients avec atteinte du SNC dans le cadre d'une sarcoïdose et traités par anti-TNF α ont été identifiés rétrospectivement au sein de la plupart des centres français de Sclérose en Plaques et de Neuroinflammatoire. Après exclusion des patients ne remplissant pas tous les critères d'inclusion et d'exclusion, 23 patients ont été inclus dans l'analyse (Figure 1). Les caractéristiques démographiques, cliniques et IRM des patients sont présentés dans le Tableau 1. Le temps médian (étendue interquartiel [EI]) entre le diagnostic et l'introduction des anti-TNF α était de 22 mois (14-49.5). Le suivi médian (EI) après instauration des anti-TNF α était de 24 mois (17-40). Au total, 22 patients ont été traités par infliximab (5 à 10mg/kg toutes les 4 à 10 semaines, le plus fréquemment 5mg/kg/8semaines) et 1 par adalimumab (40mg toutes les 2 semaines).

Résultats des critères de jugement

Dose minimale de corticoïdes avant et après anti-TNF α

La dose minimale en corticoïdes (DMC) moyenne (DS) atteinte (convertie en dose équivalente de prednisolone) qui n'était pas associée à une aggravation clinique ou IRM concernant l'atteinte du SNC liée à la sarcoïdose pendant une durée d'au moins 3 mois après la modification de posologie était de 31.5 (33) mg avant instauration de l'anti-TNF- α et 6.5 (5.5) mg après ($p=0.001$). Après exclusion des patients qui n'avaient pas eu de tentative de sevrage en corticoïdes avant l'introduction des anti-TNF α ($n=7$), la DMC moyenne était de 14 (11.5) mg avant et 5 (5) mg après ($p=0.0004$). Dans le sous-groupe de patients traités par un autre traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique avant l'instauration de l'anti-TNF α ($n=14$), la DMC moyenne

était de 18.5 (16.5) mg avant et 5.5 (4.5) mg après ($p=0.002$). Après introduction des anti-TNF α , les doses de corticoïdes ont été diminuées, augmentées ou inchangées chez respectivement 21 (91%), 1 (4%) et 1(4%) des 23 patients. Les corticoïdes étaient réduits en dessous de 9mg par jour avec succès chez 18 des 23 (78%) patients, en dessous de 6mg par jour chez 15 des 23 (65%) patients et arrêté chez 6 des 23 patients (26%).

Evolution de l'atteinte parenchymateuse du SNC après instauration de l'anti-TNF α (Figure 2)

Evolution des patients entre instauration de l'anti-TNF α et dernier suivi

Juste avant l'instauration de l'anti-TNF α , lors de l'IRM₀ (médiane 2 mois avant, EI -2.5-1), la proportion de patients avec une activité clinique ou IRM était de 39% avec une dose moyenne (DS) en corticoïdes de 16.9 (22.5) mg. Au dernier suivi (médiane 24 mois, EI 17-40), la proportion de patient avec une activité clinique ou IRM était de 4% ($p=0.005$) et la dose moyenne en corticoïdes était de 6.4 (5.7) mg. Au dernier suivi, comparativement à l'instauration du traitement, une amélioration clinique était observée chez 61% des patients, une stabilité chez 13% et une aggravation chez 9%. Une évolution favorable de l'IRM était observée chez 74% des patients et une stabilité chez 26%.

Dynamique de l'évolution après instauration des anti-TNF α

Conformément aux critères d'inclusion, l'IRM₀ et l'IRM₊₁ étaient disponibles pour tous les patients. Au moment de l'IRM₊₁ (médiane 5 mois après l'instauration de l'anti-

TNF α , EI 3-9), la proportion de patients avec activité clinique ou IRM était de 4% ($p=0.005$, comparé au moment de l'IRM $_0$). L'IRM $_{+2}$ était disponible chez 17 patients. Parmi eux, le pourcentage de patients avec une activité clinique ou IRM au moment de l'IRM $_{+2}$ (médiane 10.5 mois après l'instauration de l'anti-TNF α , EI 8.75-18.75) était de 6% comparé aux 35% au moment de l'IRM $_0$ ($p=0.042$). L'IRM $_{+3}$ était disponible pour 12 patients. Parmi eux, le pourcentage de patients avec activité clinique ou IRM au moment de l'IRM $_{+3}$ (médiane 17 mois après instauration de l'anti-TNF α , EI 15.25-21.25) était de 0% comparé aux 33% au moment de l'IRM $_0$ ($p=0.046$). L'IRM $_{+4}$ était disponible pour 5 patients. Parmi eux, le pourcentage de patients avec activité clinique ou IRM au moment de l'IRM $_{+4}$ (médiane 24 mois après l'instauration des anti-TNF α , EI 22-28), était de 0% comparé aux 40% au moment de l'IRM $_0$ ($p=0.22$). L'IRM $_{+5}$ était disponible pour 5 patients. Parmi eux, le pourcentage de patients avec activité clinique ou IRM au moment de l'IRM $_{+5}$ (médiane 34 mois après l'instauration des anti-TNF α , EI 28-39), était de 0% comparé aux 40% ($p=0.22$)

Tolérance des anti-TNF α

Au total, 10 effets indésirables de grade ≥ 2 ont été relevés chez 10 patients. Aucun patient n'est décédé. 3 effets indésirables de grade 3 et 1 de grade 4 selon le CTCAE ont été reportés. Tous les effets indésirables étaient d'origine infectieuse : 1 diverticulite (grade 2), 2 infections urinaires (grade 2), 2 infections respiratoires basses (1 grade 3 et 1 grade 4), 1 dermatophytose (grade 2), 1 fièvre isolée (grade 2), 1 hépatite E (grade 3), 1 infection digitale post-traumatique (grade 2) et 1 dermohypodermite (grade 3).

