



**HAL**  
open science

# Efficacité et tolérance de l'infliximab dans la sarcoïdose : une étude rétrospective bordelaise

Wendy Jourde

► **To cite this version:**

Wendy Jourde. Efficacité et tolérance de l'infliximab dans la sarcoïdose : une étude rétrospective bordelaise. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03238565

**HAL Id: dumas-03238565**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03238565>**

Submitted on 27 May 2021

**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.

## **U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2021

Thèse n° 3022

THESE POUR L'OBTENTION DU

### **DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Wendy JOURDE

Née le 3 juillet 1993 à Cosne Cours sur Loire

Le 12 avril 2021

### **EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'INFLIXIMAB DANS LA SARCOIDOSE**

**Une étude rétrospective bordelaise**

Sous la direction du Docteur Etienne RIVIERE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Patrick MERCIE  
Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU  
Madame le Professeur Estibaliz LAZARO  
Monsieur le Docteur Xavier DEMANT  
Monsieur le Docteur Etienne RIVIERE

Président  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur

## **Efficacité et tolérance de l'infliximab dans la sarcoïdose : une étude rétrospective bordelaise**

**Introduction.** Le traitement par anti-TNF alpha est actuellement positionné en troisième ligne thérapeutique dans les sarcoïdoses réfractaires. Néanmoins, certaines données concernant son efficacité et ses modalités d'usage ne sont pas encore bien connues.

**Méthodes.** Nous avons recueilli rétrospectivement et de manière monocentrique les données clinico-biologiques de patients ayant une sarcoïdose diagnostiquée selon les critères WASOG et pour lesquels un traitement par infliximab a été débuté entre septembre 2008 et avril 2019, afin d'en évaluer l'efficacité et la tolérance.

**Résultats.** Cinquante-cinq patients atteints de sarcoïdose ont reçu un traitement par infliximab, dont 87% pour une sarcoïdose réfractaire ou cortico-dépendante et 13% en première ligne. Au terme d'un suivi médian de 12 mois, on observait 24 RC et 14 RP, soit une efficacité globale de 70%, avec une diminution significative du nombre d'organes atteints et de la posologie quotidienne de prednisone. Les atteintes d'organe dans lesquelles ce traitement paraissait le plus efficace étaient neurologiques centrales (93%), ganglionnaires (90%), osseuses et hépatiques (87%) et pulmonaires (77%). En revanche, l'infliximab était moins efficace dans les atteintes articulaires et musculaires. L'infliximab a été arrêté chez 7 patients ayant présenté une efficacité du traitement, dont 4 ont rechuté dans un délai médian de 7 mois. Le traitement était grevé d'une toxicité importante majoritairement infectieuse avec la survenue d'EI graves chez 36% des patients, ayant mené à un arrêt thérapeutique chez 29% et à une mortalité de 3.6% d'origine infectieuse.

**Conclusion.** L'infliximab semble efficace chez les patients atteints de neuro-sarcoïdose ou de sarcoïdoses hépatique, ganglionnaire ou osseuse mais moins actif dans les atteintes musculaire ou articulaire. Son effet thérapeutique paraît suspensif avec un taux élevé de rechutes à l'arrêt et des effets indésirables notamment infectieux non négligeables.

**Mots clés :** sarcoïdose ; infliximab ; prednisone ; infections.

---

## **Efficacy and security of infliximab in sarcoidosis : a retrospective study**

**Introduction.** Anti-TNF alpha molecules, and especially infliximab, are currently recommended as third line treatments in refractory sarcoidosis. Data are still missing regarding the efficacy and modalities of use of infliximab in this disease.

**Methods.** We collected clinical and biological characteristics from patients diagnosed with sarcoidosis according to the WASOG criteria and who had been treated by infliximab between September 2008 and April 2019 in Bordeaux.

**Results.** A total of fifty-five patients received infliximab : 48 (87%) as second or third line and 7 (13%) as frontline treatment. Complete response was observed in 24 patients (45%) and partial response in 14 (25%) after a median treatment length of 12 months, Overall infliximab led to a response in 70% of patients with a significant decrease in the number of affected organs and tapering of prednisone doses. Infliximab appeared to be particularly efficacious in neurological, lymph nodes, bones, hepatic and pulmonary sarcoidosis. On the other hand, infliximab seemed to have a lower effect in joint and muscular sarcoidosis. We were able to interrupt infliximab after complete remission was achieved in 7 patients, but four of them relapsed within a mean time of 7 months. Infliximab toxicity was important with mostly repeated infectious episodes. Thirty-six percent of patients experienced serious adverse events, leading to treatment cessation in 29% and death in 2 patients.

**Conclusion.** Infliximab seems efficient in about 70% of cases in sarcoidosis but with an important toxicity and a high rate of relapse after treatment cessation.

**Key words :** sarcoidosis ; infliximab ; steroids ; infection.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrick Mercié, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse et en me permettant de continuer ma formation au sein de votre service.

A Monsieur le Professeur Pierre Duffau, rapporteur et membre du jury de cette thèse, pour ta validation finale, pour tes visites pédagogiques aussi bien médicalement que culturellement parlant.

A Madame le Professeur Estibaliz Lazaro, membre du jury de cette thèse, pour ta présence experte et bienveillante, pour l'inspiration que tu suscites au quotidien.

A Monsieur le Docteur Xavier Demant, membre du jury de cette thèse, pour ton omniscience, pour le salut de nos patients après échec de l'infiximab.

A Monsieur le Docteur Etienne Riviere, directeur et membre du jury de cette thèse, pour ton soutien et tes conseils avisés, pour la confiance dont tu m'honores en m'ayant confié ce travail.

A tous les médecins qui m'ont accompagnée et formée tout au long de mon parcours.

Les internistes, Dr Aureau, Dr Contis, Dr Baulier, Dr Machelart, Dr Riviere, Dr Ribeiro, Dr Greib, Dr Delbrel, Dr Desblache, Dr Pailler-Valton, Pr Lazaro, Pr Mercié, Pr Duffau, Pr Viillard et Pr Pellegrin, pour l'enseignement de notre belle spécialité, pour l'écoute et l'attention dont vous faites preuve.

Les gériatres, Dr Vogt, Dr Perier et Dr Tissandier, pour l'encadrement et la douceur du premier semestre.

Les infectiologues, Dr Vareil et Dr Wille, pour votre disponibilité et votre investissement sans limite, pour réussir à nous faire croire que l'endocardite est la pathologie infectieuse la plus fréquente.

Les réanimateurs, Dr Camou, Dr Issa, Dr Mourissoux et Dr Guisset, pour votre patience et votre persévérance devant mon inaptitude à poser une voie centrale.

Les néphrologues, Dr Taton, Dr Le Layo, Dr Burguet, Dr Delmas, Dr Moreau, Pr Combe, Pr Rigothier, Pr Couzi et Pr Merville, pour l'appréciation de la volémie et l'importance du ionogramme urinaire.

Les rhumatologues, Dr Pichon, Dr Germain, Dr Lequen et Dr Balageas, pour les 3 semaines trop courtes passées dans votre secteur, pour m'avoir presque appris à ponctionner un genou.

Les pneumologues, Dr Bon, Dr Grassion, Dr Demant, Dr Blanchard, Dr Macey, Dr Zysman et Pr Raheison-Semjen, pour avoir été ma seconde famille pendant 7 mois, pour le montage de la PPC, pour le staff interstitiel.

A tous mes co-internes, internistes et d'ailleurs, avec qui j'ai eu la chance de travailler, de souffrir un peu et de partager beaucoup.

A Guillaume, ancien co-interne, futur co-chef, pour que tu puisses m'appeler Dr Winnie en toute crédibilité devant nos internes.

A Thomas, co-interne, co-thésard, futur co-chef, courage pour toi aussi la fin est proche.

Aux équipes soignantes, pour votre dévouement quotidien et votre indulgence lors de mes premiers pas.

A ma famille,

Mes parents, pour votre soutien constant et surtout votre patience à toute épreuve pendant ces longues années où l'amabilité n'aura pas été ma principale qualité.

Mes sœurs, pour votre présence, vos rires et votre capacité à remettre les choses en perspective, après tout on est pas là pour souffrir.

Mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, mes grands-parents.

A mes amis,

Celles de la toute première heure, Camille, Marine, Fanny, qui m'accompagnent chacune à leur manière depuis longtemps.

La team du lycée, Charly, Aloïs, Francis, Anaïs et Laurianne, pour les moments d'évasion de la médecine, pour qu'enfin vous n'ayez plus besoin de me demander quand est ce que j'arrête de bosser.

Mes Clermontois, Esther pour Igor et Beyonda, Victor pour les chorégraphies élaborées et les tisanes, Damien pour The Voice et la coupole. Merci à vous trois pour ces années traversées ensemble, puissions-nous continuer à collaborer longtemps, tant sur le plan médical que musical.

Les amis de la salle verte, Aurélie, Thomas, Saer, Ismaïl, Pauline, Simon, pour l'entraide, pour les fous rires naturels ou chimiquement induits, pour les vitres cassées.

Léonie et Mégane, pour nos escapades toujours soigneusement préparées et aux risques parfaitement maîtrisés, pour la découverte des hauts lieux de la vie bordelaise et sa gastronomie, pour le kebab doré.

Raphaëlle et Héloïse, pour votre joie de vivre et votre tolérance pendant l'ultime semestre, pour la survie ensemble contre froid et rongeurs, pour le chien tête en bas.

Audrey, pour ces années de colocation bercées par la douce voix des Marseillais, pour la réassurance mutuelle lors des dernières semaines, pour m'avoir tout appris sur les stats.

Thomas, pour le covoiturage vers de lointaines contrées, pour ton remords qui m'a confortée dans l'idée que la médecine interne c'est la vie, pour le bob.

A Emma et Audrey pour les frayeurs du début et les joies des pruneaux, Clément pour que tu entendes enfin que non je ne serai pas gastro-entérologue, Coline parce qu'elle est drôle, Jean et Hadrien pour l'affiche de fin de stage et les oies sauvages, Kévin pour Cascada et ton sauvetage héroïque lors d'une indicible soirée, Julie pour les Ubers et la décoration de ma terrasse, Tiphaine pour la via ferrata et la ponctuation impromptue de tes phrases.

A Monsieur V, premier supporter de ma thèse depuis qu'il en fait partie.

Aux patients.

A MG, car finalement je crois que tout va bien jusqu'ici, j'ai compris qu'il n'y a pas de raccourci, mais la course est finie et je vais pouvoir reprendre mes esprits.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES.....	9
ABREVIATIONS.....	12
1. LA SARCOIDOSE : GENERALITES.....	14
1.1. Epidémiologie.....	15
1.2. Pistes étiologiques.....	15
1.2.a. Rôle environnemental et/ou infectieux.....	15
1.2.b. Rôle génétique.....	17
1.3. Physiopathologie.....	18
1.4. Présentation clinique.....	21
1.4.a. Syndrome de Löfgren.....	23
1.4.b. Syndrome de Heerfordt.....	23
1.4.c. Atteinte pulmonaire.....	23
1.4.d. Atteinte cutanée.....	26
1.4.e. Atteinte ganglionnaire.....	30
1.4.f. Atteinte ophtalmologique.....	31
1.4.g. Atteinte neurologique.....	33
1.4.h. Atteinte musculaire.....	37
1.4.i. Atteinte ostéo-articulaire.....	39
1.4.j. Atteinte hépatique.....	40
1.4.k. Atteinte cardiaque.....	42
1.4.l. Atteinte rénale.....	45
1.4.m. Hypercalcémie.....	45
1.4.n. Autres atteintes.....	46
1.5. Diagnostic.....	47
1.6. Evolution et pronostic.....	48
1.7. Traitement.....	50



2. ANTI-TNF ALPHA ET SARCOIDOSE.....	52
2.1. Implication du TNF alpha dans la sarcoïdose.....	52
2.2. Les anti-TNF alpha, un nouvel outil thérapeutique.....	53
2.3. Efficacité de l'infliximab dans la sarcoïdose.....	54
2.3.a. Infliximab et sarcoïdose pulmonaire.....	54
2.3.b. Infliximab et sarcoïdose cutanée.....	55
2.3.c. Infliximab et sarcoïdose neurologique centrale.....	55
2.3.d. Infliximab et sarcoïdose ophtalmologique.....	56
2.3.e. Infliximab et sarcoïdose cardiaque.....	56
2.3.f. Efficacité globale de l'infliximab.....	57
2.4. Efficacité de l'adalimumab dans la sarcoïdose.....	57
2.5. Efficacité de l'etanercept dans la sarcoïdose.....	58
2.6. Efficacité du golimumab dans la sarcoïdose.....	59
2.7. Facteurs pronostiques de réponse aux anti-TNF.....	59
2.8. Recommandations actuelles.....	60
2.9. Toxicité des anti-TNF.....	61
3. METHODOLOGIE DU TRAVAIL.....	64
4. RESULTATS.....	66
4.1. Caractéristiques des patients.....	66
4.2. Efficacité globale de l'infliximab.....	70
4.2.a. Patients ayant présenté une efficacité du traitement.....	71
4.2.b. Patients n'ayant pas présenté d'efficacité du traitement.....	72
4.2.c. Facteurs pronostiques de réponse.....	73
4.3. Réponse thérapeutique selon l'atteinte d'organe.....	75
4.4. Réponse thérapeutique selon la présentation phénotypique.....	79
4.5. Tolérance de l'infliximab.....	80
5. DISCUSSION.....	84
6. CONCLUSION.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	94

FIGURES.....	108
TABLEAUX.....	110
ANNEXES.....	111
A1. Clusters phénotypiques.....	111
A2. Description des différentes atteintes d'organe selon la WASOG.....	112
A3. Clinical Outcome Status.....	115
A4. Score ePOST.....	115
A5. Recommandations WASOG concernant l'utilisation des anti-TNF.....	116
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	117

## ABREVIATIONS

AA : protéine amyloïde sérique A	FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
AAN : anticorps anti-nucléaires	HLA : human leukocyte antigen
AVC : accident vasculaire cérébral	HPV : papilloma virus humain
BAV : bloc auriculo-ventriculaire	IgA : immunoglobuline A
BNP : brain natriuretic peptide	IGRA : interferon gamma release assay
BOM : biopsie ostéo-médullaire	IL2-R : récepteur à l'interleukine 2
CHU : centre hospitalier universitaire	IRM : imagerie par résonance magnétique
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité	LBA : lavage broncho-alvéolaire
CMV : cytomegalovirus	LCR : liquide céphalo-rachidien
COS : clinical outcome status	MMF : mycophenolate mofetil
CPI : composite physiological index	MTX : méthotrexate
CRP : protéine C réactive	NK : natural killer
CTC : corticoïdes	NS : non significatif
CVF : capacité vitale forcée	NYHA : new york heart association
CYC : cyclophosphamide	OCCC : ocular-cardiac-cutaneous-central nervous system
DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone	OCT : tomographie en cohérence optique
DMARD : disease modifying anti-rheumatic drug	OR : odds ratio
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine	ORL : oto-rhino-laryngologie
ECG : électrocardiogramme	PCR : polymerase chain reaction
EI : effets indésirables	PNN : polynucléaires neutrophiles
EMG : électromyogramme	RC : réponse complète
ETT : échographie trans-thoracique	RP : réponse partielle
Fab : fragment antigen binding	RR : risque relatif
Fc : fragment cristallisable	SNC : système neurologique central
	SNP : système neurologique périphérique

SUV : valeur de fixation normalisée

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positons

TNF : tumor necrosis factor

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

VRS : virus respiratoire syncytial

WASOG : World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders

## 1. LA SARCOÏDOSE : GENERALITES

La sarcoïdose est une maladie rare caractérisée par une prolifération granulomateuse d'étiologie indéterminée pouvant toucher tous les organes avec une atteinte préférentielle des poumons. Le dermatologue français Ernest Besnier (Figure 1) est le premier à en faire une description clinique en 1889 en exposant l'atteinte cutanée particulière du lupus pernio. Par la suite en 1899, le dermatologue norvégien Caesar Boeck (Figure 2) en rapporte l'anatomopathologie chez un jeune patient de 36 ans présentant des lésions cutanées nodulaires du visage, du tronc et des membres supérieurs. Il décrit ainsi la présence de cellules géantes sur les biopsies cutanées, qu'il qualifie de sarcoïdes bénins de la peau (1). Le caractère systémique de la maladie est identifié peu après en 1914, par un dermatologue suédois Jörgen Schaumann (Figure 3), qui regroupe ainsi l'atteinte cutanée de Boeck et Besnier et diverses manifestations viscérales, notamment pulmonaires et ganglionnaires, en une seule affection générale. Il la qualifie alors de lymphogranulomatose bénigne afin de la distinguer des pathologies lymphomateuses et en affirme la nature réticulo-endothéliale.

La sarcoïdose a longtemps été dénommée maladie de Besnier-Boeck-Schaumann en hommage à ces trois médecins. Plus tard, le nom de sarcoïdose lui sera attribuée, en référence à la description anatomopathologique originale de Boeck.



*Figures 1, 2 et 3 : portraits des Dr Besnier, Boeck et Schaumann*

### 1.1. Epidémiologie :

La sarcoïdose est une maladie rare touchant le sujet jeune, généralement avant l'âge de 50 ans, avec une légère prédominance féminine (2). L'incidence de cette maladie est variable (de 1 à 80 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an). Elle est plus fréquente dans les pays d'Europe du Nord ainsi que chez les sujets afro-américains (3) et est en revanche plus rare au Japon.

La maladie survient généralement aux alentours de 30 ans, et un peu plus tardivement vers 40 ans chez les femmes et les sujets noirs. On observe un deuxième pic d'incidence vers l'âge de 60 ans chez les femmes japonaises et scandinaves.

### 1.2. Pistes étiologiques :

L'étiologie de la sarcoïdose reste inconnue à ce jour. Cependant, l'hypothèse d'une exposition environnementale, infectieuse ou non, interagissant avec des facteurs génétiques reste privilégiée.

#### 1.2.a. Rôle environnemental et/ou infectieux :

La présence d'une réaction granulomateuse, semblable à celle identifiée dans la tuberculose, la silicose, la béryllose chronique ou encore les pneumopathies d'hypersensibilité, suggère une réaction immunitaire liée à une exposition antigénique, n'ayant pas été identifiée à ce jour dans la sarcoïdose. Le fait que les organes constituant une interface directe avec l'environnement soient ceux les plus touchés (atteintes pulmonaire, cutanée et ophtalmologique), est également en faveur d'une exposition antigénique extérieure. Plusieurs études ont mis en évidence des clusters de patients porteurs de sarcoïdose, qu'ils soient spatiaux ou temporeux, renforçant l'hypothèse d'une exposition environnementale. Enfin, il a été rapporté que les lymphocytes T CD4 présents au niveau du granulomes expriment une restriction du répertoire de leur TCR suggérant un profil oligoclonal et donc une réaction à un antigène spécifique (4).

Sur le plan environnemental, de nombreuses associations ont été décrites : exposition à différentes particules (bois brûlé, pollens, particules inorganiques, insecticides, moisissures) (5) correspondant à différentes professions notamment dans les domaines de la marine, la

métallurgie, l'informatique, le jardinage, les pompiers (6) (7) (8). Il a par exemple été rapporté une augmentation de l'incidence de la sarcoïdose parmi les pompiers exposés aux microparticules lors de l'attentat du World Trade Center (9).

Ces expositions environnementales pourraient être en rapport non seulement avec la survenue de la maladie mais également avec sa sévérité. Ainsi, Caruana et al rapportent sur une cohorte de 660 patients, une association entre l'exposition au cuivre ou au fer et la survenue d'un tableau de sarcoïdose sévère, correspondant à une sarcoïdose chronique disséminée ou à une sarcoïdose chronique avec atteinte neurologique centrale (10). Une autre étude mettant en évidence une sensibilisation aux particules inorganiques chez les patients atteints de sarcoïdose a également montré que cette exposition était associée à une évolution pulmonaire fibrosante (11).

L'étude ACCESS a, quant à elle, mis en évidence une augmentation de 60% du risque de sarcoïdose chez les sujets exposés aux moisissures, évoquant une possible origine microbienne (12). Le rôle potentiel de deux agents infectieux, *Mycobacterium tuberculosis* et *Propionibacterium acnes* a notamment été exploré avec des résultats divergents.

Une étude a ainsi montré la présence de *Propionibacterium* détectée par PCR sur les biopsies ganglionnaires de 108 patients atteints de sarcoïdose, suggérant son implication dans le développement de la maladie, tandis que la PCR *Mycobacterium* s'est révélée négative dans la majorité des cas (13). D'autres études de plus faible effectif étaient en faveur d'un rôle pathogène lié au complexe *Mycobacterium tuberculosis*, mettant en évidence chez les patients la présence d'une enzyme ou d'anticorps dirigés contre une HSP lui étant associés (14) (15).

A l'opposé, l'étude de Beijer n'a retrouvé de sensibilisation à aucun des deux germes chez ses patients (11).

### 1.2.b. Rôle génétique :

Des formes familiales de sarcoïdose sont observées dans environ 4% des cas et il existe plus fréquemment une sarcoïdose familiale chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes, impliquant une part génétique probable dans la survenue de la maladie. De plus, il a été rapporté que la probabilité de développer une sarcoïdose est plus élevée dès lors qu'un parent du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré a été touché par cette maladie (16). En effet le risque relatif est plus important chez les membres de la fratrie et les parents mais également chez les oncles et tantes et les grands parents qu'en population générale (RR variant de 3.8 à 5.7 selon le lien familial dans l'étude ACCESS) (17). Ce risque est plus marqué chez les sujets jeunes, de sexe masculin et d'origine caucasienne.

Il semble exister une prédisposition au développement de la maladie médiée principalement par le HLA de classe II, avec l'implication de HLA-DRB1 et DPB1 (18). Plusieurs polymorphismes du HLA ont été identifiés et ceux-ci diffèrent selon le groupe ethnique des patients ou encore leur sexe. On retrouve par exemple HLA-DPB1\*0101 chez les sujets noirs uniquement et HLA-DRB1\*1501 chez les sujets blancs. Dans la cohorte ACCESS, le polymorphisme HLA-DRB1\*1101 était plus fréquemment retrouvé chez les hommes (OR 3.6).

Ces polymorphismes du HLA sont également associés à la présentation clinique et au pronostic de la maladie. Ainsi, la présence de HLADRB1\*0301 ou HLA-DQB1\*0201 semble associée au syndrome de Löfgren et à un bon pronostic (19). Son absence pourrait en revanche impliquer une forme chronique de la sarcoïdose. Plus précisément, certains polymorphismes seraient même associés à des atteintes d'organe particulières de la maladie ; on note par exemple l'association entre DRB1\*0401 et atteinte ophtalmologique, DRB3 et atteinte médullaire chez les sujets noirs, DPB1\*0101 et hypercalcémie chez les sujets caucasiens, HLA-B8 et atteinte articulaire ou encore HLA-A1 et uvéite.

L'implication de facteurs génétiques dans la survenue de la maladie pourrait donc expliquer les présentations cliniques diverses et leur pronostic variable en fonction de l'ethnie des patients.

Des explorations génomiques ont été réalisées chez des sujets présentant des formes familiales de sarcoïdose à la recherche d'une anomalie génétique commune (20). Une étude allemande a ainsi permis d'identifier une mutation du gène codant BTNL2, une protéine transmembranaire



impliquée dans le CMH de type II et jouant un rôle d'inhibition de la prolifération lymphocytaire T (21). Cette mutation entraînerait une perte de la fonction de régulation immunitaire liée à BTNL2 et conférerait un sur-risque de sarcoïdose. Une seconde étude a confirmé le rôle de BTNL2 dans la sarcoïdose en mettant en évidence différents polymorphismes de ce gène selon l'ethnie (22). D'autres études ont mis en avant le rôle du gène codant pour CCR2 (récepteur monocyttaire de la chemokine CCL2, impliqué dans le recrutement et l'activation monocyttaire), dont la mutation serait associée à un sur-risque de sarcoïdose (23) mais également à l'une de ses présentations cliniques bien spécifique, le syndrome de Löfgren.

Ainsi le rôle favorisant de nombreux gènes est suspecté, tels que le gène codant pour HSP-70 (Heat Shock Protein jouant un rôle dans la lutte contre le stress cellulaire lié aux métaux lourds), SLC11A1 (impliqué dans la défense contre certains pathogènes tels que la tuberculose ou la lèpre) (24), TAP (protéine médiant le transport et la fixation du peptide antigénique du CMH de classe I) (25), CR1 (participant à la phagocytose des complexes immuns) (26), IFNA (à l'origine de la sécrétion d'interféron alpha) (27), TNF alpha (28)...

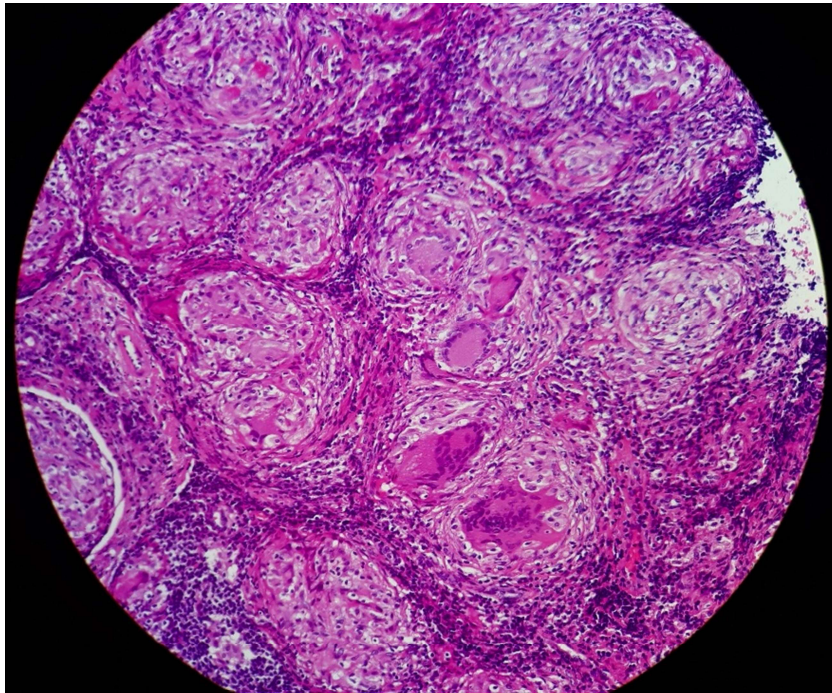
Certains gènes sont également associés au pronostic, comme le gène CARD5 qui pourrait être impliqué dans une évolution fibrosante de la sarcoïdose.

Enfin, il existe probablement une interaction entre le terrain génétique et l'exposition environnementale. Ainsi, le HLA-DQB1\*0201 initialement identifié comme un facteur protecteur de la sarcoïdose, semble en devenir un facteur favorisant lorsqu'il est associé à une exposition aux moisissures (29).

### 1.3. Physiopathologie :

La sarcoïdose résulte de l'infiltration granulomateuse d'un ou plusieurs organes, apparaissant de manière réactionnelle à un agent exogène. La présence d'une stimulation antigénique, non identifiée dans la sarcoïdose, provoque un afflux de cellules du système immunitaire dans les tissus, représentées par les lymphocytes T CD4 et les monocytes-macrophages. Ceux-ci vont alors s'organiser à visée de défense, formant une structure centrale composée des monocytes-macrophages à différents stades d'activation, de cellules géantes épithélioïdes et giganto-

cellulaires, cernée par une couronne lymphocytaire principalement T CD4, mais comportant également de rares lymphocytes B et T CD8, et constituant ainsi le granulome (Figure 4).



*Figure 4 : infiltration granulomateuse ganglionnaire, Anatomopathologie CHU Bordeaux  
(photographie de Léonie Alran)*

Plusieurs cellules ont un ainsi un rôle majeur (Figure 5) (30) :

- les cellules dendritiques (31) permettent l'initiation de la réponse immunitaire par la présentation antigénique, menant à une activation et une prolifération lymphocytaire majoritairement Th1 (32) mais également Th17 (33) via la voie JAK/STAT. Cette orientation est favorisée par un climat cytokinique particulier comprenant l'Il-6, l'Il-12, l'Il-18 et l'Il-23, produites par les cellules dendritiques et les macrophages (34).
- les macrophages produisent des chemokines (MCP-1, CCL-20, CXCL10, CXCL16) permettant le recrutement lymphocytaire T, B et monocyttaire. Ils sécrètent par ailleurs du TNF alpha (35) qui joue un rôle dans la transcription de molécules permettant l'adhésion lymphocytaire (36) et l'activation cellulaire, l'ensemble de ces mécanismes aboutissant à la formation du granulome. Le TNF alpha favorise également la formation des cellules géantes mono-nucléées (37) et stimule la production des chemokines.

- les lymphocytes T CD4 (Th1 et Th17) sécrètent de l'Il-2, de l'Il-17 et de l'interféron gamma. L'interféron gamma stimule la production des chemokines par les macrophages, alimentant ainsi l'afflux cellulaire au sein du granulome. L'Il-2 joue un rôle d'activation et de prolifération lymphocytaire T CD4 et CD8 cytotoxique tandis que l'Il-17 permet un recrutement des polynucléaires neutrophiles contribuant ainsi au processus inflammatoire.

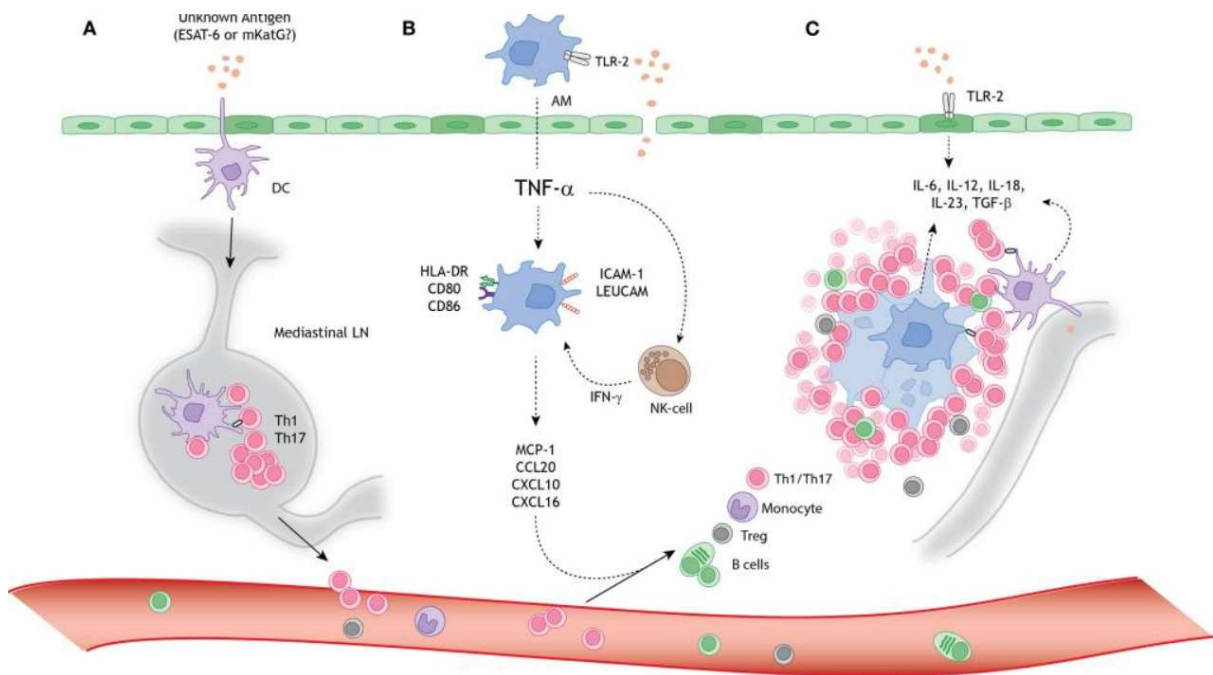


Figure 5 : Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis, *Front Immunol*, 2013

Cette activation de l'immunité cellulaire innée et adaptative permet dans la majorité des cas le contrôle de la stimulation antigénique, aboutissant à la résolution de la sarcoïdose.

