HAL
open science

La sarcoïdose : étude rétrospective de la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne et de l'observance des patients

Cléa Dubrou

To cite this version:

Cléa Dubrou. La sarcoïdose : étude rétrospective de la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne et de l'observance des patients. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03512721

HAL Id: dumas-03512721

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03512721v1

Submitted on 5 Jan 2022

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
D'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 10 Septembre 2021

Par Mlle Cléa DUBROU

Née le 29 août 1994 à Marseille

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---oOo---

La sarcoïdose : étude rétrospective de la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne et de l'observance des patients

---oOo---

JURY :

Président : Mme. le Docteur Leroyer Aurélie, Directeur de thèse

Membres : Mme. le Docteur Bouvier Sylvie
Mme. le Docteur Capelle Héloïse
M. le Docteur Hache Guillaume
M. le Professeur Kaplanski Gilles

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

REMERCIEMENTS

A mon président du jury et directeur de thèse ; Mme **le Docteur Aurélie Leroyer**.
Je te remercie pour tout ce que tu m'as, et ce que tu m'apportes depuis maintenant 3 ans.
Merci pour ta bonne humeur, merci de me transmettre ta passion pour la recherche et ton sens de l'organisation. Tu es un modèle pour moi, et la seule chose dont je puisse rêver professionnellement aujourd'hui c'est te ressembler.
Tu n'as jamais cessé de m'accompagner dans tous les moments, de la vie professionnelle et même personnelle, tu es un pilier pour moi. Merci Aurélie.
Cette thèse me tient à cœur, et c'est pour cela que je voulais que tu la présides et que tu la diriges.
Merci de m'avoir soutenue durant toute sa rédaction, et surtout merci pour toutes tes corrections et ta disponibilité sans faille.

A Monsieur le **Docteur Guillaume Hache**.
Merci pour votre soutien, et votre présence depuis mon externat. Merci de m'accompagner dans ce travail qui est cher à mes yeux, et qui clôture des études fabuleuses.
Merci de m'avoir donné goût à la pharmacie clinique, ce fut pour moi une expérience formidable et enrichissante.

A Monsieur le **Professeur Gilles Kaplanski**.
Je vous remercie très sincèrement de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité.

A Madame le **Docteur Capelle Héloïse**.
Je te remercie de faire partie de mon jury. Merci pour ta disponibilité et tes conseils durant mon externat, tu as toujours été géniale.

A Madame le **Docteur Bouvier Sylvie**.
Je vous remercie chaleureusement de faire partie de ce jury de thèse.

Je tiens également à remercier et rendre hommage à Monsieur **Thierry Augier**, qui m'a permis d'en arriver là aujourd'hui.

A mes parents, mes sœurs, Marco, mes grands parents et toute ma famille et mes amis, un grand merci pour votre amour.

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

SOMMAIRE

Partie 1 : La sarcoïdose 4

1. Généralités 6
   1.1. Etiologie 6
      1.1.1. Héritabilité et facteurs génétiques supposés 6
      1.1.2. Facteurs environnementaux 6

2. Épidémiologie 7

3. Physiopathologie 8
   3.1. Formation des granulomes 9
   3.2. Implication des cellules de l'immunité innée dans la sarcoïdose 11
   3.3. Implication des cellules de l'immunité adaptative dans la sarcoïdose 12
      3.3.1. Les lymphocytes T 12
      3.3.2. Les lymphocytes B 13

4. Manifestations cliniques 14
   4.1. Circonstances de découverte 14
   4.2. Manifestations respiratoires : la sarcoïdose pulmonaire 15
   4.3. Localisations extra-thoraciques 16
      4.3.1. Les adénopathies périphériques et splénomégalie 16
      4.3.2. Manifestations oculaires 16
      4.3.3. La sarcoïdose cardiaque 16
      4.3.4. Manifestations cutanées 17
      4.3.5. Atteintes osseuses 18
      4.3.6. Neuro-sarcoïdose 18

5. Diagnostic 18
   5.1. Clinique et paraclinique 18
   5.2. Diagnostic différentiel 22

6. Evolution et pronostic de la sarcoïdose 24
   6.1. Pronostic 24
   6.2. Morbidité, mortalité 24
   6.3. Suivi de la pathologie 25

Partie 2 : Stratégie thérapeutique 26

1. Stratégie thérapeutique..... 28

1.1. Corticothérapie..... 31
1.1.1. Forme et présentation..... 31
1.1.2. Indications..... 32
1.1.3. Mécanisme d'action..... 33
1.1.4. Pharmacocinétique..... 34
1.1.5. Effets indésirables..... 35
1.1.6. Mise en garde et précautions..... 37
1.1.7. Contre-indications..... 38
1.1.8. Fertilité, Grossesse et Allaitement..... 38

1.2. Immunosuppresseurs..... 39

1.2.1. Azathioprine87..... 39
1.2.1.1. Forme et présentation..... 39
1.2.1.2. Indications..... 39
1.2.1.3. Posologie..... 39
1.2.1.4. Mécanisme d'action..... 40
1.2.1.5. Pharmacocinétique..... 40
1.2.1.6. Effets indésirables..... 41
1.2.1.7. Mise en garde et précautions..... 42
1.2.1.8. Contre-indications..... 43
1.2.1.9. Grossesse et allaitement..... 43

1.2.2. Méthotrexate..... 44
1.2.2.1. Forme et présentation..... 44
1.2.2.2. Indications..... 44
1.2.2.3. Posologie..... 44
1.2.2.4. Mécanisme d'action..... 45
1.2.2.5. Pharmacocinétique..... 45
1.2.2.6. Effets indésirables..... 46
1.2.2.7. Mise en garde et précautions..... 47
1.2.2.8. Contre-indications..... 47
1.2.2.9. Grossesse et allaitement..... 48

1.3. Biothérapies 48
1.3.1. Généralités 48
1.3.2. Les anticorps monoclonaux 49
1.3.2.1. Structure des immunoglobulines 49
1.3.2.2. Les molécules disponibles 50
1.3.3. Place des anti-TNFα 52
1.3.3.1. Le TNFα : Physiologie et physiopathologie 52
1.3.3.2. Structure et synthèse du TNFα 52
1.3.3.3. Action du TNFα 53
1.3.3.4. Place des anti-TNFα dans la sarcoïdose 53
1.3.3.5. Efficacité et tolérance des anti-TNFα dans la sarcoïdose 54
1.3.3.6. Mécanisme d'action des anti-TNFα 54
1.3.3.7. Posologie, pharmacocinétique des molécules utilisées principalement ... 55
1.3.3.8. Effets indésirables 55
1.3.3.8.1. Infections 56
1.3.3.8.2. Démyélinisation 57
1.3.3.8.3. Anomalies biologiques 57
1.3.3.8.4. Auto-immunité 57
1.3.3.8.5. Complications pulmonaires 57
1.3.3.9. Grossesse et allaitement 57

1.4. Autres immunothérapies 58
1.4.1. Anti-CD20 58
1.4.2. Anti IL-12 et IL-23 58
1.5. Futures stratégies thérapeutiques 58

Partie 3 : Etude rétrospective de la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne et prospective de l'observance des patients atteints de sarcoïdose 60

1. Contexte 61
2. Matériel et méthodes 61
3. Résultats 62
4. Discussion 62
5. Article 68

Annexes 74
Bibliographie 77
SERMENT DE GALIEN 86

Liste des figures, tableaux et annexes

Figures :

Figure 1 : Incidence de la sarcoïdose, d'après Grunewald et *al*, Sarcoidosis, Nature review 2020
Figure 2 : Sarcoïdose ganglionnaire : lésion folliculaire sans nécrose d'après Collège Français des pathologistes
Figure 3 : La formation des granulomes dans la sarcoïdose, d'après Grunewald *et al*, Sarcoidosis, Nature 2020
Figure 4 : Radiographies thoraciques illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire
Figure 5 : Sarcoïdose cutanée : petits nodules sur plaque érythémateuse
Figure 6 : Algorithme de diagnostic de la sarcoïdose d'après Grunewald et Al, Sarcoidosis
Figure 7 : TEP d'une patiente atteinte d'une sarcoïdose ganglionnaire, localisée au niveau médiastinal (image du service d'imagerie de l'hôpital de la Timone, Marseille)
Figure 8 : D'après la revue médicale suisse, Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose, 2016
Figure 9 : Récepteur aux glucocorticoïdes d'après « Chups.jussieu.fr : poly de pharmacologie »
Figure 10 : Types d'anticorps monoclonaux

Tableaux :

Tableau 1 : Symptômes courants de la sarcoïdose en fonction des organes atteints
Tableau 2 : Classification et causes des maladies granulomateuses (d'après La revue médicale suisse, 2005 ; Sarcoïdose : nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une « vieille » maladie)
Tableau 3 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale (campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)
Tableau 4 : Équivalence des corticoïdes. La prednisone sert de référence (campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)
Tableau 5 : Principales molécules utilisées dans les maladies inflammatoires

Annexe 1: Auto-questionnaire de l'observance

Liste des abréviations et acronymes

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

AND : acide désoxyribonucléique

CAM : cell adhesion molecule

CD : cellule dendritique

CDR : régions déterminant la complémentarité

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CRP : protéine C réactive

ETP : Education thérapeutique du patient

FPGS : folylpolyglutamate synthase

GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

HLA : human leukocyte antigen

HSP : heat shock protein

Ig : Immunoglobuline

IL: interleukine

INF : interféron

IRM : imagerie par résonnance magnétique

LBA : liquide broncho alvéolaire

LEMP : leuco encéphalopathie multifocale progressive

MA : macrophages alvéolaires

NFkB : nuclear factor-kappa B

NFS : numeration formule sanguine

NK : natural killer

NO : Oxyde nitrique

ORL : oto-rhino-laryngologie

PCR : polymerase chain reaction

PET : tomoscintigraphie par émission de positons

TCR : T cell receptor

TLR : toll like receptor

TNF : tumor necrosis factor

Treg : lymphocytes T régulateurs

Partie 1 : La sarcoïdose

Introduction

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est une affection granulomateuse systémique caractérisée par la formation de granulomes non caséeux au niveau des organes atteints.

Elle a été décrite pour la première fois par Jonathan Hutchinson au 19ème siècle.

Son nom possède plusieurs origines, tout d'abord, ce fut Ernest Henri Besnier un dermatologue français qui décrivit pour la première fois des lésions cutanées connues sous le nom de lupus pernio en 1889.

C'est ensuite Caesar Peter Mollet Boeck, un dermatologue norvégien, qui démontra des lésions de la peau appelées aussi sarcoïdes bénins de la peau en 1899.

Ce fut ensuite Jürgen Nielsen Schaumann, un dermatologue suédois qui pour la première fois fit la synthèse des lésions cutanées, ganglionnaires, viscérales ou osseuses ; il découvrit en 1924 une maladie multi-systémique qui est maintenant appelée « sarcoïdose » et la nomma lymphogranulomatose bénigne, pour pouvoir la différencier du lymphome de Hodgkin.

Ce n'est qu'en 1952 que Sven Halvar Löfgren identifia la forme aiguë qui porte aujourd'hui son nom et qui associe la triade érythème noueux, arthrite et adénopathies médiastinales.

Le terme «**sarcoïdose**» tire son origine du grec «sarkoeidés», qui signifie «charnu»; le nom fait référence au processus immunologique de formation de granulomes avec densification des tissus.

1. Généralités

1.1. Etiologie

1.1.1. Héritabilité et facteurs génétiques supposés

Avoir un membre de la famille porteur de la maladie augmenterait de 2 à 4 fois le risque de développer une sarcoïdose[1,2] et ce risque augmente avec le nombre de parents affectés. L'héritabilité de la sarcoïdose est estimée aux alentours de 39%-70%.[3] Une étude portée sur le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) montre une délétion marquée sur l'intron 16, qui est plus souvent retrouvée chez les patients atteints de sarcoïdose[4]. En effet, plusieurs études ont montré que le polymorphisme du gène de l'ECA pourrait expliquer la variance des taux plasmatiques d'ECA en tant que marqueur de la maladie[5–7]. Le gène du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II est également étudié dans cette pathologie dans les formes familiales[8]. En effet, l'expression clinique de la maladie est supposée être corrélée à la présence des allèles HLA DRB1 et HLA DQB1.
Cependant, de nos jours, ces différences génétiques n'ont pas d'applications cliniques notamment dans la démarche diagnostique et thérapeutique.

1.1.2. Facteurs environnementaux

En addition des facteurs génétiques, l'exposition à certains facteurs environnementaux aurait tendance à contribuer à l'apparition de la sarcoïdose.
Une étude rétrospective menée aux USA nommée « ACCESS » a analysé via un questionnaire certains facteurs environnementaux associés à la survenue de la maladie[9]. Il a été décrit l'exposition à certains insecticides ou à des environnements humides comme facteurs favorisants par exemple.

Il a également été mis en évidence des agents infectieux à l'origine de la sarcoïdose, les mycobactéries sont régulièrement suspectées, notamment du fait de nombreuses similitudes cliniques, biologiques et histologiques existant entre la sarcoïdose et certaines formes de tuberculose[10]. Une autre étude américaine suggère une corrélation entre obésité et apparition de la sarcoïdose. En effet, l'analyse de deux grandes cohortes de femmes aux USA montrent que l'obésité ou la prise de poids sont associées à l'augmentation du risque de développer la maladie[11,12].

D'autres facteurs sont probablement responsables de la maladie, mais ne sont pas encore connus à l'heure actuelle.

Il est donc à ce jour très complexe de définir l'étiopathogénie de la sarcoïdose. Nous pouvons supposer qu'elle repose actuellement sur l'association de facteurs génétiques et environnementaux.

2. Épidémiologie

L'incidence et la prévalence de la sarcoïdose varient en fonction de la localisation géographique, du sexe, de l'âge et de l'ethnie[13] (figure 1).

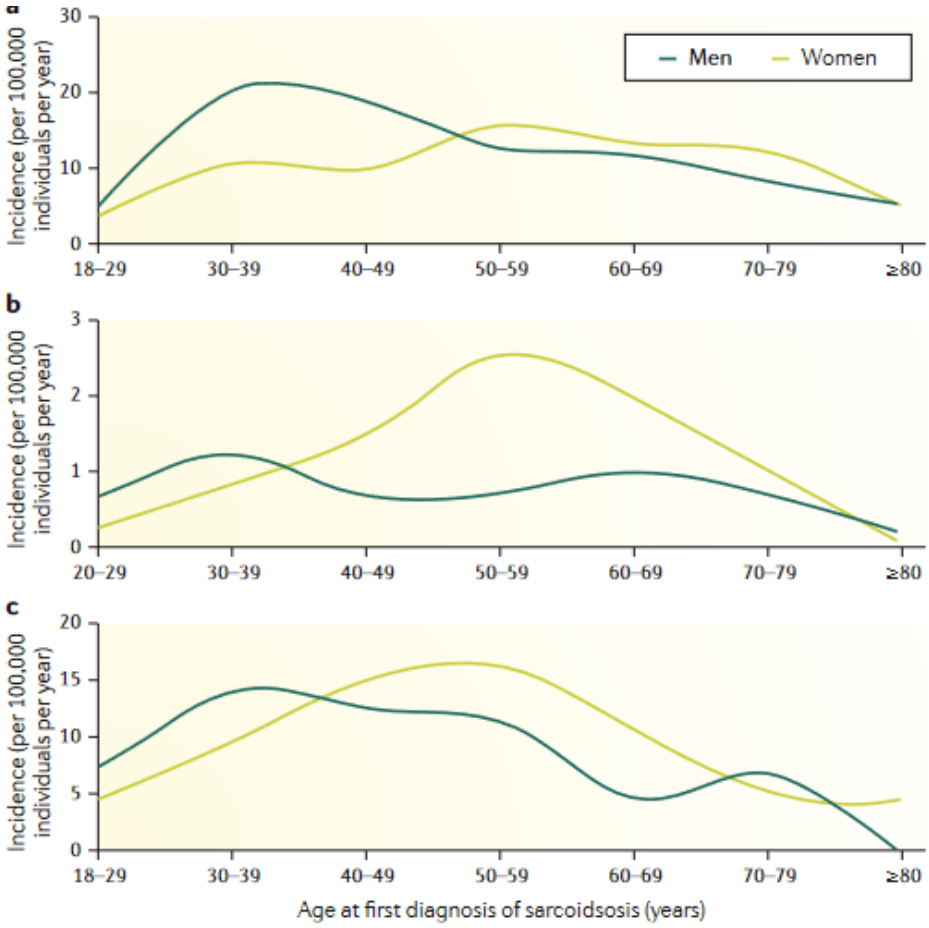


Fig. 1 | **Incidence of sarcoidosis.** Graph of sarcoidosis incidence per 100,000 individuals per year by age at diagnosis in (part **a**) Sweden[5] (2003–2012, n = 8,395), (part **b**) Korea[12] (2009–2015, n = 2,981) and (part **c**) Olmsted County, Minneapolis, MN, USA[48] (1946–2013, n = 448).

Figure 1 : Incidence de la sarcoïdose, d'après Grunewald et *al*, Sarcoidosis, Nature review 2020

Il a été montré que l'incidence de la sarcoïdose est supérieure dans les pays scandinaves (11-24 cas pour 100 000 personnes par an)[14–16] et dans les régions afro-américaines (18-71 cas pour 100 000 habitants par an)[17–19]. Plus précisément, dans chaque pays, la répartition de la maladie varie en fonction de la région[20,21].
L'âge moyen d'apparition se situe entre 40-55 ans avec un pic de diagnostic aux alentours de 30-50 ans chez les hommes et 50-60 ans chez les femmes. Les femmes sont significativement plus touchées que les hommes dans cette pathologie [22].

3. Physiopathologie

La sarcoïdose est considérée comme être la conséquence d'une réponse immunitaire chronique, avec formation de granulomes aux sites de la maladie.
Les lésions caractéristiques de la pathologie sont des granulomes immunitaires sans nécrose caséeuse, avec un degré différent d'inflammation lymphocytaire[23]. Dès les années 1960, les observations d'une lymphopénie périphérique et d'une atteinte cutanée chez les patients suggéraient que la sarcoïdose était due à une déficience en lymphocytes T.

Cependant, l'avènement de la bronchoscopie et du lavage broncho-alvéolaire (LBA) à la fin des années 1970 a permis de découvrir des populations de lymphocytes beaucoup plus importantes dans les poumons et les tissus affectés des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire.
Cette pathologie est en effet la conséquence d'une réaction immunitaire exagérée, qui est médiée par les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T en réponse à des antigènes non identifiés.

Elle se caractérise par des granulomes non caséeux, non infectieux, composés principalement de macrophages qui se différencient en cellules épithélioïdes, lesquelles fusionnent ensuite pour former des cellules géantes multinucléées. Les cellules auxiliaires T CD4+, dont la spécificité est inconnue, sont dispersées dans les granulomes tandis que les cellules T CD8+, les cellules T régulatrices (Treg), les fibroblastes et les lymphocytes B entourent la périphérie[24].
Cette répartition cellulaire laisse suggérer que l'immunité innée et adaptative contribuent à l'apparition et à la progression de la maladie.
Globalement, la cascade immunitaire déclenchée par le ou les antigènes est beaucoup mieux connue que la nature de l'antigène lui-même.

3.1. Formation des granulomes

Le granulome épithélioïde et gigantocellulaire est en partie constitué de cellules appartenant au système des phagocytes mononucléés, qui sont transformés par un processus dit « spécifique ».

