



HAL
open science

Sarcoïdose et anti-TNF : un effet paradoxal de classe ? Analyse des cas de la banque française de pharmacovigilance et revue de la littérature

François Redon

► To cite this version:

François Redon. Sarcoïdose et anti-TNF : un effet paradoxal de classe ? Analyse des cas de la banque française de pharmacovigilance et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734314

HAL Id: hal-01734314

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734314v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

François REDON

Le 22 Février 2011

**SARCOIDOSE ET ANTI-TNF :
UN EFFET PARADOXAL DE CLASSE ?**

Analyse des cas de la banque française de pharmacovigilance
et revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur P. GILLET

Président

Monsieur le Professeur M.A. BIGARD

}

Monsieur le Professeur D. LOEUILLE

}

Juges

Madame le Docteur N. PETITPAIN

}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- Développement Professionnel Continu :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean
BEUREY

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard
DUREUX Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri
LAMBERT

Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ Pierre MATHIEU - Denise
MONERET-VAUTRIN

Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude
PERRIN - Guy PETIET Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean
PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL -
Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET

Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ -
Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel
WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE
=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel
BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-
Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur
Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -
Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET
=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie

Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Vous m'avez initié à la pharmacologie, la iatrogénie, domaines essentiels en médecine générale.

Je vous dois le sujet et une grande partie de ce travail.

Je vous remercie pour votre compréhension, votre encadrement et de votre réactivité dans les moments cruciaux.

Que ce travail soit le témoignage de mon admiration et de ma reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous m'avez enseigné votre discipline.

Que ce travail soit le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE

Professeur de Rhumatologie

Vous m'avez accompagné tout au début de mon cursus et initié à la médecine hospitalière.

Vous m'avez enseigné votre discipline.

Que ce travail soit le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Nadine PETITPAIN

Praticien Hospitalier

Je vous dois une grande partie de ce travail.

Je vous remercie de votre accueil au sein de votre service.

Que ce travail soit le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Aux Docteurs Jean-Louis AMBARD, Dominique BLANCHARD, Patrick FLORENTIN, André GALL, Dominique HEID, Jean REMY pour m'avoir initié à la médecine générale.

Aux Docteurs Jean-Pascal PILLUT et Anne-Sandrine TRETOUT-PILLUT pour leur patience et leur compréhension.

Au Docteur Mohammed SIABDALLAH et à toute l'équipe de *SOS Médecin* pour m'avoir fait partager leur expérience professionnelle.

A tous les médecins qui m'ont encadré durant les stages hospitaliers, je vous remercie pour votre rigueur et vos conseils.

A ma femme, pour sa patience, son soutien et son pragmatisme. Avec tout mon amour.

A mes enfants Paul et Nina, pour m'avoir fait découvrir la joie de la paternité. Je vous assure de mon soutien face aux défis à venir.

A mes parents, pour leur simplicité et leur aide régulière.

A mon frère Thomas et son amie Nan, pour leur optimisme. J'espère que vous choisirez la France pour poser vos valises.

A ma belle famille, pour leur accueil chaleureux et leur aide régulière.

A ma famille

A mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Table des Matières

Introduction.....	17
1^{ère} partie : Rappel sur la sarcoïdose	18
1 Epidémiologie de la BBS	19
1.1 Etiologie.....	20
1.2 Physiopathologie.....	22
2 Anatomopathologie	25
2.1 Le Granulome sarcoïdien.....	25
2.2 Les Cellules épithélioïdes.....	25
3 Manifestations cliniques et paracliniques.....	26
3.1 Circonstances de découverte.....	26
3.2 Manifestations respiratoires	26
3.3 Localisations extra-respiratoires	29
3.4 Formes cliniques particulières	37
3.5 Manifestations biologiques	38
4 Diagnostic	39
4.1 Présentation clinique et paraclinique.....	39
4.2 Mise en évidence de lésions granulomateuses.....	40
4.3 Diagnostic différentiel.....	40
4.4 Bilan initial	41
5 Evolution de la BBS.....	42
5.1 Complications.....	42
5.2 Facteurs pronostiques.....	43
5.3 Critères d'activité	44
5.4 Surveillance	44
6 Traitement	45
6.1 Corticostéroïdes	45
6.2 Immunomodulateurs	46
6.3 Immunosuppresseurs.....	48
6.4 Traitements symptomatiques.....	49
6.5 Stratégie thérapeutique.....	50
7 Conclusion.....	50
2^{ème} partie : Rôle du TNFα dans la sarcoïdose et perspectives thérapeutiques	52
1 Rôle du TNFα dans la sarcoïdose	53
1.1 Rôle dans la réaction granulomateuse.....	53
1.2 Polymorphisme du gène TNF	54
1.3 Traitements ayant une action anti-TNF α	54
1.4 Conclusion	54
2 Traitement de la sarcoïdose par les anti-TNFα.....	54
2.1 Infliximab.....	54
2.2 Etanercept	56
2.3 Adalimumab	56
2.4 Tolérance des anti-TNF α dans la sarcoïdose	56
2.5 Conclusion	57
3 Survenue d'une sarcoïdose sous anti-TNFα.....	57
3^{ème} partie : Développement d'une sarcoïdose au cours des traitements par anti-TNFα	58
1 Introduction	59
2 Méthodes.....	60
3 Résultats	60
3.1 Cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.....	60
3.2 Analyse des cas publiés.....	63
4 Discussion	64
5 Conclusion.....	67
4^{ème} Partie : Conclusion.....	68
5^{ème} Partie : Références Bibliographiques.....	69

Introduction

Les biothérapies ciblant le TNF α connaissent actuellement un développement important en rhumatologie, dermatologie et gastro-entérologie. Leur utilisation de plus en plus fréquente entraîne la description de nouveaux effets indésirables. Il a récemment été décrit au décours de traitements par anti-TNF la survenue de pathologies habituellement sensibles à ces traitements. Ces effets indésirables paradoxaux (Annexe 2) comprennent notamment des éruptions psoriasiformes, des maladies inflammatoires chroniques digestives, et des affections granulomateuses dont des cas de sarcoïdose.

Dans la première partie ce travail, nous rappellerons les principaux éléments descriptifs de la sarcoïdose notamment étiologiques, physiopathologiques, cliniques, évolutifs et thérapeutiques. Nous aborderons ensuite le rôle spécifique du TNF α dans la physiopathologie de la sarcoïdose et les perspectives thérapeutiques des anti-TNF dans cette indication.

Enfin, l'analyse des cas de sarcoïdose au cours de traitements par anti-TNF déclarés à la base nationale de pharmacovigilance et publiés dans la littérature internationale nous permettra d'évoquer différents mécanismes d'explication à la survenue de ce type d'effet indésirable.

1^{ère} partie : Rappel sur la sarcoïdose

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est une affection granulomateuse systémique caractérisée par la formation de granulomes immunitaires non caséux au niveau des organes atteints [1]. Ses premières descriptions datent de la fin du XIX siècle. La sarcoïdose a fait depuis l'objet de milliers de publications et reste une pathologie incomplètement élucidée. Un consensus international a réalisé une synthèse des données connues sur la maladie en 1999. Plusieurs articles de référence ont été publiés par la suite réactualisant les connaissances. Ces articles de référence et les données plus récentes sont la base de cette mise au point sur la sarcoïdose.

1 Epidémiologie de la BBS

La prévalence de la maladie est estimée à 1 à 40 cas pour 100000 habitants [1]. Elle est difficile à déterminer précisément en raison du caractère latent de nombreuses atteintes et d'une grande variabilité de présentation clinique. L'incidence varie suivant le sexe, l'âge, l'origine ethnique et géographique. Elle est estimée à 15/100000 chez les hommes et 22/100000 chez les femmes [2].

Un pic d'incidence survient entre 20 et 40 ans (70% des cas) (3,1). Un second pic péri-ménopausique est observé après 50 ans chez les femmes en Europe et au Japon [1, 3, 4]. La sarcoïdose est rare avant 20 ans et après 65 ans. L'incidence est quatre fois plus élevée chez les Afro-américains que chez les Caucasiens [5]. Des disparités géographiques existent avec une prévalence maximale observée au nord de l'Europe (Suède, Danemark) et au sud des Etats-Unis.

La sarcoïdose est une pathologie à expression clinique et sévérité variables, en partie liées au contexte épidémiologique. Des épidémies de syndrome de Löfgren ont été observées en été au Japon, au printemps en Catalogne, et en hiver en région parisienne [6]. Cette forme aiguë de sarcoïdose est plus fréquente chez les femmes, les sujets caucasiens et en Europe notamment les pays scandinaves [1, 2, 4, 7].

L'hypercalcémie est plus fréquente en Inde et aux Etats-Unis chez les hommes à peau blanche de plus de 40 ans. Les formes disséminées et extra-pulmonaires sont plus fréquentes chez les sujets à peau noire. La sarcoïdose y est plus sévère [2, 5, 8]. Sa mortalité est estimée à 0,5 à 5% [9]. Les étiologies sont plus fréquemment pulmonaires en Europe et aux Etats-Unis, cardiaques au Japon [10-13].

1.1 Etiologie

1.1.1 Génétique

Une prédisposition génétique existe dans la sarcoïdose. L'étude de formes familiales est en faveur d'une transmission complexe, polygénique, récessive de pénétrance variable [14, 15]. Il existe un risque majoré de développer une sarcoïdose en cas d'antécédent familial. Les formes familiales et les particularités ethniques observées ont conduit à rechercher les gènes de prédisposition impliqués dans la maladie.