Discussion

La forme parenchymateuse du SNC dans la sarcoïdose est une affection extrêmement rare avec un pronostic potentiellement dévastateur. Dans cette étude nationale, nous rapportons l'évolution des patients – essentiellement réfractaires - souffrants de cette forme de sarcoïdose qui ont été traités par anti-TNF α . Nous montrons une amélioration clinique et radiologique rapide et drastique chez la plupart des patients après introduction du traitement. En particulier, l'amélioration était démontrée alors que les corticoïdes étaient diminués rapidement après l'instauration du traitement, pour atteindre une dose inférieure à 9mg chez la plupart des patients à la fin du suivi d'une médiane de 24 mois.

Le traitement de première ligne dans la neurosarcoïdose repose sur les corticostéroïdes, habituellement la prednisone per os⁴. Cependant, une large proportion de patients atteintes de neurosarcoïdose sont réfractaires aux corticoïdes ou rechutent lors de la diminution des doses^{89,91,105}. Dans ces cas, un traitement de seconde ligne ou des agents immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique sont indiqués¹²⁴. Hormis les anti-TNF α , de nombreux traitements de seconde ligne ou agents immunosuppresseurs ont été employés, tels que le méthotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide et le mycophenolate mofetil. Alors que les études précédentes rapportent une amélioration des neurosarcoïdoses réfractaires chez la plupart des patients avec ces traitements, une proportion significative de patients ont présenté une aggravation de leur maladie ou ont nécessité des doses plus importantes de corticoïdes.^{91,102,105,110,115,128}

Concordant avec ces observations, nous avons retrouvé que la neurosarcoïdose était réfractaire aux corticoïdes et traitements de seconde ligne combinés chez bon nombre de nos 23 patients avant l'instauration des anti-TNF α . Environ 40% des patients étaient

actifs malgré une dose de corticoïdes supérieurs à 15mg par jour, et un traitement de seconde ligne chez 60% des patients, incluant méthotrexate, cyclophosphamide et azathioprine. Cette proportion relativement large de patients avec une neurosarcoïdose réfractaire est probablement liée aux caractéristiques des patients recrutés. Tous les patients inclus souffraient d'une forme parenchymateuse du SNC; de fait, les patients avec des formes potentiellement bénignes de neurosarcoïdose telles que les atteintes isolées de nerf crânien ou des méninges étaient exclus. Alors que seuls les patients présentant les formes les plus sévères de neurosarcoïdoses étaient incluses dans la présente étude, nous avons observé une amélioration clinique et IRM drastique après l'instauration des anti-TNF α .

En particulier, l'amélioration a eu lieu alors que les corticoïdes étaient réduits chez 21 des 23 patients, et la dose moyenne en corticoïdes a atteint moins de 6.5mg par jour. Cette évolution favorable malgré une réduction drastique de la posologie de corticoïdes argumente en faveur de l'efficacité importante de ce traitement dans l'atteinte parenchymateuse du SNC liée à la sarcoïdose.

Il est important de noter que seuls les patients traités en monothérapie par anti-TNF α à visée d'épargne cortisonique étaient inclus dans la présente étude. Ceci constitue un autre argument de l'importante efficacité potentielle des antiTNF α dans l'atteinte parenchymateuse du SNC liée à la sarcoïdose. En effet, alors que la potentielle efficacité des anti-TNF α dans la sarcoïdose avec atteinte du SNC avait été suggérée par plusieurs séries de cas rétrospectives, aucune étude n'a évalué son efficacité potentielle dans son emploi en monothérapie à visée d'épargne cortisonique. Dans la plus large étude publiée à ce jour¹¹⁷, incluant 66 patients avec sarcoïdose du SNC traités par anti-TNF α , seuls 14 patients étaient traités par TNF- α en monothérapie. Les analyses mettaient en évidence que l'association aux agents immunosuppresseurs

était associée à une meilleure réponse clinique comparée à l'emploi d'anti-TNF α en monothérapie. Cependant, ce résultat n'était pas confirmé quand les mesures de réponses incluait l'IRM. Dans la présente étude, une aggravation était observée chez seulement 2 des 23 patients et était caractérisée par une progression clinique sans modification de l'imagerie.

Ainsi, les anti-TNF α employés en monothérapie pourraient être efficace dans la neurosarcoïdose. En particulier, une évolution favorable ayant lieu chez des patients avec atteinte parenchymateuse permet une généralisation plus aisée de leur efficacité potentielle pour toutes les formes de sarcoïdose du SNC. Comme rapporté dans de nombreuses études précédentes sur la neurosarcoïdose^{117,131}, des infections étaient retrouvées chez un nombre significatif de patients traités par anti-TNF α . 10 infections dont 2 infections sévères ont eu lieu chez 10 des 23 patients. Aucun profil spécifique d'infection n'a été mis en évidence.