Ce granulome comporte :

- Un amas de cellules épithélioïdes, mêlées
- De nombreux lymphocytes en périphérie
- Des cellules géantes ou de type « cellules de Langherans » facilement reconnaissables par leur noyau en fer à cheval
- Une réaction fibroblastique en couronne, avec une fibrose plus ou moins importante

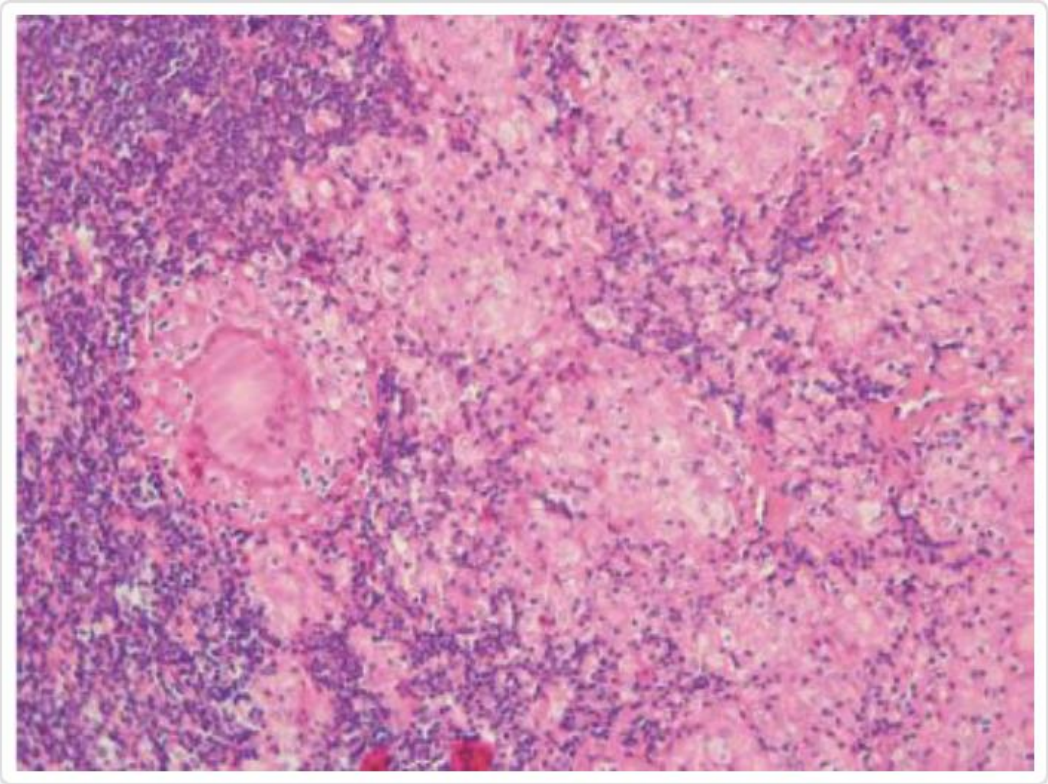


Figure 2 : Sarcoïdose ganglionnaire : lésion folliculaire sans nécrose, d'après Collège Français des pathologistes[25]

La réaction immunitaire mise en jeu dans la sarcoïdose implique des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages surtout, qui se différencient en cellules épithélioïdes et cellules géantes) qui interagissent directement par des contacts membranaires et par le biais de nombreux médiateurs.
Dans le cas de la sarcoïdose pulmonaire, qui est l'atteinte la plus fréquente, un antigène inconnu en suspension dans l'air active simultanément les cellules dendritiques interstitielles (CD) et les macrophages alvéolaires (MA).

Les CD interstitielles captent l'antigène et migrent vers les ganglions lymphatiques médiastinaux, où elles servent de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux lymphocytes T helper (Th)1 et 17 en initiant leur différenciation et leur expansion clonale.
Simultanément, les macrophages alvéolaires se différencient en macrophages M1 (pro-inflammatoire) ou en M2 (anti-inflammatoire) selon le stade de la maladie et induisent le processus inflammatoire (M1), la prolifération des fibroblastes et le dépôt de tissu fibrotique (M2).
Ces macrophages produisent également la cytokine pro-inflammatoire tumor necrosis factor α (TNFα), et d'autres chimiokines tels que l'IL-12 sous la stimulation du TNFα et de l'interféron-γ (INF-γ) dérivé des natural killer (NK). Le TNFα est donc une cible thérapeutique majeure, à l'origine de l'utilisation des biothérapies anti-TNFα chez les patients.

Une stimulation persistante, médiée par les cellules présentatrices d'antigènes entraîne le recrutement continu de lymphocytes B, de plasmocytes, de cellules Th1/17, de monocytes (exprimant davantage le Toll Like Receptor TLR2 et le TLR4, induisant des réponses immunitaires de type Th1 et Th2, respectivement) et de lymphocytes T régulateurs (Tregs) de la circulation sanguine vers le poumon, où ils contribuent à la formation du granulome.
Les Tregs qui infiltrent le granulome ne parviennent pas à réduire la réponse immunitaire exagérée, contribuant ainsi à la persistance et à l'intégrité du granulome.

L'afflux massif de cellules immunocompétentes au niveau des granulomes se fait donc aux dépens de la concentration de cellules de l'immunité dans le sang circulant, en effet il est très courant d'observer une lymphopénie, une diminution des lymphocytes T circulants et du rapport lymphocytes CD4/CD8 circulants.
Par ailleurs, les macrophages sécrètent l'ECA, dont un taux élevé est un des arguments diagnostiques, et surtout un critère d'activité de la maladie.

Ce granulome est également le lieu d'hydroxylation en 1 de la vitamine D, et cette production de 1,25 hydroxycalciférol est responsable de l'hypercalciurie et de l'hypercalcémie retrouvée chez certains patients.
En revanche, les cas de fibrose n'apparaissent que dans une évolution défavorable de la maladie, elle est la conséquence d'une inflammation persistante granulomateuse.

3.2. Implication des cellules de l'immunité innée dans la sarcoïdose

Les macrophages alvéolaires sont impliqués dans les réponses immunitaires innées et adaptatives dans la sarcoïdose[26]. Ils produisent de multiples cytokines pro-inflammatoires telle que le TNFα, qui joue un rôle crucial dans la formation de granulomes dans la pathologie[27].
Ils fonctionnent également comme des cellules présentatrices d'antigènes, interagissant ainsi avec les lymphocytes T par l'intermédiaire des HLA et des récepteurs de lymphocytes T (TCR)[28].

Il a été montré que l'activation de la voie mTORC1 dans les macrophages favorisait la formation excessive de granulomes chez la souris, par induction de la prolifération des macrophages[29]. De même, il a été retrouvé une surpopulation de monocytes activés peuplant les zones de granulomes chez les patients atteints de sarcoïdose[30].

Les cellules issues de lavages broncho-alvéolaires de patients atteints de sarcoïdose expriment davantage le TNFα et l'IL-6 par rapport à celles issues des patients sains[31].
Il est également important de préciser que le statut inflammatoire des granulomes découle de l'activation et de la polarisation des macrophages.

En effet, l'inflammation granulomateuse est très certainement liée à une élévation de l'IL-12, de l'IFNγ et du TNFα. Ces cytokines entrainent une activation classique des macrophages pro inflammatoires, ou macrophages M1.
L'expression du PPARγ, un régulateur négatif de l'inflammation est diminuée dans la sarcoïdose. A l'état physiologique, les macrophages expriment PPARγ, qui va favoriser la production de l'IL-10 et inhiber la libération du TNFα et de l'IL-12. Cependant, dans la sarcoïdose, le déficit en PPARγ dans les macrophages alvéolaires[32] conduit à l'augmentation du TNFα et de l'IL-12 notamment, induisant un chimiotactisme des lymphocytes T et des dommages pulmonaires.

Cette augmentation du TNFα active également les cellules dendritiques entretenant ainsi une boucle inflammatoire auto-amplifiée[33].
Également, grâce à l'IL-12, les cellules dendritiques pulmonaires sont capables de polariser les lymphocytes T vers le phénotype Th1, de stimuler la prolifération des lymphocytes T et d'induire aussi des facteurs chimiotactiques leucocytaires qui contribuent à la formation du granulome[34]. Les cellules dendritiques sont donc capables d'initier des réponses lymphocytaires T inflammatoires induites par les antigènes[35] et inversement, elle peuvent être anergiques, et beaucoup moins immunostimulantes que les cellules dendritiques des patients sains[26].

3.3. Implication des cellules de l'immunité adaptative dans la sarcoïdose

3.3.1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T, et surtout les lymphocytes T CD4+ activés jouent un rôle important dans l'inflammation de la sarcoïdose.
La principale caractéristique de la forme aiguë est médiée par un processus inflammatoire dirigé par les Th1/Th17. Cela implique les macrophages à la fois comme des cellules présentatrices d'antigènes et comme des cellules effectrices.

Lorsqu'elles sont activées par des facteurs encore mal identifiés, les cellules présentatrices d'antigènes libèrent des cytokines comme l'IL-12 et le TNFα, et d'autres facteurs inflammatoires, entrainant donc un recrutement et une activation des lymphocytes TCD4+ et des monocytes au niveau des poumons.
En effet, dans cette pathologie, les poumons contiennent jusqu'à dix fois plus la quantité de lymphocytes T CD4+ que celle retrouvée dans le sang périphérique, ce qui entraine un rapport CD4/CD8 élevé, mesuré dans le lavage broncho-alvéolaire[36].
D'une manière générale, les lymphocytes T CD4+ qui déclenchent la formation du granulome sont polarisés Th1. Lors de l'activation du TCR, l'expression de l'IFNγ dans les lymphocytes T CD4+ augmente.
Il est intéressant de noter que l'exposition persistante à l'antigène peut induire une anergie et/ou un épuisement des cellules T CD4+ pathogènes probablement comme un mécanisme de défense pour tempérer l'activation chronique des lymphocytes T et l'inflammation qui s'ensuit[37].

Les lymphocytes Th17 qui expriment l'IL-17 et un facteur de transcription spécifique, connu sous le nom de RORc[38], ont un rôle clé dans la plasticité de la formation et de l'entretien des granulomes. Ils participent à la phase alvéolitique du granulome, au maintien du granulome et à la progression vers la phase fibrotique de la sarcoïdose[39].
Les lymphocytes Th17 sont augmentés dans les poumons et le sang périphérique des patients atteints de sarcoïdose active, en effet l'incapacité des mécanismes de régulation immunitaire à limiter la durée de l'inflammation Th1-Th17 a été suggérée comme contribuant à la persistance des réponses granulomateuses dans la sarcoïdose.

Les lymphocytes Treg sont essentiels pour la suppression des réponses immunitaires à médiation cellulaire et des études suggèrent que leur fonctionnalité est altérée dans la physiopathologie de la sarcoïdose. Notamment, ils sécrètent également des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, IL-4), qui induisent la formation de granulomes via l'activation des mastocytes et la différenciation des fibroblastes[40]. Le rôle des lymphocytes Treg dans la pathogenèse de la sarcoïdose reste controversé et des études supplémentaires sont nécessaires.

3.3.2. Les lymphocytes B

A ce jour, peu de choses sont connues sur le rôle des lymphocytes B dans la sarcoïdose[41].
L'hypergammaglobulinémie, qui se traduit par une augmentation des γ-globulines due à une stimulation polyclonale des lymphocytes B est bien documentée dans la sarcoïdose, en effet, les lymphocytes B forment des infiltrats importants à la périphérie des granulomes pulmonaires[42]. Contrairement aux sujets sains, les patients atteints de sarcoïdose présentent une corrélation directe entre le nombre de lymphocytes T présents dans le LBA et la proportion de cellules du LBA qui sécrètent des IgG[43].
Un grand nombre de lymphocytes B mémoires producteurs d'immunoglobulines A (IgA) est trouvé chez les patients atteints de sarcoïdose, suggérant qu'elles pourraient être impliquées dans la formation des granulomes[44].
Les lymphocytes B pourraient également jouer un rôle dans les phénomènes auto-immuns associés à l'apparition et à la progression de la sarcoïdose. En effet, plusieurs types d'auto-anticorps ont été trouvés, à la fois circulants et associés au tissu pulmonaire, chez des patients atteints de sarcoïdose, tels que des anticorps anti-mitochondriaux, anti-nucléaires et des auto-anticorps contre l'ADN double brin[45].

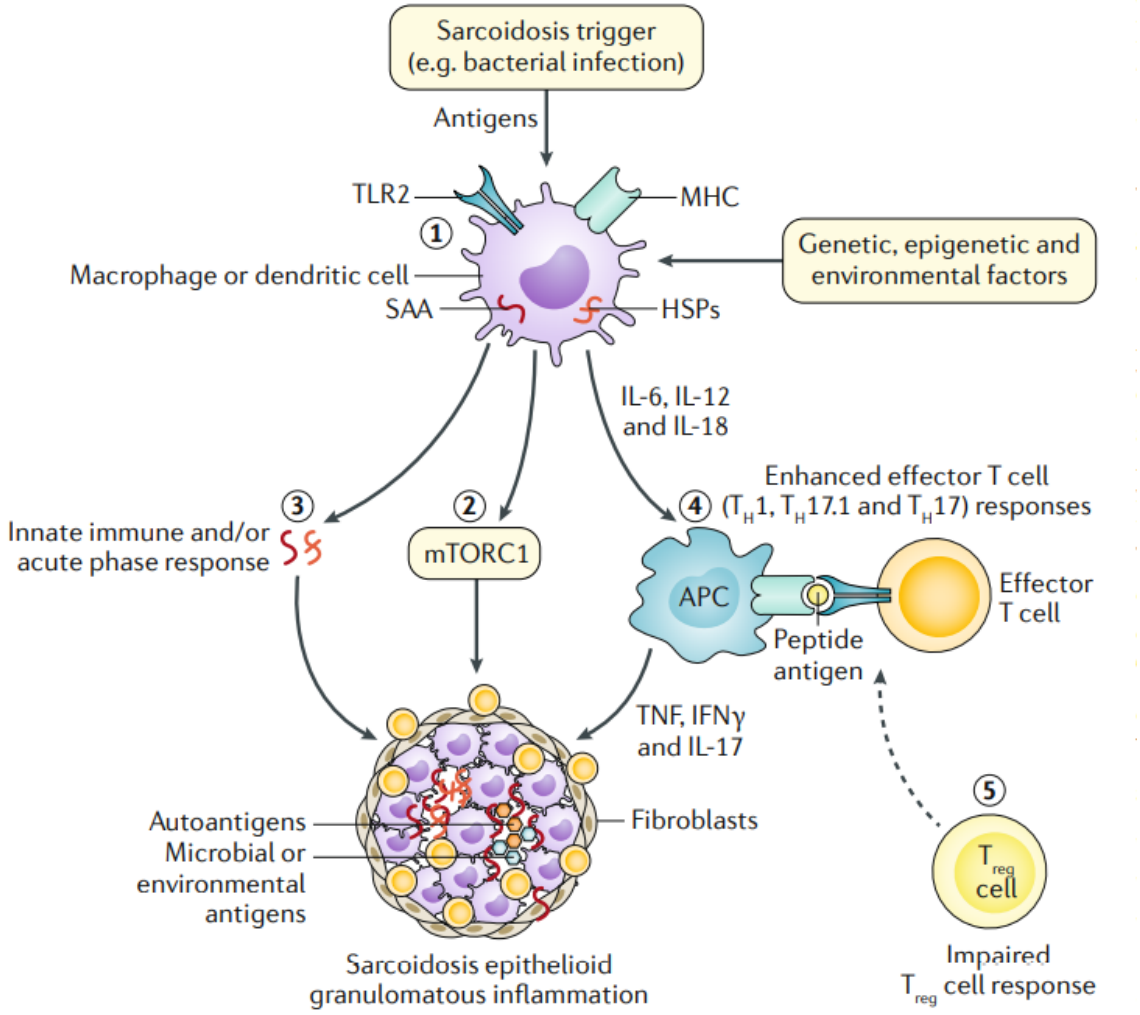


Figure 3 : La formation des granulomes dans la sarcoïdose, d'après Grunewald *et al*, Sarcoidosis, Nature 2020

4. Manifestations cliniques

4.1. Circonstances de découverte

Dans environ un tiers des cas la maladie est découverte fortuitement devant des anomalies radiographiques thoraciques[46].

Dans les deux tiers restants, les patients sont symptomatiques.

Ces symptômes peuvent être variables, ils incluent des signes respiratoires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques), des localisations extra respiratoires spécifiques (ophtalmologiques, cutanées, ganglionnaires, hépatospléniques…), des érythème noueux (7% des cas), des signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes), une hypercalcémie (5% des cas), ou même des lésions granulomateuses découvertes lors d'une biopsie.

4.2. Manifestations respiratoires : la sarcoïdose pulmonaire

Les manifestations respiratoires sont observées dans 80 à 90% des patients symptomatiques.
La clinique est caractérisée par une toux non productive et fréquente. La dyspnée se fait rare au début pour ensuite être plus marquée dans la forme avancée de la pathologie.
Cependant, lors de l'examen clinique, l'auscultation est généralement normale.
On note classiquement peu de signes physiques dans la sarcoïdose pulmonaire, ce qui l'oppose à la fibrose pulmonaire primitive.
C'est pour cela qu'une radiographie du thorax est d'une grande valeur pour le diagnostic et le suivi de la maladie.
La radiographie pulmonaire montre 5 stades ou types (figure 4) :

- Stade 0 : radiographie de thorax normale (formes extra-thoraciques)
- Stade I: adénopathies hilaires bilatérales et médiastinales isolées
- Stade II: association d'adénopathies hilaires et médiastinales et d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire
- Stade III: atteinte parenchymateuse pulmonaire isolée
- Stade IV: fibrose pulmonaire diffuse souvent à prédominance apicale

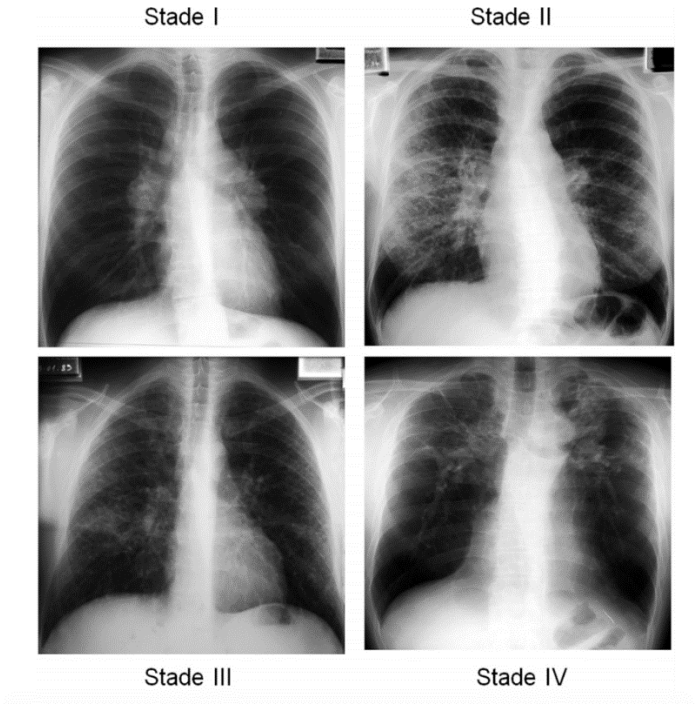


Figure 4 : Radiographies thoraciques illustrant les 4 stades radiologiques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire[47]

Les probabilités de résolution spontanée dans les 1 à 2 ans suivant le diagnostic sont de 60% à 80% lors du stade I, et de 50% à 60% lors du stade II, jusqu'à décroître lors des stades suivants. La sarcoïdose pulmonaire peut se compliquer d'une fibrose.

4.3. Localisations extra-thoraciques

Ces localisations sont à rechercher systématiquement dans le cadre du bilan d'extension, et elles peuvent être un argument diagnostique fort.

4.3.1. Les adénopathies périphériques et splénomégalie

Ce sont des adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales ou sus-claviculaires. Ce sont en général des adénopathies très faciles d'accès à la biopsie. La splénomégalie est très rare, mais lorsque celle-ci apparait elle est en général volumineuse. L'atteinte hépatique est aussi rarement retrouvée.

4.3.2. Manifestations oculaires

Elles surviennent dans généralement 15% des cas. Les manifestations peuvent être de plusieurs sortes : chorio-rétinite, uvéite antérieure, intermédiaire ou postérieure, névrite optique.