1.1.1.1 Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le polymorphisme des gènes du CMH de type II situés sur le bras court du chromosome 6 a été largement étudié dans la sarcoïdose notamment dans les formes familiales [1, 16, 17]. La relation entre ces gènes et la maladie concerne plus l'expression clinique que la susceptibilité à la développer. Les allèles HLA DRB1 et HLA DQB1 sont les plus impliquées dans l'expression clinique de la maladie. Les allèles DRB1*0301, DRB1*0201, DRB1*01, sont associés au syndrome de Löfgren, ont un bon pronostic et un effet protecteur contre les formes chroniques [18-21]. L'allèle DRB1*0301 est absent dans la population Japonaise ou le syndrome de Löfgren est exceptionnel [18]. Les allèles DRB1*12 et DRB1*14 sont liés à une expression pulmonaire de la maladie [18]. Les formes chroniques sont associées aux allèles DRB1*07, DRB1*14, DRB1*15. L'allèle DRB1*15 est plus fréquent en cas d'atteinte pulmonaire restrictive et de troubles de la diffusion [18-20]. Ces particularités génétiques n'ont pour l'instant pas d'applications cliniques à l'échelle individuelle.

1.1.1.2 Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

Une seule étude sur le polymorphisme du gène codant pour l'ECA montre une délétion située sur l'intron 16 plus fréquente chez les patients souffrant de sarcoïdose [22]. Une autre étude révèle que les patients homozygotes pour cette délétion ont un pronostic à 5 ans plus défavorable [23]. D'autres études portant sur le polymorphisme de ce gène ne permettent pas de conclure à son implication dans la sarcoïdose [24-26].

1.1.1.3 Autres gènes

Les autres gènes identifiés impliqués dans la sarcoïdose sont des gènes intervenant dans la réaction cytokinique (récepteurs à l'IL2, au TGF β) [27]. Le gène du TNF α se situe au voisinage des gènes du CMH. Une association du polymorphisme du promoteur du gène du

TNF α au polymorphisme des gènes du CMH [28] et à l'expression clinique de la maladie a été montrée [29]. Enfin, une variation sur un gène codant pour une molécule de co-stimulation lymphocytaire (BTNL2 : *butyrophilin-like 2*) a été mise en évidence [30].

1.1.2 Agents environnementaux

L'implication de facteurs environnementaux est évoquée en raison de l'observation de foyers de la maladie et d'épidémies saisonnières. Des foyers géographiques ont été observés notamment au Japon, et sur l'île de Man. Des foyers professionnels très localisés ont été décrits aux Etats-Unis chez des professionnels de santé, chez des exploitants agricoles, chez des pompiers [31-35].

1.1.2.1 Toxiques environnementaux

Aucun toxique environnemental n'a pu être identifié avec certitude. Plusieurs études suggèrent une relation possible avec l'exposition à des produits de combustion de fours à bois, des particules non organiques, des insecticides, des moisissures, des pollens d'arbres [36-38].

1.1.2.2 Antigènes microbiens

Le rôle d'antigènes microbiens est évoqué dans la genèse de la sarcoïdose. Deux cas de transmission de la sarcoïdose au décours d'une transplantation de cœur et de moelle osseuse ont été décrits soulignant le rôle possible d'agents infectieux [39, 40]. Plus directement il a été démontré que l'injection sous cutanée d'homogénéisât de tissu sarcoïdosique est capable d'induire la formation de granulomes [41].

Plusieurs agents infectieux ont été étudiés notamment les mycobactéries et le *Propionibacterium acnes* et *granulosum*. Concernant les mycobactéries les données sont contradictoires. L'étude la plus précise réalisée utilisant une recherche très sensible de mycobactérie par PCR n'a pas retrouvé trace du génome de *Mycobacterium tuberculosis* chez des patients atteints de sarcoïdose [42]. Concernant *Propionibacterium acnes* et *granulosum*, une recherche par PCR dans des ganglions lymphatiques thoraciques a révélé de plus nombreuses quantités de fragments d'ADN de ces germes chez les patients atteints de sarcoïdose comparés à des patients atteints d'autres pathologies (tuberculose, cancer pulmonaire) [43]. Ce germe pourrait constituer un des éléments déclencheur de la maladie d'autant qu'elle survient chez l'adulte jeune après une période de forte prévalence de l'acné.

1.1.2.3 Répertoire des lymphocytes T sarcoïdiens

L'étude du récepteur à l'antigène des lymphocytes T de granulomes sarcoïdiques n'a pas permis d'identifier une population oligoclonale spécifique d'un antigène microbien particulier [44].

1.1.2.4 Conclusion

Des zones d'ombre persistent dans l'étiopathogénie de la sarcoïdose. Il est admis qu'elle repose sur l'association d'un terrain génétique polygénique complexe prédisposant et de facteurs environnementaux notamment microbiens restant à identifier.

1.2 Physiopathologie

La sarcoïdose résulte d'une réponse immunitaire incontrôlée à des antigènes non identifiés. Ceci aboutit à la formation de granulomes aux sites de la maladie [1]. Des modèles animaux ont permis de comprendre les mécanismes de formation des granulomes. Chez l'homme, l'étude cytologique de liquide provenant de lavages broncho-alvéolaires de patients ayant une maladie active ou un début brutal (syndrome de Löfgren) a permis d'établir le rôle central d'une réponse immunitaire Th1 dans la formation des granulomes.

1.2.1 Formation des granulomes

1.2.1.1 Stimulation initiale

Un antigène non identifié est internalisé par des cellules présentatrices d'antigènes (cellules de la lignée monocytaire/macrophagique). Il est ensuite présenté en surface sous forme d'épitopes associé à des molécules du CMH de classe II. La présentation de ces antigènes aboutit à l'activation des lymphocytes T.

1.2.1.2 Réponse immunitaire [45-49]

L'étude cytologique de lavages broncho-alvéolaires de patients ayant une maladie active montre la présence de nombreux lymphocytes T CD4+ activés. Ces lymphocytes produisent de l'interleukine 2 (IL2) responsable de leur prolifération et de nombreux autres médiateurs notamment l'interféron γ . Ils stimulent également la production du TNF α par les macrophages. Il en résulte une amplification de la réponse immunitaire et un recrutement de

nouveaux monocytes aux sites des lésions. Ces monocytes se différencient en cellules épithélioïdes très actives.

Ces interactions monocytes, macrophages, lymphocytes, cellules épithélioïdes aboutissent à la production de nombreux médiateurs responsables du développement et du maintien des granulomes, et de l'orientation Th1 de la réponse immunitaire. Ces médiateurs comprennent des cytokines (IL2, l'IL18, le TNF α , l'IFN γ), et des chimiokines (MCP, MIP, RANTES...).

1.2.2 Evolution des granulomes

Les monocytes nouvellement recrutés pénètrent en périphérie des granulomes. Ils débutent leur maturation et migrent vers le follicule central ou ils se transforment en cellules épithélioïdes regroupés en sous unités centrées par des lymphocytes. Après un certain temps ces cellules migrent en périphérie et sont éliminées [50]. Les granulomes sarcoïdiens finissent par involuer et laissent place à une cicatrice fibreuse. Certaines cytokines sont liées à une évolution favorable de la maladie (notamment l'IL10 qui inhibe la réponse inflammatoire) associé à un afflux de lymphocytes T CD8+ [51]. D'autres sont plus fréquemment observées en cas de persistance de la maladie notamment l'IL8, l'IL12, le TNF α produit par les macrophages [52, 53].

L'IL8 est associée au TGF β qui est impliqué les processus de fibrose [54]. Un autre mécanisme évoqué est une transition d'un profil de réponse immunitaire Th1 vers un profil Th2 avec production de cytokines IL4, IL10, IL13. Les macrophages activés par ces cytokines produisent plus de fibronectine ainsi qu'une chimiokine particulière (CCL18). Cette chimiokine stimule la production de collagène par les fibroblastes pulmonaires. Cette surproduction de collagène stimule en retour la production du CCL18 créant un rétrocontrôle positif [55, 56].

1.2.3 Conclusion (figure 1)

La formation des granulomes résulte d'une réponse immunitaire Th1 à une stimulation antigénique avec production de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. Les granulomes involuent dans la majorité des cas. Les formes chroniques sont associées à un profil particulier de cytokines.