La présente étude n'est pas sans limitation. Premièrement, la taille de l'échantillon est faible, inhérente à la rareté de l'affection et le caractère strict des critères d'inclusion. Comme mentionné précédemment, les caractéristiques de la population sont hautement homogènes, permettant de décrire l'effet des anti-TNF α dans les formes les plus agressives de neurosarcoïdoses. Deuxièmement, nous ne pouvant pas exclure formellement que l'effet de régression à la moyenne contribue partiellement à la réduction dramatique de l'activité de la maladie après instauration des anti-TNF α . Cependant, dans la présente étude, dans l'optique d'écarter un simple effet de régression à la moyenne, nous avons collectés l'activité de la maladie depuis la première IRM disponible chez tous les patients, et mis en évidence dans une vaste majorité des patients une activité importante de la maladie pendant plusieurs années, et un point de cassure net de l'activité à partir de l'instauration des anti-TNF α .

Troisièmement, le suivi relativement court pourrait sous-estimer une potentielle reprise d'activité de la maladie ou des effets secondaires. Quatrièmement, le caractère rétrospectif peut avoir contribué à une sous-évaluation des effets secondaires.

La présente étude suggère que les anti-TNF α sont associés à une amélioration clinique et radiologique chez les patients avec atteinte parenchymateuse du SNC dans le cadre d'une sarcoïdose, et permettent une réduction des corticoïdes en dessous de 9mg par jour chez près de 80% d'entre eux. Cette étude rapporte que les anti-TNF α employés en monothérapie chez les patients avec atteintes parenchymateuses du SNC liées à la sarcoïdose sont efficaces dans la réduction des corticoïdes avec un niveau de preuve IV.

Discussion

La neurosarcoïdose constitue une affection rare pouvant toucher l'entièreté du système nerveux central et ainsi mettre en jeu le pronostic fonctionnel mais aussi vital. La particularité de l'atteinte neurologique centrale, en particulier parenchymateuse, réside dans la susceptibilité particulière de celle-ci aux lésions permanentes, nécessitant un contrôle strict de l'activité inflammatoire via un traitement efficace.

Les corticoïdes, utilisés en première intention, sont confrontés à deux limites. Tout d'abord, bien qu'ils soient généralement efficaces à la phase aiguë, il existe des formes résistantes nécessitant une thérapeutique anti-inflammatoire plus puissante.

De plus, le caractère chronique de l'affection implique la nécessité du maintien du traitement au long cours, s'accompagnant donc invariablement des complications liées à l'usage prolongé des corticoïdes (voir tableau effets secondaires).¹³⁵

L'utilisation de traitement immunosuppresseur est donc indispensable, à la fois pour leur efficacité aiguë dans les formes cortico-résistantes, mais également à visée d'épargne cortisonique.

Les traitements de seconde ligne constituant l'arsenal thérapeutique actuel sont essentiellement basés sur des opinions d'experts et des séries de cas, ou encore déduits de leur efficacité sur les formes systémiques. Il n'existe à ce jour pas de traitement immunosuppresseur de référence dans la maladie.

Leur emploi reste toutefois insuffisamment satisfaisant, avec persistance d'une activité inflammatoire ou reprise d'activité lors de la décroissance de la corticothérapie chez un nombre non négligeable de patients.

Ainsi, dans notre étude, on retrouve que près de la moitié des patients ont été actifs sous traitement de seconde ligne, bien que ce chiffre soit probablement surestimé par les critères de sélection des patients.

Supporté par le rôle crucial du TNF α dans la formation et le maintien de la formation granulomateuse constituant le substrat pathologique de l'affection, un intérêt particulier a été donné aux anti-TNF α .

Leur efficacité a été suggérée d'abord par des case-report, puis deux séries de plus grande envergure – 66 cas pour l'étude de Gelfand et Al¹¹⁷, 18 pour l'étude de Cohen-Aubart et al¹¹⁸.

Cependant, ces deux études n'étudiaient pas son efficacité en monothérapie, et comprenaient respectivement 74.3% et 100% de patients sous traitement immunosuppresseurs concomitant à l'anti-TNF α .

Notre étude est la première à évaluer l'efficacité des anti-TNF α en monothérapie sur un effectif de cette taille.

Il est à noter que, si l'effectif est faible du fait de la rareté de cette affection, les critères d'inclusion stricts permettent d'obtenir une population homogène constituée des cas les plus graves, facilitant la généralisation en cas de significativité.

Par ailleurs, le point fort de l'étude résidait dans le recueil concomitant des données radiologiques, cliniques et pharmacologiques, permettant d'évaluer au mieux la réponse radio-clinique en pondérant par la posologie de corticoïdes journalière.

En effet, de par la sensibilité aux corticoïdes qui caractérise la sarcoïdose, connaître sa posologie est indispensable à l'interprétation d'une éventuelle amélioration ou aggravation.

La figure factorisant ces 3 éléments (figure 2) a permis de mettre en évidence un rebond d'activité radio-clinique suivant les tentatives de décroissance des corticoïdes avant l'instauration de l'anti-TNF α . Ce rebond n'était en revanche pas retrouvé lors de la décroissance des corticoïdes après l'instauration des anti-TNF α , alors même que leur posologie approche de zéro.

Ces résultats argumentent en faveur d'une activité anti-inflammatoire plus importante des anti-TNF α en comparaison aux immunosuppresseurs précédemment utilisés pour ces patients.