Dans la sarcoïdose chronique, il existe en revanche une persistance de la réaction granulomateuse sans que son mécanisme ne soit clairement élucidé. Ceci pourrait être lié à un dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs échouant à contrôler le phénomène granulomateux (38), à une sur-expression Th1 avec sécrétion cytokinique importante (39) ou encore à un défaut d'apoptose des macrophages.

Parallèlement, il semble exister chez les patients présentant une sarcoïdose chronique une lymphopénie NK périphérique sans que le rôle des lymphocytes NK ne soit bien précisé (40).

La métalloprotéinase 12 pourrait être impliquée dans la sarcoïdose pulmonaire chronique puisqu'elle semble nécessaire à la persistance du processus granulomateux (41).

De manière inconstante, le granulome peut également évoluer vers la fibrose. Il semblerait qu'un switch vers un profil lymphocytaire Th2 soit impliqué dans le mécanisme fibrotique, avec la sécrétion de cytokines différentes telles que l'Il-4, l'Il-10 et l'Il-13. Ces cytokines vont alors induire la production de fibronectine et de CCL18 par les macrophages. Le CCL18 permet à son tour une activation fibroblastique à l'origine de la production de collagène, augmentant lui-même la sécrétion de CCL18, l'ensemble de ces mécanismes menant à la fibrose (42).

On retrouve également une augmentation de certaines métalloprotéinases, notamment la métalloprotéinase 8, dans le LBA de patients présentant une sarcoïdose pulmonaire fibrosante (43), sans augmentation parallèle des inhibiteurs de métalloprotéinases, conduisant à un déséquilibre du remodelage.

#### 1.4. Présentation clinique :

La présentation clinique de la sarcoïdose est extrêmement variable et peut se manifester par une atteinte d'organe isolée, notamment pulmonaire avec la survenue d'une dyspnée, d'une toux sèche, mais également par des symptômes généraux tels qu'une hyperthermie, une asthénie ou une perte de poids. Elle peut être découverte de manière fortuite sur une imagerie thoracique évocatrice.

La sarcoïdose peut toucher tous les organes mais dans 90% des cas, elle se manifeste par une atteinte pulmonaire, cutanée, ganglionnaire ou ophtalmologique. L'étude ACCESS (44) incluant 736 patients dont le diagnostic de sarcoïdose a été porté aux Etats Unis entre 1997 et 1999 a permis d'identifier les caractéristiques cliniques de cette pathologie chez un large panel de patients. Ainsi, 50% des patients présentaient une seule atteinte d'organe, de localisation thoracique dans la majorité des cas, 30% deux atteintes d'organes et au moins 3 atteintes d'organes étaient présentes chez 20% des patients. L'atteinte la plus fréquente était pulmonaire, présente chez 95% des patients, suivie par les localisations cutanées (16%), ganglionnaire (15%), ophtalmologiques (12%) et hépatiques (11%).

Cette étude a également permis de mettre en évidence une présentation clinique différente en fonction du sexe et de l'ethnie du patient, les sujets noirs étant plus à risque de présenter des

atteintes cutanées, ophtalmologiques, ganglionnaires, hépatiques et médullaires tandis que l'hypercalcémie était plus fréquente chez les sujets caucasiens. De même, il existait une prédominance de formes neurologiques, ophtalmologiques et d'érythèmes noueux chez la femme tandis que l'hypercalcémie était plutôt associée au sexe masculin.

Devant cette grande hétérogénéité clinique, Schupp et al ont défini dans une étude européenne multi-centrique portant sur plus de 2000 patients, 5 grands groupes par une technique de clustering correspondant chacun à un phénotype particulier, qui pourrait être sous-tendu par un terrain génétique ou une exposition environnementale particulière, et auraient ainsi une évolution similaire au sein de chacun des clusters (Annexe 1).

Cette équipe distingue ainsi (45) :

- 1- les sarcoïdoses abdominales avec atteintes hépatique, splénique et rénale ;
- 2- les sarcoïdoses avec atteinte ophtalmologique, neurologique centrale, cardiaque ou cutanée (OCCC) ;
- 3- les sarcoïdoses avec atteinte musculo-squelettique et cutanée ;
- 4- les sarcoïdoses pulmonaires pures parenchymateuse et ganglionnaire médiastino-hilaire ;
- 5- les sarcoïdoses avec atteinte extra-pulmonaire non incluses dans les autres groupes.

Il est intéressant de noter que deux autres études de grande ampleur ont également essayé d'identifier des clusters de patients selon leur présentation phénotypique avec des groupes différents de ceux de l'étude de Schupp et al. Une étude française multi-centrique portant sur 1200 patients a ainsi identifié 5 groupes (syndrome de Löfgren / sarcoïdoses ophtalmologiques, neurologiques, digestives et rénales / sarcoïdoses pulmonaires fibrosantes et cardiaques / lupus pernio et sarcoïdoses systémiques sévères / sarcoïdoses hépato-spléniques, ganglionnaires et osseuses) différant selon le sexe, l'origine géographique et la catégorie socio-professionnelle (46). La seconde étude, espagnole monocentrique et portant sur 700 patients, décrit 6 clusters dont la présentation clinique est moins bien définie mais qui présenteraient un pronostic similaire (47).

#### 1.4.a. Syndrome de Löfgren :

Il s'agit d'une présentation clinique aiguë, décrite pour la première fois en 1952 par le Pr Sven Löfgren, associant la triade suivante : érythème noueux, atteinte articulaire avec arthralgies ou arthrites des chevilles et atteinte pulmonaire de stade I avec adénopathies médiastino-hilaires chez 80% des patients. Il peut s'accompagner d'une hyperthermie (48). Ce syndrome survient chez 9 à 34% des patients, avec une prédilection pour le sujet d'origine caucasienne et une légère prédominance féminine. Sa présentation est plutôt cutanée chez la femme et articulaire chez l'homme (49). L'évolution est spontanément favorable dans 90% des cas.

#### 1.4.b. Syndrome de Heerfordt :

Le syndrome de Heerfordt est une présentation clinique rare de la sarcoïdose, décrite en 1909, associant paralysie faciale périphérique pouvant être uni ou bilatérale, parotidite, uvéite antérieure aiguë et hyperthermie. Il est décrit chez 0.3-1% des patients atteints de sarcoïdose et est fréquemment incomplet (50). Ainsi, le diagnostic d'une paralysie faciale inexplicquée et réfractaire à un traitement doit faire rechercher une uvéite associée, pouvant être infra-clinique, et faisant alors évoquer le diagnostic de sarcoïdose.

#### 1.4.c. Atteinte pulmonaire :

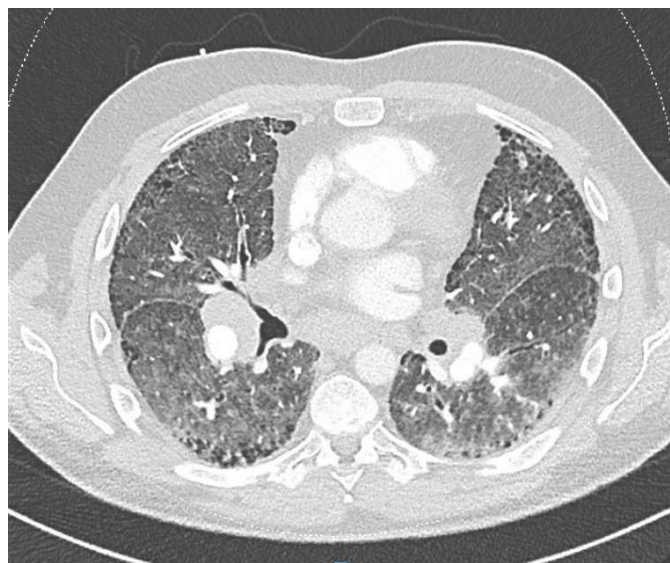
L'atteinte pulmonaire est fréquente, présente chez 90% des patients. Elle peut être asymptomatique, mais également se manifester par une dyspnée, une toux sèche ou une gêne thoracique chez 30-50% des patients (51). L'auscultation est souvent normale mais peut retrouver des crépitations secs en cas de fibrose avancée. L'aspect radiographique est décrit en 4 stades dits de Scadding, correspondant à une description radiologique pure ne préjugant pas du retentissement spirométrique de la maladie. Ils ont en revanche une signification pronostique, une régression spontanée étant peu probable à un stade avancé (52) :

- stade I (40%) : adénopathies médiastino-hilaires sans atteinte parenchymateuse
- stade II (35%) : atteinte interstitielle parenchymateuse
- stade III (10%) : atteinte parenchymateuse isolée
- stade IV (5%) : atteinte pulmonaire fibrosante

Le scanner permet de mieux évaluer les anomalies parenchymateuses. Il montre souvent des adénomégalies médiastino-hilaires bilatérales et non compressives. Des anomalies parenchymateuses s'y associent dans 20-50% des cas. Il s'agit le plus souvent d'une infiltration micronodulaire de distribution péri-lymphatique, prédominant au niveau des lobes moyens et supérieurs (Figure 6). Ces nodules peuvent confluer en masses situées dans les régions péri-bronchovasculaires ou sous-pleurales. Dans l'évolution fibrosante, le scanner met en évidence des opacités linéaires, des bronchectasies de traction avec distorsion architecturale prédominant toujours au niveau des lobes supérieurs (Figure 7). Un aspect kystique en rayons de miel est également possible, pouvant se compliquer de greffe aspergillaire.



*Figure 6 : atteinte réticulo-nodulaire avec adénopathies médiastino-hilaires (stade II)*



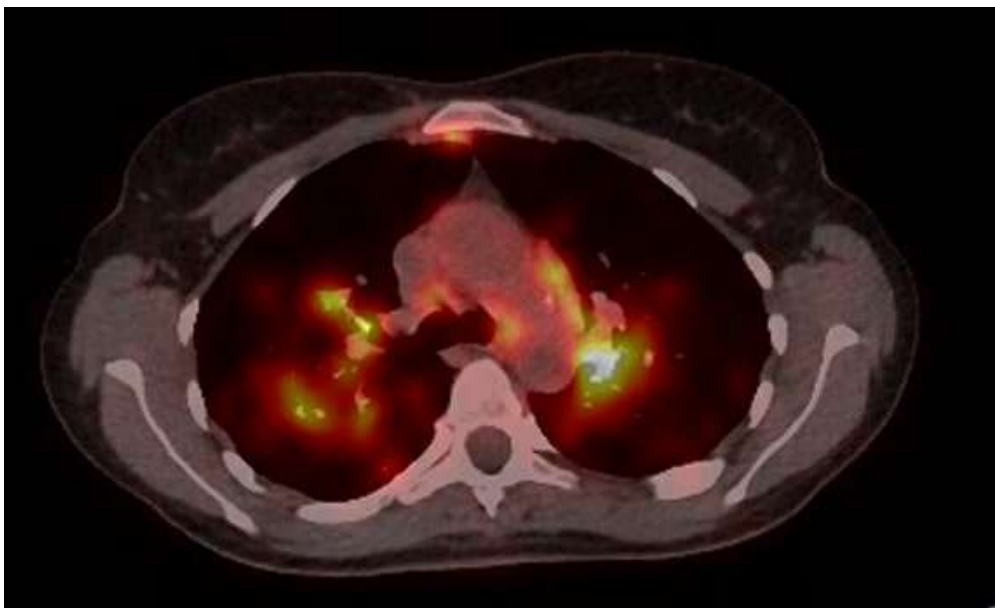
*Figure 7 : atteinte fibrosante évoluée (stade IV)*

Les EFR permettent d'évaluer le retentissement de l'infiltration granulomateuse pulmonaire. Elles mettent généralement en évidence un syndrome obstructif, lié à l'infiltration granulomateuse des parois bronchiques dans la majorité des cas ou plus rarement à une compression extrinsèque. Une atteinte de type restrictive peut également être identifiée, isolée ou associée à l'atteinte obstructive. Une hyperréactivité bronchique est présente chez 25% des patients (53).

Les anomalies spirométriques sont peu corrélées à l'atteinte parenchymateuse radiologique, même si certains patterns semblent y être associés. Ainsi les distorsions bronchiques sont souvent à l'origine d'un syndrome obstructif et le rayon de miel est fréquemment responsable d'un syndrome obstructif. Il est en revanche plus difficile de préjuger du retentissement de l'atteinte micronodulaire sur les EFR, et ce quelle que soit son étendue.

La mesure de la DLCO est plus sensible et plus précoce que les anomalies spirométriques. Elle semble être mieux corrélée à l'imagerie (54). Une atteinte importante de la DLCO disproportionnée par rapport aux lésions parenchymateuses, doit faire suspecter une hypertension pulmonaire.

La TEP (Figure 8) est un outil permettant de mieux évaluer le caractère actif ou séquellaire des lésions parenchymateuses et semble corrélé aux paramètres spirométriques (55).



*Figure 8 : atteinte pulmonaire de stade II hypermétabolique à la TEP*



La fibroscopie bronchique montre le plus souvent une muqueuse normale mais celle-ci peut également être oedématisée ou être le siège d'une infiltration micronodulaire. L'endoscopie peut parfois retrouver une réduction de calibre ou une sténose bronchique dans les cas de fibrose avancée. Le LBA montre une alvéolite lymphocytaire, d'autant plus en faveur du diagnostic de sarcoïdose que le rapport CD4/CD8 est élevé. Une valeur seuil de 3.5 a été proposée dans plusieurs études avec une sensibilité d'environ 70% et une spécificité de 80% (56). Le LBA permet également d'écarter les diagnostics différentiels, notamment infectieux.

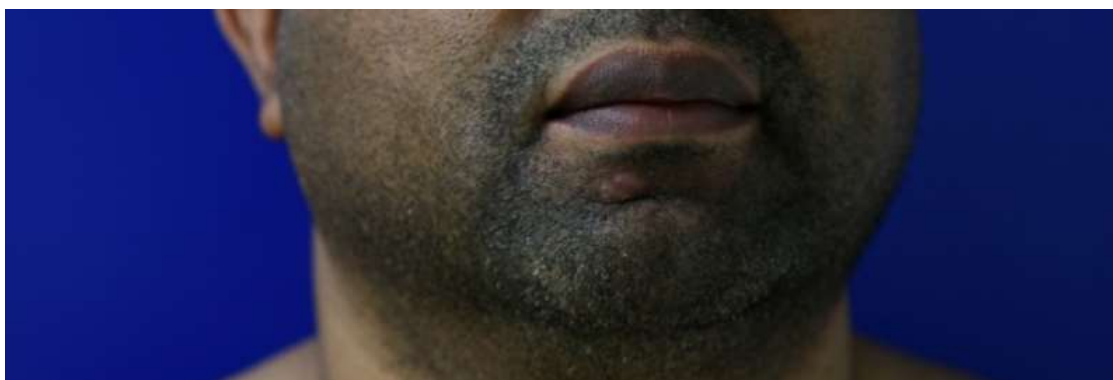
Une hypertension pulmonaire peut survenir chez 5 à 13% des patients, dont le mécanisme est complexe et multi-factoriel (57). Il s'agit le plus fréquemment d'une hypertension pulmonaire du groupe 3, secondaire à une fibrose pulmonaire avancée, mais également parfois d'une hypertension pulmonaire post-capillaire liée à une atteinte cardiaque de la sarcoïdose ou une hypertension porto-pulmonaire en cas d'atteinte hépatique sévère. Plus rarement, l'hypertension pulmonaire est directement liée à une infiltration granulomateuse vasculaire ou à une compression extrinsèque par des adénopathies. Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic.

#### 1.4.d. Atteinte cutanée :

L'atteinte cutanée est présente chez 20-30% des patients (58) et survient plutôt au début de la maladie. Elle représente la 2<sup>ème</sup> atteinte la plus fréquente au cours de la sarcoïdose et est extrêmement hétérogène et peu spécifique. Elle peut être isolée initialement et précéder d'autres atteintes d'organes. Les lésions sont classiquement classifiées en deux catégories, distinguant les atteintes cutanées spécifiques dont l'anatomopathologie met en évidence des granulomes épithélioïdes, des lésions non spécifiques (59). La présence de macrophages présentant un fort marquage CD163+ pourrait permettre de distinguer précocement les lésions cutanées s'inscrivant dans une sarcoïdose systémique des sarcoïdoses cutanées isolées (60).

Les lésions spécifiques sont généralement infiltrées et indolores, prenant à la vitropression une coloration dite « gelée de coing » avec présence de grains. Elles regroupent les lésions nodulaires et les lésions en plaques. La biopsie cutanée de ces lésions spécifiques met en évidence des granulomes épithélioïdes, le plus souvent localisés au niveau du derme profond.

Les lésions maculo-papulaires ou nodulaires sont les plus fréquentes (Figures 9 et 10). De taille variable, unique ou multiples, pouvant prendre une teinte violacée ou garder une couleur identique à celle de la peau, elles sont situées au niveau de la nuque et du visage (paupières et région naso-labiale principalement). Elles peuvent également infiltrer les cicatrices (Figure 11) et les tatouages. Ces lésions régressent sans séquelle en s'affaissant par le centre ou en laissant un aspect hypochrome. Elles ont fréquemment une évolution favorable spontanée dans les 2 ans.



*Figures 9 et 10 : lésions papulo-nodulaires touchant le visage*



*Figure 11 : infiltration granulomateuse d'une cicatrice*

La forme angiolupoïde, plus rare, consiste en une lésion papulo-nodulaire molle, de coloration rouge ou violacée, souvent télangiectasique. Elle est localisée au niveau du nez ou du canthus interne et sa résolution spontanée est peu commune. On la retrouve plus fréquemment chez la femme (61).

Les plaques sarcoïdiques sont des lésions infiltrées et indurées, localisées à la face d'extension des extrémités, au niveau du dos et des fesses. Les plaques situées au niveau des doigts peuvent s'accompagner de déformations osseuses en regard avec d'éventuelles anomalies osseuses kystiques ou lytiques (maladie de Perthes Jüngling). Les lésions en plaques sont plutôt retrouvées dans des formes chroniques de sarcoïdose et évoluent lentement vers des lésions dépigmentées ou cicatricielles.

Le lupus pernio est un placard violacé et induré, caractéristique de la sarcoïdose, s'étendant au niveau du visage en ailes de papillon. Il est fréquemment associé à une atteinte muqueuse sous-jacente pouvant infiltrer le nez, le pharynx, voire le larynx (62). Il touche plus souvent la femme et les patients d'origine afro-américaine (63).

Des nodules sous-cutanés spécifiques de la sarcoïdose ont également été décrits (sarcoïdes de Darier-Roussy). Ils sont localisés au niveau du tronc et des extrémités, sont indolores, incolores

et mobiles (64). Ils apparaissent de manière tardive au cours de la maladie et sont souvent associés à une atteinte systémique.

Plus rarement, on peut retrouver diverses autres formes cliniques psoriasiforme, lichenoïde, ichtyosiforme, érythrodermique, verruqueuse, purpurique-like, formes atrophiques ou ulcéreuses.

Il existe de rares atteintes muqueuses correspondant à des lésions papulaires ou nodulaires, des plaques jaunâtres pouvant siéger au niveau de la muqueuse buccale (65), du nez ou du larynx et ne touchant généralement pas les muqueuses ano-génitales, même si de rares cas de sarcoïdose vulvaire ont été rapportés. Elles sont souvent associées à une sarcoïdose systémique.

Concernant les phanères, des atteintes du cuir chevelu sont décrites avec une alopécie le plus souvent cicatricielle (Figure 12) et donc irréversible (66). Celle-ci survient plutôt chez la femme d'origine afro-américaine, en association à des lésions cutanées touchant le visage. Une forme d'alopecie non cicatricielle est possible mais plus rare.



*Figure 12 : atteinte alopeciante cicatricielle*

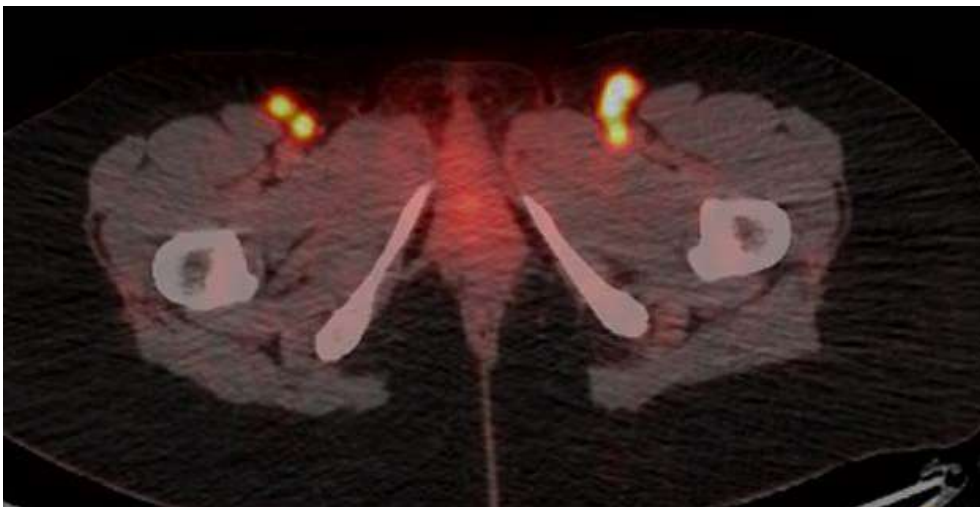
L'atteinte unguéale est rare, de type dystrophique et presque toujours associée à une atteinte osseuse touchant la phalange distale (67).

L'atteinte cutanée non spécifique de la sarcoïdose est principalement représentée par l'érythème noueux, survenant chez environ 10% des patients. Il est classiquement décrit dans le syndrome de Löfgren, en association à une atteinte pulmonaire de stade I et à des arthralgies. Il s'agit de nodules sous-cutanés inflammatoires et douloureux, siégeant préférentiellement au niveau des membres inférieurs, à la face antérieure des tibias et régressant en quelques semaines sans séquelle. La biopsie met en évidence un aspect de panniculite septale non spécifique et n'est donc pas recommandée.

D'autres atteintes non spécifiques ont été constatées, telles que des calcinoses ou un hippocratisme digital en rapport avec l'insuffisance respiratoire chronique.

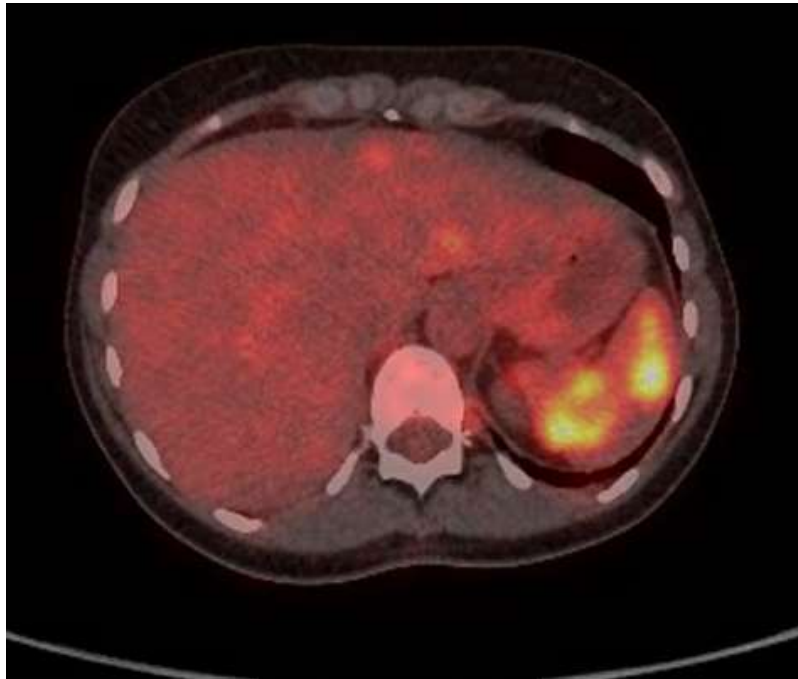
#### 1.4.e. Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire consiste en une infiltration granulomateuse ganglionnaire, présente chez environ 1/3 des patients. Il s'agit le plus souvent de localisations profondes, non détectées à l'examen clinique. Ces adénopathies sont fréquemment retrouvées en médiastino-hilaires, associées à l'atteinte pulmonaire mais elles peuvent toucher tous les territoires ganglionnaires. Elles sont rarement responsables de manifestations compressives et sont généralement détectées au TEP scanner.



*Figure 13 : atteinte hypermétabolique ganglionnaire*

L'atteinte ganglionnaire peut être associée à une splénomégalie, également hypermétabolique à la TEP (Figure 14).



*Figure 14 : atteinte splénique hypermétabolique*

#### 1.4.f. Atteinte ophtalmologique :

L'atteinte ophtalmologique est fréquemment décrite chez les patients porteurs d'une sarcoïdose. Sa prévalence est extrêmement variable selon l'ethnie, allant de 13% chez le sujet caucasien à 79% chez le sujet japonais selon les séries, avec une prédominance féminine (68). Elle permet le diagnostic initial de la sarcoïdose dans 20 à 30% des cas et est de survenue plus tardive chez le caucasien.

L'atteinte la plus fréquente et la plus connue est l'uvéite, représentant 30 à 70% des atteintes ophtalmologiques. Elle est le plus souvent bilatérale et chronique, touchant aussi bien le segment antérieur, que le segment intermédiaire ou postérieur et pouvant donner des tableaux de pan-uvéites. Il s'agit d'une uvéite granulomateuse dans 80% des cas.

L'uvéite antérieure aiguë se manifeste par un œil rouge et douloureux avec photophobie et baisse d'acuité visuelle. Elle est associée à une atteinte postérieure dans 50% des cas. La

présence d'un hypopion est très rare. L'examen à la lampe à fente met en évidence la présence de cellules inflammatoires dans la chambre antérieure (effet Tyndall) et de précipités rétro-cornéens en graisse de mouton. On retrouve également des nodules iriens (nodules de Koeppe au pourtour de l'iris ou nodules de Busacca au niveau du stroma irien) et des nodules trabéculaires (69) (70). En cas d'inflammation importante, l'uvéite antérieure peut se compliquer de synéchies antérieures gênant la résorption de l'humeur aqueuse au niveau du trabeculum ou de synéchies postérieures irido-cristalliniennes.

Dans les uvéites antérieures chroniques, l'évolution se fait vers une cataracte ou un glaucome (hypertonie oculaire liée à la présence de nodules trabéculaires ou de synéchies antérieures). La détection précoce d'une uvéite antérieure est donc primordiale, celle-ci pouvant être paucisymptomatique et évoluer à bas bruit vers une cataracte ou un glaucome.

L'uvéite intermédiaire est responsable d'une vision troublée avec visualisation de corps flottants. L'examen retrouve un aspect de hyalite avec opacité du vitré (phénomène de Tyndall du vitré). L'aspect caractéristique est celui de condensations vitréennes périphériques en œufs de fourmi.

L'uvéite postérieure se manifeste par une baisse d'acuité visuelle. Le fond d'œil montre la présence de lésions rétino-choroïdiennes uni ou multifocales, souvent bilatérales, avec visualisation de granulomes choroïdiens pouvant être responsables du développement d'une néovascularisation choroïdienne. Cette dernière est rarement à l'origine d'un décollement rétinien exsudatif (71). L'angiographie à la fluorescéine recherche des signes de vascularite rétinienne avec présence de périphlébites donnant un aspect en taches de bougie et pouvant se compliquer d'un œdème maculaire cystoïde. L'OCT peut être utile pour détecter la présence de granulomes choroïdiens ou pour le diagnostic différentiel d'autres uvéites inflammatoires en cas d'atteinte ophtalmologique isolée (72). L'atteinte postérieure est souvent associée à une atteinte neurologique centrale.

L'atteinte conjonctivale est fréquente avec présence de nodules conjonctivaux. Des tableaux de sclérite ou d'épisclérite avec œil rouge et douloureux sans baisse d'acuité visuelle sont également rapportés.

Enfin, les glandes lacrymales sont souvent touchées (40-60% des cas), à l'origine d'un syndrome sec pouvant être responsable d'une kératite. Il peut au contraire exister une atteinte du système de drainage lacrymal qui sera alors responsable d'un épiphora.

Des atteintes des paupières de type œdème, épaissement ou nodule palpébral sont parfois décrites, de même que des pseudo-masses orbitaires pouvant être à l'origine d'exophtalmie ou de compression du nerf optique (73).

#### 1.4.g. Atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique est retrouvée chez 5-10% des patients, détectée dans 20% des cas sur des rapports autopsiques. Elle est présente au diagnostic dans environ 50% des cas, souvent associée à une atteinte ophtalmologique et peut avoir différentes localisations concomitantes (74) (75). Rarement, il peut exister des cas de neuro-sarcoïdoses isolées.

L'atteinte la plus fréquente est celle des nerfs crâniens qui sont touchés chez environ 50% des patients présentant une neuro-sarcoïdose, avec le plus souvent une atteinte du nerf facial ou du nerf optique (76).

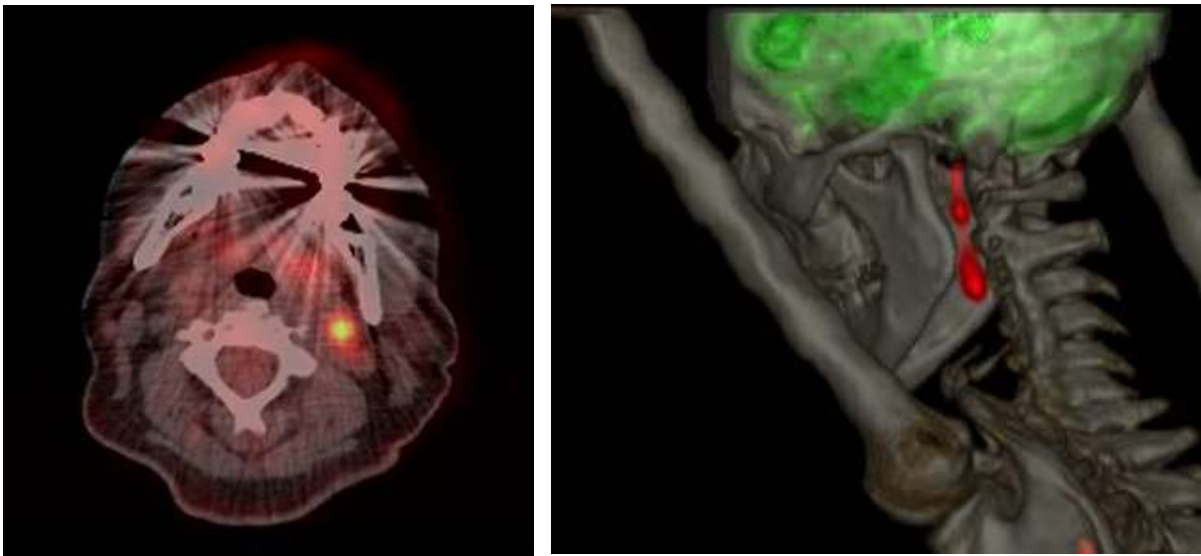
Le nerf facial est touché dans 10-25% des cas, donnant lieu à une paralysie faciale périphérique unilatérale le plus souvent, mais pouvant être bilatérale dans 1/3 des cas. Une origine compressive liée à l'inflammation parotidienne a longtemps été suspectée du fait de l'association entre paralysie faciale et parotidite décrite dans le syndrome de Heerfordt. Cette association étant finalement non significative, l'étiologie en serait plutôt une atteinte compressive liée à un épaissement méningé et / ou une inflammation péri-nerveuse. La neuropathie faciale est généralement de bon pronostic et répond bien au traitement.

Le nerf optique est atteint chez 7-35% des patients, se manifestant par une baisse d'acuité visuelle d'apparition rapide accompagnée de douleurs rétro-oculaires. Le fond d'œil retrouve un œdème papillaire. La névrite optique est bilatérale dans environ 50% des cas occasionnant un véritable handicap chez le patient, et ce d'autant plus qu'elle répond moins bien au traitement (77).