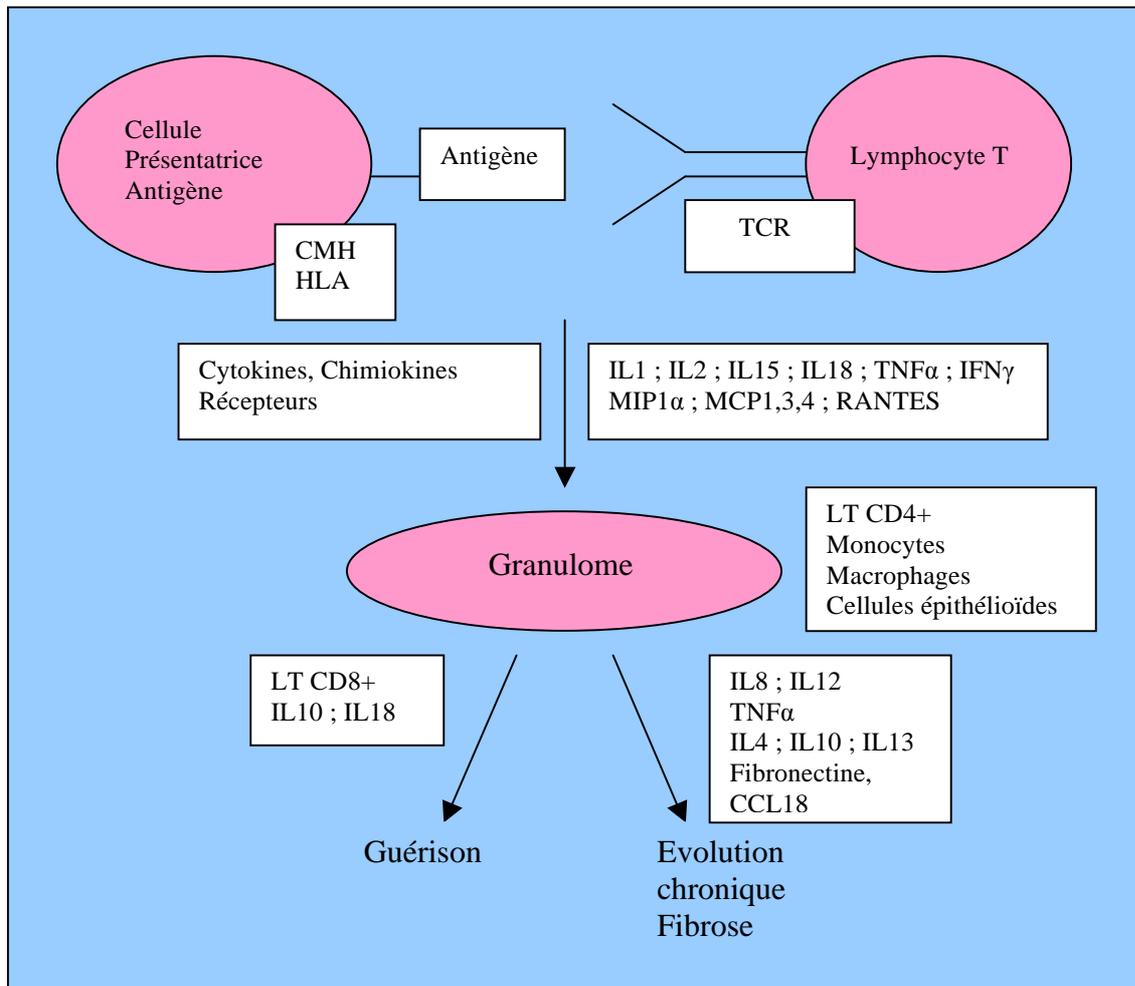


Figure 1 : Immunopathologie de la sarcoïdose adapté de Baughman et al. [57]

2 Anatomopathologie [1, 50, 58, 59]

2.1 Le Granulome sarcoïdien

La sarcoïdose se caractérise par la présence de lésions granulomateuses typiques (Annexe 1). Il s'agit d'un granulome non nécrosant à cellules géantes et épithélioïdes. Les granulomes ont une forme sphérique avec une nette délimitation. Ils ne contiennent qu'exceptionnellement de la nécrose, constamment de nature fibrinoïde. Le follicule central est constitué de l'association de macrophages activés (cellules épithélioïdes) et de cellules géantes. Il est partiellement séparé de la zone périphérique par une couronne de fibroblastes.

La zone périphérique est composée d'un tissu conjonctif lâche, riche en fibres de collagène, et infiltré par des monocytes, des macrophages, des lymphocytes T CD8+ organisés en couronne et des lymphocytes B regroupés en amas. Une fibrose lamellaire apparaît progressivement autour des granulomes. Lorsqu'elle persiste, elle réalise des nodules parenchymateux denses. Il n'est pas observé au contact des granulomes sarcoïdiens d'agents infectieux ou de corps étrangers. Les nodules parenchymateux constitués de l'amas de granulomes peuvent avoir une évolution cavitaire lieu d'une possible greffe aspergillaire. Dans le poumon, le granulome sarcoïdien a une répartition lymphatique le long des axes bronchovasculaires, de la plèvre et des cloisons septales. Par extension il peut entraîner une atteinte des parois vasculaires veineuses et artérielles et une sténose endoluminale.

2.2 Les Cellules épithélioïdes

Les cellules épithélioïdes sont de grande taille. En microscopie optique elles sont à contours flous, ont un noyau ovalaire encoché à chromatine peu dense. En microscopie électronique elles émettent des expansions cytoplasmiques nombreuses interdigitées avec celles des cellules voisines favorisant leur regroupement et leur immobilisation. Elles possèdent des organites intracellulaires typiques de cellules sécrétrices.

3 Manifestations cliniques et paracliniques

La sarcoïdose est une pathologie à expression clinique très variable, dépendant de la localisation des granulomes.

3.1 Circonstances de découverte [1, 9, 60]

Dans un tiers des cas la maladie est découverte fortuitement devant des anomalies radiographiques thoraciques. Dans deux tiers des cas les patients sont symptomatiques. Les circonstances de découverte sont variables : signes respiratoires (toux dyspnée, douleurs thoraciques, manifestations asthmatiformes), localisations extra respiratoires spécifiques (ophtalmologiques, cutanées, ganglionnaires, hépatospléniques...), érythème noueux (7% des cas), signes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes), hypercalcémie (5% des cas), lésions granulomateuses découvertes lors d'une biopsie.

3.2 Manifestations respiratoires

Elles sont les plus fréquentes et concernent 90% des patients.

3.2.1 Clinique [9, 61, 62]

Les signes fonctionnels associent toux, dyspnée, douleurs thoraciques dans 30 à 50% des cas. L'examen clinique est souvent normal. Des râles crépitant des bases existent chez 10% des patients ayant une infiltration radiographique. Des râles sibilants et un freinage expiratoire existent dans 5% des cas. Il n'y a pas d'hippocratisme digital.

3.2.2 Radiographie thoracique

Elle constitue l'élément principal du diagnostic, du pronostic et du suivi évolutif.

3.2.2.1 Forme typique [62-64]

Des adénopathies ou une atteinte pulmonaire sont présents dans 90% des cas. Les adénopathies sont hilaires et médiastinales, bilatérales, symétriques, satellites de l'axe trachéo-bronchique, volumineuses, non compressives. L'atteinte parenchymateuse est nodulaire ou réticulo-nodulaire bilatérale et symétrique, prédominant dans les régions supérieure et moyenne du poumon. La fibrose pulmonaire associe rétraction des lobes

supérieurs avec ascension des hiles, opacités linéaires rétractiles, aspect de masse pseudo-tumorale, lésions emphysémateuses parfois colonisées par un aspergillome.

3.2.2.2 Formes atypiques [60, 65, 66]

La présentation peut être atypique dans 25%. L'atteinte ganglionnaire ou pulmonaire peut être unilatérale, des cavitations, bronchectasies, atélectasies peuvent exister. Il peut être observé des opacités alvéolaires multifocales en plages à contours flous, des opacités nodulaires nettement limitées, des images en verre dépoli. Une atteinte pleurale ou un pneumothorax sont exceptionnels.

3.2.2.3 Classification

La classification radiographique de la sarcoïdose définit cinq stades de grande valeur pronostique (tableau I) [1, 3].

Tableau I : Stades radiologiques de la sarcoïdose pulmonaire et pronostic.

Stade	Aspect Radiographique	% résolution spontanée [62]
0	Radiographie normale	
I	Adénopathies hilaires bilatérales	60 à 90%
II	Adénopathies et infiltration pulmonaire	40 à 70%
III	Infiltration pulmonaire sans fibrose	10 à 20%
IV	Fibrose pulmonaire	0%

3.2.3 Tomodensitométrie haute résolution

3.2.3.1 Aspect des lésions [61, 63, 64, 67]

Les lésions typiques sont des micronodules (<5mm) diffus à contours irréguliers de distribution lymphatique (prédominant dans les zones péribroncho-vasculaires, sous-pleurales et le long des septa périlobulaires). Un épaississement péribroncho-vasculaire non nodulaire, proximal et distal est fréquent. Il traduit une densification anormale des parois bronchiques et de l'interstitium péribroncho-vasculaire. Des images de condensation alvéolaire ou de verre dépoli sont plus rares. Les anomalies ont une prédominance supérieure et postérieure.

La fibrose pulmonaire a trois aspect principaux : distorsion bronchique proximale (50% des cas), bandes hilopériphériques (25% des cas), cavités en rayon de miel (25% des cas).

3.2.3.2 Intérêt de la Tomodensitométrie [68, 69]

Elle est plus sensible que la radiographie standard. Elle permet de visualiser des adénopathies invisibles à la radiographie standard, des anomalies parenchymateuses dans la moitié des stades I radiographiques. Elle permet de différencier les lésions fibreuses séquellaires des lésions inflammatoires potentiellement réversibles sous traitement. Enfin, elle est utile pour détecter les cavitations (cavitations sarcoïdiques vraies, bulles d'emphysème paracatriciel, bronchectasies kystiques), les éventuelles greffes aspergillaires, les complications bronchovasculaires (bronchectasies, sténose bronchique, compression ganglionnaire, bronchiolite granulomateuse, hypertension artérielle pulmonaire et son mécanisme...).

3.2.4 Scintigraphie au Gallium 67 [70]

Elle repose sur les capacités phagocytaires accrues des cellules monocytaires qui incorporent plus facilement le gallium 67. Une hyperfixation pulmonaire s'observe au cas d'infiltration pulmonaire par des granulomes. Elle est un bon reflet de l'alvéolite sarcoïdienne. Elle est plus sensible que la tomodensitométrie pour évaluer l'activité de la maladie au stade IV.

3.2.5 Endoscopie et lavage broncho-alvéolaire [71]

L'endoscopie permet de réaliser des biopsies bronchiques et transbronchiques révélant des lésions granulomateuses dans 60 à 80% des cas. Les techniques de biopsies transbronchiques écho guidées sont plus sensibles (80% vs 60%) que les techniques classiques. Elles sont également moins invasives car elles utilisent une aiguille plus fine [72]. Le lavage broncho-alvéolaire montre une alvéolite avec hypercellularité modérée (<500000 éléments /ml) constituée de macrophages et de lymphocytes T. Les lymphocytes T sont majoritairement de type CD4+ avec un rapport CD4+/CD8+ supérieur à 3,5 [73]. En cas de fibrose une polynucléose neutrophile alvéolaire est fréquente.

