HAL
open science

# Efficacité et sécurité du cyclophosphamide dans la sarcoïdose : une cohorte rétrospective

Thomas Pires

## To cite this version:

Thomas Pires. Efficacité et sécurité du cyclophosphamide dans la sarcoïdose : une cohorte rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411644

**HAL Id: dumas-03411644**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411644v1**

Submitted on 2 Nov 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.

université de BORDEAUX

Collège santé de l'université de Bordeaux

**U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES**

Année : 2021 Thèse n° 3154

Thèse pour l'obtention du

**Diplôme d'état de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Spécialité Médecine Interne

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 septembre 2021

Par **Thomas PIRES**

Né le 06 février 1993 à Saint Cyr l'Ecole (78)

# Efficacité et sécurité du cyclophosphamide dans la sarcoïdose : Une cohorte rétrospective

Sous la direction de la **Professeure Estibaliz LAZARO**

Rapporteur de thèse : **Professeur Pierre DUFFAU**

**Membres du Jury :**

- Mr le Professeur Jean François VIALLARD — Président
- Mme la Professeure Estibaliz LAZARO — Directrice de thèse
- Mr le Professeur Pierre DUFFAU — Rapporteur
- Mme la Docteure Elodie BLANCHARD — Examinatrice
- Mr le Docteur Emmanuel RIBEIRO — Examinateur

CHU BDX CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

# RESUME

***Introduction*** : Le cyclophosphamide est utilisé dans la prise en charge des sarcoïdoses sévères réfractaires. Les recommandations actuelles ne peuvent pas positionner son utilisation, par manque de données disponibles.

***Méthodes*** : Nous avons réalisé une cohorte rétrospective monocentrique de patients atteints de sarcoïdose selon les critères WASOG, traités par cyclophosphamide entre 2008 et 2020. Nous avons évalué la réponse au traitement selon des critères de réponse globale, de taux de rechute et d'utilisation des scores COS et ePOST. Une cohorte individualisant les atteintes d'organes a été constituée pour définir l'efficacité par atteinte.

***Résultats*** : Sur les 28 patients inclus dans la cohorte, le cyclophosphamide permettait une rémission chez 22 patients soit une efficacité de 78.6 %. A six mois de la fin du traitement, le taux de rechute s'établissait à 44.4 %. Ce taux était ensuite stable au long du suivi, à 51.8 % à la fin de l'étude après une durée moyenne de suivi de 29,21 mois. L'efficacité était supérieure à 90 % dans les formes pulmonaires, cardiovasculaires, ostéoarticulaires et neurologiques. Cependant, le taux de rechute dans les formes neurologiques était élevé à 48 % au cours du suivi. On retrouvait comme facteur prédictif de rechute un score ePOST ajusté élevé avant traitement, et une corticothérapie associée < 0.5 mg/kg/j. 39 % des patients présentaient un évènement indésirable grave et 28.5 % une complication infectieuse au cours du suivi.

***Conclusion*** : Le cyclophosphamide était efficace en traitement de sarcoïdoses réfractaires, systémiques, particulièrement dans les formes sévères neurologiques, cardiaques ou pulmonaires.



**Mots clés :** sarcoïdose, cyclophosphamide, efficacité, tolérance, cohorte

# ABSTRACT

***Introduction***: Cyclophosphamide is used in the management of severe refractory sarcoidosis. Current recommendations cannot position its use, for lack of available data.

***Methods***: We performed a retrospective single-center cohort of patients with sarcoidosis according to WASOG criteria, treated with cyclophosphamide between 2008 and 2020. We evaluated response to treatment according to criteria of overall response, relapse rate and use of COS and ePOST scores. A cohort of organ damage was constituted to define efficacy according to each form.

***Results***: On the 28 patients included in the cohort, cyclophosphamide led to remission in 22 patients, i.e., an efficacy of 78.6%. At six months after the end of treatment, the relapse rate was 44.4 %. This rate was then stable throughout the follow-up, at 51.8% at the end of the study after an average follow-up time of 29.21 months. Efficacy was greater than 90% in the pulmonary, cardiovascular, osteoarticular and neurological forms. However, the relapse rate in the neurological forms was high at 48% during follow-up. The predictive factors for relapse were a high adjusted ePOST score before treatment and an associated corticosteroid therapy < 0.5 mg/kg/d. 39% of the patients presented a serious adverse event and 28.5% an infectious complication during the follow-up.

***Conclusion***: Cyclophosphamide was effective in the treatment of refractory, systemic sarcoidosis, particularly in severe neurological, cardiac, or pulmonary forms.


Key words: sarcoidosis, cyclophosphamide, efficacy, safety, cohort

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

**À Monsieur le Professeur Jean-François Viallard**, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse, et pour les nombreux enseignements que vous m'avez donnés au cours de ma formation.

**À Monsieur le Professeur Pierre Duffau**, rapporteur et membre du jury de cette thèse, pour ton aide dans la finalisation de cette thèse, pour tes enseignements et anecdotes lors des visites professorales, pour ces repas et pauses café qui soudent les équipes dont j'ai hâte de faire partie.

**À Madame la Docteure Élodie Blanchard**, membre du jury de cette thèse, pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, et pour vos précieux conseils dans la prise en charge de nombreux patients.

**À Monsieur le Docteur Emmanuel Ribeiro**, membre du jury de cette thèse, pour tes conseils, ta bienveillance au quotidien. Pour les consultations surprises que tu sauras me confier je n'en doute pas.

**À Madame la Professeure Estibaliz Lazaro**, directrice et membre du jury de cette thèse, et pour toutes les autres fonctions que tu auras remplies lors de ces années. Merci de m'avoir fait confiance pour mener ce travail et j'espère que j'aurai encore la chance de travailler avec toi pour les années qui arrivent.

**À ma famille,**

À ma mère, merci pour m'avoir soutenu durant toutes ces années, d'avoir toujours été là pour moi. Et encore merci pour ton aide dans la réalisation de cette thèse.

À mon père, merci d'avoir été là pour moi, et d'avoir toujours cru en moi. Merci de nous avoir enseigné que tout est possible quand on en a la volonté, et que tu en es le meilleur exemple.

À Karine, merci d'avoir été là pour nous toutes ces années. Et encore désolé pour ces cours d'embryologie que tu as dû recopier.

À Rémi, Maxime et Julie, tous ensemble, car je ne pourrais jamais vous séparer. J'espère qu'on continuera tous à grandir ensemble années après années, avec des liens toujours plus forts.

À mes grands-parents qui auraient tant aimé être là aujourd'hui. Vous êtes tous les deux partis trop tôt, et je regretterais toujours de ne pas pouvoir être docteur en votre présence. Vous étiez un modèle de courage pour être venus en France, et vous êtes les premiers fondateurs de notre famille, qui suit votre chemin désormais. Merci pour les vacances au Portugal, les « roulés » et toutes ces choses qui rythmaient mon enfance.

**À tous les médecins et paramédicaux** qui m'ont tant appris durant ces années et qui m'ont fait aimer ce métier. Merci pour votre investissement dans ma formation, pour votre patience et pour m'avoir fait découvrir vos spécialités au fil des années.

À mes chefs de cliniques : Dr Bronnimann, Dr Desclaux, Dr Machelart, Dr Riviere, Dr Jambon, Dr Pfirman, Dr Bon, Dr Amico, Dr Ducharme, Dr Guillotin, Dr Vial, Dr Acquier, Dr Sioniac.

Aux PU-PH et PH croisés lors de mes stages : Pr Bonnet, Dr Rivoisy, Pr Neau, Dr Soubrane-Wirth, Pr Pellegrin, Dr Greib, Dr Sement, Dr Karcenty, Pr Merville, Pr Couzi, Pr Combes, Pr Rigothier, Dr Moreau, Dr Kaminski, Dr Taton, Dr Preterre, Dr Demant, Dr Macey, Pr Beylot-Barry, Pr Sénéchal, Pr Pham-Ledard, Dr Milpied, Dr Darrigade, Pr Boyer, Dr Clouzeau, Dr Champion, Dr Pillet.

À tous les paramédicaux que je ne pourrais citer, faute de place (et faute d'être capable de retenir un prénom). Vous êtes nos yeux et nos oreilles et nous ne pourrions rien faire sans votre aide indispensable.

**À tous mes co-internes et internistes compagnons de DES**,

À l'équipe du premier semestre pour l'entraide lors de cette découverte permanente, et pour la bonne humeur permanente. À Oriane, ma première et meilleure co-interne, pour ce stage épique, ces cache-cache avec Jeannine, ces gestes experts enseignés par Youtube et tous les moments qui ont suivi ensuite (promis plus de restos en lendemain de garde). À Didier, chef de picnic, pour ta grande patience pour nous guider dans nos premiers pas, et pour toute l'aide que tu nous as apporté. À toute l'équipe paramédicale qui a rendu ce stage inoubliable.

À l'équipe du « G2 » Wendy, Hadrien, Jean, Félix, Simon, Thomas, Yoan, pour ce stage incroyable. Ces journées d'HDJ que l'on adorait (brevet pizza / comptes rendus déposé), aux oies sauvages, à nos talents de retouche photo et vidéos en tout genre, aux staffs VIH, aux Bamara et à toutes ces choses qui nous donnaient envie d'y retourner.

À toute l'équipe de néphro/transplant Jules, Gabriel, Féline, Cédric, Alys, Juliette et Max. On a fini par survivre au COVID, aux astreintes dialyses, aux CV interminables, et aux GTTK. Mais on retiendra surtout un super stage où l'on aura bien rigolé.

À l'équipe de 13, Estelle, Jade, Sophie, Anna, Ghislain, Kévin et Teddy pour ce super stage et la bonne ambiance permanente entre nous.

À l'équipe de la réa Alice, Margot, Cécile, Coralie, Tiphaine, Claudia, Alex, Mirceau, Misy, Steven pour ce dernier stage pour conclure en beauté.

À Wendy, co-interne, co-thésarde et future co-chef, pour avoir commencé ce travail et me permettre d'en prendre le relais.

À Gonzague, co-interne et co-conférencier, pour les différents projets que l'on aura menés pendant l'internat, et qu'on aura presque tous terminés.

**À mes amis et coloc qui m'ont soutenu :**

À tous ceux de l'internat pour ces deux supers semestres et les années qui ont suivi, en particulier Bastien, Mathilde, Marino, Benjamin, Gabi, Hugo, Louis et tous les autres. Merci pour les améliorés du jeudi, pour le wake / surf, les férias, les long island, et tous ces moments géniaux.

À tous ceux de l'externat, pour ces années de fac, les sorties, soirées et journées BU que l'on adorait. En particulier à Victor pour m'avoir accompagné à Bordeaux, et pour son aide dans la réalisation de cette thèse.

**À Laurène,**

Merci de faire partie de ma vie depuis toutes ces années, de ton soutien et de tous ces moments qui te rendent merveilleuse. Nous avons déjà créé de nombreux moments géniaux entre nous et je sais qu'il y en aura encore bien d'autres à venir. J'ai hâte de passer ma vie avec toi, car je sais que je pourrai toujours compter sur toi, sur ta joie, ta gentillesse et ton amour.

# TABLE DES MATIERES

RESUME ..... 2
ABSTRACT ..... 3
REMERCIEMENTS ..... 4
INDEX DES ILLUSTRATIONS ..... 10
ABREVIATIONS ..... 11

INTRODUCTION : ..... 12
*Historique* ..... *12*
*Physiopathologie :* ..... *13*
*Epidémiologie* ..... *16*

REVUE DE LA LITTERATURE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA SARCOÏDOSE ..... 17
RECOMMANDATIONS : ..... 17
*Historique des recommandations* ..... *17*
*Recommandations Actuelles :* ..... *21*
DIFFICULTES DE DEVELOPPEMENT D'ESSAIS CLINIQUES : ..... 26
*Problématique des critères diagnostiques* ..... *27*
*Problématique de la diversité de présentation :* ..... *28*
*Problématique des Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique* ..... *31*
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUES : PAR CLASSE ..... 34
*Corticothérapie :* ..... *34*
*Anti-TNF* ..... *38*
*Méthotrexate* ..... *43*
*Cyclophosphamide* ..... *46*
*Mycophénolate Mofétil* ..... *49*
*Azathioprine* ..... *50*
*Programmes de réhabilitation* ..... *50*
AUTRES TRAITEMENTS ..... 52
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : ATTEINTES PARTICULIERES ..... 62
*Traitement de l'hypertension pulmonaire* ..... *62*
*Greffe pulmonaire* ..... *63*
*Traitement des troubles rythmologiques cardiaque* ..... *64*
*Traitement de la fatigue chronique* ..... *66*

EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DU CYCLOPHOSPHAMIDE DANS LA SARCOÏDOSE : UNE COHORTE RÉTROSPECTIVE ..... 67
INTRODUCTION ..... 67
METHODES ..... 68
*Population* ..... *68*
*Recueil de données* ..... *69*
*Évaluation de la réponse* ..... *71*
*Analyse statistique* ..... *74*
RESULTATS ..... 75
*Description de la population* ..... *75*
*Évaluation de l'efficacité du cyclophosphamide :* ..... *85*
*Comparaison des populations selon la survenue de rechute* ..... *95*
*Relations entre cyclophosphamide et anti-TNF* ..... *100*
*Description des atteintes d'organes : cohorte « organes »* ..... *100*
*Données de tolérance* ..... *107*
DISCUSSION ..... 109
*Principaux résultats* ..... *109*
*Forces et limites de l'étude :* ..... *110*
*Que retenir de ce travail* ..... *113*

BIBLIOGRAPHIE ..... 114
SERMENT D'HIPPOCRATE ..... 122

# INDEX DES ILLUSTRATIONS

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des études ..... 60
Tableau 2 : Présentation des clusters selon Rubio-Rivas et al. ..... 70
Tableau 3 : Critères d'évaluation de la réponse ..... 72
Tableau 4 : Score COS ..... 73
Tableau 5 : Critères choisis pour déterminer le score ePOST ..... 74
Tableau 6 : Description des patients sans histologie compatible à l'inclusion ..... 77
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques cohorte « patients » ..... 79
Tableau 8 : Répartition des atteintes par phénotype ..... 81
Tableau 9 : Répartition des atteintes par cluster ..... 82
Tableau 10 : Modalités CYC ..... 84
Tableau 11 : Répartition des indications de traitements selon l'atteinte ..... 85
Tableau 12 : Evolution des scores ePOST, ePOSTadj COS et corticothérapie ..... 89
Tableau 13 : Répartition des atteintes selon la réponse au cyclophosphamide ..... 94
Tableau 14 : Comparaison selon rechute : cohorte "patients" ..... 97
Tableau 15 : Tableau 13 : Comparaison selon rechute : cohorte "atteintes d'organes" ..... 99
Tableau 16 : Détail des atteintes pulmonaires ..... 102
Tableau 17 : Détail des atteintes neurologiques ..... 104
Tableau 18 : Données de tolérance ..... 108

## INDEX DES FIGURES

Figure 2 : Physiopathologie de la sarcoïdose, d'après Grunewald et al (10). ..... 16
Figure 3 : Algorithme de traitement proposé par le consensus Delphi (20) ..... 20
Figure 4 : Recommandations ERS 2021 : sarcoïdose pulmonaire ..... 22
Figure 5 : Recommandations ERS 2021 : sarcoïdose cardiaque ..... 23
Figure 6 : Recommandations ERS 2021 : neurosarcoïdose ..... 24
Figure 7 : Recommandations ERS 2021 : sarcoïdose cutanée ..... 25
Figure 8 : Flow chart ..... 75
Figure 9 : Répartition des atteintes d'organes ..... 80
Figure 10 : Répartition phénotypique ..... 81
Figure 11 : Répartition en cluster ..... 82
Figure 12 : Réponse globale : cohorte "patients" ..... 88
Figure 13 : Evolution du taux de réponse ..... 88
Figure 14 : Courbe de survie sans rechute : cohorte "patients" ..... 89
Figure 15 : Taux de réponse : cohorte "atteintes d'organes" ..... 90
Figure 16 : Taux de réponse et de rechutes au terme du suivi : cohorte "atteintes d'organes" ..... 91
Figure 17 : Survie sans rechute : cohorte "atteintes d'organes" ..... 92
Figure 18 : Rechute à 2 ans selon l'atteinte d'organe ..... 92

# ABRÉVIATIONS

**AHA** : American Heart Association
**ANCA** : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
**ATS** : American thoracic society
**ALAT** : Alanine-Amino-Transférase
**ASAT** : Aspartate-Amino-Transférase
**AZA** : Azathioprine
**BGSA** : Biopsie des glandes salivaires accessoires
**BOS** : Bronchiolitis Obliterans Syndrome
**BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive
**CD** : Cluster de différenciation
**CHU** : Centre hospitalier universitaire
**COS** : Clinical outcome statuts
**CPI** : Composite physiological index
**CRP** : C-reactive protein
**CSASI** : Cutaneous sarcoidosis activity and morphology instrument
**CTC** : Corticothérapie
**CVF** : Capacité vitale forcée
**CYC** : Cyclophosphamide
**DAI** : Défibrillateur automatique implantable
**DFG** : Débit de filtration glomérulaire
**DLCO** : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
**DMARDs** : Disease-modifying antirheumatic drugs
**bDMARD** : biological Disease-modifying antirheumatic drugs
**cDMARD** conventional Disease-modifying antirheumatic drugs
**EBUS** : Echo-endoscopie bronchique
**ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine
**ECG** : Électrocardiogramme
**EDSS** : Expanded Disability Status Scale
**EFR** : Explorations fonctionnelles respiratoires
**EMG** : Électromyogramme
**ePOST**: Extrapulmonary physician organ severity tool
**ePOSTadj**: Extrapulmonary physician organ severity tool ajusté
**ERS**: European Respiratory Society
**ESAT-6**: 6 kDa Early secretory antigenic target
**ETT** : Échographie transthoracique
**FAS** : Fatigue Assessment Scale
**FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche
**FIAT** : Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
**FO** : Fond d'œil
**GGT** : Gamma-glutamyl-transpeptidases
**HCQ** : Hydroxychloroquine
**HLA** : Human leukocyte antigen
**HR**: Hazard ratio
**HRS**: Heart Rhythm Society
**IFN** : Interféron
**IgIV** : Immunoglobulines intraveineuses
**IgG4** : Immunoglobuline G4
**IL** : Interleukine
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique
**IPDE** : Inhibiteur de la phosphodiestérase
**JAK** : Janus Kinase
**KSQ** : King's sarcoidosis questionnaire
**LBA** : Lavage bronchoalvéolaire
**MKatG** : *Mycobacterium tuberculosis* catalase–peroxidase
**MMF** : Mycophénolate Mofétil
**MPAD/AAD**: Main pulmonary artery diameter to ascending aorta diameter ratio
**MSC**: Musculosquelettique et cutané
**mTOR**: Metabolic checkpoint kinase mechanistic target of rapamycin
**MTX**: Méthotrexate
**NF-κB**: Nuclear factor-kappa B
**NFS** : Numération de formule sanguine
**NT-pro-BNP** : N-terminal fragment pro-brain natriuretic peptide
**NYHA**: New York Heart Association
**OCCC**: Oculo-cardio-cutanéo-central
**OR**: Odd Ratio
**PAL**: Phosphatases alcalines
**PAMPs** : Pathogen Associated Molecular Patterns
**PAPm** : Pression artérielle pulmonaire moyenne
**PGA**: Physician's Global Assessment
**PL**: Ponction lombaire
**PMSI** : Programme de médicalisation des systèmes d'information
**QoL**: Quality of Life
**RAS**: Restrictive allograft syndrome
**RR** : Relative Risk
**RVP** : Résistances vasculaires pulmonaires
**SAA**: Serum amyloïde A
**SASI**: Sarcoidosis activity and severity index
**SAT**: Sarcoidosis assessment tool
**SF-36**: 36-Item Short Form Survey
**SGRQ**: St. George's Respiratory Questionnaire
**STAT**: Signal Transducers and Activators of Transcription
**SUV** : Valeur de fixation normalisée
**TDM** : Tomodensitométrie
**TEP** : Tomographie par émission de positrons
**TLR**: Toll-like receptor
**TM6**: Test de marche des 6 minutes
**TNF**: Tumor necrosis factor
**TXB** : T-box transcription factor
**VEMS** : Volume expiratoire maximal par seconde
**VHB** : Virus de l'hépatite B
**VHC** : Virus de l'hépatite C
**VIH**: Virus de l'immunodéficience humaine
**WASOG**: World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders

# INTRODUCTION :

La sarcoïdose est une granulomateuse systémique d'étiologie inconnue, à médiation immunitaire, caractérisée par la présence de granulomes giganto-cellulaires sans nécrose caséeuse dans les organes atteints. Elle affecte principalement les adultes jeunes, avec une présentation clinique composée principalement d'adénopathies médiastinohilaires, d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire, d'une atteinte cutanéo-articulaire ou d'uvéite. Elle peut cependant présenter des formes plus sévères avec des atteintes neurologiques, pulmonaires ou cardiaques pouvant impacter le pronostic fonctionnel des organes et la mortalité des patients.

Le diagnostic repose sur une présentation radio-clinique compatible et la mise en évidence de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires sans nécrose caséeuse. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, nécessitant d'éliminer d'autres granulomatoses et en premier lieu la tuberculose, la bérylliose ou autre pneumoconiose ou un processus néoplasique.

Ce travail vise à présenter une revue de la littérature des traitements de la sarcoïdose, puis les résultats d'une cohorte de patients de Nouvelle-Aquitaine ayant été traités par cyclophosphamide.

## HISTORIQUE

La première description de sarcoïdose remonte à 1869, faite par un médecin londonien, Sir Jonathan Hutchinson (1). Il décrivait alors une atteinte cutanée, faite de lésions symétriques violacées des extrémités des membres évoluant depuis 2 ans, chez un patient de 58 ans travaillant en tant que mineur de charbon. Une autre patiente de 64 ans, Mme Mortimer, présentait des lésions infiltrées rouges de la face et des avant-bras, progressant depuis 6 mois. Il nomma cette atteinte la maladie de Mortimer, du nom de la patiente (2). La première description anatomopathologique est rapportée en 1899, par le dermatologue norvégien Caesar Boeck. Il décrit alors des foyers de cellules épithélioïdes avec de larges noyaux pâles et des cellules géantes. Il introduit alors le terme sarcoïde, du fait de leur similarité avec une atteinte sarcomateuse (3).

Elle était alors considérée comme une pathologie dermatologique, puis comme une pathologie systémique avec un tropisme pulmonaire au premier plan. Les premières descriptions d'atteintes systémiques remontent à 1909, par un ophtalmologue Danois, le Dr Christian Frederick Heerfordt, qui décrivait un syndrome caractérisé par des lésions cutanées, une uvéite,

une parotidomégalie et un élargissement des glandes salivaires et une atteinte des nerfs crâniens (particulièrement le VIIe)(4). Il nomma ce syndrome « uvéo-parotidite fébrile subchronique, » qui fut plus tard nommé syndrome de Heerfordt en hommage à la description initiale. En 1953, un médecin Suédois, le Dr Sven Löfgren décrivit un syndrome constitué d'une fièvre associée à des adénopathies hilaires bilatérales, une polyarthrite et un érythème noueux (5) sur la base de l'observation d'une cohorte de 212 patients présentant des adénopathies médiastinohilaires. Il mettait en doute la nature primaire de la sarcoïdose et suspectait déjà à l'époque que la réaction granulomateuse était consécutive d'une agression par un antigène, toujours non connu à ce jour. Un dermatologue Norvégien, Ansgar Kveim rapportait en 1941 que l'injection intradermique d'un homogénat brut de tissu sarcoïde produisait chez les patients atteints de sarcoïdose l'apparition de papules composées de granulomes à cellules épithélioïdes (6). La nature exacte de l'antigène reste aujourd'hui inconnue.

## PHYSIOPATHOLOGIE :

La sarcoïdose est une pathologie systémique, caractérisée par le développement et l'accumulation de granulomes composés de macrophages, cellules épithélioïdes et de lymphocytes T CD4+. La cause exacte du développement de ces granulomes reste inconnue à ce jour. Si le rôle physiologique des granulomes est l'isolement de pathogènes extérieurs pour limiter l'inflammation et assurer la protection des tissus environnants, leur persistance est délétère. Elle entraîne à terme une destruction locale et des dommages tissulaires aboutissant à une fibrose des tissus avoisinants.

Du fait de sa grande variabilité de présentation, la sarcoïdose est probablement plus un syndrome qu'une maladie à part entière, avec des mécanismes physiopathologiques variables entre les différents phénotypes de la maladie. Entre un patient présentant un syndrome de Löfgren de rémission spontanée, et un présentant une atteinte neurologique et cardiaque sévère, les mécanismes immunologiques et génétiques ainsi que les facteurs environnementaux impliqués diffèrent probablement fortement. Cette variabilité et l'absence de test diagnostic précis, la sarcoïdose restant un diagnostic d'exclusion, complique le développement d'un modèle physiopathologique précis.

Les mécanismes aboutissant à la persistance de ces granulomes sont encore mal connus. De nombreuses études suggèrent que ce développement anormal fait intervenir des facteurs de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux. Un antigène non identifié

provoquerait la production excessive de granulomes épithélioïdes, dont la persistance provoquerait ensuite l'apparition de lésions dues à la maladie. Le fait que les principales atteintes cliniques de la sarcoïdose surviennent sur des organes en contact avec le monde extérieur (peau, poumons, œil) supporte cette observation. La diversité des antigènes responsables du développement des granulomes serait une piste pour expliquer la variabilité de la maladie. Ainsi les formes neurologiques, cutanées et ophtalmologiques fréquemment associées pourraient être associées à un antigène liposoluble passant la barrière hémato-encéphalique et cutanée. Les formes pulmonaires isolées pourraient être provoquées par un antigène aéroporté et les formes abdominales par un antigène diffusant à travers la barrière digestive.

De nombreuses recherches ont cherché à identifier ces pathogènes. Il est suspecté qu'une partie soit liée à des PAMPs [1] de *Propionibacterium Acnes* ou des dérivés de *Mycobacterium Tuberculosis* (ESAT-6 et mKatG), car il a été détecté des gènes de ces espèces dans les granulomes sarcoïdosiques (7). Il est retrouvé chez certains patients une expression de populations de lymphocytes T exprimant tous un TCR[2] identique pouvant suggérer une réponse organisée contre un antigène précis.

La captation de ces antigènes par les cellules présentatrices telles que les cellules dendritiques, macrophages alvéolaires et cellules épithéliales alvéolaires aboutirait au processus granulomateux. Ces antigènes se lieraient aux récepteurs de ces cellules les Toll like receptor (TLR) 2 et 9, les lectines de type C et les NOD-like récepteurs. Il a été montré que les cellules macrophagiques des patients atteints de sarcoïdose surexprimaient le TLR2 et produisaient après stimulation plus de TNF-α et d'interleukine 1 (IL-1), orientant une réponse lymphocytaire TH1 et TH17. Les lymphocytes T CD4 helpers activés expriment alors des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IFNγ, IL-2, IL-17). Sous l'influence de cytokines spécifiques et de diverses voies de signalisation (voie mTORC1[3], par inhibition des voies apoptotiques NF-κB[4] (8)), les macrophages activés se transformeraient en cellules épithélioïdes. Ils fusionneraient ensuite avec les monocytes et cellules dendritiques créant les cellules géantes multi-nucléées qui

---

[1] PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns

[2] TCR: T cell receptor

[3] mTORC1: metabolic checkpoint kinase mechanistic target of rapamycin complex 1

[4] nuclear factor-kappa B

constituent le cœur du granulome immature. Celui-ci s'organise ensuite en une couronne périphérique, sous l'influence de chémokines, composée de lymphocytes T CD8, de quelques lymphocytes B et NK et de fibroblastes. Une dernière couronne complète le granulome, composée d'anneaux lamellaires de collagène hyalin. La sécrétion cytokinique macrophagique et lymphocytaire provoque une inflammation chronique permettant un recrutement continu de cellules pro-inflammatoires et le développement du granulome.

Les mécanismes de contrôle du système immunitaire par les lymphocytes T régulateurs sont dépassés en raison d'une anergie de ces lymphocytes ne permettant plus un maintien de l'homéostasie cellulaire (7). On retrouve ainsi chez les patients atteints de sarcoïdose un déficit en lymphocytes régulateurs dans le sang périphérique, notamment dans un sous-groupe appelé les « CD1d-restricted NKT cells ». Une étude a démontré une réduction de ce sous-type de lymphocytes dans les formes de sarcoïdoses, sauf chez les patients présentant un syndrome de Löfgren (9). Leur taux n'était pas différent entre les prélèvements sanguins et ceux obtenus par lavage broncho-alvéolaire, en défaveur d'un mécanisme de recrutement granulomateux. La guérison de la maladie était accompagnée d'une restauration de ces lymphocytes et leur anergie prolongée était liée à une progression de la maladie, supportant leur rôle dans la physiopathologie.

La Figure 1 représente une vue schématisée de la physiopathologie du développement d'un granulome, d'après une publication de Grunewald et al (10)

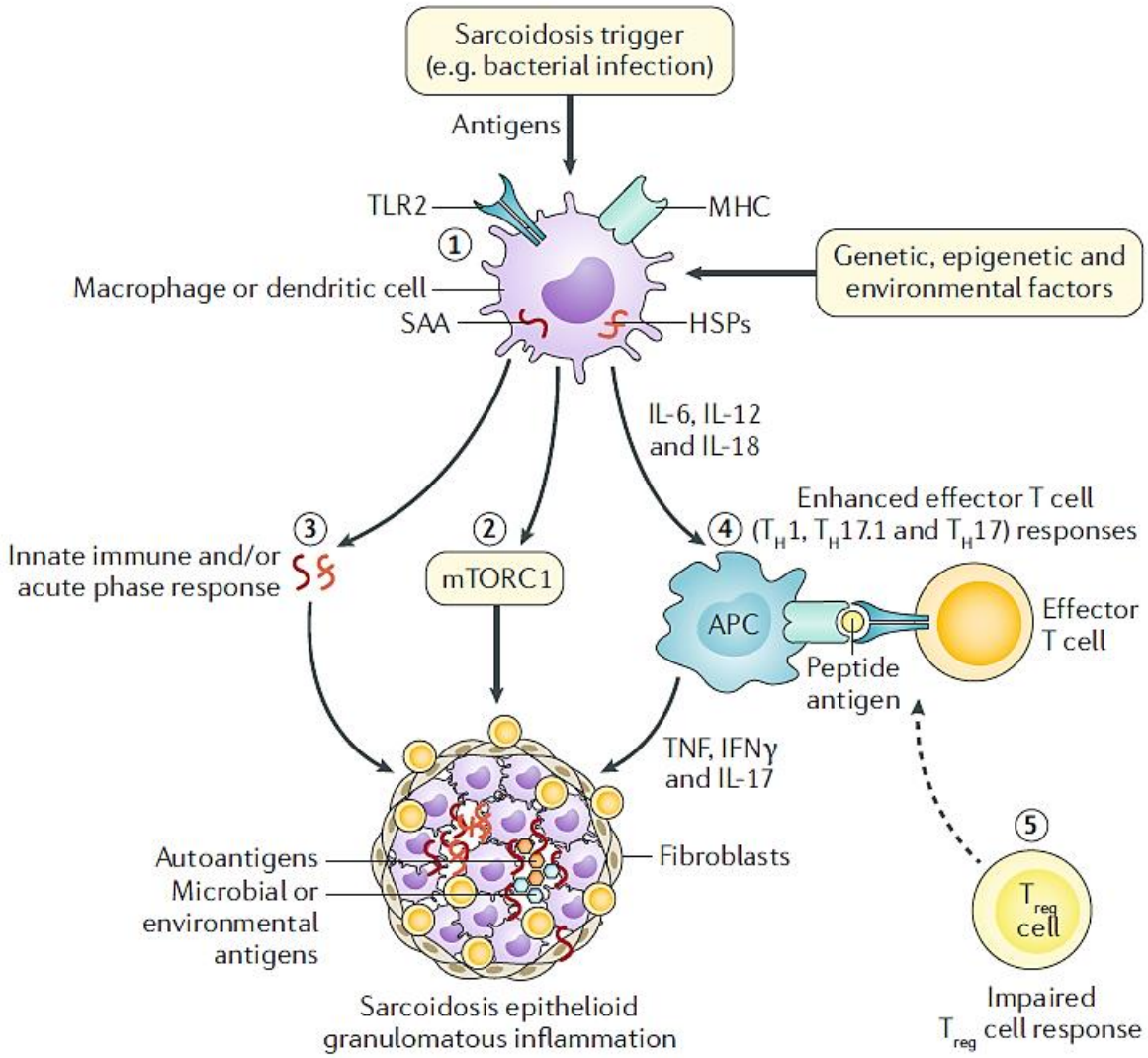


**Figure 1 : Physiopathologie de la sarcoïdose, d'après Grunewald et al (10).**

## EPIDEMIOLOGIE

La sarcoïdose est de distribution mondiale, avec une incidence et une prévalence variable en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie, avec selon les groupes ethniques des atteintes plus fréquentes et plus sévères. Ainsi, les afro-caribéens et les afro-américains sont plus atteints que les populations caucasiennes. Dans une étude de cohorte de 1997, sur la population du Michigan, on notait ainsi une incidence annuelle pour 100 000 personnes à 35.5 cas chez les afro-américains et à 10.9 cas chez les caucasiens, soit un risque 3,8 fois plus important (11). On observe également une différence géographique avec une incidence importante dans les pays scandinaves (11 – 24 cas pour 100 000 habitants/an), chez les afro-américains (18 – 71 cas pour 100 000 habitants/an) alors qu'elle est moindre dans les pays asiatiques (1 cas pour 100 000 habitants/an) (10). En France, une étude menée à Paris a montré une prévalence estimée à 30

cas pour 100 000 habitants, en faisant la première cause de pneumopathie interstitielle diffuse(12). Elle affecte les individus d'âge moyen (moyenne 40 – 55 ans) avec une différence selon le sexe, les hommes présentant un âge plus jeune (30 – 50 ans en moyenne) que les femmes (50 – 60 ans) (10).

# REVUE DE LA LITTERATURE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA SARCOÏDOSE

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur la prise en charge thérapeutique de la sarcoïdose, et sur les difficultés inhérentes à la pathologie qui gênent le développement d'essais cliniques de grande envergure. En dépit d'une présentation mondiale, et d'une prévalence importante, il n'existe que peu d'essais cliniques randomisés contrôlés dans la sarcoïdose.

L'évolution de la maladie est marquée par la survenue de rechutes fréquentes, quel que soit le traitement utilisé, sauf dans les formes bénignes de syndrome de Löfgren. Ces rechutes pourraient s'expliquer par le fait que les traitements immunosuppresseurs réduisent la formation granulomateuse, mais sans arrêter le mécanisme physiopathologique sous-jacent ou l'antigène responsable. Ceci pourrait expliquer la fréquence élevée des rechutes, liée à la réapparition du processus granulomateux une fois la pression induite par les traitements levée.

## RECOMMANDATIONS :

### HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS

#### RECOMMANDATIONS ATS, 1999

Les premières recommandations de traitement ont été établies en 1999 par l'American thoracic society (ATS) (13) avec l'utilisation de la corticothérapie comme première ligne de traitement. Une corticothérapie locale était recommandée pour les formes cutanées, d'uvéite antérieure et de toux. Une corticothérapie systémique était indiquée en cas de sarcoïdose systémique, cardiaque, neurologique, hypercalcémiante ou oculaire ne répondant pas à la corticothérapie locale. Parmi les immunosuppresseurs évalués, le méthotrexate et l'azathioprine étaient indiqués en première ligne en cas de résistance à la corticothérapie et le cyclophosphamide était réservé aux formes réfractaires. Parmi les autres traitements mentionnés, on retrouvait l'utilisation des antipaludéens de synthèse, hydroxychloroquine et chloroquine, pour les formes cutanées et hypercalcémiantes.

## RECOMMANDATIONS WASOG, 2013 ET 2014

La « World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders" (WASOG) a ensuite émis plusieurs recommandations sur l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, sur la base des résultats d'essais cliniques et de cohortes rétrospectives. Deux classes thérapeutiques ont alors commencé à s'imposer dans la prise en charge, le méthotrexate et les anti-TNF.

Les premières recommandations sur l'utilisation du Méthotrexate ont été émises par la WASOG en 2013 (14). Son indication était réservée en traitement de seconde ligne, dans les formes de sarcoïdoses réfractaires aux glucocorticoïdes, en cas de signe de glucotoxicité ou à visée d'épargne cortisonique. Son utilisation en première intention était réservée à des situations exceptionnelles. Il était recommandé de débuter le traitement à une dose de 5 à 15 mg par semaine, associée à l'acide folique (minimum 5 mg hebdomadaire ou 1 mg/j). Le bilan pré-thérapeutique systématique recommandé incluait : ASAT/ALAT/PAL, bilirubine, NFS et créatinine (et selon indication : sérologies VIH, VHB et VHC et test de dépistage de tuberculose). Il était recommandé d'éviter l'utilisation du méthotrexate en cas d'hépatopathie, de néphropathie, de cytopénie ou myélodysplasie connue, et en cas d'infection chronique ou active. Il s'agissait alors du premier traitement immunosuppresseur validé et recommandé pour la prise en charge des formes sévères ou réfractaires de sarcoïdose.

En 2014 ont été publiées les premières recommandations sur l'utilisation des anti-TNF par la WASOG (15). Leur indication était placée en 3e ligne de traitement, après échec d'une corticothérapie (sarcoïdose réfractaire, intolérance ou épargne cortisonique) et d'un « Disease-modifying antirheumatic drugs » (DMARDs) en particulier le méthotrexate. Ces recommandations faisaient la suite d'essais cliniques (16–18) ayant rapporté une efficacité de l'infliximab dans des formes pulmonaires, cutanées et systémiques (incluant des atteintes neurologiques, cardiaques, hépatiques, musculaires, osseuses, oculaires et hypercalcémiantes). Une étude avait également rapporté une efficacité de l'adalimumab dans des sarcoïdoses oculaires, pulmonaires, cutanées, osseuses et hématologiques (19). Une attention particulière était portée aux formes de sarcoïdoses cardiaques symptomatiques (dyspnée NYHA[5] 3 ou 4), avec une introduction de l'infliximab uniquement en cas de forme réfractaire et sous réserve

[5] NYHA: New York Heart Association

que l'atteinte cardiaque soit exclusive à la sarcoïdose. Afin d'éviter la formation d'anticorps inhibiteurs anti-TNF, une coprescription de corticothérapie ou méthotrexate à faible dose était recommandée. Il était recommandé de débuter le traitement à une dose de 5 mg/kg pour l'infliximab (schéma S0, S2, S6 puis toutes les 4 semaines) et à 40 mg par semaine pour l'adalimumab (après dose d'induction à 80 – 160 mg). Le rythme de surveillance recommandé était la réalisation d'une évaluation tous les 1 à 3 mois pendant la phase d'initiation puis tous les 3 à 6 mois une fois la dose stabilisée. Les contre-indications à l'initiation du traitement étaient celles habituelles à cette classe thérapeutique (infection active, en particulier infection tuberculeuse, VHB ou VHC, insuffisance cardiaque NYHA 3 ou 4, néoplasie < 5 ans, projet de grossesse < 2-3 mois ou en cours ou allaitement).