Le nerf cochléo-vestibulaire est également fréquemment touché (3-17%), responsable d'une baisse de l'audition et de troubles de l'équilibre liés à une dysfonction vestibulaire. Cette atteinte, de même que celle du nerf optique, est de moins bon pronostic.

Tous les autres nerfs crâniens peuvent être touchés (Figures 15 et 16) tels que le nerf trijumeau, le nerf abducens ou encore le nerf oculomoteur. Une atteinte bilatérale des paires crâniennes doit faire rechercher une atteinte centrale.

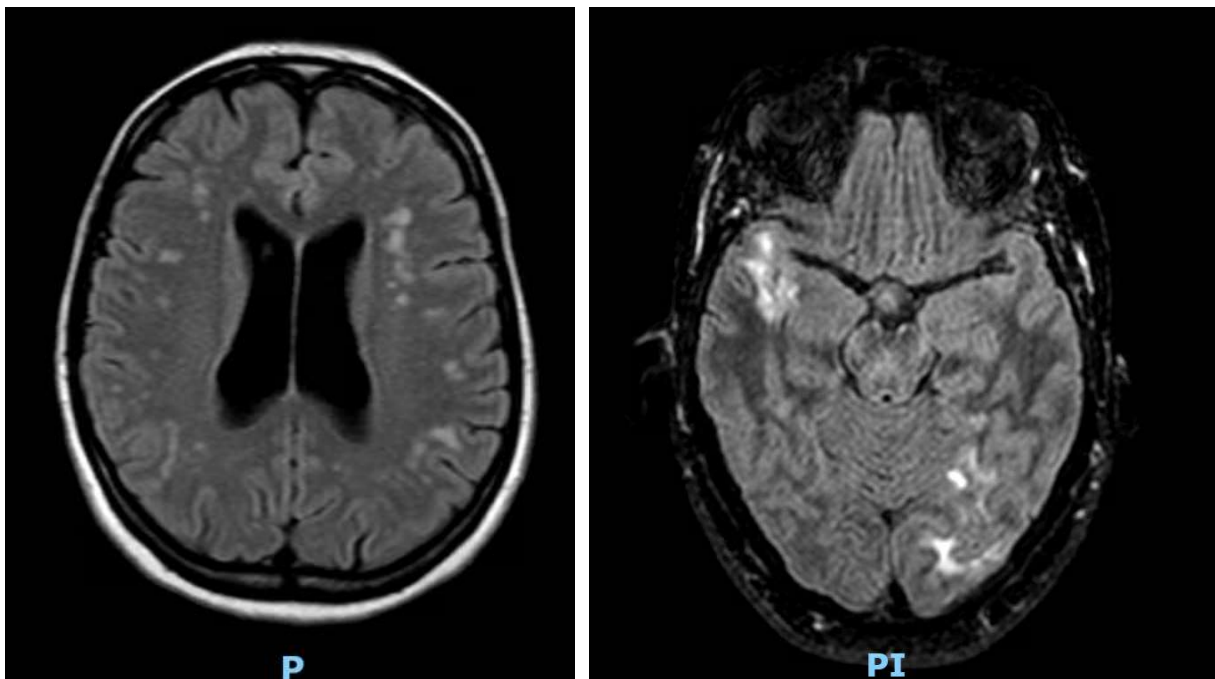


*Figures 15 et 16 : atteinte hypermétabolique du nerf glosso-pharyngien gauche avec reconstruction 3D*

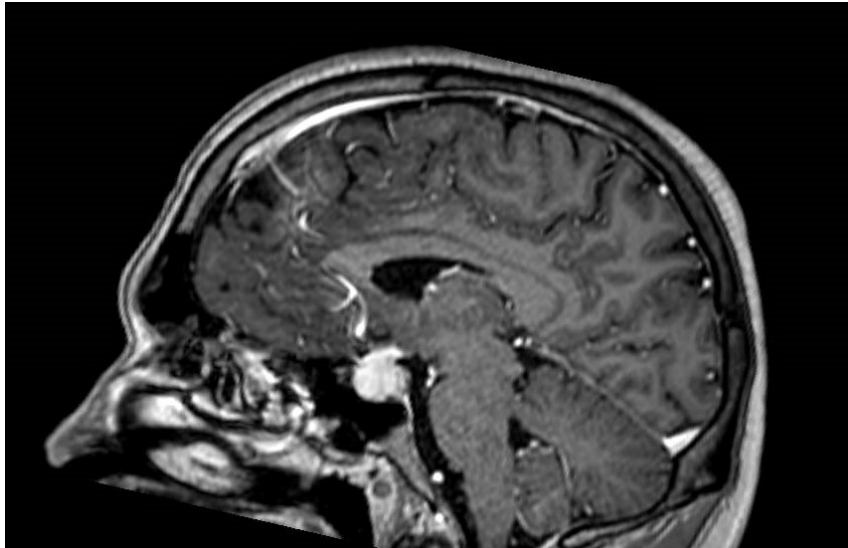
Une atteinte méningée est présente chez environ 10-40% des patients. Elle peut se manifester par un véritable tableau de méningite aigue mais également par des céphalées chroniques. Elle doit être suspectée chez les patients présentant des troubles cognitivo-comportementaux ou une atteinte des nerfs crâniens. L'atteinte méningée peut se compliquer d'une hydrocéphalie communicante liée à un défaut de résorption du LCR en rapport avec l'inflammation, mais son évolution est souvent de bon pronostic. La ponction lombaire retrouve une hypercellularité à prédominance lymphocytaire, souvent associée à une hyperprotéinorachie, avec une synthèse oligo-clonale d'immunoglobulines chez 1/3 des patients. La glycorachie est normale, parfois basse, et le dosage de l'ECA dans le LCR est généralement normal. Un ratio CD4/CD8 élevé peut orienter le diagnostic (78). L'IRM peut montrer un épaississement lepto-méningé situé préférentiellement au niveau basilaire, se rehaussant ou non après injection de gadolinium.

Une atteinte parenchymateuse, cérébrale (20-40%) ou médullaire (5-30%), est constatée chez environ 50% des patients. Il peut s'agir d'une lésion localisée ou de lésions multiples, la symptomatologie dépendant de la zone touchée. Une atteinte médullaire isolée est rare. Elle est responsable de tableaux cliniques variés telles que la survenue d'un déficit sensitif ou moteur, d'une ataxie, d'une épilepsie, d'une encéphalopathie, de troubles sphinctériens, de troubles cognitifs, comportementaux ou encore d'un syndrome dépressif. Il peut également exister un panhypopituitarisme, une hyperprolactinémie ou un diabète insipide, une atteinte hypothalamique à l'origine de troubles du sommeil, de l'appétit ou de la régulation thermique.

L'IRM montre le plus fréquemment des lésions en hypersignal T2 (Figures 17, 18 et 19) situées au niveau de la substance blanche et ne prenant pas le contraste mais elle peut également retrouver des lésions prenant le contraste, des lésions localisées au niveau de la substance grise ou encore ayant un aspect pseudo-tumoral, compliquées ou non d'une hydrocéphalie non communicante (79).



*Figures 17 et 18 : hypersignaux diffus de la substance grise (T2 FLAIR)*



*Figure 19 : prise de contraste hypophysaire*

Au niveau médullaire, les lésions sont intra-médullaires (Figure 20), intra ou extra-durales, souvent situées au niveau cervical ou thoracique, prenant un aspect d'œdème fusiforme touchant plusieurs niveaux (80). Elles peuvent évoluer vers un aspect d'atrophie médullaire. Des atteintes nodulaires de la queue de cheval sont aussi décrites.



*Figure 20 : myélite C4-T2 (hypersignal T2)*

La présence d'une vasculopathie de type vascularite granulomateuse est rarement décrite. Il semblerait que les patients ayant une sarcoïdose présentent un risque d'AVC un peu plus élevé que la population générale (81), plutôt en lien avec l'état inflammatoire chronique sous-jacent.

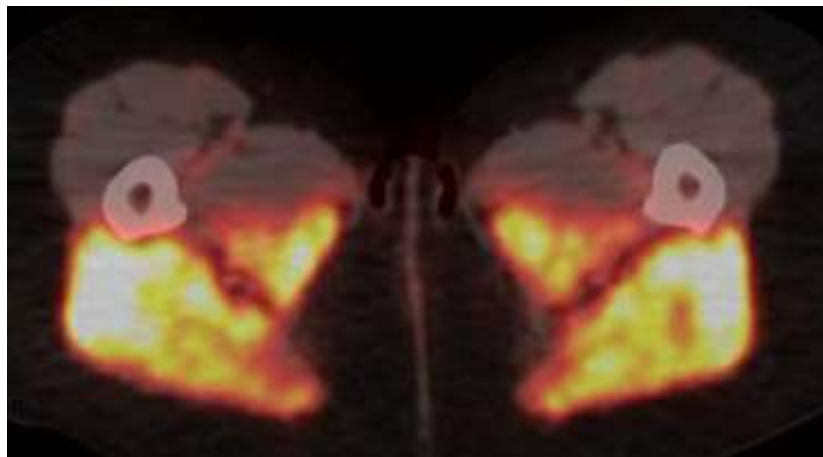
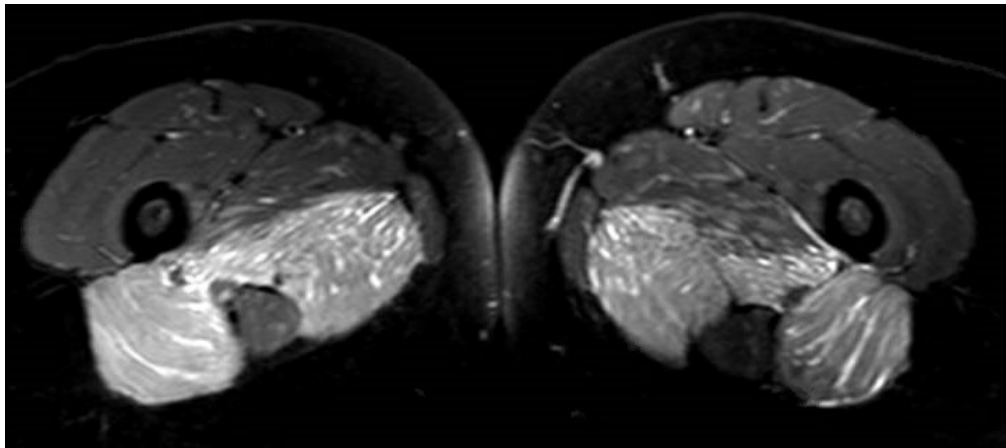
Enfin, une atteinte neurologique périphérique est décrite chez 5-15% des patients avec des tableaux variés de type mononeuropathie, mononeuropathie multiple, neuropathie sensitive, motrice ou sensitivo-motrice avec atteinte axonale ou démyélinisante, polyradiculonévrite de type Guillain Barré ou encore neuropathie à petites fibres (82). L'EMG permet de confirmer et distinguer ces différentes atteintes.

#### 1.4.h. Atteinte musculaire :

L'atteinte musculaire de la sarcoïdose est rarement symptomatique (1-2% des patients) bien qu'une infiltration granulomateuse musculaire soit décrite dans 80% des cas sur des séries autopsiques (83). La biopsie étant souvent positive en l'absence de symptomatologie associée, l'atteinte musculaire est mal définie et peu connue. Elle est généralement associée à une sarcoïdose systémique avec au moins deux autres atteintes d'organe, d'évolution chronique.

Trois grands tableaux ont été décrits historiquement (84). L'atteinte la plus fréquente se caractérise par une myopathie d'évolution chronique avec une amyotrophie et un déficit moteur s'installant progressivement au cours de la maladie. Plus rarement, il peut exister un véritable tableau de myosite inflammatoire. Enfin, elle peut donner une atteinte nodulaire avec des nodules musculaires parfois palpables et douloureux, pouvant mimer un aspect tumoral.

Le bilan biologique peut montrer une rhabdomyolyse dans environ 50% des cas et l'EMG un tracé myogène (85). L'IRM musculaire (Figure 21) est un outil de choix permettant de détecter la présence d'une atteinte musculaire inflammatoire mais également de nodules musculaires avec présence du signe de l'étoile noire (86). De même un hypermétabolisme peut être constaté à la TEP en cas d'atteinte inflammatoire (Figure 22).



*Figures 21 et 22 : myosite des loges postérieures des cuisses au TDM et à la TEP*

Plus récemment, une étude française rétrospective portant sur 48 cas a proposé une nouvelle classification des atteintes musculaires, permettant de mieux caractériser leur présentation clinique mais également leur évolution et leur pronostic (87).

Elle distingue ainsi :

- l'atteinte nodulaire survenant généralement chez le sujet jeune, d'origine afro-américaine, au diagnostic de la maladie, en association avec une atteinte cutanée. L'EMG est souvent normal (60% des cas) mais l'IRM retrouve des lésions nodulaires. Elle répond bien au traitement mais rechute fréquemment.
- l'atteinte myopathique se manifestant pas une faiblesse motrice généralement proximale d'apparition sub-aigue chez le patient d'origine afro-américaine, fréquemment associée à une atteinte pulmonaire. Un tableau de myosite aigue est également possible mais rare. L'EMG

retrouve presque toujours une atteinte myogène et l'IRM un signal inflammatoire avec prise de gadolinium. Elle répond plus difficilement au traitement.

- l'atteinte indolente avec présence de myalgies sans déficit moteur ou nodules musculaires, survenant au cours de l'évolution de la sarcoïdose, souvent associée aux atteintes ophtalmologiques et osseuses chez le sujet caucasien. L'IRM est souvent normale mais s'accompagne d'un EMG pathologique et d'une rhabdomyolyse inconstante.

- l'atteinte neuro-musculaire avec atteinte neurologique sensitive ou motrice à l'EMG et présence de granulomes musculaires à la biopsie.

#### 1.4.i. Atteinte ostéo-articulaire :

Une atteinte articulaire est décrite chez 10 à 30% des patients. La présentation la plus fréquente est représentée par l'arthrite aigüe s'inscrivant dans le syndrome de Löfgren et touchant le plus souvent les chevilles de manière bilatérale. Il peut s'agir plus rarement d'une oligo ou d'une polyarthrite touchant d'autres articulations, telles que les genoux, les coudes ou les poignets. Le gonflement articulaire semble plus lié à la présence de téno-synovites que d'une véritable arthrite (88). Le tableau est d'évolution spontanément favorable.

Des arthralgies d'horaire inflammatoire sont également rapportées. Elles touchent les grosses articulations périphériques, sont fugaces et migratrices.

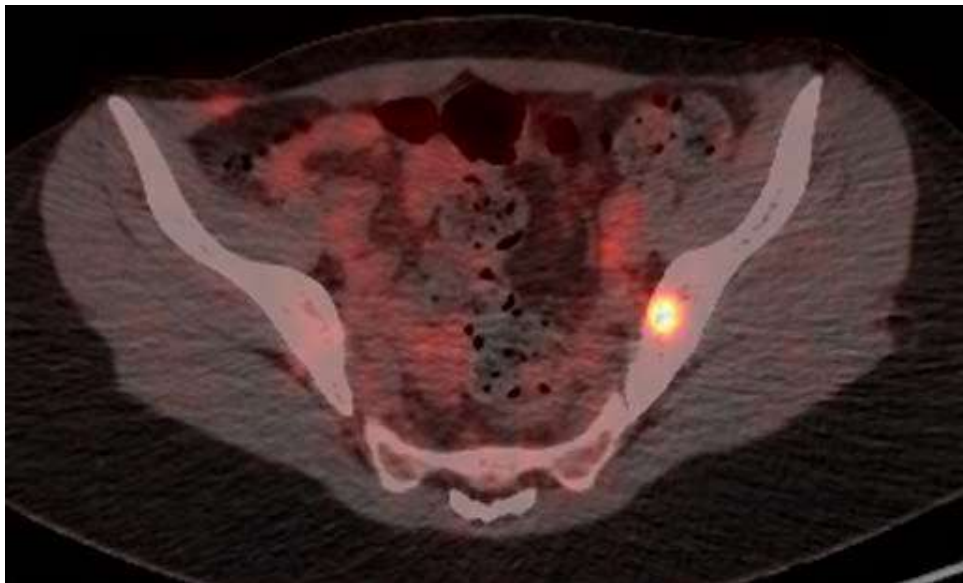
Enfin plus rarement, il peut exister un véritable tableau de polyarthrite chronique, pouvant toucher de manière symétrique les grosses articulations, mais également les métacarpo-phalangiennes et les inter-phalangiennes proximales, auxquelles peuvent s'associer des téno-synovites. Il s'agit alors d'une atteinte non destructrice et non déformante. Les radios sont généralement normales. La ponction articulaire ramène un liquide peu inflammatoire de prédominance lymphocytaire. La biopsie synoviale peut mettre en évidence une infiltration granulomateuse.

Des cas de sacro-iliites en rapport avec la sarcoïdose ont été rapportés (89).

L'atteinte osseuse est présente chez 3-13% des patients, asymptomatique dans 50% des cas (90) (91). Elle est souvent associée à une sarcoïdose systémique avec atteinte pulmonaire, ganglionnaire ou cutanée. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte osseuse axiale, touchant

notamment le rachis de type lytique ou ostéo-condensante. Elle peut également concerner le sternum ou les côtes, mais aussi la base du crâne, les os propres du nez ou la mandibule. Celle-ci est rarement recherchée car peu symptomatique en dehors de douleurs osseuses. Elle est généralement diagnostiquée de manière fortuite à l'imagerie avec présence d'un hypersignal T2 à l'IRM ou d'une hyperfixation au TEP scanner (Figure 23).

L'atteinte osseuse périphérique est surtout représentée par l'atteinte des mains. Il s'agit de la classique maladie de Perthes Jüngling, décrite chez 1-15% des patients, associant lésions osseuses de la phalange distale et atteinte cutanée avec aspect « en radis ». Les lésions osseuses peuvent être de type kyste circonscrit (forme cystoïde), donner de multiples petites lacunes formant un aspect grillagé ou encore former de volumineuses géodes. Les complications osseuses fracturaires sont très rares.



*Figure 23 : hypermétabolisme iliaque gauche sans lésion osseuse sous-jacente*

#### 1.4.j. Atteinte hépatique :

Une atteinte hépatique est décrite chez 10 à 30% des patients, celle-ci étant probablement sous-diagnostiquée, étant finalement retrouvée chez 50 à 70% des patients sur des séries autopsiques (92) (93). Survenant très rarement de manière isolée, elle touche plus fréquemment les sujets noirs, de sexe masculin. La présence d'une atteinte hépatique ne permet pas de préjuger du caractère sévère ou non de la sarcoïdose. Il n'existe pas de facteur prédictif permettant d'identifier le risque d'évolution vers une cirrhose avancée.

L'atteinte hépatique peut donner lieu à un tableau de cholestase généralement d'origine intra-hépatique, liée à l'infiltration granulomateuse (94). Quelques cas de cholestases extra-hépatiques ont également été rapportés, en rapport avec une compression extrinsèque ganglionnaire des voies biliaires extra-hépatiques et/ou une infiltration granulomateuse de leur paroi (95).

Une hypertension portale est retrouvée chez 10 à 30% des patients présentant une atteinte hépatique (96). Elle est fréquemment inaugurale, en l'absence de cirrhose, mais peut également survenir dans un contexte d'hépatopathie avancée. Elle peut être responsable de la survenue de varices œsophagiennes avec complications hémorragiques et plus rarement d'une hypertension porto-pulmonaire. Le mécanisme de cette hypertension portale est mal connu, d'origine mixte probable. Il existe d'une part une infiltration granulomateuse portale à l'origine d'une majoration des pressions à ce niveau et d'autre part une infiltration granulomateuse des veines hépatiques provoquant une stase veineuse et des complications thrombotiques intra-hépatiques (97).

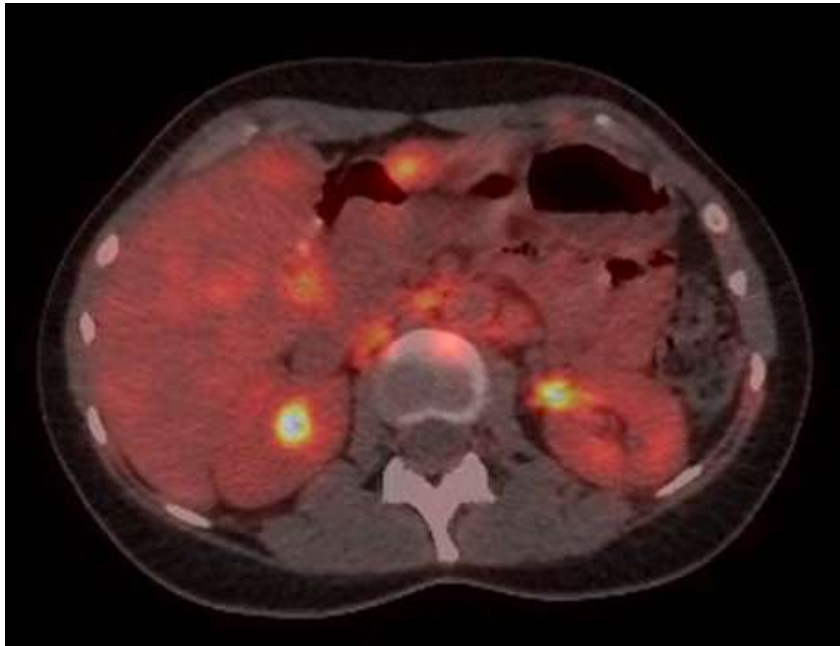
L'évolution vers la cirrhose est peu fréquente, chez 3-6% des patients, résultant d'une évolution fibrosante des granulomes ainsi que d'une fibrose parenchymateuse d'origine ischémique liée aux micro-thrombi intra-hépatiques.

De rares cas de syndrome de Budd Chiari et de thromboses portales ont été décrits.

L'atteinte hépatique est asymptomatique chez 60-80% des patients touchés. Plus rarement sont décrits des nausées, un prurit, une perte de poids, une hépatalgie. L'examen clinique retrouve une hépatomégalie chez 50% d'entre eux. Le bilan biologique montre des anomalies du bilan hépatique dans 10% des cas correspondant le plus souvent à une cholestase avec élévation des phosphatases alcalines, pouvant être associée à une cytolyse modérée (98) (99). Le TDM abdominal et l'IRM peuvent montrer une simple hépatomégalie ou une infiltration nodulaire, hypermétabolique à la TEP scanner (Figures 24 et 25).

L'indication de la biopsie hépatique est mal définie et peut être proposée en cas d'anomalies du bilan hépatique supérieures à 3 fois la normale. Elle montre généralement une infiltration granulomateuse prédominant en péri-portal, mais pouvant également être lobulaire, s'associant de manière variable avec une atteinte ductopénisante, des lésions de cholangite ou de fibrose.





*Figures 24 et 25 : infiltration nodulaire hépatique au TDM et à la TEP*

1.4.k. Atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque de la sarcoïdose est diagnostiquée chez environ 5 % des patients. Elle est en réalité probablement plus fréquente car décrite dans 25% des cas sur des séries autopsiques (100). Elle prédomine chez les sujets d'origine japonaise (20% d'atteinte cardiaque diagnostiquées cliniquement et 70% sur des séries autopsiques chez des patients japonais), de

sexe féminin, survenant à un âge plus tardif de 40 à 70 ans (101). L'atteinte cardiaque est plus souvent retrouvée en association aux atteintes ophtalmologiques, neurologiques et cutanées. Son identification est d'autant plus importante qu'il s'agit d'un facteur pronostic majeur puisqu'elle représenterait la première cause de décès chez les patients ayant une sarcoïdose.

Il existe des cas de sarcoïdoses cardiaques isolées, posant alors un problème diagnostique : celles-ci représenteraient 20-35% des BAV de haut grade inexplicés et 17-28% des arythmies ventriculaires inexplicées.

L'atteinte cardiaque est liée à une infiltration granulomateuse hétérogène, se localisant préférentiellement au niveau de la paroi libre du ventricule gauche mais également au niveau du septum-interventriculaire (102). Elle se manifeste en premier lieu par des troubles de la conduction atrio-ventriculaire avec des BAV de haut grade (25-30%) et par des arythmies ventriculaires de type tachycardie ou fibrillation ventriculaire, pouvant être à l'origine d'une mort subite inaugurale (25%). Elle peut également être à l'origine d'une cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque (20%). Plus rarement, ont été décrits des blocs de branche, des arythmies auriculaires et des valvulopathies (insuffisance mitrale par infiltration du muscle papillaire). De rares cas de syndromes coronariens aigus liés à une infiltration granulomateuse des vaisseaux coronariens ont été rapportés. L'atteinte cardiaque est fréquemment asymptomatique. Elle doit cependant être évoquée devant la survenue de palpitations ou de syncopes (103). Il n'a pas été démontré d'association entre la description de douleurs thoraciques par le patient et la présence d'une atteinte cardiaque sarcoïdique sous-jacente.

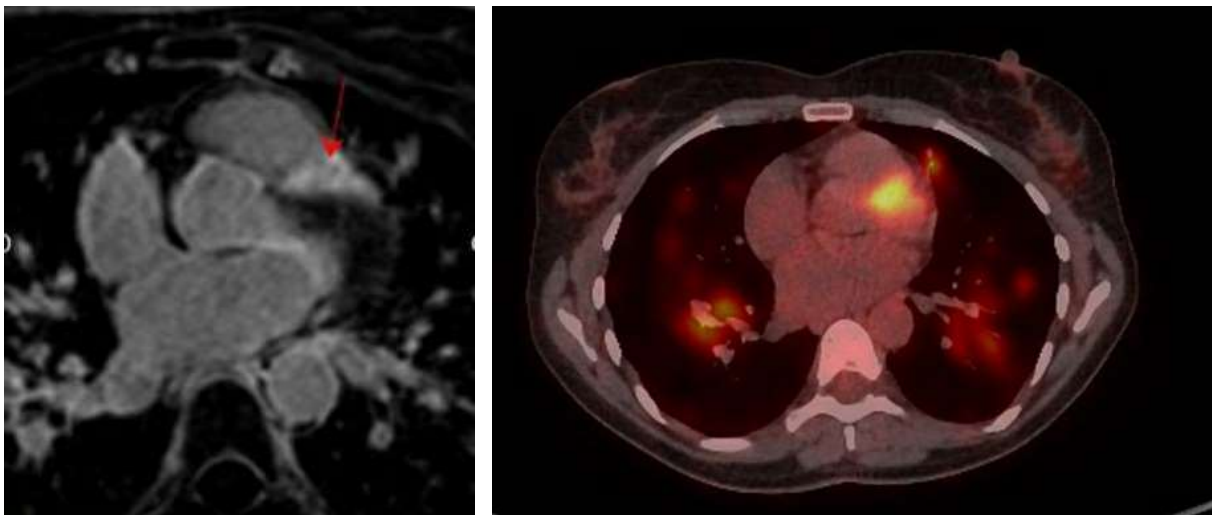
L'ECG, pouvant être complété par un Holter ECG, est anormal chez 3 à 9% des patients asymptomatiques. Il retrouve le plus souvent des anomalies aspécifiques, un BAV de haut grade ou un bloc de branche droit. La présence d'anomalies à l'ECG, même aspécifiques, est fortement associée à la mise en évidence d'une atteinte cardiaque à l'IRM et nécessite donc des explorations complémentaires. Sur le plan biologique, l'élévation du BNP ou de la troponine sont peu spécifiques.

L'ETT, anormale dans 14 à 56% des cas, montre le plus souvent des anomalies aspécifiques, d'apparition tardive, telles qu'une dysfonction ventriculaire droite ou gauche systolique ou diastolique, une dilatation ventriculaire gauche voire une atteinte anévrysmale, des valvulopathies ou un épanchement péricardique. Des signes d'hypertension pulmonaire peuvent également être détectés. Des lésions plus évocatrices sont parfois mises en évidence

telles que des anomalies de la cinétique segmentaire ne correspondant pas à un territoire coronarien ou la présence d'un amincissement du septum basal (104). L'étude du strain longitudinal, lorsqu'il est altéré, permettrait une détection précoce de l'infiltration cardiaque granulomateuse chez des sujets avec une ETT normale (105). Il s'agirait d'un facteur de mauvais pronostic.

L'IRM myocardique a une excellente sensibilité concernant le diagnostic des lésions cardiaques sarcoïdiques (Figure 26). La présence d'un rehaussement tardif après injection de gadolinium est associée à un mauvais pronostic cardiaque (106) (107). En association avec la TEP scanner, elle permet une bonne distinction des lésions cardiaques actives ou séquellaires (Figure 27).

Ces examens sont proposés chez les patients pour lesquels il existe une forte suspicion d'atteinte cardiaque, c'est-à-dire ayant présenté des palpitations ou des syncopes ou dont l'ECG ou l'ETT présentent des anomalies.



*Figures 26 et 27 : prise de contraste de l'infundibulum pulmonaire et du septum antéro-basal à l'IRM et à la TEP*

Enfin la biopsie endo-myocardique est peu intéressante dans cette indication du fait de sa faible rentabilité avec une sensibilité de 25% et du risque élevé de complications.

La mise en place d'un traitement cardio-protecteur standard est souvent justifiée avec une attention particulière concernant la prescription de beta-bloquants chez des patients à risque de

troubles de la conduction. La pose d'un pace maker est nécessaire en cas de BAV complet et la pose d'un défibrillateur en cas de tachycardie ventriculaire ou de FEVG très altérée.

#### 1.4.1. Atteinte rénale :

La fréquence de l'atteinte rénale est rapportée de manière très variable selon les séries (108).

Il existe d'une part les atteintes rénales liées à l'hypercalcémie. Celle-ci donne lieu à une polyurie avec déshydratation extra-cellulaire lorsqu'elle n'est pas compensée, à l'origine d'une insuffisance rénale aigüe fonctionnelle, pouvant évoluer vers une nécrose tubulaire aigüe avec précipitation calcique (109). Sur le long terme, elle peut également se compliquer de lithiases oxalo-calciques dans 10% des cas. Plus rarement, dans 5% des cas, elle est responsable d'une néphrocalcinose, évoluant alors vers une insuffisance rénale chronique chez la moitié des patients touchés.

D'autre part, il existe une atteinte néphrologique spécifique avec infiltration granulomateuse interstitielle, donnant lieu à un tableau de néphropathie tubulo-interstitielle. Elle est décrite dans 7 à 23% des cas sur des séries autopsiques, symptomatique chez seulement 1 à 4% des patients. Elle est à l'origine d'anomalies du sédiment urinaire avec une leucocyturie aseptique, une hématurie microscopique ou encore une protéinurie tubulaire de faible abondance et se complique d'une insuffisance rénale lentement progressive (110). Le pronostic dépend de l'importance de la fibrose interstitielle constatée à la biopsie.

Des cas de glomérulopathies ont été rapportés, isolés ou associés à une atteinte interstitielle, majoritairement représentés par des néphropathies à IgA ou des glomérulonéphrites extra-membraneuses (111). Plus rarement, des tableaux de hyalinose segmentaire et focale, de lésions glomérulaires minimes, de glomérulonéphrite membrano-proliférative ou d'amylose AA ont été décrits. Enfin, la sarcoïdose peut rarement être à l'origine de pseudo-masses responsables d'insuffisance rénale obstructive (112).

#### 1.4. m. Hypercalcémie :

Les macrophages présents au niveau du granulome ont une activité enzymatique 1-alpha hydroxylase permettant l'hydroxylation de la vitamine 25-OH vitamine D3, la rendant active. Ce mécanisme est à l'origine d'une augmentation de l'absorption intestinale de calcium avec

pour conséquence une hypercalciurie présente chez 40 à 63% des patients, puis une hypercalcémie chez 10 à 17% des patients.

#### 1.4.n. Autres atteintes :

Il existe fréquemment une infiltration granulomateuse au niveau des glandes salivaires. La glande parotide est la plus touchée avec généralement une tuméfaction parotidienne bilatérale, parfois un syndrome sec ou une parotidite comme dans le syndrome de Heerfordt. Les glandes salivaires accessoires peuvent également être atteintes, de manière asymptomatique le plus souvent. La biopsie des glandes salivaires accessoires permet de confirmer le diagnostic de sarcoïdose dans 30 à 50% des cas (113).