4.3.3. La sarcoïdose cardiaque

Les symptômes dépendent de l'étendue de la maladie, et de sa localisation. Les principales anomalies concernent la conduction, les arythmies ventriculaires et l'insuffisance cardiaque.
La sarcoïdose cardiaque se manifeste dans 2 à 7% des cas de sarcoïdose[48], cependant des anomalies du myocarde peuvent apparaître dans plus de 20% des cas.
Du fait d'un plus fort taux de mortalité en cas de sarcoïdose cardiaque, un diagnostic précoce et un traitement sont imposés. La majorité des cas de mortalité sont dus à des arythmies ventriculaires causées par l'infiltration de granulomes ou à la fibrose myocardique.
De ce fait, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) cardiaque injectée au gadolinium permet de déterminer la présence de granulome cardiaque. Il peut également être effectué un PET-scanner au ^{18}FDG pour repérer l'inflammation induite par la présence des granulomes de sarcoïdose. Les études récentes suggèrent une augmentation de la prévalence de la sarcoïdose cardiaque, mais cela peut être dû à l'essor actuel et à la modernisation de l'imagerie médicale[49].

4.3.4. Manifestations cutanées

Ces manifestations sont généralement observées dans les formes chroniques de la maladie, et sont plutôt rares. On estime la survenue de ces atteintes à environ 10%.
Les lésions cutanées sont en général inflammatoires, de couleur rouge ou violacées, et elles laissent voir des granulations oranges à la vitro-pression.
Ces lésions sont souvent asymptomatiques, notamment non prurigineuses ni douloureuses. Elles évoluent de manière chronique sur des mois ou des années.

Il existe à l'heure actuelle plusieurs polymorphismes dont les aspects les plus retrouvés sont :

- Des lésions de type maculo-papuleuses
- Des plaques inflammatoires
- Le lupus pernio : à localisation spécifique au niveau du nez, des joues et des lèvres.
- Les nodules de sarcoïdose : petits ou gros nodules (figure 5)

Il est également possible de retrouver des infiltrations érythémateuses des anciennes cicatrices ou tatouages.

a) b)

Figure 5 : Sarcoïdose cutanée : petits nodules sur plaque érythémateuse[47] (a) et infiltrations érythémateuses d'un tatouage chez un patient atteint d'une sarcoïdose pulmonaire[50] (b)

4.3.5. Atteintes osseuses

C'est une atteinte très rare, qui fait apparition dans moins de 5% des cas. Cette atteinte est souvent nommée ostéite de Perthes-Jugling.
Cependant, les arthrites sont souvent retrouvées dans le syndrome de Lofgren ou elles se manifestent par des arthrites de cheville.

4.3.6. Neuro-sarcoïdose

Les atteintes neurologiques apparaissent en général entre 4 à 10% des cas[51]. Les atteintes diffèrent en fonction de la localisation des granulomes.
L'atteinte la plus commune est l'atteinte méningée, l'atteinte de la moelle épinière et du système hypothalamo-hypophysaire[51].

5. Diagnostic

5.1. Clinique et paraclinique

Le diagnostic de la sarcoïdose dépend d'une combinaison d'éléments cliniques compatibles, d'une preuve histologique d'un granulome, et d'un diagnostic différentiel écarté des différentes pathologies similaires sur le plan clinique et biologique (figure 6)[50].

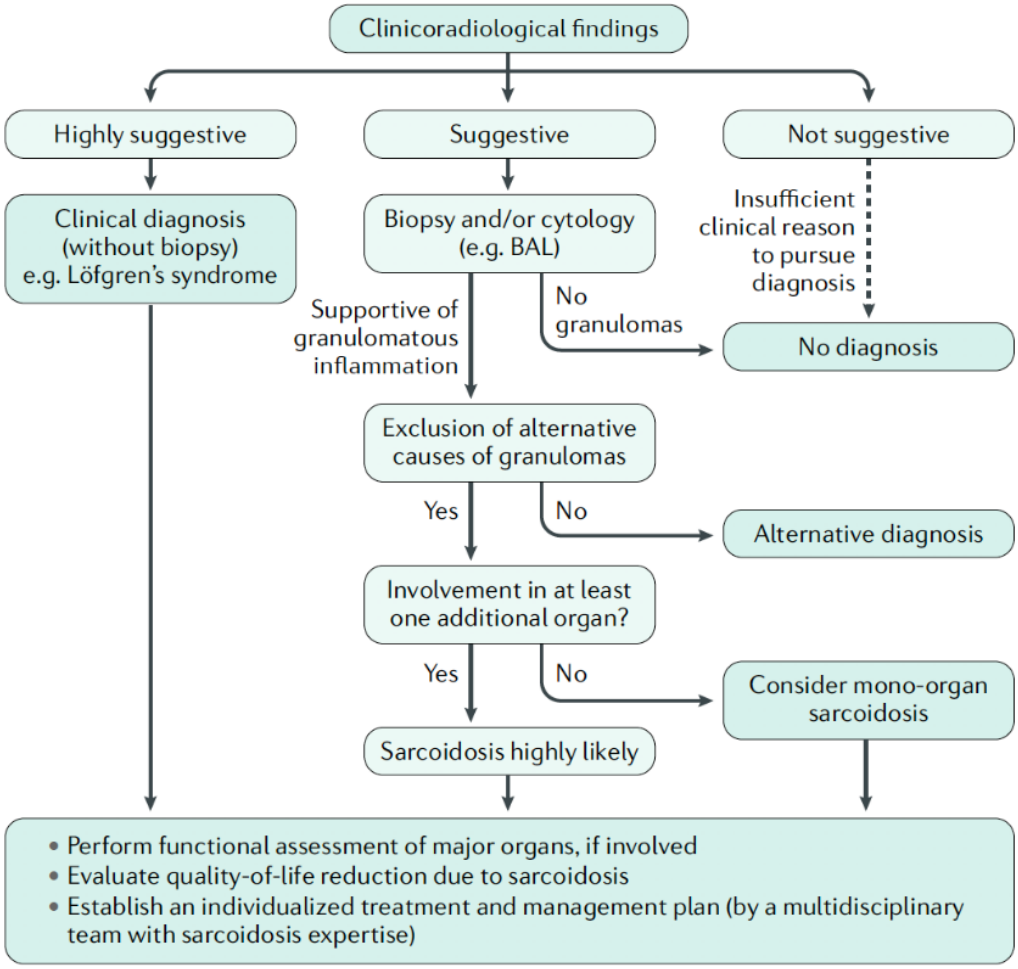


Figure 6 : Algorithme de diagnostic de la sarcoïdose d'après Grunewald et Al, Sarcoidosis[50]

D'une manière générale, une approche multidisciplinaire est nécessaire pour le diagnostic[52].
Le diagnostic est complexe car en général plus d'un organe est touché, et les symptômes ne sont pas toujours attribuables à l'atteinte d'un organe spécifique chez beaucoup de patients.
Ajouté à cette difficulté diagnostique, le nombre d'organes affectés peut évoluer au cours du temps, ce qui nécessite une vigilance accrue lors des contrôles réguliers des patients.
Le diagnostic de sarcoïdose est posé lors d'une première consultation dans seulement 15% des cas [53]. Une connaissance accrue de la maladie est nécessaire.
Les symptômes les plus courants sont recensés dans le tableau 1, et permettent d'orienter le clinicien vers le diagnostic le plus probable. Bien entendu, les examens paracliniques complètent le diagnostic afin que celui-ci soit le plus complet.

Organe touché	Symptômes associés
Poumons	Toux, dyspnée, respiration sifflante
Peau	Lupus pernio, papules, nodules, plaques, cicatrices et tatouages infiltrés
Yeux	Œil douloureux et/ou rouge, perte de vision
Foie	Douleurs abdominales et transaminases élevées
Ganglions lymphatiques	Adénopathies périphériques
Rate	Douleurs abdominales
Système nerveux	Paralysie faciale, asthénie, céphalées, perte de l'audition, vertiges, paresthésies
Cœur	Troubles de la conduction, arythmies, dyspnée

Tableau 1[54] : Symptômes courants de la sarcoïdose en fonction des organes atteints

De nombreuses analyses biologiques sont également nécessaires dans le diagnostic de sarcoïdose.

Par exemple, une hypercalciurie (dans 20% des cas) et une hypercalcémie plus rare, une hypergammaglobulinémie polyclonale, et une activation de la vitamine D peuvent être des marqueurs de sarcoïdose, mais leur valeur diagnostique est malheureusement faible.

Les taux sanguins de l'ECA et le récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) sont souvent augmentés chez les patients atteints de sarcoïdose, mais ces marqueurs ne sont pas suffisants au diagnostic. Généralement, le taux d'ECA est un marqueur d'activité des granulomes, et une modification de ces taux peut montrer leur évolution[55].

La bronchoscopie est un élément important du diagnostic. Le LBA, accompagné en général de biopsies d'éperon permet de mettre en évidence un granulome dans 20% des cas [56].

Dans cette pathologie, les poumons contiennent jusqu'à dix fois plus la quantité de lymphocytes T CD4+ que celle présente dans le sang périphérique, il y a donc une augmentation du ratio de lymphocytes TCD4+/CD8+ (>3,5).[57].

Également, certains aspects scanographiques permettent d'apporter des arguments diagnostiques supplémentaires, comme la localisation ou l'aspect des adénopathies ou des atteintes pulmonaires. Le scanner est aussi utile dans les localisations neurologiques ou même ophtalmologiques.

L'IRM est utilisée dans les localisations neurologiques, musculaires ou osseuses. Elle s'accompagne d'une injection de gadolinium qui augmente la sensibilité de l'examen et montre ainsi une prise de contraste des lésions. Il est possible de réaliser une tomographie par émission de positons (TEP), en général dans les formes évoluées, atypiques ou compliquées.

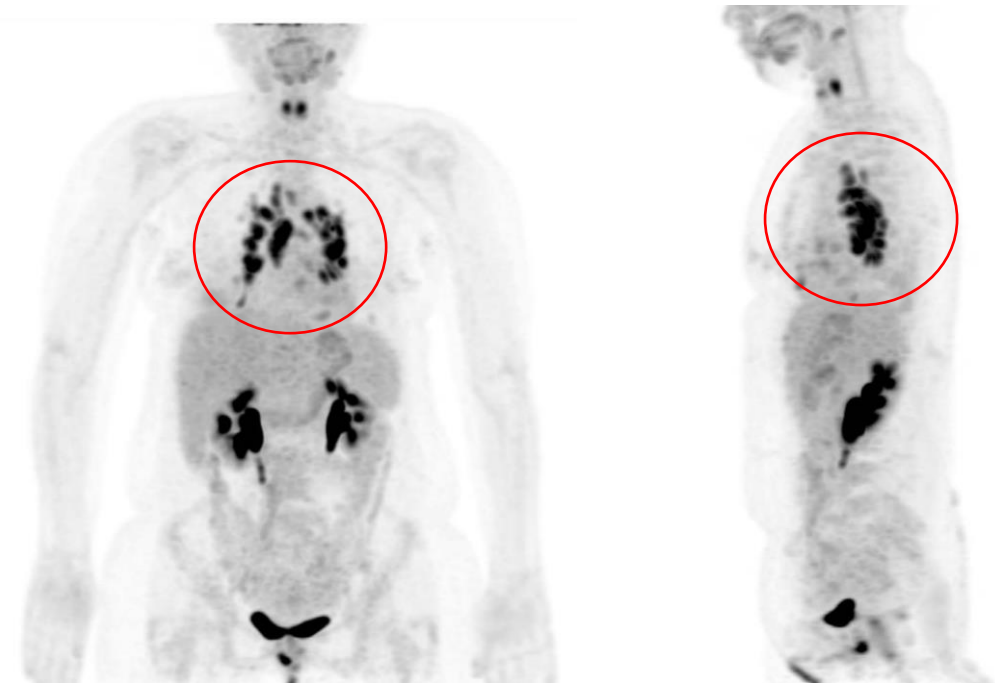


Figure 7 : TEP d'une patiente atteinte d'une sarcoïdose ganglionnaire, localisée au niveau médiastinal (image du service d'imagerie de l'hôpital de la Timone, Marseille)

5.2. Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel reste la tuberculose, en effet c'est une pathologie ou l'on retrouve des granulomes nécrosants, à la différence de la sarcoïdose où les granulomes ne sont pas nécrosants. L'aspect histologique est en effet différent, puisqu'il existe dans le cas de la tuberculose une nécrose caséeuse au centre du granulome[58].

Devant un tableau clinique compatible avec une sarcoïdose, la recherche de mycobactéries doit être systématique. Elle s'effectue de plusieurs manières ; par un examen direct en microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen, par une mise en culture dans un milieu de Middlebrook, ou bien par détection du génome en polymérase chain reaction (PCR) directe.

Il existe plusieurs autres diagnostics différentiels, comme le lymphome Hodgkinien ou non-Hodgkinien et les adénopathies métastatiques qui peuvent être confondus avec une sarcoïdose médiastino-pulmonaire. Dans la plupart des cas, il est donc nécessaire de réaliser une biopsie ganglionnaire diagnostique.

Également, l'atteinte pulmonaire de la sarcoïdose peut prendre l'aspect d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Il est donc nécessaire de bien pouvoir faire la différence. Pour cela une biopsie des éperons au niveau pulmonaire permettra de mettre en évidence des granulomes dans la sarcoïdose.

Il existe d'autres types de maladies granulomateuses systémiques[59] infectieuses comme certaines mycoses ou parasitose.

Quoiqu'il en soit, la présence d'une histologie montrant des granulomes doit faire évoquer la sarcoïdose, et beaucoup d'autres pathologies résumées dans le tableau 2.

Cause	Exemples de maladie	Critères utilisés pour la différenciation avec la sarcoïdose
Maladies infectieuses	Mycobactéries : Tbc, mycobactéries atypiques	Coloration de Ziehl, culture, PCR
	Mycoses : – Histoplasmose – Coccidiomycose	Anamnèse d'exposition, culture, présence d'antigène urinaire positif pour histoplasmose Anamnèse d'exposition, culture, sérologie, test cutané
	Bactéries : – Brucellose – *Chlamydia* – Tularémie	Anamnèse d'exposition, culture, sérologie Sérologie, culture Anamnèse d'exposition, analyse sérologique
	Spirochètes : Syphilis	VDRL, TPHA
	Parasites : – Leishmaniose – Toxoplasmose	Frottis, culture Sérologie, démonstration histologique de l'organisme
Causes professionnelles, environnementales et médicamenteuses Agents organiques ou inorganiques	Pneumopathies d'hypersensibilité par inhalation d'allergènes organiques et inorganiques (bactéries, mycoses, protéines animales, isocyanates)	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, précipitines
	Bérylliose	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, test de prolifération lymphocytaire (sang et LBA)
	Affections granulomateuses liées à d'autres métaux : titanium, aluminium, zirconium	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, recherche métaux dans les tissus
	Talc	Présence de particules biréfringentes et de granulomes hypocellulaires à corps étrangers
	Pneumopathies médicamenteuses : amiodarone, méthotrexate	Anamnèse d'utilisation de méthotrexate ou d'amiodarone
Néoplasies	Lymphome	Histologie
	Tumeurs solides avec granulomatose loco-régionale	Histologie, association spatiale de granulomes avec la tumeur à la biopsie
Maladies autoimmunes	Granulomatose de Wegener	Présence d'ANCA, mise en évidence de vasculite granulomateuse ou d'atteinte vasculaire à la biopsie
	Syndrome de Churg-Strauss	Eosinophilie sanguine, vasculite éosinophilique à la biopsie, présence d'ANCA (rare, mais possible)
	Cirrhose biliaire primitive	Anticorps anti-mitochondries, prédominance de l'atteinte biliaire
Autres	Sarcoïdose	
	Maladie de Crohn	Prédominance de l'atteinte digestive

Tableau 2 : Classification et causes des maladies granulomateuses (d'après La revue médicale suisse, 2005 ; Sarcoïdose : nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une « vieille » maladie)

6. Evolution et pronostic de la sarcoïdose

6.1. Pronostic

Le pronostic de cette pathologie est variable en fonction de l'atteinte initiale, de sa localisation et de l'origine ethnique et géographique du patient. Les sujets caucasiens ont un meilleur pronostic que les sujets afro-caribéens. Il dépend également de la durée d'évolution de la maladie et de la nécessité ou pas d'un traitement[53,60–62]. Il a été montré que la survenue de la pathologie après l'âge de 40 ans est en général de mauvais pronostic.

D'une manière générale, presque la moitié des patients atteints guérissent spontanément dans les 2 ans suivant le diagnostic. Il est dit que la guérison reste possible dans les 5 ans, mais peu probable au-delà.

L'étude ACCESS, a montré une amélioration ou une stabilité de la cohorte dans 80% des cas à 2 ans, sans avoir recourt à un traitement[63].
Une étude observationnelle internationale montre par la suite que seulement 10% des patients étaient encore suivis 5 ans après leur diagnostic[64].
Il semblerait donc exister 2 types de sarcoïdose :

- La sarcoïdose aigue dont la durée n'excède pas 2 ans
- La sarcoïdose chronique dont la durée excède 3 ans

Aucun score de sévérité n'est établi à ce jour[64–67].

6.2. Morbidité, mortalité

Il a été démontré que la mortalité des patients atteints de sarcoïdose, forme chronique le plus souvent, est significativement plus importante que dans la population générale[68,69].
De plus, il est noté une asthénie[70] chez certains patients, pouvant considérablement altérer leur qualité de vie, réduire les capacités d'exercice et également induire une faiblesse musculaire.
Ce symptôme est retrouvé très fréquemment chez les patients atteints de sarcoïdose, qui rapportent une baisse d'énergie constante, les conduisant à réduire leur mode de vie habituel.
Une étude a démontré qu'entre 10 et 20% des patients vont garder une séquelle de la sarcoïdose, généralement due à des atteintes pulmonaires de type fibrose. Les taux de mortalité des patients atteints de sarcoïdose varient entre 0 et 7%[71,72].

6.3. Suivi de la pathologie

Le suivi de la sarcoïdose est généralement établi en fonction du patient, il n'existe pas de surveillance standardisée. Ce suivi s'effectue entre les différents praticiens, impliqués dans le suivi des atteintes organiques du patient, et doit se faire de manière assez régulière.

Ce suivi doit comporter un médecin spécialiste de la sarcoïdose, en général un médecin interniste.

Le patient peut également consulter des praticiens paramédicaux, comme des psychologues, des diététiciens, afin de vivre au mieux sa maladie, et d'appréhender ses symptômes.

Un suivi semestriel à la recherche de signes évocateurs d'une activité de la maladie est recommandé jusqu'à que la guérison soit établie. Les examens complémentaires sont également effectués lorsque les atteintes sont connues.

Généralement, la rechute est rare après rémission spontanée, mais si elle apparait c'est souvent dans les 2 à 6 mois qui suivent l'interruption du traitement.

Les rechutes après 3 ans de rémission sont très rares[73].

La guérison de la maladie est définie par une rémission stable sans traitement pendant 3ans.

Partie 2 : Stratégie thérapeutique

La décision d'initier un traitement est très difficile à prendre, car il est presque impossible de prédire le comportement de la maladie, une résolution spontanée pouvant se produire même chez les personnes à un stade avancé de la maladie.
Il est donc nécessaire de surveiller et d'attendre la guérison spontanée ou de mettre en place un traitement pharmacologique.

Le suivi dans le cadre d'une surveillance doit évaluer régulièrement les organes touchés.
Le plus souvent c'est la fonction pulmonaire qui est évaluée, afin d'identifier la progression de la maladie suffisamment tôt pour pouvoir prévenir les dommages en initiant un traitement pharmacologique en temps voulu.

Les indications obligatoires pour un traitement anti-inflammatoire incluent au moins un des critères suivants :

- une déficience progressive de la fonction pulmonaire,
- une progression radiographique majeure telle que le développement de cavités ou de fibrose pulmonaire,
- des arythmies,
- des blocs cardiaques de haut degré,
- une cardiomyopathie,
- une insuffisance cardiaque congestive,
- une hypertension pulmonaire,
- des manifestations ophtalmologiques,
- des manifestations du système nerveux central et périphérique, méningite,
- un diabète insipide,
- des ganglions défigurés ou obstrués,
- un lupus pernio,
- une atteinte hépatique avec anomalies hépatiques prononcées,
- une splénomégalie avec thrombopénie,
- une atteinte rénale,
- une hypercalcémie.

Le traitement anti-inflammatoire n'est justifié que lorsqu'il est possible de confirmer que l'inflammation est à l'origine des symptômes ; par exemple, une maladie fibrotique avancée peut provoquer une hypertension pulmonaire sans qu'il y ait d'inflammation permanente, ce qui rend inutile le recours aux corticostéroïdes.