Ces recommandations ont donc placé le méthotrexate et l'infliximab comme principaux traitements dans les formes résistantes à la corticothérapie. Il n'y avait pas de données suffisantes dans la littérature pour émettre des recommandations sur d'autres traitements, comme le cyclophosphamide, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil.

## RECOMMANDATIONS CONSENSUS DELPHI, 2020

Un panel d'experts s'est réuni en 2020 pour établir de nouvelles recommandations concernant la prise en charge thérapeutique, sur la base de nouvelles publications réalisées depuis les recommandations WASOG. Ces recommandations, appelées consensus Delphi (20) étaient les suivantes.

L'utilisation de la corticothérapie par voie systémique était à privilégier en première intention, à une dose de 20 à 40 mg/j, avec une efficacité thérapeutique attendue en 3 à 6 mois. En cas d'absence de réponse après ce délai, le patient était considéré comme ayant une sarcoïdose réfractaire. La sarcoïdose étant connue comme une maladie avec une corticosensibilité importante, une aggravation sous traitement devait faire revoir le diagnostic avant de majorer les thérapeutiques. Ceci afin de ne pas passer à côté d'infections notamment à mycobactérie, ou de néoplasie, principaux diagnostics différentiels de la maladie. En cas de stabilité ou d'amélioration sous traitement (réduction de la corticothérapie, amélioration fonctionnelle), la dose de corticothérapie devait être progressivement réduite jusqu'à atteindre une dose minimale efficace, inférieure à 10 mg/j. En cas de symptômes locaux pulmonaires (toux ou symptomatologie asthmatique) ou cutanés (nodules ou papules sarcoïdosiques), l'utilisation d'une corticothérapie locale par voie respectivement inhalée ou cutanée devait être envisagée en première intention.

L'utilisation d'immunosuppresseurs conventionnels (cDMARD) était indiquée en cas de sarcoïdose sévère réfractaire à la corticothérapie, d'atteinte systémique ou extra pulmonaire, en cas de traitement prolongé prévisible ou en cas de glucotoxicité prévisible. L'immunosuppresseur à privilégier en première intention était le méthotrexate, par voie orale préférentiellement ou sous-cutanée (SC) en cas d'intolérance digestive. L'hydroxychloroquine était utile en cas d'hypercalcémie ou d'atteinte cutanée. Il n'y avait pas de consensus trouvé, faute de données disponibles, sur l'utilisation de l'azathioprine, du léflunomide ou du chlorambucil. En cas de réponse partielle, une bithérapie cDMARD pouvait être considérée. En cas d'échec, un changement pour une biothérapie (bDMARD) était à considérer, avec les anti-TNF comme seule classe thérapeutique à faire consensus, avec une préférence pour l'infliximab à la dose de 5 mg/kg toutes les 4 semaines (après protocole d'induction). Une bithérapie anti-TNF et méthotrexate à faible dose en prévention du développement d'anticorps anti-TNF était à privilégier.

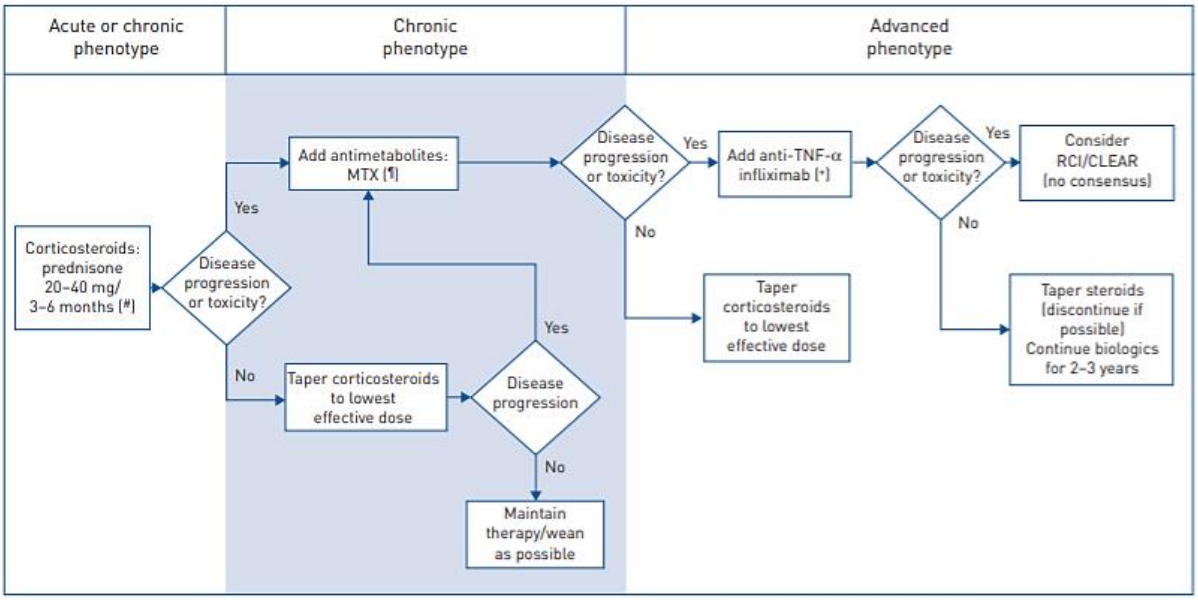


FIGURE 4 Treatment algorithm for symptomatic or organ-threatening sarcoidosis derived from the Delphi consensus recommendations. MTX: methotrexate; TNF-α: tumour necrosis factor-α; CLEAR: concomitant levofloxacin, ethambutol, azithromycin and rifampin; RCI: repository corticotrophin injection. #: consider hydroxychloroquine in cases of hypercalcemia or skin disease; ¶: alternatives considered that did not reach consensus: azathioprine, mycophenolate, leflunomide; *: alternatives considered that did not reach consensus: adalimumab, rituximab.

**Figure 2 : Algorithme de traitement proposé par le consensus Delphi (20)**

Ces recommandations ne modifiaient finalement pas la place du méthotrexate ou de l'infliximab dans la prise en charge.

## RECOMMANDATIONS ACTUELLES :

Les dernières recommandations de prise en charge thérapeutique de la sarcoïdose ont été publiées en 2021 par « l'European Respiratory Society » (ERS) (21). Ce sont les premières recommandations à individualiser la prise en charge en fonction du type d'atteinte de la sarcoïdose.

**Concernant l'atteinte pulmonaire**, la nécessité de traitement était en fonction du risque de mortalité ou d'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique. Les facteurs prédictifs identifiés d'une telle atteinte étaient un retentissement fonctionnel respiratoire aux EFR[6] avec une baisse de la CVF[7] ou de la DLCO[8], l'apparition de lésions pulmonaires fibrosantes ou d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire. Chez ces patients, si aucun traitement n'avait été réalisé, une première ligne par corticothérapie était recommandée, pour améliorer ou préserver la fonction respiratoire et la qualité de vie. En cas de progression sous traitement ou d'effets indésirables de la corticothérapie, l'addition de méthotrexate ou d'infliximab était recommandée.

Aucune recommandation ne pouvait être faite sur d'autres traitements, en raison d'un manque de données suffisantes publiées. En cas de résistance à ces deux lignes de traitements, l'utilisation de l'azathioprine, du mycophénolate mofétil, du léflunomide devait s'envisager sans qu'il ne soit établi de hiérarchie entre ces traitements. Certains cas rapportaient une efficacité du rituximab ou des inhibiteurs de JAK, à envisager en cas de sarcoïdose réfractaire après avis d'expert.

Il était mis en évidence la nécessité d'évaluation du risque de progression de la maladie vers l'insuffisance respiratoire, sur la base des données d'imagerie (lésions fibrosante), spirométrique (altération CVF ou DLCO) ou en cas d'apparition d'hypertension pulmonaire.

En plus de la prise en charge médicamenteuse, la participation à des programmes de réhabilitation respiratoire devait être encouragée.

---

[6] EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

[7] CVF : Capacité vitale forcée

[8] DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

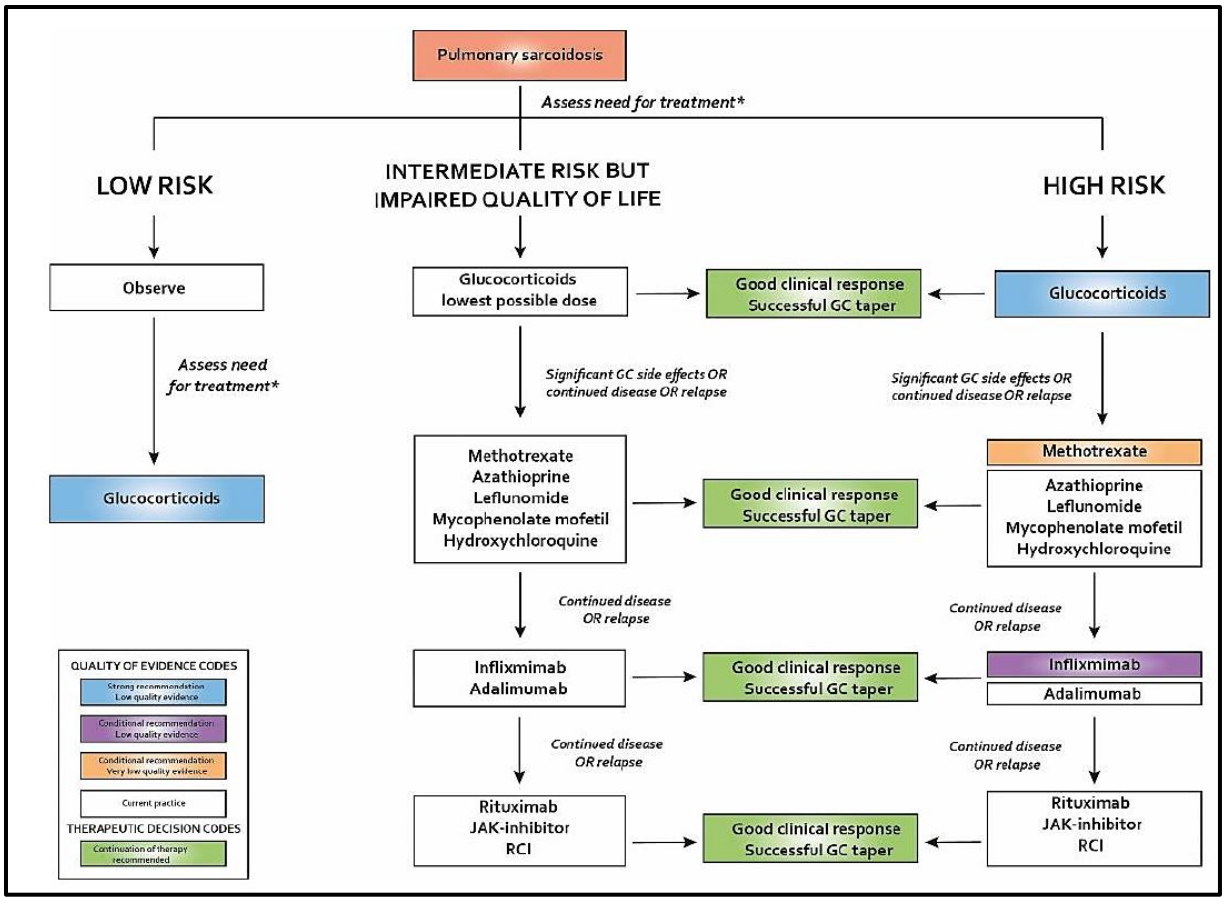


**Figure 3 : Recommandations ERS 2021 : sarcoïdose pulmonaire**

**Concernant l'atteinte cardiaque**, en cas d'atteinte symptomatique ou d'altération de la fonction cardiaque (bloc de conduction, arythmie, cardiomyopathie), l'utilisation de glucocorticoïdes était recommandée. L'ajout d'immunosuppresseurs ne faisait pas consensus, aucun traitement n'ayant montré une amélioration dans cette indication. Seul le méthotrexate avait alors montré une stabilisation de la fraction d'éjection ventriculaire en comparaison à une corticothérapie, mais dans un seul essai clinique.

En plus de la prise en charge médicamenteuse, la mise en place d'un traitement antiarythmique à dose optimale était nécessaire en cas d'arythmie. De plus, l'implantation d'un pacemaker en cas de trouble conductif de haut degré symptomatique était nécessaire. Concernant la nécessité d'implantation de défibrillateur, des recommandations avaient été émises en 2017(22). Il était recommandé une implantation en prévention primaire en cas d'altération de la FEVG < 35 % ou en cas de syncope inexpliquée, de cicatrices extensives myocardiques à l'IRM cardiaque ou à la TEP cardiaque ou chez les patients chez qui il existait une indication à l'implantation d'un pacemaker. Une implantation était également indispensable en prévention secondaire chez les patients ayant eu un arrêt cardiaque sur tachycardie ventriculaire.

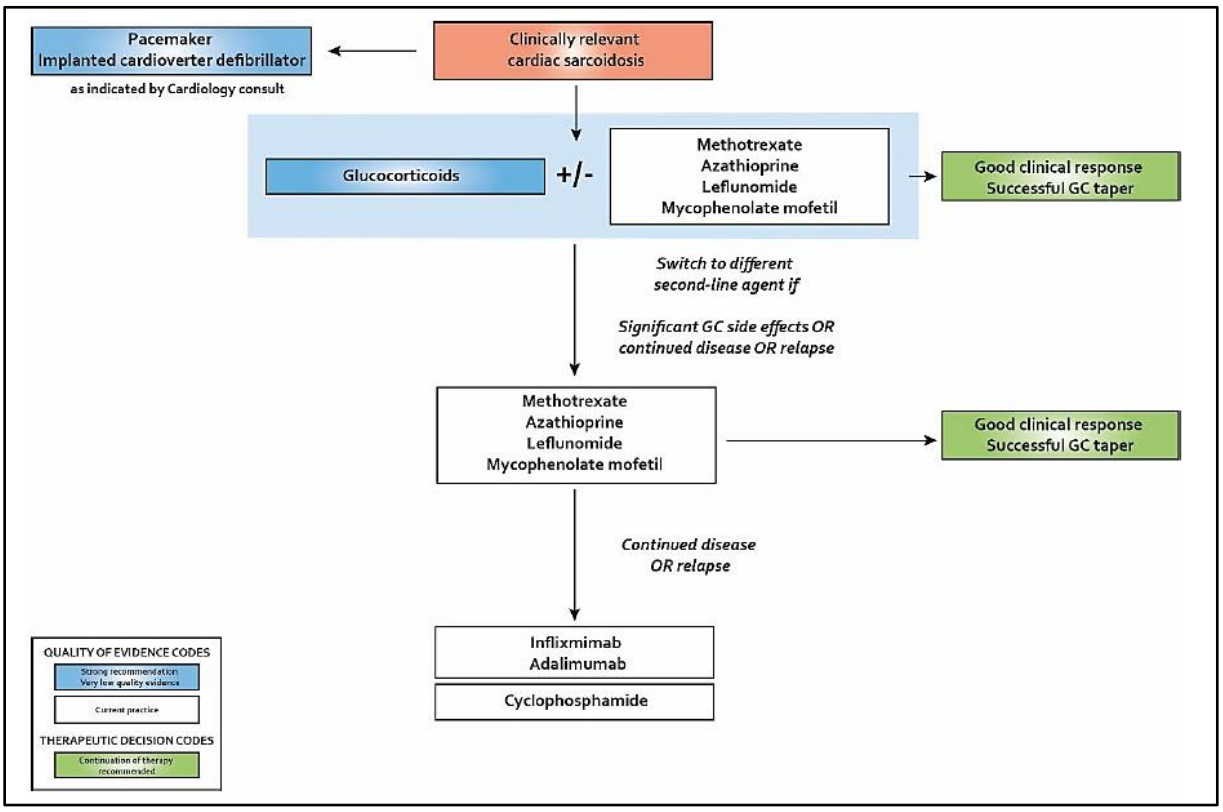


**Figure 4 : Recommandations ERS 2021 : sarcoïdose cardiaque**

**Concernant l'atteinte neurologique**, l'utilisation de corticothérapie était recommandée en cas de retentissement clinique. En cas de progression ou persistance de la neurosarcoïdose sous traitement, un traitement de 2e ligne par méthotrexate était recommandé. En cas de persistance ou progression sous un traitement de seconde ligne (méthotrexate, azathioprine ou mycophénolate mofétil), l'ajout d'infliximab était recommandé.

L'infliximab était ici positionné derrière le méthotrexate, en raison du manque de données sur son utilisation dans la neurosarcoïdose. Dans la plus grande cohorte rétrospective publiée, on avait alors retrouvé une absence d'efficacité de l'infliximab dans cette indication, en comparaison aux autres traitements étudiés, mais probablement plus en lien avec un manque de puissance de l'étude (23).

Il n'y avait pas suffisamment de données pour recommander l'utilisation du cyclophosphamide, malgré une efficacité rapportée dans plusieurs études, principalement en tenant compte du profil de tolérance du traitement.

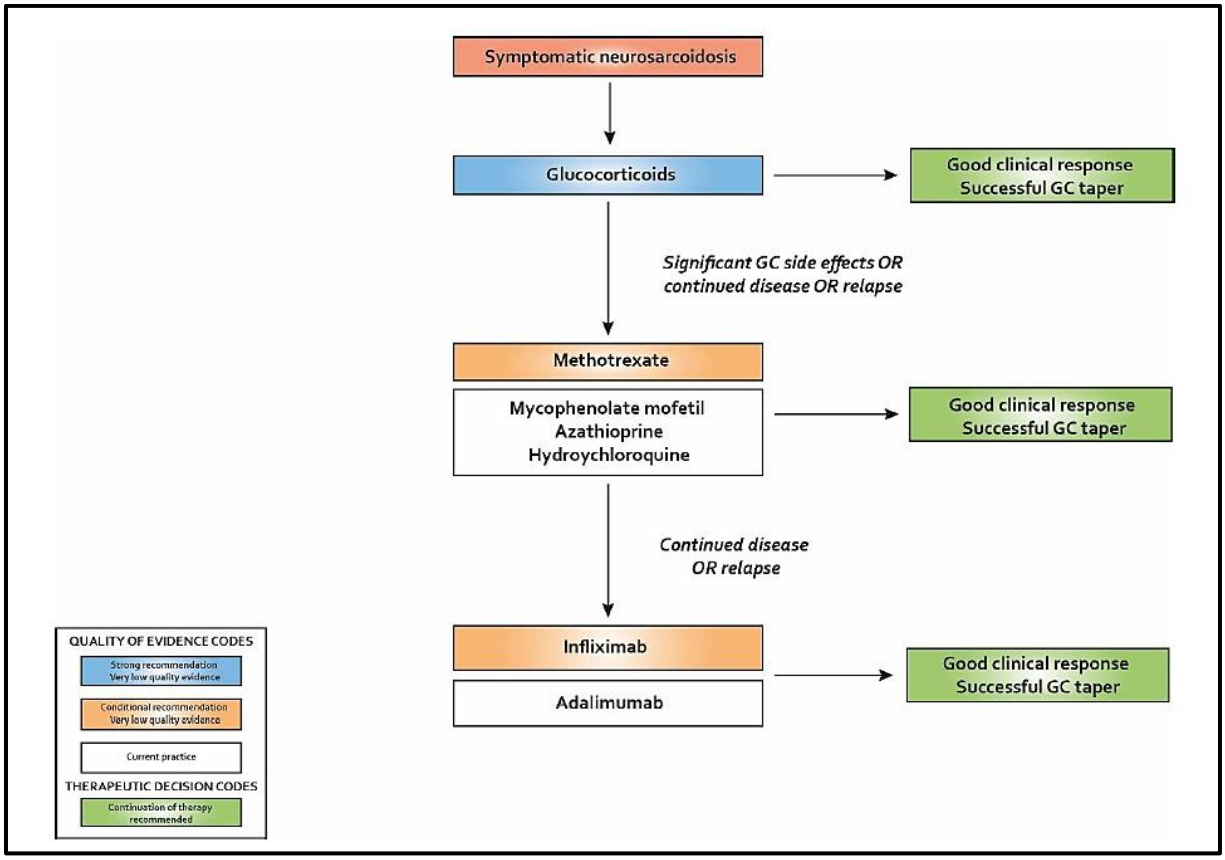


**Figure 5 : Recommandations ERS 2021 : neurosarcoïdose**

**Concernant l'atteinte cutanée**, en cas de lésions ayant un impact cosmétique, non contrôlées par un traitement local, l'introduction d'une corticothérapie systémique était recommandée. En cas de persistance ou progression des lésions sous corticothérapie systémique, l'ajout d'infliximab était recommandé ou de méthotrexate.

Parmi les autres traitements utilisables, les antipaludéens de synthèse avaient montré leur efficacité dans des essais de faibles effectifs.

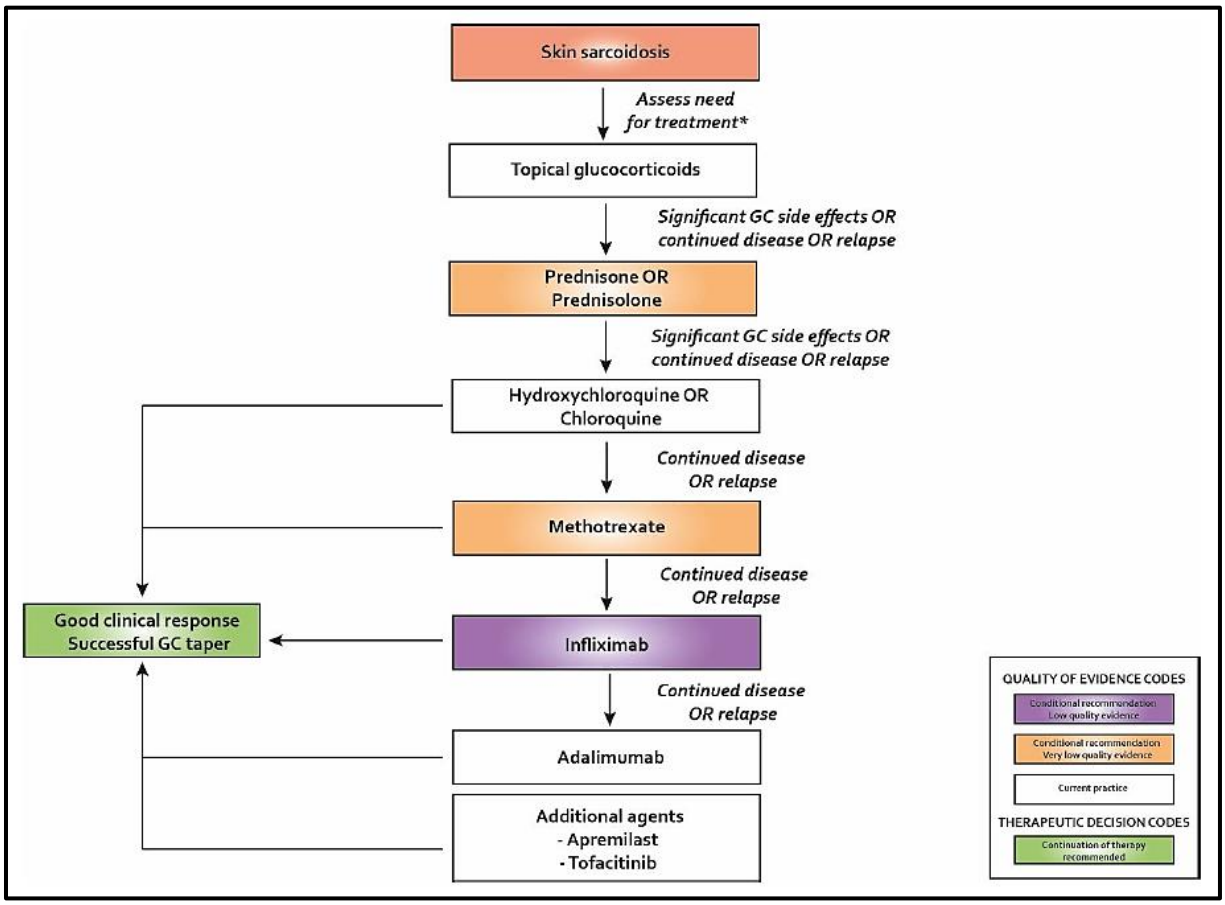


**Figure 6 : Recommandations ERS 2021 : sarcoïdose cutanée**

Concernant l'asthénie associée à la sarcoïdose, un programme de réhabilitation pulmonaire ou de renforcement musculaire sur 6 à 12 semaines était recommandé. En cas d'asthénie non liée à l'activité de la pathologie, et si un programme de réhabilitation n'était pas réalisable, il était suggéré d'utiliser un traitement par dexméthylphénidate[9] ou par armodafinil[10] pendant 8 semaines.

Concernant la posologie des traitements, il était recommandé les doses suivantes : corticothérapie 20 mg/j, méthotrexate 10 – 15 mg/j, léflunomide 10 – 20 mg/j, azathioprine 50 – 250 mg/j, mycophénolate mofétil 500 – 1500 mg/j, infliximab 3 – 5 mg/kg toutes les 4 – 6 semaines, rituximab 500 – 1000 mg tous les 1 – 6 mois, hydroxychloroquine 200 – 400 mg/j.

## DIFFICULTÉS DE DÉVELOPPEMENT D'ESSAIS CLINIQUES :

Malgré le fait que la sarcoïdose soit connue depuis 1869, qu'elle ait une distribution mondiale avec une prévalence et une morbi-mortalité importante, les données sur sa prise en charge restent insuffisantes. En plus de la corticothérapie, seules deux classes thérapeutiques ont acquis suffisamment d'évidences sur leur efficacité pour être recommandées dans sa prise en charge, le méthotrexate et les anti-TNF. Cependant, ces recommandations (21) sont basées sur des études de faible qualité et sont évaluées « low et very low quality of evidence » en raison du manque d'essais cliniques comparatifs de grande envergure. Ce manque d'essais cliniques s'explique notamment par plusieurs problématiques : de diagnostic, d'évaluation de la réponse sous traitement et de diversité de présentation de la pathologie.

L'absence d'essai contrôlé randomisé est en lien avec plusieurs facteurs. Tout d'abord, la sarcoïdose est une pathologie avec une large diversité de phénotypes, pouvant s'exprimer par exemple comme un simple syndrome de Löfgren. Mais elle peut également présenter des formes sévères comme une forme systémique avec un syndrome tumoral ganglionnaire et une hépatosplénomégalie au premier plan, une atteinte pulmonaire évoluant vers des pneumopathies interstitielles fibrosantes ou des formes neuro-méningées ou cardiaques sévères. Les critères diagnostiques ne reposent que sur une clinique compatible, avec la présence de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires sans nécrose caséeuse, après l'exclusion des autres étiologies possibles. La capacité à diagnostiquer correctement les patients atteints de sarcoïdose repose

---

[9] Dexmethylphenidate : inhibiteur de la recapture de dopamine

[10] Armodafinil : agoniste du récepteur dopaminergique

donc avant tout sur le fait d'éliminer correctement les diagnostics différentiels. Or, ceux-ci sont extrêmement variés et exposent à un risque important d'erreurs diagnostiques chez les patients inclus dans les essais cliniques. Par ailleurs, le bilan des diagnostics différentiels à exclure n'est pas codifié et dépend de la présentation clinique, compliquant le diagnostic de la pathologie.

## PROBLÉMATIQUE DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques de sarcoïdose ont été établis en 1999, sur la base de l'étude ACCESS (24). Ils consistent en une atteinte clinique évocatrice, confirmée histologiquement par la présence de granulomes, en l'absence de diagnostic différentiel. L'absence de critère histologique de certitude diagnostique peut provoquer un biais cognitif dans les essais cliniques, en raison de diagnostics pouvant être erronés. Il existe de nombreux diagnostics différentiels pouvant mimer une sarcoïdose et la réalisation d'essais de grande envergure multicentriques nécessite des centres experts pour réduire ce biais. Un outil a alors été développé pour aider au diagnostic, en attribuant une probabilité de sarcoïdose en fonction de l'atteinte clinique (24). Cette classification a ensuite été mise à jour en 2014 par la WASOG (25), afin d'actualiser les manifestations cliniques aux nouvelles méthodes d'explorations diagnostiques. Les atteintes d'organes ont été classées, selon leur probabilité de correspondre à une sarcoïdose, en trois catégories : « très probable » (90 %), probable (50 – 90 %) et possible (< 50 %).

L'évaluation des atteintes d'organes nécessite un bilan standardisé pour l'évaluation des formes systémiques. L'ATS[11] a publié des recommandations pour le diagnostic de la sarcoïdose en 2020 (26) afin d'uniformiser les pratiques. Une preuve anatomopathologique était nécessaire, sauf en cas de suspicion forte de sarcoïdose (syndrome de Löfgren, lésion de lupus pernio, syndrome de Heerfordt), ou en cas d'adénopathies médiastinohilaires bilatérales isolées. En cas de sarcoïdose pulmonaire avec adénopathies médiastinohilaires, un prélèvement cytologique endobronchique guidé par échographie (EBUS) était préférable à une médiastinoscopie. Pour le dépistage des formes extra pulmonaires, il était recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique comportant NFS, créatininémie, ASAT/ALAT/PAL, calcémie, bilan ophtalmologique et ECG. La réalisation d'un examen cardiaque par holter ECG ou ETT n'était pas recommandée systématiquement, mais uniquement en cas de symptômes. En cas de suspicion de sarcoïdose cardiaque, l'examen recommandé en première intention était l'IRM

[11] ATS : American thoracic society

cardiaque (meilleure évaluation diagnostique et pronostic), ou une TEP cardiaque en deuxième solution. En cas de suspicion d'hypertension pulmonaire, la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique (ETT) était recommandée en dépistage, suivie d'un cathétérisme cardiaque pour confirmation.

## PROBLÉMATIQUE DE LA DIVERSITÉ DE PRÉSENTATION :

En plus de ces difficultés diagnostiques, la variabilité phénotypique de la sarcoïdose complique la comparaison des patients. L'établissement de clusters phénotypiques permet de mieux individualiser les mécanismes physiopathologiques de la maladie et permet une meilleure évaluation des traitements étudiés. Des clusters ont été développés en 2018 dans une étude portant sur 2163 patients européens(27), avec l'établissement de 5 clusters phénotypiques qui sont les suivants :

- Phénotype abdominal
- Phénotype oculo-cardio-cutanéo-central (OCCC) et cutané (autre qu'érythème noueux)
- Phénotype musculosquelettique et cutané (MSC)
- Phénotype pulmonaire et adénopathies intrathoraciques
- Phénotype extra pulmonaire

L'établissement de ces clusters était intéressant, mais l'étude portait essentiellement sur des patients caucasiens issus de services de pneumologie provoquant un biais de sélection limitant leur extrapolation. On retrouvait également, une différence de sexe sur plusieurs critères, notamment sur l'âge (30-40 ans chez les hommes, 50 ans chez les femmes) avec un sexe-ratio équilibré avant 40 ans, mais en faveur des hommes (2/1) après 40 ans. L'atteinte oculaire était plus fréquente chez les femmes (9.2 % vs 5.6 %) ainsi que l'atteinte cutanée (18.9 % vs 11.9 %) et l'asthénie (66.4 % vs 55.0 %). Elles présentaient également plus d'atteintes aiguës (64.5 % vs 56.7 %). À l'inverse, la fièvre était retrouvée significativement plus fréquemment chez les hommes (18.5 % vs 23.0 %).

Concernant les groupes de patients, le groupe « abdominal » intéressait des patients présentant des formes hépatospléniques et/ou rénales. On retrouvait une présentation « hématologique » avec un syndrome tumoral abdominal, un amaigrissement (21.4 % vs 7.8 %) et des sueurs nocturnes (26.5 % vs 11.4 %). Le groupe « oculo-cardio-cutanéo-neurologique » était réalisé en raison d'associations statistiques entre ces atteintes. Les répartitions des atteintes selon la présence ou non d'une atteinte ophtalmologique étaient les suivantes : cutanée (37.5 % vs 14.2

%) ; neurologique (13.8 % vs 2.5 %) et cardiaque (8.9 % vs 2.7 %). On observait les mêmes associations en prenant l'atteinte neurologique avec des atteintes associées ophtalmologiques (32.4 % vs 7.1 %) et cardiaques (11.6 % vs 2.8 %) ou en prenant l'atteinte cutanée avec une association avec les atteintes ophtalmologiques (18.8 % vs 6 %) et cardiaques (6.1 % vs 2.5 %). L'un des mécanismes physiopathologiques proposés pour expliquer ce cluster phénotypique était l'association à un antigène liposoluble passant la barrière hémato-encéphalique et cutanée. En revanche, l'association à une atteinte cardiaque n'était pas évidente. Il était possible que ce soient les formes à troubles de conductions qui soient impliquées, avec un défaut de transduction électrique plutôt que les formes granulomateuses myocardiques. Le groupe « musculosquelettique » présentait des formes aiguës, fébriles, avec sueurs nocturnes et amaigrissement.

Une seconde étude réalisée en 2021 à Barcelone a également identifié des clusters phénotypiques sur la base des données de 694 patients (28). 6 clusters ont alors été identifiés.

- C1 : Adénopathies médiastinohilaires (97.9 %), érythème noueux (100 %) sans arthrite/arthralgie ou fièvre (47 patients)
- C2 : Adénopathies médiastinohilaires (97.6 %), arthrite/arthralgie (96.5 %), érythème noueux (88.2 %), fièvre (98.8 %)
- C3 : Adénopathies médiastinohilaires (92.2 %), arthrite/arthralgie (77.1 %), érythème noueux (64.1 %), inflammation périarticulaire des chevilles (69.3 %) sans fièvre.
- C4 : Sarcoïdose pulmonaire isolée (100 %)
- C5 : Sarcoïdose pulmonaire (88.7 %) avec atteinte extra-pulmonaire (lésions cutanées spécifiques, adénopathies périphériques et abdominales, atteinte hépatosplénique).
- C6 : Atteinte extra-pulmonaire : Lésions cutanées, adénopathies périphériques ou abdominales, atteintes neurologiques et oculaires.

Concernant les traitements utilisés, la corticothérapie était peu utilisée dans les clusters 1, 2, 3 et 4 (0 %, 8.2 %, 25.5 %, 35.4 % respectivement) en comparaison aux groupes 5 et 6 (100 %, 75 % respectivement). L'évolution chronique était surtout vue chez les patients des clusters 4 (37.9 %), C5 (47.6 %) et C6 (32.1 %). L'utilisation de traitement d'épargne cortisonique et immunosuppresseur était faite principalement chez les patients du cluster 5 (18.5 %), qui regroupait les patients ayant le plus de risque d'évolution vers une forme chronique et le moins bon pronostic en terme de rémission.

On note des similitudes entre ces 2 classifications en clusters. Le cluster « musculosquelettique / cutané » semblait lié aux clusters C1, C2 et C3, comprenant des patients présentant différentes combinaisons de signes classiques et de syndrome de Löfgren. Le cluster « pulmonaire et adénopathies intrathoraciques » correspondait au cluster C4 avec des patients ayant des formes exclusivement pulmonaires. Le groupe « abdominal » correspondait au cluster C5. Les derniers groupes « oculo-cardio-cutanéo-neurologique » et « extra-pulmonaire » correspondaient au cluster C6, de patients présentant une sarcoïdose systémique sans atteinte pulmonaire.

Les autres études ayant essayé de réaliser des clusters sont les suivantes :

- Wasfi et al, 2006 (29) : identification de facteurs de sévérité de mauvais pronostics : atteinte cardiaque, cutanée ou neurologique, traitements immunosuppresseurs, DLCO, VEMS/CV, ethnie afro-américaine, CVF
- Prasse et al, 2008 (30) : identification de l'augmentation de l'IL-2-R sérique et de la neopterin comme marqueurs de sarcoïdose chronique ou nécessitant un traitement immunosuppresseur ; mauvais rendement des classements radiologiques en marqueurs pronostics d'évolution et de sévérité
- Rodrigues et al, 2011 (31) : 4 phénotypes de sarcoïdose pulmonaire :
    - Fibrose pulmonaire résiduelle : CVF basse, atteinte avancée radiologique.
    - Rechute : dyspnée marquée, troubles calciques, atteinte extra-pulmonaire surtout cardiaque ou neurologique.
    - Trouble obstructif séquellaire : altération VEMS/CVF et fibrose pulmonaire résiduelle
    - Atteinte aiguë : âge jeune, dyspnée peu marquée, stade 2 radiologique
- Walsh et al, 2014 (32) : identification d'un facteur pronostic combinant le CPI40[12] le rapport MPAD/AAD[13] et une extension de 20 % de la fibrose.

Cependant, l'établissement de ces clusters se basait sur des études réalisées principalement en Europe, chez des patients caucasiens adultes. Les variables ethniques (afro-américaine, asiatique), géographiques ou d'âge des patients n'étaient pas prises en considération, malgré le fait qu'elles constituent un facteur pronostic majeur. On note également l'absence de certaines

[12] composite physiological index

[13] main pulmonary artery diameter to ascending aorta diameter ratio

atteintes de sarcoïdose dans ces modèles comme les sarcoïdoses rénales ou les hypertensions pulmonaires. D'autres critères plus subjectifs n'étaient pas pris en compte, comme les troubles cognitifs, l'asthénie et le retentissement sur la qualité de vie.

Les caractères génétiques n'étaient pas non plus pris en compte et font l'objet d'une étude en cours du groupe GenPhenReSa. Parmi les variables génétiques pouvant entrer en considération, on note la présence de l'allèle HLA DQB1*0602 (pronostique sévère) ou l'allèle HLA DRB1*0301/DQB1*0201 (protecteur contre le risque de forme chronique) (33).