D'autres localisations plus rares ont été rapportés telles que des atteintes mammaires avec aspect tumoral uni ou bilatéral, mimant une lésion suspecte à l'échographie et à la mammographie (114). La biopsie est alors primordiale et permet d'orienter le diagnostic.

Des cas de sarcoïdoses testiculaires sont également décrits touchant l'épididyme, le testicule ou les canaux déférents. Le tableau clinique est celui d'une masse testiculaire ou d'un œdème testiculaire uni ou bilatéral, douloureux ou non. L'échographie montre de multiples lésions hypoéchogènes disséminées de petite taille. Cette atteinte peut être à l'origine de troubles de la fertilité (115) (116).

Le tube digestif peut aussi être touché dans son ensemble par une infiltration granulomateuse, avec une prédominance pour l'estomac, le colon et le rectum. Cette atteinte est responsable de douleurs abdominales, d'une perte de poids, de nausées ou vomissements, de diarrhées ou encore de saignements digestifs, pouvant mimer un tableau de maladie inflammatoire intestinale (117).

Il existe de rares cas d'atteinte pancréatique se manifestant par un tableau de pancréatite aiguë ou de douleurs épigastriques chroniques. L'imagerie met alors en évidence la présence d'une ou plusieurs masses pancréatiques d'aspect tumoral ou une infiltration nodulaire diffuse (118).

L'atteinte ORL est extrêmement rare et peut concerner les fosses nasales, le cavum ou les sinus, à l'origine d'un tableau d'obstruction nasale, de rhinite chronique ou de sinusite chronique, répondant généralement bien au traitement (119). De rares cas d'hypoacousie ont été décrits.

### 1.5. Diagnostic :

Le diagnostic de sarcoïdose est un diagnostic d'élimination reposant sur 3 critères établis par la World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders (WASOG) (120) :

- la présence d'un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques évocateurs de la maladie.
- une anatomopathologie mettant en évidence un granulome épithélioïde géant-cellulaire sans nécrose caséuse sur un prélèvement d'organe atteint.
- l'absence de diagnostic différentiel.

La biopsie est donc un élément indispensable au diagnostic, en dehors de la présentation clinique typique du syndrome de Löfgren, et doit concerner l'organe atteint le plus accessible à un prélèvement. Il s'agit généralement en premier lieu d'une biopsie cutanée, d'une biopsie de glande salivaire ou d'une biopsie transbronchique dont la sensibilité est de 85%. En cas de prélèvement non contributif, une biopsie ganglionnaire par écho-endoscopie peut être réalisée avec une sensibilité de 82%.

Sur le plan biologique, on peut retrouver de manière aspécifique une hypergammaglobulinémie polyclonale, une lymphopénie, une hypercalciurie ou une hypercalcémie. Il peut exister un syndrome inflammatoire plus ou moins important, qui lorsqu'il est présent, est corrélé à l'activité de la maladie.

Trois marqueurs permettent d'orienter le diagnostic sans être très sensibles ni totalement spécifiques : l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le récepteur soluble de l'interleukine 2 et la chitotriosidase.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine, produite par les macrophages activés est le reflet d'une activité granulomateuse. Sa sensibilité dans le diagnostic de la sarcoïdose varie entre 40 et 80% et sa spécificité est de 76%. Elle ne semble pas liée au pronostic mais son évolution pourrait être associée à l'activité de la maladie, rendant son suivi intéressant au cours du

traitement. Son dosage est ininterprétable chez les patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Le récepteur soluble de l'interleukine 2 est produit par les lymphocytes T activés : il est donc le reflet de l'activation lymphocytaire T. Son dosage offre une meilleure sensibilité aux alentours de 80% et une meilleure spécificité de 85% (121). Son élévation pourrait être corrélée à l'activité de la maladie, à sa sévérité et à un moins bon pronostic (identifié comme facteur de risque de rechute après traitement par infliximab). Son dosage n'est pas interprétable chez les patients insuffisants rénaux et il n'est pour l'instant pas réalisé en pratique clinique.

La chitotriosidase est une enzyme produite par les macrophages. Sa sensibilité dans le diagnostic de la sarcoïdose est excellente de 90 à 100% et sa spécificité aux alentours de 90%. Son élévation semble corrélée à l'activité de la maladie, à sa sévérité ainsi qu'au nombre d'organes atteints. Bien que son taux puisse diminuer sous corticothérapie indépendamment du caractère contrôlé ou non de la maladie, il a été montré que son élévation permet de prédire la rechute et la nécessité d'un renforcement thérapeutique, rendant son dosage utile au cours du suivi (122,123).

L'objectif du diagnostic initial est donc d'identifier la maladie mais également d'en établir les différentes atteintes d'organe, afin d'évaluer l'indication thérapeutique. Celles-ci ont été définies de manière plus précise par l'étude ACCESS, dont les critères ont ensuite été mis à jour par la WASOG en 2014 (Annexe 2). L'usage de la TEP au diagnostic est une aide précieuse dans le bilan systémique de la maladie. Elle pourrait également avoir un rôle pronostique, notamment au niveau pulmonaire.

#### 1.6. Evolution et pronostic :

La sarcoïdose est une maladie évoluant spontanément de manière favorable chez 2/3 des patients avec une rémission survenant fréquemment dans les 2 ans suivant le diagnostic (124). Ainsi dans l'étude ACCESS, 80% des patients présentaient une amélioration ou une stabilisation de leurs paramètres spirométriques à 2 ans du diagnostic. La survenue d'une rechute après au moins un an de rémission est rare mais possible (< 5% des patients). Chez 1/3 des patients, la sarcoïdose est une maladie chronique évoluant par poussées et responsable d'atteintes séquellaires. Elle est rarement à l'origine du décès du patient avec une mortalité

inférieure à 5%, souvent liée à une atteinte pulmonaire fibrosante, une atteinte cardiologique ou neurologique sévère.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés tels que l'ethnie (maladie plus grave chez les sujets noirs), un âge élevé au diagnostic, la présence d'une atteinte extra-pulmonaire ou d'une atteinte pulmonaire de stade III ou IV.

Sur le plan biologique, un taux d'IL2-Rs et un ratio CD4/CD8 bas dans le sang semblent prédictifs d'une évolution spontanément favorable (125). Une étude récente a également mis en évidence un lien entre un taux élevé au diagnostic de monocytes produisant du TNF-alpha dans le sang et le LBA et un pronostic défavorable avec une évolution vers la chronicité, tandis que le taux de macrophages alvéolaires ne semble pas avoir de rôle pronostique (126).

Différentes études ont essayé de définir un outil permettant une évaluation pronostique de la maladie. La WASOG a ainsi mis au point en 2011 le Clinical Outcome Status (Annexe 3) séparant les patients en 9 catégories et visant à définir le pronostic en fonction de l'activité de la maladie (rémission complète, activité minimale < 25% ou maladie active) et de la nécessité d'un traitement (pas de traitement antérieur, traitement il y a plus d'un an ou traitement dans l'année passée) (127). Un COS plus élevé a été constaté chez les sujets afro-américains.

Concernant l'atteinte pulmonaire, Walsh et al ont proposé l'évaluation de 3 marqueurs comprenant le Composite Physiological Index (index mis au point pour l'évaluation pronostique de la fibrose pulmonaire idiopathique et intégrant différents paramètres spirométriques), la mesure du diamètre de l'artère pulmonaire ainsi que l'évaluation de l'extension scannographique des lésions parenchymateuses. L'association de ces 3 marqueurs avec un CPI > 40, un ratio diamètre artère pulmonaire/aorte ascendante > 1 et une atteinte parenchymateuse > 20% est un argument fort en faveur d'un pronostic pulmonaire péjoratif (128).

Une étude a tenté d'évaluer le pronostic des patients en fonction de la présentation phénotypique, identifiant 6 catégories de patients avec globalement un pronostic plus sévère chez les patients avec atteinte pulmonaire isolée ou avec une atteinte extra-pulmonaire en opposition aux patients présentant un syndrome de Löfgren (47).



### 1.7. Traitement :

Les recommandations thérapeutiques concernant la sarcoïdose sont plutôt empiriques. Il n'existe en effet pas ou peu d'essais thérapeutiques contrôlés randomisés dans cette pathologie et la plupart portent uniquement sur l'atteinte pulmonaire, évaluant l'efficacité sur les atteintes extra-pulmonaires de manière secondaire. Ce manque d'études bien construites est lié en premier lieu à la difficulté diagnostique, à celle de l'évaluation d'une indication thérapeutique ou non et enfin au manque de critères précis permettant d'évaluer la réponse thérapeutique et de distinguer une maladie toujours active d'atteintes séquellaires.

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la sarcoïdose, lorsqu'il est indiqué, est la corticothérapie. Celle-ci est débutée à une posologie initiale de 20-40 mg/j avec une réponse thérapeutique chez environ 80-90% des patients. Son efficacité dans l'atteinte pulmonaire a notamment été rapportée avec une amélioration radiographique et spirométrique (129). Une posologie plus élevée à 1 mg/kg ou la réalisation de bolus peut être proposée dans certaines atteintes sévères comme la névrite optique, les atteintes neurologiques centrales ou encore les sarcoïdoses systémiques avec atteintes disséminées. La corticothérapie est ensuite diminuée progressivement, puis totalement sevrée en 1 à 2 ans après la rémission des symptômes. Cependant, chez certains patients, il peut exister une inefficacité de la corticothérapie, une cortico-dépendance ou une rechute à l'arrêt du traitement. Chez ces patients, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur est indiquée.

Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne recommandé en premier lieu est le méthotrexate, qui serait efficace sur 60 à 80% des sarcoïdoses réfractaires à la corticothérapie (130). Par ailleurs, une étude contrôlée randomisée a permis de démontrer le rôle du méthotrexate dans l'épargne cortisonique, limitant ainsi la prise de poids sans toxicité majeure significative (131). La WASOG a établi des recommandations précises concernant l'utilisation du méthotrexate, préconisant son initiation à une posologie de 5 à 15 mg par semaine, en association à de l'acide folique, et autorisant son usage au long cours (132).

L'imurel peut également être proposé en 2<sup>ème</sup> ligne. Dans une étude rétrospective, il a montré une efficacité similaire à celle du méthotrexate sur les sarcoïdoses pulmonaires réfractaires en

termes d'amélioration spirométrique et d'épargne cortisonique, mais avec une toxicité infectieuse significativement plus importante (133).

D'autres traitements peuvent être proposés avec cependant moins de données, tels que le mycophenolate mofetil qui n'a cependant pas prouvé de bénéfice sur la sarcoïdose pulmonaire réfractaire à la corticothérapie (134) ni sur la prévention des rechutes en cas d'atteinte neurologique centrale comparativement au méthotrexate (135). Le cyclophosphamide est généralement utilisé dans les atteintes cardiaques ou neurologiques centrales sévères sans qu'il n'y ait d'étude rapportant son efficacité.

Le leflunomide a aussi montré son efficacité comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dans la sarcoïdose pulmonaire dans une étude rétrospective permettant un arrêt du déclin spirométrique, voire une amélioration (136).

L'efficacité de l'hydroxychloroquine sur l'atteinte pulmonaire a été rapportée dans une étude prospective avec amélioration clinique et spirométrique (137). Ce traitement peut être proposé dans les atteintes cutanées sarcoïdiques isolées ou l'hypercalcémie.

L'efficacité partielle de ces thérapeutiques a fait émerger ces dernières années des traitements de 3<sup>ème</sup> ligne, tels que les anti-TNF alpha.

## 2. ANTI-TNF ALPHA ET SARCOIDOSE

### 2.1. Implication du TNF alpha dans la sarcoïdose :

Le TNF alpha est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans le système de défense anti-infectieux et anti-tumoral. Elle est synthétisée par les monocytes-macrophages, les lymphocytes T et NK ou encore les cellules dendritiques en réponse à une activation par les PAMPs (motifs moléculaires associés aux pathogènes). La libération du TNF alpha est également stimulée par d'autres cytokines telles que l'interleukine 1, l'interleukine 2 et l'interféron gamma (138).

Le TNF alpha est sécrété par ces cellules sous deux formes :

- une forme soluble issue du clivage de la forme membranaire par la métalloprotéinase TNF alpha converting enzyme (TACE) pouvant se fixer sur les récepteurs de type 1 et 2
- une forme transmembranaire, exprimée principalement à la surface des macrophages activés et des lymphocytes. Celle-ci peut activer les récepteurs du TNF par contact cellulaire direct avec une plus grande affinité pour les récepteurs de type 2, mais joue également elle-même un rôle de récepteur.

Les récepteurs du TNF (TNRF1 et TNRF2) sont exprimés à la surface de presque toutes les cellules nucléées. Cette cytokine a un rôle pro-inflammatoire passant par deux grands mécanismes d'action :

- d'une part un effet cytotoxique direct par induction d'un signal d'apoptose via la voie des caspases (plutôt par l'intermédiaire des récepteurs de type 1)
- d'autre part par l'activation de facteurs de transcription, favorisant la défense immunitaire innée et adaptative (plutôt par l'intermédiaire des récepteurs de type 2).

Ceci permet in fine l'activation de facteurs angiogéniques, la production de NO et de radicaux libres, la libération de cytokines pro-inflammatoires (Il-1 et Il-6), un recrutement des PNN par un mécanisme de vasodilatation favorisant la diapédèse, une activation des macrophages et une stimulation de la phagocytose et enfin une activation de l'immunité adaptative.

Dans la sarcoïdose, son rôle est central dans la constitution du granulome. Il stimule en effet le recrutement cellulaire précoce via la sécrétion de chemokines, permet l'adhésion cellulaire et la cohésion du granulome (139) et est impliqué dans l'activation lymphocytaire. Il favorise également la formation des cellules géantes multi-nucléées.

La présence de TNF alpha a ainsi été identifiée dans le LBA de patients présentant une sarcoïdose pulmonaire (35). Il a par ailleurs été démontré que chez les patients présentant une sarcoïdose pulmonaire active et progressive, cette production de TNF alpha par les macrophages alvéolaires est significativement plus élevée que chez des témoins ou chez des patients ayant une sarcoïdose stabilisée, mettant ainsi en avant l'importance de cette cytokine dans l'activité de la maladie (140)

## 2.2. Les anti-TNF alpha, un nouvel outil thérapeutique :

Les anti-TNF alpha sont des molécules destinées à bloquer le TNF alpha. Développés initialement à visée anti-inflammatoire dans les situations de sepsis non contrôlé, leur usage s'est finalement révélé révolutionnaire dans les maladies inflammatoires chroniques rhumatologiques, dermatologiques et digestives.

Plusieurs molécules ont été développées successivement au cours des années 2000 :

- l'infliximab : anticorps chimérique humain/murin de type IgG1 (intra-veineux)
- l'etanercept : protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur de type 2 et le fragment Fc d'une IgG1 (sous-cutané)
- l'adalimumab : anticorps humain recombinant de type IgG1 (sous-cutané)
- le certolizumab : fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant conjugué à du PEG (sous-cutané)
- le golimumab : anticorps humain recombinant de type IgG1 (sous-cutané)

Les anticorps monoclonaux vont se fixer sur les formes soluble et transmembranaire du TNF alpha, permettant d'en bloquer les différents effets. L'infliximab, l'adalimumab et le golimumab qui comportent un fragment Fc, entraînent de plus un mécanisme de cytotoxicité

dépendante des anticorps, menant à la destruction des cellules présentant à leur surface la forme transmembranaire cible du traitement.

L'étanercept agit de manière différente en complexant simplement la forme soluble du TNF alpha et n'entraîne pas de mécanisme de cytotoxicité (141).

### 2.3. Efficacité de l'infliximab dans la sarcoïdose :

#### 2.3.a. Infliximab et sarcoïdose pulmonaire :

L'efficacité de l'infliximab dans la sarcoïdose pulmonaire reste débattue. Baughman et al ont évalué dans une étude prospective randomisée contre placebo l'efficacité de l'infliximab dans l'atteinte pulmonaire modérée (CVF 50-85%) et stabilisée sous corticothérapie et/ou traitement immuno-suppresseur de 138 patients. Les résultats sont mitigés avec une amélioration spirométrique statistiquement significative de + 2.5% mais dont la significativité clinique est douteuse. Il existait une amélioration radiographique des images de type réticulo-nodulaire mais pas d'amélioration du score de dyspnée ni de la qualité de vie. La sélection de patients dont l'atteinte pulmonaire était stabilisée sous traitement a pu sous-estimer l'efficacité de l'infliximab dans cette étude (142).

Dans une autre étude prospective randomisée contre placebo portant sur 19 patients ayant une sarcoïdose pulmonaire active cortico-résistante, Rossman et al n'ont pas confirmé d'amélioration spirométrique significative sous infliximab (143). L'efficacité du traitement avait néanmoins été jugée à 6 semaines, ce qui semble probablement trop précoce.

Vorselaars et al ont quant à eux montré des résultats encourageants dans une étude prospective concernant 56 patients avec une sarcoïdose pulmonaire réfractaire. La réponse globale à 6 mois était jugée favorable chez 79% des patients avec une amélioration de la CVF de 6.6%, du test de marche de 30m et une amélioration du score de qualité de vie (144).

Plusieurs études rétrospectives portant sur de plus petits effectifs ont montré une amélioration globale de la CVF sous traitement anti-TNF, variant de 5.4 à 7.6%, associée à une amélioration de la DLCO de l'ordre de 3% (145) (146).

### 2.3.b. Infliximab et sarcoïdose cutanée :

L'efficacité de l'infliximab sur l'atteinte cutanée diverge selon les études avec des résultats assez hétérogènes. Une sous-étude concernant l'atteinte cutanée a été réalisée à partir de l'étude prospective de Bauhman. Celle-ci concernait un faible effectif avec 12 patients recevant de l'infliximab et 5 patients recevant le placebo. Une efficacité significative était retrouvée sur le caractère induré et desquamatif des lésions, sans amélioration de l'aspect érythémateux ou de leur taille. Une régression complète de l'atteinte cutanée était observée chez 35% des patients à 6 mois (142).

L'étude rétrospective d'Heidelberger et al a étudié l'efficacité de l'infliximab dans l'atteinte cutanée de la sarcoïdose sur un groupe de 46 patients présentant une atteinte sévère de type lupus pernio ou lésions nodulaires. Une rémission complète était observée chez 46% des patients à 6 mois et 79% des patients à 1 an (147). Une rechute survenait dans 44% des cas à l'arrêt du traitement.

Concernant le lupus pernio, une étude rétrospective s'est intéressée à l'efficacité de 116 lignes thérapeutiques chez 54 patients présentant cette atteinte. Une résolution complète ou quasi-complète a été retrouvée dans 77% des cas sous infliximab contre 29% sous corticothérapie et 20% sous un traitement immuno-suppresseur standard (148).

### 2.3.c. Infliximab et sarcoïdose neurologique :

Aucune étude prospective n'a évalué l'infliximab dans l'atteinte neurologique centrale de la sarcoïdose, cependant plusieurs études rétrospectives suggèrent une bonne efficacité dans cette indication. Gelfand et al ont ainsi rapporté l'évolution de 66 patients présentant une sarcoïdose neurologique centrale traitée par infliximab. Il existait une réponse clinique favorable chez 77% des patients dont 30% de rémission clinique complète, s'accompagnant d'une évolution favorable à l'imagerie chez 82% des patients. A l'arrêt du traitement, 56% des patients ont présenté une rechute neurologique, généralement dans le même territoire (149).

Cohen et al retrouvent également une excellente efficacité sur une cohorte de 18 patients avec atteinte neurologique centrale, puisqu'il existait une amélioration clinique chez 89% et une stabilisation clinique chez 11% d'entre eux, avec une franche amélioration du score de Rankin (150). Tous les patients dont le traitement a été arrêté ont présenté une rechute au décours.

Une étude rétrospective récente néerlandaise regroupant 28 patients présentant une atteinte neurologique centrale ou périphérique traitée par infliximab a montré une efficacité globale de 71% sans amélioration significative du score de Rankin (151).

Concernant l'atteinte neurologique périphérique, une autre étude rétrospective a rapporté l'efficacité de différentes thérapeutiques chez 88 patients avec neuropathie à petites fibres. Une amélioration des symptômes était rapportée chez 67% des 14 patients ayant reçu un anti-TNF alpha, tandis qu'une amélioration notable était présente chez 76% des 62 patients traités par immunoglobulines polyvalentes (152).

#### 2.3.d. Infliximab et sarcoïdose ophtalmologique :

Une étude rétrospective de Riancho et al a montré une bonne efficacité des anti-TNF chez 17 patients (40% des patients traités par infliximab et 60% par adalimumab) avec 82% de réponse complète, une amélioration significative de l'inflammation intra-oculaire, de l'œdème maculaire et de l'acuité visuelle à 2 ans (153).

Une autre étude rétrospective portant sur 18 patients rapporte une efficacité totale ou partielle chez 67% de ses patients au terme d'un suivi médian de 29 mois, avec une diminution du score ePOST ophtalmologique de 4.2 à 2.6 et une épargne cortisonique (154).

#### 2.3.e. Infliximab et sarcoïdose cardiaque :

Une étude rétrospective portant sur 38 patients dont 30 ont été traités par infliximab et 8 par adalimumab pour une sarcoïdose cardiaque a montré une régression complète de l'hypermétabolisme à la TEP chez 73% des patients, sans qu'il n'y ait d'amélioration significative de la FEVG qui restait aux alentours de 45% (155).

Une autre étude rétrospective récente met également en évidence des résultats favorables chez 20 patients présentant une sarcoïdose cardiaque avec une efficacité chez 82% d'entre eux, une amélioration de la TEP et de la FEVG à 55% contre 45% initialement. Compte tenu de données faisant état d'un risque de décompensation cardiaque sous anti-TNF, aucun épisode de décompensation en rapport avec l'introduction de l'infliximab n'était rapporté chez ces patients dont l'atteinte était purement sarcoïdique (156).

### 2.3.f. Efficacité globale de l'infliximab :

Plusieurs études rétrospectives ont essayé d'évaluer l'efficacité globale de l'infliximab sur la sarcoïdose dans toutes ses atteintes en tant que maladie systémique.

Dans une sous-étude de l'étude de Baughman et al, Judson et al ont évalué l'efficacité de l'infliximab contre placebo sur les atteintes extra-pulmonaires de 138 patients dont l'indication principale était pulmonaire (157). Le score de sévérité globale dénommé **ePOST** a été créé à cette fin. Celui-ci consiste en la somme des scores de sévérité évalués de 0 à 6 pour chacune des 17 atteintes extra-pulmonaires et varie donc de 0 à 102 (Annexe 4). Les différentes atteintes étaient principalement ganglionnaires, cutanées, articulaires, hépatiques et ophtalmologiques. Une diminution significative du score **ePOST** de 40% était retrouvée à 6 mois avec une diminution du nombre d'organes atteints observée chez 38% des patients.

Jamilloux et al ont quant à eux évalué dans une étude rétrospective l'efficacité globale de l'infliximab sur 130 patients présentant une sarcoïdose réfractaire avec atteinte systémique. Des critères de réponse complète et réponse partielle ont été établis, correspondant respectivement à une amélioration clinique complète avec une corticothérapie inférieure à 10 mg et une amélioration clinique partielle avec une diminution d'au moins 50% de la corticothérapie.

En fin de suivi, 18% des patients présentaient une réponse complète et 46% une réponse partielle. L'efficacité pour chacune des atteintes d'organe a également été évaluée en gradant leur sévérité de 0 à 6 en référence au score **ePOST** : une amélioration significative était rapportée dans les atteintes neurologiques centrales, neurologiques périphériques, cardiaques et cutanées (158).

D'autres séries rétrospectives rapportent une efficacité globale de l'infliximab variant de 58 à 100% sans que les critères permettant de juger de l'efficacité du traitement soient clairement décrits. Dans ces différentes séries, l'efficacité semblait notable dans les atteintes cardiologiques et neurologiques centrales (144,159–161) (162) (163).

### 2.4. Efficacité de l'adalimumab dans la sarcoïdose :

Par analogie à son utilisation dans les uvéites inflammatoire idiopathiques, une étude prospective a évalué l'efficacité de l'adalimumab chez 26 patients avec uvéite sarcoïdienne



réfractaire à la corticothérapie et au méthotrexate. Le traitement a permis une amélioration de l'inflammation oculaire chez 85% des patients et une stabilisation chez 15% à 6 mois (164). De manière intéressante, la DLCO s'est également améliorée chez 88% des patients présentant initialement une altération de la DLCO.

Sur le plan cutané, une étude prospective randomisée contre placebo portant sur 16 patients a montré une diminution significative de l'étendue des lésions cutanées ainsi que de leur infiltration, associée à une amélioration de l'index de qualité de vie dermatologique (165). De manière secondaire, on retrouve cette fois une stabilité des paramètres spirométriques restant normaux tandis qu'il existe une légère dégradation dans le groupe placebo (70 contre 80%).

Sur le plan pneumologique, une étude prospective incluant 11 patients porteurs d'une atteinte réfractaire retrouve une efficacité de 80% à 12 mois définie par une diminution de la corticothérapie inférieure à 10 mg, une amélioration de la CVF d'au moins 5% ou une amélioration du test de marche d'au moins 50m. Amélioration de la CVF chez 4 patients et du test de marche chez 5 patients (166).

Une autre étude prospective a retrouvé une diminution de l'hypermétabolisme pulmonaire à la TEP chez 10 patients après 6 mois de traitement, sans qu'il n'y ait d'amélioration spirométrique (167).

#### 2.5. Efficacité de l'éтанercept dans la sarcoïdose :

L'éтанercept ne semble pas avoir sa place dans l'arsenal thérapeutique de la sarcoïdose, bien que quelques case reports décrivent son efficacité sur l'atteinte articulaire ou cutanée par exemple (168) (169).

Une étude prospective visant à évaluer l'efficacité de l'éтанercept dans les sarcoïdoses pulmonaires de stade II ou III chez 17 patients a en effet été arrêtée précocement devant une inefficacité du traitement avec une dégradation clinique et radiologique (170). Une autre étude prospective contrôlée contre placebo réalisée chez 18 patients n'a pas non plus retrouvé d'efficacité dans la sarcoïdose ophtalmologique réfractaire (171).

Il est intéressant de noter que l'etanercept n'est pas efficace non plus dans d'autres pathologies granulomateuses telles que la maladie de Crohn (172). De même, le sur-risque de réactivation tuberculeuse est bien moindre sous etanercept qu'avec les autres anti-TNF, impliquant une efficacité de la défense anti-infectieuse granulomateuse malgré le traitement (173). Cela pourrait être lié à son mode d'action : en effet, alors que l'etanercept complexe simplement le TNF alpha soluble, les anticorps monoclonaux entraînent également la destruction des cellules présentant la forme transmembranaire du TNF alpha à leur surface. S'agissant principalement des macrophages activés et des lymphocytes, ceci pourrait expliquer leur plus grande efficacité dans les pathologies granulomateuses et donc dans la sarcoïdose, tandis que l'action de l'etanercept ne semble pas suffire à juguler le processus granulomateux.

#### 2.6. Efficacité du golimumab dans la sarcoïdose :

Une seule étude a évalué l'efficacité du golimumab dans la sarcoïdose. Il s'agit d'une étude prospective randomisée qui rapporte une amélioration d'1.1% du VEMS après 4 mois de traitement par golimumab chez 42 patients avec une sarcoïdose pulmonaire, non significative par rapport au groupe ayant reçu le placebo (+2%). Il n'y avait pas non plus de différence en termes d'amélioration du test de marche ou des scores de dyspnée.

Sur le plan cutané, il existait une tendance à l'amélioration chez une dizaine de patients présentant une atteinte cutanée, qui restait non significative par rapport au groupe placebo (amélioration du score d'évaluation cutanée de 53% contre 30%), avec la limite de faibles effectifs (174).

#### 2.7. Facteurs pronostiques de réponse aux anti-TNF :

La réponse aux anti-TNF restant hétérogène, l'identification de facteurs prédictifs de réponse pourrait être une aide décisive lors de la décision thérapeutique. Dans l'étude de Baughman, une atteinte pulmonaire sévère avec une durée d'évolution longue, une CVF basse et une échelle de dyspnée plus élevée était associée à une meilleure réponse thérapeutique par rapport à une atteinte pulmonaire plus modérée. Une étude secondaire a par ailleurs montré une meilleure réponse chez les patients qui présentaient initialement un syndrome inflammatoire avec une CRP supérieure à 0.8 mg/l (175).

L'étude de Vorselaars va également dans ce sens en identifiant une meilleure réponse thérapeutique sur le plan respiratoire chez les patients dont le SUVmax du parenchyme pulmonaire était élevé (144).

Sur le plan biologique, une lymphopénie CD4 profonde pourrait être associée à une réponse favorable aux anti-TNF alpha. Une petite étude a été réalisée chez 5 patients ayant une sarcoïdose réfractaire et présentant une lymphopénie profonde avec des CD4 < 0.2 G/l. De manière intéressante, ceux-ci ont tous répondu au traitement de manière favorable, avec une amélioration de la lymphopénie. Ceci reste à confirmer sur un plus grand nombre de patients mais cette lymphopénie profonde pourrait être le témoin d'un recrutement lymphocytaire important au niveau des granulomes lié à une forte implication du TNF alpha (176).

Par ailleurs, il a été montré que le taux de récepteurs solubles de type 2 du TNF alpha était significativement plus élevé chez les patients répondeurs que chez les non répondeurs, pouvant en faire un marqueur prédictif (177).

Sur le plan génétique, il a été retrouvé dans la polyarthrite rhumatoïde une réponse thérapeutique dépendante du polymorphisme du gène du TNF. Une étude prospective a donc étudié son influence chez des patients avec une sarcoïdose pulmonaire, ophtalmologique ou neurologique périphérique traitée par infliximab ou adalimumab. La réponse au traitement semble nettement influencée par le polymorphisme du gène du TNF puisqu'on retrouve seulement 30% de réponse chez les patients porteurs de l'allèle 308-A contre 94% de réponse chez les autres patients (178). A noter que cliniquement, une association entre portage de l'allèle 308-A et présentation de pronostic favorable de type syndrome de Löfgren est décrite.

## 2.8. Recommandations actuelles :

La WASOG a établi en 2008 des recommandations concernant l'usage des anti-TNF dans la sarcoïdose (179). Ces recommandations ont été affinées en 2014 (Annexe 5), basées sur des avis d'experts (180). Ainsi, les anti-TNF sont proposés en 3<sup>e</sup> intention dans les cas de sarcoïdoses sévères, pulmonaires et/ou extra-pulmonaire, réfractaires au traitement immunosuppresseur ou lorsque celui-ci est responsable d'une trop grande toxicité. L'infliximab est recommandé en premier lieu, mais l'adalimumab peut être une alternative. L'infliximab est

débuté à la posologie de 5 mg/kg toutes les 4 semaines après une phase d'induction. L'adalimumab quant à lui est réalisé en injection sous cutanée de 40 mg toutes les semaines.

La durée de traitement est peu codifiée, même si une durée minimale de 6 à 12 mois semble appropriée. Concernant les modalités d'arrêt du traitement chez les patients dont la sarcoïdose est contrôlée, un espacement progressif est proposé empiriquement avant l'arrêt afin de limiter le risque de rechute. En cas de développement d'une allo-immunisation à l'un des anti-TNF, un switch pour un autre anti-TNF peut être proposé ; c'est habituellement le cas avec l'infliximab, un relais vers l'adalimumab est alors effectué.

### 2.9 Toxicité des anti-TNF :

Comme toute thérapeutique, les anti-TNF alpha présentent des effets indésirables. Ceux-ci ont pour l'instant été largement décrits dans les cohortes de patients de rhumatologie ou de gastro-entérologie.

On distingue les réactions immédiates de type réaction à la perfusion avec survenue de frissons, hyperthermie, céphalées chez environ 4% des patients, semblant plus fréquentes et sévères sous infliximab. La survenue de réactions sévères peut aboutir à l'arrêt du traitement.