Comme la sarcoïdose n'est pas invalidante chez la plupart des patients, le traitement peut être retardé en faveur d'une surveillance attentive pour permettre une rémission spontanée, qui se produit chez environ 50% des patients, avec une grande variation des taux de rémission entre les ethnies.

Bien que les corticostéroïdes puissent être nécessaires chez les patients présentant une maladie très symptomatique, ces médicaments peuvent être évités en utilisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour soulager les symptômes dans certains cas de maladie aiguë très symptomatique sans indication obligatoire de corticothérapie[74–76].

1. Stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique doit être communiqué au patient afin d'identifier une fin de traitement si celle-ci est possible (figure 8).
Les glucocorticoïdes sont considérés comme essentiels à l'instauration d'un traitement anti-inflammatoire dans la sarcoïdose, mais les avantages à long terme, tels que la prévention de la fibrose pulmonaire, n'ont pas été démontrés par des essais randomisés et contrôlés.
Les glucocorticoïdes oraux constituent le traitement initial de première ligne.
Le traitement est souvent initié à la dose de 0,5-0,75 mg de prednisone par kg (poids corporel) par jour pendant 4 semaines et il est réduit progressivement de 10 mg par 4 semaines, selon la réponse de la maladie.
Dans la plupart des cas, le traitement peut être arrêté après 6 à 12 mois lorsque les patients sont asymptomatiques, mais la maladie réfractaire peut nécessiter jusqu'à 24 mois.
L'utilité d'un traitement d'entretien à faible dose pendant 6 à 12 mois reste controversée, étant donné les effets indésirables des corticostéroïdes.
Si les glucocorticoïdes ne contrôlent pas la maladie, si des effets indésirables intolérables apparaissent ou si une rechute immédiate se produit, des immunosuppresseurs peuvent être utilisés comme agents d'épargne des corticostéroïdes.

L'azathioprine[77] et le méthotrexate[78] sont fréquemment utilisés, le mycophénolate mofétil et le léflunomide étant des alternatives courantes ; cependant, la ciclosporine n'a démontré aucun avantage[75].

Dans les cas graves, après échec de ces thérapies, le cyclophosphamide peut être envisagé.

Les immunosuppresseurs ont un rôle central dans le traitement de la maladie résistante aux corticostéroïdes ; cependant, une petite dose de corticostéroïdes est obligatoire en général[79].

Une meilleure compréhension de l'immunopathogénie de la sarcoïdose a conduit à l'utilisation d'approches thérapeutiques basées sur les mécanismes de la pathologie.

Des analyses cytokiniques dans la sarcoïdose ont révélé que le Tumor Necrosis Factor (TNF) est un médiateur pivot dans la sarcoïdose et constitue donc une cible thérapeutique potentielle[80].

Les anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement le TNFα comme l'adalimumab ou l'infliximab sont utilisés en général en troisième ligne de traitement. Ce sont des molécules considérées comme anti-TNFα.

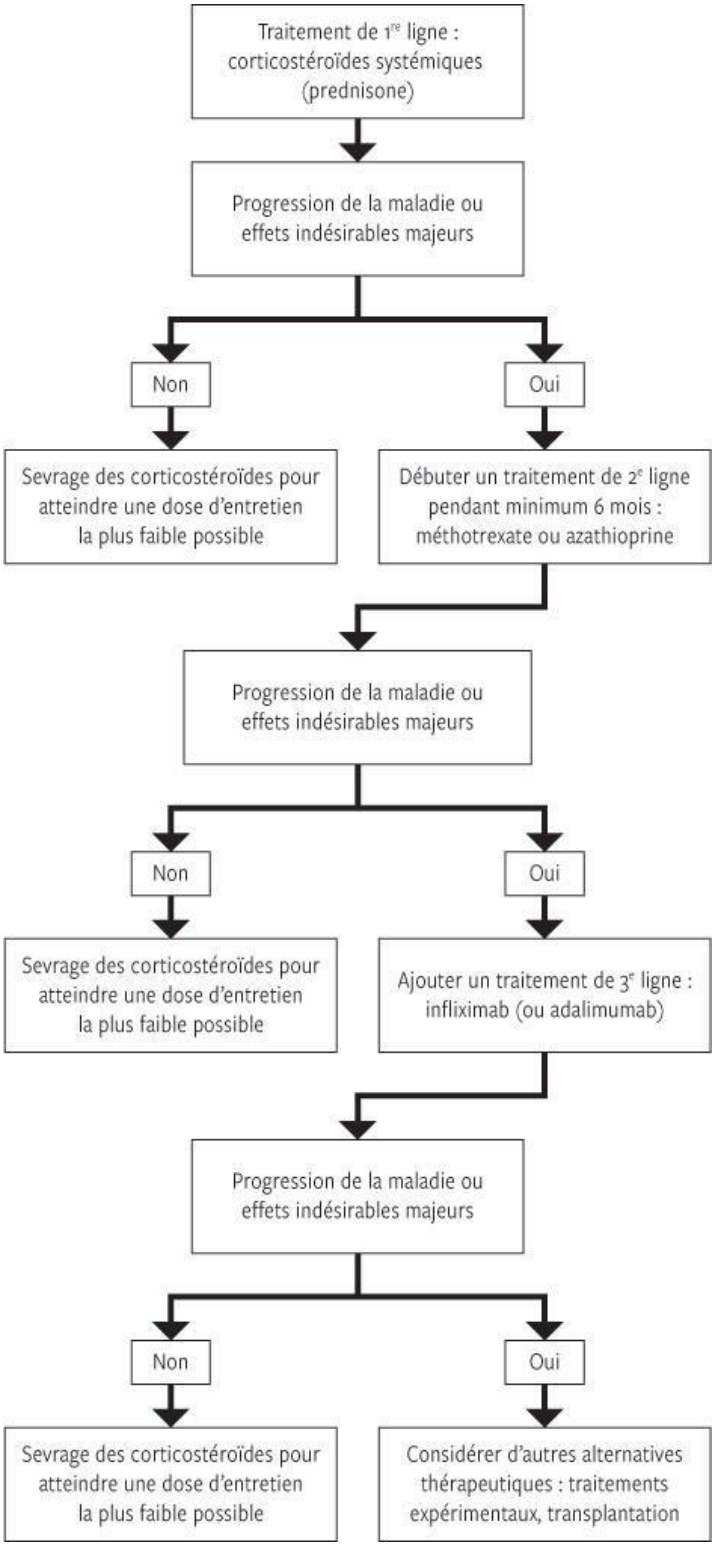


Figure 8 : D'après la revue médicale suisse, Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose, 2016

1.1. Corticothérapie

1.1.1. Forme et présentation

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques des hormones naturelles, cortisol et cortisone dont ils se distinguent par un pouvoir anti-inflammatoire plus marqué et, à l'inverse, un moindre effet minéralocorticoïde.

orale.

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	*Hydrocortisone*	1	1	8-12 heures
Prednisone	*Cortancyl*	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	*Solupred*	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	*Médrol*	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	*Kénacort Retard*	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	*Betnesol*	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	*Dectancyl*	25-30	0	36-54 heures

Tableau 3 : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes destinés à la voie orale (campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)

Prednisone	**5 mg**
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Paraméthasone	2 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,3 mg

Tableau 4 : Équivalence des corticoïdes. La prednisone sert de référence (campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement)

1.1.2. Indications

La mise en place d'une corticothérapie est très souvent la première ligne de traitement des sarcoïdoses nécessitant une prise en charge thérapeutique.
Cependant, aucun protocole de posologies et de durées de traitement n'a été validée. Il est souvent retrouvé des doses variant entre 0,3 et 1 mg/kg/jour d'équivalent de prednisone, qui sont adaptées en fonction de la sévérité, et de la tolérance du patient[54,81].

Les bolus de méthylprednisolone intraveineux sont courants en hospitalisation lors de poussées aigues inflammatoires de la maladie.
De manière générale, l'effet bénéfique d'un traitement par corticothérapie au long court est rapporté dès les premières semaines à dose maximale, et il est en général complet au bout de 3 mois de traitement.
En cas de bonne réponse, il est nécessaire d'effectuer une décroissance du traitement, jusqu'à la dose minimale efficace pour pouvoir atteindre une dose seuil inférieure à 10mg/jour d'équivalent prednisone.

Le traitement est maintenu pendant une durée de 12 mois au minimum, mais cette durée est souvent adaptée en fonction de la réponse individuelle des patients[82].
Dans certaines formes de sarcoïdoses chroniques, des doses minimales de corticoïdes sont maintenues pendant plusieurs années.

Paramothayan *et al*. ont montré d'après leur méta-analyse, que la corticothérapie orale améliore la radiographie thoracique chez les patients atteints de sarcoïdose en stade II ou III après 6 à 24 mois de traitement[83,84].

Certaines localisations extra-pulmonaires graves nécessitent également des corticoïdes systémiques : atteintes cardiaques, rénales, encéphaliques et hypothalamo-hypophysaires, ophtalmologiques sévères, ORL, l'hypercalcémie maligne, la thrombopénie ou l'anémie auto-immune.
Enfin, les corticoïdes locaux peuvent être utilisés dans les atteintes cutanées et ophtalmologiques.

1.1.3. Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun, ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire[85].
Cette action passe par la fixation à un récepteur nucléaire ubiquitaire appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (récepteurs en doigt de zinc).

Le récepteur aux glucocorticoïdes possède 3 domaines fonctionnels (figure 9) :

- Un domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle)
- Un domaine de liaison à l'ADN
- Un domaine de liaison au ligand

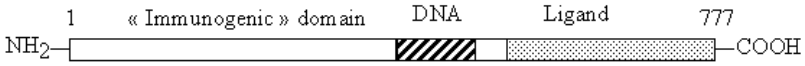


Figure 9 : Récepteur aux glucocorticoïdes d'après « Chups.jussieu.fr : poly de pharmacologie »

En pratique, le récepteur est présent dans le cytosol cellulaire sous forme inactif, lié à un complexe protéique composé de la « Heat Shock Protein » HSP 90 et de l'immunophiline.

La fraction libre du corticoïde, environ 10 à 20%, traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour aller se lier au récepteur.
A ce moment-là, le complexe va se dissocier, et l'ensemble ligand-récepteur va migrer dans le noyau, cette étape est appelée translocation nucléaire.
Il est ensuite observé une action directe sur la transcription, avec une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires, et une action indirecte transcriptionnelle qui passe par une interaction avec les facteurs de transcription. Ces modes d'action concourent aussi bien à des effets thérapeutiques puissants sur les pathologies inflammatoires et immunitaires qu'à des effets indésirables qui peuvent s'avérer très délétères sur des fonctions physiologiques vitales.

- *Action anti-inflammatoire :*

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire et se manifeste dès les faibles doses (environ 0,1mg/kg par jour, équivalent prednisone). Ils permettent l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, ou le TNFα, permettant ainsi la diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire. Ils agissent également en inhibant l'expression de molécules d'adhésion (CAM) permettant ainsi la diminution de la migration transendothéliale des cellules phagocytaires.
L'effet anti-inflammatoire est également dû à une inhibition de la phospholipase A2 et de la cyclooxygénase de type 2, conduisant à l'inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (prostaglandines, thromboxane, leucotriènes) et également à une inhibition de la NO synthase inductible, ce qui conduit à une diminution de la production d'espèces radicalaires, nécessaires au processus inflammatoire[85].

Ils n'ont pas d'effet antalgiques, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- *Action anti-allergique et immunosuppressive :*

Les posologies de ces deux propriétés sont plus élevées que pour l'effet anti-inflammatoire pur. Les glucocorticoïdes entrainent une diminution de l'expression des molécules du CMH de type II, permettant ainsi une diminution de l'antigénicité des protéines. Ils agissent également en inhibant la production d'IL-2, entrainant une diminution de la prolifération lymphocytaire.

1.1.4. Pharmacocinétique

L'absorption orale de la prednisone est rapide, et son pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2 heures.
Sa demi-vie plasmatique est de 3,4 à 3,8h. Son métabolisme est hépatique et son élimination est urinaire sous forme de métabolites conjugués (80%) et de prednisolone non transformée (20%).

1.1.5. Effets indésirables

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques incluant notamment : réactions anaphylactiques sévères telles qu'une arythmie, bronchospasme, hypotension ou hypertension, collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, affaiblissement des défenses immunitaires, éruption cutanée, immunosuppression (réduction de la résistance aux infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires), risque de réactivation des infections latentes, risque accru de complications après la vaccination.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Leucocytose par démargination des leucocytes.

Affections endocriniennes

Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, syndrome de Cushing iatrogène, inertie de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, diabète ou révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, survenue de crises liées à la présence de phéochromocytome.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée. Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez les patients présentant des hémopathies malignes.

Affections musculosquelettiques et systémiques

Atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire due à l'augmentation du catabolisme protidique, ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.

Affections gastro-intestinales

Ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant. Une médicamentation par des inhibiteurs de la pompe à proton est souvent associée lors d'un traitement au long cours par corticoïdes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.

Affections psychiatriques

Euphorie, insomnie, excitation

Plus rarement des sautes d'humeur, des psychoses, un état dépressif à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux

Hypertension intracrânienne (pseudotumeur cérébrale), convulsions.

Affections oculaires

Vision floue, certaines formes de glaucome et de cataracte, choriorétinopathies, complications des ulcères cornéens chez les patients atteints de kératite herpétique.

Affections cardiaques

Cardiomyopathies hypertrophiques chez les nourrissons prématurés, insuffisance cardiaque congestive.

Affections vasculaires

Hypertension artérielle, augmentation du risque d'artériosclérose, augmentation du risque de thromboses, œdèmes.

Affections du rein et des voies urinaires

Crise rénale sclérodermique : le nombre d'occurrences d'une crise rénale sclérodermique varie parmi les différentes sous-populations. Le risque le plus élevé a été observé chez les patients souffrant de sclérose systémique diffuse. Le risque le plus faible a été observé chez les patients atteints de sclérose systémique limitée (2 %) et de sclérose systémique juvénile (1 %).

Affections des organes de reproduction

Irrégularités menstruelles, impuissance et baisse de la libido chez l'homme.

1.1.6. Mise en garde et précautions

En cas de traitement par corticoïdes au long cours, un régime pauvre en sucres, d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
Il est courant d'observer une rétention hydrosodée, responsable en général d'une élévation de la pression artérielle.
L'apport sodé devra être réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg d'équivalent prednisone et modéré dans les traitements au long cours à doses plus faibles.
La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme.

Le patient sous corticothérapie doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D, cependant dans la sarcoïdose cette supplémentation en calcium ou en vitamine D devrait être évitée en raison du risque d'hypercalcémie, ou alors elle devrait uniquement être envisagée dans des situations spécifiques[86].

Il est à noter que le traitement par corticoïdes au long cours peut entrainer un déséquilibre d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. Les patients doivent être très vigilants quant aux maladies infectieuses comme la varicelle ou la rougeole.
Le bilan prescrit avec la mise en place d'une corticothérapie vise à évaluer le terrain physiologique du patient et permet de rechercher des affections susceptibles de se décompenser sous traitement.
Il permet également de trouver des facteurs prédisposants à un risque de complication.

Examens

- Poids
- Pression artérielle
- Recherche de foyers infectieux
- Électrocardiogramme
- IDR à la tuberculine
- Radiographie pulmonaire
- Ostéodensitométrie

Biologie

- Hémogramme
- Ionogramme sanguin
- Glycémie à jeun
- Uroculture
- Bilan lipidique

Examen parasitologique des selles (si séjour récent en région tropicale)

1.1.7. Contre-indications

Ce médicament est généralement contre-indiqué dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Hypersensibilité à la prednisone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition*
- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona).
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement
- En association avec les vaccins vivants et jusqu'à 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie

1.1.8. Fertilité, Grossesse et Allaitement

Chez l'animal, l'expérimentation met en évidence un effet tératogène variable selon les espèces. Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Les résultats des études épidémiologiques évaluant le risque de malformations congénitales associées à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre de la grossesse sont contradictoires. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été très rarement observée après corticothérapie à doses élevées.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né. En conséquence, les corticoïdes ne peuvent être prescrits pendant la grossesse que si strictement nécessaire.

1.2. Immunosuppresseurs

Les molécules de la famille des immunosuppresseurs sont généralement utilisées en deuxième ligne de traitement chez les patients atteints de sarcoïdose.

1.2.1. Azathioprine[87]

L'azathioprine constitue un traitement généralement de deuxième ligne pour les patients atteints de sarcoïdose, corticodépendants ou corticorésistants.

1.2.1.1. Forme et présentation

DCI	Spécialité	Présentation
Azathioprine	IMUREL ®	- Comprimés pélliculés de 25mg ou 50mg - Solution injectable de 50mg

1.2.1.2. Indications

L'azathioprine est indiquée dans le traitement des maladies dysimmunitaires telles que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde sévère, l'hépatite auto-immune (à l'exclusion des maladies virales), le purpura thrombopénique et autres.
Imurel® est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. Il est également indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

1.2.1.3. Posologie

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/j) en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient, et de la tolérance hématologique.
La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec le maintien de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Quand la voie orale est impraticable, l'azathioprine injectable peut être administrée, seulement par voie intraveineuse.

1.2.1.4. Mécanisme d'action

Cette molécule fait partie de la classe pharmacologique des antinéoplasiques et immunomodulateurs, immunosuppresseurs.

C'est un promédicament de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP est inactive ; elle requiert une captation cellulaire et une conversion intracellulaire en thioguanine nucléotides (TGN) pour une immunosuppression.
Les TGN et d'autres métabolites (comme les dérivés méthylés thioinosine monophosphate) inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant une inhibition de la synthèse de novo des purines.
De plus, les TGN peuvent également être incorporés dans les acides nucléiques, ce qui provoque des cassures simples brins et un blocage en phases G2-M du cycle cellulaire entraînant un arrêt de la réplication cellulaire.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine implique aussi des mécanismes d'apoptose via l'inhibition d'une enzyme Rho guanosine triphosphatase (RhoGTPase), Rac1 facilitant l'apoptose des lymphocytes T.
Étant donné ces mécanismes d'action, l'effet thérapeutique de l'azathioprine ne peut être effectif qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois de traitement.

1.2.1.5. Pharmacocinétique

L'absorption est incomplète (50 à 72%), et elle est variable. Une fois absorbée, elle est rapidement hydroxylée en 6-MP, qui subit un effet de premier passage important.
Le pic plasmatique est en général observé 2h après l'administration.
Il est cependant important de noter que l'azathioprine doit être administrée une heure avant ou trois heures après la consommation d'aliments ou de lait car la 6-MP n'est pas stable dans le lait à cause de la présence de la xanthine oxydase. De plus, elle n'est pas stable en présence d'aliments.
Sa distribution est plutôt uniforme, dans tous les organes à l'exception du cerveau. En effet elle ne traverse pas la barrière hémato encéphalique. On observe une liaison aux protéines d'environ 30%. Son élimination est principalement rénale. On ne dispose pas de données sur la clairance rénale et la demi-vie de l'azathioprine

1.2.1.6. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique :

La toxicité hématologique de l'azathioprine est à type de myélosuppression dose-dépendante, généralement réversible, se manifestant le plus souvent par une leuconeutropénie, mais aussi parfois par une anémie et une thrombopénie, voire une pancytopénie et une aplasie médullaire potentiellement fatale. Le traitement doit être suspendu ou la posologie réduite dès les premiers signes d'hématotoxicité.

Infections et infestations :

Les patients traités par azathioprine ont montré une sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée à la réactivation du virus JC ont été rapportés à la suite de l'administration concomitante d'azathioprine et d'autres agents immunosuppresseurs. Il est très important d'en informer le patient.

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris l'azathioprine, ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanome et non mélanome), des sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus *in situ*.

Des cas de leucémie myéloïde aiguë et de myélodysplasie ont été rapportés.

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec l'azathioprine.

Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

Affections gastro-intestinales :

Une diarrhée sévère a été rapportée chez des patients traités par azathioprine pour maladie inflammatoire intestinale. Lors du traitement de ces patients, il faut savoir qu'une exacerbation des symptômes peut être liée au médicament.