## PROBLÉMATIQUE DES CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

En 2011, la WASOG a défini des critères de réalisation d'essais thérapeutiques sur la base de recommandations d'experts (33). Ils proposaient d'inclure les patients ayant une durée d'évolution de la maladie minimale de 2 ans, afin de différencier les patients présentant des formes aiguës et chroniques, ces dernières étant celles bénéficiant le plus de l'utilisation d'immunosuppresseurs. On notait cependant que certaines atteintes pouvaient régresser plus à distance, comme les adénopathies médiastinales pouvant perdurer jusqu'à 10 ans. Cette recommandation était surtout valable dans les atteintes pulmonaires, et peu applicable pour les atteintes neurologiques ou cardiaques. Concernant la durée de suivi à réaliser, il était proposé une durée de suivi de 2 à 5 ans, afin de réduire le nombre de perdus de vue et de bénéficier de suffisamment de puissance pour détecter une amélioration clinique ou fonctionnelle. La durée de 2 ans était plus à réserver aux patients présentant des formes peu sévères, afin d'éviter de trop nombreux perdus de vue en raison de l'amélioration clinique. Ceci afin de ne pas biaiser l'interprétation en ne comptant que les patients ayant des formes résistantes ou chroniques. Il était également préconisé de répartir les patients selon leur exposition antérieure aux traitements, en les séparant en 3 groupes : ceux n'ayant jamais été traités, ceux n'ayant pas été traités depuis au moins un an et ceux actuellement traités (corticothérapie inclue).

Pour l'évaluation de la réponse au traitement, il était préconisé de réaliser une évaluation globale et en fonction des atteintes d'organes. Un score d'évaluation de la réponse globale aux traitements était proposé :

- COS 1 : Résolution, aucun traitement.
- COS 2 : Résolution, pas de traitement depuis plus d'un an.
- COS 3 : Sarcoïdose minime, aucun traitement.
- COS 4 : Sarcoïdose minime, pas de traitement depuis plus d'un an.
- COS 5 : Sarcoïdose persistante, sans aucun traitement.
- COS 6 : Sarcoïdose persistante, sans traitement depuis plus d'un an.
- COS 7 : Sarcoïdose sous traitement, asymptomatique.
- COS 8 : Sarcoïdose sous traitement, symptomatique.
- COS 9 : Sarcoïdose sous traitement, en aggravation (nécessitant une augmentation des thérapeutiques dans l'année).

Concernant l'évaluation des atteintes d'organes, des recommandations ont été publiées par la WASOG (34), mais elles ne s'appliquaient qu'aux atteintes pulmonaires, à l'hypertension pulmonaire, à l'asthénie et à l'atteinte cutanée, mais sans critère de jugement solide. Le seul score ressortant était un critère composite de l'atteinte pulmonaire, avec une amélioration supérieure à 15 % de la CVF, ou comprise entre 5 et 15 % avec une amélioration radiologique associée. Un autre élément important pour le suivi serait l'apparition de lignes septales à l'évaluation scanographique, qui serait associée à une évolution de la maladie (35).

Dans ces dernières recommandations (21), l'ERS proposait les critères d'évaluation suivants pour évaluer la réponse aux traitements en fonction des atteintes d'organes :

- Sarcoïdoses pulmonaires : PGA[14], radiographies (score Scadding et Muers), évolution TEP-TDM, évolution EFR, TM6, scores de qualité de vie (QoL, SGRQ[15], SF-36[16], FAS[17], SAT[18] lung, KSQ[19]).

---

[14] PGA : Physician global assessment

[15] SGRQ : Questionnaire respiratoire de Saint George

[16] SF-36: Short form 36

[17] FAS: Fatigue assessment scale

[18] SAT: sarcoidosis assessment tool

[19] KSQ: King's sarcoidosis questionnaire

- Sarcoïdoses extra pulmonaires : scores cutanés (PGA, SASI [20], CSAMI [21]), hypercalcémie, scores de qualité de vie (QoL, FAS, SAT, KSQ).
- Sarcoïdose cardiaque : évolution clinique, modification TEP-TDM ou IRM, arythmie, QoL.
- Neurosarcoïdose : scores cliniques neurologiques (échelle EDSS[22]), QoL
- Épargne cortisonique

Un score composite d'évaluation du caractère systémique a été utilisé dans une étude évaluant l'infliximab (18), le score ePOST (extrapulmonary physician organ severity tool) et sa version ajustée au nombre d'organes atteints (ePOSTadj). Ce score était calculé en attribuant un point pour chaque atteinte d'organe parmi une liste de 17 atteintes (cutanée, adénopathie, ophtalmologique, hépatique, splénique, neurologique centrale, neurologique périphérique, glandes salivaires, hématologique, oreilles, nez, voies aériennes, cardiaque, rénale, osseuse, musculaire et gastrointestinale), multiplié par la sévérité de l'atteinte sur une échelle allant de 0 à 6. Il était ensuite ajusté en divisant le résultat obtenu par le nombre d'organes atteints pour faire ressortir les atteintes sévères en comparaison aux sarcoïdoses systémiques quiescentes mais avec plusieurs organes atteints. Cependant, il n'était pas réalisé de critère pour évaluer la sévérité d'une atteinte, provoquant une variabilité inter-observateur importante.

[20] SASI: sarcoidosis activity and severity index

[21] CSAMI: cutaneous sarcoidosis activity and morphology instrument

[22] EDSS: Expanded Disability Status Scale

## PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUES : PAR CLASSE

Nous détaillons dans cette partie les résultats des essais cliniques, méta-analyses et cohorte publiés pour les principaux traitements de la sarcoïdose. Nous aborderons ensuite les résultats des classes thérapeutiques qui ont soit été évaluées précédemment sans parvenir à prouver leur efficacité, soit qui sont en cours d'évaluation avec des résultats prometteurs. Pour finir, la prise en charge des formes particulières de sarcoïdoses sera abordée.

Le Tableau 1 à la fin de cette partie (page 60) résume les résultats des principaux traitements.

### Corticothérapie :

**Résumé des essais réalisés :**

**Concernant son efficacité**, les premiers essais cliniques de l'utilisation de la prednisone dans la sarcoïdose datent de 1967 (36), en comparaison à un placebo. 84 patients étaient inclus dans l'essai, avec des sarcoïdoses de présentation pulmonaire et systémique prouvées histologiquement. On notait une amélioration clinique ou radiologique chez 57 % des patients, contre 17 % chez ceux ayant reçu un placebo. L'amélioration était plus importante chez ceux dont la durée d'évolution de la sarcoïdose était inférieure à 2 ans. On retrouvait une aggravation chez 14 % des patients qui recevaient de la prednisone contre 29 % dans le groupe placebo. Un second essai était réalisé en 1973 (37), incluant 90 patients avec une sarcoïdose pulmonaire pour évaluer l'efficacité d'une corticothérapie sur une durée de 3 mois. Il était alors retrouvé, en comparaison au groupe placebo, une amélioration uniquement sur les patients ayant une sarcoïdose pulmonaire de stade radiologique II ou III (53 % vs 17 %) en comparaison à ceux ayant un stade I radiologique avec des adénomégalies médiastinohilaires isolées (59 % vs 35 %). Cette amélioration n'était pas poursuivie dans le temps, avec une absence de différence entre les groupes placebo et corticothérapie au bout de 5 ans de suivi, pour les deux présentations (70 % vs 53 % pour le stade I, 48 % vs 44 % pour les stades II et III). Cette observation mettait en évidence le caractère chronique de la maladie, avec une évolution marquée par de multiples rechutes (29 % dans le groupe corticothérapie et 44 % dans le groupe placebo), et le faible bénéfice de la corticothérapie à long terme.

Une méta-analyse a été publiée en 2005 par la revue Cochrane (38), incluant 13 essais cliniques soit un total de 1066 patients, évaluant l'efficacité de la corticothérapie. Il était observé une amélioration radiologique à 3 – 24 mois (Relative Risk (RR) 1.46 [1.01 – 2.09]) et une

proportion de patients présentant une aggravation moindre dans le groupe corticoïdes (RR 0.39 [0.18 – 0.87]) sur les résultats de 3 essais. On ne notait pas d'amélioration de la CVF ou de la DLCO.

**Concernant l'efficacité d'une corticothérapie inhalée**, l'association d'un traitement de 3 mois de corticothérapie (20 mg/j) suivie d'une corticothérapie inhalée sur 15 mois a été testée en 1999, chez 189 patients présentant des sarcoïdoses pulmonaires (stade I et II) (39). On retrouvait en comparaison à l'inclusion une amélioration radiologique dans la population globale après les 3 mois de traitement systémique, maintenue à 6 mois pour les deux groupes, mais pas au-delà. Au niveau fonctionnel, la CVF n'était pas modifiée de façon significative (4.71 L vs 4.56 L dans le groupe corticothérapie inhalée et 4.12 L vs 4.13 L dans le groupe placebo). Il existait cependant une différence semblant plus marquée dans le sous-groupe ayant une CVF abaissée à l'inclusion (CVF +11.4 % vs + 3.8 %, p = 0.057), sans que le résultat ne soit statistiquement significatif. On notait une différence significative dans l'évolution de la DLCO à partir du 18$^{e}$ mois de suivi. Cette différence était également plus fréquente chez les patients ayant une CVF ou une DLCO altérée à l'inclusion. Une évaluation à 5 ans du traitement de ces patients a ensuite été publiée en 2002, sur les données de 149 patients ayant poursuivi l'étude (40). En comparaison au groupe placebo, on retrouvait une amélioration modeste de la CVF (4.7 L vs 4.48 L) dans le groupe corticothérapie en comparaison au groupe placebo (4.1 L vs 4.07 L). Mais cette différence était là aussi uniquement dans le sous-groupe ayant un stade II radiologique à l'inclusion avec une CVF altérée. Une étude a été faite par Alberts et al en 1995, concernant 47 patients traités pendant 6 mois par budésonide pour des sarcoïdoses pulmonaires avec une altération de la CVF ou de la DLCO à l'inclusion(41). Une amélioration de la CVF était retrouvée (100 % vs 90.5 % dans le groupe budésonide vs 91.1 % vs 87.6 % dans le groupe placebo) sans modification de la DLCO. Cependant, 23 % des patients avaient finalement reçu une corticothérapie systémique en raison de dégradation des tests respiratoires ou radiologiques. Une autre étude faite en 1994 évaluant également le budésonide pendant 12 mois ne retrouvait pas d'évolution radiologique ou des tests respiratoires sous traitement (42). Une dernière étude comparant une maintenance après traitement systémique par corticothérapie inhalée ou orale ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes (43). Ils concluaient que la corticothérapie inhalée était une alternative possible pour la prise en charge de la corticothérapie de maintenance. Au total, ces études n'ont pas démontré d'intérêt réel d'une corticothérapie inhalée, sauf éventuellement dans le sous-groupe de patients ayant une CVF altérée à l'inclusion, mais avec un effet modeste.

Ces résultats mettent en avant l'efficacité de la corticothérapie pour améliorer les lésions radiologiques, mais sans impact réel sur l'histoire évolutive de la sarcoïdose. La prévention de l'apparition d'insuffisance respiratoire future chez les patients ayant une sarcoïdose doit être l'objectif réel des traitements. Cependant, la capacité de la corticothérapie à arrêter la progression de la sarcoïdose reste indéterminée.

**Concernant la capacité de la corticothérapie à prévenir la progression chronique de la maladie**, une étude en 1995 (44) a évalué l'intérêt d'une corticothérapie systématique chez les patients ayant une sarcoïdose sans indication de traitement, pour prévenir la dégradation fonctionnelle respiratoire future. 58 patients étaient recrutés, ayant une sarcoïdose stable sans traitement depuis 6 mois, et recevaient soit une corticothérapie systématique pendant 18 mois (introduction à 30 mg/j puis décroissance jusqu'à 10 mg/j), soit uniquement en cas d'apparition de symptômes ou de dégradation respiratoire. Les patients traités systématiquement montraient une amélioration fonctionnelle à 5 ans de suivi, mais dans des proportions faibles (CVF 99.8 % de l'inclusion contre 90.8 % pour le groupe sans traitement), non pertinente au vu des conséquences prévisibles d'une corticothérapie prolongée.

L'intérêt d'une corticothérapie à faible dose prolongée a été étudié en 2019 (45), en traitant 16 patients ayant des sarcoïdoses non sévères sans nécessité d'immunosuppresseur par dexaméthasone 1 mg/j ou placebo, pour une durée de 6 mois. L'évaluation portait sur des critères évaluant la qualité de vie et le profil inflammatoire biologique. On retrouvait une réduction du score d'asthénie « Checklist Individual Strength » et de plusieurs éléments du score SF-36 (« physical functionning », « social functionning », « bodily pain » et « vitaly domain ») uniquement dans le groupe traité. On notait une décroissance biologique du taux d'ECA, du taux du récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) et de diverses cytokines pro-inflammatoires (IL-18, TNFα).

**Concernant les modalités de prise en charge des poussées de la maladie,** l'utilisation d'une durée de traitement plus courte et à posologie plus faible peut s'imaginer, afin d'améliorer rapidement les patients et d'éviter des effets indésirables liés à l'utilisation prolongée d'une dose importante. Ceci a été évalué en 2010 (46), en traitant 36 patients qui présentaient une exacerbation de sarcoïdose par un traitement court de 21 jours à une posologie maximale de 20 mg/j. On retrouvait une amélioration significative de la CVF en comparaison à l'inclusion (82 % vs 68 %) et du VEMS (72 % vs 58 %). Il n'y avait cependant pas d'évaluation de suivi au

long cours ni de comparaison à un groupe recevant une dose plus importante de corticothérapie, gênant l'interprétation des résultats.

**Concernant la corticothérapie dans la sarcoïdose cardiaque**, une méta-analyse a été publiée en 2013 évaluant son efficacité (47). 10 articles étaient sélectionnés représentant 257 patients. Parmi les patients se présentant avec un trouble de conduction auriculo-ventriculaire, 47.6 % des patients s'amélioraient sous corticothérapie alors qu'aucune amélioration spontanée n'était rapportée (mais sur la base de données rétrospectives publiées). Les données sur la dysfonction ventriculaire gauche, sur les arythmies ventriculaires ou sur la mortalité ne pouvaient être analysées en raison d'une qualité insuffisante des études. Cette étude rapportait donc une efficacité de la corticothérapie dans les troubles conductifs cardiaques. Cependant, celle-ci n'était retrouvée que dans la moitié des patients et la pose de dispositif implantable reste nécessaire chez les patients présentant des troubles conductifs de haut degré au vu du caractère aléatoire de la récupération. Dans une étude de cohorte rétrospective faite par Cacoub et al(48), la corticothérapie ne réduisait pas de façon significative le risque de rechute globale ou cardiaque de la sarcoïdose.

**Concernant la corticothérapie dans la neurosarcoïdose**, une méta-analyse a été publiée en 2016, par Fritz et al (49), regroupant les résultats de 29 articles représentant 1088 patients atteints de sarcoïdose. Une corticothérapie était introduite en première ligne pour 434 patients sur 539 atteints de neurosarcoïdose (81 %). Une évolution favorable était notée chez 71% des patients, mais 24% des patients nécessitait l'ajout d'un immunosuppresseur. Sous traitement combiné, une évolution favorable était notée chez 55 % des patients en deuxième ligne (méthotrexate, azathioprine, chloroquine, mycophénolate mofétil, ciclosporine) et chez 39% des patients en troisième ligne (cyclophosphamide ou anti-TNF). Au total, une rémission complète n'était obtenue que chez 27 % des patients et une rémission partielle chez 32 %. La maladie restait stable chez 24 % des patients et une aggravation survenait chez 11 %.

**Concernant la posologie de la corticothérapie**, si l'efficacité de la corticothérapie dans la sarcoïdose a été rapportée à plusieurs reprises, la dose optimale reste à déterminer. Les dernières recommandations de l'ERS (21) recommande une dose de 20 mg/j, à adapter à la sévérité de la maladie. Il n'existe pas à ce jour, à notre connaissance, d'essais comparatifs sur le dosage optimal de la corticothérapie. Un essai est actuellement en cours comparant 2 doses de corticothérapie à 20 et 40 mg, dont les résultats sont attendus pour 2022 (50).

**Synthèse**

La corticothérapie a montré son efficacité dans la prise en charge de la sarcoïdose, principalement dans les formes pulmonaires ou cutanées de la maladie. Elle permet en un temps réduit une amélioration fonctionnelle respiratoire et radiologique chez la majorité des patients, même à une posologie réduite. Son efficacité a également été démontrée dans les formes cardiaques et neurologiques et permet un contrôle rapide de la pathologie pour éviter le développement de lésions cicatricielles avec une récupération faible dans ces atteintes, en attendant l'efficacité des immunosuppresseurs associés.

Cependant, son efficacité à long terme est moins connue et notamment sa capacité à ralentir le déclin de la maladie et à réduire la mortalité. Sa toxicité au long cours est également un frein à son utilisation sur une durée prolongée rendant l'utilisation d'agents d'épargne cortisonique est indispensable dans les formes chroniques de la maladie.

Les principales questions restantes à déterminer sont la dose optimale de traitement avec une efficacité retrouvée pour de faible dose (20 mg/j) mais qui semble moindre dans les présentations sévères de la maladie. L'amélioration de l'identification des patients les plus à risque d'évoluer vers une forme grave est également primordiale pour éviter d'exposer aux effets indésirables des corticoïdes des patients qui seraient restés peu symptomatiques ou auraient évolué vers une rémission spontanée.

## ANTI-TNF

**Résumé des essais réalisés :**

La cytokine TNF (tumor necrosis factor) est sécrétée par les macrophages et participe au développement et à la persistance des granulomes sarcoïdosiques. Les agents anti-TNFs induisent une apoptose des lymphocytes et des macrophages et augmentent les lymphocytes T régulateurs. On retrouve également une élévation du taux de TNF-α dans les LBA des patients réfractaires aux corticoïdes. Sur cette base physiopathologique, plusieurs essais ont évalué l'intérêt des anti-TNF dans la sarcoïdose, et il s'agit aujourd'hui de la classe thérapeutique bénéficiant du plus de preuve de son efficacité.

Une méta-analyse a évalué l'efficacité des anti-TNFs dans la sarcoïdose en 2019 (51). Les auteurs ont compilé les données de 65 études, dont 5 essais contrôlés randomisés, représentant 1525 patients pour évaluer leur efficacité. Parmi les 1525 patients obtenus, 303 étaient inclus dans des essais contrôlés randomisés, comparant l'efficacité des anti-TNFs à des placebos. Les différents essais étaient :

- Infliximab vs placebo dans la sarcoïdose pulmonaire : 2 essais : 138 et 19 patients (16,17)
- Etanercept vs placebo dans la sarcoïdose oculaire : 18 patients (52)
- Adalimumab vs placebo dans la sarcoïdose cutanée : 16 patients (19)
- Golimumab vs placebo ou ustekinumab dans des sarcoïdoses pulmonaires et cutanées : 113 patients (53)

Le reste des études comportait 1222 patients, traités majoritairement par infliximab (78,7 %), puis par adalimumab (16,6 %), étanercept (3,2 %), golimumab (0,2 %) ou certolizumab (0,2 %).

**Concernant l'atteinte pulmonaire**, un essai randomisé retrouvait que l'Infliximab à la dose de 5 mg/kg toutes les 6 semaines améliorait significativement la CVF (+2,5 % à 6 mois), et le score radiographique établi. La dyspnée n'était en revanche pas améliorée. Un second ne notait pas de différence, mais était de moindre puissance (19 contre 138 patients) et avec une évaluation précoce à 6 semaines. Les patients devaient avoir une dose stable de corticothérapie avant l'inclusion, ayant pu limiter la puissance de l'étude à montrer une différence et pouvant en partie expliquer la faible évolutivité de la CVF. Parmi les études non randomisées incluses dans la méta-analyse (51), l'infliximab améliorait la fonction pulmonaire chez 79 % des patients. Le golimumab n'améliorait pas l'atteinte pulmonaire dans son essai (53). Seule la dose de corticothérapie était significativement abaissée. Parmi les facteurs prédictifs de réponses retrouvés, on notait une association avec une CVF altérée à l'initiation, un syndrome inflammatoire (CRP > 80 mg/L), une expression du TNF augmentée et une faible dose de corticothérapie associée.

**Concernant les atteintes extra pulmonaires et systémiques**, une autre publication a été faite sur la base des données de l'essai clinique de l'infliximab dans la sarcoïdose pulmonaire(16), s'intéressant cette fois-ci exclusivement aux formes extra-pulmonaires (18). L'évaluation était réalisée à l'aide du score ePOST précédemment décrit. 138 patients ont été inclus, traités par infliximab à la dose de 3 ou 5 mg/kg à 0, 2, 6, 12, 18 et 24 semaines. Une évaluation était ensuite réalisée à 52 semaines après une période de wash-out de 6 mois. L'étude montrait une

amélioration à 24 semaines de suivi, avec une baisse du score ePOST (et ePOSTadj) chez 38 % des patients traités par infliximab contre 16 % chez ceux traités par placebo soit une amélioration de 40 %. En revanche, on retrouvait une perte d'efficacité lors de l'évaluation à 52 semaines. Une étude de cohorte rétrospective de 132 patients traités par anti-TNF a été publiée par Jamilloux et al en 2017, (54). L'évaluation de la réponse au traitement était réalisée sur le taux de réponse clinique globale (réponse complète et partielle) et sur le score ePOST. Il était obtenu un taux de réponse de 64 % sous traitement, une baisse de la corticothérapie moyenne et du score ePOST, principalement chez les patients ayant des atteintes neurologiques, cardiaques, cutanées ou ORL.

**Concernant les atteintes cutanées**, l'Adalimumab (40 mg/semaine) montrait, en comparaison au placebo, une amélioration du Physician Global Assessment (PGA) et une réduction de l'étendue des lésions. L'infliximab montrait contre placebo une réduction de l'index « Sarcoidosis Area and Severity Index induration » (SASI) dans son essai clinique. Une seconde publication était réalisée sur l'essai, en ne prenant en compte que les patients présentant une forme cutanée chronique (55). Il était retrouvé une amélioration sur la desquamation et l'induration cutanée chez 17 patients en comparaison au placebo, , mais pas sur l'érythème ou sur la surface des lésions cutanées. Parmi les essais non randomisés inclus dans la méta-analyse (51), une amélioration des atteintes cutanées était notée chez 89 % des patients sous infliximab.

**Concernant les atteintes de neurosarcoïdose**, aucun essai évaluait l'efficacité des anti-TNFs dans cette indication spécifique. Dans l'essai évaluant l'infliximab dans les formes extra pulmonaires, il n'était pas retrouvé d'efficacité dans l'analyse détaillée par organes en raison d'effectifs trop réduits(18). Dans la méta-analyse (51), parmi les études non randomisées, on notait une amélioration complète chez 21,4 % des patients et partielle pour 55,6 % (126 patients). Une durée d'évolution de la maladie importante avant l'utilisation de l'infliximab était notée comme facteur prédictif d'échec (OR 0,82). Dans une étude de cohorte rétrospective publiée en 2017 sur les résultats de 234 patients présentant une neurosarcoïdose (23), l'infliximab réduisait significativement le risque de rechute globale (HR 0.31) mais sans réduction significative du risque de rechute neurologique. Cependant, ceci était principalement dû au faible nombre de patients inclus, car une seule rechute était décrite sur les 28 patients traités.

**Concernant l'épargne cortisonique**, seul l'essai du golimumab montrait un effet d'épargne. L'essai de l'étanercept ne montrait pas de différence et ceux de l'infliximab et de l'adalimumab ne l'évaluaient pas. Parmi les autres études de la méta-analyse (51), on notait une facilitation de l'épargne chez 60,7 % des patients. Cependant, cette donnée n'était que peu mentionnée (145 patients uniquement).

**Concernant les atteintes ophtalmologiques**, il était rapporté dans la méta-analyse une amélioration sous infliximab chez 69 % des patients et chez 77 % des patients traités par adalimumab. L'essai de l'étanercept dans les formes oculaires était négatif(52).

**Concernant l'effet suspensif des anti-TNF**, on notait dans les résultats de la méta-analyse (51), une rechute à l'arrêt du traitement chez la moitié des patients. Les facteurs prédictifs de rechute retrouvés étaient des SUVmax élevés à l'initiation et un taux sérique d'IL-2R augmenté. Il n'était pas mentionné de recherche d'anticorps anti-thérapeutiques. Cette observation était également retrouvée dans l'essai sur les formes extra pulmonaires traitées par infliximab (18), ou la phase de traitement était suivie d'une période de « wash-out », ou l'on notait une perte du bénéfice thérapeutique.

**Concernant les profils de tolérance**, dans les essais randomisés contrôlés, les anti-TNF présentaient des profils de toxicité similaires au placebo, à l'exception du taux d'infections graves (9 vs 5,7 %). Dans l'étude de Jamilloux et al(54), le taux d'événement indésirable était plus important que celui rapporté dans les essais cliniques, à 52 % dont 36 % d'infections, ayant amené à un arrêt du traitement dans 23 % des cas. Cette majoration pourrait s'expliquer en partie par une durée de suivi plus longue, avec une moyenne de 20.5 mois. L'analyse de ce risque infectieux est complexe en raison de fortes disparités dans les doses de corticothérapie, dans la présence ou non de traitement immunosuppresseurs associés et dans la durée de suivi des essais.

**Concernant le coût économique**, le prix élevé des traitements par anti-TNF constituait un frein à leur large utilisation. 2 études ont évalué l'efficacité de traitements biosimilaires pour réduire le coût de cette prise en charge (56,57). La première étude était une cohorte rétrospective de 29 patients [23] traités par le biosimilaire Inflectra ®, non exposés préalablement aux anti-TNF. Le traitement était efficace dans les mêmes proportions, avec une amélioration de la CVF (+ 8.1

[23] Dont 51 % de sarcoïdose pulmonaire

%), du test de marche (+5.3 %) et une réduction de l'hypermétabolisme et du score SF-36 évaluant la qualité de vie. Aucun patient n'avait développé d'anticorps dirigés contre le biosimilaire. La seconde étude évaluait la possibilité de changer pour un biosimilaire chez 86 patients déjà traités par anti-TNF. A 6 mois du changement, aucun patient n'avait présenté de rechute et les évaluations pulmonaires n'étaient pas modifiées (CVF, DLCO, test de marche). Aucun patient ne développait d'anticorps contre le médicament.

**Synthèse**

Les anti-TNF représentent, après la corticothérapie, la classe thérapeutique où le plus de preuves d'efficacité ont été publiées, avec 5 essais cliniques randomisés. Parmi les cinq commercialisés, c'est l'infliximab et dans une moindre mesure l'adalimumab pour lesquels on dispose le plus de données. Cette efficacité a été démontrée principalement dans les formes pulmonaires, mais avec une évolution faible de la CVF, pouvant s'expliquer par une exposition préalable à la corticothérapie. Plusieurs études ont également démontré un effet sur les formes systémiques pour l'infliximab, qui apparaît comme le traitement de choix de ces atteintes. Une efficacité cutanée était également observée pour l'infliximab et l'adalimumab. Cette classe thérapeutique bénéficie également d'un effet rapide, en comparaison aux autres immunosuppresseurs, important dans certaines atteintes symptomatiques.

Cependant, l'efficacité dans les formes sévères neurologiques et cardiaques n'a pas été démontrée, avec une efficacité non-significative pour les formes neurologiques dans la principale étude de cohorte publiée. On note également un effet suspensif du traitement avec des rechutes fréquentes à l'arrêt et un taux d'infection réel probablement supérieur à celui des essais, en fonction du temps passé sous traitement. En revanche, les problèmes initiaux de coût du traitement ont été fortement réduits avec les résultats des essais sur l'efficacité des biosimilaires, favorisant l'utilisation des anti-TNF à moindre coût.

Le développement futur d'essais cliniques dans les formes sévères de neurosarcoïdose et sarcoïdose cardiaque permettra de mieux évaluer l'efficacité des anti-TNF dans ces indications. Et la réalisation d'essais comparatifs entre anti-TNF, méthotrexate et traitement de seconde ligne (mycophénolate mofétil, cyclophosphamide) permettra de hiérarchiser leur place dans les recommandations.

## MÉTHOTREXATE

**Résumé des essais réalisés :**

Le méthotrexate est l'un des traitements les plus étudiés dans la prise en charge des sarcoïdoses chroniques, et notamment cardiaques. Son intérêt réside principalement dans l'épargne cortisonique, au vu de son délai d'action important inadapté au traitement des formes aiguës.

**Concernant l'épargne cortisonique**, le premier essai évaluant le méthotrexate a été publié en 2000, par Baughman et al (58), à visée d'épargne cortisonique chez 24 patients qui présentaient des sarcoïdoses récemment diagnostiquées (dans les quatre semaines de l'initiation de la corticothérapie). Ils étaient randomisés pour recevoir du méthotrexate ou un placebo sur une durée d'un an. Parmi les patients recevant au moins 6 mois de traitement, le méthotrexate permettait une épargne cortisonique avec une réduction de la dose moyenne quotidienne (8 mg/j vs 16 mg/j, $p < 0.01$).

**Concernant la sarcoïdose pulmonaire**, une cohorte rétrospective a été publiée en 2013 par Vorselaars et al(59), comparant l'efficacité du méthotrexate à l'azathioprine chez 200 patients. Chez les patients ayant eu au moins un an de suivi, on notait une réduction de la corticothérapie à une dose inférieure à 10 mg/j chez 70 % des patients. La CVF était majorée de 95 mL (8.8 %) et chez les patients ayant une CVF altérée à l'inclusion, on notait une majoration de plus de 10 % chez 45 % des patients. Ces résultats étaient similaires dans les deux groupes, avec cependant plus d'évènements infectieux dans le groupe azathioprine (34.6 % vs 18.1 %). Une autre cohorte rétrospective avait été publiée en 1995 par Lower et al(60) sur les résultats de 50 patients traités pendant 2 ans à une dose moyenne de 10 mg/semaine. Une amélioration était notée chez 66 % des patients, et 83 % des patients parvenaient à réduire leur corticothérapie. Une dernière cohorte rétrospective monocentrique a été publiée par Fang et al en 2019 (61) sur les résultats de 60 patients traités pour des sarcoïdoses pulmonaires pendant une durée minimale de 3 mois à des dosages compris entre 10 et 15 mg/semaine. Les patients présentaient principalement des sarcoïdoses de stade II ou III radiographique (88.3 %) et des atteintes extra pulmonaires (61.7 %). Une amélioration radiologique était notée chez 81.7 % des patients et la dose de corticothérapie médiane était diminuée (10 mg/j vs 30 mg/j).

**Concernant la sarcoïdose cardiaque,** un essai clinique réalisé par Nagai et al a été publié en 2014 (62). Il comparait l'efficacité d'un traitement combiné associant du méthotrexate à faible dose (6 mg/semaine) et une corticothérapie à faible dose 5 – 15 mg/j à une corticothérapie seule. 17 patients japonais ont été inclus dans l'étude, avec des évaluations faites à 1, 3 et 5 ans. Il était observé une stabilité de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à 3 ans (60.7 % vs 44.5 %, p 0.04) dans le groupe ayant reçu du méthotrexate, mais pas dans celui traité par corticothérapie seule. Les autres évaluations à 1 an (49.7 % vs 52.3 %) et 5 ans (53.6 % vs 45.7 %) ne retrouvaient pas de différence significative. Ces résultats étaient également retrouvés pour l'index cardiothoracique (0.5 vs 0.58) et le taux de NT-proBNP[24] (373.5 pg/mL vs 1 865.4), maintenu à 5 ans. Il n'y avait pas de différence dans l'évaluation de la dilatation cardiaque du ventricule gauche entre les deux groupes. Dans la cohorte rétrospective de patients atteints de sarcoïdose cardiaque, publiée par Cacoub et al en 2020 (48), le méthotrexate ne réduisait cependant ni le risque de rechute globale (avec un HR revenant même positif à 1.28, non significatif) ni celui de rechute cardiaque.

Un essai contrôlé randomisé est en cours d'inclusion (CHASM CS-RCT), pour comparer la non-infériorité d'une bithérapie par Méthotrexate et corticoïdes faible dose contre une dose standard de corticoïdes sur une durée de 6 mois (63). Les participants doivent présenter des sarcoïdoses cardiaques symptomatiques définies par des blocs de conduction de haut degré, une dysfonction sinusale sévère, une arythmie ventriculaire ou une dysfonction ventriculaire droite pour être inclus. Une fixation à la TEP-TDM est également nécessaire à l'inclusion. Les deux groupes de traitements sont les suivants :

- Corticothérapie « standard » : 0,5 mg/kg/jour (maximum 30 mg/j).
- Méthotrexate 15-20 mg/semaine associé à une corticothérapie « réduite » : 20 mg/j un mois puis 10 mg/j un mois puis 5 mg/j un mois puis arrêt.

**Concernant la neurosarcoïdose**, une cohorte rétrospective a été publiée en 2016 par Bitoun et al (64), comparant l'efficacité du méthotrexate (dose médiane 20 mg/semaine) au mycophénolate mofétil (dose médiane 2 g/J), en association à une corticothérapie, sur 40 patients. Les patients présentaient principalement des atteintes centrales (45 %) et des nerfs crâniens (45 %). À une durée de suivi moyenne de 12 mois, il était retrouvé un taux de rechute

[24] NT-proBNP : N-terminal fragment pro-brain natriuretic peptide

dans le groupe méthotrexate à 47 % (soit 0.2 rechutes par année d'exposition) contre 79% (0.6 rechutes par année d'exposition) dans le groupe mycophénolate mofétil, sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Les rechutes survenaient en revanche significativement plus tôt dans le groupe mycophénolate mofétil (11 mois) que dans le groupe méthotrexate (28 mois). Les deux groupes permettaient une réduction significative de la corticothérapie. On notait cependant plus d'infections dans le groupe méthotrexate (19 % vs 0 %). Dans la cohorte rétrospective de neurosarcoïdose publiée par Joubert et al en 2017 (23), le méthotrexate réduisait significativement le risque de rechute globale (HR 0.48) et neurologique (HR 0.47).

**Synthèse**

Le méthotrexate a été évalué dans deux essais cliniques randomisés, et plusieurs cohortes rétrospectives, avec une efficacité rapportée dans l'épargne cortisonique, dans les formes cardiaques, neurologiques et pulmonaires. Son efficacité a été comparée notamment au mycophénolate mofétil où il permettait une réduction du risque de rechute de neurosarcoïdose plus importante, et à l'azathioprine dans les formes pulmonaires où l'effet était similaire, mais avec moins d'évènements infectieux. Il permettait également une stabilisation de la FEVG dans les sarcoïdoses cardiaques en comparaison à une corticothérapie. De plus, même si nous n'avons retrouvé aucun essai l'évaluant, par analogie avec les indications de rhumatologie, son efficacité dans les formes articulaires serait probablement similaire à celle retrouvée dans les autres rhumatismes inflammatoires.

Les essais cliniques étaient cependant réalisés avec des effectifs faibles (17 et 24 patients), et montraient uniquement une épargne cortisonique et une stabilisation de la fraction d'éjection cardiaque, avec cependant une dose faible de méthotrexate (6 mg/semaine). De plus, dans une cohorte rétrospective de sarcoïdose cardiaque, on retrouvait étonnamment une majoration du risque de rechute (mais non-significative). Sa tolérance gastro-intestinale, hépatique ou hématologique doit également être surveillée.

Les résultats d'un essai clinique dans la sarcoïdose cardiaque sont attendus pour 2022, et permettront d'évaluer pour la première fois un essai clinique d'immunosuppresseurs dans une indication sévère de sarcoïdose.

## CYCLOPHOSPHAMIDE

**Résumé des essais réalisés :**

L'utilisation du cyclophosphamide dans la sarcoïdose a été rapportée dans plusieurs publications. Cependant, ces publications concernaient uniquement des cohortes rétrospectives, des séries de cas ou des observations de patients. Il n'existe pas, à ce jour à notre connaissance, de méta-analyse combinant ces études ou d'essais cliniques dans cette indication, ne permettant pas une évaluation précise du traitement. Il existe trois cohortes rétrospectives importantes publiées permettant une évaluation de son efficacité et de sa tolérance (23,48,65). Cependant, ces 3 cohortes ont été publiées par la même équipe, avec une forte probabilité que des patients soient présents plusieurs fois dans les analyses.

**Concernant la neurosarcoïdose,** la première cohorte a été publiée en 2017, par Joubert et al, et présentait les résultats de 234 patients(23). Parmi ces patients, 178 recevaient un immunosuppresseur dont 99 un traitement par cyclophosphamide, 97 du méthotrexate, 55 du mycophénolate mofétil, 36 de l'hydroxychloroquine, 24 de l'infliximab et 14 de l'azathioprine. Au terme d'un suivi de 10 ans, on retrouvait un taux de rechute élevé sous traitement avec une survie sans évènement à seulement 14 %. En ne considérant que les évènements neurologiques, cette survie était améliorée à 28 %. Les facteurs prédictifs de rechute retrouvés étaient la présence d'une atteinte encéphalique (HR 1.83) et une hydrocéphalie (HR 2.47). Le cyclophosphamide était le traitement qui semblait réduire significativement le plus le risque de rechute globale (HR 0.18) en comparaison aux anti-TNF (HR 0.31), au méthotrexate (HR 0.48) et aux corticoïdes (HR 0.59) sur la base de comparaison des hazard-ratio, car il n'était pas réalisé de comparaison directe entre ces traitements. Le mycophénolate mofétil ne réduisait pas significativement ce risque et une augmentation du risque était retrouvée avec l'azathioprine (HR 1.4). En ne considérant que les rechutes neurologiques, seul le cyclophosphamide (HR 0.26) et le méthotrexate (HR 0.47) permettaient une réduction significative du risque. Concernant la tolérance des immunosuppresseurs en général, 7.3 % des patients de la population globale présentaient un évènement infectieux grave et la mortalité était élevée à 11.1 % à 10 ans.

Les autres résultats publiés sur l'utilisation du cyclophosphamide dans la neurosarcoïdose sont des séries de cas sur des effectifs plus réduits. Les études rapportées sont les suivantes :

- Lower et al (66) : 10 patients atteints de neurosarcoïdose réfractaire avec efficacité du traitement chez 9 patients, mais avec une durée de traitement moyenne longue de 21.5 mois.
- Bradley et al (67) : 7 patients présentant une atteinte médullaire de sarcoïdose, tous améliorés par cyclophosphamide.
- Doty et al (68) : 7 patients ayant une neurosarcoïdose résistante ou intolérante à la corticothérapie. Amélioration fonctionnelle chez 4 patients et biologique ou radiologique chez les 7 patients. Un patient a présenté une rechute à l'arrêt du traitement. 2 ont présenté une infection (une sévère sur infection de chambre implantable et une opportuniste non précisée).
- Agbogu et al (69) : 3 patients avec neurosarcoïdose sans réponse au cyclophosphamide, mais administration par voie orale pour deux d'entre eux et durée de traitement IV de deux mois pour le dernier.