Il est intéressant de noter que les seules aggravations retrouvées après l'introduction d'anti-TNF α étaient cliniques, et ne semblaient pas en lien avec une aggravation de l'activité de la maladie (aggravation de la marche dans un contexte de myopathie

cortisonée et de surpoids chez l'un, décompensation psychiatrique et épileptique dans un contexte de prise de toxique pour l'autre).

L'étude de Cohen-Aubart et al. rapportait un nombre plus élevé de rechute sous infliximab avec 3 rechutes neurologiques sous traitement pour 14 patients pour un suivi médian de 20 mois. Il n'est toutefois pas fait notion du caractère clinique ou radiologique de la rechute, ni de la présence ou non d'anticorps anti-infliximab qui pourraient contribuer à une réduction de l'efficacité du traitement.

Dans notre étude, nous rapportons une décroissance des corticoïdes sans rechute jusqu'à une posologie journalière inférieure à 9mg chez près de 80% des patients, et un arrêt chez 26% des patients.

En particulier chez les patients traités par seconde ligne avant l'anti-TNF, on constate une décroissance en corticoïdes de 15.5mg à 6mg par jour sans rechute, suggérant indirectement une activité inflammatoire plus intéressante que les secondes lignes utilisées.

Bien qu'il n'existe pas de seuil d'innocuité des corticostéroïdes, une revue de la littérature de Da Silva et al.¹³⁶ visant à évaluer les effets secondaires liés aux corticoïdes employés à faible dose (<10mg/j) ne retrouvait pas de majoration du risque cardio-vasculaire, de myopathie, d'infection ou de trouble psychiatrique.

De plus, le suivi relativement faible (médiane de suivi 24 mois sous antiTNF α) et la dynamique évolutive laisse supposer qu'un suivi plus long serait accompagné d'une diminution plus importante en corticoïdes.

En ce qui concerne la tolérance, la fréquence des infections retrouvée dans notre étude (40%) est en ligne avec celle retrouvée dans l'article de Cohen-Aubart et al. Il n'y a pas eu de décès à déplorer.

La discordance avec les données de l'essai de Gelfand et Al, qui rapportaient environ 10% d'effets secondaires pourrait résider dans le recueil des effets secondaires. Ceux-ci déclarent rapporter les infections en lien avec l'infliximab, alors que nous avons rapporté l'ensemble des effets secondaires sans préjuger de l'imputabilité de l'antiTNF.

L'implication d'un biais de mémorisation est inhérent au caractère rétrospectif de ces études et pourrait participer à cette variabilité de résultats.

Une étude de Adler et al en 2018 reprenant les données de tolérance des anti-TNF α des essais randomisés contrôlés contre placebo dans la sarcoïdose systémique retrouvait un taux comparable d'effet secondaire, avec légèrement plus d'infection sévère dans le groupe traité.

Parmi les faiblesses de l'étude, on peut évoquer le suivi relativement court (médiane 24 mois), pouvant contribuer à sous-évaluer le taux d'effet secondaire infectieux et oncologique au long court, ainsi qu'un potentiel épuisement de l'effet des anti-TNF α .

Bien qu'il n'y ait pas d'étude évaluant la durée nécessaire de traitement, la présence de rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement dans les études de Gelfand (56% de rechute neurologique après arrêt du traitement) et Cohen-Aubart (50%) suggère la nécessité d'un maintien au long cours.

Si l'ensemble de ces résultats est donc en faveur de l'utilisation des anti-TNF α en traitement de fond de la sarcoïdose avec atteinte parenchymateuse, de nombreuses questions restent en suspens, avec notamment son rapport bénéfice/risque dans les autres formes de neurosarcoïdose, sa durée d'emploi, son efficacité et sa tolérance sur le long terme.

Si une étude randomisée contrôlée semble peu réalisable à l'heure actuelle du fait du faible nombre de patient traité, l'utilisation plus fréquente des anti-TNF dans cette indication permettra progressivement d'avoir des études avec un recul temporel et des effectifs croissants.

Conclusion

L'emploi d'anti-TNF α en monothérapie dans les atteintes parenchymateuses du SNC liées à la sarcoïdose semble donc efficace à la fois par son action anti-inflammatoire puissante en phase aiguë, mais également à visée d'épargne cortisonique, y compris dans les formes résistantes aux autres immunosuppresseurs.

Le profil de tolérance est convenable, avec un risque accru d'infection comme décrit dans les études précédentes.

Effets secondaires des glucocorticoïdes :

Table 3. Common Adverse Effects of Glucocorticoid Therapy
Onset early in therapy, essentially unavoidable
Emotional lability
Enhanced appetite, weight gain, or both
Insomnia
Enhanced in patients with underlying risk factors or concomitant use of other drugs
Acne vulgaris
Diabetes mellitus
Hypertension
Peptic ulcer disease
When supraphysiologic glucocorticoid treatment is sustained
Cushingoid appearance
Hypothalamic–pituitary–adrenal suppression
Impaired wound healing
Myopathy
Osteonecrosis
Susceptibility to infections
Delayed and insidious, probably dependent on cumulative doses
Atherosclerosis
Cataracts
Fatty liver
Growth retardation
Osteoporosis
Skin atrophy
Rare and unpredictable
Glaucoma
Pancreatitis
Pseudotumor cerebri
Psychosis