Des pancréatites peuvent survenir plutôt durant les six premiers mois de traitement et particulièrement chez les patients transplantés rénaux et chez des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale.

Affections hépatobiliaires :

Une cholestase et une altération de la fonction hépatique ont été rapportées avec l'azathioprine ; elles sont généralement réversibles avec l'arrêt du traitement et peuvent être associées à des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

Des atteintes hépatiques rares, mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients transplantés traités de façon chronique par l'azathioprine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une alopécie, généralement de résolution spontanée, a été rapportée chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs

1.2.1.7. Mise en garde et précautions

Cette classe médicamenteuse ne doit être prescrite que sous surveillance médicale.

En raison d'un fort risque hématotoxique, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des 8 premières semaines de traitement, et notamment en cas de forte posologie et chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance est bien entendu maintenue au cours du traitement à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.

Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué.

Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque du cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être largement réduite, et l'utilisation d'une crème solaire à haut indice protecteur est fortement recommandée.

Les vaccinations peuvent être moins efficaces chez les patients traités par l'Imurel®, il convient donc d'éviter l'utilisation des vaccins vivants atténués.

1.2.1.8. Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'azathioprine et /ou à l'un de ses composants.
Le vaccin contre la fièvre jaune est contre indiqué avec l'Azathioprine.
Également l'allaitement et la prise d'azathioprine est contre indiqué.

1.2.1.9. Grossesse et allaitement

Contraception : En raison des données de toxicologie préclinique (et notamment la génotoxicité), comme avec toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives adéquates sont recommandées jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement, si l'un des partenaires est traité par azathioprine, et tous les patients doivent être informés de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse.

Il existe un passage transplacentaire de l'azathioprine et de ses métabolites, qui peut être important.
Ainsi, si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où les données sur le suivi à long terme des enfants de mères traitées sont insuffisantes.
Les métabolites actifs de l'azathioprine passent en faible quantité dans le lait des femmes traitées mais ne sont pas détectables chez les nouveau-nés allaités.
En conséquence, la décision d'allaiter ne peut être prise qu'au cas par cas, après avoir mis en balance les bénéfices potentiels de l'allaitement avec les risques de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson, en prenant en compte la posologie d'azathioprine, les traitements immunosuppresseurs associés et l'état de santé du nouveau-né.

Si la décision d'allaiter est prise, une numération formule sanguine à la recherche d'une leuconeutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après deux semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection.

1.2.2. Méthotrexate

1.2.2.1. Forme et présentation

Le méthotrexate est souvent retrouvé sous forme de comprimés pour voie orale, ou en forme injectable également.

Les spécialités les plus prescrites sont :

- IMETH®
- METOJECT®
- NORDIMET®
- NOVATREX®
- PREXATE®

1.2.2.2. Indications

Les indications principales du méthotrexate sont multiples, il est utilisé dans :

- Différents types de cancers comme les cancers bronchopulmonaires à petites cellules, les cancers de l'ovaire, les cancers de la vessie, les cancers du sein, les cancers otorhinolaryngologiques,
- Les choriocarcinomes placentaires,
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques,
- Les lymphomes malins non hodgkiniens,
- La maladie de Crohn,
- La polyarthrite chronique juvénile,
- La polyarthrite rhumatoïde,
- Le psoriasis étendu et sévère,
- Les rhumatismes psoriasiques,
- Le sarcome des os.

1.2.2.3. Posologie

Le dosage initial du méthotrexate est de 5-15 mg par semaine avec une augmentation de posologie de 5mg par semaine tous les 3 mois.

Il ne faut en aucun cas dépasser la posologie de 20mg par semaine.

Six mois de traitement sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement.

L’association à l’acide folique est recommandée, avec une dose de 5 mg par semaine, pour diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux et hépatiques sans réduire l’efficacité du méthotrexate.

1.2.2.4. Mécanisme d’action

Le méthotrexate ou acide 4-amino-10-méthylfolique est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Il pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits.
Du fait de la polyglutamation du méthotrexate induite par l'enzyme folylpolyglutamylate synthétase (FPGS), la durée de l'effet cytotoxique de la substance active dans la cellule augmente. C’est dons une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire.
Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccale et intestinale et les cellules de la vessie.
Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le méthotrexate peut ralentir leur prolifération sans causer cependant de dommages irréversibles aux tissus sains.

1.2.2.5. Pharmacocinétique

Après administration orale chez l'adulte, le produit est rapidement absorbé ; le pic sérique est obtenu en 1 heure.

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique chez l'adulte est de l'ordre de 2 heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %.
Une certaine quantité pénètre dans les cellules : cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif. Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique, ou son précurseur l'acide 5-formyltétrahydrofolique - acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus.

Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hématoencéphalique.
Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés.
L'élimination est principalement rénale.
Quand il est donné en 1 prise par jour, entre 55 et 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures, 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

1.2.2.6. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique
Il est fréquent de voir une neutropénie périphérique chez les patients traités, ainsi qu'une leucopénie et une anémie.
Moins fréquemment, des thrombopénies et des pancytopénies peuvent être observées.

Affection du système immunitaire
Des réactions d'hypersensibilité sont observées.

Affections gastro-intestinales
Des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et stomatites sont très fréquemment observés chez les patients. Les patients ont également un appétit diminué lors du traitement.
Affection de la peau et du tissus sous-cutané
Fréquemment, le méthotrexate provoque un rash ainsi qu'une alopécie réversible.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Une toux peut être observée sous traitement, et plus rarement peuvent survenir des pneumopathies interstitielles

Risques d'infections
Du fait de l'immunodépression induite, les patients peuvent contracter des infections opportunistes, et fréquemment des pneumonies. Devant toute fièvre, le patient doit se mettre en relation avec son médecin.

1.2.2.7. Mise en garde et précautions

Le patient doit être bien averti du rythme hebdomadaire de l'administration du méthotrexate. En effet, il existe un risque de toxicité cellulaire potentiellement fatal du fait de la prise quotidienne par erreur, en particulier chez les sujets âgés.
Ce médicament peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il est donc important avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer infectieux, tout en surveillant leur apparition durant le traitement.

Supplémentation en acide folique :
Une carence en folates peut augmenter la toxicité du méthotrexate.
Une supplémentation en acide folique ou en acide folinique pourrait réduire la toxicité du méthotrexate telle que les symptômes gastro-intestinaux, une stomatite, une alopécie, et une augmentation des enzymes hépatiques.
Une supplémentation en acide folique, à une dose ≥ 5 mg/semaine, est recommandée lors d'un traitement par méthotrexate quelle que soit la dose. Quel que soit le schéma d'administration de l'acide folique choisi, l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate. Avant la supplémentation en acide folique, il est recommandé de contrôler les taux en vitamine B12, en particulier chez les adultes âgés de plus de 50 ans, puisque l'administration d'acide folique peut masquer une déficience en vitamine B12.

1.2.2.8. Contre-indications

- Hypersensibilité
- Insuffisance rénale sévère
- Atteinte hépatique sévère
- Grossesse et allaitement
- Femmes et hommes en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode de contraception efficace
- En association avec le vaccin anti-amarile, le probénécide, le triméthoprime, l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g/j) ou anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g/j) lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine, la phénylbutazone.
- Insuffisance respiratoire chronique.

1.2.2.9. Grossesse et allaitement

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse.
C'est un puissant « tératogène » humain, associé à un risque accru d'avortements spontanés, de retard de croissance intra-utérine et de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse.
Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité. Son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement.

1.3. Biothérapies

1.3.1. Généralités

Les biothérapies correspondent à l'ensemble des thérapies basées sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits tels que l'emploi d'organismes vivants, comme des cellules ou des tissus, ou de substances prélevées sur des organismes vivants comme des hormones, des anticorps, ou des interleukines.
Elles recouvrent les thérapies cellulaires, les thérapies tissulaires, les thérapies géniques et les thérapies utilisant des médicaments copiant des molécules naturelles du corps humain et synthétisés par des bactéries ou des cellules, tels que des anticorps, des protéines biactives.

La découverte de la structure de l'ADN a permis à Cohen et Boyer d'établir les premières recombinaisons génétiques en 1973 ; puis en 1975 Kohler et Milstein ont mis au point la technique d'obtention d'anticorps monoclonaux[88].
La découverte du séquençage du génome humain en 2000 fut également une grande avancée dans le domaine des biothérapies[89].

La physiopathologie des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires comme la sarcoïdose est complexe et implique, à des degrés divers, les cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes, les lymphocytes B et T, de nombreuses cytokines, dont en particulier la famille du TNF, l'IL-1, l'IL-6, et les voies de costimulation entre les lymphocytes B et les lymphocytes T. Le traitement de ces pathologies a longtemps reposé sur l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil).

Ces traitements agissent de manière très peu spécifique, et dépriment de manière globale le système immunitaire. Ils ont montré une remarquable efficacité au cours des dernières décennies, et ils ont permis de transformer le pronostic de la plupart des maladies auto-immunes/inflammatoires, comme les vascularites systémiques ou les maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Cependant, ce puissant effet immunosuppresseur est associé à un risque infectieux important. Un des objectifs majeurs du traitement des maladies inflammatoires telles que la sarcoïdose est désormais de limiter la morbidité induite par l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs. L'essor des biothérapies au cours de ces dernières années répond en partie à cet objectif, avec une tolérance améliorée en raison d'une action beaucoup plus ciblée sur les différents acteurs du système immunitaire.

Les biomédicaments sont des médicaments dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Ils se distinguent des médicaments de petite taille (small molecule drugs), qu'ils soient issus de la synthèse chimique ou extraits du vivant, dont la caractérisation et la fabrication sont plus simples.

1.3.2. Les anticorps monoclonaux

1.3.2.1. Structure des immunoglobulines

Ce sont des glycoprotéines composées de deux chaines lourdes identiques (H pour *heavy chain*) de 50 à 70 kDa et de deux chaînes légères de 25 kDa (L pour *light chain*) identiques également. Dans la majorité des cas, ce sont des IgG1. Les chaînes légères existent sous deux formes différentes : κ et λ. Les chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures.

Les chaînes légères sont composées de deux domaines de 110 acides aminés : une partie constante (C_L) et une partie variable (V_L). Les chaînes lourdes comportent également un domaine variable (V_H) de 110 acides aminés ainsi que 3 domaines constants (C_H), ou 4 dans le cas des IgM et IgE. Les domaines variables contiennent eux même des régions hypervariables, qui déterminent la spécificité de la liaison avec l'antigène. Elles sont appelées CDR (Complementarity Determining Region). L'ensemble des 6 CDR constitue le site de liaison à l'antigène. La partie Fc des immunoglobulines déclenche les fonctions effectrices comme la fixation du complément, ou la liaison aux récepteurs Fc exprimés notamment à la surface des lymphocytes natural killer (NK).

1.3.2.2. Les molécules disponibles

Les anticorps thérapeutiques anti-TNFα ont été développés dans le domaine des maladies inflammatoires et sont utilisés en clinique depuis la fin des années 1990. Ils résultent de la découverte par G.Kholer et C.Milstein de la technique des hybridomes[90]. La fusion d'une cellule de myélome et d'une cellule lymphocytaire B permettant à partir d'un clone cellulaire d'obtenir des anticorps monoclonaux homogènes et monospécifiques.
Les tout premiers hybridomes ont permis de produire des -mabs murins (-momab) utilisés en transplantation pour lutter contre le rejet de greffe[91].

Ensuite, le développement des techniques d'ingénierie génétique a permis de développer des anticorps chimériques (-ximab), dans lesquels la partie constante est constituée de séquences humaines[92]. Mieux tolérés, et possédant une demie vie plus longue que les anciens (de l'ordre de 15 jours environ), ils sont capables de présenter une bonne spécificité et affinité pour l'antigène.
Les anticorps humanisés (-zumab) comprennent eux des CDR (zone interagissant avec l'antigène) de souris greffées sur une charpente d'immunoglobulines humaines.
Les anticorps totalement humains (-(m)umab) peuvent être produits à partir de systèmes complètement humains, par des techniques de phage display, ou par des animaux transgéniques.
Il existe toutefois une apparition d'anticorps neutralisants, induits par les anticorps monoclonaux eux-mêmes.
Les fragments Fab sont monovalents, contrairement aux anticorps complets.L'absence du fragment Fc leur permet de ne pas avoir de fonction immunitaire effectrice et d'avoir une demie vie brève.

Il existe de nombreuses applications cliniques.
Dans le domaine des maladies inflammatoires et des maladies dysimmunitaires, le TNFα est une cible thérapeutique majeure. Les premiers résultats obtenus dans la polyarthrite rhumatoïde ont conduit à l'évaluation des anti-TNFα dans de nombreuses pathologies inflammatoires, dans la mesure où cette cytokine est également impliquée dans d'autres maladies[93].

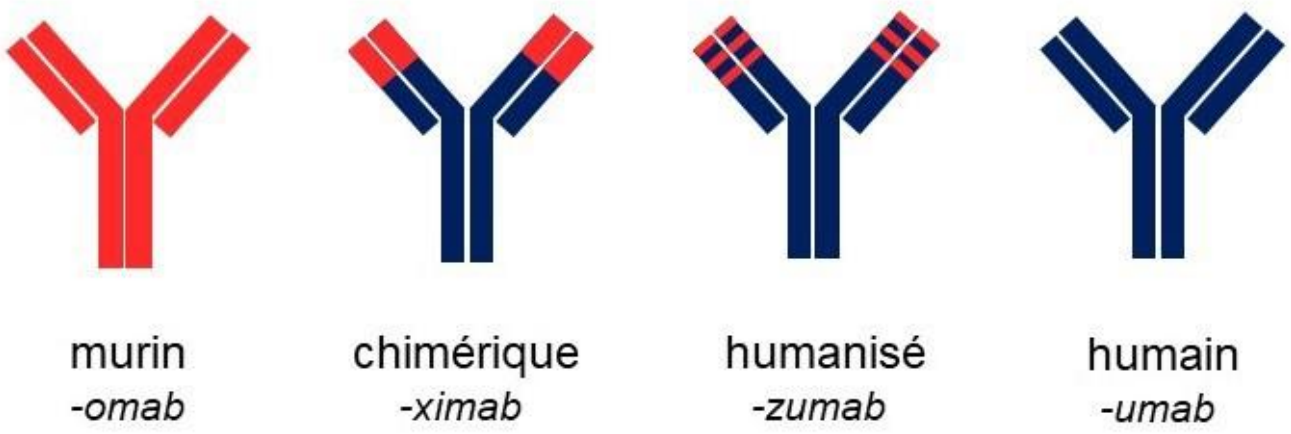


Figure 10 : Types d'anticorps monoclonaux[92]

Acm chimériques	Acm humanisés	Acm intégralement humains
Infliximab (IgG1 λ) **Rituximab (IgG1 λ)**	Tocilizumab (IgG1 λ) Natalizumab (IgG1 λ) Omalizumab (IgG1 λ)	Adalimumab (IgG1 λ) Golimumab (IgG1 λ) Denosumab (IgG1 λ) Ustekinumab (IgG1 λ) Bélimumab (IgG1 λ)

Tableau 5 : Principales molécules utilisées dans les maladies inflammatoires

1.3.3. Place des anti-TNFα

1.3.3.1. Le TNFα : Physiologie et physiopathologie

Le TNFα est un membre de la superfamille des facteurs de nécrose tumorale.
Les molécules de la superfamille du TNF contrôlent de nombreuses cellules de l'inflammation et régulent les systèmes de défense immunitaire, la survie ou la mort cellulaire et l'organogenèse.
Les premiers membres identifiés de cette famille ont été le TNFα et les lymphotoxines α et β, mais de nos jours près de 50 membres ont été décrits au sein de la famille des facteurs de nécrose tumorale et de leurs récepteurs[94].
Ces protéines exercent des fonctions similaires et souvent redondantes sur divers types cellulaires. Elles ont en commun des domaines homologues de base et elles sont actives sous forme de trimère à la surface de la cellule ou sous forme soluble après clivage membranaire.

1.3.3.2. Structure et synthèse du TNFα

Le gène du TNFα est présent sous la forme d'une seule copie sur le chromosome 6. Il est constitué de 4 exons et de 3 introns, mais il est à noter que 80% de la séquence du TNFα mature relève du 4ème exon seulement[95].
Son ARNm est exprimé dans un grand nombre de cellules : macrophages, lymphocytes T et lymphocytes B, mastocytes, granulocytes, fibroblastes… l'expression du gène est régulée en partie par le complexe NF-κB, et également par une régulation translationnelle par l'intermédiaire d'une séquence riche en éléments adénine-uracile situé en 3' de l'ARNm[96].

Le TNFα humain est une protéine constituée de 233 acides aminés, qui est d'abord membranaire puis clivée en une molécule de 157 acides aminés sous l'action d'une TACE, qui est une métalloprotéase. Cela aboutit à la formation du TNFα soluble[97,98].

En plus des mécanismes de régulation transcriptionnelle et translationnelle, la production du TNFα varie selon la nature du stimulus, le type et l'état d'activation des cellules, la quantité de TACE actif et le taux d'inhibiteurs naturels de TACE comme le TIMP3 (Tissue inhibitor of métalloprotéinase 3)[99].
La production de TNFα est induite par de très nombreux stimuli : bactéries, virus, complexes immuns, cytokines, facteurs du complément…

Sous l'action de ces stimuli, l'ARNm du TNFα apparait dans les 30 minutes, à l'origine d'une production d'un pro-TNFα trimérique intracellulaire qui va se localiser à la membrane de la cellule. Ainsi, la production de TNFα induit la sécrétion de cytokines inductrices de la synthèse de TNFα comme l'IL-1, l'INF-γ ou l'IL-2 mais aussi la synthèse de protéines inhibitrices comme l'IL-10, les prostaglandines ou les corticostéroïdes qui inhibent la transcription de l'ARNm du TNFα [100]

1.3.3.3. Action du TNFα

Le TNFα initie les réponses de défense locale à toute agression de l'organisme. C'est la cytokine référente dans la réponse immunitaire innée, et sa production est initiée par le TLR (Toll-like receptor). Il participe également au fonctionnement et à la régulation du système immunitaire adaptatif.

Il est considéré comme à l'initiation d'une cascade d'événements inflammatoires, et fait également partie intégrante d'un réseau complexe de médiateurs de l'inflammation. Il possède de nombreuses actions biologiques [101] :

Il permet l'activation de la transcription de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6) et de facteurs de croissance comme le GM-CSF pour amplifier la réponse anti-infectieuse.

Il joue un rôle d'auto-activation car il permet son auto-synthèse :

- Il permet la synthèse de protéines de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP)
- Il a une action centrale sur la thermorégulation, en provoquant la fièvre
- Il permet le recrutement des cellules dans les sites d'inflammation
- Il active les macrophages et les monocytes dans la réponse anti-infectieuse

Il présente également beaucoup d'autres actions, comme l'activation du système immunitaire adaptatif par exemple.

1.3.3.4. Place des anti-TNFα dans la sarcoïdose

L'évaluation des anti-TNFα dans cette pathologie est difficile en raison, de sa présentation clinique particulièrement hétérogène et de l'absence de score d'activité validé.

Bien que des sarcoïdoses induites par les anti-TNFα aient été rapportées[102], les anticorps monoclonaux anti-TNFα ont démontré leur intérêt dans les formes réfractaires de la maladie.

Cette pathologie relève d'un processus immunologique à médiation cellulaire de type Th1 lié à l'activation des lymphocytes T CD4+ sécrétant de grandes quantités de TNFα responsables de l'activation des macrophages et de la formation de granulomes caractéristiques de la phase initiale de la maladie. Dans la sarcoïdose pulmonaire, qui est la plus fréquente, des taux élevés de TNF sont produits par les macrophages alvéolaires et participent ainsi à la formation et au maintien des granulomes. Ils sont corrélés à la progression de la maladie.
Les anti-TNFα viennent en troisième ligne de traitement de la sarcoïdose.