**Concernant la sarcoïdose cardiaque**, la seconde cohorte a été publiée en 2020 par Cacoub et al, et concerne 157 patients (48). 120 patients recevaient un traitement immunosuppresseur, dont 79 du cyclophosphamide, 59 du méthotrexate, 45 du mycophénolate mofétil, 29 de l'hydroxychloroquine, 14 de l'infliximab et 8 de l'azathioprine. Ils retrouvaient également un taux élevé de rechute avec à 10 ans un taux de survie globale à 27.4 % et un taux de survie sans évènement cardiaque de 53 %. 101 patients présentaient une rechute avec 63 rechutes cardiaques et 88 rechutes extracardiaques. Parmi les traitements immunosuppresseurs, seul le cyclophosphamide était associé significativement à un risque réduit de rechute globale (HR 0.37) et cardiaque (HR 0.16). Le mycophénolate mofétil (HR 0.6) et les corticoïdes (HR 0.51) réduisaient la survenue de rechute dans l'étude sans que le résultat ne soit significatif. Les anti-TNF n'étaient pas analysés en sous-groupe en raison d'un effectif faible de 14 patients. La mortalité était retrouvée dans les mêmes proportions que la précédente cohorte, avec un taux de survie à 10 ans de 90 %. Les facteurs qui influençaient la mortalité étaient la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire (HR 5.56), une altération de la fraction d'éjection gauche (HR 4.88), la présence d'une hypertension (HR 4.79), des tests fonctionnels pulmonaires altérés (HR 3.27) et une prise de contraste tardive du gadolinium à l'IRM cardiaque (HR 2.26).

**Concernant la sarcoïdose pulmonaire**, il n'existe à notre connaissance aucun essai, méta-analyse ou cohorte importante ayant évalué l'efficacité du cyclophosphamide spécifiquement dans les formes pulmonaires de sarcoïdose. Cependant, son efficacité a été évaluée dans plusieurs études concernant les pneumopathies interstitielles associées aux connectivites. Dans la méta-analyse publiée par la revue Cochrane en 2018 compilant les données de 4 essais représentant 495 patients, présentant principalement des sclérodermies systémiques, les résultats étaient peu concluants (70). À un an de suivi on retrouvait une amélioration modeste de la CVF (+2.83 %) et de la DLCO (+1.66 %, non-significatif) en comparaison à des traitements placebo. Cependant, la mortalité globale n'était pas modifiée (HR 0.94 ; 0.19 – 4.77) et on retrouvait plus d'hématurie (HR 2.6), d'intolérance digestive (HR 11.39) et de leucopénie (HR 9.57). Il y avait plus de pneumopathies bactériennes dans le groupe cyclophosphamide, mais le résultat n'était pas significatif (HR 1.7 ; 0.55 – 5.32). En comparaison au mycophénolate mofétil, on ne retrouvait pas d'amélioration de la DLCO ou de la CVF.

Dans un essai clinique randomisé contrôlé publié par Tashkin et al en 2006 évaluant le cyclophosphamide oral chez des patients présentant des sclérodermies systémiques, on retrouvait une amélioration de la CVF de 2.53 % à un an (71). En comparaison au rituximab, toujours dans la sclérodermie systémique, le cyclophosphamide IV était moins efficace avec une régression de la CVF (-1.19 % vs +6.22 %) dans un essai contrôlé publié en 2018 par Sircar et al (72).

**Concernant la tolérance du traitement**, la dernière cohorte a été publiée en 2017 par Duréault et al évaluait le risque infectieux de 585 patients suivis pour une sarcoïdose (65). Parmi ces patients, 5.1 % présentaient une infection sévère soit 22 évènements[25] rapportés chez 16 patients. 2.4 % des patients présentaient une infection à mycobactérie soit 14 patients[26]. Les facteurs de risque identifiés d'infection sévère était la présence d'une neurosarcoïdose (OR 3.36) ou d'une sarcoïdose cardiaque (OR 2.65), un traitement antérieur par au moins trois immunosuppresseurs (OR 3.8) et un traitement par cyclophosphamide (OR 5.55).

---

[25] Dont Pseudomonas aeruginosa (3) *Pneumocystose jirovecci* (3), *Cryptococcus neoformans (2), Aspergillus (2), CMV (3), Kaposi (1), JC virus (1)*

[26] Dont Mycobacterium Tuberculosis (12), avium (1) et kansasii (1)

Les autres immunosuppresseurs augmentaient le risque sans que ce soit significatif : méthotrexate (OR 1.34), mycophénolate mofétil (OR 1.67), anti-TNF (OR 2.6).

**Synthèse** :

L'efficacité du cyclophosphamide a donc été rapportée dans plusieurs observations, principalement dans des formes sévères de neurosarcoïdose ou de sarcoïdose cardiaque. Dans les deux principales cohortes réalisées, c'était le traitement qui réduisait le plus le risque de rechute globale, neurologique ou cardiaque parmi les immunosuppresseurs étudiés. Son évaluation est également souvent réalisée chez des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitements, en faveur d'une efficacité conservée dans les sarcoïdoses les plus réfractaires.

Cependant, son efficacité dans l'indication de la sarcoïdose n'a jamais pu être démontrée dans le cadre d'essais cliniques ou de méta-analyses. De plus, dans la cohorte rétrospective évaluant le risque infectieux, il était le seul traitement retrouvé comme facteur de risque d'infection grave. Son utilisation est également restreinte par ses toxicités hématologiques, vésicales, pulmonaires et gonadiques notamment.

La place du cyclophosphamide dans la prise en charge de la sarcoïdose est restreinte par son profil de tolérance et l'émergence de nouveaux traitements, en premier lieu les anti-TNFs. Cependant, il garde une place intéressante en 3$^{e}$ ligne sur les formes sévères, avec une efficacité dans les formes les plus sévères de la maladie, en cas d'échec des traitements de 2$^{e}$ ligne (méthotrexate et anti-TNF).

## MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

L'efficacité du mycophénolate mofétil dans la sarcoïdose a été évaluée principalement dans un essai comparatif en comparaison au méthotrexate et dans une cohorte rétrospective. Cependant, on retrouvait plus de rechutes sous mycophénolate mofétil en comparaison au méthotrexate chez des patients présentant une neurosarcoïdose dans l'essai de Bitoun et al (64). Et les résultats de la cohorte rétrospective de 37 patients ayant une sarcoïdose pulmonaire publiée en 2014 par Hamzeh et al (73) ne montrait pas d'amélioration des EFR à 6 et 12 mois de traitement. On notait cependant une épargne cortisonique sous traitement avec une réduction de la corticothérapie moyenne de 14.2 mg/j à 8.6 mg/j à 6 mois. Dans les deux cohortes rétrospectives de neurosarcoïdose et sarcoïdose cardiaque précédemment décrites (23,48), il ne réduisait pas le risque de rechute globale, cardiaque ou neurologique.

Au total, l'efficacité du mycophénolate mofétil n'a pas été démontrée dans la sarcoïdose, sauf en épargne cortisonique dans un essai, mais sans amélioration fonctionnelle. Son utilisation serait à réserver aux patients présentant une intolérance ou une contre-indication aux traitements de 2e ligne, à visée d'épargne cortisonique.

## AZATHIOPRINE

L'azathioprine a été évaluée dans la sarcoïdose pulmonaire en comparaison au méthotrexate par Vorselaars et al en 2013 (59) dont les résultats ont été décrits dans la partie « méthotrexate ». L'efficacité était similaire dans les deux groupes, mais avec un taux d'infection plus important dans le groupe azathioprine. Dans la cohorte rétrospective de neurosarcoïdose de Joubert et al (23) on retrouvait une majoration du risque de rechute neurologique (HR 1.88) et globale (HR 1.4) sans que ces résultats ne soient significatifs. Un essai clinique de phase 2 a été publié en 1999 dans des sarcoïdoses pulmonaires, en association à la corticothérapie (74). Sur les 11 patients traités pendant 2 ans, tous présentaient une amélioration sous traitement, sur le plan radiologique et clinique. On notait cependant une rechute chez 3 patients à l'arrêt du traitement, à 8, 18 et 22 mois.

En conclusion, il existe peu de données dans la littérature évaluant l'efficacité de l'azathioprine dans la sarcoïdose ne permettant pas d'évaluer correctement son efficacité.

## PROGRAMMES DE RÉHABILITATION

**Résumé des essais réalisés :**

La réhabilitation pulmonaire a démontré son utilité dans la prise en charge des patients atteints de pathologie respiratoire chronique comme la BPCO et a montré une amélioration de la qualité de vie chez ces patients. Plusieurs programmes de réhabilitation respiratoire ont été étudiés dans la sarcoïdose.

Karadallı et al ont publié en 2016 les résultats d'un programme de travail des muscles inspiratoires chez 30 patients dans un essai clinique randomisé mené en double insu (75). Les patients recevaient un programme de travail physique des muscles inspiratoires à 40 % (groupe intervention) ou 5 % (groupe contrôle) de la pression inspiratoire maximale pendant 6 semaines. Il s'agissait de patients présentant des sarcoïdoses peu évoluées, avec 30 % de stade I et 70 % de stade II. On observait cependant une amélioration de la capacité physique maximale (+12 %), de la mécanique musculaire respiratoire (par évaluation des pressions inspiratoires et

expiratoires maximales), du test de marche (+ 66 m vs + 11.6 m), de la dyspnée et de la fatigue (mesurés par le test respiratoire de Saint George) dans le groupe intervention. Il n'était en revanche pas observé d'amélioration des explorations fonctionnelles (CVF +2.5 % vs + 3.5 %). Il était intéressant de noter que même si l'amélioration obtenue n'était pas significative, les deux groupes obtenaient en 6 semaines une amélioration identique aux 6 mois de traitement par infliximab d'après les résultats de l'essai clinique réalisé en 2006 (16). Cependant, les patients ayant reçu le programme de réhabilitation présentaient des atteintes moins sévères, stables, et étaient évalués immédiatement à la fin du programme. Cet essai a cependant mis en évidence le bénéfice important pouvant être apporté par les programmes de réhabilitation chez les patients, même en cas d'atteinte peu sévère.

La faisabilité d'un programme de réhabilitation chez des patients présentant une sarcoïdose sévère a été évaluée par Naz et al en 2018. Ils ont publié un essai clinique évaluant les résultats d'un programme de réhabilitation musculaire global de 12 semaines chez 18 patients présentant une atteinte pulmonaire de stade III ou IV (76). Les patients étaient répartis en 2 groupes, avec un groupe bénéficiant d'un entraînement supervisé réalisé deux fois par semaine et l'autre où une prise en charge standard était réalisée. On observait une amélioration significative du test de marche (+40 m), et du score respiratoire de Saint George dans le groupe intervention. Cet essai a validé la possibilité d'inclure les patients présentant les formes les plus sévères de sarcoïdose dans les programmes de réadaptation. Cependant, il n'y avait pas d'évaluation à distance du programme de réhabilitation pour évaluer si cette intervention permettait une amélioration durable chez les patients.

Pour évaluer ceci, Wallaert et al ont publié en 2019 (77) les résultats d'un essai réalisé chez 38 patients présentant une sarcoïdose pulmonaire de stade 4. Les patients étaient inclus soit dans un programme de réhabilitation pendant 2 mois, soit dans un groupe recevant uniquement des conseils. À un an du début du programme, une évaluation était réalisée reposant sur une mesure de l'activité physique journalière, la tolérance à l'exercice physique, la dyspnée et la qualité de vie. Il n'était pas retrouvé de différence entre les deux groupes sur l'activité physique journalière qui était l'objectif principal, mais on notait une amélioration de la dyspnée, de la fatigue et de la tolérance à l'exercice physique. L'absence de différence retrouvée sur les paramètres d'activité physique était liée en partie au nombre de sujets inclus de 38 patients alors que le nombre calculé de sujets à inclure était estimé à 150 patients. Cet essai montrait que le bénéfice des programmes de réhabilitation ne semblait pas perdurer à distance une fois que le patient était laissé autonome.

**Synthèse**

Au total, plusieurs essais ont démontré l'efficacité et la faisabilité des programmes de réhabilitation respiratoire dans la sarcoïdose, indépendamment de la gravité de l'atteinte respiratoire. Il serait cependant important de répéter ces interventions pour ne pas perdre sur le long terme le bénéfice obtenu.

## AUTRES TRAITEMENTS

En plus des traitements classiquement utilisés, plusieurs autres traitements ont été évalués dans la sarcoïdose, sans montrer d'efficacité suffisante pour être inclus dans les recommandations de prise en charge. Certains sont cependant toujours en cours d'évaluation et peuvent représenter des alternatives crédibles aux traitements actuels. Nous présentons les principaux résultats obtenus par ces traitements.

### LÉFLUNOMIDE

Le léflunomide a été évalué dans une cohorte rétrospective de 76 patients réalisée par Sahoo et al, publiée en 2010 (78). Il était principalement introduit en cas de progression de la maladie (44 % pour une progression pulmonaire, 59 % pour une progression extra pulmonaire) ou d'échec d'un traitement immunosuppresseur (17 %). La durée de suivi moyenne était de 16 mois. Sur les patients ayant reçu au moins 6 mois de traitement, il était retrouvé une différence significative sur l'évolution de la CVF entre les six mois ayant précédé l'introduction du médicament (-100 mL) et les six mois l'ayant suivi (+90 mL) mais dans des proportions faibles. L'évolution de la DLCO n'était pas significativement modifiée. Concernant l'atteinte extra pulmonaire, une réponse complète était notée chez 51 % des patients et une réponse partielle chez 32 %. Parmi ces atteintes, les patients présentaient principalement des formes cutanées (32 %) ou oculaires (21 %). La dose médiane de corticothérapie était également réduite de 10 mg/j à 0 mg/j. Concernant la tolérance, des évènements indésirables étaient notés chez 34 % des patients (dont 25 % de diarrhées et vomissements et uniquement 3 % de neuropathies périphériques), nécessitant un arrêt du traitement chez 17 % des patients.

## ANTIPALUDÉENS DE SYNTHÈSE

Baltzan et al ont étudié en 1999 l'efficacité de la chloroquine en traitement d'entretien chez des patients présentant des sarcoïdoses pulmonaires sévères (79). 23 patients avec une sarcoïdose pulmonaire chronique évoluant depuis plus de 2 ans étaient inclus dans l'essai. Ils recevaient un traitement par chloroquine pendant 6 mois puis étaient répartis en deux groupes, un groupe maintenance où le traitement était poursuivi et un groupe placebo. À l'évaluation faite à six mois, on retrouvait un ralentissement du déclin de la CVF dans le groupe maintenance en comparaison au groupe placebo (-51.4 mL/an vs -196.3 mL/an, p 0.02), ainsi que de la DLCO (-0.059 vs – 2.08, p 0.03). Le groupe chloroquine présentait également moins de rechutes (20 % vs 75 %). La survenue de troubles visuels était cependant retrouvée chez 43 % des patients du groupe chloroquine au bout de 6 mois, condamnant l'usage de cette molécule pour une prise en charge chronique des patients.

## CICLOSPORINE

Le premier essai clinique randomisé contrôlé évaluant l'efficacité de la ciclosporine a été réalisé en 1992 par Stern et al (80). 6 patients étaient inclus, présentant une neurosarcoïdose réfractaire à une corticothérapie à une posologie minimale de 40 mg/j pendant 6 mois. Ils étaient traités par ciclosporine selon deux posologies différentes[27], pour une durée de 6 mois. Tous les patients ont présenté une rechute au cours du suivi, dont un décès et quatre poussées neurologiques. Seuls 2 patients sont restés stables au cours de l'essai, mais avec des rechutes à l'arrêt du traitement à 1.5 mois et 3 mois. On notait une réduction de la dose de corticothérapie, avec une dose moyenne passant de 60 mg/j à l'inclusion à 31 mg/j à 6 mois. La tolérance était mauvaise avec 50% des patients développant une hypertension artérielle et un patient une insuffisance rénale au cours du suivi.

Wyser et al ont évalué en 1997 l'efficacité d'un schéma combiné de ciclosporine A (5 – 7 mg/kg) associée à une corticothérapie (20 mg/j) à une corticothérapie seule (20 mg/j) sur une durée de 18 mois (81). 37 patients ont été inclus, qui présentaient une sarcoïdose pulmonaire, mais seuls 18 patients recevaient le traitement jusqu'à la fin de l'étude. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur la réponse thérapeutique qui était l'objectif principal avec une réponse clinique ou fonctionnelle chez 67 % des patients du groupe prednisone contre 53 % du

[27] Objectif taux sérique à 200 – 400 ng/mL ou 400 – 600 ng/mL

groupe ciclosporine. La tolérance au traitement était mauvaise avec une majoration de la créatininémie dans le groupe ciclosporine à 3 mois et 9 mois et un risque infectieux doublé (6 vs 11 infections). On retrouvait également plus de rechutes dans le groupe ciclosporine (71 % vs 22 %).

## THALIDOMIDE

Un essai clinique randomisé contrôlé mené en double aveugle, multicentrique a été réalisé en 2014 par Droitcourt et al pour évaluer l'efficacité de la thalidomide dans les formes sévères de sarcoïdoses cutanées (82). Après 3 mois de traitement, les résultats n'étaient pas concluants avec aucune réponse complète et 20 % de réponse partielle dans les deux groupes de traitement. 20 % des patients du groupe thalidomide ont également dû arrêter le traitement en raison d'évènements indésirables lors du suivi.

## APRÉMILAST

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 4 qui agit en bloquant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNFα, l'IFNγ et les interleukines 2, 12 et 23, impliquées dans le développement de la sarcoïdose. Il a été évalué à la dose de 40 mg/j chez 15 patients présentant des atteintes cutanées chroniques par Baughman et al en 2012 (83). La population incluse dans l'essai non contrôlé concernait principalement des femmes afro-américaines (93 % et 66 % respectivement). L'évaluation réalisée à 4 puis 12 semaines retrouvait une réduction de l'induration cutanée sans modification de l'érythème, de la desquamation ou de la surface atteinte, sur la base du score cutané SASI. A 3 mois de la fin du traitement, 20% des patients présentaient une rechute nécessitant une majoration de la corticothérapie.

## NINTÉDANIB

Le développement des traitements anti-fibrosants dans les pneumopathies interstitielles fibrosantes a permis l'arrivée de deux traitements dans cette indication, la pirfénidone et le nintédanib. Malheureusement, aucun de ces traitements n'a encore été évalué dans un essai clinique ou une cohorte de patients suivis spécifiquement pour une sarcoïdose.

Cependant, dans l'essai INBUILD publié par Flaherty et al en 2019 sur l'utilisation du nintédanib dans les pneumopathies interstitielles fibrosantes (84), 12 % des 663 patients inclus présentaient une pneumopathie interstitielle autre, incluant des sarcoïdoses. La part de sarcoïdose dans cette population n'était pas décrite. L'essai avait montré dans la population

globale une réduction significative du déclin de la CVF dans le groupe nintédanib (- 80.8 mL vs – 187.8 mL). La différence était cependant plus marquée pour les patients ayant une présentation radiologique de fibrose pulmonaire idiopathique en comparaison aux autres patterns radiologiques.

Les traitements anti-fibrosants ne sont pas recommandés d'après l'ERS pour le moment dans la sarcoïdose, faute de données suffisantes (21). Cependant, ces traitements peuvent représenter un espoir pour les patients présentant des formes fibrosantes, réfractaires à l'ensemble des traitements à l'exception de la greffe pulmonaire. Le développement de futurs essais thérapeutiques permettra de mieux connaître leur efficacité dans la sarcoïdose afin d'améliorer la prise en charge des patients les plus sévères.

## RITUXIMAB

Le développement des granulomes dans la sarcoïdose serait principalement médié par les lymphocytes T. Il est cependant fréquemment retrouvé une hypergammaglobulinémie ou une circulation de complexes immuns circulants dans cette pathologie, faisant suspecter un rôle de l'immunité humorale chez certains patients. Sweiss et al ont testé cette hypothèse en 2014 en évaluant l'efficacité du rituximab chez 10 patients présentant des sarcoïdoses pulmonaires réfractaires (85). Les patients inclus dans l'essai avaient des sarcoïdoses chroniques, évoluant depuis plus de 2 ans, qui restaient symptomatiques sous traitement associant une corticothérapie à une dose minimale de 10 mg/j et un agent d'épargne cortisonique (méthotrexate ou azathioprine). Les traitements devaient être stables depuis 3 mois. Les patients devaient avoir une CVF altérée, comprise entre 30 % et 80 % de la valeur prédite, et atteinte parenchymateuse radiologique. 90 % des patients présentaient une atteinte de stade III radiologique. Le traitement était réalisé selon le schéma de 1000 mg à J1 et J15 et l'évaluation était réalisée à six mois et à un an. 7 patients étaient évalués comme ayant eu une réponse au traitement, et 3 étaient évalués en échec. On retrouvait une amélioration de la CVF supérieure à 10 % chez 4 patients à six mois de traitement et chez 2 patients à un an. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution de la CVF en raison d'un manque de puissance de l'étude. Le test de marche était amélioré d'au moins 50 m chez 3 patients, à six mois et un an. On ne retrouvait pas de modification radiologique ou de baisse de la dose moyenne de corticothérapie au cours du suivi. Concernant la tolérance, un patient a présenté une pneumopathie bactérienne nécessitant une hospitalisation et deux décès sont survenus, attribués à une progression de la sarcoïdose. Au niveau biologique, on retrouvait une diminution significative du taux

d'immunoglobulines et de plasmablastes circulants à 6 mois, sans que ceci ne soit associé à la survenue d'une réponse thérapeutique, en raison d'effectifs limités.

Ces résultats encourageants étaient réalisés dans le cadre d'un essai de phase 2, et nécessitent une confirmation dans un essai de phase 3. L'étude réalisée n'avait pas assez de puissance pour observer une différence selon la présence ou non à l'inclusion d'une hypergammaglobulinémie. Une durée de suivi plus importante pour vérifier l'absence de rechute lors de la restauration lymphocytaire serait également importante dans l'évaluation du produit.

## USTÉKINUMAB

L'ustékinumab avait été évalué en même temps que le golimumab en 2014 par Judson et al (53) dans un essai croisé sur la sarcoïdose pulmonaire, dont les résultats ont été présentés précédemment. L'essai était négatif sur 60 patients avec une absence de modification significative de la CVF ou du test de marche lors des évaluations réalisées à 16 et 28 semaines. On retrouvait cependant une réduction de la dose moyenne de corticothérapie, mais uniquement dans le sous-groupe ayant une atteinte cutanée. Les données de tolérance étaient équivalentes au groupe placebo.

## TOCILIZUMAB

La protéine sérique amyloïde A (SAA) jouerait un rôle dans la physiopathologie de la sarcoïdose, en induisant une réponse TH1, après une stimulation par l'interleukine-6. Sharp et al ont rapporté en 2019 des observations de 4 patients présentant des sarcoïdoses pulmonaires réfractaires aux anti-TNF traités par tocilizumab (86). Les 4 patients présentaient une nette amélioration sous traitement, amélioraient leurs atteintes pulmonaires et réussissaient à réduire leur dose moyenne de corticothérapie. L'un des patients présentait une forme abdominale, de présentation « hématologique » avec un syndrome inflammatoire important associé (CRP supérieure à 100 mg/L), réfractaire à plusieurs lignes de traitements dont des anti-TNF. Le tocilizumab permettait une réduction rapide des symptômes et du syndrome inflammatoire, en moins de 2 mois chez ce patient.

Ces observations permettent d'envisager l'utilisation du tocilizumab dans les formes réfractaires de sarcoïdoses, en particulier les formes inflammatoires avec des signes généraux au premier plan, souvent résistantes aux immunosuppresseurs. Ces résultats nécessitent néanmoins d'être confirmés dans le cadre d'un essai clinique.

## INHIBITEURS DE JAK

L'utilisation des médicaments bloquant la voie Janus kinase (JAK)-STAT[28] est supportée par la suractivation TH1 et TH17 des granulomes sarcoïdosiques. Ceci serait lié à une stimulation des facteurs de transcription TXB21[29] et STAT1 activant la voie JAK-STAT sous l'influence de l'IFNγ secrété par les lymphocytes TH17.

Rotenberg et al ont publié en 2018 l'observation d'une patiente présentant une sarcoïdose pulmonaire fibrosante associée à une atteinte naso-sinusienne et cutanée traitée par ruxolitinib (87). Elle avait reçu, au cours des 18 ans d'évolution de sa maladie, de nombreuses lignes thérapeutiques avec en plus de la corticothérapie de l'hydroxychloroquine, du méthotrexate, de l'azathioprine, du léflunomide, de l'infliximab et de l'adalimumab. Elle était dépendante de la corticothérapie, à une dose de 20 mg/j. Elle a présenté au cours du suivi une maladie de Vaquez avec mutation V617F JAK2 traitée par hydroxyurée, mais rapidement arrêté en raison de l'apparition d'une cholestase hépatique. Un traitement par ruxolitinib était alors débuté, suivi d'une amélioration complète de ses lésions cutanées et des infiltrats pulmonaires avec uniquement persistance de lésions fibrotiques. Les explorations fonctionnelles respiratoires montraient une amélioration de la CVF de +36 % (2.49 L vs 1.63 L) après six mois de traitement et la corticothérapie était réduite à 10 mg/j.

## INHIBITEURS DE MTOR

L'activation et la prolifération macrophagique est stimulée par l'activation de la voie mTOR. Le blocage de cette voie permet dans des modèles murins, l'arrêt de formation de granulomes et l'apoptose de ceux-ci (8). L'utilisation d'inhibiteurs de la voie mTOR semble ainsi prometteuse dans la sarcoïdose. Plusieurs cas décrits d'amélioration sous traitements sont rapportés, dont voici les principales publications :

- Une cohorte rétrospective rapportait l'évolution de 8 patients présentant une uvéite active traités par sirolimus. Parmi ces 8 patients, 4 présentaient une réponse au traitement (un en monothérapie, 3 en bithérapie avec du méthotrexate). Un diagnostic de sarcoïdose était posé chez 3 patients, dont 2 présentaient une réponse au traitement (un en monothérapie) (88).

---

[28] STAT: *Signal Transducers and Activators of Transcription*

[29] TXB21 : T-box transcription factor

- Un patient de 61 ans présentait une sarcoïdose réfractaire, avec une corticodépendance au seuil de 15 mg. Après 10 mois de traitement par sirolimus 2 mg, on notait une réduction des nodules pulmonaires (89).
- Un cas de sarcoïdose laryngée sévère chez une fille de 15 ans nécessitant une trachéotomie, sans amélioration sous corticothérapie et méthotrexate. Un traitement par sirolimus a permis une réduction de l'œdème laryngé permettant la décanulation (90).
- Une sarcoïdose de novo survenant chez un patient transplanté hépatique de 53 ans, traité efficacement par sirolimus. Le patient avait été greffé hépatique 7 mois auparavant dans les suites d'une cirrhose liée à une infection VHC. Il a présenté une atteinte biliaire ductopéniante et une atteinte pulmonaire de stade II. Son traitement par inhibiteur de calcineurine a alors été modifié pour du sirolimus, permettant une réponse complète, maintenue au dernier suivi à 2 ans (91).

## CORTICOTROPHINE RECOMBINANTE (RCI)

L'utilisation de corticotrophine recombinante a été testée dans la phase de décroissance cortisonique, avec une efficacité équivalente à la corticothérapie et un taux d'effets secondaires moins important. Baughman et al ont réalisé un essai thérapeutique pour évaluer son efficacité en 2017 (92). 16 patients ont été inclus, qui présentaient des sarcoïdoses pulmonaires chroniques sous corticothérapie[30], avec une décroissance de la CVF de 5 % sur la dernière année. 2 groupes étaient réalisés, recevant tous deux de la corticotrophine à la posologie de 40 ou 80 unités sous-cutanée deux fois par semaine. À 24 semaines de suivi, on observait une décroissance de la corticothérapie, une amélioration de la DLCO (+ 9.5%), une réduction de l'hypermétabolisme des lésions pulmonaires (SUV médian 2.9 vs 4) et de la qualité de vie (mesurée par le test KSQ[31]) par rapport à l'inclusion. Il n'y avait cependant pas de différence sur l'évolution de la CVF. Les deux doses utilisées présentaient des profils d'efficacité similaires. Ce traitement pourrait être une alternative future intéressante pour l'épargne cortisonique, mais son utilisation serait aujourd'hui compliquée en raison d'un coût important du traitement.

[30] Stable depuis au moins 3 mois

[31] KSQ : King's sarcoidosis questionnaire health status and fatigue score

## ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE

Il a été démontré un effet fibrosant de l'endothéline dans des modèles *in-vitro*, par une action mitogène sur les cellules mésenchymateuses. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'endothéline pourrait être intéressante dans les formes de sarcoïdoses pulmonaires fibrosantes, en ayant une action sur le développement d'une hypertension pulmonaire et un effet anti fibrosant.

Un essai clinique a été réalisé en 2018 par Hostettler et al évaluant l'effet du bosentan chez des patients présentant une sarcoïdose pulmonaire avec une altération de la CVF ou de la DLCO. 20 patients ont été randomisés pour recevoir du bosentan ou un placebo sur une durée d'un an. Il n'était cependant pas retrouvé de différence dans la CVF, la DLCO, le test de marche ou les évaluations scanographiques. Ceci est potentiellement dû à un manque de puissance de l'étude, avec un nombre calculé de sujets à inclure de 36 patients comparé aux 20 patients finalement inclus. Les patients étaient également traités par immunosuppresseurs avec 75 % des patients sous infliximab ou azathioprine, ayant pu masquer l'effet attendu. On retrouvait une évolution minime des paramètres sur un an avec une amélioration moyenne de 200 mL de CVF pour les deux groupes.

## TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE : PROTOCOLE CLEAR

En raison de la part suspectée de mycobactéries dans la physiopathologie du développement des granulomes, un protocole de traitement antibiotique a été utilisé dans la sarcoïdose cutanée chronique en 2013 par Drake et al (93). 30 patients ont été inclus dans l'essai, et recevaient soit un traitement oral associant lévofloxacine, éthambutol, azithromycine et rifampicine (CLEAR) soit un placebo. Il était retrouvé une diminution de la taille des lésions et du score SASI dans le groupe CLEAR, sans survenue d'effet indésirable majeur.

L'efficacité de ce protocole a également été évaluée dans la sarcoïdose pulmonaire par Drake et al en 2021 (94). Un essai randomisé, multicentrique, contrôlé contre placebo a évalué l'administration pendant 16 semaines du protocole CLEAR, en complément du traitement standard (42 % sous corticothérapie seule, 37 % sous immunosuppresseurs). Cependant, il n'était pas retrouvé de différence sur l'évolution de la CVF (-1.1 % vs + 0.64 %) ou sur le test de marche.

**Tableau 1 : Résumé des études**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **METHOTREXATE** | Essai clinique | 24 sarcoïdoses récentes (< 4 mois) | Corticothérapie | Baisse corticothérapie 8mg/j vs 6 mg/j |
| **METHOTREXATE** | Essai clinique | 17 sarcoïdoses cardiaques | Corticothérapie | Stabilisation FEVG à 3 ans, pas de différence à 5 ans.<br>Baisse BNP |
| **METHOTREXATE** | Méta-analyse | 157 sarcoïdoses cardiaques | | |
| **METHOTREXATE** | Cohorte rétrospective | 200 sarcoïdoses pulmonaires | Azathioprine | Réduction CTC < 10 mg/j chez 70% des patients<br>CVF + 8.8%, pas de différence vs azathioprine<br>Moins d'infections (18% vs 36%) |
| **METHOTREXATE** | Cohorte rétrospective | 234 neurosarcoïdoses<br>97 sous méthotrexate | / | Réduction rechute globale (HR 0.48) et neurologique (HR 0.47) |
| **METHOTREXATE** | Cohorte rétrospective | 157 sarcoïdoses cardiaques<br>59 sous méthotrexate | / | Pas de réduction rechute globale ou cardiaque (HR 1.38) |
| **METHOTREXATE** | Cohorte rétrospective | 50 sarcoïdoses pulmonaires | / | Amélioration 66%, épargne CTC 83% |
| **METHOTREXATE** | Cohorte rétrospective | 40 neurosarcoïdoses | Mycophénolate mofétil | Rechute 47 % vs 79% |
| **METHOTREXATE** | Cohorte rétrospective | 60 sarcoïdoses pulmonaires | / | Amélioration radiologique 81.7%, baisse CTC 10 mg/j vs 30 mg/J |
| **CYCLOPHOSPHAMIDE** | Cohorte rétrospective | 234 neurosarcoïdoses<br>99 sous CYC | / | Réduction rechute globale (HR 0.18) et neurologique (HR 0.26) |
| **CYCLOPHOSPHAMIDE** | Cohorte rétrospective | 157 sarcoïdoses cardiaques<br>79 sous CYC | / | Réduction rechute globale (HR 0.37) et cardiaque (HR 0.16) |
| **CYCLOPHOSPHAMIDE** | Cohorte rétrospective | 585 patients | / | Majoration risque infection sévère OR 5.55 |
| **MYCOPHENOLATE MOFETIL** | Cohorte rétrospective | 40 neurosarcoïdoses | Méthotrexae | Rechute 79 % vs 47 % |
| **MYCOPHENOLATE MOFETIL** | Cohorte rétrospective | 37 sarcoïdoses pulmonaires | / | Pas d'amélioration EFR, Réduction CTC |
| **AZATHIOPRINE** | Cohorte rétrospective | 200 sarcoïdoses pulmonaires | Méthotrexate | Réduction CTC < 10 mg/j chez 70% des patients<br>CVF + 8.8%, pas de différence vs méthotrexate<br>Plus d'infections (18% vs 36%) |
| **AZATHIOPRINE** | Essai clinique | 11 sarcoïdoses pulmonaires | Aucun | Amélioration clinique et radiologique |
| **REHABILITATION** | Essai clinique | 30 sarcoïdoses pulmonaires | Réhabilitation standard | Amélioration capacité physique, test de marche, musculation respiratoire |
| **KINESITHERAPIE** | Essai clinique | 18 sarcoïdoses pulmonaires<br>Stade III ou IV | Réhabilitation standard | Amélioration test de marche (+40m), score respiratoire |
| **KINESITHERAPIE** | Essai clinique | 38 sarcoïdoses pulmonaires | Conseils | Pas d'amélioration à un an |

| CLASSE THERAPEUTIQUE | TYPE D'ETUDE | POPULATION | COMPARAISON | PRINCIPAUX RESULTATS |
|---|---|---|---|---|
| **CORTICOÏDES** | Essai clinique | 84 sarcoïdoses pulmonaires | Placebo | Réponse 57% vs 17%<br>Facteur réponse : évolution < 2 ans |
| **CORTICOÏDES** | Essai clinique | 90 sarcoïdoses pulmonaires | Placebo | Réponse 53% vs 17% pour stades II et III<br>Pas de réponse stade I<br>Perte efficacité à 5 ans |
| **CORTICOÏDES** | Méta-analyse | 1066 sarcoïdoses pulmonaires | Placebo | Amélioration radiologique RR 1.46<br>Réduction poussées RR 0.39<br>Pas d'amélioration CVF / DLCO |
| **CORTICOÏDES** | Essai clinique | 58 sarcoïdoses pulmonaires<br>Non évolutives | Corticothérapie systématique vs si symptômes | CVF à 5 ans + 9% |
| **CORTICOÏDES** | Essai clinique | 16 sarcoïdoses pulmonaires non graves | Dexamethasone 1mg/j vs Placebo | Amélioration qualité de vie à 6 mois |
| **CORTICOÏDES** | Essai clinique | 36 sarcoïdoses pulmonaires en exacerbation | 20mg sur 21 jours vs placebo | Amélioration CVF et VEMS |
| **CORTICOÏDES** | Méta-analyse | 257 sarcoïdoses cardiaques | Placebo | Amélioration BAV 47.6% vs 0% |
| **CORTICOÏDES** | Méta-analyse | 434 neurosarcoïdoses | Placebo | Réponse 71%, stabilité 24%<br>Exacerbation 11% |
| **CORTICOÏDES INHALES** | Essai clinique | 189 sarcoïdoses pulmonaires<br>Stades I et II | Placebo | Amélioration radiologique à 6 mois, pas d'efficacité au-delà<br>Amélioration CVF et DLCO si CVF altérée inclusion |
| **CORTICOÏDES INHALES** | Essai clinique | 45 sarcoïdoses pulmonaires<br>Altération CVF ou DLCO | Placebo | Amélioration CVF, pas d'amélioration DLCO |
| **CORTICOÏDES INHALES** | Essai clinique | 21 sarcoïdoses pulmonaires | Placebo | Pas d'amélioration |
| **CORTICOÏDES INHALES** | Essai clinique | 40 sarcoïdoses pulmonaires | Corticothérapie orale | Stabilité radiologique et EFR |
| **ANTI-TNF** | Méta-analyse | 1525 patients | Placebo | Amélioration pulmonaire (79%), cutanée (89%), neurologique (77%), oculaire (77%), épargne CTC (60%) |
| **INFLIXIMAB** | Essai clinique | 138 patients | Corticothérapie | CVF +2.5% et radiologique<br>Facteurs réponse : CVF altérée, CRP > 80mg/L, CTC faible<br>Amélioration score ePOST 38% vs 16%<br>Amélioration score cutané SASI<br>Perte efficacité à 52 semaines |
| **INFLIXIMAB** | Essai clinique | 19 sarcoïdoses pulmonaires | Corticothérapie | Pas d'efficacité |
| **ETANERCEPT** | Essai clinique | 18 sarcoïdoses oculaires | Corticothérapie | Pas d'efficacité |
| **ADALIMUMAB** | Essai clinique | 16 sarcoïdoses cutanés | Corticothérapie | Amélioration PGA et surface lésions |
| **GOLIMUMAB** | Essai clinique | 113 sarcoïdoses pulmonaires ou cutanées | Corticothérapie | Pas d'efficacité |
| **ANTI-TNF** | Cohorte rétrospective | 132 patients | / | Réponse 64%, baisse CTC et score ePOST<br>36% d'infections |
| **INFLECTRA** | Cohorte rétrospective | 29 patients | / | CVF + 8 %, test de marche + 5% et scores qualité de vie |
| **ANTI-TNF BIOSIMILAIRE** | Cohorte rétrospective | 86 patients sous anti-TNF | / | Aucune rechute à 6 mois du changement.<br>CVF, DLCO et test de marche non modifiés |
| **INFLIXIMAB** | Cohorte rétrospective | 234 neurosarcoïdoses<br>24 sous anti-TNF | Placebo | Réduction rechute globale (HR 0.3) mais pas neurologique |

## TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE

La survenue d'une hypertension pulmonaire dans la sarcoïdose peut provenir de multiples mécanismes, par insuffisance cardiaque (type 2), insuffisance respiratoire chronique (type 3), par mécanisme thromboembolique favorisé par les compressions vasculaires liées aux adénomégalies médiastinohilaires (type 4), par hypertension porto-pulmonaire en cas d'atteinte hépatique, par remodelage vasculaire artériolaire mimant une maladie veino-occlusive (type 1') ou en lien avec la maladie en elle-même (type 5) (95).