Au long cours, les anti-TNF majorent le risque infectieux en diminuant l'immunité cellulaire avec notamment un risque de réactivation tuberculeuse survenant en moyenne à 3 mois de l'initiation du traitement (181). Ce risque de réactivation tuberculeuse serait 12 à 35 fois plus important sous anti-TNF que sous traitement par DMARDs (182). Il est donc nécessaire de rechercher chez chaque patient le risque d'exposition tuberculeuse et de dépister et traiter toute infection tuberculeuse latente par la réalisation d'un IGRA (Quantiferon ou TB-spot selon le taux de lymphocytes) et d'une radio de thorax avant de débiter une thérapie par anti-TNF alpha.

Un risque accru d'infections granulomateuses non tuberculeuses de type candidose, histoplasmosse, coccidioidomycose, listeriose, nocardiose ou encore à mycobactérie atypique est également rapporté, survenant elles aussi pour la majorité dans les 3 mois suivant l'introduction du traitement (183). Enfin, les patients sont également plus sujets aux infections bactériennes de type légionelle (184) ou encore à la survenue de zona.

Le risque d'infection sévère (défini par la nécessité d'une hospitalisation ou par une infection menant au décès) est statistiquement plus important sous anti-TNF que sous DMARDs sans que cela ne mène à une plus grande mortalité (185). Il est recommandé de vacciner les patients contre le pneumocoque, la grippe et l'hépatite B. Le vaccin vivant contre le zona peut être proposé avant l'initiation de la biothérapie.

Sur le plan néoplasique, il pourrait exister une incidence plus importante de lymphome qu'en population générale (186). Une attention particulière doit également être portée aux cancers cutanés, principalement de type mélanome. L'utilisation des anti-TNF n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté une néoplasie récente de moins de 5 ans.

Plus rarement, des cas de maladies démyélinisantes, de type lésions démyélinisantes du SNC, neuro-myélite optique ou syndrome de Guillain-Barré survenant sous anti-TNF ont été décrits, devant aboutir à l'arrêt du traitement.

Les anti-TNF semblent également favoriser la survenue de maladies auto-immunes de type lupus-like, vascularite leucocytoclasique avec atteinte principalement cutanée ou encore pneumopathie interstitielle (187). De manière paradoxale, la survenue d'une atteinte interstitielle granulomateuse sarcoidose-like a été décrite sous anti-TNF (188).

Par ailleurs, une étude visant à étudier l'efficacité des anti-TNF alpha dans l'insuffisance cardiaque a révélé une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive liée au traitement, notamment à une forte posologie (189). L'insuffisance cardiaque NYHA III ou IV est donc considérée comme une contre-indication aux anti-TNF. En cas de défaillance cardiaque en lien avec une atteinte exclusivement sarcoïdique, leur utilisation peut être envisagée.

La toxicité des anti-TNF alpha chez les patients présentant une sarcoïdose semble globalement la même. Les effets indésirables infectieux sont les plus fréquents, à type de pneumopathie notamment. Dans une revue de la littérature portant sur 258 patients, la survenue de 22 infections et 6 infections sévères pour 100 patients année a été rapportée (190). Cette toxicité mène à l'arrêt du traitement chez 5 à 33% des patients selon les séries.

Au cours du traitement, les patients peuvent développer une allo-immunisation avec des anticorps dirigés contre l'infliximab, responsables de réactions à la perfusion et d'une perte d'efficacité du traitement ; ceci doit mener à l'arrêt du traitement. Les anticorps développés étant spécifiques de l'infliximab, il n'existe pas phénomène de réaction croisée, ce qui permet un relais par un autre anti-TNF au décours.

L'association d'un autre traitement immuno-suppresseur tel que le méthotrexate pourrait prévenir ce phénomène d'allo-immunisation. Chez des patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite ankylosante, le risque d'allo-immunisation était plus important chez ceux dont le bilan auto-immun retrouvait la présence d'AAN préalablement à l'introduction de l'anti-TNF (191).

Les anti-TNF alpha sont donc, du fait de leur mécanisme d'action, des molécules prometteuses dans le traitement de la sarcoïdose. Actuellement, l'infliximab est recommandé en 3<sup>ème</sup> intention dans les sarcoïdoses réfractaires et plusieurs études rapportent son efficacité, notamment dans les atteintes pulmonaires, neurologiques, ophtalmologiques, cutanées et cardiaques, bien qu'il n'existe pas d'étude prospective robuste démontrant son efficacité.

Cependant, des données sont encore manquantes concernant l'efficacité globale du traitement, le profil de patients répondeurs, l'efficacité dans certaines atteintes d'organes moins décrites, la durée du traitement ainsi que ses modalités d'arrêt.

Nous avons donc mené une étude rétrospective au CHU de Bordeaux pour analyser en vie réelle la réponse thérapeutique, la tolérance et les possibilités d'arrêt de l'infliximab chez des patients atteints de sarcoïdose avec atteinte systémique.

### 3. METHODOLOGIE DU TRAVAIL :

Nous avons recueilli de manière rétrospective les données clinico-biologiques concernant les patients ayant reçu un traitement par infliximab pour une sarcoïdose au CHU de Bordeaux entre septembre 2008 et avril 2019. Les patients qui ont reçu de l'infliximab dans cette indication ont été identifiés dans le registre de la pharmacie du CHU. Le diagnostic de sarcoïdose devait avoir été réalisé selon les critères WASOG, consistant en une atteinte clinique évocatrice, confirmée histologiquement par la présence de granulomes, en l'absence de diagnostic différentiel. Les patients devaient avoir reçu un traitement par infliximab dans cette indication, initié entre septembre 2008 et avril 2019. Ceux dont la durée de traitement était inférieure à 3 mois n'étaient pas inclus dans l'analyse d'efficacité.

Les caractéristiques clinico-biologiques lors de l'introduction de l'infliximab (âge, sexe, ethnie, durée d'évolution de la maladie, âge au diagnostic et lors de la poussée, caractéristiques biologiques, organes atteints, traitements antérieurs reçus) ont été recueillies pour chaque patient de manière rétrospective. Pour chaque patient, les différentes atteintes d'organe étaient identifiées selon les critères WASOG et la présentation phénotypique était déterminée selon les cinq groupes identifiés par Schupp et al.

Les traitements immuno-suppresseurs reçus de manière concomitante à l'infliximab étaient également rapportés, ainsi que les notions de majoration de la corticothérapie lors de son initiation ou d'introduction d'un nouvel immuno-suppresseur, ne constituant pas un critère d'exclusion. Les patients recevant une posologie quotidienne de prednisone supérieure à 10 mg avant l'initiation de l'infliximab étaient considérés comme cortico-dépendants.

Le critère de jugement principal était l'efficacité du traitement en fin de suivi, évaluée chez les patients ayant reçu un traitement par infliximab pendant au moins 3 mois. La fin du suivi correspondait pour chaque patient soit à l'arrêt du traitement qu'elle qu'en soit la raison, soit à la nécessité d'un renforcement thérapeutique, soit à la dernière évaluation clinique disponible en avril 2019. Par analogie à l'étude de Jamilloux et al, l'efficacité a été évaluée en termes de :

- réponse complète : amélioration clinique complète en dehors des lésions séquellaires avec une corticothérapie inférieure à 10 mg.

- réponse partielle : amélioration clinique partielle avec diminution d'au moins 50% de la posologie de cortisone.

- échec thérapeutique.

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité pour chaque atteinte d'organe en fin de suivi évaluée en termes de réponse favorable (réponse complète ou partielle) et d'échec, l'efficacité selon la présentation phénotypique ainsi que la toxicité de l'infliximab.

Les effets indésirables ont été recueillis de manière rétrospective au long des consultations de suivi. Ceux-ci ont été gradés de 1 à 4 en fonction de leur sévérité (grade 1 correspondant à un effet indésirable non sévère, grade 2 à un effet indésirable sévère, grade 3 à un effet indésirable mettant un jeu le pronostic vital et grade 4 à un effet indésirable menant au décès). Un effet indésirable était considéré comme grave lorsqu'il était responsable d'une hospitalisation, d'un arrêt du traitement ou du décès du patient.

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Prism avec utilisation du test de Wilcoxon pour les variables appariées et des tests de Fisher et Mann-Whitney pour les variables non appariées.



## 4. RESULTATS :

### 4.1. Caractéristiques des patients :

Entre septembre 2008 et avril 2019, 55 patients ont reçu un traitement par infliximab pour une sarcoïdose active prouvée histologiquement au CHU de Bordeaux (Tableau I).

<b>Caractéristiques des patients</b>	<i>Valeur [min-max]</i>
Sexe	
Homme	27
Femme	28
Ethnie	
Caucasien	39 (71%)
Maghrébin	8 (14,5%)
Afro-antillais	8 (14,5%)
Age médian	47 [13-80]
Durée moyenne d'évolution de la maladie (mois)	87 [1-420]
Nombre moyen d'organes touchés	1,8 [1-7]
Nombre médian de thérapeutiques antérieures	2 [0-5]
Thérapeutiques antérieures	
Prednisone	47 (85%)
Méthotrexate	23 (42%)
Cyclophosphamide	11 (20%)
Mycophenolate mofetil	10 (18%)
Azathioprine	6 (11%)
Hydroxychloroquine	6 (11%)
Autres	4 (7%)
Sarcoïdose cortico-dépendante	21 (38%)

*Tableau I : caractéristiques des patients*

Le sex ratio était équilibré avec 27 hommes et 28 femmes, d'origine principalement caucasienne (71%) mais également maghrébine (14%) et afro-antillaise (14%). L'âge médian au moment du diagnostic était de 40 ans et de 47 ans au moment de la poussée motivant l'introduction d'infliximab. La durée moyenne d'évolution de la maladie avant introduction du traitement par anti-TNF était de 87 mois, soit 7,2 ans.

Lors de l'introduction de l'infliximab, le nombre moyen d'organes atteints (à l'exclusion des atteintes pulmonaires de stade I) était d'1,8 par personne. Quarante-six patients (84%) présentaient une sarcoïdose considérée comme sévère, définie par une atteinte d'organe sévère ou par une atteinte systémique touchant au moins 3 organes.

Les différentes atteintes d'organes (Figure 28), diversement associées, étaient plus fréquemment pulmonaires (stade II à IV : 29%), neurologiques centrales (SNC et nerfs crâniens : 25,5%), ganglionnaires (18,2%), articulaires, hépatiques, osseuses (14,5% chacune), ophtalmologiques (11%), cutanées, musculaires et spléniques (9%). On retrouvait plus rarement une atteinte neurologique périphérique, rénale, une hypercalcémie (5,4%), une atteinte cardiaque ou digestive (3,6%) ou enfin une atteinte ORL chez un des patients. La présentation phénotypique selon les groupes de Schupp et al permettait de distinguer 9 sarcoïdoses abdominales, 21 sarcoïdoses OCCC, 10 sarcoïdoses musculo-squelettiques, 9 sarcoïdoses pulmonaires et 6 sarcoïdoses extra-pulmonaires.

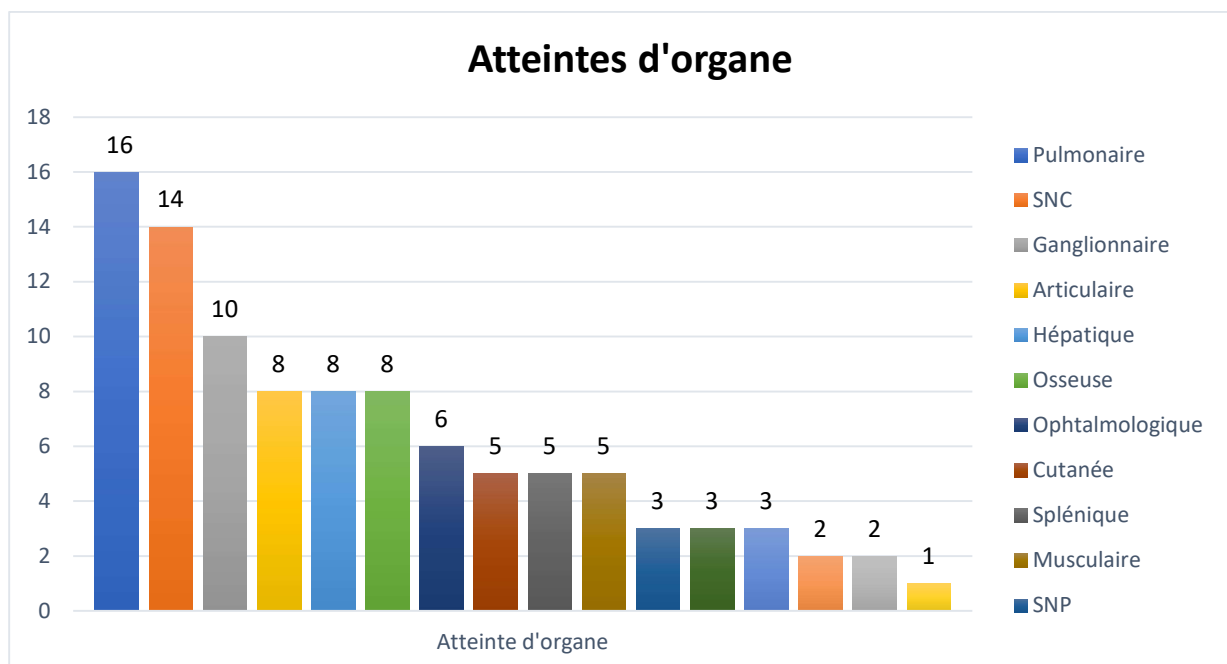


Figure 28 : atteintes d'organes des patients

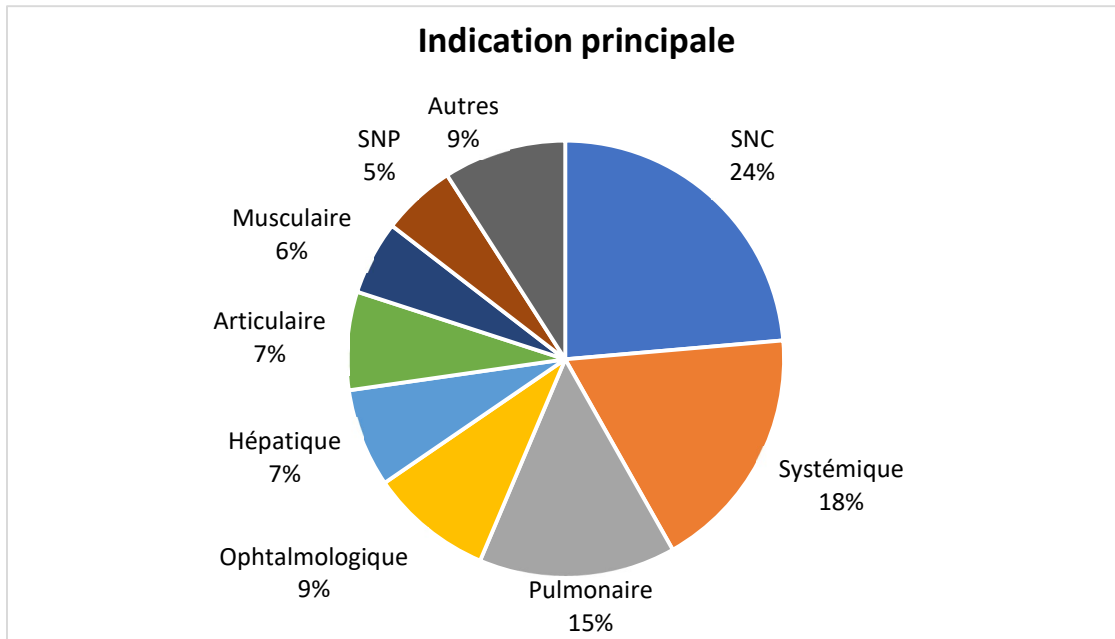
Sur le plan biologique, il existait une lymphopénie inférieure à 1,5 G/l chez 69% des patients, un taux de CD4 en moyenne à 0.59 G/l, une hypergammaglobulinémie chez 24%, un syndrome inflammatoire avec une CRP supérieure à 5 mg/l chez 48% et une ECA élevée chez 37%.

Sur le plan thérapeutique, 7 patients étaient naïfs de tout traitement et ont donc reçu l'infliximab en 1<sup>ère</sup> ligne. L'âge médian était de 45 ans et quatre d'entre eux étaient d'origine afro-antillaise. Quatre de ces patients présentaient une atteinte hépatique sévère, confirmée à la biopsie hépatique, avec une cholestase majeure associée à une cytolysse modérée, sans signe d'insuffisance hépato-cellulaire. Cette atteinte hépatique était généralement associée à des atteintes ganglionnaires, spléniques, osseuses ou pulmonaires modérées avec une moyenne de 3 atteintes d'organe. Deux patients présentaient une neuro-sarcoïdose isolée avec lésions encéphaliques et atteinte méningée, dont une prouvée à la biopsie. Le dernier patient avait une atteinte systémique ganglionnaire étendue et osseuse avec des lésions multiples du bassin et du rachis thoracique associées à une infiltration granulomateuse à la BOM.

Les 48 autres patients présentaient une sarcoïdose réfractaire à 2,1 lignes de traitement en moyenne dont une corticothérapie pour 98% d'entre eux et au moins un traitement immunosuppresseur pour 75%. Parmi eux, 44% étaient cortico-dépendants avec une posologie de prednisone supérieure à 10 mg/j.

L'indication de l'infliximab faisait suite à un échec des lignes thérapeutiques antérieures pour 63,6% des patients, une rechute de la sarcoïdose pour 20% et/ou une toxicité importante chez 20%.

L'indication principale (Figure 29) pour laquelle le traitement par infliximab était débuté était généralement neurologique centrale (24%), pulmonaire (15%) ou ophtalmologique (9%). L'indication était une sarcoïdose avec atteinte multi-systémique dans 18% des cas. Le traitement était parfois introduit pour une atteinte hépatique, musculaire, articulaire ou neurologique périphérique.



*Figure 29 : indications principales de l'infliximab*

L'infliximab a été administré toutes les 5 semaines à une posologie moyenne de 5 mg/kg. Lors de son introduction, 26 patients ont également bénéficié d'une majoration de la corticothérapie et 16 ont reçu des boli de méthylprednisolone IV (Tableau II). La dose moyenne de prednisone était de 28 mg/j à l'instauration du traitement par infliximab.

<b>Modalités thérapeutiques</b>	<i>Valeur [min-max]</i>
<b>Infliximab</b>	
Posologie moyenne (mg/kg)	5 [3-5]
Espacement des perfusions (semaines)	5 [4-8]
<b>Prednisone</b>	47 (85%)
Posologie moyenne (mg/j)	28 [0-80]
Majoration de la posologie à l'initiation	26 (47%)
Bolus de méthylprednisolone	16 (29%)
<b>Traitement immuno-suppresseur</b>	11 (20%)
Méthotrexate	8 (14,5%)
Mycophenolate mofetil	3 (5%)

*Tableau II : modalités thérapeutiques*

Onze patients recevaient un traitement immunosuppresseur de manière concomitante. Il s'agissait du méthotrexate pour 8 patients (dont 2 nouvellement introduits) et du MMF pour 3 patients (dont 2 nouvellement introduits).

Chez les sept patients recevant de l'infliximab en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique, la posologie moyenne de prednisone était de 36 mg/j. Trois d'entre eux ont reçu des boli de methylprednisolone et aucun n'avait de traitement immuno-suppresseur associé.

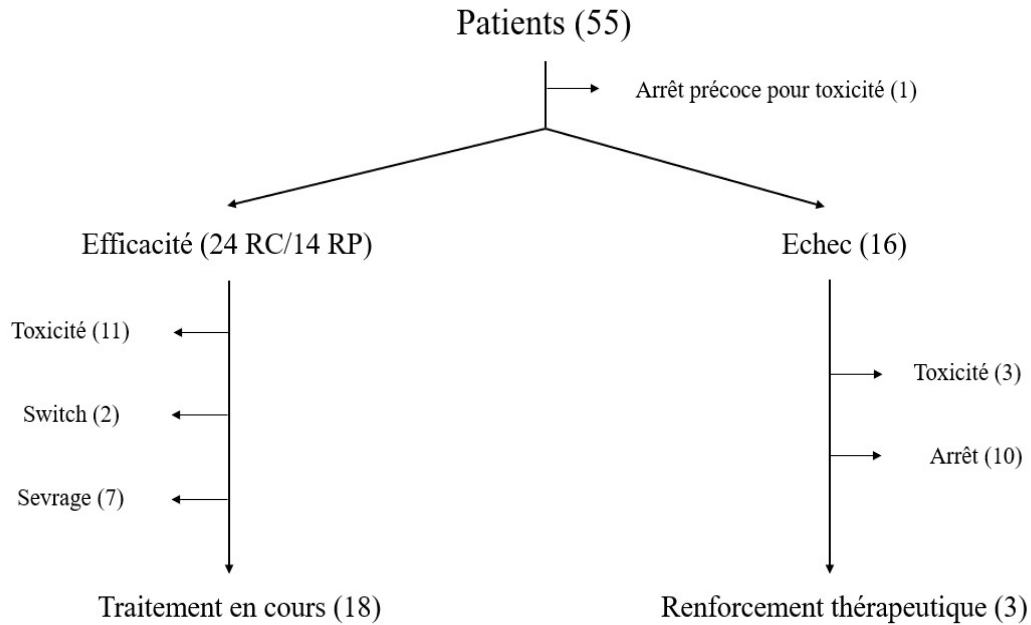
#### 4.2. Efficacité globale de l'infliximab :

L'efficacité au terme du suivi a pu être évaluée chez 54 des 55 patients, l'un d'eux ayant présenté une réaction à la perfusion résultant en un arrêt du traitement après 2 perfusions (Figure 30).

A l'issue d'un suivi médian de 12 mois [4-58 mois], 24 patients présentaient une réponse complète et 14 une réponse partielle, représentant une efficacité globale de 70%. La maladie était non contrôlée sous infliximab chez 16 patients, soit 30% d'échec du traitement.

Il existait au terme du suivi une diminution significative du nombre d'organes atteints de 0,8 contre 1,8 ( $p < 0.0001$ ) ainsi que de la posologie quotidienne de prednisone de 6,6 mg/j contre 27,5 mg/j lors de l'initiation de l'infliximab ( $p < 0.0001$ ). A noter que cette diminution de la corticothérapie était également significative par rapport à la posologie de prednisone que recevaient les patients avant la poussée ayant justifié l'initiation de l'infliximab (6,3 mg/j contre 13 mg/j,  $p = 0.01$ ).

En fin de suivi, 21 patients (38%) étaient encore sous traitement, dont 3 ont dû bénéficier d'un renforcement thérapeutique par méthotrexate. L'infliximab a été arrêté chez 16 patients pour effets indésirables, chez 10 patients pour inefficacité (dont un avec toxicité) et chez 7 patients pour sevrage après une bonne réponse clinique. L'infliximab a été remplacé par de l'adalimumab chez 2 patients qui souhaitaient un relais par voie sous cutanée et une prise en charge ambulatoire.



*Figure 30 : évolution des patients sous infliximab*

#### 4.2.a. Patients ayant présenté une efficacité du traitement :

Chez les 38 patients ayant présenté une réponse favorable à l'infliximab, le nombre moyen d'atteintes d'organe en fin de suivi était de 0.4 et la posologie moyenne de prednisone de 5,3 mg/j (avec 76% des patients recevant une posologie  $\leq 5$  mg/j). Le traitement immunosuppresseur associé a pu être arrêté chez 2 patients. Les atteintes neurologiques centrales et hépatiques semblaient plus représentées dans ce sous-groupe de patients.

Parmi ces patients :

- dix-huit recevaient toujours de l'infliximab avec un suivi médian de 18 mois, dont 15 étaient en RC et 3 en RP. La posologie moyenne de corticothérapie était de 5 mg/j.

- onze traitements ont été arrêtés en rapport avec des effets indésirables sévères après un délai médian de 11 mois : 2 ont été remplacés par un autre anti-TNF (etanercept ou adalimumab) devant la survenue d'une allo-immunisation pour l'un et de douleurs thoraciques à la perfusion pour l'autre avec une bonne efficacité et une bonne tolérance. Six patients ont rechuté dans un délai médian de 3 mois.

- deux traitements par infliximab ont été relayés par de l'adalimumab pour des raisons de commodité d'administration avec une efficacité similaire chez des patients présentant une atteinte neurologique centrale.

- un sevrage de l'infliximab a pu être réalisé chez 7 patients, dont 4 étaient en RC et 3 en RP, après un délai médian de 23 mois de traitement. Lors de l'arrêt, tous les patients recevaient une corticothérapie inférieure à 5 mg/j, 2 patients étaient sous immuno-suppresseur (1 MTX et 1 MMF). Un espacement progressif des perfusions avait été réalisé chez 3 patients.

Quatre patients ont rechuté à l'arrêt de l'infliximab dans un délai médian de 7,5 mois. Les rechutes concernaient des atteintes variées (pulmonaire, musculaire, ophtalmologique et systémique) en rapport avec les atteintes initiales des patients. La réintroduction de l'infliximab a permis une réponse complète dans 100% des cas.

Trois patients n'ont pas rechuté à l'arrêt avec un recul de plus de 2 ans. Il s'agissait de patients ayant présenté une atteinte ophtalmologique, une atteinte rénale et une atteinte neurologique centrale. Tous étaient en RC lors de l'arrêt du traitement. Sous réserve des faibles effectifs, il ne semblait pas y avoir d'impact de la durée du traitement par infliximab ou de la réalisation d'un espacement progressif des perfusions avant l'arrêt sur la survenue d'une rechute. Les deux patients sous traitement immuno-suppresseur n'ont pas rechuté.

#### 4.2.b. Patient n'ayant pas présenté d'efficacité du traitement :

Seize patients n'ont pas présenté d'efficacité du traitement par infliximab avec un nombre moyen d'atteintes d'organe de 1,6 par patient en fin de suivi. La posologie médiane de corticoïdes était de 8,5 mg/j (44% des patients recevant une dose inférieure à 5 mg/j). Les atteintes articulaires et musculaires semblaient plus représentées dans ce groupe de patients.

Parmi ces patients :

- l'infliximab a été arrêté chez 10 patients pour inefficacité après un délai médian de 6 mois. Dans les suites, 3 patients ont été traités par cyclophosphamide (efficace chez une patiente avec atteinte ORL et un patient avec atteintes musculaire et rénale, mal toléré pour le 3<sup>ème</sup> patient), 2 ont été relayés par adalimumab sans efficacité, un patient a été traité par mycophenolate

mofetil pour une atteinte pulmonaire sans efficacité et une atteinte ophtalmologique a été contrôlée sous traitement local.

- le traitement a été arrêté chez 3 patients pour effets indésirables.

- le traitement a été renforcé par du méthotrexate chez 3 patients, permettant une RC chez 2 patients (une atteinte cutanée et une atteinte ophtalmologique). Il a été inefficace sur la 3<sup>ème</sup> patiente présentant une atteinte cutanée.

#### 4.2.c. Facteurs pronostiques de réponse :

Compte tenu des faibles effectifs, il était difficile d'identifier des caractéristiques propres à chaque groupe qui permettaient de prédire la réponse thérapeutique (Tableau III).

Il semblerait qu'il existe une prédominance masculine dans le groupe des répondeurs ainsi qu'une plus forte représentation de sujets maghrébins. L'indication de l'infliximab était fréquemment neurologique centrale, hépatique ou neurologique périphérique dans le groupe des répondeurs alors qu'elle était plutôt pulmonaire ou articulaire dans le groupe des non répondeurs. Malgré les faibles effectifs, une association statistique entre réponse thérapeutique favorable et indication principale neurologique centrale a été mise en évidence avec un RR à 1,6 [1,2-2,1].

Sur le plan biologique, il existait une plus grande proportion de patients présentant un syndrome inflammatoire chez les répondeurs et la lymphopénie CD4 était plus profonde, sans que cela ne soit statistiquement significatif. Les patients non répondeurs avaient plus fréquemment une hypergammaglobulinémie.

Enfin sur le plan thérapeutique, il existait chez les patients répondeurs une plus grande proportion de patients ayant bénéficié d'une majoration de la posologie de prednisone ou de bolus de méthylprednisolone à l'initiation de l'infliximab. La posologie moyenne de prednisone y était également plus élevée. En revanche la proportion de patients recevant un traitement immuno-suppresseur était équivalente dans les deux groupes.

Chez les patients recevant l'infliximab en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique, l'efficacité globale était de 86% sans qu'il n'y ait de différence significative par rapport aux autres patients.

*Tableau III : caractéristiques des patients répondeurs et non répondeurs*



Caractéristiques des différents groupes	Répondeurs	Non répondeurs	<i>p-value</i>
Sexe			
Masculin	20 (53%)	6 (37,5%)	0,4
Féminin	18 (47%)	10 (62,5%)	0,4
Ethnie			
Caucasien	26 (69%)	12 (75%)	0,7
Maghrébin	7 (18%)	1 (6%)	0,4
Afro-antillais	5 (13%)	3 (19%)	0,7
Age médian	47,5 [13-79]	44 [28-80]	1
Durée d'évolution	93 [1-420]	70,2 [4-360]	0,8
Indication principale			
Neurologique centrale	13 (34%)	0	<b>0,006</b>
Pulmonaire	4 (10,5%)	3 (19%)	0,4
Systémique	4 (10,5%)	6 (37,5%)	0,06
Ophtalmologique	3 (8%)	2 (12,5%)	0,6
Hépatique	4 (10,5%)	0	0,3
Articulaire	1 (3%)	3 (19%)	0,07
Musculaire	2 (5%)	1 (6%)	1
Neurologique périphérique	3 (8%)	0	0,5
Lymphopénie	25 (69%)	10 (67%)	1
CD4 (en G/l)	0,54	0,72	0,3
Hypergammaglobulinémie	5 (18,5%)	4 (36%)	0,4
Syndrome inflammatoire	19 (54%)	6 (37,5%)	0,4
ECA élevée	13 (37%)	5 (36%)	1
Nombre de thérapeutiques antérieures	1,8 [0-4]	1,9 [0-5]	0,7
Majoration de la posologie de prednisone	20 (53%)	5 (31%)	0,2
Posologie moyenne de prednisone (mg/j)	30	22	0,3
Bolus de méthylprednisolone	13 (34%)	2 (12,5%)	0,2
Traitement immuno-suppresseur	8 (21%)	3 (19%)	1

### 4.3. Réponse thérapeutique selon l'atteinte d'organe :

L'efficacité de l'infliximab a été évaluée de manière individuelle en fin de suivi pour chaque atteinte d'organe en termes de réponse thérapeutique favorable, qu'elle soit complète ou partielle, et d'échec (Figure 31). Une réponse thérapeutique favorable a été identifiée dans plus de 2/3 des cas dans les atteintes pulmonaires, neurologique centrales, ganglionnaires, hépatiques, osseuses, ophtalmologiques, spléniques, neurologiques périphériques, rénales et cardiaques.