Tableau issu de *Treatment of rheumatoid arthritis – Gaffo et Al, American Journal of Health-System Pharmacy*

Bibliographie

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153–2165.
2. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *The Lancet*. 2014;383:1155–1167.
3. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and Its Neurological Manifestations. *Arch Neurol*. 1985;42:909–917.
4. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2016;16:220.
5. Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G. Pathogenesis of sarcoidosis. *Presse Médicale*. 2012;41:e275–e287.
6. Design of A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol*. 1999;52:1173–1186.
7. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, et al. HLA-DRB1*1101: A Significant Risk Factor for Sarcoidosis in Blacks and Whites. *Am J Hum Genet*. 2003;73:720–735.
8. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, et al. HLA-DQB1*0201: A Marker for Good Prognosis in British and Dutch Patients with Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27:406–412.
9. Sato H, Woodhead FA, Ahmad T, et al. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet*. 2010;19:4100–4111.
10. Wennerström A, Pietinalho A, Vauhkonen H, et al. HLA-DRB1 allele frequencies and C4 copy number variation in Finnish sarcoidosis patients and associations with disease prognosis. *Hum Immunol*. 2012;73:93–100.
11. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's Syndrome: Human Leukocyte Antigen Strongly Influences the Disease Course. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:307–312.
12. Abe S, Yamaguchi E, Makimura S, Okazaki N, Kunikane H, Kawakami Y. Association of HLA-DR with Sarcoidosis. *Chest*. 1987;92:488–490.
13. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR Predicts the Prognosis in Scandinavian Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1601–1605.
14. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet*. 2005;37:357–364.
15. Li Y. BTNL2 gene variant and sarcoidosis. *Thorax*. 2006;61:273–274.
16. Rybicki BA, Walewski JL, Maliarik MJ, Kian H, Iannuzzi MC. The BTNL2 Gene and Sarcoidosis Susceptibility in African Americans and Whites. *Am J Hum Genet*. 2005;77:491–499.

17. Medica I, Kastrin A, Maver A, Peterlin B. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF- α gene in sarcoidosis: a meta-analysis. *J Hum Genet.* 2007;52:836–847.
18. Gray-McGuire C, Sinha R, Iyengar S, et al. Genetic characterization and fine mapping of susceptibility loci for sarcoidosis in African Americans on chromosome 5. *Hum Genet.* 2006;120:420–430.
19. and the SAGA Study Consortium, Rybicki BA, Sinha R, et al. Genetic linkage analysis of sarcoidosis phenotypes: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Genes Immun.* 2007;8:379–386.
20. Badrinas F, Morera J, Fité E, Plasencia A. Seasonal clustering of sarcoidosis. *The Lancet.* 1989;334:455–456.
21. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18:681–694.
22. Edmondstone WM. Sarcoidosis in nurses: is there an association? *Thorax.* 1988;43:342–343.
23. Ehlers S, Schaible UE. The Granuloma in Tuberculosis: Dynamics of a Host–Pathogen Collusion. *Front Immunol* [online serial]. 2013;3. Accessed at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00411/abstract>. Accessed September 4, 2020.
24. Zumla A, James DG. Granulomatous Infections: Etiology and Classification. *Clin Infect Dis.* 1996;23:146–158.
25. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:314–324.
26. Rossman MD. Chronic beryllium disease: diagnosis and management. *Environ Health Perspect.* 1996;104:945–947.
27. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, et al. World Trade Center “Sarcoid-Like” Granulomatous Pulmonary Disease in New York City Fire Department Rescue Workers. *Chest.* 2007;131:1414–1423.
28. Rafnsson V, Ingimarsson O, Hjalmarsson I, Gunnarsdottir H. Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis. *Occup Environ Med.* 1998;55:657–660.
29. Gysbrechts C, Michiels E, Verbeken E, et al. Interstitial lung disease more than 40 years after a 5 year occupational exposure to talc. *Eur Respir J.* 1998;11:1412–1415.
30. Drent M, Bomans PHH, Van Suylen RJ, Lamers RJS, Bast A, Wouters EFM. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med.* 2000;94:815–820.
31. Armbruster C, Dekan G, Hovorka A. Granulomatous pneumonitis and mediastinal lymphadenopathy due to photocopier toner dust. *The Lancet.* 1996;348:690.
32. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis: Environmental and Occupational Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1324–1330.