Une cohorte rétrospective a été publiée en 2013 (96) évaluant les patients atteints d'hypertension pulmonaire. Sur les 29 patients analysés, présentant des hypertensions pulmonaires confirmées par cathétérisme cardiaque, le taux de mortalité était de 37.5 % et celui de transplantation pulmonaire de 3.7 %, avec une médiane de survie sans transplantation à 5.3 ans et une mortalité à 2 ans de 33 %. Les facteurs prédictifs d'évolution défavorable étaient la présence de lésions pulmonaires fibrosantes (66.7 % vs 15.4 %), de dysfonction ventriculaire droite (80 % vs 7.7 %) ou de dyspnée avancée NYHA 4 (66.7 % vs 30.8 %). L'utilisation de vasodilatateurs pulmonaires[32] ne modifiait pas la mortalité dans cette analyse (54.5 % vs 38.5 %), mais ces patients présentaient des formes plus sévères, avec plus de dysfonction ventriculaire droite provoquant un biais de confusion. En combinant leurs résultats dans une méta-analyse, il était noté sous traitement vasodilatateur une amélioration du test de marche des 6 minutes (TM6) (+30.6 m), une décroissance du taux de NT-proBNP et une amélioration hémodynamique (baisse de la PAPm[33] moyenne de 8.03 mmHg et des RVP[34] de 4.23 UW).

L'hypertension pulmonaire dans la sarcoïdose étant multifactorielle, sa prise en charge par vasodilatateur pulmonaire ou immunosuppresseur seul est probablement insuffisante, expliquant les résultats obtenus dans cette prise en charge. La réalisation de traitement endovasculaire par angioplastie pourrait permettre une amélioration chez certains patients qui présenteraient un modèle physiopathologique proche d'une hypertension de type 4. Une méta-analyse a réuni en 2021 les différentes publications d'angioplastie ou de mise en place d'un

[32] Inhibiteur phosphodiestérase-5 (IPDE5), analogue prostacycline, antagonistes récepteurs endothéline

[33] PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne

[34] RVP : résistances vasculaires pulmonaires

stent artériel pulmonaire rapportées dans la littérature(97). 7 articles étaient retenus, représentant 17 patients ayant bénéficié d'un traitement interventionnel. Ils observaient une amélioration hémodynamique avec une réduction de la PAPm moyenne de 42.5 mmHg à 20.5 mmHg après la procédure et une amélioration du test de marche était rapportée chez l'ensemble des patients. 5 patients présentaient une complication après le geste, avec 3 sténoses intra stents et 2 dissections artérielles. Parmi les 12 patients ayant reçu initialement uniquement une angioplastie, la mise en place ultérieure d'un stent était nécessaire chez 2 patients en raison d'une nouvelle sténose. L'utilisation d'angioplastie permettait donc, chez des patients sélectionnés, une amélioration fonctionnelle avec une amélioration du test de marche qui fait partie des meilleurs marqueurs pronostics réalisables (mais dont l'interprétation peut dépendre d'autres facteurs que la fonction pulmonaire ou cardiaque). Mais cette méta-analyse était basée sur des observations et une cohorte rétrospective, avec un biais de publication probablement important.

En synthèse, la prise en charge de l'hypertension pulmonaire dans la sarcoïdose doit tenir compte des particularités de la maladie. En plus du traitement vasodilatateur classique, certains patients peuvent bénéficier d'une prise en charge interventionnelle en fonction du mécanisme impliqué dans le développement de l'hypertension.

## GREFFE PULMONAIRE

En cas d'évolution vers une forme fibrosante sévère ou une hypertension pulmonaire pré-capillaire avec retentissement hémodynamique, la réalisation d'une greffe pulmonaire serait à envisager. Cependant, au vu du caractère chronique de la sarcoïdose exposant au risque de rechute, et de l'atteinte fibrosante compliquant la procédure, la réalisation de greffe pulmonaire reste peu fréquente dans cette indication. Une méta-analyse de 13 articles représentant 10 042 patients publiée par Liu et al a évalué en 2014 les facteurs prédictifs de dysfonction de greffon après une greffe pulmonaire (98). Parmi les facteurs prédictifs retrouvés, la sarcoïdose était celui exposant le plus à une dysfonction de greffon avec un Odd-ratio (OR) à 4.25, sur la base des données de 98 patients (22 dysfonctions de greffons), en comparaison au taux de dysfonction retrouvé chez les patients greffés pour une BPCO. Les autres facteurs retrouvés étaient le sexe féminin (OR 1.38), l'ethnie afro-américaine (OR 1.82), la fibrose pulmonaire idiopathique (OR 1.78), l'hypertension artérielle pulmonaire (OR 3.73) et le surpoids avec un IMC > 25 kg/m² (OR 1.83).

Cependant, aucune information n'était donnée sur la nature des traitements anti-rejets administrés ou sur la présentation des dysfonctions de greffon (type BOS ou RAS[35]).

## TRAITEMENT DES TROUBLES RYTHMOLOGIQUES CARDIAQUE

La sarcoïdose cardiaque est associée à la survenue de troubles de conduction ou rythmique pouvant conduire à des épisodes de mort subite par syncope ou tachycardie et fibrillation ventriculaire. Les dernières recommandations conjointes faites en 2017 par l' « American Heart Association » (AHA), le collège de cardiologie américain et la « Heart Rhythm Society » (HRS) recommandent l'implantation d'un défibrillateur cardiaque en prévention secondaire de mort subite pour les cas documentés d'arrêt cardiaque sur tachycardie ventriculaire soutenue dans la sarcoïdose cardiaque. En prévention primaire, l'implantation est recommandée en cas de FEVG < 35 % ou en cas de syncope inexpliquée, de cicatrice myocardique extensive à l'IRM ou à la TEP cardiaque ou chez les patients nécessitant l'implantation d'un pacemaker en raison de bloc auriculoventriculaire permanent symptomatiques (99).

Deux méta-analyses ont été menées en 2020 par Halawa et al(100) et Azoulay et al (101) pour évaluer l'efficacité de cette stratégie. Les données de 10 articles, représentant 585 patients (Halawa) et 5 articles représentant 464 patients (Azoulay) ont été analysées pour estimer le taux d'implantation ayant permis d'éviter la survenue d'un évènement rythmique. Parmi la population de sarcoïdose cardiaque obtenue, Halawa et al (100) retrouvaient que 54.4 % des patients étaient sous corticothérapie lors de l'implantation, et 51 % sous traitement antiarythmique. Les critères d'implantation étaient en prévention primaire pour 62 % des patients et la présentation clinique était principalement des insuffisances cardiaques (46.3 %) suivi de syncope (12.6 %). La mortalité toute cause rapportée était élevée à 8.8 %, à une durée de suivi moyenne de 38.5 mois. Il était retrouvé que 39 % des implantations avaient permis le traitement d'un évènement rythmique dans les deux méta-analyses. Azoulay et al (101) retrouvaient comme facteur prédictif d'implantation appropriée un âge plus jeune (-3.33 ans), le sexe masculin (OR 2.06), une FEVG plus abaissée (-10.5 %), un bloc auriculoventriculaire complet (OR 2.19) et l'implantation d'un pacemaker (OR 6.44). Halawa et al (100) retrouvaient uniquement la survenue de bloc auriculoventriculaire de haut degré comme facteur prédictif

[35] BOS : « Bronchiolitis Obliterans Syndrome » ; RAS « restrictive allograft syndrome »

d'implantation appropriée[36]. L'implantation en prévention primaire ou secondaire et la FEVG pré-implantation altérée n'étaient pas associés à une implantation appropriée. L'existence de cicatrice fibreuse à l'IRM ou les résultats des TEP cardiaques n'étaient pas analysés.

L'intérêt d'une évaluation morphologique par IRM cardiaque serait cependant important. Une méta-analyse faite par Coleman et al en 2017 (102) a évalué la valeur pronostique de cet examen. Ils ont inclus 27 articles représentant 760 patients dans leur analyse. Ils retrouvaient qu'une prise de contraste retardée de gadolinium, synonyme de lésion fibreuse myocardique, était associée à une majoration de la mortalité globale (OR 3.06) et de la survenue d'un critère composite composé d'évènement rythmique (arythmie ventriculaire, arrêt cardiaque ou choc électrique délivré par le DAI[37]) ou de décès (OR 10.74). Les patients ayant une prise de contraste tardive avaient un risque annualisé de survenue du critère composite plus important que le reste de la population (11.9 % vs 1.1 %). Les données concernant les traitements suppresseurs utilisés étaient malheureusement incomplètes ne permettant pas une analyse de cette variable.

La tachycardie ventriculaire est un évènement fréquent dans la sarcoïdose, et est souvent réfractaire aux traitements antiarythmiques et immunosuppresseurs. Elle impose la mise en place d'un DAI pour éviter la survenue de syncope ou d'arrêt cardiaque. En cas de persistance sous traitement, une stratégie d'ablation serait à envisager selon les cas. Une méta-analyse a été publiée en 2017, pour évaluer l'efficacité et la sécurité de cette procédure, en ablation de tachycardie ventriculaire chez des patients atteints de sarcoïdose cardiaque (103). 5 études rétrospectives étaient retenues pour l'analyse, représentant 83 patients, dont 67 % recevaient un traitement immunosuppresseur. L'étude retrouvait un taux de rechute élevé, avec 54.2 % des patients présentant un nouvel épisode après ablation, pour un taux de complication compris entre 4.7 et 6.4 %. Il était cependant noté une diminution du nombre d'évènements chez 88.4 % des patients. Les résultats obtenus étaient similaires à ceux retrouvés dans les indications d'ablation pour des cardiomyopathies ischémiques ou dilatées. Il était proposé de restreindre l'indication d'ablation aux patients dont la phase inflammatoire de la maladie était contrôlée, pour éviter la formation de nouveaux sites pro arythmiques. Cette approche se heurte cependant

---

[36] Implantation ayant permis rétrospectivement d'éviter un évènement rythmique.

[37] DAI : défibrillateur automatique implantable

au caractère chronique de la maladie, avec de nombreuses poussées pouvant survenir à la levée des traitements.

L'utilisation de l'ablation serait à réserver aux patients qui, appareillés avec un DAI, dont l'inflammation est contrôlée, sous traitement antiarythmique optimal, présentent la persistance de nombreux épisodes de tachycardie ventriculaire avec retentissement symptomatique ou altération de la qualité de vie.

## TRAITEMENT DE LA FATIGUE CHRONIQUE

La fatigue chronique est un symptôme décrit chez de nombreux patients atteints de sarcoïdose, représentant dans une étude 63 % des patients (104). De nombreux paramètres intriqués participent à ce phénomène, comme l'inflammation chronique, la désadaptation à l'effort chez les patients symptomatiques et les troubles respiratoires avec une baisse significative de la DLCO chez les patients présentant une fatigue (104).

Plusieurs traitements ont été étudiés pour la prendre en charge, avec en 2008 l'utilisation de la dexmethylphenidate hydrochloride par Lower et al (105). Il s'agit d'un sympathomimétique synthétique agissant en inhibant la recapture de dopamine. 10 patients étaient inclus dans un essai croisé et recevaient le traitement pour une durée de huit semaines. Il était observé une amélioration significative de la fatigue sur des scores de qualité de vie (FACIT-F et FAS) mais également sur la fonction respiratoire avec une amélioration significative de la CVF en comparaison à l'inclusion (CVF 2.56 L vs 2.38 L, $p < 0.01$) uniquement dans le groupe traité. La tolérance du traitement était bonne, à l'exception d'insomnie provoquée chez certains patients ayant nécessité une réduction de la dose administrée en fin de journée.

Un autre sympathomimétique, l'armodafinil a été évalué sur 15 patients dans un essai clinique croisé pour l'indication de fatigue chronique dans la sarcoïdose en 2013, par Lower et al (106). L'évaluation était similaire à l'essai de la dexmethylphenidate hydrochloride, réalisée à 8 semaines sur les mêmes scores de qualité de vie (FACIT-F et FAS), et il était également retrouvé une amélioration significative lors du traitement. L'ajout de cet essai était le dépistage des apnées du sommeil lors de l'étude pour éviter un biais de confusion, qui ne modifiait finalement pas les résultats. Il n'y avait pas de différence dans les tests fonctionnels respiratoires.

Ces deux études ont amené ces traitements à être recommandés pour la prise en charge de la fatigue chronique dans la sarcoïdose par les dernières recommandations de l'ERS (21).

# EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DU CYCLOPHOSPHAMIDE DANS LA SARCOÏDOSE : UNE COHORTE RÉTROSPECTIVE

## INTRODUCTION

L'objectif de ce travail de thèse est de décrire l'efficacité du cyclophosphamide chez les patients atteints de sarcoïdose.

Les dernières recommandations de prise en charge (21) placent dans la sarcoïdose la corticothérapie en première intention, pierre angulaire du traitement. En 2e ligne, en cas de corticorésistance, d'échec ou de sarcoïdose sévère, le méthotrexate est le second traitement recommandé, principalement pour les formes à expression principale cutanées ou articulaires. Pour les formes à expression plus systémique, comme les atteintes cérébrales, cardiaques ou abdominales par exemple, l'utilisation des anti-TNF[38] est recommandée en 2e intention dans la littérature, sur la base de 5 essais cliniques randomisés (16–19,52,53).

En dehors de ces traitements, aucun autre n'a accumulé assez de preuves pour être recommandé dans la prise en charge des sarcoïdoses sévères. Cependant, la sarcoïdose est une pathologie présentant des rechutes fréquentes. Les atteintes sévères de sarcoïdose, en particulier neurologique ou systémique, sont souvent traitées par cyclophosphamide, sur la base des résultats obtenus dans d'autres pathologies auto-immunes. Cependant, son utilisation n'est pas codifiée et son efficacité au regard des autres traitements (anti-TNF notamment) n'est pas connue, en raison de l'absence d'essai randomisé permettant son évaluation.

Cette étude vise à évaluer l'utilisation du cyclophosphamide dans la prise en charge des formes graves de sarcoïdose, et à essayer de déterminer les profils des patients répondant le mieux au traitement.

[38] TNF : Tumor Necrosis Factor

# MÉTHODES

## POPULATION

Nous avons constitué une cohorte spécialisée, rétrospective, descriptive, monocentrique des patients atteints de sarcoïdose traitée par cyclophosphamide. Nous avons recueilli de manière rétrospective les données démographiques, clinico-biologiques, et les résultats d'examens des patients ayant été reçus au CHU de Bordeaux, entre septembre 2008 et avril 2020. La date de septembre 2008 correspond à la mise en place du logiciel informatique. Celle d'avril 2020 a été choisie pour permettre une évaluation à 6 mois de la fin du traitement, pour une fin de recueil prévue en avril 2021.

Le critère d'inclusion était un diagnostic de Sarcoïdose, défini selon les critères WASOG[39] (25). Ils consistent en une atteinte clinique évocatrice, confirmée histologiquement par la présence de granulomes, en l'absence de diagnostic différentiel. Une exploration par le PMSI[40] a été faite pour retrouver l'ensemble des diagnostics de sarcoïdose lors de séjours hospitaliers (code CIM[41]10 : D86). Une exploration faite par le registre de la pharmacie hospitalière du CHU de Bordeaux a ensuite permis de retrouver les patients ayant reçu du cyclophosphamide lors de la période d'analyse, hors prescription selon des protocoles de chimiothérapie. Le traitement devait avoir été administré entre septembre 2008 et avril 2020. Les deux registres obtenus ont enfin été croisés afin de constituer une base de patients éligibles à la cohorte.

Selon la législation française en vigueur au moment de l'étude (Loi Huriet-Sérusclat 88-1138, 20 décembre 1988 et ses modifications ultérieures[42]), une étude observationnelle n'ayant pas modifié la prise en charge courante des patients n'avait pas besoin d'être déclarée ou soumise à l'avis d'un comité d'éthique de la recherche.

---

[39] WASOG: World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders

[40] PMSI : Programme de médicalisation des systèmes informatiques

[41] CIM : Classification internationale des maladies

[42] Disponible sur ttps://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000508831/

## RECUEIL DE DONNÉES

L'analyse des données a été réalisée à l'aide d'un tableur de données, réalisé préalablement. Les données ont été anonymisées avec un tableur de correspondance attribuant un numéro aléatoire à chaque patient. Le tableur de recueil ne contenait aucune information susceptible d'identifier les patients.

Deux cohortes ont été réalisées, l'une en considérant le patient comme référence (cohorte « patients »), et la seconde en considérant chaque atteinte d'organe de façon individuelle (cohorte « atteintes d'organes »). Cette décision a été prise en raison du caractère très polymorphe de la sarcoïdose et d'une évolution sous traitement variable au sein d'un même patient selon l'organe analysé. Ceci a permis une étude plus approfondie par organe des effets du cyclophosphamide, et une augmentation du nombre de sujets inclus.

Les observations ont été réalisées par consultation de la base de données informatiques du CHU de Bordeaux, DxCare ®. Les dossiers médicaux, résultats biologiques réalisés par le laboratoire du CHU et les comptes-rendus d'imagerie étaient pris en compte. La date d'inclusion pour le recueil des données correspond à la date de début du cyclophosphamide.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Critères démographiques : âge, sexe.
- Durées d'évolutions de leur sarcoïdose et des traitements administrés : âge au diagnostic, durée d'évolution avant premier traitement immunosuppresseur et/ou avant cyclophosphamide.
- La présentation par atteinte au moment du début du cyclophosphamide de leur pathologie : type et nombre d'organes atteints, présentation par cluster (28) et phénotypique (27), sarcoïdose isolée (1 organe atteint) ou systémique (≥ 3 organes atteints).
- Les données biologiques à l'initiation du cyclophosphamide : lymphopénie < 1 G/L, hypercalcémie > 2.6mmol/L (totale) ou 1.4mmol/L (ionisée), syndrome inflammatoire biologique (CRP > 10 mg/L), hypergammaglobulinémie > 15 g/L, élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) > 70 UI/L.
- Les données histologiques à l'initiation du cyclophosphamide : granulome obtenu sur adénopathie, biopsie de glandes salivaires accessoires (BGSA), organe cible ou absence de prélèvement histologique.

- Les résultats des comptes-rendus d'imagerie (IRM, TDM, TEP, ETT) et d'examens d'exploration fonctionnelle (EFR, EMG)
- Les traitements antérieurs reçus et leur date d'administration : corticothérapie (dose initiale, monothérapie ou non), biothérapie, immunosuppresseurs conventionnels, immunoglobulines intraveineuses à dose immunomodulatrice (IgIV)
- Les modalités de traitement du cyclophosphamide : ligne de traitement, protocole d'administration, dose totale, nombre de cures, durée de traitement, modalité de la corticothérapie associée, traitement immunosuppresseur ou biothérapie associée, de relais, indication de traitement selon la réponse thérapeutique antérieure et l'organe cible.

En raison de la diversité de présentation de la sarcoïdose, il a été décidé de réaliser des sous-groupes de patients. De nombreuses études ont cherché à regrouper les patients atteints de sarcoïdose selon leur présentation phénotypique ou par la réalisation de clusters. La première classification utilisée a été développée en 2018 (27) et a défini 5 groupes de patients selon leurs atteintes. Ces patients étaient principalement caucasiens et issus de service de pneumologie quasiment exclusivement, pouvant induire un biais de sélection. Les 5 groupes phénotypiques obtenus étaient le phénotype abdominal, le phénotype oculo-cardio-cutanéo-central (OCCC) et cutané (autre qu'érythème noueux), le phénotype musculosquelettique et cutané (MSC), le phénotype pulmonaire et adénopathies intrathoraciques (thoracique) et le phénotype extra pulmonaire. La seconde présentant les patients sur la base de clusters d'atteintes d'organes, fut développée en 2020 (28) et est présentée dans le Tableau 2. Cette présentation sépare les patients en 6 clusters, dont les trois premiers correspondent à des formes bénignes de différentes présentations de syndrome de Löfgren. Les patients de notre cohorte correspondent aux formes systémiques, soit les clusters 4 (C4), 5 (C5) et 6 (C6).

**Tableau 2 : Présentation des clusters selon Rubio-Rivas et al (28).**

| | |
|---|---|
| **C1** | Adénopathie médiastinohilaires (97.9%), érythème noueux (100%) sans arthrite/arthralgie ou fièvre |
| **C2** | Adénopathies médiastinohilaires (97.6%), arthrite/arthralgie (96.5%), érythème noueux (88.2%), fièvre (98.8%) |
| **C3** | Adénopathies médiastinohilaires (92.2%), arthrite/arthralgie (77.1%), érythème noueux (64.1%), inflammation périarticulaire des chevilles (69.3%) sans fièvre. |
| **C4** | Sarcoïdose pulmonaire isolée (100%) |
| **C5** | Sarcoïdose pulmonaire (88.7%) avec atteinte extra-pulmonaire (lésions cutanées spécifiques, adénopathies périphériques et abdominales, atteinte hépatosplénique). |
| **C6** | Atteinte extra-pulmonaire : Lésions cutanées, adénopathies périphériques / abdominales, atteinte neurologique / oculaire. |

## ÉVALUATION DE LA RÉPONSE

L'étude descriptive rétrospective de la cohorte visait à décrire le nombre de patients suivis, l'efficacité du traitement et les profils de patients répondant au traitement ou non. La sarcoïdose étant une pathologie chronique évolutive, nous avons réalisé notre évaluation à des temps différents. Les évaluations ont donc été réalisées à la 6ème cure de cyclophosphamide (nombre de cures prévu selon le schéma standard) (C6), à la dernière cure réalisée (incluant les patients ayant reçu davantage de cures) (CX), à 6 mois de la dernière administration de cyclophosphamide réalisée (M6), et à la fin du suivi (MX). La fin du suivi correspondait pour chaque patient, soit à la survenue d'une rechute nécessitant un renforcement thérapeutique (biothérapie ou immunosuppresseurs), soit à la date de la dernière évaluation disponible en avril 2021.

Il n'existe pas de critère d'évaluation de la réponse au traitement validé dans la sarcoïdose. Nous avons choisi les critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques des traitements anti-TNF, seuls essais existants à ce jour. Concernant la réponse globale au traitement, la réponse a été définie selon les critères suivants, utilisés par l'essai de Jamilloux et al (54). Les réponses étaient classées, à chaque temps d'évaluation, en 3 catégories : Réponse complète (amélioration clinique hors lésions séquellaires), Réponse partielle (amélioration clinique et paraclinique partielle), ou Échec (reprise d'un traitement par biothérapie ou immunosuppresseurs). Lorsque la réponse des différentes atteintes d'organes était discordante, l'évaluation de l'organe pour lequel le cyclophosphamide avait été introduit était retenue. L'évaluation de la réponse par organe était compliquée par l'absence de critères reconnus dans la littérature, hormis pour l'atteinte pulmonaire (34). Les critères suivants, présentés dans le Tableau 3 ont été appliqués, pour définir les réponses complètes, partielles et les échecs quand les données étaient disponibles. Pour toute atteinte, la reprise d'un traitement était considérée comme un échec.

**Tableau 3 : Critères d'évaluation de la réponse**

| ATTEINTE | RÉPONSE COMPLETE | RÉPONSE PARTIELLE | ÉCHEC |
|---|---|---|---|
| **Pulmonaire** | Augmentation de la CVF de 15%<br>ou 5 – 15% avec amélioration radiologique (34). | CVF stable (-5 et +5%) avec une stabilité morphologique. | CVF en chute de plus de 5% ou une CVF stable (-5 - +5%) avec une progression morphologique |
| **Hypertension pulmonaire** | Amélioration TM6<br>ETT : VTSVD, VTDVD, FEVD | Stabilité TM6<br>Persistance atteinte VD | Dégradation TM6<br>Dégradation ETT |
| **Ganglionnaire (sur TEP-TDM)** | Amélioration morphologique et / ou métabolique | Stabilité (+/- 25%) morphologique et métabolique | Progression (+ 25%) morphologique ou métabolique |
| **Neurologique central** | Régression morphologique et absence de prise de contraste.<br>Absence de nouveau symptôme<br>Lésions séquellaires autorisées | Stabilité morphologique et/ou prise de contraste minime | Persistance prise de contraste importante<br>Apparition de nouvelles lésions<br>Nouveau symptôme neurologique attribuable aux lésions |
| **Neurologique périphérique** | Amélioration de l'EMG.<br>Lésions séquellaires autorisées | Dégradation peu importante de l'EMG<br>Stabilité clinique | Dégradation importante de l'EMG<br>Nouveaux symptômes |
| **Uvéite** | Pas de traitement local<br>Asymptomatique | Anomalie FO persistante<br>Traitement local quotidien | Nouveau symptôme<br>Dégradation FO |
| **Cardiaque** | Absence de prise de contraste IRM ou TEP-TDM<br>Lésions fibreuses persistante autorisées<br>Pas d'évènement cardiaque | IRM ou TEP cardiaque en faveur d'une activité persistante | Majoration de symptômes<br>Évènement cardiaque : trouble conductif haut degré, insuffisance cardiaque<br>Majoration troponine ou BNP liée à la sarcoïdose. |
| **Hépatique** | Normalisation du bilan hépatique ASAT, ALAT, PAL, GGT | Cytolyse < 2,5N<br>Cholestase < 2,5N attribuable à la sarcoïdose | Cytolyse ou cholestase > 2,5 N |
| **Splénique** | Régression métabolique et absence de progression morphologique | Stabilité morphologique et persistance métabolique | Progression morphologique ou métabolique. |
| **Rénale** | DFG en amélioration et supérieur à 60 mL/min | DFG stable (+/- 10 mL) et compris entre 30 et 60 mL/min | DFG < 30 mL/min |

Nous nous sommes également servis de deux autres scores utilisés dans les essais cliniques, les scores COS[43] (33) et ePOST(18). Le score COS évalue la réponse selon l'activité clinique et les thérapeutiques en cours, pour répartir les patients en 9 catégories. Les patients ayant présenté une rechute et recevant un nouveau traitement étaient évalués en score COS 9 au cours du suivi. Ceci était fait indépendamment du contrôle de la maladie sous le traitement en cours, pour refléter uniquement l'effet du cyclophosphamide.

**Tableau 4 : Score COS d'après les recommandations WASOG (33).**

| | |
|---|---|
| **COS 1** | Résolution, aucun traitement |
| **COS 2** | Résolution, pas de traitement depuis plus d'un an |
| **COS 3** | Sarcoïdose minime, aucun traitement |
| **COS 4** | Sarcoïdose minime, pas de traitement depuis plus d'un an |
| **COS 5** | Sarcoïdose persistante, sans aucun traitement |
| **COS 6** | Sarcoïdose persistante, sans traitement depuis plus d'un an |
| **COS 7** | Sarcoïdose sous traitement, asymptomatique |
| **COS 8** | Sarcoïdose sous traitement, symptomatique |
| **COS 9** | Sarcoïdose sous traitement, en aggravation (nécessitant une augmentation des thérapeutiques dans l'année). |

Le score ePOST évalue l'atteinte extra-pulmonaire en attribuant une valeur comprise entre 0 et 6 selon la sévérité de l'atteinte à 17 atteintes (cutanée, adénopathies, ophtalmologique, hépatique, splénique, neurologique centrale, neurologique périphérique, glandes salivaires, hématologique, oreilles, nez, voies aériennes, cardiaque, rénale, osseuse, musculaire et gastrointestinale). La réponse complète est ensuite définie pour un score < 2, partielle pour un score compris entre 2 et 4 et échec pour un score > 4. Le score ePOST est ensuite ajusté (ePOSTadj) en divisant le résultat obtenu par le nombre d'organes atteints. Il n'existe cependant pas de critère précis d'évaluation de la sévérité, nous avons donc choisi arbitrairement les critères présentés dans le Tableau 5 pour établir le score, uniquement pour les atteintes que nous considérions sévères :

[43] COS : Clinical outcome status (33)

**Tableau 5 : Critères choisis pour déterminer le score ePOST**

| ATTEINTE | EPOST < 2 | EPOST 3 - 4 | EPOST > 4 |
|---|---|---|---|
| **Ganglionnaire** | Hypermétabolisme<br>Régression morphologique | Stabilité morphologique | Progression morphologique |
| **Uvéite** | Traitement local seul | Anomalie FO associée | Symptomatique |
| **Hépatique** | Cytolyse < 2N | Cytolyse 2 – 4N | Cytolyse > 4N |
| **Splénique** | Taille normale | Splénomégalie | Splénomégalie hypermétabolique |
| **Neurologique** | Régression morphologique et absence de prise de contraste | Prise de contraste des lésions | Progression morphologique<br>Apparition symptômes |
| **Cardiaque** | Pas d'hypermétabolisme | TEP ou IRM positive<br>Asymptomatique | Symptomatique |
| **Rénale** | DFG > 60 mL/min | DFG 30 – 60 mL/min | DFG < 30 mL/min |

Une évaluation du taux de rechute a ensuite été réalisée, définie comme la nécessité de reprise d'un traitement par biothérapie ou immunosuppresseurs. Le taux de rechute a été recherché, ainsi que leur délai de survenue après traitement et le taux de corticothérapie lors de la survenue. Une évaluation de l'évolution après la rechute a également été réalisée (nature et efficacité des traitements).

Les effets indésirables ont été recueillis de manière rétrospective à la lecture des comptes-rendus de suivi. Un effet indésirable était considéré comme grave lorsqu'il était responsable d'une hospitalisation, d'un arrêt du traitement ou du décès du patient.

## ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel d'analyse statistique R, à l'aide de l'interface graphique Medistica. *pvalue.io.* Les tests statistiques réalisés sont le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test du Chi2 ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

# RÉSULTATS

## DESCRIPTION DE LA POPULATION

Entre septembre 2018 et avril 2020, un diagnostic de sarcoïdose a été établi sur 1741 séjours. Sur la même période, 1042 patients ont reçu un traitement par cyclophosphamide comme décrit dans la partie « méthodes ». Après croisement entre les deux bases de données, 42 patients ont été retenus et leurs dossiers ont été examinés pour déterminer leur éligibilité à la cohorte.

Parmi ces patients, 32 étaient éligibles pour l'étude de cohorte. 10 n'ont pas rempli les critères d'éligibilité, en raison d'une erreur de cotation de diagnostic PMSI pour 9 patients. On retrouvait parmi ces patients exclus un asthme, un lymphome, trois sclérodermies, une sclérose en plaques, une vascularite à ANCA, une vascularite idiopathique et une maladie de Behçet. Un patient était exclu car il avait déjà été exposé au cyclophosphamide dans un autre centre. Parmi les 32 patients éligibles restants, 4 ont été exclus de l'analyse, en raison d'un manque trop important de données pour permettre une analyse dans le cadre de cette étude. Au terme du processus, 28 patients ont été inclus et analysés dans la cohorte.

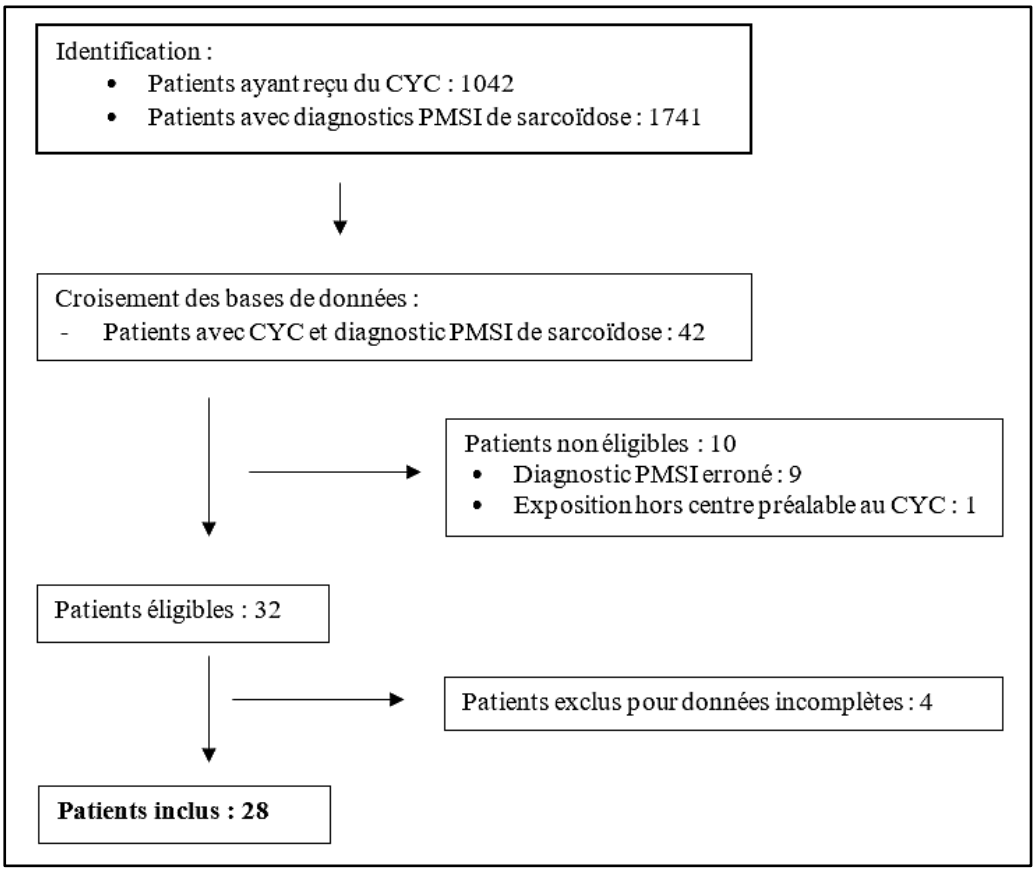


**Figure 7 : Flow chart**

## DESCRIPTION DE LA COHORTE « PATIENTS » :

## CRITÈRES DÉMOGRAPHIQUES, CLINICO-BIOLOGIQUES ET HISTORIQUE DE TRAITEMENT

Les patients inclus dans la cohorte « patients » présentaient un âge moyen de 51.61 ans avec un sexe-ratio H/F de 1.33 avec 12 femmes et 16 hommes.

Concernant les données chronologiques, l'âge moyen au diagnostic était de 47.07 ans et celui à l'introduction du premier traitement immunosuppresseur (IS) de 49.35 ans soit un délai moyen de 26.75 mois. La durée d'évolution de la maladie avant utilisation du cyclophosphamide (CYC) était de 4.21 ans. Parmi les 10 patients ayant eu des immunosuppresseurs avant le cyclophosphamide (35.8 %), la durée moyenne entre les deux traitements était de 5.36 ans.

Concernant les données phénotypiques, le nombre moyen d'organes atteints était de 3.29, avec deux patients présentant une forme isolée et 57.1 % présentant une forme systémique avec au moins 3 organes atteints. 17 patients soit 60.7 % présentait des sarcoïdoses dites « sévères », avec mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital d'au moins un organe.

Concernant les marqueurs biologiques classiquement associés à la sarcoïdose, ceux-ci étaient peu représentés avec 25 % de lymphopénie (dont 57 % chez des patients ayant déjà été traités par biothérapie ou immunosuppresseurs), 17.9 % de syndrome inflammatoire ou d'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et 10.8 % d'hypercalcémie (tous avec adénopathies médiastinales) ou d'hypergammaglobulinémie. La faible charge en granulome chez ces patients, ayant déjà reçu des traitements antérieurs pour 82.1 % d'entre eux, expliquait potentiellement cette mauvaise efficacité des marqueurs biologiques.

Concernant le diagnostic, 82.1 % des patients avaient une preuve histologique de granulome, dont 57.1 % étaient obtenues sur l'organe cible, 28.6 % sur une adénopathie et 17.9 % sur une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA). Parmi les organes cibles, le diagnostic était obtenu sur des biopsies cutanées (4), bronchiques (3), cérébrales (3), rénales (2), neuro-musculaire (1) ostéo-médullaire (1) et splénique (1, compliquée de choc hémorragique). Parmi les patients sans preuve histologique de granulomes (5 patients, 17.9 %), les diagnostics de sarcoïdose avaient été posés selon les descriptions faites dans le Tableau 6.

| | PRÉSENTATION CLINIQUE | HISTOLOGIE |
|---|---|---|
| **1** | Adénopathies médiastinohilaires<br>Paralysie faciale périphérique<br>Fixation cavum et sialadénite chronique<br>Cholestase hépatique | Biopsie hépatique non contributive<br>Biopsie bronchique et ganglionnaire médiastinale avec réaction giganto-cellulaire sans granulomes |
| **2** | Infiltrats pulmonaires avec adénopathie médiastinohilaires<br>Pachyméningite<br>Myosite orbitaire | BGSA : Sialadénite lymphocytaire stade 2 sans granulome<br>Ponction lombaire : Méningite lymphocytaire. |
| **3** | AIT avec découverte méningite lymphocytaire<br>Adénopathies médiastinohilaires | Ponction lombaire : Méningite lymphocytaire. |
| **4** | Uvéite postérieure avec vascularite rétinienne<br>Adénopathie médiastinohilaires à la rechute | Granulome giganto-cellulaire sans nécrose caséeuse à la biopsie des adénopathies lors de la rechute. |
| **5** | Lésion cérébrale parenchymateuse<br>Uvéite antérieure bilatérale récidivante<br>Fixation cardiaque à la TEP-TDM<br>Adénopathies médiastinohilaires<br>Hypermétabolisme hépatique | Ponction lombaire : Méningite lymphocytaire.<br>BGSA normale<br>Refus d'exploration complémentaire par la patiente |

**Tableau 6 : Description des patients sans histologie compatible à l'inclusion**

Concernant les traitements antérieurs reçus, 82.1 % des patients avaient déjà été traités pour leur sarcoïdose. 28.6 % avaient reçu une corticothérapie seule (3 avec une dose ≥ 0.75 mg/kg/j dont 2 bolus, un avec une dose entre 0.5 et 0.75 mg/kg/j, un avec une dose entre 0.25 et 0.5 mg/kg/j et deux avec une dose < 0.25 mg/kg/j). 28.6 % des patients avaient reçu une biothérapie (dont 10.7 % une biothérapie seule) dont 7 des anti-TNF avec 6 rechutes sous traitement et un ayant eu une infection à *Mycobacterium bovis*. Le dernier patient avait reçu du mépolizumab pour un asthme sévère associé (avec une présentation de multinévrite et panuvéite). 35.8 % avaient reçu des immunosuppresseurs (dont 21.4 % un immunosuppresseur seul), avec du méthotrexate (MTX) (6), de l'azathioprine (AZA) (4), du mycophénolate mofétil (MMF) (2), de l'hydroxychloroquine (HCQ) (1), de la doxycycline et de la thalidomide (1). 3 patients avaient reçu des IgIV pour les indications suivantes : une uvéite postérieure avec vascularite rétinienne, pour une forme cutanée avec contre-indication à la corticothérapie (dilatation des bronches colonisée à *Pseudomonas Aeruginosa*) et le dernier pour une méningo-encéphalite avec myélite transverse T7-T9. 4 patients soit 14,3% des patients avaient reçu une biothérapie et des immunosuppresseurs avant le cyclophosphamide. Le cyclophosphamide était utilisé en moyenne en 2.07$^{e}$ ligne parmi les patients de la cohorte et en 2.93$^{e}$ ligne parmi les patients

précédemment traités (3.4$^{e}$ ligne chez ceux ayant reçu des immunosuppresseurs, en 3.63$^{e}$ ligne chez ceux ayant reçu une biothérapie, et en 4.2$^{e}$ ligne chez ceux ayant reçu immunosuppresseurs et biothérapie).