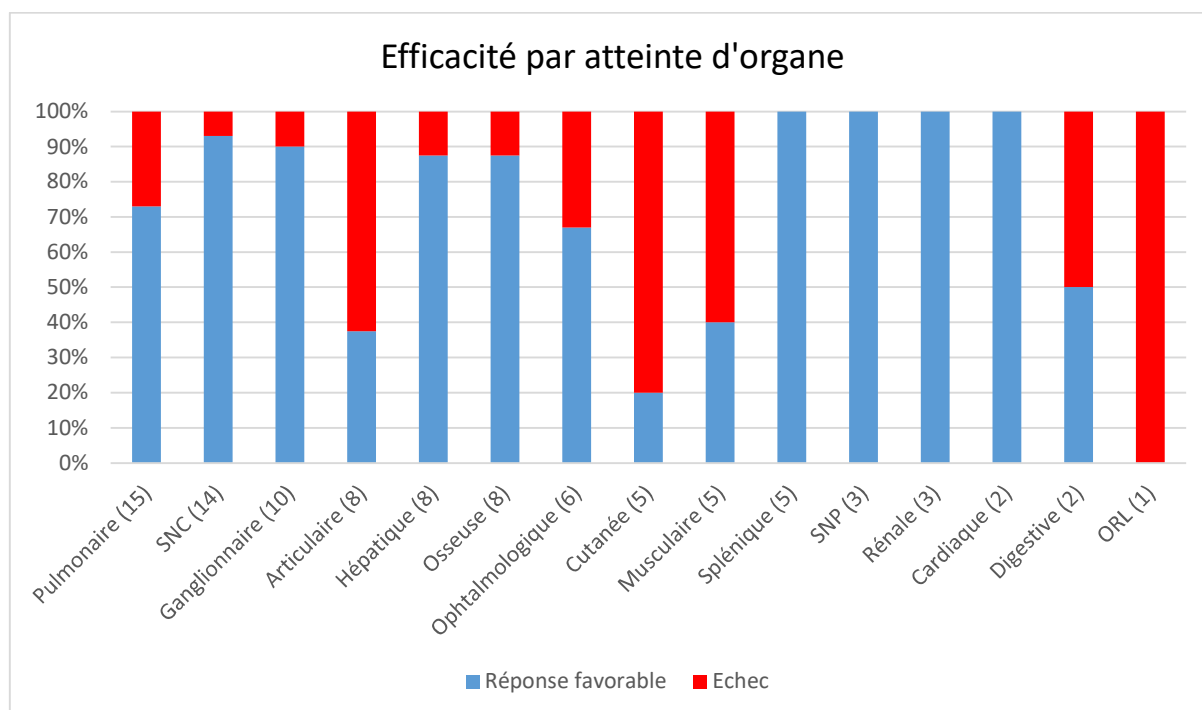


Figure 31 : efficacité de l'infliximab selon l'atteinte d'organe

#### 4.3.a. Concernant l'atteinte pulmonaire :

Seize patients présentaient une atteinte pulmonaire justifiant un traitement, dont un n'a pas pu être évalué du fait d'une intolérance aux perfusions. Il s'agissait majoritairement d'atteintes pulmonaires de stade 2 avec une DLCO moyenne à 60%. Chez les neuf patients présentant un syndrome restrictif, la CVF moyenne était de 72%.

Onze patients ont répondu favorablement à l'infliximab avec une amélioration scannographique et/ou spirométrique (Tableau IV). Quatre patients n'ont pas répondu au traitement avec persistance d'anomalies parenchymateuses hypermétaboliques à la TEP, dont l'un est décédé.

Des données spirométriques initiales et en fin de suivi ont pu être recueillies chez seulement 8 patients. Il existait une amélioration du VEMS supérieure à 10% chez 2 patients, de la CVF chez 2 patients, de la DLCO chez 2 patients et une amélioration globale de la pO<sub>2</sub> moyenne à 90 mmHg en fin de suivi (contre 81 mmHg initialement). La variation moyenne de la CVF était de + 4% après traitement.

Des données telles que des questionnaires de qualité de vie ou des tests de marche n'ont pu être recueillies.

Stade	VEMS	CVF	DLCO	Imagerie	Réponse
2	- 3%	+ 5%	- 3%	RC	favorable
2				RP	favorable
2				RC	favorable
2	<b>+ 24%</b>	<b>+ 24%</b>	+ 5%	RP	favorable
2	- 5%	- 2%	<b>+ 11%</b>	stable	favorable
2				RC	favorable
2	+ 4%	- 7%		RC	favorable
2	- 7%	- 6%	+ 4%	RC	favorable
2		+ 2%	<b>- 11%</b>	progression	échec
2				progression	échec
3				RP	favorable
3	- 7%	- 1 %		progression	échec
3	<b>+ 16%</b>	<b>+ 15%</b>	<b>+ 14%</b>	RP	favorable
4				progression	échec
4				RP	favorable

*Tableau IV : réponse thérapeutique pulmonaire*

#### 4.3.b. Concernant l'atteinte neurologique centrale :

Quatorze patients présentaient une atteinte neurologique centrale dont 4 définies sur biopsie cérébrale et 10 probables. Il s'agissait d'une atteinte encéphalique chez 10 patients, d'une atteinte médullaire chez 2 patients (dont un avait une atteinte cérébrale associée) et de l'atteinte d'un nerf crânien chez 3 patients.

Treize d'entre eux ont présenté une évolution favorable avec une amélioration clinique partielle chez 10 patients et une régression complète des symptômes chez 3 patients. Concernant l'imagerie par IRM, les lésions ont diminué en taille chez 6 des 11 patients avec atteinte cérébrale ou médullaire, et une disparition de la prise de contraste chez tous les patients.

Un des patients présentant une atteinte d'un nerf crânien n'a pas répondu au traitement par infliximab. Il a été traité efficacement par cyclophosphamide dans les suites.

La présence d'une atteinte neurologique centrale était associée à une réponse thérapeutique favorable de manière statistiquement significative avec un RR à 1,5 [1,1-1,9] ( $p = 0,04$ ).

#### 4.3.c. Concernant l'atteinte ganglionnaire :

Dix patients ont présenté une atteinte ganglionnaire systémique avec une médiane de 3 aires ganglionnaires atteintes [1-5]. Le SUVmax initial a pu être recueilli chez 5 patients avec un SUVmax médian à 10,9. Neuf patients ont répondu favorablement à l'infliximab.

#### 4.3.d. Concernant l'atteinte articulaire :

Huit patients avaient une atteinte articulaire avec des arthralgies d'horaire inflammatoire. Quatre d'entre eux présentaient des critères objectifs avec des synovites cliniques constatées chez 3 patients dont 2 confirmées à l'échographie et une à l'IRM. L'atteinte articulaire du 4<sup>ème</sup> patient était confirmée à la scintigraphie osseuse.

Trois patients ont répondu favorablement à l'infliximab sur le plan articulaire. Parmi les 4 patients présentant des critères objectifs d'atteinte articulaire inflammatoire, un seul a répondu au traitement (celui avec atteinte scintigraphique).

L'atteinte articulaire était associée significativement à une réponse thérapeutique défavorable avec un RR à 2,6 [1,2-55] ( $p = 0,04$ ).

#### 4.3.e. Concernant l'atteinte hépatique :

Huit patients présentaient une atteinte hépatique dont deux étaient modérées (hypermétabolisme à la TEP sans perturbation du bilan hépatique) et six étaient plus sévères (présence d'une cholestase parfois associée à une cytolyse, biopsie hépatique positive dont une

avec atteinte ductopénisante). Sept patients (87,5%) ont répondu de manière favorable à l'infliximab avec généralement la persistance d'une légère cholestase.

#### 4.3.f. Concernant l'atteinte osseuse :

Huit patients ont présenté une atteinte osseuse constatée à l'IRM ou à la TEP avec un SUVmax médian à 6,5. L'une des atteintes osseuses s'est compliquée de tassements vertébraux, les autres patients étaient asymptomatiques. Sept patients (87,5%) ont répondu favorablement à l'infliximab avec une régression complète de l'hypermétabolisme.

#### 4.3.g. Concernant l'atteinte ophtalmologique :

Six patients ont présenté une atteinte ophtalmologique. Il s'agissait d'uvéites postérieures voire de pan-uvéites, associées à un œdème maculaire dans tous les cas et à une atteinte papillaire chez un des patients. Quatre patients (66%) ont présenté une évolution clinique favorable sous infliximab.

#### 4.3.h. Concernant l'atteinte cutanée :

Cinq patients ont présenté une atteinte cutanée. Celles-ci étaient hétérogènes avec deux atteintes cutanées de type érythèmes noueux récidivants, deux atteintes type lésions nodulaires et une atteinte type lésions discoïdes. Seul un des patients avec une présentation d'érythèmes noueux a évolué favorablement sous infliximab.

#### 4.3.i. Concernant l'atteinte musculaire :

Quatre patients présentaient une atteinte musculaire objective dont 3 patients avec une rhabdomyolyse et une IRM musculaire compatible et un patient avec un syndrome myogène à l'EMG. Deux de ces atteintes étaient confirmées à la biopsie. Une patiente présentait des douleurs musculaires inflammatoires sans anomalie objectivée sur les examens para-cliniques.

Deux patients (40%) ont évolué favorablement sous infliximab, deux n'ont pas répondu au traitement dont l'une est décédée. La 5<sup>e</sup> patiente avec des douleurs musculaires inflammatoires n'a pas répondu à l'infliximab.

#### 4.3.j. Concernant l'atteinte splénique :

Cinq patients présentaient une atteinte splénique avec une hyperfixation métabolique à la TEP (SUVmax médian à 8,7). L'atteinte hypermétabolique a évolué favorablement sous infliximab chez tous les patients.

#### 4.3.k. Autres atteintes :

Trois patients présentaient une atteinte neurologique périphérique constatée à l'EMG (dont une seule confirmée à la biopsie neuro-musculaire) qui a évolué favorablement sous infliximab avec cependant des douleurs neuropathiques résiduelles.

Trois patients présentaient une atteinte rénale dont 2 avaient une insuffisance rénale rapidement évolutive et un patient une protéinurie isolée. Le traitement a permis une réponse favorable chez tous les patients avec une régression de la protéinurie isolée, la normalisation de la fonction rénale chez l'un des patients et une amélioration partielle de la fonction rénale chez le dernier.

Trois patients avaient une hypercalcémie avec une calcémie moyenne à 2,9 mmol/l, ayant régressé sous infliximab chez tous les patients.

Deux patients avaient une atteinte cardiaque infra-clinique constatées à l'IRM et à la TEP, d'évolution favorable sous infliximab.

Deux patients avaient une atteinte digestive dont l'une se manifestant par des troubles du transit et un tableau pseudo-appendiculaire et l'autre par une carence martiale. Un seul des patients a répondu favorablement au traitement.

Un patient a présenté une atteinte ORL avec hyperfixation à la TEP n'ayant pas cédé sous infliximab.

#### 4.4. Réponse thérapeutique selon la présentation phénotypique :

L'efficacité de l'infliximab étant probablement sous-tendue par l'implication plus ou moins importante du TNF alpha selon les patients, nous avons essayé d'en évaluer l'impact selon la présentation phénotypique, en distinguant les 5 groupes définis par Schupp et al selon une technique de clustering (Tableau V). Cette présentation clinique particulière pouvant être liée à une physiopathologie commune, la réponse thérapeutique devrait donc être uniforme au sein de

chacun des groupes (45). Une excellente réponse de l'ordre de 90% a ainsi été observée chez les 21 patients du groupe 2 (OCCC) et chez 77% des 9 patients du groupe 1 (sarcoïdose abdominale) tandis que la réponse était défavorable aux alentours de 30% chez les 10 patients du cluster 3 (musculo-articulaire).

Il existait une association significative entre réponse thérapeutique favorable et sarcoïdose du groupe OCCC avec un RR à 1,6 [1,1,-2,2] tandis que la présentation musculo-articulaire était associée à une réponse thérapeutique défavorable avec un RR à 2,9 [1,5-5,6].

	Réponse favorable	Echec	<i>p-value</i>
Sarcoïdose abdominale (9)	7 (77%)	2 (22%)	0,7
Sarcoïdose OCCC (21)	19 (90%)	2 (10%)	<b>0,01</b>
Sarcoïdose musculo-articulaire (10)	3 (30%)	7 (70%)	<b>0,008</b>
Sarcoïdose pulmonaire (8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,7
Sarcoïdose extra-pulmonaire (6)	4 (67%)	2 (33%)	1

*Tableau V : réponse thérapeutique selon la présentation phénotypique*

#### 4.5. Tolérance de l'infliximab :

Concernant la tolérance de l'infliximab, 85 effets indésirables ont été rapportés au cours du suivi (Tableau VI), survenus chez 42 patients (76%). Parmi ces effets indésirables, 24 étaient graves (Tableau VII), survenant chez 20 patients (36%), avec pour conséquences l'arrêt du traitement chez 16 patients (29%) et deux décès de cause infectieuse.

	Effets indésirables infectieux (75)	Effets indésirables non infectieux (10)
Grade 1	54	1
Grade 2	19	8
Grade 3	0	1
Grade 4	2	0

*Tableau VI : effets indésirables de l'infliximab*

### Effets indésirables graves

Infectieux	
Pneumopathie	4
Sepsis digestif	2
Sepsis urinaire	2
Sepsis cutané	2
Sepsis indéterminé	1
Ostéite	2
Listeria	1
Mycobactérie atypique	1
Néoplasie	1
Intolérance au traitement	
Réaction à la perfusion	3
Cytolyse hépatique	2
Troubles du transit	1
Allo-immunisation	2

*Tableau VII : effets indésirables graves*

Soixante-treize effets indésirables (88%) étaient d'origine infectieuse dont 13 ont motivé une hospitalisation. Il s'agissait d'infections principalement bactériennes pulmonaires et ORL, mais également osseuses, urinaires, cutanées et digestives. Un patient a présenté une listeriose et un autre une mycobactériose atypique à *Mycobacterium bovis*. Deux patients sont décédés de sepsis d'origine pulmonaire.

Des infections virales sont survenues chez 7 patients (zona, primo-infection CMV, VRS, HPV de bas grade au frottis, herpès labial et verrues) et des infections fongiques de type mycose vaginale chez 4 patientes.

Six patients ont présenté une intolérance au traitement avec trois réactions lors de la perfusion. Au cours du suivi, deux patients ont développé une cytolysé hépatique et un patient des troubles digestifs pour lesquels le traitement a également dû être arrêté.



Une allo-immunisation est survenue chez 2 patients après 18 mois de traitement. L'un des patients était également sous méthotrexate. Dans les suites, le traitement a été modifié pour un autre anti-TNF. Il s'agissait de l'etanercept pour l'un avec une bonne efficacité, et de l'adalimumab pour l'autre sans efficacité.

Un patient a présenté une néoplasie thyroïdienne qui a pu être traitée après arrêt de l'infliximab.

Les deux décès étaient en rapport avec la survenue d'une pneumopathie et sont survenus après 4 mois de traitement. Il s'agissait d'un homme de 64 ans présentant une sarcoïdose musculo-articulaire et d'une femme de 70 ans avec une sarcoïdose pulmonaire isolée, dont la maladie évoluait depuis moins de 3 ans. Tous deux avaient reçu une corticothérapie et un traitement par méthotrexate avant initiation de l'infliximab. Ils n'avaient pas conservé de traitement immunosuppresseur en association à l'infliximab et recevaient une posologie moyenne de 17 mg de prednisone lors de l'épisode infectieux.

Concernant les effets indésirables infectieux, ceux-ci semblaient survenir de manière stable au cours de l'exposition à l'infliximab, sans effet de toxicité cumulé (Figure 32).

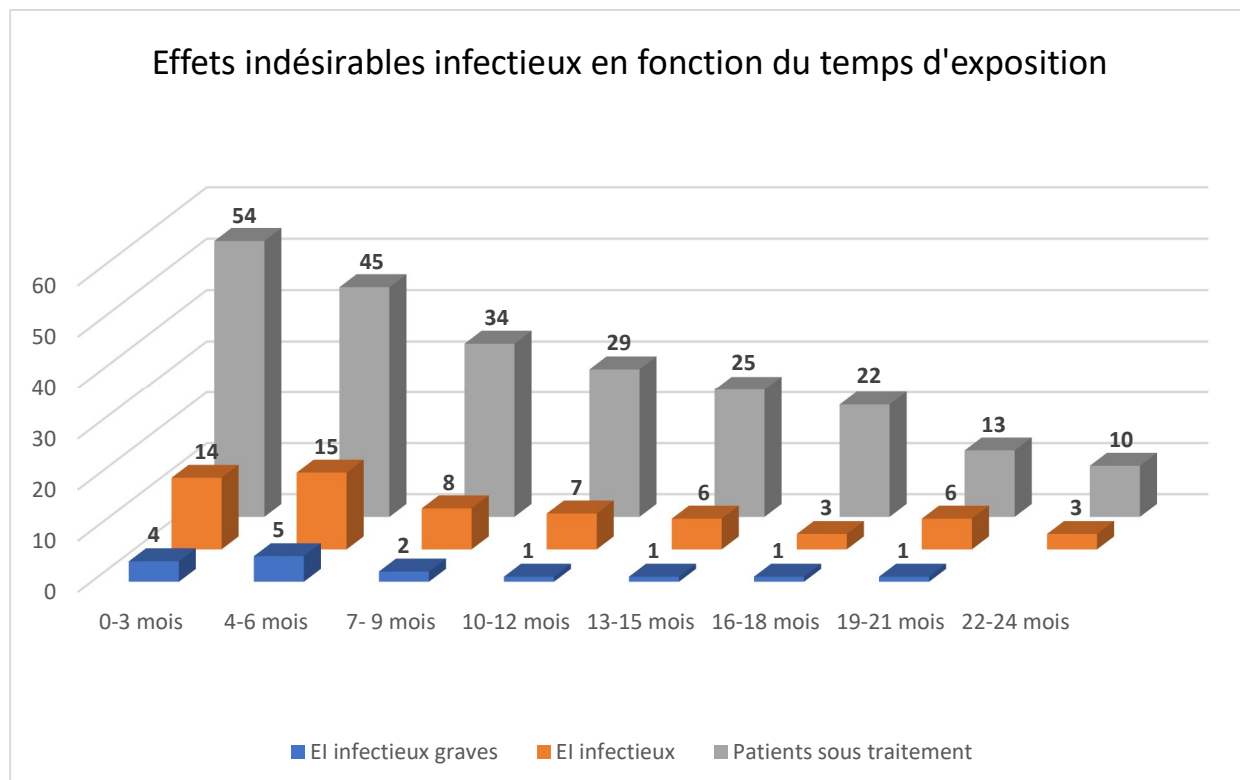


Figure 32 : survenue des effets indésirables en fonction du temps d'exposition à l'infliximab

Les patients ayant présenté des effets indésirables infectieux graves étaient plus âgés, sans que cela ne soit statistiquement significatif (Tableau VIII). Il n'y avait pas de différence concernant la posologie initiale de prednisone et l'association à un traitement immuno-suppresseur ou à des bolus de méthylprednisolone entre les patients ayant présenté une toxicité infectieuse grave ou non.

La tolérance de l'infliximab en terme de morbidité infectieuse était similaire dans les différents groupes phénotypiques dans la limite de faibles effectifs.

	Patients sans EI infectieux graves (42)	Patients avec EI infectieux graves (13)	<i>p-value</i>
Age médian	45	59	0,09
Durée moyenne d'évolution (mois)	81	105	0,8
Lignes thérapeutiques antérieures	1,9	1,6	0,5
Posologie initiale de prednisone	28	28,5	1
Bolus de prednisone	12 (28,5%)	4 (31%)	1
Traitement immuno-suppresseur	9 (21%)	2 (15%)	1

*Tableau VIII : caractéristiques des patients ayant présenté un effet indésirable infectieux grave*

A noter que parmi les 7 patients naïfs de traitement avant l'introduction de l'infliximab, tous ont présenté des effets indésirables dont 3 EI infectieux graves ne nécessitant pas l'arrêt de l'infliximab et une néoplasie thyroïdienne.

## 5. DISCUSSION :

Notre étude retrouve une efficacité globale de l'infliximab de 70% chez 54 patients présentant une sarcoïdose systémique sévère dont 67% étaient considérées comme réfractaires et 38% étaient cortico-dépendantes. L'infliximab a permis une diminution significative du nombre d'organes atteints ainsi qu'une épargne cortisonique. La survenue d'une réponse thérapeutique favorable était associée à la présence d'une atteinte neurologique centrale et à l'appartenance au cluster des sarcoïdoses OCCC tandis qu'une réponse thérapeutique défavorable était associée à la présence d'une atteinte articulaire et à l'appartenance au cluster des sarcoïdoses musculo-squelettiques. L'association de prednisone à une posologie élevée ou la réalisation de boli de méthylprednisolone semblaient également favoriser l'efficacité de l'infliximab sans que cela ne soit statistiquement significatif.

Le taux de rechute à l'arrêt de l'infliximab, qu'il soit volontaire ou lié à un effet indésirable, était élevé de 67%, sans qu'aucun facteur de risque de rechute ne puisse être identifié.

Enfin, la morbidité liée au traitement était importante, d'origine majoritairement infectieuse, avec la survenue d'effets indésirables graves chez 36% des patients, un arrêt thérapeutique chez 29% des patients et le décès de deux patients.

L'efficacité globale du traitement dans la sarcoïdose systémique réfractaire varie de 58 à 100% selon les séries (157,159–161,192). L'étude de Jamilloux et al rapportait une efficacité globale de 65%, similaire à notre étude dont 18% de réponse complète (158). La proportion de réponse complète est plus importante dans notre étude, de l'ordre de 44%, mais avec un effectif moins important de sarcoïdoses réfractaires et un nombre d'organes touchés plus faible chez nos patients, pouvant expliquer ce meilleur taux.

Concernant l'efficacité selon l'organe touché, plusieurs études ont rapporté des résultats mitigés concernant les atteintes pulmonaires (142,143) ou cutanées (147) mais des résultats prometteurs dans les atteintes neurologiques (149,150), cardiaques (155,156) et ophtalmologiques (153). Notre étude retrouvait une efficacité de l'infliximab dans plus de 2/3 des cas dans les atteintes pulmonaires, neurologiques centrales, ganglionnaires, hépatiques, osseuses, ophtalmologiques

et spléniques, mais également dans la mesure de plus faibles effectifs, neurologiques périphériques, rénales et cardiaques.

Concernant l'atteinte pulmonaire, l'efficacité dans notre étude était de 73%, similaire à celle retrouvée dans l'étude prospective portant sur les sarcoïdoses pulmonaires réfractaires de Vorselaars et al. L'efficacité de l'infliximab sur l'atteinte pulmonaire semblait moins probante dans les études contrôlées de Baughman et al et Rossman et al mais la première portait sur des sarcoïdoses pulmonaires stabilisées et l'efficacité de la seconde avait été évaluée après seulement 6 semaines de traitement. Or il a été rapporté que le caractère sévère et actif de l'atteinte pulmonaire était un facteur prédictif de réponse aux anti-TNF, ce qui pourrait expliquer la plus grande efficacité constatée dans notre étude. Cependant, l'amélioration de l'atteinte pulmonaire a pu être surestimée, ayant été principalement jugée sur l'évolution de l'imagerie au vu des données manquantes concernant les EFR, et n'en reflétant pas forcément l'évolution clinique et spirométrique.

Notre étude a montré une bonne efficacité de l'infliximab dans les atteintes neurologiques centrales et ophtalmologiques, venant corroborer les résultats des études précédentes dédiées à ces atteintes spécifiques.

L'efficacité de l'infliximab dans les atteintes ganglionnaires, spléniques et osseuses a peu été rapportée. Celles-ci étant souvent asymptomatiques et de découverte fortuite à la TEP, elles constituent rarement une indication thérapeutique à elles seules, mais il est intéressant de noter qu'elles évoluent favorablement sous traitement dans 90 à 100% des cas. Dans l'étude de Judson, en revanche, l'infliximab ne semblait contrôler ces atteintes que chez 30% des patients, sans qu'il n'y ait de franche explication si ce n'est la courte durée du traitement de 6 mois (157).

Concernant l'atteinte hépatique, notre étude montre une efficacité de 87% chez 8 patients dont 6 présentant une atteinte sévère. Là encore, l'étude de Judson ne rapportait que 47% d'efficacité mais sur des atteintes mineures dont aucune ne constituait l'indication de l'infliximab. Quelques cas rapportés montrent également une franche efficacité thérapeutique dans cette atteinte (193,194). Bien que de faible effectif, il s'agit donc de la première petite série de cas décrivant l'efficacité prometteuse de l'infliximab dans l'atteinte hépatique.

L'efficacité de l'infliximab était plus faible dans les atteintes articulaires, cutanées et musculaires.

Concernant l'atteinte articulaire, l'intérêt de l'infliximab a été peu étudié, s'agissant rarement d'une indication thérapeutique. Notre étude retrouve une faible efficacité dans cette atteinte. Celle-ci pourrait être expliquée en partie par le manque de critères permettant de distinguer une réelle atteinte articulaire inflammatoire sarcoïdique d'arthralgies plutôt mécaniques ou fonctionnelles et illustre la difficulté diagnostique de cette pathologie.

Il existe peu de données sur l'efficacité de l'infliximab dans l'atteinte musculaire. Cependant, Jamilloux et al ne retrouvaient pas non plus d'amélioration significative du score ePOST dans cette atteinte et seulement 18% des patients étaient répondeurs dans l'étude de Judson, allant également dans le sens d'une réponse défavorable.

La faible réponse thérapeutique constatée sur l'atteinte cutanée est plus surprenante. Celle-ci peut éventuellement être expliquée par une durée de traitement trop courte. En effet, dans l'étude d'Heidelberger la réponse thérapeutique n'était que de 46% à 6 mois mais s'élevait jusqu'à 79% à 12 mois (147) alors que l'échec sur le plan cutané résultait en un arrêt de l'infliximab à 6 mois en moyenne dans notre étude. De plus, nos patients présentaient une atteinte très modérée, tandis que l'infliximab a montré son efficacité dans des atteintes cutanées plus sévères telles que le lupus pernio (148).

L'évaluation de l'efficacité par atteinte d'organe dans notre étude concernait cependant de faibles effectifs et était soumise à un potentiel biais d'évaluation, dans le contexte d'une lecture rétrospective des dossiers.

L'évaluation de l'efficacité de l'infliximab selon les différentes présentations phénotypiques définies par Schupp et al a révélé une disparité de réponse selon les groupes. En effet, en lien avec nos résultats et ceux de la littérature, la réponse thérapeutique semble meilleure dans les sarcoïdoses abdominales et OCCC alors qu'elle paraît plus faible dans les sarcoïdoses musculo-squelettiques. Ceci pourrait être lié à une implication plus ou moins importante du TNF alpha selon les groupes et constituer une piste physiopathologique en fonction de la susceptibilité au traitement.

Plusieurs facteurs prédictifs de réponse aux anti-TNF ont été rapportés dans des études précédentes, tels que le caractère sévère de l'atteinte pulmonaire, que ce soit sur le plan clinique, spirométrique ou à la TEP (144), la présence de manifestations extra-pulmonaires (142) ou encore la notion de syndrome inflammatoire à l'initiation du traitement (175).

L'équipe de Jamilloux et al a quant à elle mis en évidence une association entre réponse thérapeutique défavorable et présence d'une atteinte pulmonaire, pouvant révéler une efficacité plus faible de l'infliximab dans cette indication. Nous n'avons pas retrouvé de différence d'efficacité de l'infliximab entre sarcoïdoses pulmonaires et extra-pulmonaires dans notre étude. Ceci peut être expliqué par le fait que dans notre étude, seules les atteintes pulmonaires justifiant un traitement et donc sévères étaient considérées.

Dans notre cohorte, une réponse thérapeutique favorable était associée à la présence d'une atteinte neurologique centrale avec un RR à 1,5 et à la présentation clinique de type sarcoïdose OCCC avec un RR à 1,6. Une réponse thérapeutique défavorable était associée à la présence d'une atteinte articulaire avec un RR à 2,6 et à la présentation clinique de type sarcoïdose musculo-squelettique avec un RR à 2,8. Il n'était pas possible de rechercher des facteurs pronostiques de réponse concernant chaque atteinte d'organe au vu des faibles effectifs.

Sur le plan biologique, les patients ayant répondu favorablement à l'infliximab présentaient plus souvent un syndrome inflammatoire sans que cela ne soit statistiquement significatif. Par ailleurs, l'équipe de Crouser et al avait émis l'hypothèse qu'une lymphopénie périphérique CD4 profonde pouvait être un marqueur d'activité granulomateuse et donc un facteur prédictif de réponse aux anti-TNF (176). Dans notre étude, il ne semblait pas exister de différence significative entre les patients répondeurs et les non répondeurs concernant le taux de CD4 à l'initiation de l'infliximab mais cette donnée était manquante chez plus d'un tiers d'entre eux.

Bien que l'infliximab présente une efficacité importante dans la sarcoïdose, son effet reste suspensif. En effet, chez nos 15 patients ayant eu une réponse thérapeutique favorable pour lesquels l'infliximab a été arrêté (7 pour sevrage et 9 pour toxicité), 67% ont rechuté dans un délai médian de 4.5 mois. Comme dans les autres études (144,149), aucune différence en terme de risque de rechute n'a pu être mise en évidence en fonction de la durée de traitement par infliximab ou de l'espacement préalable des perfusions.

L'étude de Jamilloux rapportait un taux de rechute plus faible de 19% survenant dans un délai plus tardif de 14 mois. Cependant, plus de la moitié des patients recevait toujours une corticothérapie et un traitement immuno-suppresseur, ce qui a pu favoriser le maintien de la réponse thérapeutique. Les autres études signalent un taux de rechute similaire au nôtre, variant de 50 à 60%.

Une analyse rétrospective de Vorselaars et al a permis d'identifier deux facteurs prédictifs de rechute : un SUVmax médiastinal élevé et un taux d'IL2-Rs également élevé lors de l'initiation de l'infliximab (144). Il n'a pas été retrouvé d'association entre syndrome inflammatoire et risque de rechute dans notre étude. Par contre, la présence d'une atteinte neurologique centrale était associée à l'absence de rechute avec un RR à 6 [1,7-21,2]. Ceci reste difficilement interprétable, cette association pouvant être liée à la forte représentation d'atteintes neurologiques centrales chez nos patients et le risque de rechute étant probablement variable en fonction du type d'atteinte présenté. En effet, dans plusieurs études portant spécifiquement sur les atteintes neurologiques centrales, le taux de rechute à l'arrêt de l'infliximab variait de 56 à 100%, semblable au risque de rechute global (149,150). A noter tout de même qu'il existait également une forte représentation d'atteintes neurologiques centrales (48%) dans l'étude de Jamilloux où le taux de rechute était faible.

Six patients ont reçu une seconde ligne d'anti-TNF alpha (5 pour de l'adalimumab et 1 pour de l'etanercept), soit à la suite d'une toxicité ou d'un échec de l'infliximab, soit pour une simple raison de commodité d'administration. Chez ces six patients, comme dans l'étude de Jamilloux, la réponse thérapeutique était la même qu'en première ligne, qu'elle soit favorable ou défavorable.

Crommelin et al ont également rapporté l'efficacité de l'adalimumab chez 18 patients ayant dû arrêter l'infliximab à la suite d'une toxicité ou d'une allo-immunisation et rapportent des résultats similaires avec une amélioration ou une stabilité chez 13 patients et une aggravation chez 5 patients (195). Il semble donc que chez un patient dont la sarcoïdose est bien contrôlée sous infliximab, un relais pour de l'adalimumab par voie sous cutanée soit possible avec une efficacité équivalente.

Sur le plan thérapeutique, l'impact de l'association d'un traitement immuno-suppresseur sur l'efficacité de l'infliximab reste débattue. Ainsi, plusieurs études l'identifient comme un facteur prédictif de réponse favorable (142,149,159) tandis que Jamilloux et al ne retrouvent aucune différence en terme d'efficacité. De manière intéressante, seulement 20% de nos patients recevaient un traitement immuno-suppresseur concomitant à l'infliximab (contre 50 à 75% des patients dans les études précédentes) sans que cela ne semble avoir eu d'impact sur l'efficacité globale du traitement. A noter tout de même, que ce traitement immuno-suppresseur a été débuté au même moment que l'infliximab chez 4 de nos patients, ce qui a pu majorer faussement l'efficacité attribuée à l'infliximab.

Concernant la corticothérapie, celle-ci diminuant l'expression du TNF-alpha, Judson et al avaient montré que son association à l'infliximab à une posologie supérieure à 20 mg/j en réduisait l'efficacité sur le plan spirométrique (196). Cependant ce résultat a pu être biaisé par le fait que les patients recevant une forte dose de prednisone avaient probablement des atteintes plus sévères. Dans notre étude, au contraire, le groupe de répondeurs comportait davantage de patients ayant bénéficié d'une majoration de la corticothérapie, de boli de methylprednisolone et la posologie moyenne de prednisone était plus élevée, sans que la différence ne soit significative entre les deux groupes compte tenu des faibles effectifs. Ceci n'allait donc possiblement pas dans le sens d'une limitation de l'efficacité de l'infliximab par la prednisone.