3.2.6 Explorations fonctionnelles respiratoires [62, 74-76]

Les anomalies observées sont celles des pneumopathies interstitielles diffuses. La capacité vitale est diminuée traduisant une baisse des volumes pulmonaires. Les troubles de diffusion se caractérisent par une diminution de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (DLCO) et par des anomalies de l'hématose à l'effort. Un tiers des patients au stade 0 ou I radiographique a des anomalies de la DLCO. Il n'y a pas de corrélation stricte entre le stade radiographique et la gravité des troubles fonctionnels respiratoires avec de fréquentes

variations individuelles. Un trouble ventilatoire obstructif est possible. Plusieurs mécanismes sont en cause : atteinte bronchique granumolateuse diffuse, distorsion bronchique par fibrose proximale, compression ganglionnaire, pathologie associée. La fibrose peut s'accompagner d'une insuffisance respiratoire restrictive.

3.3 Localisations extra-respiratoires

3.3.1 Localisations cutanées [77-79]

Elles sont souvent inaugurales mais peuvent exister à tous les stades de la maladie. On distingue les lésions spécifiques dont le support est un granulome des lésions non spécifiques.

3.3.1.1 Atteintes cutanées spécifiques

Elles existent chez 15 à 35% des patients et ont un grand polymorphisme. Elles sont généralement infiltrées, indolores avec parfois une participation épidermique. Elles ont une coloration particulière jaunâtre à la vitropression dite lupoïde avec la présence de grains « sucre d'orge ».

Les sarcoïdes à petits et gros nodules sont des papules fermes, hémisphériques, de coloration rose, orangée, érythémateuse, ou violacé. Ils prédominent sur le visage (paupières, sillon nasogénien, nuque), les épaules, les faces d'extension des membres. Une forme particulière angiolupoïde est possible constituée d'une plaque à contours nets, rouge, brun jaunâtre ou violacée, recouverte de télangiectasies et siégeant à l'angle interne de l'œil ou sur les faces latérales du nez. Enfin les nodules de la sarcoïdose peuvent siéger sur d'anciennes cicatrices leur donnant un aspect chéloïde.

Les nodules dermo-hypodermiques sont non adhérents au plan profond, surmontés d'un épiderme de couleur normale et siègent au tronc et aux extrémités.

Les lésions en plaques sont érythémato-violacées, et siègent sur le visage, le dos des mains, les doigts, les hanches. Le lupus pernio est un placard violacé de consistance dure siégeant sur le nez, les joues, les lobes des oreilles, les extrémités et simulant des engelures. Il peut s'associer à une atteinte muqueuse (nasopharynx, larynx) ou osseuse (phalanges) sous jacente. Il est plus fréquent chez les femmes âgées et les sujets à peau noire. De nombreuses autres lésions très polymorphes sont également possibles.

3.3.1.2 Atteintes cutanées non spécifiques

Il s'agit de l'érythème noueux, de l'hippocratisme digital en cas d'atteinte pulmonaire sévère et des signes de calcinose cutanée en cas d'hypercalcémie.

3.3.2 Localisations ophtalmologiques [80-82]

L'atteinte ophtalmologique est observée dans 25 à 75% des cas. Elle est fréquemment asymptomatique. Elle est révélatrice dans 10 à 20% des cas. Toutes les structures du globe oculaire peuvent être impliquées avec par ordre de fréquence : l'uvéite (uvéite), la cornée (kératite sèche par atteinte des glandes lacrymales), la conjonctive (granulome ou conjonctivite), la sclère (sclérite et épisclérite), l'orbite (glandes lacrymales, muscles extra-oculaires), les voies optiques (œdème papillaire, névrite optique rétrobulbaire).

L'uvéite est bilatérale dans 90% des cas. L'uvéite antérieure est la plus fréquente (40 à 75% des cas). Elle peut être aiguë ou chronique. L'uvéite chronique granulomateuse associe précipités rétro cornéens larges (en « graisse de mouton ») et nodules iriens correspondant à des granulomes. L'uvéite intermédiaire représente 15% des cas. L'uvéite postérieure représente 6 à 33% des cas et associe cicatrices atrophiques rétinienne, nodules choroïdiens et lésions vasculaires rétinienne (périphlébites périphériques segmentaires et focales).

Les uvéites peuvent se compliquer et entraîner une baisse de l'acuité visuelle. Les complications comprennent : synéchies postérieures, cataracte, glaucome, kératopathie, œdème maculaire, ischémie rétinienne, néo vascularisation.

3.3.3 Localisations ganglionnaires et spléniques [2, 83]

Les lymphadénopathies périphériques sont de petite taille, fermes, mobiles, indolores. Les aires ganglionnaires les plus fréquemment touchées sont cervicales, axillaires, épitrochléennes et inguinales. Des adénopathies abdominales pédiculaires hépatiques, para-aortiques, et cœliomésentériques supérieures sont possibles, en particulier en cas de nodules hépatiques ou spléniques.

Une splénomégalie est observée dans 7% des cas. Elle entraîne rarement un hypersplénisme. Elle peut être liée à la granulomatose ou à une hypertension portale secondaire à une atteinte hépatique sévère. La tomодensitométrie permet d'explorer ces adénopathies profondes.

3.3.4 Localisations hépatiques [63, 83, 84]

L'hépatite granulomateuse est le plus souvent asymptomatique. Elle peut donner des douleurs abdominales, une hépatomégalie. Une atteinte biologique est possible, de type cholestase intra hépatique. Les biopsies hépatiques pratiquées à titre systématique dans la sarcoïdose révèlent des nodules dans 40 à 70% des cas. Ces nodules peuvent être mis en évidence par tomomodensitométrie ou IRM. L'atteinte hépatique est sévère dans 5% des cas réalisant une cholestase chronique grave pouvant évoluer vers la fibrose et la cirrhose.

3.3.5 Localisations neurologiques [85-87]

L'atteinte du système nerveux concerne moins de 10% des cas. Pour la moitié d'entre eux elle est révélatrice de la maladie. L'atteinte du système nerveux résulte d'une infiltration granulomateuse des espaces méningés. Cette infiltration peut diffuser aux racines des nerfs crâniens ou rachidiens, et peut atteindre le parenchyme via les vaisseaux radiculaires, médullaires ou cérébraux. Un mécanisme ischémique est possible par engainement inflammatoire péri vasculaire. Un mécanisme compressif est parfois en cause.

3.3.5.1 Atteinte méningée

L'atteinte méningée symptomatique consiste en une méningite aseptique. L'analyse du LCR révèle une hypercellularité à prédominance lymphocytaire, une hyperprotéïnorachie, une hypoglycorachie, une élévation du taux d'enzyme de conversion (50% des cas), des bandes oligoclonales à l'immunoélectrophorèse. Des anomalies du LCR existent sans méningite clinique puisqu'il s'agit du point de départ de l'infiltration granulomateuse dans le système nerveux.

3.3.5.2 Atteinte du système nerveux central

Les atteintes sont très diverses et leur expression clinique dépend de la localisation des granulomes. Une hydrocéphalie secondaire à une obstruction granulomateuse peut s'exprimer par des céphalées, une instabilité, un ralentissement idéatoire. L'atteinte hypothalamo-hypophysaire entraîne des troubles neuroendocriniens (diabète insipide, SIADH, hyperprolactinémie, aménorrhée, troubles de la libido, dépilation, troubles du sommeil, troubles du comportement, hypothermie). Des formes pseudo tumorales principalement supratentorielles d'aspect trompeur à l'IRM ou au scanner sont possibles.

Des troubles neuropsychiques peuvent associer agitation, euphorie, léthargie, apathie, troubles cognitifs, troubles psychotiques. Ils peuvent être directement liés à un granulome principalement en situation frontale, ou bien être secondaires à des troubles endocriniens, une hydrocéphalie, une hypercalcémie. Une épilepsie, une atteinte cérébelleuse sont possibles. Exceptionnellement ont été décrits des cas d'accident vasculaire cérébral, de thrombophlébite cérébrale, d'hémorragie méningée, de syndrome parkinsonien, de mouvements choréiformes, d'encéphalopathie multifocale progressive.

L'atteinte médullaire est rare, pouvant donner des tableaux de paraplégie ou tétraplégie, de myélite transverse, de syndrome de la queue de cheval. La tomodensitométrie et l'IRM sont des examens indispensables pour la recherche de localisations neurologiques centrales.

3.3.5.3 Atteinte du système nerveux périphérique

Elle est multiple, récidivante et alternante. Elle peut être secondaire à une infiltration granulomateuse d'un nerf, une compression localisée, un granulome péri vasculaire responsable d'ischémie. L'atteinte des nerfs crâniens est fréquente dans la sarcoïdose. Les nerfs crâniens les plus fréquemment touchés sont le nerf facial, le nerf optique et le nerf cochléo vestibulaire. Plus rarement peuvent être concernés les nerfs oculomoteurs et le nerf trijumeau. Les autres nerfs périphériques peuvent être touchés avec des tableaux variables de polyneuropathie sensitivo-motrice, de mononeuropathie unique ou multiple, de neuronopathie, de syndrome de Guillain-Barré.

3.3.6 Localisations cardiaques

L'atteinte cardiaque est rare (moins de 20% dans les études cliniques), plus fréquente chez les femmes japonaises et les sujets de race noire. L'atteinte cardiaque est grave et représente 50% des décès des patients sarcoïdiens. L'infiltration granulomateuse touche la paroi libre du ventricule gauche, la partie basale du septum inter-ventriculaire, le muscle papillaire. Ceci expose à des troubles de la conduction (BAV) et du rythme ventriculaire. Une infiltration massive peut entraîner une insuffisance cardiaque.