Concernant l'origine des patients, 20 patients (71 %) étaient suivis et traités en médecine interne, 5 en neurologie, 2 en pneumologie et un en infectiologie.

**Tableau 7 : Caractéristiques démographiques cohorte « patients »**

| CRITERES | NOMBRE PATIENTS N= 28 |
|---|---|
| **Critères démographiques** | |
| - **Âge à l'inclusion (moyenne, ±)** | 51.61 ans (± 15) |
| - **Sexe (n)** | Homme 16 (57%), Femme 12 (43%) |
| - **Ratio homme femme** | 1,33 |
| **Chronologie** | |
| - **Âge au diagnostic, moyenne** | 47.07 ans (± 16.32) |
| - **Âge au premier traitement IS, moyenne** | 49.35 ans (± 15.57) |
| - **Durée entre diagnostic et premier IS, moyenne** | 26. 75 mois (± 42.93) |
| - **Durée entre diagnostic et CYC, moyenne** | 4.21 ans (± 6.17) |
| - **Durée entre IS et CYC, moyenne (n=11*)** | 5.36 ans (± 3.38) |
| **Type de sarcoïdose** | |
| - **Nombre d'organes atteints, moyenne** | 3.29 (± 1.44) |
| - **Sarcoïdose :** | |
| ○ **Isolée** | 2 (7.1 %) |
| ○ **Systémique** | 16 (57.1 %) |
| ○ **Sévère** | 17 (60.7 %) |
| - **Phénotypes :** | |
| ○ **Abdominal** | 3 (10.8 %) |
| ○ **OCCC** | 18 (64 %) |
| ○ **MSC** | 2 (7.1 %) |
| ○ **Pulmonaire** | 2 (7.1 %) |
| ○ **Extra-pulmonaire** | 3 (10.8 %) |
| - **Cluster :** | |
| ○ **C4 : pulmonaire isolée** | 1 (3.6 %) |
| ○ **C5 : pulmonaire et abdominale** | 6 (21.4 %) |
| ○ **C6 : extra-pulmonaire** | 21 (75 %) |
| **Biologie :** | |
| - **Lymphopénie < 1 G/l** | 7 (25 %) |
| - **Hypercalcémie** | 3 (10.8 %) |
| - **Syndrome inflammatoire** | 5 (17.9 %) |
| - **Hypergammaglobulinémie** | 3 (10.8 %) |
| - **Elévation ECA** | 5 (17.9 %) |
| **Histologie** | 23 (82.1 %) |
| - **Ganglion** | 8 (28.6 %) |
| - **BGSA** | 5 (17.9 %) |
| - **Organe cible** | 16 (57.1 %) |
| **Traitements antérieurs** | 23 (82,1 %) |
| - **Aucun** | 5 (17,9 %) |
| - **Corticothérapie seule** | 8 (28,6 %) |
| - **Biothérapie** | 8 (28,6 %) |
| - **Immunosuppresseurs** | 10 (35,8 %) |
| - **IgIV** | 3 (10,8 %) |
| - **N° ligne CYC, moyenne** | 2,07 (1,33) |

## DESCRIPTION DES ATTEINTES D'ORGANES :

Au sein de la cohorte, les atteintes d'organes étaient réparties comme suit, représentées dans la Figure 8. L'atteinte principale était neurologique avec 20 patients (71 %) dont 14 avec atteinte centrale (50 % du total, 70 % des atteintes neurologiques) et 6 avec une atteinte périphérique. On retrouvait ensuite des atteintes pulmonaires chez 15 patients (53 %), principalement des stades 2 radiologiques avec 12 patients (43 % du total, 80 % des atteintes pulmonaires), suivi de stade 4 (2 patients) et 3 (un patient). 16 patients (57 %) présentaient une atteinte ganglionnaire avec chez 14 patients une atteinte médiastino-hilaire localisée (stade 1 radiologique) et 5 patients avec des adénopathies systémiques. 14 patients (50 %) avaient une atteinte abdominale avec 6 atteintes hépatiques (21 %), 4 spléniques (14 %), 3 rénales (11 %) et une péritonéale. Les formes musculosquelettiques étaient retrouvées chez 11 patients (39 %) avec une atteinte articulaire au premier plan (8 patients, 28 %) puis des atteintes osseuses (2 patients) ou musculaires (un patient). Dans le reste des atteintes extra-pulmonaires, on retrouvait 6 atteintes ophtalmologiques (21 %), 5 cardiaques (18 %), 4 cutanées (14 %), une ORL et une vasculaire (aortite).

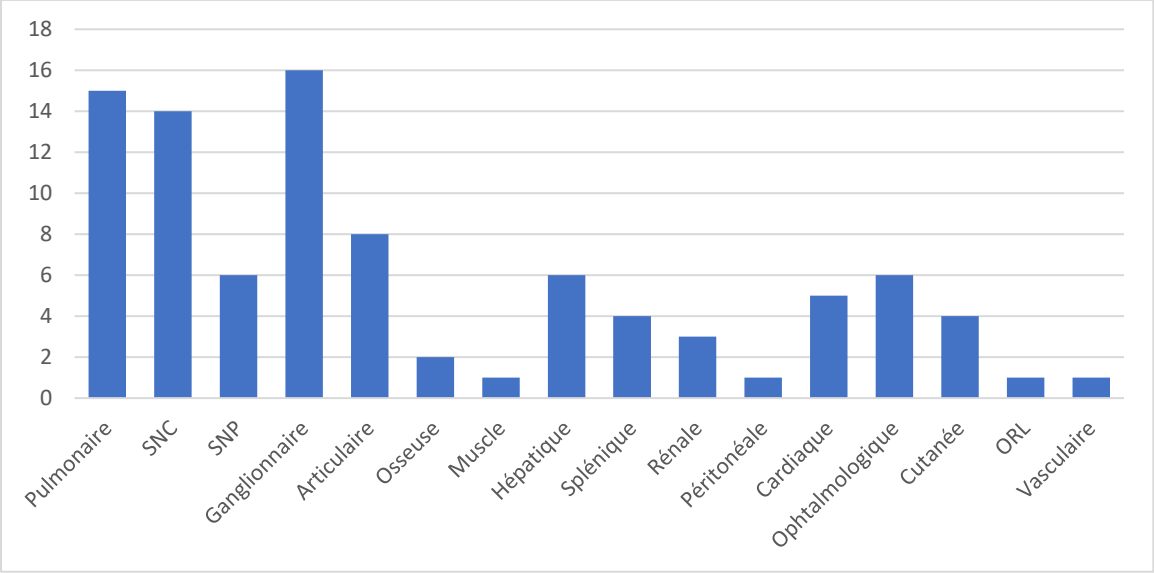


**Figure 8 : Répartition des atteintes d'organes**

Concernant la répartition en phénotype, on retrouvait 18 phénotypes « OCCC » (64 %) 3 phénotypes « abdominal » et « extra pulmonaires » (11 %), et 2 phénotypes « MSC » et « thoracique » (7 %), représenté dans la Figure 9.

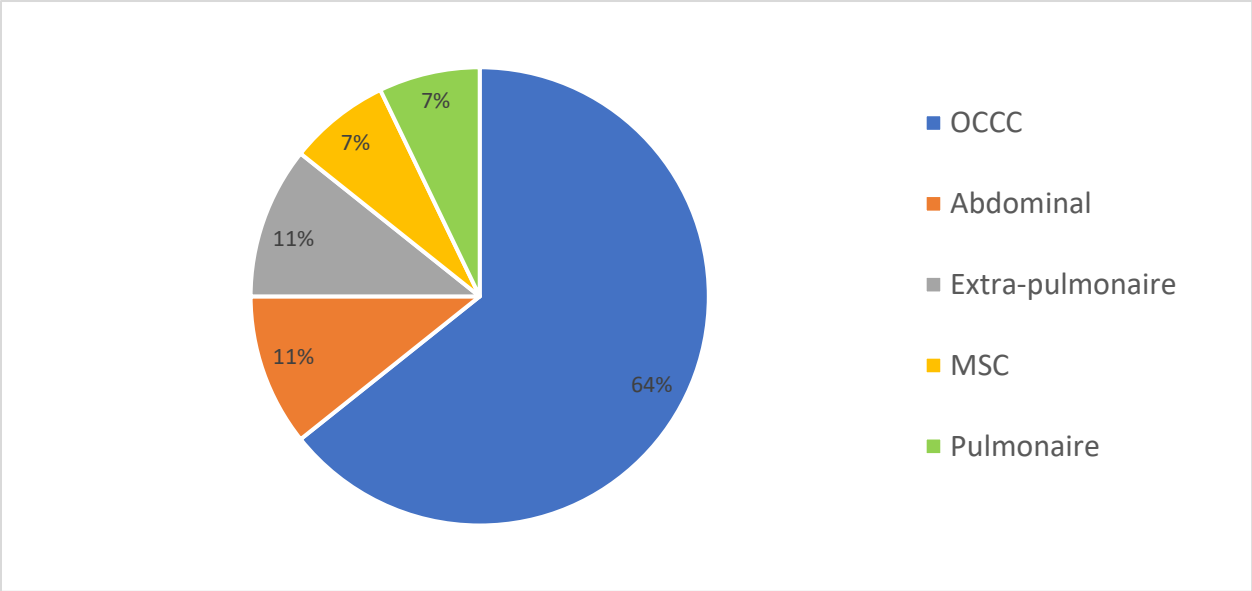


**Figure 9 : Répartition phénotypique**

La répartition des atteintes au sein des phénotypes est montrée dans le Tableau 8 en prenant comme base la cohorte « atteintes d'organes ».

**Tableau 8 : Répartition des atteintes par phénotype**

| ATTEINTES | OCCC | ABDOMINAL | EXTRA-PULMONAIRE | MSC | PULMONAIRE |
|---|---|---|---|---|---|
| **Neurologique** | 34% | | 23% | | 14% |
| **Pulmonaire** | 22% | 14% | 15% | 11% | 29% |
| **Ganglionnaire** | 12% | 14% | 8% | 33% | |
| **Hépatosplénique** | | 36% | 15% | 22% | 14% |
| **Rénale** | 2% | 7% | 8% | | |
| **Péritonéale** | | 7% | | | |
| **Articulaire** | 6% | 14% | 8% | | 29% |
| **Osseuse** | | | | 22% | |
| **Musculaire** | | | 8% | | |
| **Cardiovasculaire** | 8% | 7% | | | 14% |
| **Ophtalmologique** | 12% | | | | |
| **Cutanée** | 4% | | 8% | 11% | |
| ORL | | | 8% | | |

La répartition en clusters est représentée dans la Figure 10. On retrouvait 21 clusters « extra-pulmonaire » (75 %), 6 « pulmonaire et extra-pulmonaire » (21 %), et un « pulmonaire isolé » (4 %).

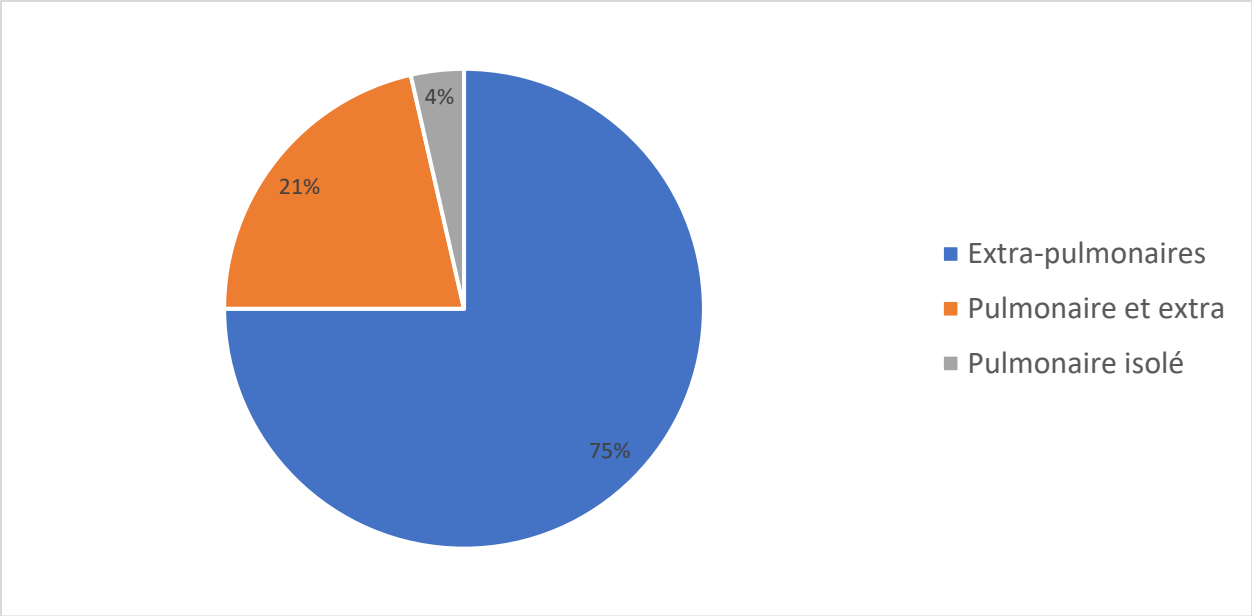


**Figure 10 : Répartition en cluster**

La répartition des atteintes au sein des clusters est montrée dans le Tableau 9 en prenant comme base la cohorte « atteintes d'organes ».

**Tableau 9 : Répartition des atteintes par cluster**

| ATTEINTES | CLUSTER 4 | CLUSTER 5 | CLUSTER 6 |
|---|---|---|---|
| **Neurologique** | | 4 % | 32 % |
| **Pulmonaire** | 50% | 14 % | 16 % |
| **Ganglionnaire** | | 18 % | 16 % |
| **Hépatosplénique** | | 29 % | 3 % |
| **Rénale** | | 4 % | 3 % |
| **Péritonéale** | | 4 % | |
| **Articulaire** | 50% | 11 % | 6 % |
| **Osseuse** | | 7 % | 0 % |
| **Musculaire** | | | 2 % |
| **Cardiovasculaire** | | 7 % | 6 % |
| **Ophtalmologique** | | | 10 % |
| **Cutanée** | | 4 % | 5 % |
| **ORL** | | | 2 % |

## DESCRIPTION DE L'INTERVENTION : MODALITÉS DU CYCLOPHOSPHAMIDE

Les modalités de réalisation du cyclophosphamide sont décrites dans le Tableau 10. Plusieurs schémas de posologie étaient utilisés. Les deux schémas les plus représentés, avec 25 % des patients chacun (7 patients), étaient les schémas « 600 mg/m² 3 cures puis 700 mg/m² » et « 700 mg/m² 6 cures ». Le premier concernait 7 patients, avec une dose reçue moyenne importante de 12.26 g. Parmi eux, il était décidé de réaliser finalement 6 cures supplémentaires (à 700 mg/m²) chez 4 patients en raison d'une réponse jugée insuffisante, expliquant la dose importante. Le second schéma représentait également 7 patients, avec une dose moyenne de 7.25 g. On retrouvait ensuite 5 patients traités à 600 mg/m² (dose moyenne 5.66 g), 3 à 500 mg/m² (dose moyenne 5.4g) et 2 traités à 500 mg/cure (dose moyenne 3 g). La dose moyenne globale de cyclophosphamide était de 7.82 g (± 4.01 g) et la durée moyenne de traitement de 5.76 mois (± 5.85 mois).

Le nombre de cures prévues était de 6 cures pour l'ensemble des patients sauf un où 12 cures étaient prévues dès l'initiation (600 mg/m² 3 cures puis 700 mg/m², patient présentant une méningite lymphocytaire avec adénopathies médiastinohilaires). Parmi ces 27 patients, le nombre de cures a été réduit chez 2 patients. Le premier présentait une sarcoïdose systémique avec atteinte principale osseuse, résistante à un traitement par anti-TNF. Il avait reçu 3 cures puis a refusé la poursuite du traitement en raison d'une intolérance digestive (nausées vomissements grade 2). La TEP réalisée à la 2$^{e}$ cure retrouvait une progression des lésions, faisant introduire un traitement par Mycophénolate Mofétil permettant une rémission. Le second présentait une atteinte osseuse également, et abdominale (hypermétabolisme splénique et adénopathies abdominales), avec une progression métabolique à la TEP de contrôle à la 3$^{e}$ cure. Un traitement par Mycophénolate Mofétil était également réalisé, sans efficacité, puis un traitement par anti-TNF permettant une rémission. Il a été décidé d'une majoration du nombre de cures pour 7 patients (26 %) en raison d'erreurs de prescription (2 patients, 1 cure supplémentaire réalisée), de suspension du cyclophosphamide (survenue d'un cancer ovarien à la 3$^{e}$ cure, traitement intermédiaire par corticothérapie et Mycophénolate Mofétil puis reprise d'un schéma complet de 6 cures) et d'une stabilité des atteintes d'organes à la réévaluation (4 patients).

Les patients recevaient tous une corticothérapie associée (un patient recevait en plus de l'hydroxychloroquine pour une atteinte cutanée), avec des schémas à 1 mg/kg (16 patients, 57

%), 0.75 mg/kg (5 patients, 17.8 %), 0.5 mg/kg (2 patients, 7 %) ou 0.25 mg/kg (5 patients, 17.8 %). Un traitement par bolus de méthylprednisolone était réalisé chez 13 patients (46 %).

Un traitement d'entretien était prévu pour 18 patients (64 %), principalement par mycophénolate mofétil (13 patients) puis par méthotrexate (2 patients, atteinte de spondylarthropathie associée et multinévrite), azathioprine (2 patients, uvéite et méningite lymphocytaire) ou hydroxychloroquine.

**Tableau 10 : Modalités CYC**

| CRITERES | PATIENTS N=28 |
|---|---|
| **Posologie CYC : n, dose moyenne** | |
| - **500 mg DU** | 2 (7%), 3g (± 1.04g) |
| - **500 mg/m²** | 3 (10.7%), 5.4g (± 1.04g) |
| - **600 mg/m²** | 5 (17.8%), 5.66g (± 1.89g) |
| - **600 mg/m² 3 cures puis 700mg/m²** | 7 (25%), 12.26g (± 5.11g) |
| - **700 mg/m²** | 7 (25%), 7.25 (± 2.27g) |
| - **Autre** | 4 (14%), 8g (± 0.84g) |
| **Nombre cure réalisés** | |
| ○ **< 6 cures** | 2 (7.4%) |
| ○ **6 cures** | 18 (66.6%) |
| ○ **7-11 cures** | 3 (11.1%) |
| ○ **12 cures** | 4 (14.8 %) |
| **Traitements associés** | |
| - **Corticothérapie seule** | 27 (96 %) |
| - **Hydroxychloroquine** | 1 (3.5 %) |
| **Modalité corticothérapie** | |
| - **Dont Bolus** | 13 (46%) |
| - **1 mg/kg/j** | 16 (57%) |
| - **0.75 mg/kg/j** | 5 (17.8%) |
| - **0.5 mg/kg/j** | 2 (7%) |
| - **0.25 mg/kg/j** | 5 (17.8%) |
| **Traitement d'entretien prévu** | |
| - **Aucun** | 10 (35%) |
| - **Mycophénolate Mofétil** | 13 (46%) |
| - **Méthotrexate** | 2 (7%) |
| - **Azathioprine** | 2 (7%) |
| - **Hydroxychloroquine** | 1 (3.5%) |
| **Indication CYC :** | |
| - **1e ligne** | 5 (31%) |
| - **Échec ligne antérieure** | 7 (43%) |
| - **Rechute** | 4 (25%) dont précoce < 6 mois : 1 |

Les indications de cyclophosphamide étaient analysées dans la cohorte « atteintes d'organes ». Sur les 93 atteintes d'organes, 47 motivaient l'introduction de traitement (50 %). Le Tableau 11 présente la répartition de ces atteintes. La première colonne montre la proportion de chaque atteinte d'organe parmi celles justifiant un traitement. Ainsi, on voit que l'atteinte la plus représentée est l'atteinte neurologique avec 43 %, suivi des atteintes pulmonaires et hépatospléniques (11 % chacune), puis ophtalmologiques (9 %), cardiovasculaires ou ganglionnaires (6 % chacune). La deuxième colonne montre la proportion, parmi chaque type d'atteinte, de celles justifiant un traitement. Ainsi 95 % des atteintes neurologiques motivaient l'introduction du cyclophosphamide, mais seulement 33 % des atteintes pulmonaires.

**Tableau 11 : Répartition des indications de traitements selon l'atteinte**

| ATTEINTES | % INDICATION DE TRAITEMENT | % ATTEINTES JUSTIFIANT CYC |
|---|---|---|
| **Neurologique** | 43 % | 95% |
| **Pulmonaire** | 11 % | 33% |
| **Ganglionnaire** | 6 % | 18 % |
| **Hépatosplénique** | 11 % | 50 % |
| **Rénale** | 4 % | 67 % |
| **Péritonéale** | 2 % | 100 % |
| **Articulaire** | 2 % | 13 % |
| **Osseuse** | 4 % | 100 % |
| **Cardiovasculaire** | 6 % | 50 % |
| **Ophtalmologique** | 9 % | 67 % |
| **ORL** | 2 % | 100 % |

## ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DU CYCLOPHOSPHAMIDE :

### RÉPONSE COHORTE « PATIENTS »

L'évaluation de l'efficacité du cyclophosphamide est représentée en évaluation globale (réponse complète, réponse partielle, échec), selon l'évaluation COS et les scores ePOST et ePOSTadj. L'évaluation était faite en 3 temps : à la fin du traitement (CX), à 6 mois de la dernière injection (M6) et aux dernières données disponibles (MX).

## ÉVALUATION À LA FIN DU TRAITEMENT :

On retrouvait ainsi après la 6e cure de cyclophosphamide sur les 28 patients, 16 patients en réponse complète (dont 1 avec une corticothérapie < 7.5 mg/j) soit un taux de réponse complète de 57%. 8 patients étaient en réponse partielle (28 %) et 4 en échec (10.7 %). 4 patients étaient jugés en échec, avec une majoration du nombre d'adénopathies à la TEP-TDM pour la première, une majoration de l'hypermétabolisme des lésions pour les deux suivants et une progression d'infiltrats pulmonaires pour la dernière. La dose moyenne de corticothérapie était de 17.22 mg (± 12.42). On retrouvait après la 6e cure une réduction significative du score ePOST comparé à l'inclusion (3.24 (±3.83) vs 9.50 (±4.85) ; Δ-6,26 ; p< 0.001) et du score ePOSTadj (1.43 (±1.15) vs 3.80 (±1.92) ; Δ -2.37 ; p < 0.001).

Il était décidé chez 5 patients de poursuivre le traitement à 12 cures, 3 en raison d'atteinte encéphalique et 2 en raison d'une réponse partielle. Parmi ces 5 patients, 2 atteignaient une réponse complète (avec corticothérapie < 7.5 mg/j), 1 restait en réponse partielle et 2 rechutaient.

Au total, on obtenait une efficacité globale à la fin du traitement de 78.6 % avec 22 patients répondant au traitement et 6 en échecs (21.4 %). Parmi ceux répondant, 15 étaient en réponse complète et 7 en réponse partielle. On observait une réduction significative du score ePOST comparé à l'inclusion (3.64 (±4.17) vs 9.50 (±4.85) ; Δ -5.86 ; p< 0.001) et du score ePOSTadj (1.53 (±1.36) vs 3.80 (±1.92) ; Δ -2.26 ; p < 0.001).

La corticothérapie moyenne en fin de traitement n'était pas différente en fonction de la réponse, avec une dose moyenne chez ceux ayant répondu à 14.7 mg/j (±11.9) et à 20.0 mg/j (±14.1) chez ceux en échec (p = 0.38). On ne notait pas non plus de différence dans la dose totale de cyclophosphamide (7.97 g (±3.85) vs 7.27 g (±4.91), p = 0.8) ou la durée de traitement (5.45 mois (±5.79) vs 6.50 (±6.57), p 0.89).

## ÉVALUATION A 6 MOIS DE LA DERNIÈRE CURE

A 6 mois de la dernière cure administrée de cyclophosphamide (M6), un patient ne pouvait être évalué car il avait bénéficié d'une greffe pulmonaire avant la réévaluation. 15 patients étaient en réponse au traitement soit un taux de 55.6 %. 14 patients étaient en réponse complète soit un taux d'efficacité de 51.8 %. Parmi eux 11 avaient une corticothérapie < 7.5 mg/j, mais avec un traitement immunosuppresseur associé pour 10 d'entre eux (8 Mycophénolate Mofétil, 2 Méthotrexate, 1 Azathioprine). Les 3 patients qui gardaient une corticothérapie à dose

importante (10 mg pour l'un, 20 mg pour les deux autres) n'avaient pas de traitement d'entretien pour deux d'entre eux, et le dernier était sous Azathioprine. Parmi ces 14 patients, 3 avaient reçu 12 cures de traitement (2 d'entre eux étaient déjà en réponse complète à la fin du traitement). 10 étaient déjà en réponse complète à C6 et 4 en réponse partielle.

Une patiente était en réponse partielle, sur une cholestase biologique persistante.

12 patients étaient en rechute soit un taux de 44.4 %.

Le score ePOST était significativement réduit en comparaison à l'inclusion (2.70 (±3.84) vs 9.50 (±4.85) ; Δ -6.80 ; p< 0.01) comme le score ePOSTadj (1.38 (±1.78) vs 3.80 (±1.92) ; Δ -2.42 ; p< 0.001). Par rapport à la fin du traitement, on retrouve une baisse significative du taux de réponse complète ou partielle (55.6 % vs 78.6 %, p 0.041), sans modification des scores ePOST et ePOSTadj, mais avec une diminution de la corticothérapie moyenne (8.19 mg vs 15.5 mg ; p < 0.01).

## ÉVALUATION AUX DERNIÈRES DONNÉES DISPONIBLES

A MX (aux dernières données disponibles), 27 patients étaient évaluables, à une durée moyenne de 29.21 mois (±31.88). 13 patients étaient en réponse complète soit un taux de 48,1 %, dont 2 avec une corticothérapie toujours > 7.5 mg/j. 14 patients étaient en rechute soit un taux de 51.8 %, dont 7 toujours sous corticothérapie à une dose > 7.5 mg/j (dose moyenne 16.43 mg, ± 11,07).

En comparaison à l'inclusion, on notait une décroissance significative du score ePOST (2.27 (±2.87) vs 9.50 (±4.85) ; Δ -7.23 ; p <0.01) et du score ePOSTadj (1.33 (±2.01) vs 9.50 (±4.85) ; Δ -8,17 ; p < 0.01). En comparaison à la dernière évaluation de M6, parmi les patients n'ayant pas présenté de rechute, on ne notait pas de différence du score ePOST (2.27 (±2.87) vs 2.84 (±3.89) ; Δ -0.575 ; p 0.86), ePOSTadj (1.33 (±2.01) vs 1.38 (±1.78) ; Δ -0.0452 ; p 0.79) ou de la dose moyenne de corticothérapie (5.12 mg/j (±4.86) vs 8.19 mg/j (±7.12) ; Δ -3.07 ; p 0.089).

La Figure 11 représente une synthèse de l'évaluation de la réponse globale de la cohorte « patients », en fonction des différents temps d'évaluation. Le tableau 11 montre l'évolution des scores COS, ePOST, ePOSTadj aux différents temps d'évaluation, ainsi que la dose moyenne de corticothérapie. Chaque temps d'évaluation est comparé au précédent.

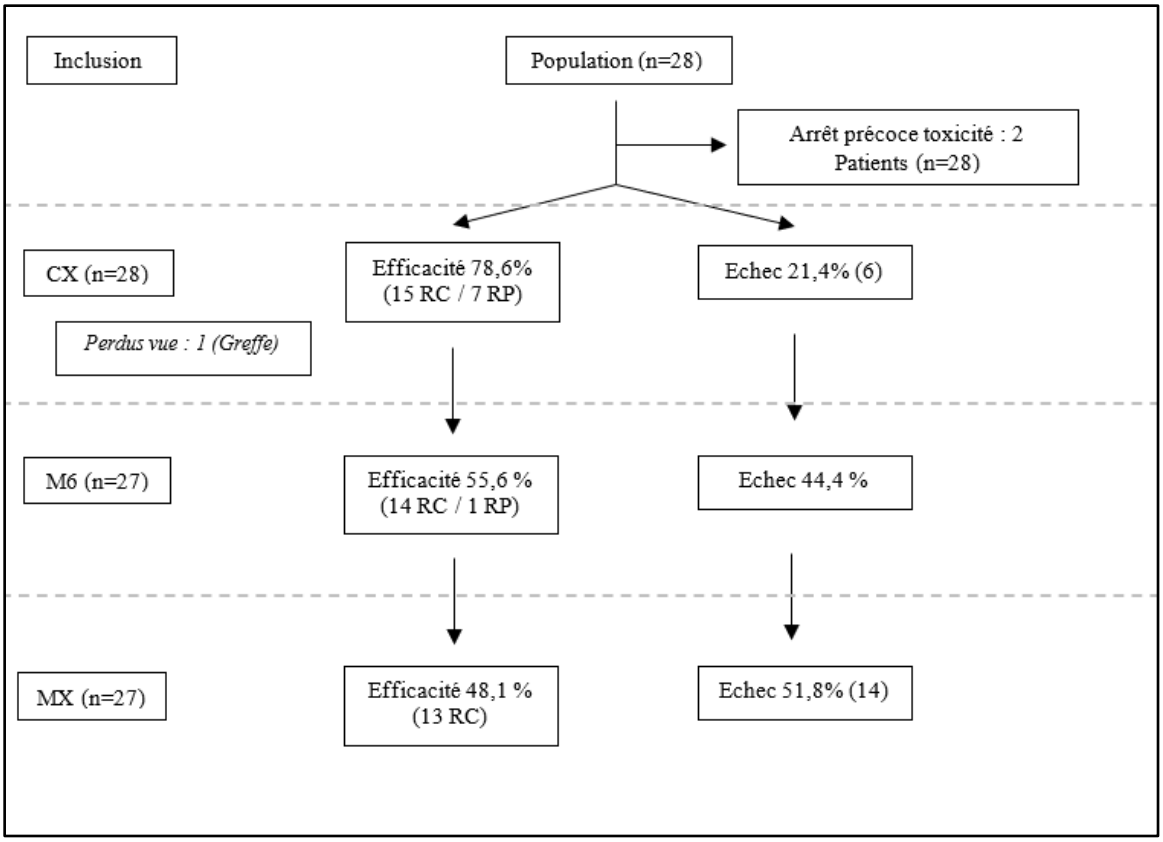


**Figure 11 : Réponse globale : cohorte "patients"**

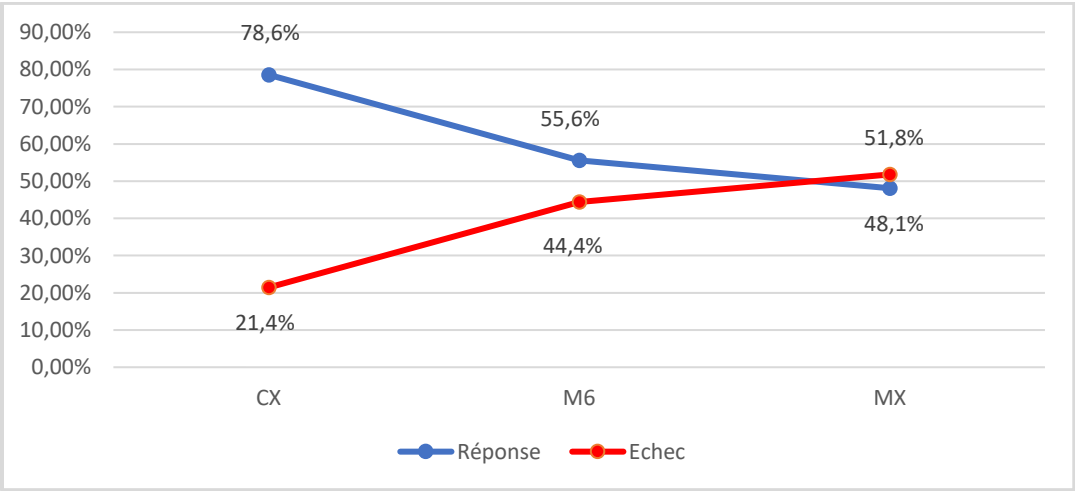


**Figure 12 : Évolution du taux de réponse**

Tableau 12 : Évolution des scores ePOST, ePOSTadj COS et corticothérapie

| VARIABLE | INCLUSION | CX (N = 28) | M6 (N = 27) | MX (N=27) |
|---|---|---|---|---|
| **Réponse, n** | / | 22 (79%) | 15 (55.6%) | 13 (48,1%) |
| **ePOST, moyenne, δ** | | 3.64 (±4.17) | 2.70 (±3.84) | 2.27 (±2.87) |
| **ePOST adj, moyenne, δ** | | 1.53 (±1.36) | 1.38 (±1.78) | 1.33 (±2.01) |
| **COS ≤ 7, n** | / | 19 (68%) | 15 (56%) | 14 (52%) |
| **COS ≥ 8, n** | / | 9 (32%) | 12 (44%) | 13 (48%) |
| **Corticothérapie, moyenne** | / | 15.5 mg/j (±12.1) | 8.19 mg/j (±7.12) | 5.12 mg/j (±4.86) |
| **Durée fin CYC, mois** | / | / | 8.66 (±4.05) | 29,21 (±31.88) |

La Figure 13 représente la courbe de survie sans rechute à 2 ans de la fin de traitement par cyclophosphamide, de la cohorte « patients » avec un taux de survie sans rechute de 59.6 % (42.8 % ; 83.0 %). On observe une décroissance importante lors de la première année, de l'ordre de 40 % puis une stabilisation de la courbe.

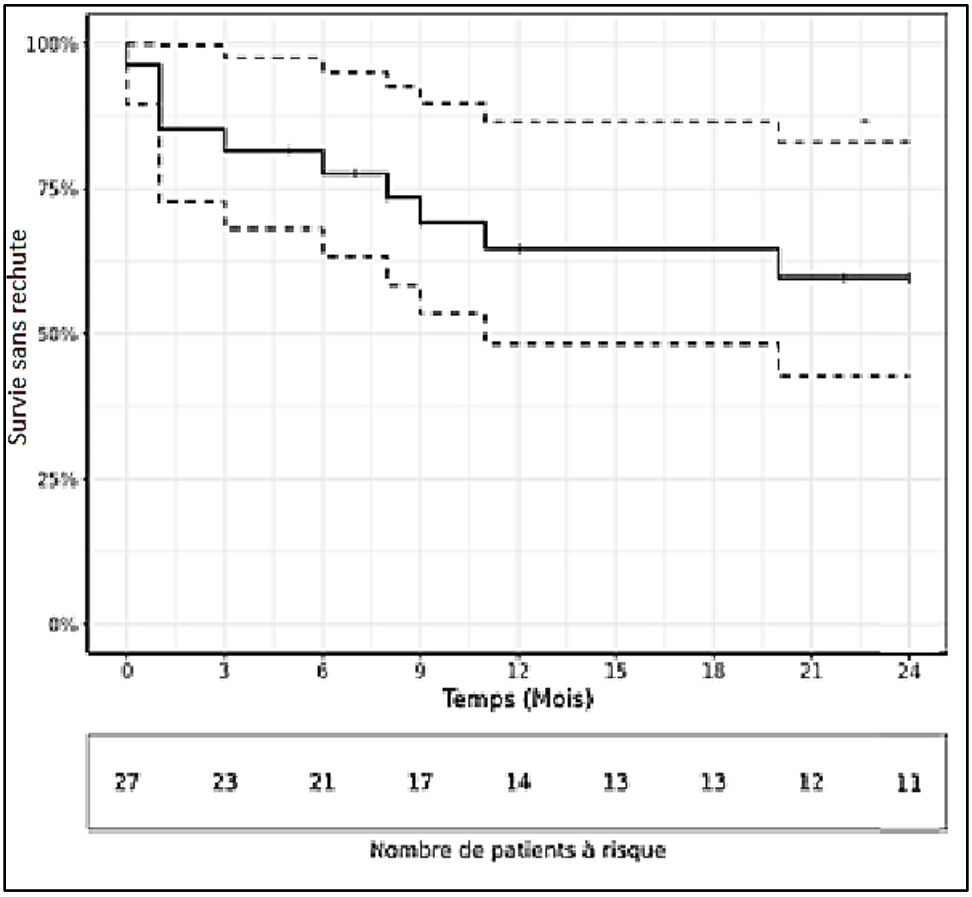


Figure 13 : Courbe de survie sans rechute : cohorte "patients"

## RÉPONSE COHORTE « ATTEINTES D'ORGANES » :

Les seuils d'efficacité sur l'atteinte d'organe sont représentés dans la Figure 14, selon les résultats de la cohorte « atteintes d'organes ». La rechute est ici considérée en fonction de l'organe atteint, indépendamment du reste des atteintes du patient. Une atteinte stable ne nécessitant pas d'introduction de nouveau traitement est considérée comme une réponse thérapeutique.

Afin d'améliorer la lecture des résultats, les atteintes ont été regroupées en 7 groupes, avec les atteintes neurologiques, les atteintes pulmonaires, les atteintes abdominales (hépatiques, spléniques, péritonéales et rénales), les atteintes ganglionnaires, les atteintes cardiovasculaires (cardiaques et vasculaires) et les atteintes ORL et ophtalmologiques.

On observait une efficacité importante à l'issue du traitement, supérieure à 90 % dans les formes neurologiques, pulmonaires, cardiovasculaires, ganglionnaires et ostéoarticulaires. L'efficacité semblait moindre dans les formes hépatospléniques et rénales (78.57 %) et ophtalmologiques et ORL (71.43 %). On notait cependant une perte rapide d'efficacité notamment dans les formes neurologiques avec une réponse maintenue à 6 mois à 66.67 %, puis uniquement à 52 % à la fin du suivi. Cette perte d'efficacité était également retrouvée dans les formes cardiovasculaires, ophtalmologiques et ORL, avec une efficacité à 6 mois de l'ordre de 60 % et 42 % respectivement, mais avec des effectifs faibles pour ces groupes (n= 6 et 7 respectivement).