Une toxicité importante de l'infliximab a été rapportée au cours de notre étude avec la survenue d'effets indésirables graves chez 36% des patients, ayant mené à un arrêt thérapeutique chez 29% des patients et à une mortalité de 3,6% d'origine infectieuse. Jamilloux et al rapportait une tolérance similaire avec un arrêt du traitement en raison d'effets indésirables chez 23% des patients.

Dans notre étude, il s'agissait principalement de complications infectieuses avec la survenue de 15 EI infectieux graves, à l'origine d'un arrêt de l'infliximab chez 13% des patients. Il semble que la morbidité infectieuse de l'infliximab soit plus importante dans la sarcoïdose que dans d'autres pathologies inflammatoires. Une méta-analyse portant sur 450 patients recevant ce traitement pour une indication rhumatologique ou digestive avait en effet rapporté une toxicité infectieuse chez seulement 21% des patients avec 3,4% d'infections graves sur un suivi de 5 mois (197). Ceci pourrait être lié à l'immuno-dépression induite par la sarcoïdose elle-même ainsi qu'à la toxicité cumulée des différents traitements reçus par nos patients.



Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la survenue d'effets indésirables infectieux graves et la posologie initiale de prednisone, l'association à un traitement immuno-suppresseur ou le nombre de lignes thérapeutiques antérieures, cette morbidité infectieuse pouvant donc être le reflet d'une toxicité propre de l'infliximab. Cette hypothèse semble renforcée par le fait que les patients naïfs de traitement ont également présenté des EI infectieux graves sous infliximab. Dans leur série de 46 patients, Heidelberger et al ne retrouvaient pas non plus d'association entre toxicité infectieuse et posologie de prednisone ou association à un traitement immuno-suppresseur.

A l'opposé, Baughman et al montraient un risque infectieux équivalent entre le groupe infliximab et le groupe placebo, en faveur d'une bonne tolérance du traitement sans qu'il n'y ait d'explication claire à ce phénomène si ce n'est un espacement plus important des perfusions d'infliximab toutes les 6 semaines.

Si aucun facteur associé à une majoration du risque infectieux n'a pu être mis en évidence, les patients présentant des EI infectieux graves tendaient tout de même vers un âge plus élevé lors de l'initiation de l'infliximab sans que cela ne soit statistiquement significatif ( $p = 0.09$ ).

Un phénomène d'allo-immunisation est survenu chez deux de nos patients après un suivi moyen de 18,5 mois, dont l'un était sous méthotrexate. L'association d'un traitement immuno-suppresseur pourrait prévenir ce genre de complications (198,199). Dans notre étude où seulement 20% des patients recevaient un traitement concomitant, il ne semblait pas y avoir plus de phénomènes d'allo-immunisation que dans les autres séries.

Sept de nos patients ont reçu de l'infliximab en première intention : il s'agissait de 2 atteintes neurologiques centrales, de 4 atteintes hépatiques et d'une atteinte systémique sévère. Tous ont répondu favorablement à l'exception du patient avec l'atteinte systémique sévère. Cinq effets indésirables graves sont survenus chez trois patients dont trois complications infectieuses, une néoplasie et une intolérance au traitement.

Compte tenu de la franche efficacité de l'infliximab dans certaines atteintes extra-pulmonaires sévères telles que les atteintes neurologiques centrales ou hépatiques et des séquelles importantes qu'elles peuvent occasionner, l'intérêt de l'infliximab en première intention peut se discuter. La recherche de marqueurs pronostiques tels que le taux de monocytes-

macrophages sanguin ou dans le LBA au diagnostic (126) pourrait également permettre d'identifier précocement les sarcoïdoses sévères relevant d'un traitement par anti-TNF. Néanmoins au vu de la toxicité infectieuse importante, y compris chez les patients naïfs de traitement, la réalisation d'une étude prospective randomisée visant à comparer l'infliximab aux autres traitements immuno-suppresseurs en termes d'efficacité et de tolérance serait intéressante.

Notre étude a des points forts : il s'agit, après l'étude de Jamilloux et al, de la 2<sup>ème</sup> étude rapportant l'efficacité de l'infliximab dans la sarcoïdose systémique en vie réelle depuis son apparition dans l'arsenal thérapeutique de la maladie. Ceci nous a permis de décrire l'impact du traitement sur des atteintes d'organe diverses mais également la tolérance chez des patients non sélectionnés dans le cadre d'essais thérapeutiques. La mise en évidence d'une réponse thérapeutique globalement uniforme au sein de groupes de patients définis comme clusters phénotypiques par l'étude de Schupp et al renforce l'intérêt de l'identification de ces sarcoïdoses distinctes, de physiopathologie et d'évolution communes.

Les principales faiblesses de notre étude résident dans son caractère rétrospectif et son recueil monocentrique avec un effectif modéré de patients, permettant cependant une évaluation de pratiques globalement homogènes dans notre centre hospitalier.

Une difficulté majeure était liée au manque de critères et de score objectifs dans la sarcoïdose permettant d'évaluer l'évolution de la maladie et des différentes atteintes d'organe. Le score **ePOST**, créé en 2008, a été utilisé dans plusieurs études afin d'évaluer les atteintes extra-pulmonaires. Cependant, il s'agit d'un score faisant appel à l'appréciation globale du clinicien et restant opérateur-dépendant. Son utilisation dans une étude rétrospective ne paraissait pas adaptée. Compte tenu de la grande hétérogénéité clinique des patients ayant reçu l'infliximab, nous avons fait le choix d'une évaluation globale afin de mieux identifier son efficacité dans les sarcoïdoses systémiques. C'est pourquoi nous avons choisi les critères d'évaluation de l'étude de Jamilloux et al faisant intervenir à la fois l'évolution clinique et para-clinique, mais également la notion d'épargne cortisonique.

La difficulté de réalisation d'essais thérapeutiques dans la sarcoïdose résulte en grande partie de sa grande hétérogénéité clinique et probablement physiopathologique, menant à une variabilité importante de la réponse thérapeutique. Ainsi, les essais se focalisent généralement sur une atteinte d'organe précise afin d'obtenir un résultat pertinent. Dans notre étude, la réponse thérapeutique semblait homogène lorsqu'elle était évaluée selon le phénotype de la sarcoïdose. Plusieurs travaux de recherche ont été menés sur la caractérisation de clusters de sarcoïdoses, avec des résultats plus ou moins convergents (46,47). La réalisation d'essais thérapeutiques portant sur des patients sélectionnés sur leur présentation phénotypique globale pourrait être intéressante, permettant à la fois d'identifier une réponse thérapeutique sur un plus large panel de patients mais également d'augmenter la puissance de ces études avec des effectifs plus importants.

## 6. CONCLUSION

L'infliximab est un traitement recommandé en 3<sup>ème</sup> ligne dans la sarcoïdose, ayant fait la preuve de son efficacité dans les atteintes pulmonaires, neurologiques centrales, ophtalmologiques, cutanées et cardiaques. Ce traitement paraît également intéressant dans les atteintes hépatiques, mais d'un intérêt limité dans les atteintes articulaires et musculaires.

Son efficacité est cependant limitée, d'une part par son caractère suspensif avec une rechute à l'arrêt chez plus de la moitié des patients sans que de francs facteurs prédictifs aient pu être mis en évidence à ce jour, et d'autre part par une certaine toxicité menant à un arrêt du traitement chez un tiers des patients.

La catégorisation de patients selon la présentation clinique majoritaire permettrait de mieux orienter le traitement et potentiellement de proposer plus tôt un traitement par infliximab en cas de forme sévère d'emblée, même si ce « clustering » de patients reste encore débattu. Des études prospectives randomisées seraient intéressantes afin d'évaluer l'intérêt de l'infliximab en première intention dans certaines atteintes d'organe, voire dans certains phénotypes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MULTIPLE BENIGN SARCOIDS OF THE SKIN. JAMA J Am Med Assoc. 23 déc 1899;XXXIII(26):1620.
2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 22 nov 2007;357(21):2153-65.
3. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliank MJ, Iannuzzi MC. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. Am J Epidemiol. 1 févr 1997;145(3):234-41.
4. Grunewald J. Lung restricted T cell receptor AV2S3+ CD4+ T cell expansions in sarcoidosis patients with a shared HLA-DRbeta chain conformation. Thorax. 1 avr 2002;57(4):348-52.
5. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis: Environmental and Occupational Risk Factors. Am J Respir Crit Care Med. 15 déc 2004;170(12):1324-30.
6. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, Coon SW, Major ML, Maliarik MJ, et al. Occupational Risk Factors for Sarcoidosis in African-American Siblings. Chest. mai 2003;123(5):1527-35.
7. Barnard J, Rose C, Newman L, Canner M, Martyny J, McCammon C, et al. Job and Industry Classifications Associated With Sarcoidosis in a Case–Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS): J Occup Environ Med. mars 2005;47(3):226-34.
8. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The Incidence, Prevalence, and Severity of Sarcoidosis in New York City Firefighters. Chest. nov 1999;116(5):1183-93.
9. Hena KM, Yip J, Jaber N, Goldfarb D, Fullam K, Cleven K, et al. Clinical Course of Sarcoidosis in World Trade Center-Exposed Firefighters. Chest. janv 2018;153(1):114-23.
10. Caruana LB, Redwine GD, Rohde RE, Russian CJ. A prospective study of patients diagnosed with sarcoidosis: Factors - environmental exposure, health assessment, and genetic outlooks. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 16 sept 2019;36(3):228-42.
11. Beijer E, Kraaijvanger R, Roodenburg C, Grutters JC, Meek B, Veltkamp M. Simultaneous testing of immunological sensitization to multiple antigens in sarcoidosis reveals an association with inorganic antigens specifically related to a fibrotic phenotype. Clin Exp Immunol. 6 oct 2020;cei.13519.
12. Semenzato G. ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG. juin 2005;22(2):83-6.
13. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative Analysis of Mycobacterial and Propionibacterial DNA in Lymph Nodes of Japanese and European Patients with Sarcoidosis. J Clin Microbiol. 1 janv 2002;40(1):198-204.
14. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase–peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. J Exp Med. 7 mars 2005;201(5):755-67.

15. Dubaniewicz A, Kämpfer S, Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis*. janv 2006;86(1):60-7.
16. Rybicki B, Iannuzzi M. Epidemiology of Sarcoidosis: Recent Advances and Future Prospects. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2007;28(1):022-35.
17. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial Aggregation of Sarcoidosis: A Case–Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med*. déc 2001;164(11):2085-91.
18. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. HLA-DRB1\*1101: A Significant Risk Factor for Sarcoidosis in Blacks and Whites. *Am J Hum Genet*. oct 2003;73(4):720-35.
19. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, van Houte A-J, et al. HLA-DQB1\*0201: A Marker for Good Prognosis in British and Dutch Patients with Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. oct 2002;27(4):406-12.
20. Rybicki BA, Hirst K, Iyengar SK, Barnard JG, Judson MA, Rose CS, et al. A sarcoidosis genetic linkage consortium: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. juin 2005;22(2):115-22.
21. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, Rosenstiel P, Albrecht M, Stenzel A, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet*. 1 avr 2005;37(4):357-64.
22. 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*. sept 2005;77(3):491-9.
23. Hizawa N, Yamaguchi E, Furuya K, Jinushi E, Ito A, Kawakami Y. The Role of the C-C Chemokine Receptor 2 Gene Polymorphism V64I (CCR2-64I) in Sarcoidosis in a Japanese Population. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 1999;159(6):2021-3.
24. Dubaniewicz A, Jamieson SE, Dubaniewicz-Wybieralska M, Fakiola M, Nancy Miller E, Blackwell JM. Association between SLC11A1 (formerly NRAMP1) and the risk of sarcoidosis in Poland. *Eur J Hum Genet*. juill 2005;13(7):829-34.
25. Foley PJ, Lympany PA, Puscinska E, Zielinski J, Welsh KI, du BOIS RM. Analysis of MHC Encoded Antigen-processing Genes TAP1 and TAP2 Polymorphisms in Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. sept 1999;160(3):1009-14.
26. Zorzetto M, Bombieri C, Ferrarotti I, Medaglia S, Agostini C, Tinelli C, et al. Complement Receptor 1 Gene Polymorphisms in Sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. juill 2002;27(1):17-23.
27. Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, Uno K, Miyake K, Hirota T, et al. Association between IFNA genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum Genet*. 1 avr 2004;114(5):503-9.
28. Sharma S, Ghosh B, Sharma SK. Association of *TNF* polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels in Asian Indians: TNF polymorphisms and sarcoidosis in Asian Indians. *Clin Exp Immunol*. févr 2008;151(2):251-9.
29. Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis Susceptibility and Resistance HLA-DQB1 Alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 2003;167(9):1225-31.

30. Broos CE, van Nimwegen M, Hoogsteden HC, Hendriks RW, Kool M, van den Blink B. Granuloma Formation in Pulmonary Sarcoidosis. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cité 20 févr 2021];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00437/abstract>
31. Lem VM, Lipscomb MF, Weissler JC, Nunez G, Ball EJ, Stastny P, et al. Bronchoalveolar cells from sarcoid patients demonstrate enhanced antigen presentation. *J Immunol Baltim Md* 1950. sept 1985;135(3):1766-71.
32. Wahlström J, Katchar K, Wigzell H, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. Analysis of Intracellular Cytokines in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> Lung and Blood T Cells in Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 2001;163(1):115-21.
33. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, Olivieri V, Gnoato M, Teolato S, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax*. 1 févr 2011;66(2):144-50.
34. Moller DR, Forman JD, Liu MC, Noble PW, Greenlee BM, Vyas P, et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 juin 1996;156(12):4952-60.
35. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, Lower EE. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med*. janv 1990;115(1):36-42.
36. Sasaki M, Namioka Y, Ito T, Izumiyama N, Fukui S, Watanabe A, et al. Role of ICAM-1 in the aggregation and adhesion of human alveolar macrophages in response to TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ . *Mediators Inflamm*. 2001;10(6):309-13.
37. Mizuno K, Okamoto H, Horio T. Heightened ability of monocytes from sarcoidosis patients to form multi-nucleated giant cells *in vitro* by supernatants of concanavalin A-stimulated mononuclear cells: Multi-nucleated cell formation in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. oct 2001;126(1):151-6.
38. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med*. 20 févr 2006;203(2):359-70.
39. Idali F. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1\*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1 mars 2006;27(3):451-9.
40. Ho L-P, Urban BC, Thickett DR, Davies RJ, McMichael AJ. Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *The Lancet*. mars 2005;365(9464):1062-72.
41. Mohan A, Neequaye N, Malur A, Soliman E, McPeck M, Leffler N, et al. Matrix Metalloproteinase-12 Is Required for Granuloma Progression. *Front Immunol*. 18 sept 2020;11:553949.
42. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Jungraithmayr W, Kollert F, Goldmann T, et al. A Vicious Circle of Alveolar Macrophages and Fibroblasts Perpetuates Pulmonary Fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2006;173(7):781-92.
43. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ, Prikk K, Sorsa T, Maisi P, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J*. 1 nov 2002;20(5):1220-7.

44. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2001;164(10):1885-9.
45. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, Mihailović-Vučinić V, Rottoli P, Grubanovic A, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J.* janv 2018;51(1):1700991.
46. Lhote R, Annesi-Maesano I, Nunes H, Launay D, Borie R, Sacré K, et al. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multiethnic, multicenter cohort. *Eur Respir J.* 22 oct 2020;
47. Rubio-Rivas M, Franco J, Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: Clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine.* mars 2020;87(2):141-7.
48. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med.* sept 1999;107(3):240-5.
49. Grunewald J, Eklund A. Sex-Specific Manifestations of Löfgren's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 2007;175(1):40-4.
50. Chappity P, Kumar R, Sahoo AK. Heerfordt's Syndrome Presenting with Recurrent Facial Nerve Palsy: Case report and 10-year literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* févr 2015;15(1):e124-128.
51. Baughman RP, Lower EE, Gibson K. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Médicale.* juin 2012;41(6):e289-302.
52. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, Lamberto C, Valeyre D, Brillet P-Y. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J.* sept 2012;40(3):750-65.
53. Martusewicz-Boros MM, Boros WP, Wiatr E, Wesolowski S, Roszkowski-Sliz K. Bronchial hyperreactivity in sarcoidosis patients: correlation with airflow limitation indices. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* oct 2012;29(2):99-106.
54. Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, Borsboom GJJM, Wesolowski SP, Hyatt RE. Impaired lung compliance and DLCO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1 déc 2010;36(6):1315-22.
55. Adams H, Keijsers R, Korenromp I, Grutters J. FDG PET for Gauging of Sarcoid Disease Activity. *Semin Respir Crit Care Med.* 9 juill 2014;35(03):352-61.
56. Shen Y, Pang C, Wu Y, Li D, Wan C, Liao Z, et al. Diagnostic Performance of Bronchoalveolar Lavage Fluid CD4/CD8 Ratio for Sarcoidosis: A Meta-analysis. *EBioMedicine.* juin 2016;8:302-8.
57. Duong HT, Bonham CA. Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Pulm Med.* mars 2018;25(2):52-60.
58. Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* déc 2015;36(4):685-702.
59. Yanardağ H, Pamuk ÖN, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med.* août 2003;97(8):978-82.



60. Isohisa T, Asai J, Kanemaru M, Arita T, Tsutsumi M, Kaneko Y, et al. CD163-positive macrophage infiltration predicts systemic involvement in sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* juill 2020;47(7):584-91.
61. Arias Santiago S, Fernández-Pugnaire MA, Aneiros-Fernández J, Falcón CS, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, et al. Recurrent Telangiectasias on the Cheek: Angiolupoid Sarcoidosis. *Am J Med.* janv 2010;123(1):e7-8.
62. Efthimiou P, Kukar M. Lupus Pernio: Sarcoid-Specific Cutaneous Manifestation Associated With Chronic Sarcoid Arthropathy. *J Clin Rheumatol.* sept 2011;17(6):343.
63. Yanardag H, Pamuk ??mer Nuri, Pamuk GE. Lupus Pernio in Sarcoidosis: Clinical Features and Treatment Outcomes of 14 Patients. *JCR J Clin Rheumatol.* avr 2003;9(2):72-6.
64. Marcoval J, Moreno A, Mañá J, Peyri J. Subcutaneous Sarcoidosis. *Dermatol Clin.* oct 2008;26(4):553-6.
65. Bouaziz A, Le Scannff J, Chapelon-Abriç C, Varron L, Khenifer S, Gleizal A, et al. Oral involvement in sarcoidosis: report of 12 cases. *QJM.* 1 août 2012;105(8):755-67.
66. Katta R, Nelson B, Chen D, Roenigk H. Sarcoidosis of the scalp: A case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* avr 2000;42(4):690-2.
67. Santoro F, Sloan SB. Nail dystrophy and bony involvement in chronic sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* juin 2009;60(6):1050-2.
68. Atmaca LS, Atmaca-Sönmez P, İdil A, Kumbasar ÖÖ, Çelik G. Ocular Involvement in Sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* janv 2009;17(2):91-4.
69. Herbot CP, Rao NA, Mochizuki M, the members of the Scientific Commi. International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis: Results of the First International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm.* janv 2009;17(3):160-9.
70. Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* sept 2017;23(5):458-67.
71. Abad S, Meyssonier V, Allali J, Gouya H, Giraudet AL, Monnet D, et al. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: A study of thirty-seven patients: Peripheral Multifocal Choroiditis and Sarcoidosis. *Arthritis Care Res.* 15 déc 2004;51(6):974-82.
72. Hwang D-K, Sheu S-J. An update on the diagnosis and management of ocular sarcoidosis. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 3 sept 2020 [cité 28 nov 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/ICU.0000000000000704>
73. Demirci H, Christianson MD. Orbital and Adnexal Involvement in Sarcoidosis: Analysis of Clinical Features and Systemic Disease In 30 Cases. *Am J Ophthalmol.* juin 2011;151(6):1074-1080.e1.
74. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and Its Neurological Manifestations. *Arch Neurol.* 1 sept 1985;42(9):909-17.
75. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* déc 2016;16(1):220.

76. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol.* 28 mai 2001;248(5):363-72.
77. Carlson ML, White JR, Espahbodi M, Haynes DS, Driscoll CLW, Aksamit AJ, et al. Cranial Base Manifestations of Neurosarcoidosis: A Review of 305 Patients. *Otol Neurotol.* janv 2015;36(1):156-66.
78. Nordström S, Andersson B, Malmeström C. Cerebrospinal fluid CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in diagnosing neurosarcoidosis. *Acta Neurol Scand.* nov 2020;142(5):480-5.
79. Ginat DT, Dhillon G, Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:15.
80. Durel C-A, Marignier R, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Berthoux E, Ruivard M, et al. Clinical features and prognostic factors of spinal cord sarcoidosis: a multicenter observational study of 20 BIOPSY-PROVEN patients. *J Neurol.* mai 2016;263(5):981-90.
81. Raza N, Schreck KC. Neurosarcoidosis Presenting With Recurrent Strokes: A Case Report and Literature Review. *The Neurohospitalist.* avr 2017;7(2):91-5.
82. Burns TM, Dyck PJB, Aksamit AJ, Dyck PJ. The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases. *J Neurol Sci.* mai 2006;244(1-2):77-87.
83. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med.* févr 1995;119(2):167-72.
84. Silverstein A. Muscle Involvement in Sarcoidosis: Asymptomatic, Myositis, and Myopathy. *Arch Neurol.* 1 sept 1969;21(3):235.
85. Maeshima S, Koike H, Noda S, Noda T, Nakanishi H, Iijima M, et al. Clinicopathological features of sarcoidosis manifesting as generalized chronic myopathy. *J Neurol.* avr 2015;262(4):1035-45.
86. Otake S, Ishigaki T. Muscular Sarcoidosis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2001;05(02):167-70.
87. Cohen Aubart F, Abbara S, Maisonobe T, Cottin V, Papo T, Haroche J, et al. Symptomatic muscular sarcoidosis: Lessons from a nationwide multicenter study. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* mai 2018;5(3):e452.
88. Bechman K, Christidis D, Walsh S, Birring SS, Galloway J. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology.* 1 mai 2018;57(5):777-83.
89. Kötter I, Dürk H, Saal JG. Sacroiliitis in sarcoidosis: Case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol.* nov 1995;14(6):695-700.
90. Alaoui F-Z, Talaoui M, Benamour S. Manifestations ostéo-articulaires de la sarcoïdose. *Presse Médicale.* janv 2005;34(1):19-24.
91. Zhou Y, Lower EE, Li H, Farhey Y, Baughman RP. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2017;47(1):143-8.
92. Rossi G, Zioli M, Roulot D, Valeyre D, Mahévas M. Hepatic Sarcoidosis: Current Concepts and Treatments. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2020;41(05):652-8.

93. Hepatic Sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 15 déc 2016 [cité 14 nov 2020];1(2). Disponible sur: <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2013.00016>
94. Modaresi Esfeh J, Culver D, Plesec T, John B. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 4 mars 2015;9(3):349-58.
95. Kusielewicz D, Duchatelle V, Valeyre D, Battesti JP, Vissuzaine C, Coste T, et al. [Obstructive jaundice caused by granulomatous stenosis of the extrahepatic bile ducts in sarcoidosis]. *Gastroenterol Clin Biol*. sept 1988;12(8-9):664-7.
96. Valla D, Pessegueiro-Miranda H, Degott C, Lebrec D, Rueff B, Benhamou JP. Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. A report of seven cases with a review of the literature. *Q J Med*. juin 1987;63(242):531-44.
97. Moreno-Merlo F, Wanless IR, Shimamatsu K, Sherman M, Greig P, Chiasson D. The role of granulomatous phlebitis and thrombosis in the pathogenesis of cirrhosis and portal hypertension in sarcoidosis. *Hepatology*. sept 1997;26(3):554-60.
98. Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, Matteson EL. Clinical Characteristics and Outcome of Hepatic Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976–2013: *Am J Gastroenterol*. oct 2017;112(10):1556-63.
99. Cremers J, Drent M, Driessen A, Nieman F, Wijnen P, Baughman R, et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. janv 2012;24(1):17-24.
100. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart*. 1 févr 2016;102(3):184-90.
101. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. mars 1994;11(1):26-31.
102. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Ylitalo K, et al. Cardiac Sarcoidosis: Epidemiology, Characteristics, and Outcome Over 25 Years in a Nationwide Study. *Circulation*. 17 févr 2015;131(7):624-32.
103. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac Involvement in Patients with Sarcoidosis. *Chest*. juin 2008;133(6):1426-35.
104. Nagano N, Nagai T, Sugano Y, Morita Y, Asaumi Y, Aiba T, et al. Association Between Basal Thinning of Interventricular Septum and Adverse Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Circ J*. 2015;79(7):1601-8.
105. Murtagh G, Laffin LJ, Patel KV, Patel AV, Bonham CA, Yu Z, et al. Improved detection of myocardial damage in sarcoidosis using longitudinal strain in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. sept 2016;33(9):1344-52.
106. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zürn C, Kramer U, et al. CMR Imaging Predicts Death and Other Adverse Events in Suspected Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. avr 2013;6(4):501-11.

107. Cacoub P, Chapelon-Abric C, Resche-Rigon M, Saadoun D, Desbois AC, Biard L. Cardiac sarcoidosis: A long term follow up study. Passino C, éditeur. PLOS ONE. 18 sept 2020;15(9):e0238391.
108. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. juin 2003;20(2):126-32.
109. Mahévas M, Lescure FX, Boffa J-J, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal Sarcoidosis: Clinical, Laboratory, and Histologic Presentation and Outcome in 47 Patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2009;88(2):98-106.
110. Löffler C, Löffler U, Tuleweit A, Waldherr R, Uppenkamp M, Bergner R. Renal sarcoidosis: epidemiological and follow-up data in a cohort of 27 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 5 janv 2015;31(4):306-15.
111. Goldszer RC, Galvanek EG, Lazarus JM. Glomerulonephritis in a patient with sarcoidosis. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. sept 1981;105(9):478-81.
112. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ, Urban DA. Pseudotumorous renal involvement of sarcoidosis. *J Urol*. mars 2001;165(3):895.
113. Michon-Pasturel U, Hachulla E, Bloget F, Labalette P, Hatron P, Devulder B, et al. Place de la biopsie de glandes salivaires accessoires dans le syndrome de Löfgren et les autres formes de sarcoïdose. *Rev Médecine Interne*. juin 1996;17(6):452-5.
114. Reis J, Boavida J, Bahrami N, Lyngra M, Geitung JT. Breast sarcoidosis: Clinical features, imaging, and histological findings. *Breast J*. 8 oct 2020;tbj.14075.
115. Kimura S, Momozono K, Shimamatsu K, Noguchi M. Testicular sarcoidosis with bilateral scrotal swelling. *IJU Case Rep*. janv 2020;3(1):12-4.
116. Chierigo F, Alnajjar H, Haider A, Walkden M, Shaikh T, Muneer A. Testicular pain as an atypical presentation of sarcoidosis. *Ann R Coll Surg Engl*. avr 2019;101(4):e99-101.
117. Ghrenassia E, Mekinian A, Chapelon-Albric C, Levy P, Cosnes J, Sève P, et al. Digestive-tract sarcoidosis: French nationwide case–control study of 25 cases. *Medicine (Baltimore)*. juill 2016;95(29):e4279.
118. Mony S, Patil PD, English R, Das A, Culver DA, Panchabhai TS. A Rare Presentation of Sarcoidosis as a Pancreatic Head Mass. *Case Rep Pulmonol*. 2017;2017:1-3.
119. Sebbar A, Benjelloun H, Zaghba N, Yassine N. L'atteinte ORL au cours de la sarcoïdose. *Rev Mal Respir*. janv 2016;33:A134.
120. Costabel U, Hunninghake GW, on behalf of the Sarcoidosis Statement Committee. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J*. oct 1999;14(4):735.
121. Eurelings LEM, Miedema JR, Dalm VASH, van Daele PLA, van Hagen PM, van Laar JAM, et al. Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis. Mogi M, éditeur. PLOS ONE. 17 oct 2019;14(10):e0223897.

122. Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, Grutters JC. Biomarkers in Sarcoidosis. In: Sarcoidosis [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 13 déc 2020]. p. 219-38. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323544290000197>
123. Bennett D, Cameli P, Lanzarone N, Carobene L, Bianchi N, Fui A, et al. Chitotriosidase: a biomarker of activity and severity in patients with sarcoidosis. *Respir Res.* déc 2020;21(1):6.
124. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, Teirstein AS, Terrin ML, Rossman MD, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* oct 2003;20(3):204-11.
125. Zhou Y, Zhang Y, Zhao M, Li Q, Li H. sIL-2R levels predict the spontaneous remission in sarcoidosis. *Respir Med.* sept 2020;171:106115.
126. Lepzien R, Liu S, Czarnewski P, Nie M, Österberg B, Baharom F, et al. Monocytes in sarcoidosis are potent TNF producers and predict disease outcome. *Eur Respir J.* 14 janv 2021;2003468.
127. Baughman RP, Nagai S, Balter M, Costabel U, Drent M, du Bois R, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* juill 2011;28(1):56-64.
128. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinico-radiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* févr 2014;2(2):123-30.
129. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. Cochrane Airways Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20 avr 2005 [cité 5 janv 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001114.pub2>
130. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 24 avr 1995;155(8):846-51.
131. 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.* mars 2000;17(1):60-6.
132. Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, 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.* sept 2013;19(5):545-61.
133. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs Azathioprine in Second-line Therapy of Sarcoidosis. *Chest.* sept 2013;144(3):805-12.
134. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med.* nov 2014;108(11):1663-9.
135. Bitoun S, Bouvry D, Borie R, Mahevas M, Sacre K, Haroche J, et al. Treatment of neurosarcoidosis: A comparative study of methotrexate and mycophenolate mofetil. *Neurology.* 13 déc 2016;87(24):2517-21.

136. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1 nov 2011;38(5):1145-50.
137. Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized Trial of Prolonged Chloroquine Therapy in Advanced Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 1999;160(1):192-7.
138. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S -i., Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology.* 1 juill 2010;49(7):1215-28.
139. 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.* 1 mai 2002;168(9):4620-7.
140. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G, Müller-Quernheim J. Exaggerated TNFalpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* oct 2002;19(3):185-90.
141. Van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* juin 2003;124(7):1774-85.
142. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 2006;174(7):795-802.
143. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller W, 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.* oct 2006;23(3):201-8.
144. Vorselaars ADM, Crommelin HA, Deneer VHM, Meek B, Claessen AME, Keijsers RGM, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur Respir J.* juill 2015;46(1):175-85.
145. Keijsers RGM, Verzijlbergen JF, van Diepen DM, van den Bosch JMM, Grutters JC. 18F-FDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* déc 2008;25(2):143-9.
146. van Rijswijk HN, Vorselaars AD, Ruven HJ, Keijsers RG, Zanen P, Korenromp IH, et al. Changes in disease activity, lung function and quality of life in patients with refractory sarcoidosis after anti-TNF treatment. *Expert Opin Orphan Drugs.* juin 2013;1(6):437-43.
147. Heidelberg V, Ingen-Housz-Oro S, Marquet A, Mahevas M, Bessis D, Bouillet L, et al. Efficacy and Tolerance of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Agents in Cutaneous Sarcoidosis: A French Study of 46 Cases. *JAMA Dermatol.* 01 2017;153(7):681-5.
148. Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA. The Treatment of Lupus Pernio. *Chest.* févr 2009;135(2):468-76.
149. Gelfand JM, Bradshaw MJ, Stern BJ, Clifford DB, Wang Y, Cho TA, et al. Infliximab for the treatment of CNS sarcoidosis: A multi-institutional series. *Neurology.* 14 nov 2017;89(20):2092-100.