1.3.3.5. Efficacité et tolérance des anti-TNFα dans la sarcoïdose

Il convient de différencier la forme pulmonaire de la maladie, de la forme extra pulmonaire.
Dans l'atteinte pulmonaire, l'étanercept n'est pas très efficace, notamment dans la forme chronique, rebelle aux traitements[103]. En revanche, l'efficacité de l'infliximab utilisé à la dose de 5mg/kg est plus marquée sur ces manifestations pulmonaires chroniques de la maladie résistante aux corticoïdes et à au moins un immunosuppresseur. Dans les atteintes extra-pulmonaires, l'impact de l'infliximab est également bien mis en évidence dans un essai contrôlé[104]. Dans les atteintes cutanées, il apparait efficace dans un grand nombre de manifestations, comme le lupus pernio ou les nodules. Bien que moins documentée, l'utilisation de l'adalimumab est également possible dans ces atteintes. Dans les atteintes oculaires, une étude randomisée contrôlée contre placebo a montré l'absence d'efficacité de l'étanercept dans l'uvéite antérieure et postérieure après échec du méthotrexate[105,106]. Dans les atteintes neurologiques, plusieurs cas ont montré l'intérêt de l'infliximab[107]. L'infliximab permet d'induire une rémission partielle ou complète dans les formes systémiques et viscérales graves. La réponse est généralement rapide, de l'ordre de deux semaines et peut être prolongée[108]. L'adalimumab est également utilisé dans les atteintes neurologiques.

1.3.3.6. Mécanisme d'action des anti-TNFα

Ce sont des anticorps monoclonaux humains ayant pour cible le système immunitaire. Ils bloquent le TNF soluble et membranaire, empêchant ainsi sa fixation sur les récepteurs cellulaires p55/R1 et p75/R2. Ils bloquent donc la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires et la cascade inflammatoire. Il existe également l'étanercept qui est une protéine de fusion de type immunoadhésine associant la fraction P75 du récepteur soluble du TNFα avec un fragment Fc d'une IgG1.

1.3.3.7. Posologie, pharmacocinétique des molécules utilisées principalement

	Posologie	**Pharmacocinétique**
Infliximab	Intraveineuse en perfusion de 2 heures : 3-10 mg/kg, puis 3-5 mg/kg toutes les 8 semaines	Temps de demi-vie d'élimination de 8 à 10 jours
Adalimumab	Sous-cutanée : 40mg toutes les deux semaines. Il est possible d'effectuer des injections hebdomadaires en cas de réponse partielle.	Temps de demi-vie d'élimination de 10 à 14 jours

1.3.3.8. Effets indésirables

Les patients traités avec des anti-TNFα présentent un risque accru de développer des infections, notamment sévères et en particulier au niveau de la peau et du système respiratoire, ceci de façon prédominante au cours des six premiers mois du traitement.

Il existe aussi une augmentation du risque de réactivation d'une ancienne tuberculose lorsqu'un patient est traité avec des anti-TNFα. Grâce au dépistage avant le traitement et à l'introduction d'une prophylaxie antibiotique, l'incidence des réactivations de tuberculose a diminué de manière significative.

La prescription des anti-TNFα est souvent nécessaire pour améliorer la sévérité de la maladie et la qualité de vie des patients. Aucun d'entre eux n'est cependant totalement dénué d'effets secondaires. Par conséquent, avant toute prescription, il convient d'avoir une discussion ouverte avec les patients, afin de mettre en relation la sévérité de la maladie, avec les éventuels effets secondaires du traitement, et si possible de choisir une molécule adaptée au profil du patient.

1.3.3.8.1. Infections

Les anti-TNFα augmentent le risque infectieux. Une étude récente[109] a montré que l'augmentation du risque était présente en particulier en début de traitement[110].
Toutefois, il est probable que la présence de comorbidités de façon générale influence défavorablement la survenue d'infections chez les patients sous biothérapie.

Infections atypiques et opportunistes

Les anti-TNFα augmentent les risques de tuberculose et d'infections granulomateuses comme l'histoplasmose ou la listériose[111]. Le risque est plus particulièrement augmenté avec l'infliximab et l'adalimumab, mais ceci semble être moins le cas avec l'étanercept[112].
Les infections opportunistes bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires sont plus fréquentes chez les patients traités par des anti-TNFα [113]

Infections virales

La sarcoïdose peut entrainer une réactivation d'une hépatite B, cette complication a surtout été décrite chez les patients sous anti-TNFα ou chez les patients avec hépatite active en présence d'un antigène HBs positif[114].
Ce risque augmente en cas de traitement immunosuppresseur concomitant (par exemple méthotrexate). La leucoencéphalopathie multifcale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante rare, due à la réactivation du virus JC (famille des polyomavirus), qui est présente dans une large proportion de la population générale (80 %) sous forme latente dans les reins, les organes lymphoïdes et la moelle osseuse. La LEMP se manifeste par des déficits neurologiques subaigus (confusion, ataxie). Le diagnostic est établi par une IRM cérébrale et par la ponction lombaire avec une PCR à la recherche du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien. Cette complication est essentiellement décrite chez les patients sous rituximab (essentiellement chez ceux traités pour un lymphome), mais aussi chez des patients sous anti-TNFα ou autres immunosuppresseurs[115]. Elle reste heureusement exceptionnellement rapportée.

1.3.3.8.2. Démyélinisation

De nombreux symptômes démyélinisants ont été rapportés avec les anti-TNFα[116].
En cas de tels symptômes, un arrêt rapide des anti-TNFα est nécessaire, avec une association ou pas à une corticothérapie ou à des immunoglubulines[117].

1.3.3.8.3. Anomalies biologiques

L'hépatotoxicité est peu fréquente et peu sévère. Lorsqu'elle apparait, c'est généralement avec l'infliximab , et moins avec l'adalimumab[118]. Le bilan sanguin montre alors une augmentation des transaminases hépatiques et une cytopénie, une neutropénie transitoire ayant été décrite avec les anti-TNFα[119].

1.3.3.8.4. Auto-immunité

Les patients sous anti-TNFα peuvent développer des anticorps anti nucléaires ou des anticorps anti-ADN natifs. Les manifestations de lupus induites par les anti-TNFα sont essentiellement cutanées, et sont très rares[120]. Généralement cet effet disparaît quelques semaines après l'arrêt du traitement[121].

1.3.3.8.5. Complications pulmonaires

Plusieurs cas de pneumopathie interstitielle ont été décrits sous anti-TNFα, avec une mortalité élevée. Une attention particulière doit être donnée aux patients âgés, tabagiques, atteints d'une pneumopathie préexistante[122]

1.3.3.9. Grossesse et allaitement

Une grossesse est possible avec l'infliximab et l'adalimumab. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à ces molécules au premier trimestre sont très nombreuses, et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Cependant, après la naissance il convient de faire attention aux vaccins vivants chez les enfants de mères traitées pendant la deuxième moitié de leur grossesse.
L'allaitement est également possible.

1.4. Autres immunothérapies

1.4.1. Anti-CD20

Il a été suggéré que le ciblage des lymphocytes B pourrait être une voie de traitement de la sarcoïdose[123].

Le rituximab, qui est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre les lymphocytes B CD20+ a montré son efficacité dans la maladie dans quelques études[124–126]. A l'heure actuelle, le rôle du rituximab dans la stratégie thérapeutique de la sarcoïdose en tant que 3ème ou même 4ème ligne n'est pas encore clair, mais les données sur son mécanisme d'action sont une piste pour une future thérapie documentée.

1.4.2. Anti IL-12 et IL-23

La sarcoïdose se caractérise par des granulomes non caséeux qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-12, l'IL-23 et le TNFα. L'ustekinumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux qui inhibent spécifiquement l'IL-12/IL-23 et le TNFα, respectivement[127]. Une étude a été menée et bien que le traitement ait été bien toléré, ni l'ustekinumab ni le golimumab n'ont démontré leur efficacité dans la sarcoïdose pulmonaire. Cependant, des tendances à l'amélioration ont été observées avec le golimumab pour certains critères d'évaluation dermatologiques[127].

1.5. Futures stratégies thérapeutiques

Il existe à ce jour plusieurs thérapies ciblant une variété de mécanismes pathogènes dans la sarcoïdose qui font l'objet de recherches approfondies, mais qui ne disposent pas encore de preuves suffisantes à être intégrées dans les recommandations[128].

Nous pouvons prendre comme exemple la nicotine, elle agit sur le récepteur NFkB dans les macrophages afin de diminuer la libération cytokinique, ce qui pourrait l'impliquer dans un probable traitement dans la sarcoïdose[129].

Également, d'après l'hypothèse selon laquelle les mycobactéries sont responsables de la sarcoïdose, un essai clinique a été mis en place, intitulé CLEAR (combined Levofloxacin, Ethambutol, Azithromycin and Rifampin) et combinant plusieurs antibiotiques. Il a démontré une réduction de la taille des lésions cutanées de sarcoïdose et de la charge granulomateuse en comparaison au groupe témoin[130].

Parmi les autres pistes, l'apremilast, un inhibiteur de la phosphodiestérase-4 qui est actuellement utilisé dans le psoriasis, diminue la production de TNFα, d'INFɤ, d'IL-2, d'IL-12 et d'IL-23 et a montré une diminution des lésions cutanées de la sarcoïdose dans une étude clinique[131].

L'évolution des recherches sur la formation des granulomes permet de suggérer de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous prendrons comme exemple l'activation des macrophages via la voie mTORC1, qui est associée à la progression de la maladie, ainsi que les macrophages alvéolaires qui présentent une régulation plutôt élevée des kinases associées au récepteur de l'IL-1. L'inhibition de ces voies pourrait entrainer une diminution de la formation des granulomes[29,132]. Également, la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la modulation des cellules dendritiques, en diminuant les capacités de présentation des antigènes[133]. Dans la sarcoïdose, le macrophage convertit la vitamine D en sa forme active ; la 1,25 dihydroxyvitamineD par l'intermédiaire de la 1-α-hydroxylase qui est activée dans la pathologie. De ce fait, un pourcentage avoisinant les 10% des patients atteints de sarcoïdose présentent une hypercalcémie et une hypercalciurie. Un essai clinique portant sur 16 sujets atteints de sarcoïdose présentant des taux sériques normaux de calcium ionisé et une carence en vitamine D a montré que le traitement par ergocalciférol augmentait la forme de stockage de la vitamine D, alors qu'il diminuait la forme active et les taux d'ECA, ce qui suggère un effet sur l'inflammation granulomateuse[134].

Actuellement, les thérapies ciblent spécifiquement la voie pro-inflammatoire de la pathologie[135]. Cependant, la polarisation des macrophages en phénotype M2 considérés anti-inflammatoires dans la sarcoïdose pulmonaire augmente le risque de fibrose, et donc d'atteintes irréversibles[136]. Il existe donc un intérêt à prévenir la polarisation des macrophages en profil M2 dans la sarcoïdose. Pour cela, il faudrait cibler les cytokines IL-4 et IL-13 qui induisent cette polarisation via la phosphorylation de STAT-6, qui est un facteur de transcription activant la voie PPARɤ[137]. Ainsi, le leflunomide, serait un potentiel candidat médicament dans la sarcoïdose car c'est un inhibiteur des tyrosines kinases qui prévient la phosphorylation de STAT-6[138]. Également, la doxycycline inhibe la polarisation in vitro des macrophages M2 et serait donc une potentielle thérapie[139]. Le dupilumab est un nouvel agent biologique qui module la polarisation M2/Th2. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine-4. Le dupilumab peut inhiber la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, et a été utilisé dans l'asthme modéré à sévère et dans la dermatite atopique avec des résultats encourageants[140,141]. Il est donc possible de supposer que le Dupilumab pourrait être utile pour prévenir l'inflammation des granulomes dans la sarcoïdose active.

Partie 3 : Etude rétrospective de la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne et prospective de l'observance des patients atteints de sarcoïdose

1. Contexte

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire qui présente d'importantes disparités en matière de prise en charge. Il a été décrit qu'environ 50 % des personnes atteintes connaîtront une rémission spontanée, mais d'autres ont besoin d'un traitement à long terme pour prévenir la progression de la maladie.

Nous avons cherché à évaluer les besoins en éducation thérapeutique des patients qui suivent des traitements chroniques.

Pour cela, notre objectif a été dans un premier temps de déterminer la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne. Puis nous avons ensuite mesuré l'observance des patients atteints de sarcoïdose.

2. Matériel et méthodes

Deux études ont été menées avec des patients adultes atteints de sarcoïdose qui ont été recrutés.

Les caractéristiques de tous les patients ont été étudiées.

La première étude consiste à faire une analyse générale de la stratégie thérapeutique des patients atteints de sarcoïdose dans un service de médecine interne et immunologie clinique au sein de l'hôpital de la conception à Marseille.

L'objectif étant de faire un état des lieux des traitements mis en place pour les patients atteints de sarcoïdose afin d'analyser la stratégie thérapeutique.

Dans la seconde étude il s'agit d'évaluer et mesurer le niveau d'observance médicamenteuse des patients traités pour une sarcoïdose afin de pouvoir leur proposer un suivi thérapeutique.

Pour cela un sondage a été menée pour évaluer l'observance des patients à travers une étude prospective.

Le sondage a été déposé sur un groupe de patients atteints de sarcoïdose sur Facebook et comprenait 12 questions (annexe 1). L'observance a été évaluée par le nombre de réponses " oui " à 6 questions de ce sondage; un score égal à 0 correspond à une bonne observance. Un score compris entre 1 et 2 correspond à un problème d'observance minime. Un score supérieur ou égal à 3 montre une mauvaise observance.

L'objectif étant de mesurer le niveau d'observance des patients atteints de sarcoïdose afin de pouvoir leur proposer un suivi pharmaceutique.

3. Résultats

269 patients au total ont été recrutés : 100 patients pour la première étude et 169 patients pour la seconde étude.
La première étude montre que sur les 100 patients recrutés 30 d'entre eux étaient des hommes et 70 étaient des femmes.
Après étude rétrospective de la stratégie thérapeutique, nous avons observé trois lignes principales de traitement parmi les 79 patients traités pour leur sarcoïdose :

- La 1ère ligne incluait des glucocorticoïdes oraux pour 40 patients soit 50.6%
- La 2ème ligne incluait des médicaments immunosuppresseurs comme le méthotrexate ou l'azathioprine pour 35 patients soit 44.3%
- La 3ème ligne incluait des biothérapies comme les anti-TNF-alpha, infliximab ou adalimumab pour 8 patients soit 22.8%.

La 2ème étude a montré parmi les 153 réponses que 82 patients soit 53,6% avaient un problème minime de non observance et que parmi le groupe de 169 patients, 94 patients soit 54,02% étaient favorables à une prise en charge pharmaceutique.

4. Discussion

L'âge d'apparition de la maladie ainsi que le ratio hommes/femmes est similaire dans les deux cohortes. Nous observons une prédominance féminine dans l'apparition de la maladie, ce qui est en accord avec la littérature.

Cette étude nous a permis d'analyser la stratégie thérapeutique d'un service de médecine interne pour les patients atteints de sarcoïdose.
Les corticostéroïdes oraux constituaient la première ligne de traitement, suivis des immunosuppresseurs et des biothérapies.
La plupart de ces molécules nécessitent un suivi régulier et un bon contrôle de l'administration du patient.
Pour les glucocorticoïdes, un régime spécial hyposodé et faible en sucre doit être mis en place lors d'un traitement au long cours. Les patients peuvent alors ressentir des répercussions sur leur vie sociale ou professionnelle, et doivent pouvoir être aidés et suivis. Ce régime doit être

scrupuleusement suivi par les patients car des complications telles qu'un diabète ou de l'hypertension peuvent survenir en cas de non-respect.
Certaines molécules, comme le méthotrexate, ne sont pas prises quotidiennement, ce qui peut conduire les patients à oublier leur traitement. Il est donc primordial de suivre leur observance et de pouvoir les sensibiliser afin d'éviter toute rechute de leur maladie due à cette mauvaise observance.
Également, la plupart des molécules prescrites nécessitent de nombreux rendez-vous, par exemple l'infliximab s'administre en perfusion intraveineuse. Le patient doit alors se rendre disponible durant au minimum une demi-journée afin de pouvoir se rendre à l'hôpital. Une bonne rigueur est alors nécessaire, pour que le patient n'oublie pas ses rendez-vous.

Nous avons ensuite étudié l'observance des patients atteints de sarcoïdose, et ce que nous avons pu analyser est un problème minime d'observance chez la plupart des patients. Cela implique que ces patients doivent pouvoir être suivis afin d'améliorer cette observance.
Nous avons également noté que 25% des patients ont une mauvaise observance, et 25% une bonne observance.
Les patients ont été recrutés via un groupe Facebook de patients atteints de sarcoïdose, donc la plupart d'entre eux ont un intérêt personnel pour leur maladie car ils font partie d'un groupe de patients. Il est donc peut-être plus judicieux d'étudier l'observance dans un service de patients hospitalisés pour leur sarcoïdose, afin d'obtenir un groupe plus homogène car en effet, une mauvaise observance peut conduire à une rechute de la maladie et donc à l'hospitalisation des patients. De plus, ces hospitalisations engendrent des surcoûts économiques dans le domaine de la santé. Il est donc nécessaire, d'un point de vue médical ou économique, de pouvoir améliorer l'observance des patients traités à long terme.

Enfin, une grande majorité des patients que nous avons interrogé sont favorables à un suivi pharmaceutique hospitalier (54%). Il est donc intéressant de pouvoir mettre en place une éducation thérapeutique des patients atteints de sarcoïdose, afin de pouvoir répondre à leurs attentes.
La mise en place de l'éducation thérapeutique dans les hôpitaux a déjà démontré un bénéfice dans l'augmentation de l'observance des patients.

Cette étude nous aura donc permis de faire un état des lieux de la prise en charge des patients atteints de sarcoïdose, dans laquelle nous avons identifié trois grandes lignes de traitement. Elle nous a également permis de voir le niveau d'observance des patients traités pour leur sarcoïdose, qui est trop faible.

Il serait judicieux de proposer une étude prospective plus importante incluant des patients suivis à l'hôpital, afin de suivre leur pathologie, leur traitement, et de proposer des suivis pharmaceutiques afin d'améliorer leur observance. Les suivis pharmaceutiques seraient intégrés dans un système d'éducation thérapeutique au sein d'un service hospitalier, impliquant tout le personnel médical et paramédical.

Perspective de mise en place d'une éducation thérapeutique dans un service hospitalier

Si la santé et le suivi thérapeutique des patients et des groupes sociaux ont toujours fait partie des préoccupations majeures des soignants, l'éducation thérapeutique des patients est devenue l'un des enjeux de notre société et de la santé des individus. Définie comme l'aide apportée aux patients, à leurs familles et/ou leur entourage pour « comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge leur état de santé et conserver et/ou améliorer la qualité de vie », nul doute que l'éducation thérapeutique ne peut se réduire à l'instruction, au développement du sujet psychique ou à son formatage culturel et social[142].

La sarcoïdose constitue dans quelques cas le type même de la maladie chronique, éprouvante, d'évolution variable et difficilement prévisible, potentiellement invalidante et avec une atteinte parfois sévère de la qualité de vie. La stratégie thérapeutique, précoce et personnalisée, associe au long cours des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ainsi que des biothérapies.

L'éducation thérapeutique représente un axe majeur de développement actuel de la prise en charge des patients atteints de maladies rares. Elle consiste à faire acquérir aux patients des connaissances sur :

- Leur maladie : les symptômes et son évolution, les signes devant l'alerter
- Les traitements : le bénéfice attendu des traitements, leurs éventuels effets secondaires et les conduites à tenir en cas d'effet secondaire ou les prévenir
- Les mesures non médicamenteuses associées à la maladie ou aux traitements ;

L'éducation thérapeutique est réalisée par les médecins ou les pharmaciens au cours des consultations. Des ateliers d'éducation thérapeutique peuvent être mis en place, le plus souvent en groupe, permettant aux patients de partager leur expérience et leur vécu de la maladie.

L'étude menée pour cette thèse nous a permis de mettre en évidence un problème d'observance thérapeutique chez les patients traités au long cours pour la sarcoïdose. De ce fait, un programme d'éducation thérapeutique serait une solution idéale à envisager afin de pouvoir suivre ces patients et leur permettre d'être plus observants.