3.3.6.1 Clinique [10, 88, 89]

L'arrêt cardiaque brutal par trouble du rythme est un des risques majeurs. Il concerne 20 à 60% des patients ayant une localisation cardiaque. Des signes fonctionnels non spécifiques doivent alerter : lipothymies, palpitations, syncopes, douleurs thoraciques. Les atteintes de

type péricardite, valvulopathie, anévrisme ventriculaire sont souvent asymptomatiques. Des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, gauche ou globale sont possibles en cas d'infiltration massive.

3.3.6.2 Electrocardiogramme [88, 90, 91]

Il est essentiel au bilan et au suivi de toute sarcoïdose. Les troubles de la conduction sont les plus fréquents (blocs de tous types). Les troubles du rythme sont ventriculaires (extrasystoles, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). Des troubles de repolarisation sont possibles avec des aspects trompeurs d'ischémie et des aspects de pseudo-nécrose. Un Holter ECG peut être utile afin de dépister une sarcoïdose cardiaque.

3.3.6.3 Echocardiographie [88, 92]

Elle peut détecter des sarcoïdoses cardiaques infra-cliniques. Les signes les plus fréquemment observés sont des anomalies septales (épaississements, dyskinésies), un épaississement global des parois ventriculaires avec baisse de la fraction d'éjection, une dilatation ventriculaire. D'autres signes sont plus rares : épanchement péricardique, anévrisme ventriculaire, thrombus, atteinte valvulaire, aspect pseudo-tumoral. Il est important de rechercher un trouble de la fonction diastolique du ventricule gauche qui est une anomalie précoce en cas de localisation cardiaque.

3.3.6.4 Scintigraphies myocardiques [93]

Elles peuvent être pathologiques chez des patients asymptomatiques. Les scintigraphies au Thallium ou au Tc99m sestamibi montrent des hypofixations au repos reflet d'un hypo-débit et/ou d'un hypo-métabolisme. Ces anomalies sont réversibles sous dipyridamole. Elles peuvent être non réversibles en cas de pathologie évoluée et montrent alors un aspect de plages d'hypofixations non spécifiques témoin d'une fibrose myocardique.

3.3.6.5 Autres examens [89]

D'autres examens peuvent se justifier selon le contexte : explorations électrophysiologiques, IRM cardiaque, biopsies endomyocardiques avec de nombreux faux négatifs.

3.3.7 Localisations rénales [94-96]

L'atteinte rénale est rare dans la sarcoïdose. Une insuffisance rénale n'est présente que chez 1 à 3% des patients. L'atteinte la plus typique est une granulomatose tubulo-interstitielle. Elle donne un syndrome tubulo-interstitiel avec acidose tubulaire, glycosurie, perte de sel, diabète

insipide néphrogénique et syndrome de Fanconi. L'évolution est latente, souvent cliniquement asymptomatique. Le diagnostic est biologique, et peut être confirmé par une biopsie rénale. L'atteinte rénale peut également résulter d'une hypercalcémie et se compliquer de lithiases ou de néphrocalcinose. Les atteintes glomérulaires sont rares et très diverses.

3.3.8 Localisations rhumatologiques

3.3.8.1 Atteintes articulaires [97-101]

Les arthralgies et arthrites sont fréquentes et concernent 10 à 35% des cas avec une prédominance féminine. Elles peuvent traduire un syndrome de Löfgren (détaillé ci-dessous) ou s'intégrer dans un tableau de rhumatisme sarcoïdique débutant par des arthralgies. L'atteinte peut être aiguë ou chronique. L'atteinte aiguë se caractérise par une polyarthrite touchant les grosses et moyennes articulations des membres inférieurs (en particulier les chevilles). Elles sont fugaces, migratrices et parfois symétriques. Des tableaux d'oligo- ou de mono-arthrites sont possibles. L'atteinte chronique est beaucoup plus rare (0,2% des patients) avec une prédominance masculine chez des sujets à peau noire. Il s'agit d'oligo- et de polyarthrites destructrices s'installant progressivement, évoluant par poussées avec des phases de rémission.

Biologiquement, les facteurs rhumatoïdes sont souvent positifs (10 à 47% des cas). La ponction articulaire montre une hypercellularité (>1000 éléments/ml) à prédominance lymphocytaire. La radiographie standard montrent un gonflement des parties molles dans les formes aiguës, un pincement de l'interligne avec géodes dans les formes chroniques. L'échographie peut aider à différencier les arthrites des autres atteintes (sous cutanées, tendineuses...). La scintigraphie osseuse au technétium permet de détecter des formes précoces d'atteintes ostéo-articulaires. Elle met en évidence des hyperfixations non spécifiques. L'IRM peut montrer des lésions en hyposignal T1 prenant le gadolinium et en hypersignal T2.

3.3.8.2 Atteintes osseuses [99, 101]

L'atteinte osseuse la plus fréquente est la dactylite (0,2% des cas de sarcoïdose). Elle prédomine aux mains, et survient plus fréquemment chez le sujet jeune au cours d'une maladie active polyviscérale. L'atteinte concerne le deux et troisièmes phalanges. Elle est symétrique. Elle s'associe à une infiltration des tissus sous cutanés (déformations en

« saucisses »), à une dystrophie unguéale, à une coloration cyanotique de la peau. L'évolution est souvent favorable. Les radiographies montrent des lésions lytiques, rarement condensantes. D'autres localisations osseuses sont possibles, axiales et périphériques.

3.3.8.3 Atteintes synoviales et tendineuses [101]

Elles associent ténosynovites, kystes articulaires et infiltration des tissus sous-cutanés. Les ténosynovites touchent préférentiellement les doigts, les poignets, les chevilles. Une biopsie peut mettre en évidence un granulome. L'IRM permet d'explorer ces atteintes.

3.3.8.4 Atteintes musculaires [101, 102]

Elles sont histologiquement fréquentes (présence de granulomes dans 50% des cas lors de biopsies musculaires systématiques) mais cliniquement rarement symptomatiques (1% des cas de sarcoïdose). Les signes cliniques associent myalgies, fatigabilité musculaire, amyotrophie prédominant à la racine des membres, contracture musculaire, syndrome polymyositique, nodules palpables. Biologiquement les enzymes musculaires sont élevées en cas d'atteinte polymyositique, normales dans les autres cas. La scintigraphie au Gallium 67 peut montrer des hyperfixations musculaires. L'IRM montre inconstamment des anomalies. La biopsie musculaire permet de confirmer le diagnostic et d'éliminer les autres étiologies d'atteintes musculaires.

3.3.9 Autres atteintes

Les atteintes ORL possibles sont rhino-sinusiennes (1 à 3% des cas), laryngées, parotidiennes [103-105]. Les symptômes associent : anosmie, rhinite croûteuse, obstruction nasale, épistaxis, infections à répétition, toux, dysphonie, dyspnée, stridor. L'atteinte rhino-sinusienne est une localisation grave de la maladie avec de possibles destructions ostéo-cartilagineuses. Le diagnostic repose sur les biopsies de la muqueuse nasale et la tomodensitométrie.

Les atteintes digestives (gastriques, entériques, coliques, péritonéale), génito-urinaires, thyroïdiennes, pancréatiques sont exceptionnelles. Le tableau II rappelle les différentes localisations cliniques de la sarcoïdose.

Tableau II : Principales localisations cliniques lors de la sarcoïdose.

Localisation	Fréquence	Examens utiles	Complications possibles
<u>Pulmonaire :</u> Adénopathies Atteinte parenchymateuse	90%	Rx, Endoscopie bronchique (LBA, biopsie), EFR, TDM, scintigraphie gallium, TEP	Cavitation, aspergillome, hémoptysie, fibrose, TVO, IRC, HTAP
<u>Cutanée :</u> Lésions spécifiques : sarcoïdes, nodules sous cutanés, lésions en plaques, lupus pernio Lésions non spécifiques : EN, hippocratisme digital	15 à 35%	Biopsie cutanée	Atteinte osseuse destructrice sous jacente pour le lupus pernio
<u>Ophthalmologique :</u> Uvéite, kératite, conjonctivite, sclérite, atteinte orbitaire, voies optiques	25 à 75%	Acuité visuelle, champ visuel, fond œil, lampe à fente, trois miroirs, biopsie lésion superficielle	Baisse acuité visuelle, cataracte, glaucome, néovascularisation, synéchies, œdème maculaire
<u>Rhumatologique :</u> Articulations (arthralgies, arthrites, ténosynovites) Osseuse (dactylite) Musculaire (myalgies, amyotrophie, contractures)	10 à 35% 0,2% 50% (biopsies)	FR, ponction articulaire, Rx, scintigraphie osseuse, IRM Rx Biologie, scintigraphie gallium, biopsie	Atteinte destructrice dans les formes chroniques Fractures pathologiques Tableau polymyositique
<u>Hépatique, ganglionaire, splénique :</u> Granulomatose, adénopathies profondes, splénomégalie	40 à 70% (biopsies)	Biologie, Echographie, TDM, IRM, Biopsie	Cholestase, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose, hypertension portale, hypersplénisme
<u>Neurologique :</u> Méninges, SNC, SNP	<10%	PL (dosage ECA et immunoélectrophorèse), TDM, IRM	Hydrocéphalie, épilepsie, troubles neuroendocriniens, AVC, hémorragies...
<u>Cardiaque :</u> Infiltration paroi, valvulopathie, anévrisme	<20%	ECG, Echographie, scintigraphie, biopsies, IRM, électrophysiologie	Troubles rythme et conduction, mort subite, insuffisance cardiaque, péricardite
<u>Rénale :</u> Granulomatose tubulointerstitielle, néphrocalcinose	1 à 3%	Biologie, biopsie	Insuffisance rénale chronique, lithiase rénale
<u>ORL :</u> Rhinusinus, parotide, larynx	1 à 3%	Rx, TDM, Biopsie	Destruction ostéocartilagineuse, dyspnée laryngée

Rx : radiographies, EN : érythème noueux, PL : ponction lombaire

3.4 Formes cliniques particulières

3.4.1 Formes symptomatiques

Le syndrome de Löfgren est une forme aiguë de sarcoïdose. Il associe arthrites ou arthralgies, érythème noueux et adénopathies hilaires médiastinales. Une fièvre associée est possible (38% des patients) ainsi qu'une uvéite antérieure aiguë (1,6% des patients). Les articulations touchées sont par fréquence décroissante : chevilles, genoux, poignets, coudes, métacarpo- et métatarso-phalangiennes, épaules et hanches. Le tableau est celui de polyarthrites symétriques migratrices [106].