33. Barnard J, Rose C, Newman L, et al. Job and Industry Classifications Associated With Sarcoidosis in a Case–Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS): J Occup Environ Med. 2005;47:226–234.
34. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, et al. Occupational Risk Factors for Sarcoidosis in African-American Siblings. Chest. 2003;123:1527–1535.
35. Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative Analysis of Mycobacterial and Propionibacterial DNA in Lymph Nodes of Japanese and European Patients with Sarcoidosis. J Clin Microbiol. 2002;40:198–204.
36. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase–peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. J Exp Med. 2005;201:755–767.
37. Dubaniewicz A, Kämpfer S, Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. Tuberculosis. 2006;86:60–67.
38. Hajizadeh R, Sato H, Carlisle J, et al. Mycobacterium tuberculosis Antigen 85A Induces Th-1 Immune Responses in Systemic Sarcoidosis. J Clin Immunol. 2007;27:445–454.
39. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2016;16:165.
40. Fang C, Huang H, Xu Z. Immunological Evidence for the Role of Mycobacteria in Sarcoidosis: A Meta-Analysis. Zissel G, editor. PLOS ONE. 2016;11:e0154716.
41. Homma JY, Abe C, Chosa H, et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. Jpn J Exp Med. 1978;48:251–255.
42. Abe C, Iwai K, Mikami R, Hosoda Y. Frequent isolation of propionibacterium acnes from sarcoidosis lymph nodes. Zentralblatt Für Bakteriell Mikrobiol Hyg 1 Abt Orig Med Mikrobiol Infekt Parasitol. 1984;256:541–547.
43. Nagata K, Eishi Y, Uchida K, et al. Immunohistochemical Detection of Propionibacterium acnes in the Retinal Granulomas in Patients with Ocular Sarcoidosis. Sci Rep. 2017;7:15226.
44. Suzuki Y, Uchida K, Takemura T, et al. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. Zissel G, editor. PLOS ONE. 2018;13:e0192408.
45. Sutton JS, Weiss L. Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cells, and multinucleated giant cells. J Cell Biol. 1966;28:303–332.
46. Papadimitriou JM, Spector WG. The origin, properties and fate of epithelioid cells. J Pathol. 1971;105:187–203.
47. Soler P, Basset F, Bernaudin JF, Chretien J. Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections. Ann N Y Acad Sci. 1976;278:147–160.
48. Kita S, Tsuda T, Sugisaki K, Miyazaki E, Matsumoto T. Characterization of Distribution of T Lymphocyte Subsets and Activated T Lymphocytes Infiltrating into Sarcoid Lesions. Intern Med. 1995;34:847–855.

49. Hsu RM, Connors AF, Tomashefski JF. Histologic, microbiologic, and clinical correlates of the diagnosis of sarcoidosis by transbronchial biopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:364–368.
50. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic Response of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31:390–403.
51. Müller-Quernheim J, Pfeifer S, Männel D, Strausz J, Ferlinz R. Lung-restricted Activation of the Alveolar Macrophage/Monocyte System in Pulmonary Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:187–192.
52. Kunkel SL, Chensue SW, Stricter RM, Lynch JP, Remick DG. Cellular and Molecular Aspects of Granulomatous Inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1989;1:439–447.
53. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity.* 1995;2:561–572.
54. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF Regulates Chemokine Induction Essential for Cell Recruitment, Granuloma Formation, and Clearance of Mycobacterial Infection. *J Immunol.* 2002;168:4620–4627.
55. Newton SM, Mackie SL, Martineau AR, et al. Reduction of Chemokine Secretion in Response to Mycobacteria in Infliximab-Treated Patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:506–512.
56. Sugarman B, Aggarwal B, Hass P, Figari I, Palladino M, Shepard H. Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science.* 1985;230:943–945.
57. Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor- α . *Nature.* 1987;329:630–632.
58. Smith D, Hänisch H, Bancroft G, Ehlers S. T-cell-independent granuloma formation in response to *Mycobacterium avium*: role of tumour necrosis factor- α and interferon- γ . *Immunology.* 1997;92:413–421.
59. Dustin ML. Coordination of T Cell Activation and Migration through Formation of the Immunological Synapse. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;987:51–59.
60. Lem VM, Lipscomb MF, Weissler JC, et al. Bronchoalveolar cells from sarcoid patients demonstrate enhanced antigen presentation. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1985;135:1766–1771.
61. Venet A, Hance AJ, Saltini C, Robinson BW, Crystal RG. Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen-induced T-lymphocyte proliferation in sarcoidosis. *J Clin Invest. American Society for Clinical Investigation;* 1985;75:293–301.
62. Rossi GA, Zocchi E, Sacco O, Balbi B, Ravazzoni C, Damiani G. Alveolar Macrophage Stimulation of T-Cell Proliferation in Autologous Mixed Lymphocyte Reactions: Role of HLA-DR Antigens ^{1–3}. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:78–82.
63. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood.* 2008;112:1557–1569.

64. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*. 2011;66:144–150.
65. ten Berge B, Paats MS, Bergen IM, et al. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis. *Rheumatology*. 2012;51:37–46.
66. Bäumer I, Zissel G, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Th1/Th2 cell distribution in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;16:171–177.
67. Moller DR, Forman JD, Liu MC, et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1996;156:4952–4960.
68. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. IL-12 and IL-18 Are Increased and Stimulate IFN- γ Production in Sarcoid Lungs. *J Immunol*. 2001;166:642–649.
69. D'Andrea A, Rengaraju M, Valiante NM, et al. Production of natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12) by peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med*. 1992;176:1387–1398.
70. Lammas DA, De Heer E, Edgar JD, et al. Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection in patients with defined genetic mutations in the interleukin 12-dependent interferon-gamma production pathway: Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection. *Int J Exp Pathol*. 2002;83:1–20.
71. Stridh H. Apoptosis resistant bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes in sarcoidosis. *Thorax*. 2002;57:897–901.
72. Zissel G, Homolka J, Schlaak J, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:713–719.
73. Idali F. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2006;27:451–459.
74. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The Orphan Nuclear Receptor ROR γ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell*. 2006;126:1121–1133.
75. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGF β in the Context of an Inflammatory Cytokine Milieu Supports De Novo Differentiation of IL-17-Producing T Cells. *Immunity*. 2006;24:179–189.
76. Okamoto Yoshida Y, Umemura M, Yahagi A, et al. Essential Role of IL-17A in the Formation of a Mycobacterial Infection-Induced Granuloma in the Lung. *J Immunol*. 2010;184:4414–4422.
77. Romani L, Fallarino F, De Luca A, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature*. 2008;451:211–215.
78. Tafllin C, Miyara M, Nochy D, et al. FoxP3+ Regulatory T Cells Suppress Early Stages of Granuloma Formation but Have Little Impact on Sarcoidosis Lesions. *Am J Pathol*. 2009;174:497–508.
79. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med*. 2006;203:359–370.