<u>Exemple de fiche thématique d'éducation thérapeutique à mettre en place :</u>

Thème de la séquence éducative : Gestion des médicaments

Contexte d'hospitalisation : Hôpital de jour / Consultation

Public cible : Séances individuelles : priorité aux patients dont le diagnostic vient d'être posé, ou présentant une poussée évolutive de leur maladie, ou présentant une mauvaise observance thérapeutique.

Objectifs généraux : les patients doivent être sensibilisés à l'importance des médicaments dans l'évolution de la pathologie. Ils doivent pour cela avoir à disposition les éléments nécessaires pour comprendre et gérer la prise des différents types de médicaments.

Durée de la séance : environ une heure

Animateur : Un pharmacien / Interne en pharmacie

Objectifs :

1) Améliorer la connaissance des patients sur leur pathologie
2) Améliorer l'observance thérapeutique
3) Prévenir les complications
4) Améliorer la qualité de vie des patients
5) Prendre en compte les problèmes spécifiques de chaque patient dans le contexte social individuel, en intégrant les proches et le médecin traitant dans le parcours du patient.

Description :

- Mesures hygiéno-diététiques pour les patients sous corticothérapie (en collaboration avec des diététiciens si besoin)
    - Informations et mises en situation
    - Aliments interdits, menu type en fonction du patient, information de son entourage, gestion de la vie quotidienne avec un régime contraignant
- Diagnostic éducatif
    - Développer avec le patient l'intérêt de l'ETP
    - Vécu du patient
    - Connaissance de sa pathologie
    - Difficultés, projet
    - Mesure de son observance thérapeutique

- Gestion des traitements
    - Connaître son calendrier vaccinal
    - Gérer la prise des médicaments
    - Connaître les risques liés à l'arrêt intempestif de traitement
    - Connaître la conduite à tenir face à des symptômes nouveaux et prendre les mesures adaptées avec l'aide de l'entourage si besoin

5. Article

Study of the therapeutic strategy and compliance of patients with sarcoidosis to propose pharmaceutical care.

Cléa Dubrou, Aurélie S.Leroyer, Gilles Kaplanski, Guillaume Hache.

Background : Sarcoidosis is an inflammatory disease which has significant health disparities. Half of the patients will undergo spontaneous remission, but others require long-term health care to prevent disease progression, including various medications associated or not with adapted diet. To date, there is no report concerning the patient's adherence. We sought to evaluate the opportunity for pharmaceutical care for patients with sarcoidosis.

Methods : We conducted two studies in adult patients with sarcoidosis. First, we performed a retrospective study in order to analyze medication therapies prescribed in a resource center for sarcoidosis in France, from January 2012 to December 2020. Secondly, we conducted an online survey via social media between 03/04/2020 and 03/12/2020.

Results : In study 1, we analyzed 100 health records and identified that three main lines of treatment were administrated to the patients; the first one used oral glucocorticosteroids, the second line included immunosuppressive drugs as methotrexate or azathioprine, and the third line included biotherapies such as anti-TNF α ; infliximab or adalimumab. In study 2 we obtained 169 responses to the online survey. 141 (83%) of participants had current medication for sarcoidosis, 123 (87,2%) were treated with oral corticosteroids, 52 (36.9%) with methotrexate, 37 (26,2%) with hydroxychloroquine, 12 (8,5%) with azathioprine, 2 (1,5%) with mycophenolate mofetil, 6 (4,25%) with infliximab and 9 (6,38%) with adalimumab. Interestingly, 118 (77%) reported compliance issues and 92 (54%) may welcome pharmaceutical care in their healthcare plan.

Conclusion : Our results illustrated that patients suffering from sarcoidosis are treated with medication requiring specific attention and most of them reported compliance issues. Pharmaceutical care in hospital may be an important tool to address compliance issues, and may be welcome by patients.

Introduction

Sarcoidosis is considered to be the consequence of a chronic immune response, with granuloma formation at the sites of disease. The pathological hallmark of sarcoidosis is the presence of compact, epithelioid, non-necrotizing granulomas with varying degrees of lymphocytic inflammation[23]. This pathology is the consequence of an exaggerated immune response, which is mediated by monocytes, macrophages, and T cells in response to previously unidentified antigens. The estimated prevalence in Europe is around 10 cases per 100,000 inhabitants, and is significantly higher in northern countries[143], the incidence of sarcoidosis is highest in Scandinavian countries (11–24 cases per 100,000 individuals per year)[14–16] and among African and Americans (18–71 cases per 100,000 individuals per year)[17–19] and lowest in Asian countries (1 case per 100,000 individuals per year)[144].

Sarcoidosis has a wide range of clinical symptoms that are related to the multisystem nature of the disease, with variable organ involvement and burden of granulomas. The most encountered symptom is pulmonary sarcoidosis. Clinically evident cardiac involvement is found in at least 2–7% of patients with sarcoidosis[48], neurological involvement occurs in 4–10% of patients[51], uveitis is fairly common in black and Asian patients[145], skin involvement occurs in up to 15%, and lymph nodes occurs in up to 15%[54]. While spontaneous regression is frequent, 50% of the patient require immunomodulator treatment in order to prevent organ damage (REF)[146]. Corticosteroid therapy is considered as the first line therapy for acute and chronic sarcoidosis in which a decision is made to treat (REF). Treatment is often initiated with 0.5–0.75 mg prednisone per kg (body weight) daily for 4 weeks and then followed by 10 mg per 4 weeks, depending on disease response. Therapy can be stopped after 6–12 months when patients are asymptomatic. Whether a low-dose maintenance therapy for 6–12 months is of any benefit remains controversial, given the adverse effects of corticosteroids, such as weight gain, diabetes, infections, fluid retention, muscle weakness, glaucoma, cataracts, insomnia, mood swings personality changes, osteoporosis and osteonecrosis of the femoral head[50].

In patients with most severs forms of sarcoidosis, who will need corticosteroids for a long-time period, immunosuppressive agents are used as corticosteroids sparing[79]. Azathioprine[147] and methotrexate[148] are frequently used, with mycophenolate mofetil and leflunomide as common alternatives; however, cyclosporine demonstrated no benefit[149]. Sarcoidosis patients can have multiple comorbidities and are often treated with drugs with a limited therapeutic range. This leads to polymedication, resulting in drug interactions and increasing the risk of side effects. This limit can be bypassed by a pharmaceutical care program.

In the last 10 years, biological agents have emerged as a new type of drugs for the treatment of sarcoidosis. TNF-targeted therapies such as infliximab or adalimumab were the first biologicals used in patients with sarcoidosis in third line after the failure of glucocorticosteroids and methotrexate, following the rationale that TNF-α is secreted by macrophages in patients with active sarcoidosis and plays a key role in the development of the sarcoid granuloma[143,150,151]. therapies used are complex and require a good knowledge and use of the patients. This may therefore represent a limit to patient adherence. Previous studies have shown that approximately 50% of patients with a chronic illness have suboptimal adherence to medications[152,153] . To date, there are limited data about adherence in patients suffering from sarcoidosis. Gibson et al[154] reported that clinical outcomes were better in sarcoidosis patient taking continuously there treatment compared to intermittent use. Therefore, the patient's ability to adhere to a continuous treatment course is critical in modifying disease outcomes in sarcoidosis[153] and it is critical to identify intervention to promote adherence.

Proactive pharmaceutical care intervention improved patients' adherence in various diseases[155]. Pharmaceutical care is the process through which a pharmacist cooperates with a patient and other professionals in designing, implementing, and monitoring a therapeutic plan that will produce specific therapeutic outcomes for the patient[156]. To our knowledge, there is no study or recommendation to provide specific pharmaceutical care in patients suffering of sarcoidosis and the opportunity of developing such a program should be considered. Thus, the aim of this work is to estimate the opportunity of developing pharmaceutical care for patients suffering from sarcoidosis.

Materials and methods

We conducted two independent studies. First, we performed a retrospective study of the pharmacological strategy in a resource center for sarcoidosis in France. Patients with sarcoidosis and hospitalized during the period of January 2012 to December 2020 were retrospectively analyzed. The therapeutic strategy was evaluated by the frequency of prescriptions of each molecule. Then, we conducted a survey online, between 03/04/2020 and 03/12/2020. Patients with sarcoidosis, belonging to a group of patients within a social network (Facebook), answered a survey comprising 12 questions (annex 1). Six questions over 12 are in regard to therapeutic adherence. Adherence was evaluated by the number of "yes" answers to these 6 questions of the survey; a score equal to 0 corresponds to a good adherence. A score between 1 and 2 corresponds to a minimal adherence problem. A score higher than or equal to 3 reflects poor adherence.

Results

Study 1: we identified 100 patients, 30 (30%) of them were males, and 70 (70%) were females (Table 1). The average age of the onset of the disease in these group was 46.32 years (+/- 1.65); 42 years (+/- 2.73) for males and 48.21 years (+/- 2.02) for females (Table 1).

The most frequent disorders were ocular (38; 38%), pulmonary (19; 19%) and systemic (15; 15%). Skin (4; 4%), lymph nodes (11; 11%), neurological (3; 3%), cardiac (1; 1%) and Lofgren's syndrome (7; 7%) were less frequent (Table 1). Among 100 patients; 79 (79%) were treated for sarcoidosis (Table 2). First-line treatment in this group was oral corticosteroids (40; 50,6%). 35 patients (44,3%) were treated with a second line therapy, which consists of immunosuppressive drugs as methotrexate and azathioprine for 18 patients (51,4%), mycophenolate mofetil for 7 (20%) and biotherapies for 8 patients (22,8%). 13 patients were treated with a third line therapy, which are biotherapies such as infliximab or adalimumab for 5 patients (38,5%), immunosuppressive agents as methotrexate and azathioprine for 4 patients (30,8%) and mycophenolate mofetil for 4 patients (30,8%) (Table 2).

Study 2: We obtained 169 responses, 41 participants were males, and 128 were females (Table 1). The average age of the onset of the disease in these group was 38,41 years (+/- 0,79); 36,34 years (+/- 1,38) for males and 39,07 years (+/- 0,94) for females (Table 1). The most frequent diseases, individually or in association, were pulmonary (138; 42.7%), mediastinal lymph nodes (44; 13.6%), ocular (31; 9.6%) and skin (31; 9.6%) complications. Systemic involvement and Lofgren's syndrome were rarer (19; 5.88% and 16; 4.95% respectively). Cardiac involvement (7; 2.16%) was followed by articular (6; 1.85%), bone (6; 1.85%), ORL (4; 1.2%) and kidney (3; 0.92%) damages (Table 1). Among 169 patients, 141 patients were treated for sarcoidosis with one or more medication (Table 2). 123 (87,2%) were treated with oral corticosteroids, 52 (36.9%) with methotrexate, 37 (26,2%) with hydroxychloroquine, 12 (8,5%) with azathioprine, 2 (1,5%) with mycophenolate mofetil, 6 (4,25%) with infliximab and 9 (6,38%) with adalimumab (Table 2).

Over the 169 patients in the cohort, 153 patients answered the last 6 questions about the adherence on the survey sent via a Facebook group for sarcoidosis patients (Table 3). 35 patients (22,8%) had a score =0, 82 (53,6%) had a score between 1 and 2, and 36 patients (23,53%) had a score of 3 or more (Table 3).

Among 169 answers, 92 patients (54.4%) may welcome personalized pharmaceutical care, and 78 (45.6%) considered it was not necessary (Figure 1).

Discussion

The first study allowed us to analyze the therapeutic strategy of an internal medicine department for patients with sarcoidosis. Oral corticosteroids were the first line of treatment, followed by immunosuppressive agents and biotherapies. Most of these molecules require regular monitoring and good control of the patient's administration. It is therefore necessary for the patient to carefully respect the frequency of administration and also the way it is administered. For glucocorticoids, a special low-sodium, low-sugar diet must be introduced during long-term treatment. Patients may be affected in their social and professional life and need to be supported and monitored. This specific diet must be carefully followed by patients since complications such as diabetes or hypertension may occur. Some molecules, such as methotrexate, are not taken on a daily basis, which can lead patients to forget their treatment[157]. It is therefore crucial to follow their compliance in order to avoid any relapse of their disease due to poor compliance[156]. From a demographic point of view, the age of onset of the disease, the female predominance as well as the male/female ratio were similar in the two studies and in line with the litterature[50]. The most frequent disorders observed in this first study were ocular, pulmonary and systemic sarcoidosis. Actually, this is not in accordance with previous studies showing pulmonary sarcoidosis as a major complication of the disease. However, we may wonder if the fact that the internal medicine service is specialized in uveitis can explain this discrepancy.

In the second study, we measured the compliance of sarcoidosis patients. We observed that 25% of the patients had a poor compliance, and 25% a good compliance. Interestingly, 55% of the patients may welcome personalized pharmaceutical care. The most frequent diseases, individually or in association, were pulmonary, mediastinal lymph node and ocular sarcoidosis, according to the litterature[50]. The patients were recruited via a Facebook group of sarcoidosis patients, so most of them have a personal interest in their disease because they are part of a patient group. It would be therefore more judicious to study compliance in a cohort of patients hospitalized for their sarcoidosis, in order to obtain a more homogeneous group. Indeed, non-adherence can lead to relapse of the disease and therefore to hospitalization of the patients[153].

These two studies were conducted separately for several reasons. It was not possible to prospectively follow the patients included in the first study because of the current health pandemic situation. In addition, some patients were no longer treated at the time of recruitment. We therefore measured adherence using the survey sent to a group of sarcoidosis patients on social networks, as these patients are indeed proactive about their disease in addition to be treated. Therefore, the combination of these two studies is complementary and provides statistical information about the sarcoidosis treated population.

To our knowledge, there is no recommendation to provide specific pharmaceutical care in patients suffering from sarcoidosis and the opportunity of developing such a program should be considered. This is the first study that shows the interest of therapeutic education during sarcoidosis for 55% of the patients. Indeed, sarcoidosis is a challenging chronic disease, variable and difficult to predict, potentially disabling and severely affecting the quality of life. The therapeutic strategy combines long-term immunomodulatory or immunosuppressive treatments as well as biotherapy. Pharmaceutical care program represents a major axis of current development in the management of patients with rare diseases. It consists in helping patients acquire knowledge about 1/disease: the symptoms and their evolution, the signs that should alert them; 2/treatments: the expected benefits of treatments, their possible side effects and the prevention of them; 3/non-drug measures associated with the disease or treatments. In addition, non-adherence of patients is a major economic problem in health[158]. It is therefore necessary, from a medical or economic point of view, to be able to improve the compliance of patients treated on a long-term basis. The implementation of therapeutic education, carried out by doctors or pharmacists during consultations in hospitals, has already demonstrated a benefit in increasing patient compliance[156]. This study highlights a problem of therapeutic compliance in patients treated for sarcoidosis on a long-term basis. Therefore, a therapeutic education program would be an ideal solution to consider in order to optimize compliance.

Table 1 : Baseline characteristics of study 1 patients

Variables	Study 1 *n=100*
Sex	
Male	30 (30%)
Female	70 (70%)
Age of diagnostic *(years)*	
Median	46,32
SEM	1,65
Type of sarcoidosis	
Pulmonary	19 (19%)
Ocular	38 (38%)
Mediastinal lymph nodes	11 (11%)
Skin	4 (4%)
Systemic	15 (15%)
Cardiac	1 (1%)
Neurological	3 (3%)
Lofgren syndrom	7 (7%)
Articular	-
Bones	-
ORL	-
Kidney	-
Treatment *(Association or not)*	
First line therapy	***n=79***
Oral glucocorticosteroids	40 (50,6%)
Second line therapy	*n=35*
Methotrexate/ Azathioprine	18 (51,4%)
Mycophenolate mofetil	7 (20%)
Third line therapy	*n=13*
Infliximab/Adalimumab	5 (38,5%)
Others	
Hydroxychloroquine	

Table 2 : Baseline characteristics of study 2 patients

Variables	Study 2 *n=169*
Sex	
Male	41 (24,26%)
Female	128 (75,74%)
Age of diagnostic *(years)*	
Median	38,41
SEM	0,79
Type of sarcoidosis	
Pulmonary	138 (42,7%)
Ocular	31 (9,6%)
Mediastinal lymph nodes	44 (13,6%)
Skin	31 (9,6%)
Systemic	19 (5,88%)
Cardiac	7 (2,16%)
Neurological	-
Lofgren syndrom	16 (4,95%)
Articular	6 (1,85%)
Bones	6 (1,85%)
ORL	4 (1,2%)
Kidney	
Treatment *(Association or not)*	***n=141***
First line therapy	
Oral glucocorticosteroids	123 (87,2%)
Second line therapy	
Methotrexate/ Azathioprine	64 (45,4%)
Mycophenolate mofetil	2 (1,5%)
Third line therapy	
Infliximab/Adalimumab	15 (10,6%)
Hydroxychloroquine	12 (8,5%)

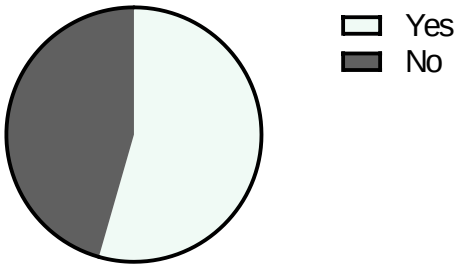
Table 3 : Medication adherence in patients suffering from sarcoidosis (study 2)

Variables	**Number of answers N= 153**
Girerd Score[a]	
= 0	35 (22,8%)
1 or 2	82 (53,6%)
3 and more	36 (23,53%)

[a]*Based on Girerd® score, a score =0 : Good compliance, a score 1 or 2 : Minor non compliance, a score 3 or more : Non compliance*

Over the 169 patients in the cohort, 153 patients answered the last 6 questions about the adherence on the survey sent via a Facebook group for sarcoidosis patients. 35 patients (22,8%) had a score =0, 82 (53,6%) had a score between 1 and 2, and 36 patients (23,53%) had a score of 3 or more.

Figure 1 : Patients' expectations at pharmaceutical care in sarcoidosis



Among 169 answers, 92 patients (54.4%) may welcome personalized pharmaceutical care, and 78 (45.6%) considered it was not necessary.

Bibliographie

1. Rossides, M. *et al.* Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case-control study. *Eur. Respir. J.* **52**, (2018).
2. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). - PubMed - NCBI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739139.
3. Headings, V. E., Weston, D., Young, J. R. & Hackney, J. R. Familial sarcoidosis with multiple occurrences in eleven families: a possible mechanism of inheritance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **278**, 377–385 (1976).
4. Maliarik, M. J. *et al.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **158**, 1566–1570 (1998).
5. Furuya, K. *et al.* Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax* **51**, 777–780 (1996).
6. Sharma, P. Interpopulation effect of ACE I/D polymorphism on serum concentration of ACE in diagnosis of sarcoidosis. 1.
7. Tomita, H. *et al.* Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **156**, 255–259 (1997).
8. Schürmann, M. *et al.* Familial Sarcoidosis Is Linked to the Major Histocompatibility Complex Region. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **162**, 861–864 (2000).
9. Newman, L. S. *et al.* A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis Environmental and Occupational Risk Factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **170**, 1324 (2004).
10. Salomon, J. & Perronne, C. Les hypothèses infectieuses de la sarcoïdose. *M ISE AU POINT* 4 (2002).
11. Cozier, Y. C. *et al.* Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US black women: data from the Black Women's Health Study. *Chest* **147**, 1086–1093 (2015).
12. Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women. - PubMed - NCBI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29051275.
13. Judson, M. A., Boan, A. D. & Lackland, D. T. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **29**, 119–127 (2012).
14. Arkema, E. V., Grunewald, J., Kullberg, S., Eklund, A. & Askling, J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur. Respir. J.* **48**, 1690–1699 (2016).
15. Byg, K.-E., Milman, N. & Hansen, S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **20**, 46–52 (2003).
16. Milman, N. & Selroos, O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* **7**, 50–57 (1990).
17. Baughman, R. P. *et al.* Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **13**, 1244–1252 (2016).
18. Cozier, Y. C. *et al.* Sarcoidosis in black women in the United States: data from the Black Women's Health Study. *Chest* **139**, 144–150 (2011).
19. Dumas, O., Abramovitz, L., Wiley, A. S., Cozier, Y. C. & Camargo, C. A. Epidemiology of Sarcoidosis in a Prospective Cohort Study of U.S. Women. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **13**, 67–71 (2016).
20. Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176859.