Le syndrome de Mikulicz associe hypertrophie des glandes lacrymales, sous-mandibulaires, sublinguales et parotidiennes. Le syndrome d'Heerfordt associe uvéite, parotidite et fièvre. Une atteinte d'un nerf crânien peut y être associé notamment paralysie faciale.

3.4.2 Formes histopathologiques [107]

La granulomatose nécrosante sarcoïdique est une forme histopathologique particulière caractérisée par la confluence de nombreux granules tuberculoïdes, une vascularite granulomateuse et la présence de lésions de nécrose extensive.

3.4.3 Formes selon le terrain

3.4.3.1 Sarcoïdose de l'enfant [1, 3, 94]

La sarcoïdose est rare chez l'enfant. Avant 4 ans les manifestations extra-respiratoires dominent et l'atteinte médiastino-pulmonaire est rare. Chez le grand enfant le tableau est proche de l'adulte. Chez l'adolescent, le tableau associe dans 80% des cas néphrite interstitielle granulomateuse aiguë et uvéite.

3.4.3.2 Sarcoïdose et personnes âgées [60]

La sarcoïdose est rare après 65 ans. Son expression clinique et radiologique est alors souvent atypique et sévère.

3.4.3.3 Sarcoïdose et grossesse [1]

La sarcoïdose n'est pas plus fréquente au cours de la grossesse. Elle peut en revanche s'aggraver après l'accouchement et nécessite une surveillance rapprochée en post-partum.

L'incidence des malformations, anomalies chromosomiques et des avortements spontanés n'est pas plus importante chez les femmes sarcoïdiques.

3.4.3.4 Sarcoïdose médicamenteuse [87]

Certains médicaments sont susceptibles d'induire le développement d'une sarcoïdose. Les sarcoïdoses secondaires à l'administration d'interféron α seul ou associé à la ribavirine ont été largement documentées [108, 109]. Quelques cas ont été décrits après mammoplastie, injection de toxine botulique ou chimiothérapie de lymphome [110-112]. Plus récemment, les sarcoïdoses induites par les anti-TNF α ont été signalées. Ceci sera abordé dans la suite de ce travail.

3.4.4 Formes atypiques [113]

Les cas publiés dans la littérature sont très variés dans leurs circonstances de découverte, leur expression clinique, leur terrain de survenue. Les atypies concernent les signes pulmonaires, extra-pulmonaires, les signes généraux, la biologie, l'histopathologie. L'ensemble des présentations atypiques concerne 20% des cas.

3.5 Manifestations biologiques

3.5.1 Métabolisme phosphocalcique [94, 114]

Il est anormal dans 30 à 60% des cas avec hypercalciurie et plus rarement hypercalcémie. Il résulte d'une sécrétion inappropriée de calcitriol secondaire à l'hydroxylation de la vitamine D par les macrophages des granulomes sarcoïdiques.

3.5.2 Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) [115]

La concentration sérique de l'ECA est augmentée dans 60% des cas par production au niveau des cellules épithélioïdes. L'ECA reflète l'importance de la granulomatose et suit l'évolution de la maladie. Il est utile au diagnostic et au suivi. L'élévation de l'ECA n'est pas spécifique de la sarcoïdose et peut se voir dans d'autres pathologies (autres granulomatoses, pneumopathies interstitielles diffuses, lymphomes...). Une élévation franche (plus de deux fois la normale) et évocatrice.

3.5.3 Autres anomalies biologiques [116]

Les anomalies les plus fréquentes sont : une anergie tuberculinique, une lymphopénie CD4+ sans majoration du risque d'infection opportuniste, une hypergamma-globulinémie polyclonale, une augmentation de la β 2-microglobuline, du récepteur soluble de l'interleukine 2, le l'interféron γ , du lysozyme, la présence d'auto-anticorps (facteurs rhumatoïdes, antinucléaires, anti-cytoplasme des neutrophiles, antiphospholipides), la présence de complexes immuns circulants.

La VS et la CRP sont souvent normales en dehors des formes très évolutives. Une anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immune sont très rares. La biologie hépatique peut montrer une cholestase ou une discrète élévation des transaminases. La fonction rénale est souvent normale.

4 Diagnostic

Il n'existe pas de critères diagnostic validés dans la sarcoïdose. Le diagnostic repose sur une présentation clinique, radiologique et biologique évocatrice, sur la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécrose caséuse, et l'exclusion de toute autre maladie granulomateuse. Cette approche diagnostic a été élaborée par consensus d'expert [1, 57] (figure 2).

4.1 Présentation clinique et paraclinique

4.1.1 Diagnostic clinique

Certains aspects cliniques et paracliniques sont plus spécifiques. L'association d'atteinte intra et extra-thoracique est évocatrice de sarcoïdose notamment en cas de localisations cutanées spécifiques, d'érythème noueux, d'uvéïte et d'adénopathies. Une atteinte ganglionnaire intra-thoracique typique asymptomatique et évolutive est également en faveur du diagnostic de sarcoïdose. Le contexte épidémiologique doit aussi être pris en compte (sexe et ethnie d'origine).

4.1.2 Diagnostic paraclinique

Biologiquement, une élévation de l'ECA de plus de deux fois la normale, des anomalies du métabolisme phosphocalcique, une anergie tuberculinique récente, un profil cytologique

typique dans le LBA sont en faveur d'une sarcoïdose. Certains aspects scanographiques peuvent apporter des arguments diagnostics supplémentaires (localisation et aspect des adénopathies et des atteintes pulmonaires notamment). Le scanner est également utile dans les localisations neurologiques ou ophtalmologiques.

L'IRM peut être utile dans les localisations neurologiques, musculaires et osseuses. L'injection de Gadolinium augmente la sensibilité de l'examen et montre une prise de contraste des lésions. La tomographie par émission de positons (TEP) est parfois utile pour repérer un site de biopsie. Elle bénéficie d'une meilleure sensibilité que la scintigraphie au Gallium 67 dans la détection des lésions. Elle permet également d'évaluer plus précocement l'efficacité ou l'échec d'un traitement. Elle est surtout utilisée dans les formes évoluées, atypiques ou compliquées [117].

4.2 Mise en évidence de lésions granulomateuses

La confirmation histologique invasive n'est pas nécessaire en cas de syndrome de Löfgren, de stade I typique asymptomatique ou associé à une uvéite, en cas d'évolution documentée stade I / stade II. Elle est indispensable si la présentation n'est pas typique ou si l'instauration d'un traitement est envisagée. Le granulome est mis en évidence par biopsies transbronchiques, biopsies des glandes salivaires accessoires, biopsies de localisations cliniques superficielles (cutanées, ganglionnaires, conjonctivales).

4.3 Diagnostic différentiel

4.3.1 Autres affections granulomateuses [1]

Elles comprennent : la tuberculose, les mycobactérioses non tuberculeuses, l'histoplasmosse, la béryllose pulmonaire chronique, le déficit immunitaire commun variable avec granulomatose, les granulomatoses iatrogènes (interféron α et β , BCG-thérapie intravésicale), les lymphomes et carcinomes avec réaction granulomateuse, les vascularites granulomateuses, certaines granulomatoses idiopathiques.

Le syndrome de Blau est une granulomatose systémique juvénile dont le tableau clinique est proche de la sarcoïdose. Il associe atteinte osseuse, cutanée, ophtalmologique, plus rarement pulmonaire.

4.3.2 Affections non-granulomateuses

En l'absence de diagnostic histologique disponible, de nombreuses pathologies non-granulomateuses peuvent être évoquées selon le ou les organes atteints.

4.4 Bilan initial [1]

Le bilan initial recommandé dans la sarcoïdose comprend dans tous les cas : interrogatoire détaillé à la recherche d'une exposition professionnelle ou environnementale, examen clinique complet, radiographie thoracique de face, exploration fonctionnelle respiratoire (incluant spirométrie et mesure de la DLCO), bilan biologique sanguin et urinaire (NFS plaquettes, calcémie, transaminases, phosphatases alcalines, urée, créatininémie, calciurie), ECG, examen ophtalmologique, IDR à la tuberculine. Les autres examens seront fonctions des localisations cliniques.