80. Idali F, Wahlström J, Müller-Suur C, Eklund A, Grunewald J. Analysis of regulatory T cell associated forkhead box P3 expression in the lungs of patients with sarcoidosis: Regulatory T cells in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:127–137.
81. Iannuzzi MC. Sarcoidosis: Clinical Presentation, Immunopathogenesis, and Therapeutics. *JAMA.* 2011;305:391.
82. Weller RO, Djuanda E, Yow H-Y, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol (Berl).* 2009;117:1–14.
83. Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, Perry VH, Weller RO. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol.* 2006;238:962–974.
84. Mirfakhraee M, Crofford MJ, Guinto FC, Nauta HJ, Weedn VW. Virchow-Robin space: a path of spread in neurosarcoidosis. *Radiology.* 1986;158:715–720.
85. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol.* 2001;248:363–372.
86. Tavee JO, Stern BJ. Neurosarcoidosis: Contin Lifelong Learn Neurol. 2014;20:545–559.
87. Tavee JO, Stern BJ. Neurosarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36:643–656.
88. Zajicek JP. Central nervous system sarcoidosis diagnosis and management. *QJM.* 1999;92:103–117.
89. Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis: Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol.* 2006;253:488–495.
90. Stern BJ, Royal W, Gelfand JM, et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol.* 2018;75:1546.
91. Lower EE. Diagnosis and Management of Neurological Sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1997;157:1864.
92. Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM Int J Med.* 2009;102:449–460.
93. Ullapalli D, Phillips LH. Neurosarcoidosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:441–447.
94. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: Presentations and Management. *The Neurologist.* 2010;16:2–15.
95. Benzagmout M, Boujraf S, Góngora-Rivera F, Bresson D, Van-Effenterre R. Neurosarcoidosis which Manifested as Acute Hydrocephalus: Diagnosis and Treatment. *Intern Med.* 2007;46:1601–1604.
96. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:297–304.
97. Varron L, Broussolle C, Candessanche J-P, et al. Spinal cord sarcoidosis: report of seven cases. *Eur J Neurol.* 2009;16:289–296.

98. Ku A, Lachmann E, Tunkel R, Nagler W. Neurosarcoidosis of the conus medullaris and cauda equina presenting as paraparesis: case report and literature review. *Spinal Cord*. 1996;34:116–120.
99. Spencer TS, Campellone JV, Maldonado I, Huang N, Usmani Q, Reginato AJ. Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:649–661.
100. Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D, et al. Spinal Cord Sarcoidosis: Clinical and Laboratory Profile and Outcome of 31 Patients in a Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:133–140.
101. Huang CT, Heurich AE, Sutton AL, Lyons HA. Mortality in sarcoidosis. A changing pattern of the causes of death. *Eur J Respir Dis*. 1981;62:231–238.
102. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive Therapy for Neurosarcoidosis: Long-term Follow-up of 48 Treated Patients. *Arch Neurol*. 2007;64:691.
103. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. Cochrane Airways Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [online serial]. Epub 2005 Apr 20. Accessed at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001114.pub2>. Accessed September 5, 2020.
104. Allen RKA, Sellars RE, Sandstrom PA. A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2003;20:118–125.
105. Agbogbu BN, Stern BJ, Sewell C, Yang G. Therapeutic Considerations in Patients With Refractory Neurosarcoidosis. *Arch Neurol*. 1995;52:875–879.
106. Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Chest*. 1997;112:220–228.
107. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 1999;16:87–92.
108. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J*. 1999;14:1117–1122.
109. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, et al. Methotrexate vs Azathioprine in Second-line Therapy of Sarcoidosis. *Chest*. 2013;144:805–812.
110. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Corticosteroid-Resistant Neurosarcoidosis With a Short-Course Cyclophosphamide Regimen. *Chest*. 2003;124:2023–2026.
111. Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:545–561.
112. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2000;17:60–66.

113. Androdias G, Maillet D, Marignier R, et al. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology*. 2011;76:1168–1172.
114. Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther*. 2007;20:229–238.
115. Bitoun S, Bouvry D, Borie R, et al. Treatment of neurosarcoidosis: A comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology*. 2016;87:2517–2521.
116. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies: Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2006;295:2275.
117. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: A multi-institutional series. *Neurology*. 2017;89:2092–2100.
118. Cohen Aubart F, Bouvry D, Galanaud D, et al. Long-term outcomes of refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *J Neurol*. 2017;264:891–897.
119. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:795–802.
120. 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 Off J WASOG*. 2006;23:201–208.
121. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars ADM, et al. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respir Med*. 2016;115:72–77.
122. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1885–1889.
123. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology*. 2001;57:927–929.
124. Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:475–483.
125. Pettersen JA, Zochodne DW, Bell RB, Martin L, Hill MD. Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. *Neurology*. 2002;59:1660–1660.
126. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB, Bognar B. Refractory neurosarcoidosis: A dramatic response to infliximab. *Am J Med*. 2004;117:277–279.
127. Sollberger M, Fluri F, Baumann T, et al. Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J Neurol* [online serial]. 2004;251. Accessed at: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-004-0432-1>. Accessed September 16, 2020.
128. Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103:268–273.
129. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology*. 2009;72:337–340.