150. Cohen Aubart F, Bouvry D, Galanaud D, Dehais C, Mathey G, Psimaras D, et al. Long-term outcomes of refractory neurosarcoidosis treated with infliximab. *J Neurol*. mai 2017;264(5):891-7.
151. Fritz D, Timmermans WMC, van Laar JAM, van Hagen PM, Siepman TAM, van de Beek D, et al. Infliximab treatment in pathology-confirmed neurosarcoidosis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. sept 2020;7(5):e847.
152. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z, Thompson N, Parambil J, Culver DA. Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: Clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med*. mai 2017;126:135-8.
153. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AM, Herreras JM, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2015;45(3):361-8.
154. Marquet A, Chapelon-Abric C, Maucort-Boulch D, Cohen-Aubart F, Pérard L, Bouillet L, et al. Efficacy and safety of TNF antagonists in ocular sarcoidosis: data from the French registry STAT. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 28 avr 2017;34(1):74-80.
155. Gilotra NA, Wand AL, Pillarisetty A, Devraj M, Pavlovic N, Ahmed S, et al. Clinical and Imaging Response to Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors in Treatment of Cardiac Sarcoidosis: A Multicenter Experience. *J Card Fail*. janv 2021;27(1):83-91.
156. Bakker ALM, Mathijssen H, Azzahafi J, Swaans M, Veltkamp M, Keijsers R, et al. Effectiveness and safety of infliximab in cardiac Sarcoidosis. *Int J Cardiol*. févr 2021;S0167527321002758.
157. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 5 mars 2008;31(6):1189-96.
158. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abric C, Maucort-Boulch D, Marquet A, Pérard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2017;47(2):288-94.
159. Jounieaux F, Chapelon C, Valeyre D, Israel Biet D, Cottin V, Tazi A, et al. Infliximab et sarcoïdose chronique. L'expérience française à propos de 31 cas. *Rev Mal Respir*. sept 2010;27(7):685-92.
160. Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H. Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum*. août 2013;43(1):119-24.
161. Hostettler KE, Studler U, Tamm M, Brutsche MH. Long-Term Treatment with Infliximab in Patients with Sarcoidosis. *Respiration*. 2012;83(3):218-24.
162. Baughman RP. Tumor Necrosis Factor inhibition in treating sarcoidosis: the American Experience. *Rev Port Pneumol*. oct 2007;13:S47-50.
163. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med*. nov 2006;100(11):2053-9.

164. Erckens RJ, Mostard RLM, Wijnen PAHM, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* mai 2012;250(5):713-20.
165. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* mai 2013;68(5):765-73.
166. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, Zhang W, Naureckas ET, Hogarth DK, et al. Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 18 avr 2014;31(1):46-54.
167. Milman N, Graudal N, Loft A, Mortensen J, Larsen J, Baslund B. Effect of the TNF- $\alpha$  inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET: Adalimumab in sarcoidosis. *Clin Respir J.* oct 2012;6(4):238-47.
168. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol.* août 2003;30(8):1864-7.
169. Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2006;5(6):538-40.
170. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the Treatment of Stage II and III Progressive Pulmonary Sarcoidosis. *Chest.* juill 2003;124(1):177-85.
171. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest.* août 2005;128(2):1062-1047.
172. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* nov 2001;121(5):1088-94.
173. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* juill 2009;60(7):1884-94.
174. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KF, Raghu G, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J.* nov 2014;44(5):1296-307.
175. Sweiss NJ, Barnathan ES, Lo K, Judson MA, Baughman R, T48 Investigators. C-reactive protein predicts response to infliximab in patients with chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* juill 2010;27(1):49-56.
176. Crouser ED, Lozanski G, Fox CC, Hauswirth DW, Raveendran R, Julian MW. The CD4 + Lymphopenic Sarcoidosis Phenotype Is Highly Responsive to Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy. *Chest.* juin 2010;137(6):1432-5.
177. Verwoerd A, Hijdra D, Vorselaars ADM, Crommelin HA, van Moorsel CHM, Grutters JC, et al. Infliximab therapy balances regulatory T cells, tumour necrosis factor receptor 2 (TNFR2) expression and soluble TNFR2 in sarcoidosis: T<sub>regs</sub> and sTNFR2 in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol.* août 2016;185(2):263-70.



178. Wijnen PA, Cremers JP, Nelemans PJ, Erckens RJ, Hoitsma E, Jansen TL, et al. Association of the TNF- G-308A polymorphism with TNF-inhibitor response in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1 juin 2014;43(6):1730-9.
179. Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* déc 2008;25(2):76-89.
180. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF- $\alpha$  inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 8 juill 2014;31(2):91-107.
181. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Neutralizing Agent. *N Engl J Med.* 11 oct 2001;345(15):1098-104.
182. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2014;73(3):529-35.
183. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2004;38(9):1261-5.
184. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of Legionella pneumophila Pneumonia in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor- Antagonists. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2006;43(10):e95-100.
185. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology.* 1 janv 2011;50(1):124-31.
186. Wong AK, Kerkoutian S, Said J, Rashidi H, Pullarkat ST. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: a meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clin Rheumatol.* avr 2012;31(4):631-6.
187. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases. *Medicine (Baltimore).* juill 2007;86(4):242-51.
188. Tong D, Manolios N, Howe G, Spencer D. New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy: an under-recognised complication: Brief Communication. *Intern Med J.* janv 2012;42(1):89-94.
189. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure (ATTACH) Trial. *Circulation.* juill 2003;107(25):3133-40.

190. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ, Carmona L. Efficacy and Safety of TNF Antagonists in Sarcoidosis: Data from the Spanish Registry of Biologics BIOBADASER and a Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum.* août 2012;42(1):89-103.
191. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, Sturfelt G, Saxne T, Geborek P. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R131.
192. Chapelon-Abric C, Saadoun D, Biard L, Sene D, Resche-Rigon M, Hervier B, et al. Long-term outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. *Clin Exp Rheumatol.* août 2015;33(4):509-15.
193. Sebode M, Weidemann S, Wehmeyer M, Lohse AW, Schramm C. Anti-TNF- $\alpha$  for necrotizing sarcoid granulomatosis of the liver: Sebode et al. *Hepatology.* avr 2017;65(4):1410-2.
194. Te HS, Campbell L, Chohan S. Infliximab therapy for hepatic and intestinal sarcoidosis. *Gastroenterol Hepatol.* juin 2007;3(6):447-52.
195. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars ADM, Drent M, van Moorsel CHM, Rijkers GT, et al. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respir Med.* juin 2016;115:72-7.
196. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Mack M, Barnathan ES. The potential additional benefit of infliximab in patients with chronic pulmonary sarcoidosis already receiving corticosteroids: A retrospective analysis from a randomized clinical trial. *Respir Med.* janv 2014;108(1):189-94.
197. Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 1999;13(s4):16-22.
198. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2 févr 2007;66(7):921-6.
199. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology.* 1 févr 2014;53(2):213-22.

## FIGURES

Figure 1 : portrait d'Ernest Henri Besnier

Figure 2 : portrait de Caesar Peter Moller Boeck

Figure 3 : portrait de Jörgen Nilsen Schaumann

Figure 4 : infiltration granulomateuse ganglionnaire, Anatomopathologie CHU Bordeaux

Figure 5 : Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis, Front Immunol, 2013

Figure 6 : atteinte pulmonaire de stade II au TDM, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 7 : atteinte pulmonaire de stade IV au TDM, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 8 : atteinte pulmonaire de stade II hypermétabolique à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 9 : lésions papuleuses diffuses du visage, Dermatologie CHU Bordeaux

Figure 10 : lésion nodulaire de la lèvre inférieure, Dermatologie CHU Bordeaux

Figure 11 : infiltration granulomateuse d'une cicatrice du genou, Dermatologie CHU Bordeaux

Figure 12 : atteinte alopeciante cicatricielle du cuir chevelu, Dermatologie CHU Bordeaux

Figure 13 : atteinte ganglionnaire inguinale bilatérale hypermétabolique à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 14 : atteinte splénique hypermétabolique à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 15 : atteinte du nerf glosso-pharyngien gauche hypermétabolique à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 16 : reconstruction 3D du nerf glosso-pharyngien à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 17 : atteinte cérébrale avec hypersignaux T2 FLAIR à l'IRM, Neurologie CHU Bordeaux

Figure 18 : atteinte cérébrale avec hypersignaux T2 FLAIR à l'IRM, Neurologie CHU Bordeaux

Figure 19 : atteinte hypophysaire à l'IRM, Neurologie CHU Bordeaux

Figure 20 : atteinte médullaire type myélite C4-T2 à l'IRM, Neurologie CHU Bordeaux

Figure 21 : myosite des loges postérieures des cuisses au TDM, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 22 : myosite des loges postérieures des cuisses à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 23 : atteinte osseuse hypermétabolique iliaque gauche à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 24 : atteinte hépatique au TDM, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 25 : atteinte hépatique à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 26 : atteinte cardiaque à l'IRM, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 27 : atteinte cardiaque à la TEP, Médecine interne CHU Bordeaux

Figure 28 : atteintes d'organes des patients

Figure 29 : indications principales de l'infliximab chez nos patients

Figure 30 : évolution des patients sous infliximab

Figure 31 : efficacité de l'infliximab selon l'atteinte d'organe

Figure 32 : survenue des effets indésirables en fonction du temps d'exposition à l'infliximab

## **TABLEAUX**

Tableau I : caractéristiques des patients

Tableau II : modalités thérapeutiques chez nos patients

Tableau III : caractéristiques des patients répondeurs et non répondeurs

Tableau IV : réponse thérapeutique pulmonaire

Tableau V : réponse thérapeutique selon la présentation phénotypique

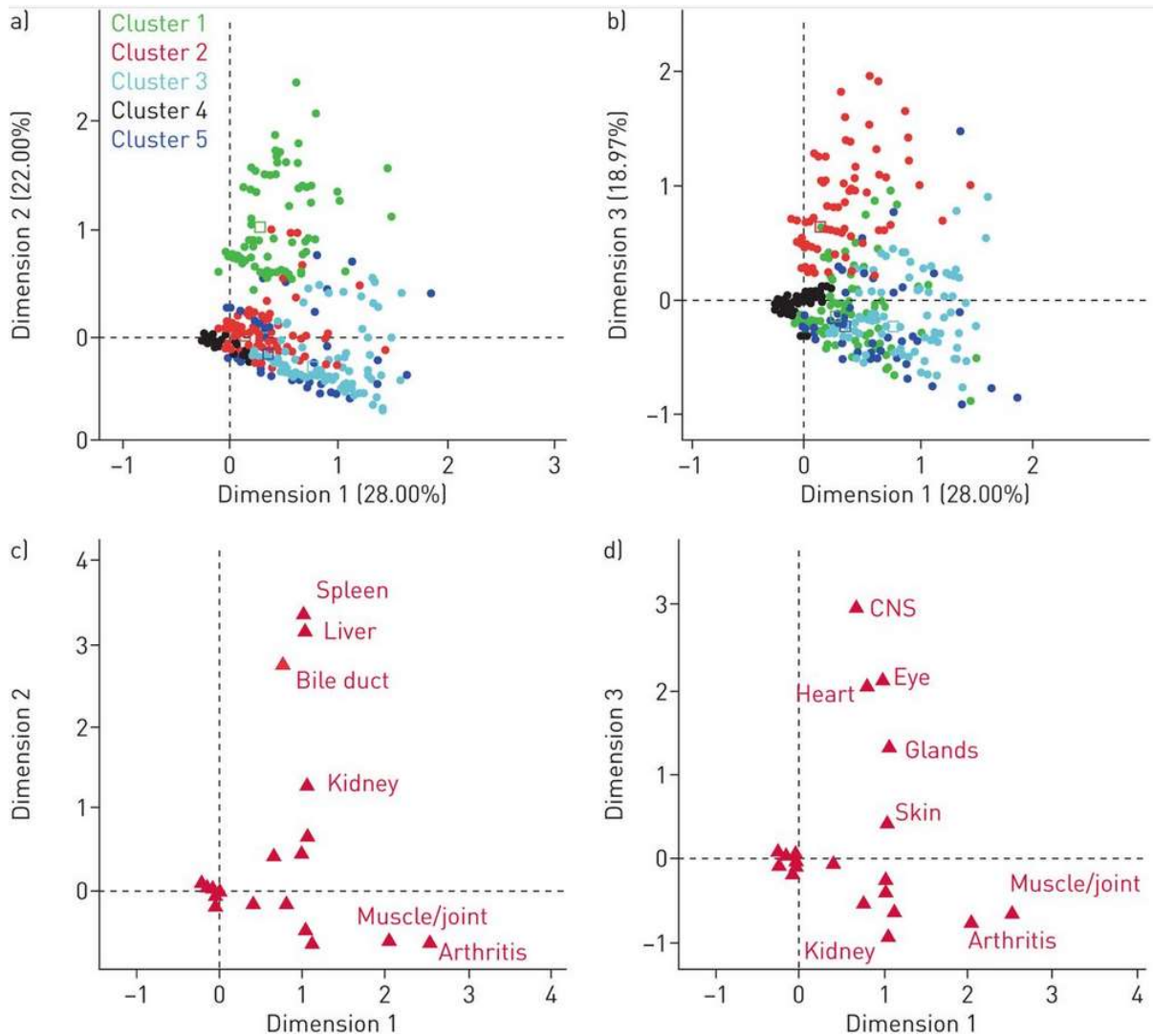
Tableau VI : effets indésirables de l'infliximab

Tableau VII : effets indésirables graves

Tableau VIII : caractéristiques des patients ayant présenté un effet indésirable infectieux grave

## ANNEXES

### A1. Clusters phénotypiques identifiés par Schupp et al



Groupe 1 : sarcoïdoses hépatiques, spléniques et rénales

Groupe 2 : sarcoïdoses ophtalmologiques, neurologique, cardiaques et cutanées

Groupe 3 : sarcoïdoses musculaires, articulaires et cutanées

Groupe 4 : sarcoïdoses pulmonaires isolées

Groupe 5 : sarcoïdoses extra-pulmonaires autres

*Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis, European Respiratory Journal, 2018*

## A2. Description des différentes atteintes d'organe selon la WASOG

	Highly Probable	At Least Probable	Possible	No Consensus
Lung	CXR: bilateral hilar adenopathy (19-2-0) Chest CT: perilymphatic nodules (18-2-1) Chest CT: symmetrical hilar/mediastinal adenopathy (21-0-0) PET/Gallium-67: mediastinal/hilar enhancement (17-4-0)	CXR: diffuse infiltrates (4-13-3) CXR: upper lobe fibrosis (9-10-2) Chest CT: peribronchial thickening (10-8-3) BAL: lymphocytic alveolitis (6-14-1) BAL: elevated CD4/CD8 ratio (11-9-1) PET/Gallium-67: diffuse parenchymal lung enhancement (9-8-4) TBNA: lymphoid aggregates/giant cells (7-8-5)	CXR: localized infiltrate (1-2-18) PFT: obstruction (1-2-17)	PFT: restriction (2-6-12) PFT: isolated reduction in diffusing capacity (2-6-12)
Skin	Lupus pernio (16-2-0)	Subcutaneous nodules or plaques (3-14-1) Inflammatory papules within a scar or tattoo (7-8-2) Violaceous or erythematous annular lesions (2-15-3) Violaceous or erythematous macular, papular lesions around the eyes, nose, or mouth (11-3-3)	Atypical lesions: ulcerative, erythrodermic, alopecic, ichthyosiform (0-2-14)	Verrucous/scaly papules or plaques (3-7-7) Hypo- or Hyperpigmented macules or patches (2-8-7)
Liver		Abdominal imaging demonstrating hepatomegaly (1-12-5) Abdominal imaging demonstrating hepatic nodules (3-13-1)		Hepatomegaly on physical examination (0-10-8) Serum alkaline Phosphate > 3X the upper limit of normal (3-8-6)
Eye	uveitis (16-1-0) optic neuritis (13-2-2) mutton fat keratic precipitates (12-1-3) iris nodules (13-3-0) snowball/string of pearls (pars planitis) (10-3-1)	lacrimal gland swelling (10-4-3) trabecular meshwork nodules (9-6-0) retinitis (5-9-0) scleritis (5-7-2) multiple chorioretinal peripheral lesions (6-8-1) adnexal nodularity (8-5-2) candle wax drippings (11-2-3)	cataract (0-1-15) glaucoma (1-3-12) red eye (0-3-14)	blindness (0-7-10) painful eye (0-5-10) cystoid macular edema (2-7-5)
Spleen		Low attenuation nodules on CT (7-11-1) PET/gallium-67 uptake in splenic nodules (7-11-1) Splénomégaly on imaging or physical examination (4-11-4)		
Salivary Gland	Positive gallium-67 scan ("Panda sign") (14-3-0) Positive PET scan of the parotid glands (12-5-0)	Symmetrical parotitis with syndrome of mumps (10-5-2) Enlarged salivary glands (2-10-5)	Dry mouth (2-3-12)	

Table 2. (Continued)

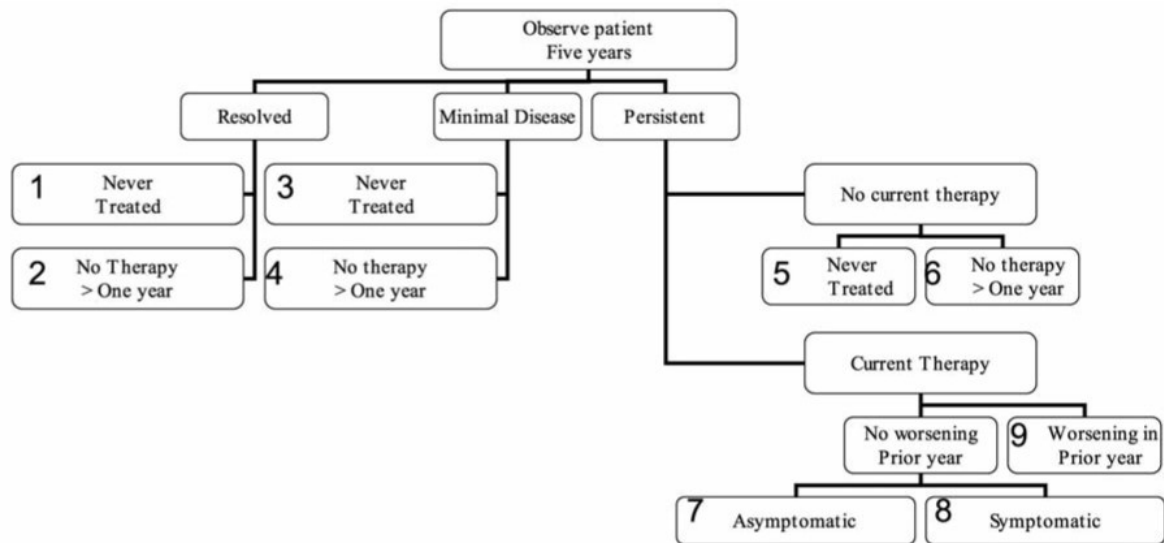
ENT		Granulomatous changes on direct laryngoscopy (12-5-1) Consistent imaging studies (e.g. sinonasal erosion, mucoperiosteal thickening, positive PET scan) (6-8-4)	chronic sinusitis (0-1-17)	Nasal crusting, epistaxis, or anosmia associated with chronic sinus congestion (1-9-8)
Calcium-VitD	hypercalcemia plus all of the following: a) a normal serum PTH level; b) a normal or increased 1,25-OH dihydroxy vitamin D level; c) a low 25-OH vitamin D level (17-2-0) hypercalciuria plus all of the following: a) a normal serum PTH level; b) a normal or increased 1,25-OH dihydroxy vitamin D level; c) a low 25-OH vitamin D level (16-3-0)	nephrolithiasis plus all of the following: a) a normal serum PTH level; b) a normal or increased 1,25-diOH vitamin D level; c) a low 25-OH vitamin D level (12-7-0) hypercalciuria without serum PTH and 25 and 1,25 vitamin D levels (3-11-5) nephrolithiasis with calcium stones, without serum PTH and 25 and 1,25 vitamin D levels (4-11-4)	Nephrolithiasis, no stone analysis (1-3-15)	
Bone-Joint	Typical radiographic features (trabecular pattern, osteolysis, cysts/punched out lesions) (16-3-0)	Dactylitis (10-6-2) Nodular tenosynovitis (4-9-4) Positive PET, MRI, or gallium-67 bone imaging (8-9-1)	Arthralgias (0-5-14)	Non-specific arthritis (1-6-12)
Bone Marrow	PET displaying diffuse uptake (13-4-2)			leukopenia (2-8-8) anemia (1-5-13) thrombocytopenia (1-5-13)
Muscle		Positive imaging (MRI, Gallium-67) (13-7-0) Palpable muscle masses (3-11-6)	Myalgias (0-6-14)	Elevated serum muscle enzymes (5-8-7)
Extra-Thoracic Lymph Node		Multiple enlarged palpable cervical or epitrochlear lymph nodes without B symptoms (5-13-1) Enlarged lymph nodes identified by imaging in at least 2 peripheral or visceral lymph node stations without B symptoms (5-14-1)		Multiple enlarged palpable peripheral or visceral lymph nodes with B symptoms (1-10-9) Multiple palpable enlarged peripheral or visceral lymph nodes at sites other than cervical and epitrochlear (2-10-7)
Kidney		Treatment-responsive renal failure with no other risk factors. (9-9-1) Treatment-responsive renal failure in patient with diabetes and/or hypertension. (0-12-5)	Renal failure with other potential risk factors (0-4-15)	CT evidence of abnormal renal enhancement. (0-12-7)



Nervous System	<p>Clinical syndrome consistent with granulomatous inflammation of the meninges, brain, ventricular (CSF) system, cranial nerves, pituitary gland, spinal cord, cerebral vasculature or nerve roots</p> <p>-plus-</p> <p>An abnormal MRI characteristic of neurosarcoidosis, defined as exhibiting abnormal enhancement following the administration of gadolinium or a cerebrospinal fluid exam demonstrating inflammation (17-3-0)</p>	<p>Isolated facial palsy, negative MRI (6-8-5)</p> <p>Clinical syndrome consistent with granulomatous inflammation of the meninges, brain, ventricular (CSF) system, cranial nerves, pituitary gland, spinal cord, cerebral vasculature, nerve roots but without characteristic MRI or CSF findings (4-11-4)</p>	<p>Seizures, negative MRI (0-3-15)</p> <p>Cognitive decline, negative MRI (0-1-17)</p>	<p>Peripheral neuropathy involving large fibers (including axonal and demyelinating polyneuropathies and multiple mononeuropathies) (4-9-6)</p> <p>Cranial nerve palsies other than VII, negative MRI (4-7-8)</p> <p>Pleocytosis in the CSF (1-7-10)</p> <p>Low CSF glucose (0-6-12)</p>
Cardiac	<p>Treatment responsive CM or AVNB (12-7-1)</p> <p>Reduced LVEF in the absence of other clinical risk factors (2-13-4)</p> <p>Spontaneous or inducible sustained VT with no other risk factor (6-12-1)</p> <p>Mobitz type II or 3rd degree heart block (11-6-2)</p> <p>Patchy uptake on dedicated cardiac PET (10-8-1)</p> <p>Delayed enhancement on CMR (12-5-1)</p> <p>Positive gallium uptake (8-11-0)</p> <p>Defect on perfusion scintigraphy or SPECT scan (4-11-3)</p> <p>T2 prolongation on CMR (2-11-5)</p>	<p>Reduced LVEF in the presence of other risk factors (e.g., HTN, DM) (0-1-17)</p> <p>Atrial dysrhythmias (0-4-15)</p>	<p>Frequent ectopy (&gt;5% QRS) (0-6-13)</p> <p>Bundle branch block (2-8-9)</p> <p>Impaired RV function with a normal PVR (0-8-10)</p> <p>Fragmented QRS or pathologic Q waves in ≥2 anatomically contiguous leads (0-7-10)</p> <p>At least one abnormal SAECG domain (0-6-10)</p> <p>Interstitial fibrosis or monocyte infiltration (4-8-7)</p>	
Other Organs	Positive imaging (3-8-3)			

*The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument : an update of a previous clinical tool, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2014*

### A3. Clinical Outcome Status



*Defining the COS in sarcoidosis : results of WASOG Task Force, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2011*

### A4. Score ePOST

Score	Description
0	Not affected
1	Slight
2	Mild
3	Moderate
4	Moderate to severe
5	Severe
6	Very severe

*Efficacy of infliximab in extra-pulmonary sarcoidosis : results from a randomized trial, European Respiratory Journal, 2008*

## A5. Recommendations WASOG concernant l'utilisation des anti-TNF dans la sarcoïdose

---

### Recommendation

---

#### *Dosage*

- Infliximab: Intravenous infusion of a dosage of 5 mg/kg at week 0, 2, 6 and every 4 weeks thereafter is recommended; consider other maintenance dosages depending on disease activity.
- Adalimumab: Subcutaneous administration at a dosage of 80-160 mg at week 0, 40 mg at week 1, and 40 mg once every week thereafter, is recommended; consider other maintenance dosages depending on disease activity.

#### *Discontinuation*

In case of severe uncontrolled side-effects; primary ineffectiveness during 3-6 months of treatment; secondary ineffectiveness due to antibody formation; or stable disease during treatment with a TNF- $\alpha$  inhibitor for at least 6-12 months, discontinuation should be considered.

- Infliximab: Discontinuing infliximab because of stable sarcoidosis, gradually prolonging the interval between 2 doses to 5 weeks (during 3 doses), 6 weeks (during 3 doses), 8 weeks (during 3 doses), 12 weeks (during 3 doses) and stop thereafter, while continuing the dosage unchanged, is recommended.
- Adalimumab: When discontinuing adalimumab because of stable sarcoidosis for prolonged period, prolonging the interval between 2 doses to once in every 10 days (during 3 months), once in every 2 weeks (during 3 months), and stop thereafter, while continuing the dosage unchanged, is recommended.

*\*All recommendations apply to general situations; for every individual case, patient and disease characteristics should be taken into account. TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor-alpha*

---

### Recommendation

---

#### *Dosage*

- 1 Before starting TNF- $\alpha$  inhibitors, active or latent TB infection (positive IGRA test), serious opportunistic infections, serious bacterial infections, infections treated with antibiotics, upper airway infections with fever, active fungus infection, active herpes zoster infection, hepatitis B/C infection, heart failure NYHA class III/IV, malignancy  $\leq 5$  years ago in medical history, and malignancy at present, should be excluded.
- 2 TNF- $\alpha$  inhibitors should not be used by women for at least 2-3 months before planned pregnancy; a recommendation for the use by men is not possible because of lack of evidence. TNF- $\alpha$  inhibitors should not be used during pregnancy or breast feeding; in individual cases, use during pregnancy can be considered.
- 3 Before every administration of the TNF- $\alpha$  inhibitor, a current infection should be excluded<sup>1</sup>
- 4 Elective surgeries or interventions and dentist visits should be planned in consultation with the treating physician.
- 5 To prevent antidrug antibody formation, TNF- $\alpha$  inhibitors should be combined with low doses methotrexate and/or glucocorticosteroids.
- 6 Mild infusion reactions occurring during treatment with a TNF- $\alpha$  inhibitor should be treated by decreasing the infusion velocity; serious infusion reactions with hydrocortisone, paracetamol/ acetaminophen, clemastine, and when indicated adrenaline; permanent discontinuation of the TNF- $\alpha$  inhibitors should be considered. To prevent future infusion reactions, premedication for the next infusion is recommended.
- 7 After the start of TNF- $\alpha$  inhibitors, regular monitoring is recommended every 1-3 months and once the dosage is stable every 3-6 months.
- 8 The use of vaccines made of live, attenuated microorganisms is discouraged, but vaccines made of killed microorganisms can be used safely during anti-TNF- $\alpha$  therapy; preventive influenza, pneumococcal, and hepatitis B vaccinations before or during the use of TNF- $\alpha$  inhibitors can be considered.
- 9 In general, traveling to countries without decent medical and sanitary supplies or for which administration of vaccines made of live, attenuated microorganisms is necessary, is discouraged. When traveling to countries without sufficient medical supplies, the patient should take antibiotics along. During travel, adalimumab should be transported and preserved in a cooled environment.

*\*In case of an infection, the TNF- $\alpha$  inhibitor should at least temporarily be discontinued until all signs of the infection have disappeared. IGRA, interferon-gamma release assay; NYHA, New York Heart Association; TB, mycobacterium tuberculosis; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor-alpha*

*Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF alpha inhibitors in sarcoidosis, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2014*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »

## **Efficacité et tolérance de l'infliximab dans la sarcoïdose : une étude rétrospective bordelaise**

**Introduction.** Le traitement par anti-TNF alpha est actuellement positionné en troisième ligne thérapeutique dans les sarcoïdoses réfractaires. Néanmoins, certaines données concernant son efficacité et ses modalités d'usage ne sont pas encore bien connues.

**Méthodes.** Nous avons recueilli rétrospectivement et de manière monocentrique les données clinico-biologiques de patients ayant une sarcoïdose diagnostiquée selon les critères WASOG et pour lesquels un traitement par infliximab a été débuté entre septembre 2008 et avril 2019, afin d'en évaluer l'efficacité et la tolérance.

**Résultats.** Cinquante-cinq patients atteints de sarcoïdose ont reçu un traitement par infliximab, dont 87% pour une sarcoïdose réfractaire ou cortico-dépendante et 13% en première ligne. Au terme d'un suivi médian de 12 mois, on observait 24 RC et 14 RP, soit une efficacité globale de 70%, avec une diminution significative du nombre d'organes atteints et de la posologie quotidienne de prednisone. Les atteintes d'organe dans lesquelles ce traitement paraissait le plus efficace étaient neurologiques centrales (93%), ganglionnaires (90%), osseuses et hépatiques (87%) et pulmonaires (77%). En revanche, l'infliximab était moins efficace dans les atteintes articulaires et musculaires. L'infliximab a été arrêté chez 7 patients ayant présenté une efficacité du traitement, dont 4 ont rechuté dans un délai médian de 7 mois. Le traitement était grevé d'une toxicité importante majoritairement infectieuse avec la survenue d'EI graves chez 36% des patients, ayant mené à un arrêt thérapeutique chez 29% et à une mortalité de 3.6% d'origine infectieuse.

**Conclusion.** L'infliximab semble efficace chez les patients atteints de neuro-sarcoïdose ou de sarcoïdoses hépatique, ganglionnaire ou osseuse mais moins actif dans les atteintes musculaire ou articulaire. Son effet thérapeutique paraît suspensif avec un taux élevé de rechutes à l'arrêt et des effets indésirables notamment infectieux non négligeables.

**Mots clés :** sarcoïdose ; infliximab ; prednisone ; infections.

---

## **Efficacy and security of infliximab in sarcoidosis : a retrospective study**

**Introduction.** Anti-TNF alpha molecules, and especially infliximab, are currently recommended as third line treatments in refractory sarcoidosis. Data are still missing regarding the efficacy and modalities of use of infliximab in this disease.

**Methods.** We collected clinical and biological characteristics from patients diagnosed with sarcoidosis according to the WASOG criteria and who had been treated by infliximab between September 2008 and April 2019 in Bordeaux.

**Results.** A total of fifty-five patients received infliximab : 48 (87%) as second or third line and 7 (13%) as frontline treatment. Complete response was observed in 24 patients (45%) and partial response in 14 (25%) after a median treatment length of 12 months, Overall infliximab led to a response in 70% of patients with a significant decrease in the number of affected organs and tapering of prednisone doses. Infliximab appeared to be particularly efficacious in neurological, lymph nodes, bones, hepatic and pulmonary sarcoidosis. On the other hand, infliximab seemed to have a lower effect in joint and muscular sarcoidosis. We were able to interrupt infliximab after complete remission was achieved in 7 patients, but four of them relapsed within a mean time of 7 months. Infliximab toxicity was important with mostly repeated infectious episodes. Thirty-six percent of patients experienced serious adverse events, leading to treatment cessation in 29% and death in 2 patients.

**Conclusion.** Infliximab seems efficient in about 70% of cases in sarcoidosis but with an important toxicity and a high rate of relapse after treatment cessation.

**Key words :** sarcoidosis ; infliximab ; steroids ; infection.