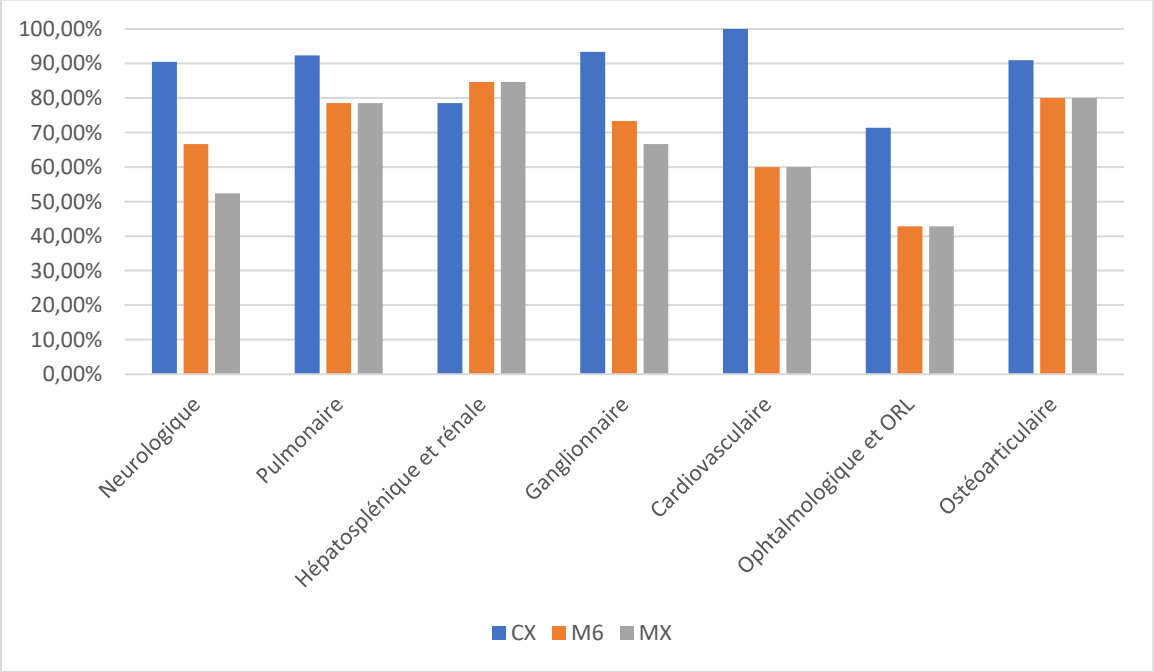


**Figure 14 : Taux de réponse : cohorte "atteintes d'organes"**

On retrouve au terme du suivi une efficacité plus importante dans le groupe abdominal (regroupant les formes hépatiques, spléniques et rénales) estimé à 85 %, suivi de l'atteinte pulmonaire (79 %), ganglionnaire (67 %), ostéoarticulaire (62 %), cardiaque (60 %), neurologique (52 %) puis ophtalmologique et ORL avec seulement 43 % d'efficacité.

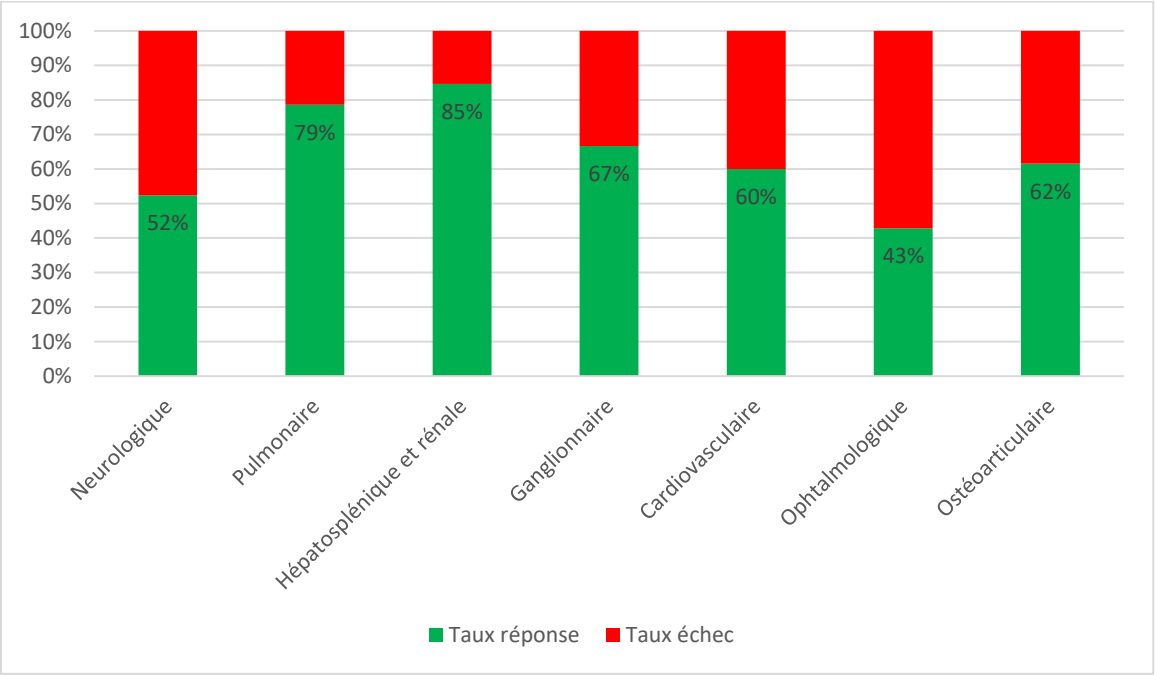


**Figure 15 : Taux de réponse et de rechutes au terme du suivi : cohorte "atteintes d'organes"**

La Figure 16 représente la courbe de survie sans rechute à 2 ans de la fin de traitement par cyclophosphamide, de la cohorte « atteintes » avec un taux de survie globale sans rechute de 77.7 % (68.7 % ; 87.9 %). On note une différence de survie selon le type d'atteinte avec une survie meilleure dans les formes cutanées (100 %) pulmonaires, abdominales (hépatospléniques et rénales) (84 % pour les deux), ostéoarticulaires (80 %) et ophtalmologiques et ORL (83 %). La survie était moindre dans les formes neurologiques ou cardiovasculaires (67 % chacune), et dans les formes ganglionnaires (52.5 %).

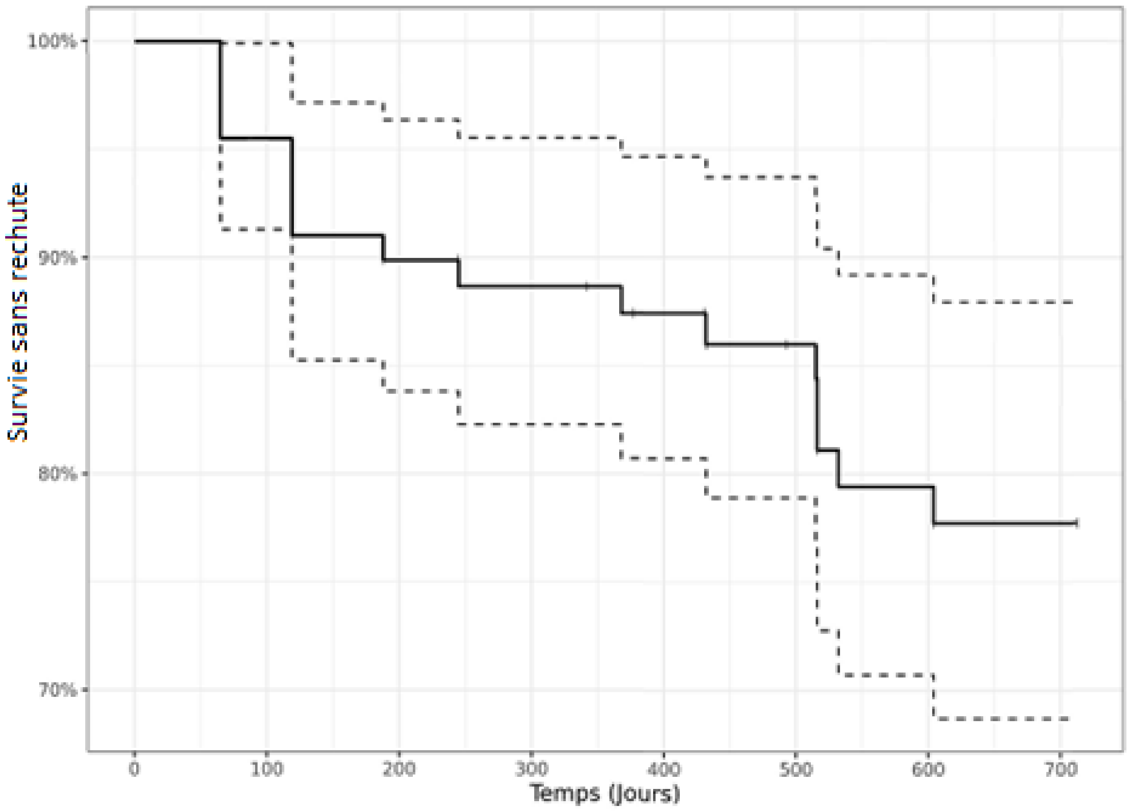


**Figure 16 : Survie sans rechute : cohorte "atteintes d'organes"**

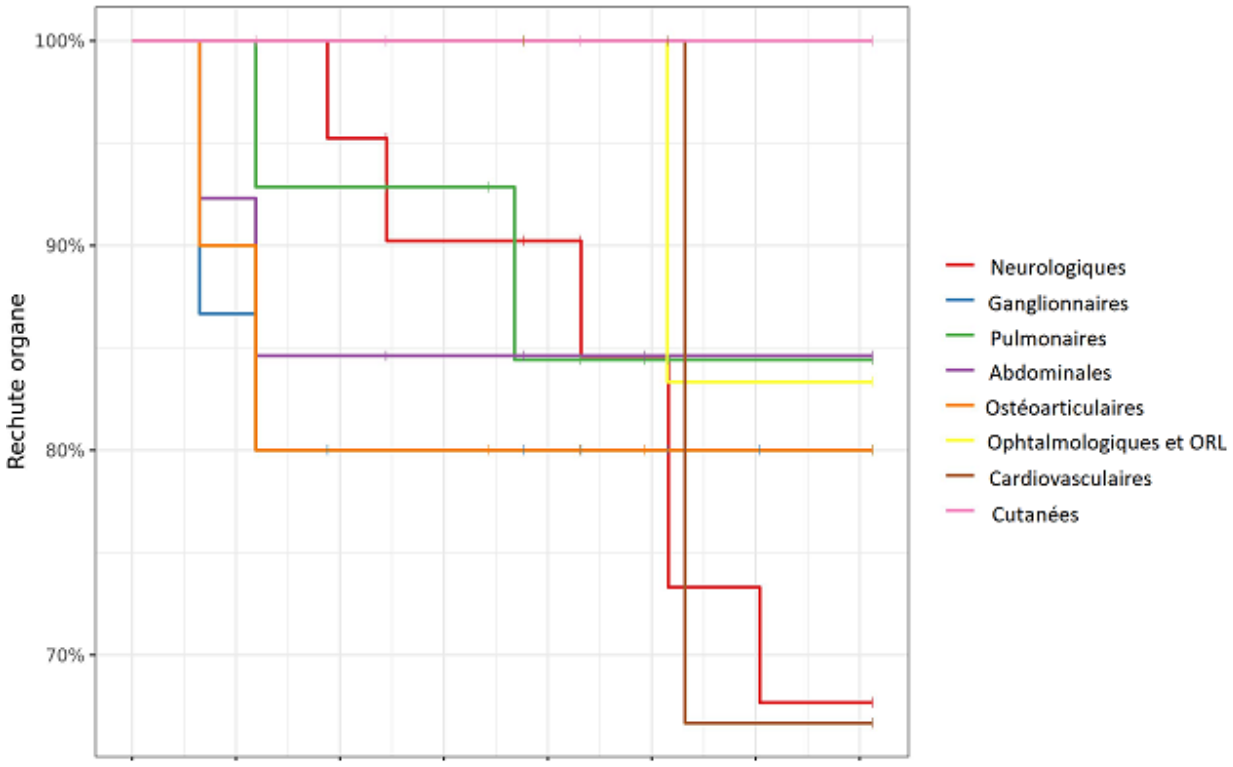


**Figure 17 : Rechute à 2 ans selon l'atteinte d'organe**

## FACTEURS PRONOSTIQUES DE RÉPONSE : COHORTE « PATIENT »

Le Tableau 13 compare la population de la cohorte « patients » en fonction de l'efficacité ou non du cyclophosphamide à la fin du traitement. On ne retrouvait pas de différence d'efficacité dans les variables démographiques comme l'âge ou le sexe, ni dans les anomalies biologiques. La seule différence significative était l'appartenance au phénotype « thoracique », avec les 2 seuls patients de la cohorte y appartenant ayant présenté une rechute. On ne retrouvait pas de différence dans les modalités de réalisation du cyclophosphamide ni dans la corticothérapie associée. Les scores ePOST et ePOST adj étaient similaires dans les deux groupes.

**Tableau 13 : Répartition des atteintes selon la réponse au cyclophosphamide**

| VARIABLES ÉTUDIÉES | REPONSE (N = 22) | ECHEC (N = 6) | N | P |
|---|---|---|---|---|
| **Âge à l'inclusion, moyenne** | 52.3 ans (±17.2) | 49.2 ans (±7.83) | 28 | 0.52 |
| **Sexe, n** | | | 28 | 0.35 |
| - **Homme** | 14 (64%) | 2 (33%) | | |
| - **Femme** | 8 (36%) | 4 (67%) | | |
| **Nombre d'organes, moyenne** | 3.18 (±1.40) | 3.67 (±1.63) | 28 | 0.5 |
| - **≥ 3 organes atteints** | 12 (55%) | 4 (67%) | 16 | 0.67 |
| **Biologie :** | | | | |
| - **Lymphopénie** | 4 (18%) | 3 (50%) | 7 | 0.14 |
| - **Hypercalcémie** | 2 (9.1%) | 0 (0%) | 2 | 1 |
| - **CRP > 10 mg/L** | 3 (14%) | 2 (33%) | 5 | 0.29 |
| - **Hypergammaglobulinémie** | 2 (9.1%) | 0 (0%) | 2 | 1 |
| - **ECA élevée** | 2 (9.1%) | 2 (33%) | 4 | 0.19 |
| **Phénotypes :** | | | | |
| - **Abdominal** | 2 (9.1%) | 1 (17%) | 3 | 0.53 |
| - **OCCC** | 15 (68%) | 3 (50%) | 18 | 0.63 |
| - **MSC** | 2 (9.1%) | 0 (0%) | 2 | 1 |
| - **Thoracique** | 0 (0%) | 2 (33%) | 2 | 0.04 |
| - **Extra pulmonaire** | 3 (14%) | 0 (0%) | 3 | 1 |
| **Clusters :** | | | | |
| - **Cluster 4** | 1 (4.5%) | 0 (0%) | 1 | 1 |
| - **Cluster 5** | 3 (14%) | 3 (50%) | 6 | 0.1 |
| - **Cluster 6** | 18 (82%) | 3 (50%) | 21 | 0.14 |
| **Ligne CYC, moyenne** | 2.00 (±1.38) | 2.33 (±1.21) | 28 | 0.45 |
| **Dose totale CYC** | 7.97 g (±3.85) | 7.27 g (±4.91) | 28 | 0.8 |
| **Schémas CYC** | | | | |
| - **500 mg du** | 2 (9.1%) | 0 (0%) | 2 | 1 |
| - **500 mg/m²** | 3 (14%) | 0 (0%) | 3 | 1 |
| - **600 mg/m²** | 2 (9.1%) | 3 (50%) | 5 | 0.0504 |
| - **600 mg/m² puis 700 mg/m²** | 6 (27%) | 1 (17%) | 7 | 1 |
| - **700 mg/m²** | 6 (27%) | 1 (17%) | 7 | 1 |
| **Durée traitement CYC** | 5.45 mois (±5.79) | 6.50 mois (±6.57) | 28 | 0.89 |
| **Modalité corticothérapie** | | | | |
| - **≥ 0.5 mg/kg/j** | 18 (82%) | 3 (50%) | 21 | 0.14 |
| - **Bolus IV** | 10 (45%) | 3 (50%) | 13 | 1 |
| **Evaluation à l'initiation** | | | | |
| - **ePOST, moyenne** | 9.18 (±5.02) | 10.7 (±4.37) | 28 | 0.46 |
| - **ePOSTadj, moyenne** | 3.79 (±2.09) | 3.82 (±1.26) | 28 | 0.74 |

## COMPARAISON DES POPULATIONS SELON LA SURVENUE DE RECHUTE

### PATIENTS SANS RECHUTE A LA FIN DU SUIVI :

Chez les 13 patients n'ayant pas présenté de rechute à la fin du suivi, la durée moyenne de suivi était de 39.2 mois (±33.5). La dose de corticothérapie moyenne était de 5.54 mg/j (±5.21). L'activité de la maladie était faible avec un score ePOST moyen à 0.923 (±1.71) et un score ePOSTadj moyen à 0.410 (±0.626).

### PATIENTS AYANT PRÉSENTÉ UNE RECHUTE :

14 patients ont présenté une rechute après l'arrêt du cyclophosphamide, dont la moitié à moins de 6 mois de l'arrêt (dont 3 avant la 3$^{e}$ cure de cyclophosphamide). La durée moyenne de survenue d'une rechute était de 22.9 mois (±33.4). 5 patients présentaient une rechute dans l'année suivant la fin du traitement et 2 à distance de l'arrêt (20 et 26 mois). La posologie moyenne de corticothérapie lors de la rechute était de 9,64 mg/j (± 10,46).

3 patients étaient traités par mycophénolate mofétil, qui présentaient tous une rechute précoce, avant la réalisation de la 3$^{e}$ cure de cyclophosphamide. Parmi eux, une patiente présentait une intolérance au traitement nécessitant un changement pour un anti-TNF, permettant un contrôle de la sarcoïdose.

8 patients recevaient un traitement par anti-TNF pour leur rechute, permettant un contrôle de la sarcoïdose pour l'ensemble des 8 patients.

2 patients étaient traités par méthotrexate dont l'un en raison d'une sarcoïdose abdominale réfractaire avec antécédent de résistance au mycophénolate mofétil et infection à *Mycobacterium bovis*. La dernière patiente était traitée par rituximab en raison d'une présentation de pachyméningite et infiltrats pulmonaires pouvant correspondre à une maladie associée aux IgG4. Elle présentait ensuite de multiples rechutes avec échec de mycophénolate mofétil, finalement contrôlé par anti-TNF.

## FACTEURS PRONOSTIQUES DE RECHUTE : COHORTE PATIENT

Le Tableau 14 représente la population de l'étude selon la survenue ou non d'une rechute, afin de déterminer les profils des populations présentant une rechute.

Parmi les caractéristiques démographiques, on ne notait pas de différence significative, mais une tendance à une population plus âgée chez les patients présentant une rechute (âge moyen 55.5 ans vs 42.5, p 0.21), et une prédominance féminine.

Concernant la présentation de la sarcoïdose, le nombre d'organes atteints était similaire. La présentation biologique retrouvait la présence d'un syndrome inflammatoire en proportion plus importante chez les patients ayant fait une rechute, sans atteindre la significativité (29 % des rechutes contre 7.1 % chez ceux sains, p 0.33). Les présentations phénotypiques ou en cluster ne montraient pas de différence sur la survenue de rechute.

Concernant les modalités de réalisation du cyclophosphamide, on ne retrouvait pas de différence sur le schéma utilisé ou la dose reçue. La durée totale de traitement semblait plus longue chez ceux ayant eu une rechute (4.14 mois en moyenne vs 7.21 mois, p 0.22). Une corticothérapie > 0.5 mg/kg/J semblait plus associée à l'absence de rechute (93 % des sujets sains contre 57 % des patients avec rechute, p 0.077), sans être significative. La réalisation de bolus IV paraissait plus fréquente chez la population sans rechute (57 % contre 36 %, p 0.26). La réalisation d'un traitement immunosuppresseur d'entretien après le cyclophosphamide ne modifiait pas la survenue de rechute.

On notait une différence significative sur l'activité de la sarcoïdose à l'admission entre les groupes. Ainsi, le score ePOSTadj à l'inclusion était plus élevé chez ceux ayant présenté une rechute (4.55 vs 3.04, p < 0.015), et également à la 6$^{e}$ cure et 6 mois après la dernière cure.

Tableau 14 : Comparaison selon rechute : cohorte "patients"

| VARIABLES ETUDIÉES | PAS DE RECHUTE (N = 14) | RECHUTE (N = 14) | N | P |
|---|---|---|---|---|
| **Âge à l'inclusion, médiane** | 42.5 ans [34.2; 64.0] | 55.5 ans [46.0; 65.8] | 28 | 0.21 |
| - **Âge > 60 ans** | 5 (36%) | 7 (50%) | 12 | 0.45 |
| **Sexe, n** | | | | 0.13 |
| - **Homme** | 10 (71%) | 6 (43%) | 16 | 0.33 |
| - **Femme** | 4 (29%) | 8 (57%) | 12 | 0.13 |
| **Nombre d'organes, moyenne** | 3.36 (±1.15) | 3.21 (±1.72) | 28 | 0.83 |
| - **≥ 3 organes atteints** | 9 (64%) | 7 (50%) | 16 | 0.45 |
| **Biologie :** | | | | |
| - **Lymphopénie** | 4 (29%) | 3 (21%) | 7 | 1 |
| - **Hypercalcémie** | 1 (7.1%) | 1 (7.1%) | 2 | 1 |
| - **CRP > 10 mg/L** | 1 (7.1%) | 4 (29%) | 5 | 0.33 |
| - **Hypergammaglobulinémie** | 2 (14%) | 0 (0%) | 2 | 0.48 |
| - **ECA élevée** | 1 (7.1%) | 3 (21%) | 4 | 0.6 |
| **Phénotypes :** | | | | 0.43 |
| - **Abdominal** | 2 (14%) | 1 (7.1%) | 3 | 1 |
| - **OCCC** | 8 (57%) | 10 (71%) | 18 | 0.43 |
| - **MSC** | 0 (0%) | 2 (14%) | 2 | 0.48 |
| - **Thoracique** | 2 (14%) | 0 (0%) | 2 | 0.48 |
| - **Extra pulmonaire** | 2 (14%) | 1 (7.1%) | 3 | 1 |
| **Clusters :** | | | | |
| - **Cluster 4** | 1 (7.1%) | 0 (0%) | 1 | 1 |
| - **Cluster 5** | 3 (23%) | 3 (21%) | 6 | 1 |
| - **Cluster 6** | 10 (71%) | 11 (79%) | 21 | 1 |
| **Ligne CYC, moyenne** | 2.29 (±1.59) | 1.86 (±1.03) | 28 | 0.64 |
| **Dose totale CYC** | 8.25 g (±4.64) | 7.40 g (±3.38) | 28 | 0.78 |
| **Schémas CYC** | | | | |
| - **500 mg du** | 2 (14%) | 0 (0%) | 2 | 0.48 |
| - **500 mg/m²** | 1 (7.1%) | 2 (14%) | 3 | 1 |
| - **600 mg/m²** | 2 (14%) | 3 (21%) | 5 | 1 |
| - **600 mg/m² puis 700 mg/m²** | 5 (36%) | 2 (14%) | 7 | 0.38 |
| - **700 mg/m²** | 3 (21%) | 4 (29%) | 7 | 1 |
| **Durée traitement CYC** | 4.14 mois (±2.25) | 7.21 mois (±7.81) | 28 | 0.22 |
| **Posologie CTC associée** | | | | |
| - **≥ 0.5 mg/kg/j** | 13 (93%) | 8 (57%) | 21 | 0.077 |
| - **Bolus iv** | 8 (57%) | 5 (36%) | 13 | 0.26 |
| **Traitement de relais** | | | | |
| - **Aucun** | 4 (29%) | 6 (43%) | 10 | 0.43 |
| - **Méthotrexate** | 2 (14%) | 0 (0%) | 2 | 0.48 |
| - **Mycophénolate mofétil** | 7 (50%) | 6 (43%) | 13 | 0.7 |
| **Evaluation à l'initiation** | | | | |
| - **ePOST, moyenne** | 8.21 (±4.48) | 10.8 (±5.03) | 28 | 0.19 |
| - **ePOSTadj, moyenne** | 3.04 (±0.806) | 4.55 (±2.41) | 28 | **0.015** |
| **Evaluation C6** | | | | |
| - **ePOST, moyenne** | 1.92 (±2.02) | 4.67 (±4.83) | 25 | 0.11 |
| - **ePOSTadj, moyenne** | 0.968 (±0.902) | 1.92 (±1.21) | 25 | **0.029** |
| - **CTC (mg/j), moyenne** | 17.7 mg/j (±10.4) | 16.7 mg/j (±14.4) | 26 | 0.66 |
| **Evaluation M6** | | | | |
| - **ePOST, moyenne** | 1.33 (±1.78) | 5.43 (±5.22) | 19 | **0.042** |
| - **ePOSTadj, moyenne** | 0.597 (±0.633) | 2.91 (±2.24) | 19 | **0.015** |
| - **CTC (mg/j), moyenne** | 9.79 mg/j (±7.89) | 5.00 mg/j (±4.08) | 21 | 0.18 |

## FACTEURS PRONOSTIQUES DE RECHUTE : COHORTE ATTEINTES D'ORGANES

La même répartition, en fonction de la survenue ou non de rechute a été faite avec la cohorte par atteinte d'organe, représentée dans le Tableau 15. La rechute étudiée était la rechute de l'organe, indépendamment de l'activité globale de la maladie. En cas de reprise d'un traitement en lien avec une rechute sur une autre atteinte, le suivi était clôturé et l'organe étudié évalué.

On retrouvait comme variables différentes entre les deux groupes, en faveur de la survenue de rechute, la présentation phénotypique pulmonaire (8 rechutes contre une réponse, $p < 0.001$), une durée d'évolution faible avant cyclophosphamide (14 mois contre 61, p 0.013), une posologie de corticothérapie associée < 0.5 mg/kg/J (14/24 rechutes contre 14/65 pour ceux ayant > 0.5 mg/kg/J, $p < 0.01$) et le fait que l'atteinte était responsable de l'initiation du cyclophosphamide ($p < 0.01$).

On retrouve une tendance non-significative à la rechute chez les femmes (57 % des rechutes contre 62 % des réponses pour les hommes, p 0.086), dans les formes neurologiques (36 % des rechutes, p 0.068), chez ceux présentant un syndrome inflammatoire biologique (p 0.078) et chez ceux ayant reçu un traitement selon le schéma 500 mg dose unique (p 0.053). L'introduction ou non d'un traitement de relais ne modifiait pas la survenue de rechutes.

Tableau 15 : Tableau 13 : Comparaison selon rechute : cohorte "atteintes d'organes"

| VARIABLES ÉTUDIÉES | PAS DE RECHUTE (N = 61) | RECHUTE (N = 28) | N | P |
|---|---|---|---|---|
| **Âge à l'inclusion, moyenne** | 51.9 ans (±17.3) | 55.2 ans (±10.9) | 89 | 0.44 |
| **Sexe, n** | | | | 0.086 |
| - **Homme** | 38 (62%) | 12 (43%) | 50 | |
| - **Femme** | 23 (38%) | 16 (57%) | 39 | |
| **Type d'atteinte** | | | | |
| - **Neurologique** | 11 (18%) | 10 (36%) | 21 | 0.068 |
| - **Pulmonaire** | 11 (18%) | 3 (11%) | 14 | 0.53 |
| - **Hépatosplénique rénale** | 11 (18%) | 2 (7.1%) | 13 | 0.21 |
| - **Ganglionnaire** | 10 (16%) | 5 (18%) | 15 | 1 |
| - **Cardiovasculaire** | 3 (4.9%) | 2 (7.1%) | 5 | 0.65 |
| - **Ophtalmologique et orl** | 3 (4.9%) | 4 (14%) | 7 | 0.2 |
| - **Ostéoarticulaire** | 8 (13%) | 2 (7.1%) | 13 | 0.5 |
| **Nombre d'organes, moyenne** | 3.95 (±1.26) | 3.68 (±1.54) | 89 | 0.57 |
| - **≥ 3 organes atteints** | 47 (77%) | 19 (68%) | 66 | 0.36 |
| **Biologie :** | | | | |
| - **Lymphopénie** | 15 (25%) | 7 (25%) | 22 | 0.97 |
| - **Hypercalcémie** | 10 (16%) | 2 (7.1%) | 12 | 0.33 |
| - **CRP > 10 mg/l** | 8 (13%) | 8 (29%) | 16 | 0.078 |
| - **Hypergammaglobulinémie** | 8 (13%) | 3 (11%) | 11 | 1 |
| - **ECA élevée** | 14 (23%) | 8 (29%) | 22 | 0.57 |
| **Phénotypes :** | | | | |
| - **Abdominal** | 12 (20%) | 2 (7,1%) | 14 | 0.21 |
| - **OCCC** | 34 (56%) | 16 (57%) | 50 | 0.9 |
| - **MSC** | 3 (4.9%) | 0 (0%) | 3 | 0.55 |
| - **Thoracique** | 1 (1.6%) | 8 (29%) | 9 | **<0.001** |
| - **Extra pulmonaire** | 11 (18%) | 2 (7.1%) | 13 | 0.21 |
| **Clusters :** | | | | |
| - **Cluster 4** | 2 (3.3%) | 0 (0%) | 2 | 1 |
| - **Cluster 5** | 14 (23%) | 10 (36%) | 24 | 0.21 |
| - **Cluster 6** | 45 (74%) | 18 (64%) | 63 | 0.36 |
| **Ligne CYC, moyenne** | 2.44 (±1.42) | 2.11 (±1.03) | 89 | 0.44 |
| **Durée avant CYC, médiane** | 61.0 mois [6.00; 97.0] | 14.0 mois [0 ; 39.0] | 89 | **0.013** |
| **Dose totale CYC, médiane** | 7.45 g (±3.68) | 6.66 g (±3.54) | 89 | 0.94 |
| **Schéma CYC** | | | | |
| - **500 mg DU** | 8 (13%) | 0 (0%) | 8 | 0.053 |
| - **500 mg/m²** | 5 (8.2%) | 3 (11%) | 8 | 0.7 |
| - **600 mg/m²** | 10 (16%) | 9 (32%) | 19 | 0.092 |
| - **600 mg/m² puis 700 mg/m²** | 20 (33%) | 4 (14%) | 24 | 0.068 |
| - **700 mg/m²** | 13 (21%) | 9 (32%) | 22 | 0.27 |
| **Durée traitement CYC, moyenne** | 4.21 mois (±2.60) | 5.25 mois (±6.07) | 89 | 0.74 |
| **Indication CYC sur l'organe, n** | 24 (39%) | 22 (79%) | 46 | **<0.01** |
| **Posologie CTC associée** | | | | |
| - **≥ 0.5 mg/kg/j** | 51 (84%) | 14 (50%) | 65 | **<0.001** |
| - **Bolus iv** | 31 (50%) | 9 (32%) | 40 | 0.1 |
| **Traitement de relais** | | | | |
| - **Aucun** | 46 (75%) | 18 (64%) | 64 | 0.28 |
| - **Méthotrexate** | 5 (8.2%) | 0 (0%) | 5 | 0.18 |
| - **Mycophénolate mofétil** | 35 (57%) | 15 (54%) | 50 | 0.74 |

## RELATIONS ENTRE CYCLOPHOSPHAMIDE ET ANTI-TNF

7 patients avaient déjà reçu un traitement par anti-TNF avant l'introduction du cyclophosphamide, avec 5 patients ayant présenté une rechute sous traitement, un une rechute à l'arrêt et un ayant présenté une infection à *Mycobacterium bovis*. Les profils de patients étaient variés avec des atteintes pulmonaires (5 patients), des neuropathies périphériques (2 patients), des atteintes rénales (2 patients) et osseuse (1 patient). 3 patients n'avaient reçu que des anti-TNF, alors que les 4 autres avaient reçu d'autres lignes de traitement auparavant (2 méthotrexate, 2 mycophénolate mofétil).

Parmi ces 7 patients, un seul a présenté une rechute sous traitement, mais survenant précocement avant la 3e cure de traitement. Il a alors été traité par mycophénolate mofétil, de façon efficace. Un patient n'est pas analysable car ayant reçu une greffe pulmonaire de façon précoce après le traitement par cyclophosphamide.

Parmi les 14 rechutes survenues après traitement par cyclophosphamide, 9 ont été prises en charge par un traitement par anti-TNF, efficace chez l'ensemble des patients.

## DESCRIPTION DES ATTEINTES D'ORGANES : COHORTE « ORGANES »

### ATTEINTES PULMONAIRES

15 atteintes pulmonaires étaient présentes dans la cohorte « organes », en excluant les stades 1 radiologiques considérés comme une atteinte ganglionnaire. On retrouvait ainsi 12 stades 2, un stade 3 et 2 stades 3 radiologiques. L'âge moyen était de 50.33 ans, le nombre moyen d'atteintes d'organes de 3.53 et le sexe principalement masculin avec 6 femmes pour 9 hommes. Le cyclophosphamide était introduit en moyenne 68 mois (± 91) après le diagnostic, en 2,47e ligne en moyenne et en première ligne chez 3 patients. 4 avaient reçu une corticothérapie seule, 6 patients avaient reçu une biothérapie (5 anti-TNF, 1 Mepolizumab) et 6 un immunosuppresseur (4 méthotrexate, 1 hydroxychloroquine, 2 azathioprine, 1 mycophénolate mofétil)[44]. 4 patients avaient reçu une biothérapie et un immunosuppresseur.

[44] Certains patients ayant reçu plusieurs lignes de traitement

Parmi ces atteintes, 5 relevaient de l'indication de traitement par cyclophosphamide pour l'atteinte pulmonaire. Après 6 cures, 7 patients étaient évalués en réponse complète, 5 en réponse partielle et 1 en progression (dégradation CVF -24 % et progression radiologique). 3 patients n'étaient pas évalués.

A 6 mois de la fin du cyclophosphamide, 6 des 7 patients qui étaient en réponse complète à la fin du traitement maintenaient leur réponse, et la dernière était en réponse partielle (persistance de micronodules pulmonaires sans EFR de réévaluation car asymptomatique). Parmi les 5 en réponse partielle, 3 passaient en réponse complète, un présentait une rechute systémique ne permettant pas une réévaluation par spirométrie et le dernier bénéficiait d'une greffe pulmonaire faisant interrompre le suivi. Aux dernières données disponibles, 3 patients avaient présenté une rechute pulmonaire, mais tous sans indication de reprise de traitement pour cette atteinte. Ces 3 rechutes survenaient toutes à un mois de la fin du cyclophosphamide.

L'évolution des tests spirométriques après traitement, disponibles pour 10 patients, est présentée dans le Tableau 16, ainsi que la présentation initiale. On observe que 4 patients présentaient une atteinte de leur capacité vitale forcée (CVF), avec une amélioration sous traitement pour 2 d'entre eux.

| PRESENTATION | STADE | TRAITEMENT ANTERIEUR | INDICATION | EVOLUTION CVF | IMAGERIE | REPONSE | AUTRE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **FPI** | 4 | CTC<br>MTX<br>AZA<br>TNF | Oui | Inclusion : 3.17L<br>C6 : +13.8%<br>M6 : +36% | C6 : Amélioration<br>M6 : Progression | C6 : Favorable<br>M6 : Favorable | C6: VEMS +6%, CPT +32%, DLCO + 60%, TM6 + 62%<br>M6: VEMS + 14%, CPT + 32%, DLCO +65% |
| **PINS + BHL** | 2 | TNF | Oui | Inclusion : 3.18L<br>C6 : +8% | C6 : Stable<br>M6 : Normal | C6 : Favorable<br>M6 : Favorable | C6 : VEMS + 10%, CPT + 14%, DLCO + 18%<br>DLCO 49% |
| **PINS + BHL** | 2 | AZA<br>TNF<br>MMF | Oui | Inclusion : 4.2L<br>C6 : -4%<br>M6 : +4% | C6 : Progression | C6 : Echec<br>M6 : Echec | C6: DLCO + 10%<br>M6: VEMS + 6%, CPT – 20%, DLCO + 22% |
| **POC** | 2 | Aucun | Oui | Inclusion : 2.8L<br>C6 : -24% | C6 : Progression | C6 : Echec | |
| **FPI** | 4 | MTX *2<br>AZA<br>TNF | Oui | Inclusion : 2.62L<br>C6 : -4% | C6 : Amélioration | C6 : Favorable puis greffe | C6: VEMS – 15%, CPT -24%, DLCO – 6%, TM6 – 25% |
| **PINS + BHL** | 2 | CTC seule | Non Cérébrale | Inclusion 4.42L<br>C6 : -6.6%<br>M6 : 0% | C6 : Stable | C6 : Favorable | C6 : VEMS -6%, CPT -8%, DLCO – 12%<br>M6 : VEMS 0%, CPT -1% |
| **PINS + BHL** | 2 | CTC seule | Non Cérébrale | M6 : Normale | C6 : Stable | C6 : Favorable<br>M6 : Favorable | M6: VEMS, CPT, DLCO normaux |
| **PINS + BHL** | 2 | Aucun | Non Cardiaque | Inclusion : 4.04L<br>C6 : +5%<br>M6 : 0% | C6 : Stable<br>M6 : Progression | C6 : Favorable<br>M6 : Défavorable | C6: VEMS + 1%, CPT + 2%, DLCO – 18% |
| **PINS + BHL** | 2 | Aucun | Non Multinévrite | C6 : +5% | C6 : Amélioration | C6 : Favorable | |
| **MICRONODULES + BHL** | 2 | Aucun | Non Multinévrite | CVF normale | C6 : Stable<br>M6 : Stable | | M6: DLCO amelioration. |

**Tableau 16 : Détail des atteintes pulmonaires**

## ATTEINTES NEUROLOGIQUES

21 atteintes neurologiques étaient présentes dans la cohorte d'atteintes d'organes, avec 15 atteintes centrales et 6 périphériques. L'âge moyen était de 53.76 ans et le nombre moyen d'atteintes de 3.14 avec une seule forme isolée. Le sexe-ratio était équilibré avec 10 femmes pour 11 hommes. Le traitement était introduit en moyenne 53.76 mois (±79,74) après le diagnostic, en moyenne en 1.86$^{e}$ ligne avec 6 patients en première ligne. 8 patients avaient été traités par corticothérapie seule, 3 patients avaient déjà reçu une biothérapie (2 anti-TNF, 1 Mepolizumab), 6 un immunosuppresseur conventionnel (4 méthotrexate, 2 hydroxychloroquine, 2 azathioprine)[45] et 2 avaient déjà reçu biothérapie et immunosuppresseur.