130. Santos E, Shaunak S, Renowden S, Scolding NJ. Treatment of refractory neurosarcoidosis with Infliximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:241–246.
131. Lord J, Paz Soldan MM, Galli J, et al. Neurosarcoidosis: Longitudinal experience in a single-center, academic healthcare system. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7:e743.
132. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med*. 1997;157:1864–1868.
133. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic Response of Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:390–403.
134. Sollberger M, Fluri F, Baumann T, et al. Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J Neurol* [online serial]. 2004;251. Accessed at: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-004-0432-1>. Accessed September 16, 2020.
135. Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63:2451–2465.
136. Da Silva JAP. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:285–293.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Emploi des anti-TNF α en monothérapie à visée d'épargne cortisonique dans la sarcoïdose avec atteinte parenchymateuse du SNC

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité des anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) employés à visée d'épargne cortisonique dans la sarcoïdose avec atteinte parenchymateuse du système nerveux central (SNC).

METHODES : Les centres français de Sclérose en Plaques et de maladies Neuroinflammatoires ont identifié rétrospectivement les cas de neurosarcoïdoses probables ou certaines avec atteinte du système nerveux central traitées par antiTNF α à visée d'épargne cortisonique en monothérapie. Seuls les patients avec une atteinte parenchymateuse du système nerveux central prouvée par IRM au diagnostic ou au cours du suivi ont été inclus. Le critère de jugement principal était la dose minimale en corticoïdes atteinte sans aggravation clinique ou radiologique pendant un minimum de trois mois après la modification de posologie.

RESULTATS : Sur les 38 patients présentant une sarcoïdose avec atteinte du SNC traités par anti-TNF α identifiés, 23 remplissaient tous les critères (13 femmes). Ils étaient traités par infliximab (n=22) ou adalimumab (n=1) pour une durée médiane (étendue interquartile [EI]) de 24 (17-40) mois. A l'instauration du traitement, l'âge moyen (DS) était de 41.5 (10.5) années et la durée médiane (EI) d'évolution de la maladie était de 22 (14-49.5) mois. Au total, 60% des patients étaient traités par un autre traitement immunosuppresseur avant l'anti-TNF α . La dose minimale moyenne (DS) en corticoïdes était de 31.5 (33) mg avant l'instauration de l'anti-TNF α et 6.5 (5.5) mg après (p=0.001). En tout, 65% des patients ont atteints un dosage en corticoïdes <6 mg par jour ; 61% se sont améliorés cliniquement, 13% sont restés stable et 9% se sont aggravés. L'imagerie a retrouvé une amélioration chez 74% des patients et une stabilité chez 26%.

CONCLUSION : Les anti-TNF α peuvent réduire grandement la posologie en corticoïdes chez les patients avec atteinte parenchymateuse du SNC liée à la sarcoïdose, même réfractaire.

CLASSIFICATION DU NIVEAU DE PREUVE : Cette étude rapporte l'efficacité des anti-TNF α employés en monothérapie à visée d'épargne cortisonique dans la sarcoïdose avec atteinte centrale parenchymateuse avec un niveau de preuve de IV

TNF- α inhibitors used as steroid-sparing maintenance monotherapy in parenchymal CNS sarcoidosis

OBJECTIVE: To assess the efficacy of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors used as steroid-sparing monotherapy in central nervous system (CNS) parenchymal sarcoidosis.

METHODS: The French Multiple Sclerosis and Neuroinflammation Centers retrospectively identified patients with definite or probable CNS sarcoidosis treated with TNF- α inhibitors as steroid-sparing monotherapy. Only patients with CNS parenchymal involvement demonstrated by MRI and imaging follow-up were included. The primary outcome was the minimum dose of steroids reached that was not associated with clinical or imaging worsening during a minimum of 3 months after dosing change.

RESULTS: Of the identified 38 patients with CNS sarcoidosis treated with TNF- α inhibitors, 23 fulfilled all criteria (13 females). Treatments were infliximab (n=22) or adalimumab (n=1) for a median (interquartile range [IQR]) of 24 (17-40) months. At treatment initiation, the mean (SD) age was 41.5 (10.5) years and median (IQR) disease duration 22 (14-49.5) months. Overall, 60% of patients received other immunosuppressive agents before a TNF- α inhibitor. The mean (SD) minimum dose of steroids was 31.5 (33) mg before TNF- α inhibitor initiation and 6.5 (5.5) mg after (p=0.001). In all, 65% of patients achieved steroids dosing < 6 mg per day; 61% showed clinical improvement, 13% stability and 9% disease worsening. Imaging revealed improvement in 74% of patients and stability in 26%.

CONCLUSION: TNF- α inhibitors can greatly reduce steroids dosing in patients with CNS parenchymal sarcoidosis, even refractory.

CLASSIFICATION OF EVIDENCE: This study provides Class IV evidence that TNF- α inhibitor used as steroid-sparing monotherapy is effective for patients with CNS parenchymal sarcoidosis.