21. Kowalska, M., Niewiadomska, E. & Zejda, J. E. Epidemiology of sarcoidosis recorded in 2006-2010 in the Silesian voivodeship on the basis of routine medical reporting. *Ann. Agric. Environ. Med. AAEM* **21**, 55–58 (2014).
22. Arkema, E. V. & Cozier, Y. C. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **9**, 227–240 (2018).
23. Hunninghake, G. W. *et al.* ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **16**, 149–173 (1999).
24. Iannuzzi, M. C., Rybicki, B. A. & Teirstein, A. S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2153–2165 (2007).
25. Collège français des pathologies. Sarcoïdose ganglionnaire : lésion folliculaire sans nécrose. http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/5_3.html.
26. S, M., Kl, B., A, F., N, B. & Sj, O. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **181**, 746–755 (2008).
27. Fehrenbach, H. *et al.* Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-α in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **21**, 421–428 (2003).
28. Wikén, M., Grunewald, J., Eklund, A. & Wahlström, J. Higher monocyte expression of TLR2 and TLR4, and enhanced pro-inflammatory synergy of TLR2 with NOD2 stimulation in sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.* **29**, 78–89 (2009).
29. Linke, M. *et al.* Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat. Immunol.* **18**, 293–302 (2017).
30. Polverino, F., Balestro, E. & Spagnolo, P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. *J. Clin. Med.* **9**, (2020).
31. Broos, C. E. *et al.* Impaired survival of regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis. *Respir. Res.* **16**, (2015).
32. Riches, D. W. H. Peroxisome Proliferator–Active Receptor γ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **169**, 145–146 (2004).
33. Zaba, L. C., Smith, G. P., Sanchez, M. & Prystowsky, S. D. Dendritic cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **42**, 32–39 (2010).
34. Frontiers | Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis | Pharmacology. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2014.00233/full.
35. Forman, J. D. *et al.* Selective activation and accumulation of oligoclonal V beta-specific T cells in active pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* **94**, 1533–1542 (1994).
36. Shen, Y. *et al.* Diagnostic Performance of Bronchoalveolar Lavage Fluid CD4/CD8 Ratio for Sarcoidosis: A Meta-analysis. *EBioMedicine* **8**, 302–308 (2016).
37. Reversal of global CD4+ subset dysfunction is associated with spontaneous clinical resolution of pulmonary sarcoidosis. - Abstract - Europe PMC. https://europepmc.org/article/med/23630356.
38. Castro, G. *et al.* RORγt and RORα signature genes in human Th17 cells. *PLoS ONE* **12**, (2017).
39. Ding, J., Dai, J., Cai, H., Gao, Q. & Wen, Y. Extensively disturbance of regulatory T cells - Th17 cells balance in stage II pulmonary sarcoidosis. *Int. J. Med. Sci.* **14**, 1136–1142 (2017).
40. G, R. *et al.* Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. *Clin. Immunol. Orlando Fla* **140**, 71–83 (2011).

41. Greaves, S. A., Atif, S. M. & Fontenot, A. P. Adaptive Immunity in Pulmonary Sarcoidosis and Chronic Beryllium Disease. *Front. Immunol.* **11**, (2020).
42. Atif, S. M. *et al.* Protective role of B cells in sterile particulate–induced lung injury. *JCI Insight* **4**, (2019).
43. Hunninghake, G. W. & Crystal, R. G. Mechanisms of hypergammaglobulinemia in pulmonary sarcoidosis. Site of increased antibody production and role of T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* **67**, 86–92 (1981).
44. Kamphuis, L. S. *et al.* Perigranuloma localization and abnormal maturation of B cells: emerging key players in sarcoidosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**, 406–416 (2013).
45. El Jammal, T., Jamilloux, Y., Gerfaud-Valentin, M., Valeyre, D. & Sève, P. Refractory Sarcoidosis: A Review. *Ther. Clin. Risk Manag.* **16**, 323–345 (2020).
46. Battesti, J. P. & Azoulay, E. [Atypical forms of sarcoidosis]. *Ann. Med. Interne (Paris)* **152**, 51–57 (2001).
47. CAMPUS Numérique. Item 124 : Sarcoïdose. in *Collège National des Enseignants de Dermatologie*.
48. Schupp, J. C. *et al.* Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **51**, 1700991 (2018).
49. Takeda, N. *et al.* Positron emission tomography predicted recovery of complete A-V nodal dysfunction in a patient with cardiac sarcoidosis. *Circulation* **105**, 1144–1145 (2002).
50. Grunewald, J. *et al.* Sarcoidosis. *Nat. Rev. Dis. Primer* **5**, 45 (2019).
51. Culver, D. A., Ribeiro Neto, M. L., Moss, B. P. & Willis, M. A. Neurosarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **38**, 499–513 (2017).
52. Bargagli, E. & Prasse, A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern. Emerg. Med.* **13**, 325–331 (2018).
53. Judson, M. A. *et al.* Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **20**, 204–211 (2003).
54. Judson, M. A. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **49**, 63–78 (2015).
55. Gilbert, S., Steinbrech, D. S., Landas, S. K. & Hunninghake, G. W. Amounts of angiotensin-converting enzyme mRNA reflect the burden of granulomas in granulomatous lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **148**, 483–486 (1993).
56. Göktalay, T. *et al.* The Role of Endobronchial Biopsy in the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Turk. Thorac. J.* **17**, 22–27 (2016).
57. Heron, M. *et al.* Evaluation of CD103 as a cellular marker for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin. Immunol. Orlando Fla* **126**, 338–344 (2008).
58. Shingadia, D. The diagnosis of tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **31**, 302–305 (2012).
59. Holland, S. M. Chronic Granulomatous Disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **27**, 89–99 (2013).
60. Baughman, R. P. *et al.* Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM Int. J. Med.* **99**, 307–315 (2006).
61. Nagai, S. *et al.* Outcome of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* **29**, 565–574, x (2008).
62. Neville, E., Walker, A. N. & James, D. G. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q. J. Med.* **52**, 525–533 (1983).
63. Baughman, R. P. *et al.* Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 795–802 (2006).
64. Baughman, R. P. *et al.* Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **28**, 56–64 (2011).

65. Judson, M. A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am. J. Med. Sci.* **335**, 26–33 (2008).
66. Wasfi, Y. S. *et al.* A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest* **129**, 1234–1245 (2006).
67. Prasse, A. *et al.* Phenotyping sarcoidosis from a pulmonary perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, 330–336 (2008).
68. Nardi A, Brillet P-Y, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death | European Respiratory Society. . Eur Respir J 2011;38(6):1368-73.
69. Gribbin, J. *et al.* Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* **61**, 980–985 (2006).
70. Hendriks, C., Drent, M., Elfferich, M. & De Vries, J. The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **24**, 495–503 (2018).
71. Swigris, J. J. *et al.* Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1524–1530 (2011).
72. Reich, J. M. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* **121**, 32–39 (2002).
73. Rizzato, G., Montemurro, L. & Colombo, P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **15**, 52–58 (1998).
74. Valeyre, D. *et al.* Sarcoidosis. *The Lancet* **383**, 1155–1167 (2014).
75. James, W. E. & Baughman, R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **11**, 677–687 (2018).
76. Schutt, A. C., Bullington, W. M. & Judson, M. A. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir. Med.* **104**, 717–723 (2010).
77. Müller-Quernheim, J., Kienast, K., Held, M., Pfeifer, S. & Costabel, U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur. Respir. J.* **14**, 1117–1122 (1999).
78. Baughman, R. P., Winget, D. B. & Lower, E. E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **17**, 60–66 (2000).
79. Baughman, R. P., Nunes, H., Sweiss, N. J. & Lower, E. E. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **41**, 1424–1438 (2013).
80. Ziegenhagen, M. W., Rothe, M. E., Zissel, G. & Müller-Quernheim, J. Exaggerated TNFalpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **19**, 185–190 (2002).
81. Baughman, R. P. & Nunes, H. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **8**, 95–103 (2012).
82. Judson, M. A. Corticosteroids in Sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **42**, 119–135, ix (2016).
83. N S Paramothayan. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis - PubMed. https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/15846612/.
84. N S Paramothayan. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis - PubMed. https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/16856012/.
85. *Corticoides : Les points essentiels. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels.
86. Thomas, G. La sarcoïdose. *2018 35* (2018).

87. Vidal. IMUREL 25 mg cp pellic. in *VIDAL*.
88. Köhler, G. & Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**, 495–497 (1975).
89. Roest Crollius, H. *et al.* Estimate of human gene number provided by genome-wide analysis using Tetraodon nigroviridis DNA sequence. *Nat. Genet.* **25**, 235–238 (2000).
90. Leavy, O. The birth of monoclonal antibodies. *Nat. Immunol.* **17**, S13–S13 (2016).
91. Bourel, D. & Teillaud, J.-L. Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques. *C. R. Biol.* **329**, 217–227 (2006).
92. Type d'anticorps monoclonaux [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mai 2021]. https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html.
93. Agents anti TNF-alpha dans le traitement des MICI. *FMC-HGE* https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2001-paris/agents-anti-tnf-alpha-dans-le-traitement-des-mici/ (2001).
94. Croft, M. *et al.* TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol.* **33**, 144–152 (2012).
95. Spriggs, D. R., Deutsch, S. & Kufe, D. W. Genomic structure, induction, and production of TNF-alpha. *Immunol. Ser.* **56**, 3–34 (1992).
96. Vilcek, J. & Lee, T. H. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J. Biol. Chem.* **266**, 7313–7316 (1991).
97. Kriegler, M., Perez, C., DeFay, K., Albert, I. & Lu, S. D. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* **53**, 45–53 (1988).
98. Black, R. A. *et al.* A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-α from cells. *Nature* **385**, 729–733 (1997).
99. Smookler, D. S. *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 regulates TNF-dependent systemic inflammation. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **176**, 721–725 (2006).
100. Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., Salfeld, J. G. & Tak, P. P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* **117**, 244–279 (2008).
101. Beutler, B. A. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J. Rheumatol. Suppl.* **57**, 16–21 (1999).
102. Wig, S. & Proffitt, R. Anti-TNF induces sarcoidosis: a peculiar paradox. *Rheumatology* **57**, (2018).
103. Utz, J. P. *et al.* Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* **124**, 177–185 (2003).
104. Judson, M. A. *et al.* Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur. Respir. J.* **31**, 1189–1196 (2008).
105. Baughman, R. P. *et al.* Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 795–802 (2006).
106. Baughman, R. P., Lower, E. E., Bradley, D. A., Raymond, L. A. & Kaufman, A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* **128**, 1062–1047 (2005).
107. Moravan M et al. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677503/.
108. Hendriks, C. *et al.* Everyday cognitive failure and depressive symptoms predict fatigue in sarcoidosis: A prospective follow-up study. *Respir. Med.* **138S**, S24–S30 (2018).
109. Ramiro, S. *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 529–535 (2014).

110. Askling, J. *et al.* Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 1339–1344 (2007).
111. Keane, J. *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1098–1104 (2001).
112. Tubach, F. *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* **60**, 1884–1894 (2009).
113. Salmon-Ceron, D. *et al.* Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 616–623 (2011).
114. Kim, Y. J. *et al.* Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J. Rheumatol.* **37**, 346–350 (2010).
115. Molloy, E. S. & Calabrese, L. H. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* **64**, 3043–3051 (2012).
116. Mohan, N. *et al.* Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* **44**, 2862–2869 (2001).
117. Bosch, X., Saiz, A., Ramos-Casals, M., & BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 165–172 (2011).
118. Sokolove, J. *et al.* Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1612–1617 (2010).
119. Hastings, R. *et al.* Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res.* **62**, 764–769 (2010).
120. De Bandt, M. *et al.* Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res. Ther.* **7**, R545-551 (2005).
121. Ramos-Casals, M. *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* **86**, 242–251 (2007).
122. Perez-Alvarez, R., Pérez-de-Lis, M., Ramos-Casals, M., & BIOGEAS study group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* **25**, 56–64 (2013).
123. Ueda-Hayakawa, I. *et al.* Elevated serum BAFF levels in patients with sarcoidosis: association with disease activity. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **52**, 1658–1666 (2013).
124. Masson, E. Rituximab as a treatment alternative in sarcoidosis. *EM-Consulte* https://www.em-consulte.com/article/178113/article/rituximab-as-a-treatment-alternative-in-sarcoidosi.
125. Sweiss, N. J. *et al.* Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **43**, 1525–1528 (2014).
126. A case of neurosarcoidosis successfully treated with rituximab - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697110/.
127. Judson, M. A. *et al.* Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **44**, 1296–1307 (2014).
128. Gerke, A. K. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front. Immunol.* **11**, 545413 (2020).
129. Julian, M. W. *et al.* Nicotine treatment improves Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 9 responsiveness in active pulmonary sarcoidosis. *Chest* **143**, 461–470 (2013).
130. Drake, W. P. *et al.* Oral Antimycobacterial Therapy in Chronic Cutaneous Sarcoidosis: A Randomized, Single-Masked, Placebo-Controlled Study. *JAMA Dermatol.* **149**, 1040 (2013).

131. Baughman, R. P., Judson, M. A., Ingledue, R., Craft, N. L. & Lower, E. E. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch. Dermatol.* **148**, 262–264 (2012).
132. Talreja, J., Talwar, H., Ahmad, N., Rastogi, R. & Samavati, L. Dual Inhibition of Rip2 and IRAK1/4 Regulates IL-1β and IL-6 in Sarcoidosis Alveolar Macrophages and Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **197**, 1368–1378 (2016).
133. Piemonti, L. *et al.* Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **164**, 4443–4451 (2000).
134. Capolongo, G. *et al.* Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* **64**, 1025–1034 (2016).
135. Sah, B. P., Goyal, S. & Iannuzzi, M. C. Novel pharmacotherapy of sarcoidosis. *Pharmacol. Ther.* **157**, 1–9 (2016).
136. Liu, Y.-C., Zou, X.-B., Chai, Y.-F. & Yao, Y.-M. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int. J. Biol. Sci.* **10**, 520–529 (2014).
137. Jiang, H., Harris, M. B. & Rothman, P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT. *J. Allergy Clin. Immunol.* **105**, 1063–1070 (2000).
138. Siemasko, K. *et al.* Inhibition of JAK3 and STAT6 tyrosine phosphorylation by the immunosuppressive drug leflunomide leads to a block in IgG1 production. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **160**, 1581–1588 (1998).
139. He, L. & Marneros, A. G. Doxycycline Inhibits Polarization of Macrophages to the Proangiogenic M2-type and Subsequent Neovascularization. *J. Biol. Chem.* **289**, 8019–8028 (2014).
140. Wenzel, S. *et al.* Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2455–2466 (2013).
141. Simpson, E. L. *et al.* Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2335–2348 (2016).
142. *Éducation thérapeutique du patient: modèles, pratiques et évaluation*. (INPES, 2010).
143. Brito-Zerón, P. *et al.* Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opin. Pharmacother.* **17**, 2431–2448 (2016).
144. Morimoto, T. *et al.* Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* **31**, 372–379 (2008).
145. Valeyre, D. *et al.* Sarcoidosis. *The Lancet* **383**, 1155–1167 (2014).
146. Moor, C. C., Kahlmann, V., Culver, D. A. & Wijsenbeek, M. S. Comprehensive Care for Patients with Sarcoidosis. *J. Clin. Med.* **9**, (2020).
147. Müller-Quernheim, J., Kienast, K., Held, M., Pfeifer, S. & Costabel, U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur. Respir. J.* **14**, 1117–1122 (1999).
148. Baughman, R. P., Winget, D. B. & Lower, E. E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **17**, 60–66 (2000).
149. James, W. E. & Baughman, R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **11**, 677–687 (2018).
150. Beegle, S. H., Barba, K., Gobunsuy, R. & Judson, M. A. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des. Devel. Ther.* **7**, 325–338 (2013).
151. Korsten, P., Strohmayer, K., Baughman, R. P. & Sweiss, N. J. Refractory pulmonary sarcoidosis - proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin. Pulm. Med.* **23**, 67–75 (2016).

152. Burkhart, P. V. & Sabaté, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J. Nurs. Scholarsh. Off. Publ. Sigma Theta Tau Int. Honor Soc. Nurs.* **35**, 207 (2003).
153. Sharp, M. *et al.* Association of Medication Adherence and Clinical Outcomes in Sarcoidosis. *CHEST* **158**, 226–233 (2020).
154. Gibson, G. J. *et al.* British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* **51**, 238–247 (1996).
155. Stuurman-Bieze, A. G. G., Hiddink, E. G., van Boven, J. F. M. & Vegter, S. Proactive Pharmaceutical Care Interventions Improve Patients' Adherence to Lipid-Lowering Medication. *Ann. Pharmacother.* **47**, 1448–1456 (2013).
156. Olesen, C., Harbig, P., Buus, K. M., Barat, I. & Damsgaard, E. M. Impact of pharmaceutical care on adherence, hospitalisations and mortality in elderly patients. *Int. J. Clin. Pharm.* **36**, 163–171 (2014).
157. Arshad, N. *et al.* Adherence to Methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis. *Pak. J. Med. Sci.* **32**, 413–417 (2016).
158. Cutler, R. L., Fernandez-Llimos, F., Frommer, M., Benrimoj, C. & Garcia-Cardenas, V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open* **8**, e016982 (2018).
159. Gascon, P., Jarrot, P.-A., Matonti, F. & Kaplanski, G. Vascularites rétiniennes et maladies systémiques. *Rev. Médecine Interne* **39**, 721–727 (2018).
160. Salah, S., Abad, S., Monnet, D. & Brézin, A. P. Sarcoidosis. *J. Fr. Ophtalmol.* **41**, e451–e467 (2018).
161. Veltkamp, M., Drent, M. & Baughman, R. P. Infliximab or biosimilars in sarcoidosis; to switch or not to switch? 4.
162. Graf, L. & Geiser, T. La sarcoïdose. *Forum Méd. Suisse* **18**, 695–701 (2018).
163. Drent, M., Cremers, J. P., Jansen, T. L. & Baughman, R. P. Practical eminence and experience-based recommendations for use of tnf-α inhibitors in sarcoidosis. 17.

Annexes

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Resumé

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse systémique caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse.

Les organes les plus fréquemment touchés sont le système lymphatique médiastinal, les poumons, la peau et les yeux[159,160]. La prévalence est estimée à 152-215 personnes sur 100 000[14]

Du fait que ce soit une maladie multifactorielle, il existe un retard au diagnostic et la plupart des patients atteints ne sont pas traités, seulement 20-70% des patients atteints de sarcoïdose sont traités[161].

Le traitement de première ligne consiste en l'administration de corticoïdes (0,5-1mg/kg), cependant en cas d'absence de réponse au traitement, de réponse insuffisante ou d'intolérance aux corticoïdes, un traitement d'épargne cortisonique par azathioprine, méthotrexate, léflunomide ou mycophénolate mofétil devrait être envisagé. Enfin, le traitement par TNFαAnti-TNFα vient en troisième ligne, en cas de résistance/intolérance aux autres traitements disponibles.[162] Parmi les Anti TNF, l'infliximab est recommandé dans la sarcoidose pulmonaire, cutanée, neurologique. L'adalimumab est lui recommandé dans les sarcoidoses occulaires. Ils constituent donc les traitements de références dans la sarcoïdose réfractaire. [163]

La prise en charge est globale et multidisciplinaire, en lien avec les spécialistes d'organes affectés par la maladie.

Dès lors que les traitements sont instaurés, l'observance thérapeutique peut être évaluée. L'amélioration de celle-ci est un objectif dans un grand nombre de stratégie thérapeutique. En effet, une mauvaise observance des patients met en cause l'inefficacité des traitements prescrits, et peut souvent aboutir à une rechute de la maladie.

L'objectif de ce travail consiste dans un premier temps à faire une analyse générale de la stratégie thérapeutique des patients atteints de sarcoïdose dans un service de médecine interne au sein de l'hôpital de la conception à Marseille. Dans un second temps il s'agira d'évaluer le niveau d'observance médicamenteuse des patients traités pour une sarcoïdose afin de leur proposer des ateliers d'éducation thérapeutique pour leur maladie.