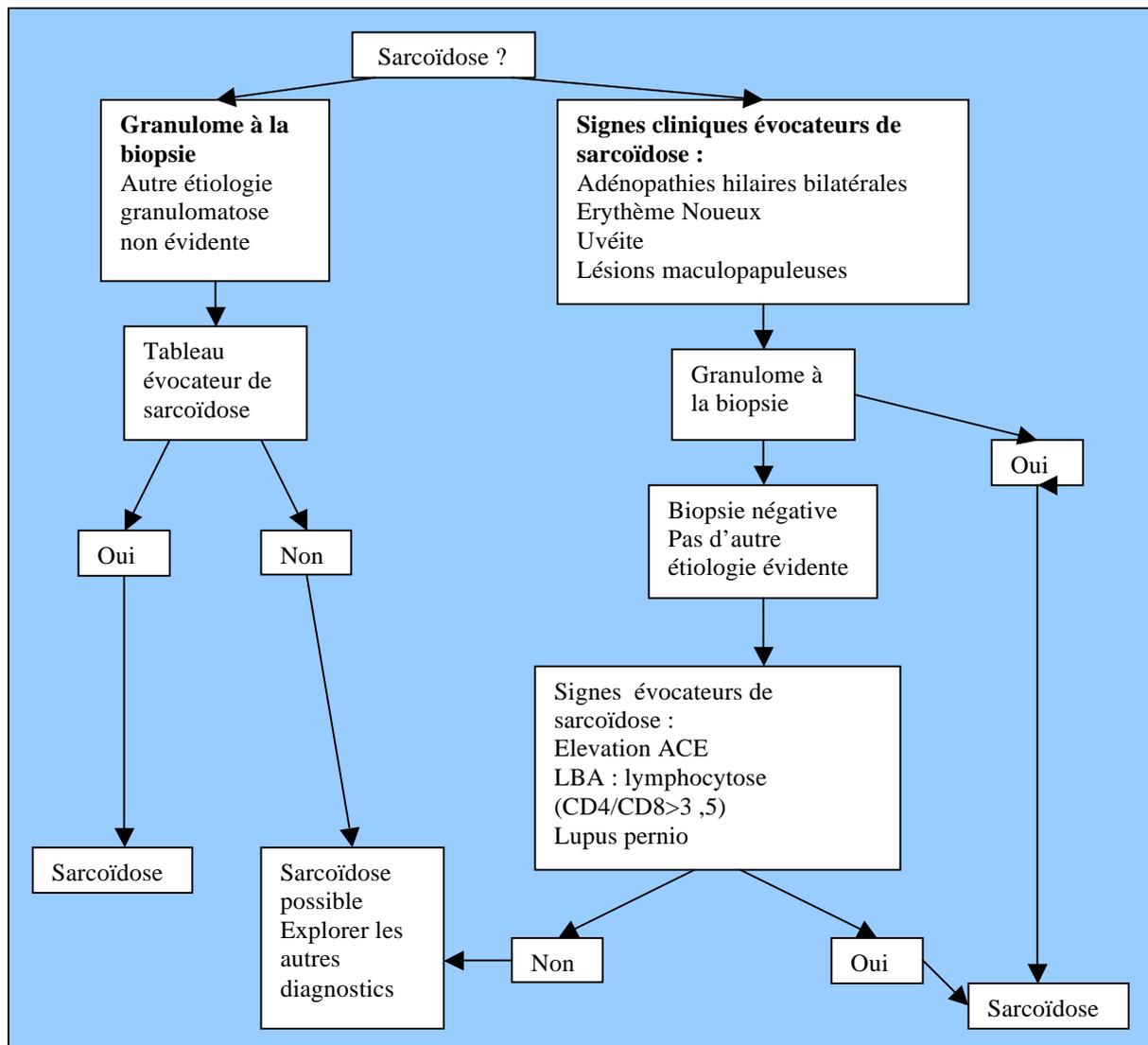


Figure 2 : Arbre décisionnel diagnostique proposé dans la sarcoïdose [1, 57]

5 Evolution de la BBS

5.1 Complications

L'évolution est très variable avec des phases d'améliorations et d'aggravations. Lorsqu'un traitement par corticoïdes est prescrit, son arrêt peut entraîner un phénomène de rebond. Une rémission spontanée survient chez 2/3 des patients. Dans 10 à 30% de cas l'évolution est chronique ou progressive. La sarcoïdose laisse des séquelles chez 10 à 20% des patients. Elle est mortelle dans 0,5 à 5% des cas (insuffisance respiratoire, cœur pulmonaire, hémoptysie massive, plus rarement cause neurologique ou cardiaque) [1, 62, 76].

5.1.1 Complications pulmonaires

5.1.1.1 Insuffisance respiratoire d'origine granulomateuse

Il s'agit d'une dyspnée s'aggravant progressivement sur quelques semaines ou mois. Elle s'accompagne d'une baisse des volumes pulmonaires, de la DLCO, et d'une hypoxémie. La tomodensitométrie révèle de très nombreux micronodules et un aspect en verre dépoli [66]. L'élévation de l'ECA est importante. L'évolution est habituellement favorable sous traitement.

5.1.1.2 Fibrose pulmonaire [62, 67]

Elle survient dans 5 à 10% des cas. Elle peut entraîner un syndrome obstructif, un syndrome restrictif, une baisse de la DLCO. Elle est responsable de séquelles fonctionnelles.

5.1.1.3 Hypertension artérielle pulmonaire [118, 119]

Elle peut être due à de multiples mécanismes : destruction du réseau capillaire pulmonaire par la fibrose, infiltration granulomateuse des artérioles et veinules pulmonaires, hypoxémie chronique, atteinte vasculaire compressive par des adénopathies, hypertension portale, retentissement d'une cardiopathie gauche sarcoïdienne. Elle a un mauvais pronostic.

5.1.1.4 Hémoptysies et aspergillome intra cavitaire [118]

L'hémoptysie peut être secondaire à une greffe aspergillaire (50% des cas d'hémoptysie), à des lésions granulomateuses bronchiques ou pulmonaires, à une comorbidité (tuberculose, cancer bronchique, dilatation des bronches). L'aspergillome se développe au sein d'une cavité

cicatricielle (fibrose) d'un lobe supérieur. Son diagnostic repose sur l'imagerie (radiographie et tomodensitométrie) et sur la sérologie aspergillaire. Son traitement est difficile.

5.1.2 Autres complications

Les complications possibles sont nombreuses. Les plus sévères sont : les troubles de la conduction et du rythme cardiaque, les atteintes neurologiques centrales (épilepsie, troubles cognitifs, troubles psychiatriques, hydrocéphalie, déficit neurologique, insuffisance hypothalamo-hypophysaire, syndrome cérébelleux), les atteintes ophtalmologiques avec baisse de l'acuité visuelle, l'insuffisance rénale, les destructions osseuses secondaires aux atteintes ORL et cutanées, l'hypercalcémie sévère.

5.1.3 Comorbidités

L'association d'une sarcoïdose à d'autres pathologies a fait évoquer la possibilité d'associations non fortuites. Ces pathologies font intervenir des désordres immunitaires comme cause ou conséquence ce qui pourrait constituer un lien avec la sarcoïdose. Elles comprennent des affections hématologiques (lymphomes non Hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, myélomes), néoplasiques (principalement testiculaires, ovariens, pulmonaires) [120], inflammatoires (lupus érythémateux disséminé aigu, cirrhose biliaire primitive, néphropathie à IgA, sclérodermie systémique, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, entéro-colopathies inflammatoires, myasthénie, déficit immunitaire commun variable), infectieuses (VIH [121], hépatite C) [122].

Une association non fortuite n'a pu être prouvée pour ces pathologies. Une étude Danoise rapporte la survenue de lymphomes non Hodgkiniens 11 fois plus forte dans une population de patients sarcoïdosiés que dans une population de contrôle [123]. Les autres études épidémiologiques sont contradictoires notamment concernant les affections néoplasiques [124]. Il peut par ailleurs être difficile de faire la part des choses entre une authentique sarcoïdose et une réaction granulomateuse sarcoïdosiée induite.

5.2 Facteurs pronostiques [1]

Les facteurs de bon pronostic sont : début avant 40 ans, syndrome de Löfgren, latence clinique et stades I et II.

Les facteurs de mauvais pronostic sont : début après 40 ans, atteinte multi-viscérale symptomatique, maladie évolutive, stades III et IV, anomalies sévères des EFR, cœur

pulmonaire chronique, atteinte cardiaque gauche, atteinte du système nerveux central, atteinte rénale, atteinte rhino-sinusienne, lupus pernio, présence de sarcoïdes à gros nodules. Les sujets à peau noire ont une présentation plus sévère : évolution plus souvent chronique, pronostic à long terme plus péjoratif, rebond à l'arrêt des traitements plus fréquent.

5.3 Critères d'activité [1]

Les critères cliniques d'activité comprennent : fièvre, uvéite, lupus pernio, érythème noueux, modification des cicatrices, polyarthralgies, adénopathies, splénomégalie, augmentation de volume des glandes salivaires et lacrymales, atteinte myocardique, neurologique, apparition ou aggravation des symptômes respiratoires.

Les critères paracliniques sont l'élévation de l'ECA sérique, des troubles du métabolisme calcique, une lymphocytose à CD4 dans le LBA, des anomalies du bilan hépatique, une apparition de nouvelles localisations ou une progression radiologique (radiographies standard, examens scanographiques, IRM), un aspect de verre dépoli au scanner, une hyperfixation à la scintigraphie au Gallium 67, des anomalies à l'ECG, l'échocardiographie, la scintigraphie myocardique, des anomalies à l'angiographie rétinienne à la fluorescéine. Le scanner TEP peut être utilisé dans le suivi des lésions granulomateuses. Il est plus sensible que la scintigraphie au gallium [117] notamment pour les localisations pulmonaires et cardiaques.

5.4 Surveillance [1]

Les patients doivent être suivis régulièrement pendant les 2 ans qui suivent le diagnostic. Les stades I peuvent être suivis tous les 6 mois. Les patients aux stades II, III ou IV doivent être initialement suivis tous les 3 à 6 mois. Au-delà des 2 ans et en l'absence de traitement, un suivi annuel est suffisant en cas de lésions persistantes et stables dans les stades I.