L'atteinte neurologique était celle nécessitant l'utilisation du cyclophosphamide pour 20 patients. À la fin du traitement, 20 patients présentaient une réponse d'organe et un patient rechutait (multinévrite en aggravation). 4 patients rechutaient avant la réévaluation à 6 mois, tous sur l'atteinte neurologique (myélite, pachyméningite, 2 progressions encéphaliques). Au total, 10 patients finissaient par présenter une rechute sur l'atteinte neurologique, sur les 21 initiaux, à une durée moyenne de 7.1 mois de la fin du cyclophosphamide. Tous finissaient par répondre au traitement par anti-TNF.

[45] Des patients ont reçu plusieurs lignes de traitement

**Tableau 17 : Détail des atteintes neurologiques**

| PRÉSENTATION | TRAITEMENTS ANTÉRIEURS | ÉVOLUTION |
|---|---|---|
| **LÉSION TEMPORALE AVEC ÉPILEPSIE** | Aucun | IRM : lésion séquellaire sans activité résiduelle |
| **ENCÉPHALITE** | Aucun | Rechute M4 -> TNF : Réponse |
| **VASCULARITE CÉRÉBRALE** | CTC, MTX | IRM normale |
| **MÉNINGO-ENCÉPHALITE** | CTC seule | Rechute M3 uvéoméningite -> TNF : Réponse |
| **MÉNINGO-ENCÉPHALITE** | CTC seule | Rechute M10 encéphalique -> MTX : Échec -> TNF : Réponse |
| **MÉNINGO-ENCÉPHALITE** | Cyclines, HCQ (cutanée) | C6 : IRM avec PDC<br>M6 : Normalisation sous entretien MMF |
| **MÉNINGO-ENCÉPHALITE** | CTC seule | IRM et PL normales |
| **MÉNINGO-ENCÉPHALITE MYÉLITE** | IgIV | Rechute M2 -> TNF : Réponse |
| **ENCÉPHALITE + MYÉLITE** | AZA | Rechute après 12 cures -> TNF : Réponse |
| **MYÉLITE** | Aucun | Rechute M8 -> TNF : Réponse |
| **MYÉLITE** | Aucun | Rechute M4 -> TNF : Réponse |
| **MÉNINGITE** | CTC seule | IRM et PL normales |
| **MÉNINGITE** | CTC seule | IRM et PL normales |
| **MÉNINGITE** | CTC seule | Normalisation PL |
| **PACHYMÉNINGITE** | CTC seule | Rechute systémique M1 -> RTX, MMF : Échecs puis TNF : Réponse |
| **NEUROPATHIE AXONALE** | CTC, MTX, AZA, TNF | Réponse |
| **MULTINÉVRITE** | MMF | Rechute M1 -> TNF : Réponse |
| **MULTINÉVRITE** | Aucun | Réponse |
| **POLYRADICULONÉVRITE** | Aucun | Réponse |
| **POLYRADICULONÉVRITE** | MMF | Rechute M26 -> TNF : Réponse |
| **MONORADICULONÉVRITE** | TNF | Réponse |

## ATTEINTES HÉPATOSPLÉNIQUES ET RÉNALES

6 patients présentaient une atteinte hépatique à l'inclusion, avec 3 cytolyses hépatiques, une cholestase hépatique et 2 hépatomégalies sans perturbation biologique. Seuls 2 patients étaient traités par cyclophosphamide pour l'atteinte hépatique, l'un présentant une atteinte abdominale diffuse avec granulomes péritonéaux, hépatosplénomégalie et adénopathies abdominales et l'autre une atteinte rénale associée. Ces deux patients présentaient une réponse complète au cyclophosphamide, ainsi que les 4 autres patients traités.

4 patients présentaient une atteinte splénique, avec une splénomégalie pour 2 patients et un hypermétabolisme modéré pour les 2 autres (SUVmax 3.5 et 5.8). Le traitement était arrêté pour 2 patients avant la réalisation de la 3e cure pour une progression précoce. Chez les deux autres patients la splénomégalie persistait, mais avec l'absence d'hypermétabolisme pour le premier et régressait chez l'autre.

3 patients présentaient une atteinte rénale, avec des néphrites tubulo-interstitielles chroniques pour l'ensemble des patients. Le premier avait une atteinte sévère avec une créatininémie à 219 umol/L avec à la biopsie rénale des lésions étendues à 75 % de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FIAT) et une glomérulosclérose estimée à 50 %. Le second présentait une atteinte secondaire à une maladie lithiasique provoquant une néphrocalcinose, avec une créatininémie à 133 umol/L. Le dernier avait une atteinte moins sévère, avec une créatininémie peu augmentée à 94 umol/L, mais avec une HTA secondaire. L'évolution de la maladie était stabilisée sous cyclophosphamide pour l'ensemble des patients, mais avec des lésions séquellaires (créatinine à 189 umol/L, 118 umol/L et 106 umol/L respectivement).

## ATTEINTES GANGLIONNAIRES

15 patients présentaient une atteinte ganglionnaire, avec 10 atteintes localisées à des adénopathies médiastinohilaires et 5 présentations systémiques avec des adénopathies abdominales associées, avec des SUVmax allant de 3.3 à 5.1. Parmi ces 5 patients, 2 rechutaient sur d'autres atteintes d'organes avant la 3e cure de cyclophosphamide et une autre rechutait sur le plan neurologique à 3 mois de la fin du traitement. Parmi les 2 derniers patients, l'un présentait une rechute avec de nouvelles adénopathies et une majoration de l'hypermétabolisme (SUVmax 12). L'autre présentait une bonne réponse au traitement.

Parmi les adénopathies médiastinohilaires, 5 atteintes étaient réévaluées, avec une diminution des adénopathies pour 2 patients et une persistance pour les 3 autres.

## ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES

4 patients présentaient une atteinte cardiaque, dont 2 découvertes sur la survenue de troubles du rythme (bloc auriculo-ventriculaire du 3e degré nécessitant un appareillage et extrasystoles auriculaires). Les 3 autres atteintes étaient asymptomatiques. Les 5 patients bénéficiaient d'une IRM retrouvant des granulomes myocardiques, avec une prise de contraste pour 2 patients. Le bilan était complété par une TEP-TDM chez un patient, avec un hypermétabolisme important (SUVmax 10). 2 patients étaient naïfs de traitement à l'initiation du cyclophosphamide, un patient avait reçu une corticothérapie seule, un une cure de méthotrexate et l'autre avait déjà reçu 3 lignes de traitements (méthotrexate, azathioprine, anti-TNF).

Un patient rechutait au niveau cardiaque à 6 mois de l'arrêt du traitement, avec l'apparition d'un hypermétabolisme à la TEP (SUV 8.3). Les autres patients ne présentaient pas de rechute au niveau cardiaque à la réévaluation, mais 2 présentaient une rechute neurologique ou systémique (abdominale et ostéoarticulaire) et un patient bénéficiait d'une greffe pulmonaire avant la réévaluation. Le dernier patient restait asymptomatique et n'était pas suivi spécifiquement sur le plan cardiaque.

Une patiente présentait une aortite hypermétabolique (SUV 4.3) au bilan initial, d'une sarcoïdose à présentation abdominale (hépatosplénomégalie et adénopathies systémiques). L'évolution montrait une régression de l'hypermétabolisme avec une persistance de l'épaississement morphologique.

## ATTEINTES OSTÉOARTICULAIRES ET MUSCULAIRES

8 patients présentaient une atteinte articulaire, avec une présentation de polyarthrite (interphalangiennes, genoux, coudes), une spondylarthrite, une périarthrite des chevilles et un syndrome de Löfgren. Les 3 autres atteintes n'étaient pas précisées. L'ensemble des atteintes régressaient sous cyclophosphamide.

2 patients présentaient une atteinte osseuse, à présentation axiale avec une atteinte rachidienne dans les 2 cas, associée à une atteinte scapulaire ou iliaque. Les deux patients présentaient une rechute rapide, avant la 3e cure et étaient traités par mycophénolate mofétil, avec un relais pour inefficacité par anti-TNF chez un patient.

Un patient présentait une atteinte musculaire, avec des granulomes retrouvés à la biopsie neuro-musculaire réalisée pour une présentation de multinévrite. Il présentait une rechute de multinévrite à 26 mois de la fin du cyclophosphamide, sans réévaluation musculaire réalisée.

### ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES ET ORL

6 patients présentaient une atteinte ophtalmologique, avec 2 panuvéites (dont une dans un syndrome de Heerfordt), 2 uvéites postérieures avec vascularite rétinienne, une uvéite antérieure aiguë bilatérale récidivante et une exophtalmie. 4 présentaient une rechute au cours du suivi, à une durée moyenne de 6.25 mois après la fin du traitement. 2 étaient traités par anti-TNF, efficace, une par méthotrexate et une par rituximab (hypothèse de maladie associée aux IgG4).

Une patiente présentait une atteinte ORL avec une fixation hypermétabolique du cavum et de la fosse nasale gauche, résolutive sous traitement par cyclophosphamide.

### ATTEINTES CUTANÉES

4 patients présentaient un historique d'atteinte cutanée à l'inclusion, mais asymptomatique à l'inclusion. Une seule poussée était décrite au cours du suivi, traité par un renforcement temporaire de la corticothérapie à 15 mg/j.

## DONNÉES DE TOLÉRANCE

16 patients (57 %) ont présenté un effet indésirable rapporté lors du suivi, représentant 22 évènements dont 11 graves (39 % des patients). On retrouvait ainsi 9 évènements infectieux (28.5 % des patients) dont 5 graves nécessitant une hospitalisation ou un traitement IV (une pneumopathie bactérienne, un zona, un abcès gingival, deux pyélonéphrites). On retrouvait également une toxicité digestive avec 6 évènements dont un nécessitant l'arrêt prématuré du traitement après 2 cures. 4 patients présentaient un évènement oncologique, avec notamment une récidive de carcinome ovarien nécessitant une suspension du traitement après 3 cures. Les autres évènements étaient 2 carcinomes basocellulaires (à 6 mois et 1 an de la fin du traitement) et un carcinome in-situ du col utérin, tous traités par chirurgie. Aucun décès n'a été rapporté lors du suivi. Le Tableau 18 représente l'ensemble des évènements retrouvés.

Tableau 18 : Données de tolérance

| TYPE D'ÉVÈNEMENTS | NOMBRE | DONT GRAVES |
|---|---|---|
| **Infectieux :** | | |
| - **Pneumopathie bactérienne** | 1 | 1 |
| - **Infection rénale ou urinaire** | 4 | 2 |
| - **Infection VZV** | | 1 |
| - **Infection ORL** | 2 | |
| - **Infection stomatologique** | 2 | 1 |
| | 1 | |
| **Oncologiques** | | |
| - **Récidive carcinome ovarien** | 1 | 1 |
| - **CIS col utérin** | 1 | 1 |
| - **Carcinome basocellulaire** | 2 | 2 |
| **Digestifs** | | |
| - **Nausées / vomissements** | 6 | 1 |
| **Hématologiques** | | |
| - **Lymphopénie** | 1 | |
| **Vésicaux** | | |
| - **Brûlures mictionnelles** | 2 | |
| **Autres** | | |
| - **Photosensibilité** | 1 | |
| - **Céphalées** | 1 | 1 |
| - **Embolie pulmonaire** | 1 | |

# DISCUSSION

## PRINCIPAUX RÉSULTATS

### RÉPONSE AU CYCLOPHOSPHAMIDE

Nous avons réalisé une cohorte spécialisée, rétrospective et descriptive de 28 patients ayant une sarcoïdose traitée par cyclophosphamide. L'efficacité globale du cyclophosphamide était de 78.6 % au terme du traitement et diminuait à 55.6 % six mois après la dernière perfusion. Le taux d'efficacité était ensuite stable au cours du suivi, avec un taux d'efficacité de 48.1 % à une durée de suivi moyenne de 29 mois. On retrouvait une efficacité importante dans l'analyse par atteinte d'organe, supérieure à 90 % pour les atteintes neurologiques, pulmonaires, cardiovasculaires, ganglionnaires et ostéoarticulaires, mais moindre dans les formes hépatospléniques et rénales ou ophtalmologiques et ORL. L'efficacité était décroissante principalement dans les formes neurologiques (52 % en fin de suivi), cardiaques (60 %) et ophtalmologiques et ORL (43 %).

### RECHUTE APRÈS CYCLOPHOSPHAMIDE

Le taux de rechute après traitement était de 51,8% au terme du suivi. La survenue d'une rechute était significativement associée à un score ePOSTadj élevé à l'inclusion et à une corticothérapie inférieure à 0.5 mg/kg/J en association au cyclophosphamide. Parmi les autres facteurs semblant prédictifs de rechute, mais non-significatifs en raison d'un manque de puissance, on retrouvait le sexe féminin et une CRP > 10 mg/L à l'inclusion. Il n'était pas retrouvé d'association significative entre la présence d'un traitement de relais et la survenue d'une rechute.

### DONNÉES DE TOLÉRANCE

La morbidité liée au traitement était importante avec des effets indésirables survenant chez 57 % des patients, dont 50 % d'évènements graves nécessitant une hospitalisation ou un traitement IV. 4 évènements oncologiques survenaient au cours du suivi, dont 3 dans l'année suivant l'administration du cyclophosphamide.

## FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE :

### FORCES

Cette étude est la plus grande cohorte réalisée évaluant l'efficacité du cyclophosphamide dans la sarcoïdose, indépendamment de sa présentation. Il existe dans la littérature uniquement 7 cohortes décrites de patients présentant une sarcoïdose traitée par cyclophosphamide, toutes uniquement dans une seule forme de la maladie (4 cohortes de neurosarcoïdose (23,66,68,69) et 3 de sarcoïdoses cardiaques (48,107,108)) ou étudiant uniquement la survenue d'infection (65).

L'évaluation de l'activité de la sarcoïdose après traitement est compliquée en raison de l'absence de critère validé. Il n'existe à ce jour que 5 essais cliniques randomisés dans la sarcoïdose, tous réalisés en évaluation de traitement anti-TNF (16–18,52,53). Nous avons utilisé les critères de ces essais pour évaluer la réponse au traitement, à l'aide du score ePOST (18) et du score d'évaluation COS établi par la WASOG (33).

La sarcoïdose ayant une présentation variée dans ses atteintes d'organes, nous avons regroupé les patients selon leur présentation phénotypique (27) et selon des clusters établis (28). Nous avons également réalisé une cohorte complémentaire en individualisant les atteintes d'organes en raison d'évolution pouvant être différente sous traitement. Ceci a permis une meilleure définition de la réponse par organe et une majoration de la puissance de l'étude. Cette approche n'avait pas été réalisée précédemment dans la littérature.

Notre cohorte repose sur des observations de patients en vie réelle, non sélectionnés dans un essai clinique, récupérés d'après un registre de la pharmacie hospitalière sur l'ensemble du CHU permettant une meilleure extrapolation des résultats en vie réelle et réduisant le biais de sélection. La décision de réaliser une cohorte rétrospective était justifiée par le faible nombre de patients pouvant être inclus dans l'étude au vu de la rareté de l'évènement. La gravité de la maladie et le suivi exclusif dans notre centre a permis une réduction du biais d'attrition. Un seul patient a été perdu de vue, en raison d'une greffe pulmonaire ne permettant plus d'évaluer l'effet du cyclophosphamide en raison de l'interférence des traitements anti-rejets associés. La durée de suivi était importante avec un suivi moyen de 29.21 mois après traitement.

La sarcoïdose est une maladie chronique avec une évolution faite de multiples rechutes. Nous avons choisi de réaliser nos évaluations en trois temps différents, pour juger de l'efficacité immédiate et retardée du traitement.

## LIMITES :

Notre étude comporte cependant plusieurs limites, principalement en raison du caractère rétrospectif de la cohorte. Les critères de diagnostic de la sarcoïdose sont surtout des critères d'exclusion (25), pouvant entraîner un biais d'information dans la cohorte avec un diagnostic pouvant être erroné. Le suivi prolongé a permis de réduire ce biais, avec notamment 9 patients exclus en raison d'un diagnostic finalement erroné à la lecture des comptes-rendus d'évolution. Les critères d'évaluation de la sarcoïdose sont mal établis et reposent sur l'appréciation du clinicien. Nous avons établi des critères pour préciser cette évaluation quand cela était possible. Cependant, l'évaluation réalisée est faite exclusivement à la lecture des comptes-rendus médicaux et est soumise à un biais d'évaluation du clinicien et un biais d'information en fonction de l'exhaustivité du compte-rendu. L'évaluation de l'atteinte d'organe était réalisée selon l'appréciation du clinicien ne permettant pas une standardisation des évaluations. Ceci a également entraîné un biais de surveillance avec une orientation du suivi en fonction de l'atteinte ayant justifié le cyclophosphamide, au détriment des atteintes associées. Cependant, l'évaluation du cyclophosphamide n'a d'intérêt que dans les formes sévères de la maladie, qui étaient celles les plus suivies. En raison du caractère rétrospectif, il n'a pas été possible de réaliser de questionnaire de qualité de vie ou d'évaluation du ressenti des patients.

Il existait un biais de sélection lié au caractère rétrospectif de l'étude, et au fait que la majorité des patients étaient issus de service de médecine interne, favorisant les sarcoïdoses sévères et systémiques au détriment des atteintes localisées. Ce biais a été limité par la création de la cohorte en fonction du registre de la pharmacie hospitalière et du système de cotation de séjour, mais on retrouvait néanmoins 71 % de patients issus de services de médecine interne.

La comparaison d'efficacité du cyclophosphamide est également impactée par les différentes modalités de réalisation du traitement et l'historique du patient. Il y avait uniquement 14 % des patients qui recevaient le cyclophosphamide en première ligne, et les patients avaient reçu en moyenne 2 lignes de traitement avant le cyclophosphamide. Il existait également une disparité dans les modalités de réalisation du cyclophosphamide, dans la corticothérapie associée et dans la présence ou non d'un traitement de relais.

L'ensemble des patients inclus était suivi au CHU de Bordeaux, provoquant un effet centre. Nous avons contacté les CHU limitrophes pour le limiter (Limoges, Poitier) et les CH périphériques, mais ils n'avaient pas de patients pouvant être inclus dans la cohorte.

L'analyse des résultats obtenus est à interpréter en tenant compte de l'effectif réduit de 28 patients sur lesquels a porté l'étude, en lien avec la rareté des patients éligibles. Ceci a augmenté le risque bêta et n'a pas permis d'identifier des facteurs prédictifs de réponse ou rechute. Les analyses en sous-groupe ont également réduit la puissance des analyses statistiques. De nombreux paramètres ont été étudiés, provoquant une multiplication du risque alpha ayant pu rendre des associations statistiques faussement significatives. Malgré un regroupement des patients en clusters et selon les phénotypes pour améliorer la puissance de l'étude, nous n'avons pas pu identifier de sous-groupe de patient influant sur l'efficacité ou sur le taux de rechute lié au cyclophosphamide.

## COMPARAISON DES RÉSULTATS AVEC LA LITTÉRATURE

La prise en charge des sarcoïdoses sévères repose principalement sur trois classes thérapeutiques, le cyclophosphamide, le méthotrexate et les anti-TNF. Une étude de cohorte rétrospective descriptive, sur 55 patients suivis pour une sarcoïdose, jugeant l'efficacité de l'infliximab a été réalisée en 2021 au CHU de Bordeaux (109). Il était retrouvé une efficacité du traitement de 87 % de l'infliximab, avec un maintien à 70 % au bout d'un an de suivi. Les principaux facteurs de réponse étaient les atteintes neurologiques et une posologie élevée de corticothérapie. On notait un effet suspensif du traitement avec un taux de rechute à l'arrêt de 67 % dans un délai de 4.5 mois. Dans notre cohorte, 9 patients recevaient un traitement par anti-TNF pour des rechutes après le cyclophosphamide, avec une efficacité du traitement pour l'ensemble des patients. Les résultats de notre cohorte ont été comparés à celle de Jourde et al (109), réalisée dans des conditions similaires. Il n'y avait pas de différence dans le taux de réponse à un an entre les patients traités par cyclophosphamide (22 réponses sur 28 patients, 78.6 %) et ceux traités par infliximab (38 réponses sur 54 patients, 70.4 % ; p 0.66).

Toutes les études ayant évalué le cyclophosphamide dans la sarcoïdose étaient des cohortes rétrospectives, et dans des présentations principalement cardiaques et neurologiques (23,48,66,68,107,108). Joubert et al (23) ont publié les résultats d'une cohorte de 234 patients ayant une neurosarcoïdose, dont 99 étaient traitées par cyclophosphamide et 24 par anti-TNF, sur une durée de 10 ans. Ils décrivaient un taux important de rechute avec une survie globale sans évènement à 10 ans à 14 %, et à 28 % en ne considérant que les évènements neurologiques. Il n'y avait pas de comparaison directe des différents traitements analysés, mais le cyclophosphamide était celui qui présentait le « hazard ratio (HR) » significatif le plus faible, tant sur la prévention des rechutes globales (HR 0.18) que sur les rechutes neurologiques (HR

0.26). Concernant les anti-TNF, la réduction était significative sur le risque de rechute globale (HR 0.31) mais pas sur le risque de rechute neurologique. Cependant, ce dernier résultat était lié à un manque de puissance avec une rechute survenant uniquement chez un patient sur 28 traités (HR 0.18). Les deux autres cohortes de neurosarcoïdose traitées par cyclophosphamide retrouvaient une efficacité du traitement importante à 90 % (66) et 87 % (68) mais sans évaluation à distance de l'arrêt du traitement. Cacoub et al (48) rapportaient les résultats d'une cohorte rétrospective de 157 patients atteints de sarcoïdose cardiaque, dont 79 ont reçu un traitement par cyclophosphamide et 14 par anti-TNF. Il s'agit de la même équipe que la publication de Joubert et al (23). Ils retrouvaient, à 10 ans, une survie globale sans évènement à 27,4 % et à 52,9 % en ne comptabilisant que les évènements cardiaques. Le cyclophosphamide était le seul traitement associé à une diminution significative du risque de rechute (HR 0.16), avec 6 patients présentant une rechute, soit 7 % des patients ayant reçu du cyclophosphamide.

## QUE RETENIR DE CE TRAVAIL

Ce travail a mis en évidence une efficacité du cyclophosphamide dans la sarcoïdose sévère, avec un taux d'efficacité de 78.6 %, chez des patients réfractaires. Ce résultat supporte l'utilisation du cyclophosphamide dans les formes sévères de sarcoïdose, au pronostic fonctionnel et vital important. Il était retrouvé un taux de rechute important au cours du suivi, à 44 % 6 mois après la dernière administration du cyclophosphamide, concordante avec les taux de rechute retrouvés dans d'autres études. L'efficacité du traitement était ensuite prolongée avec un taux restant stable au cours du suivi (52 % de rechute à 29 mois en moyenne).

La prise en charge des sarcoïdoses sévères, réfractaires aux glucocorticoïdes reste un réel défi, avec trois traitements de choix : le méthotrexate, l'infliximab et le cyclophosphamide. Il n'existe pas à ce jour, à notre connaissance, d'essais cliniques évaluant directement l'efficacité de ces traitements les uns par rapport aux autres. L'établissement de meilleurs critères diagnostiques et d'évaluation de la réponse sous traitement est nécessaire pour permettre une meilleure prise en charge des patients. L'infliximab est le seul traitement ayant, à ce jour, été évalué dans le cadre d'essais cliniques randomisés, avec une preuve d'efficacité dans les formes sévères. Cependant, son utilisation pose le problème d'un effet suspensif du traitement, avec un taux de rechute élevé à l'arrêt, rapporté à 67 % avec un délai médian de 4 mois. L'utilisation du cyclophosphamide a permis la mise en rémission de la moitié de nos patients, qui présentaient des sarcoïdoses sévères, réfractaires avec de multiples échecs de traitements avant son introduction.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Spagnolo P. Sarcoidosis: a Critical Review of History and Milestones. Clin Rev Allergy Immunol. 1 août 2015;49(1):1-5.

2. Hutchinson. Mortimer's malady. A form of lupus pernio. 9:307--315.

3. Boeck C, Cutan J. Multiple benign sarcoid of skin. 1899;

4. Heerfordt CF. Uber eine" Febris uveoparotidea subchronica" an der Glandula und Haefig mit der Uvea des Auges lotalisiert kompliziert. Graefes Arch Ophthalmol. 1909;70:254-73.

5. Löfgren S. Primary Pulmonary Sarcoidosis.1. Acta Med Scand. 1953;145(6):424-31.

6. Kveim A. On a new and specific cutaneous reaction in Boeck's sarcoid: a preliminary report. Nord Med. 1941;9:169-72.

7. Broos CE, van Nimwegen M, Hoogsteden HC, Hendriks RW, Kool M, van den Blink B. Granuloma Formation in Pulmonary Sarcoidosis. Front Immunol. 10 déc 2013

8. Linke M, Pham HTT, Katholnig K, Schnöller T, Miller A, Demel F, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. Nat Immunol. mars 2017;18(3):293-302.

9. 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. 19 mars 2005;365(9464):1062-72.

10. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primer. 4 juill 2019;5(1):45.

11. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliank MJ, lannuzzi 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.

12. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Eur Respir J. août 2017;50(2):1602419.

13. Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1 août 1999;160(2):736-55.

14. 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. 2013;19(5):17.

15. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of tnf-α inhibitors in sarcoidosis. :17.

16. 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.

17. 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.

18. 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. 31(6):8.

19. 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. 1 mai 2013;68(5):765-73.

20. Rahaghi FF. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. Pulm SARCOIDOSIS. :10.

21. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur Respir J. 17 juin 2021;2004079.

22. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary .

23. Joubert B, Chapelon-Abric C, Biard L, Saadoun D, Demeret S, Dormont D, et al. Association of Prognostic Factors and Immunosuppressive Treatment With Long-term Outcomes in Neurosarcoidosis. JAMA Neurol. 1 nov 2017;74(11):1336-44.

24. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG. mars 1999;16(1):75-86.

25. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG. 18 avr 2014;31(1):19-27.

26. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 15 avr 2020;201(8):e26-51.

27. Schupp JC. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. INTERSTITIAL LUNG Dis. :11.

28. Rubio-Rivas M, Corbella X. Clinical phenotypes and prediction of chronicity in sarcoidosis using cluster analysis in a prospective cohort of 694 patients. Eur J Intern Med. juill 2020;77:59-65.

29. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, Silveira LJ, Grutters JC, Inoue Y, et al. A New Tool To Assess Sarcoidosis Severity. CHEST. 1 mai 2006;129(5):1234-45.

30. Prasse A, Katic C, Germann M, Buchwald A, Zissel G, Müller-Quernheim J. Phenotyping Sarcoidosis from a Pulmonary Perspective. 2008;177:7.

31. Rodrigues SCS, Rocha N a. S, M. S. Lima EA. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1 juin 2011;28(1):34-43.

32. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. Lancet Respir Med. 1 févr 2014;2(2):123-30.

33. Baughman RP, Nagai S, Balter M, Costabel U, Drent M, Lambiri I, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. :9.

34. Baughman RP, Drent M, Culver DA, Grutters JC, Handa T, Humbert M, et al. Endpoints for clinical trials of sarcoidosis. :9.

35. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Wattinne L, Wallaert B, Duhamel A. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. Radiology. 1 juin 1994;

36. James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. TREATMENT OF SARCOIDOSIS: Report of a Controlled Therapeutic Trial. The Lancet. 9 sept 1967;290(7515):526-8.

37. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis. avr 1973;107(4):609-14.

38. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. Cochrane Database Syst Rev. 20 avr 2005;2005(2):CD001114.

39. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Oral Prednisolone Followed by Inhaled Budesonide in Newly Diagnosed Pulmonary Sarcoidosis. Chest. août 1999;116(2):424-31.

40. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Early Treatment of Stage II Sarcoidosis Improves 5-Year Pulmonary Function. Chest. janv 2002;121(1):24-31.

41. Alberts C, van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. Eur Respir J. mai 1995;8(5):682-8.

42. Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. J Intern Med. sept 1994;236(3):285-90.

43. Zych D, Pawlicka L, Zielinski J. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis. mars 1993;10(1):56-61.

44. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax. mars 1996;51(3):238-47.

45. Vis R, van de Garde EMW, Meek B, Korenromp IHE, Grutters JC. Randomised, placebo-controlled trial of dexamethasone for quality of life in pulmonary sarcoidosis. Respir Med. avr 2020;165:105936.

46. McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA. Efficacy of Short-Course, Low-Dose Corticosteroid Therapy for Acute Pulmonary Sarcoidosis Exacerbations. Am J Med Sci. 1 janv 2010;339(1):1-4.

47. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. Can J Cardiol. sept 2013;29(9):1034-41.

48. Cacoub P, Chapelon-Abric C, Resche-Rigon M, Saadoun D, Desbois AC, Biard L. Cardiac sarcoidosis: A long term follow up study. PLoS ONE. 18 sept 2020;15(9):e0238391.

49. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 15 nov 2016;16:220.

50. Dhooria S. Efficacy and Safety of Two Glucocorticoid Regimens in the Treatment of Sarcoidosis: a Randomized Controlled Trial. clinicaltrials.gov; 2020 sept Report No.: NCT03265405.

51. Adler BL, Wang CJ, Bui T-L, Schilperoort HM, Armstrong AW. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. Semin Arthritis Rheum. 1 juin 2019;48(6):1093-104.

52. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for Refractory Ocular Sarcoidosis. Chest. août 2005;128(2):1062-7.

53. 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.

54. 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.

55. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, Drent M, Costabel U, Flavin S, et al. Infliximab for chronic cutaneous sarcoidosis: a subset analysis from a double-blind randomized clinical trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG. 15 janv 2016;32(4):289-95.

56. Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, van Beek FT, Crommelin HA, Deneer VHM, Keijsers RGM, et al. Efficacy and safety of infliximab biosimilar Inflectra® in severe sarcoidosis. Respir Med. mai 2018;138:S7-13.

57. Peters BJM, Bhatoe A, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Switching to an Infliximab Biosimilar Was Safe and Effective in Dutch Sarcoidosis Patients. Cells. 19 févr 2021;10(2):441.

58. 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.

59. 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.

60. Lower EE, Baughman RP. Prolonged Use of Methotrexate for Sarcoidosis. Arch Intern Med. 24 avr 1995;155(8):846-51.

61. Fang C, Zhang Q, Wang N, Jing X, Xu Z. Effectiveness and tolerability of methotrexate in pulmonary sarcoidosis: A single center real-world study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2019;36(3):217-27.

62. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, Ikezoe K, Handa T, Ito Y, et al. Treatment with Methotrexate and Low-dose Corticosteroids in Sarcoidosis Patients with Cardiac Lesions. Intern Med. 2014;53(5):427-33.

63. Birnie D, Beanlands RSB, Nery P, Aaron SD, Culver DA, DeKemp RA, et al. Cardiac Sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS-RCT). Am Heart J. févr 2020;220:246-52.

64. 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.

65. Duréault A, Chapelon C, Biard L, Domont F, Savey L, Bodaghi B, et al. Severe infections in sarcoidosis. Medicine (Baltimore). 8 déc 2017; 96(49).

66. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and Management of Neurological Sarcoidosis. Arch Intern Med. 8 sept 1997;157(16):1864-8.

67. Bradley DA, Lower EE, Baughman RP. Diagnosis and management of spinal cord sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG. mars 2006;23(1):58-65.

68. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Corticosteroid-Resistant Neurosarcoidosis With a Short-Course Cyclophosphamide Regimen. Chest. nov 2003;124(5):2023-6.

69. Agbogu BN, Stern BJ, Sewell C, Yang G. Therapeutic Considerations in Patients With Refractory Neurosarcoidosis. Arch Neurol. 1 sept 1995;52(9):875-9.

70. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease–associated interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 3 janv 2018;2018(1):CD010908.

71. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. N Engl J Med. 22 juin 2006;354(25):2655-66.

72. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide *vs* rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. Rheumatology. 1 déc 2018;57(12):2106-13.

73. 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.

74. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. Eur Respir J. 1 nov 1999;14(5):1117-22.

75. Karadallı MN, Boşnak-Güçlü M, Camcıoğlu B, Kokturk N, Türktaş H. Effects of Inspiratory Muscle Training in Subjects With Sarcoidosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. Respir Care. avr 2016;61(4):483-94.

76. Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H. Efficacy of a Structured Exercise Program for Improving Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Stage 3 and 4 Sarcoidosis: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. J Cardiopulm Rehabil Prev. mars 2018;38(2):124-30.

77. Wallaert B, Kyheng M, Labreuche J, Stelianides S, Wemeau L, Grosbois JM. Long-term effects of pulmonary rehabilitation on daily life physical activity of patients with stage IV sarcoidosis: A randomized controlled trial. Respir Med Res. mars 2020;77:1-7.

78. 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.

79. 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.

80. Stern BJ, Schonfeld SA, Sewell C, Krumholz A, Scott P, Belendiuk G. The Treatment of Neurosarcoidosis With Cyclosporine. Arch Neurol. 1 oct 1992;49(10):1065-72.

81. Wyser CP, van SCHALKWYK EM, Alheit B, Bardin PG, Joubert JR. Treatment of Progressive Pulmonary Sarcoidosis with Cyclosporin A: A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. nov 1997;156(5):1371-6.

82. Droitcourt C, Rybojad M, Porcher R, Juillard C, Cosnes A, Joly P, et al. A randomized, investigator-masked, double-blind, placebo-controlled trial on thalidomide in severe cutaneous sarcoidosis. Chest. oct 2014;146(4):1046-54.

83. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and Safety of Apremilast in Chronic Cutaneous Sarcoidosis. Arch Dermatol. 1 févr 2012;148(2):262-4.

84. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 31 oct 2019;381(18):1718-27.

85. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JGN, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J. 1 mai 2014;43(5):1525-8.

86. Sharp M, Donnelly SC, Moller DR. Tocilizumab in sarcoidosis patients failing steroid sparing therapies and anti-TNF agents. Respir Med X. 2019;1:100004.

87. Rotenberg C, Besnard V, Brillet P-Y, Giraudier S, Nunes H, Valeyre D. Dramatic response of refractory sarcoidosis under ruxolitinib in a patient with associated JAK2-mutated polycythemia. Eur Respir J. déc 2018;52(6):1801482.

88. Phillips BN, Wroblewski KJ. A retrospective review of oral low-dose sirolimus (rapamycin) for the treatment of active uveitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 7 déc 2010;1(1):29-34.

89. Gupta N, Bleesing JH, McCormack FX. Successful Response to Treatment with Sirolimus in Pulmonary Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 30 juill 2020;202(9):e119-20.

90. Kelleher KJ, Russell J, Killeen OG, Leahy TR. Treatment-recalcitrant laryngeal sarcoidosis responsive to sirolimus. BMJ Case Rep. 26 août 2020;13(8).

91. Manzia TM, Bellini MI, Corona L, Toti L, Fratoni S, Cillis A, et al. Successful treatment of systemic de novo sarcoidosis with cyclosporine discontinuation and provision of rapamune after liver transplantation. Transpl Int. 2011;24(8):e69-70.

92. Baughman RP, Sweiss N, Keijsers R, Birring SS, Shipley R, Saketkoo LA, et al. Repository corticotropin for Chronic Pulmonary Sarcoidosis. Lung. 2017;195(3):313-22.

93. Drake WP, Oswald-Richter K, Richmond BW, Isom J, Burke VE, Algood H, et al. Oral Antimycobacterial Therapy in Chronic Cutaneous Sarcoidosis. JAMA Dermatol. sept 2013;149(9):1040-9.

94. Drake WP, Culver DA, Baughman RP, Judson MA, Crouser ED, James WE, et al. Phase II Investigation of the Efficacy of Antimycobacterial Therapy in Chronic Pulmonary Sarcoidosis. Chest. mai 2021;159(5):1902-12.

95. Masson E. Hypertension pulmonaire associée à la sarcoïdose. EM-Consulte.

96. Dobarro D, Schreiber BE, Handler C, Beynon H, Denton CP, Coghlan JG. Clinical Characteristics, Haemodynamics and Treatment of Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis in a Single Centre, and Meta-Analysis of the Published Data. Am J Cardiol. janv 2013;111(2):278-85.

97. daSilva-deAbreu A, Bracamonte-Baran W, Condado JF, Babaliaros V, Tafur-Soto J, Mandras SA. Characteristics and Outcomes of Pulmonary Angioplasty With or Without Stenting for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. Curr Probl Cardiol. mars 2021;46(3):100616.

98. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang S. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2014;9(3):e92773.

99. Kazmirczak F, Amy Chen K-H, Adabag S, von Wald L, Roukoz H, Benditt DG, et al. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline Recommendations for ICD Implantation in Cardiac Sarcoidosis. Circ Arrhythm Electrophysiol. sept 2019;12(9):e007488.

100. Halawa A, Jain R, Turagam MK, Kusumoto FM, Woldu HG, Gautam S. Outcome of implantable cardioverter defibrillator in cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 1 août 2020;58(2):233-42.

101. Azoulay L-D, Waintraub X, Haroche J, Amoura Z, Cohen Aubart F. Factors associated with implantable cardioverter defibrillators appropriate therapy in cardiac sarcoidosis: a meta-analysis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2020;37(1):17-23.

102. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, Gonzalez JA, Kramer CM, Patel AR, et al. Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients with Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. avr 2017;10(4):411-20.

103. Papageorgiou N, Providência R, Bronis K, Dechering DG, Srinivasan N, Eckardt L, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with cardiac sarcoidosis: a systematic review. EP Eur. 1 avr 2018;20(4):682-91.

104. De Vries J, Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Drent M. The relationship between fatigue and clinical parameters in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG. juin 2004;21(2):127-36.

105. Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-Blind, Randomized Trial of Dexmethylphenidate Hydrochloride for the Treatment of Sarcoidosis-Associated Fatigue. Chest. mai 2008;133(5):1189-95.

106. Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, Baughman RP. Armodafinil for Sarcoidosis-Associated Fatigue: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. J Pain Symptom Manage. févr 2013;45(2):159-69.

107. Chapelon-Abric C, Sene D, Saadoun D, Cluzel P, Vignaux O, Costedoat-Chalumeau N, et al. Cardiac sarcoidosis: Diagnosis, therapeutic management and prognostic factors. Arch Cardiovasc Dis. août 2017;110(8-9):456-65.

108. Ballul T, Borie R, Crestani B, Daugas E, Descamps V, Dieude P, et al. Treatment of cardiac sarcoidosis: A comparative study of steroids and steroids plus immunosuppressive drugs. Int J Cardiol. févr 2019;276:208-11.

109. Jourde W, Pires T, Duffau P, Mercié P, Greib C, Prot-Leurent C, et al. Efficacité et tolérance de l'infliximab chez 55 patients suivis pour une sarcoïdose. Rev Médecine Interne. 1 juin 2021;42:A71.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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