Les patients traités doivent être suivis jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement en cas d'évolution favorable. Les patients aux stades II, III et IV persistant ou ayant des manifestations extra-thoraciques sévères doivent être suivis de manière très prolongée au minimum annuellement.

Le suivi comprend pour tous les patients interrogatoire à la recherche de nouveaux symptômes, examen clinique, radiographie thoracique et EFR. Les autres examens dépendent du contexte.

6 Traitement

La sarcoïdose guérit spontanément en l'absence de traitement dans 30 à 70% des cas. Un traitement peut être instauré d'emblée ou après une période d'observation. Les traitements permettent de stabiliser ou de faire régresser les lésions mais n'influencent pas l'histoire naturelle de la maladie.

6.1 Corticostéroïdes [125]

Les corticoïdes ont un effet immunosuppresseur. Ils bloquent notamment la prolifération des lymphocytes T, la sécrétion de l'IL1, IL2, de l'interféron γ , du récepteur à l'IL2. Ils constituent le traitement de référence dans la sarcoïdose. Ils font régresser les lésions mais ont un effet suspensif avec un rebond possible à l'arrêt.

L'efficacité des corticoïdes dans la sarcoïdose a principalement été évaluée sur les atteintes pulmonaires. Une méta-analyse publiée en 2005 [125] a fait la synthèse des essais randomisés contrôlés concernant l'utilisation des corticoïdes dans la sarcoïdose pulmonaire. Au total, 13 essais contrôlés ont été analysés, incluant 1066 patients. Une efficacité est notée jusqu'à 24 mois sur le score radiographique et les mesures spirométriques pour les corticoïdes systémiques. Au delà de 24 mois, les données sur l'efficacité des corticoïdes sont insuffisantes. Une corticothérapie générale n'est pas indiquée en cas de stade I asymptomatique ou en cas de syndrome de Löfgren. Ce dernier peut être traité symptomatiquement par les AINS ou la colchicine.

Un traitement par corticoïdes systémiques est indiqué dans les stades II et III chez les patients symptomatiques et/ou ayant un retentissement à l'EFR et/ou ayant des signes de progression de la maladie et/ou ayant une infiltration pulmonaire radiographique persistante plus de 6 mois. Il peut également être envisagé dans les stades IV avec signes d'activité résiduelle de la maladie.

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

6.2 Immunomodulateurs

6.2.1 Méthotrexate (MTX)

Le méthotrexate permet de diminuer la production de TNF α par les macrophages alvéolaires. Ceci a été montré dans une étude par analyse du LBA de patients atteints de sarcoïdose et traités par méthotrexate. Dans cette étude, le MTX permet de diminuer l'hyperlymphocytose dans le LBA, de restaurer un ratio CD4/CD8+ proche de la normale et de diminuer la production locale de TNF α [126].

L'efficacité du MTX en traitement de la sarcoïdose repose principalement sur des descriptions de cas isolés et de séries de cas. Une seule étude randomisée compare le méthotrexate au placebo en association aux corticoïdes chez 15 patients ayant une sarcoïdose active [127]. La réduction de la dose quotidienne de corticoïdes est significativement supérieure dans le groupe MTX au-delà de 6 mois. En 1999, Baughman et al. ont recensé l'ensemble des cas publiés ayant été traités par méthotrexate seul ou en association [128].

Une seule étude non contrôlée a évalué l'effet du MTX dans les sarcoïdoses cutanées, pulmonaires et oculaires. L'amélioration a été observée chez 12 des 16 patients ayant une atteinte cutanée et chez 3 des 4 patients ayant une atteinte oculaire (uvéïte) [129]. Dans les autres cas et séries de cas publiés, le MTX est utilisé en association avec les corticoïdes. La synthèse de ces cas est en faveur d'une efficacité du méthotrexate dans les sarcoïdoses pulmonaires et extra-pulmonaires (notamment cutanées, ostéo-articulaires, neurologiques, hépatiques, cardiaques, laryngées, ophtalmologiques). Le délai d'action est de 6 mois nécessitant un traitement prolongé. En conclusion, le méthotrexate peut être utilisé en traitement d'épargne cortisonique ou en cas de cortico-résistance dans toutes les formes de sarcoïdose chronique.

6.2.2 Hydroxychloroquine [130]

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont été évaluées dans la sarcoïdose principalement par des descriptions de cas et de séries de cas. L'hydroxychloroquine est préférée du fait d'une moindre toxicité. Les données concernant les atteintes ORL, ophtalmologiques, osseuses, hépatiques et les anomalies calciques reposent sur des cas isolés dont il est difficile de tirer une conclusion générale. Une étude prospective de 23 patients souffrant de sarcoïdose pulmonaire montre une efficacité de la chloroquine avec amélioration clinique et paraclinique après 6 mois de traitement à 750mg/j. Les patients sont ensuite randomisés en deux groupes :

arrêt de la chloroquine et dose de maintien à 250mg/j. Il est observé moins de récurrence dans le groupe traitement et une dégradation de la fonction pulmonaire moins rapide [131].

Une étude rétrospective portant sur 12 patients souffrant de neurosarcoïdose et traités par hydroxychloroquine associée aux corticoïdes montre une stabilisation des lésions dans 6 cas, une amélioration dans 4 cas, une aggravation dans 2 cas [132]. Enfin, une étude rétrospective portant sur 17 patients souffrant de sarcoïdose cutanée montre une amélioration sous hydroxychloroquine chez 12 d'entre eux, permettant l'arrêt des corticoïdes associés [133]. Parmi ces patients 8 avaient une atteinte pulmonaire associée dont 2 ont été améliorés par le traitement. Au total, la meilleure efficacité observée avec l'hydroxychloroquine concerne les atteintes cutanées isolées. Elle peut être utilisée en traitement d'épargne cortisonique dans les localisations pulmonaires non sévères. Elle peut être utile dans l'hypercalcémie. Son délai d'action est de 4 à 12 semaines.

6.2.3 Thalidomide (78)

Le mécanisme d'action principal est une diminution de la production de cytokines et du TNF α par les cellules mononuclées [134]. Les données reposent sur la publication de cas isolés, de séries de cas et d'une étude prospective. Cette étude ouverte évalue l'efficacité du thalidomide dans la sarcoïdose cutanée [135]. Elle inclut 15 patients souffrant de lupus pernio. Une efficacité est observée cliniquement chez 10 patients en 1 à 3 mois. Deux autres séries rétrospectives de sarcoïdoses cutanées résistantes aux corticoïdes ont été publiées incluant au total 22 patients [136, 137]. L'amélioration est complète chez 7 patients, partielle chez 10 patients. Un échec est noté chez 5 patients.

Dans ces deux études, le thalidomide est également efficace sur les localisations nasopharyngées associées. Plus récemment un cas de neurosarcoïdose sévère et réfractaire traitée par thalidomide avec succès a été publié [138]. Enfin, dans une série de 10 patients souffrant de sarcoïdose pulmonaire et traités par thalidomide en association avec des corticoïdes il n'est observé aucune amélioration clinique ou para-clinique après l'ajout de thalidomide. Seuls trois patients ont pu bénéficier d'un effet d'épargne cortisonique [139]. Au total, le thalidomide est efficace sur les atteintes cutanées chroniques résistantes notamment le lupus pernio et les atteintes rhino-sinusiennes. Le délai d'action est rapide (1 à 3 mois).

6.2.4 Léflunomide

Les données concernant le léflunomide sont limitées et reposent sur la publication de deux cas isolés et d'une série de cas. Dans cette série de 32 patients, le léflunomide est évalué seul (17 patients) ou en association au méthotrexate (15 patients) en traitement de formes oculaires et/ou pulmonaires. Une réponse complète ou partielle est observée chez 12 patients traités par léflunomide seul et chez 13 patients traités par l'association au méthotrexate avec un bon profil de tolérance [140]. Les auteurs concluent à une utilisation possible du léflunomide en cas d'intolérance au méthotrexate.

6.3 Immunosuppresseurs

6.3.1 Azathioprine

L'azathioprine diminue la prolifération lymphocytaire. Le délai d'action est retardé (2 à 4 mois) [130]. Les données concernant l'azathioprine dans le traitement de la sarcoïdose reposent sur des cas isolés et des séries de cas. Deux séries de cas incluant au total 21 patients montrent une efficacité en tant que traitement d'épargne cortisonique mais une inefficacité en cas de cortico-résistance [141, 142]. L'azathioprine a également été utilisée dans quelques cas isolés de neurosarcoïdose réfractaire [130]. L'azathioprine est un traitement d'épargne cortisonique mais n'a pas d'intérêt comme traitement de seconde ligne en cas de cortico-résistance en dehors d'atteintes encéphaliques réfractaires.

6.3.2 Cyclophosphamide (76)

Les données concernant le cyclophosphamide sont limitées et reposent sur des cas isolés traités avec succès (4 cas d'atteinte neurologique et 2 cas d'atteinte cardiaque sévère) [143-147]. Il peut être utile en cas d'atteinte réfractaire menaçant le pronostic vital. Une série de 7 patients atteints de neurosarcoïdose réfractaire montre une efficacité du cyclophosphamide avec un effet d'épargne cortisonique chez ces patients [148]. Son utilisation est limitée par ses effets indésirables : neutropénies, nausées, cystite hémorragique, effet carcinogène.

6.3.3 Mycophenolate mofétyl

Les données concernant le mycophenolate mofétyl sont limitées et reposent sur la publication de cas isolés ou de petites séries de cas. Il a un intérêt en traitement d'épargne cortisonique dans des localisations oculaires (7 cas décrits), neurologiques (10 cas décrits), cutanées et rhino-sinusiennes (5 cas décrits) [149-151].

6.3.4 Ciclosporine

Les données concernant la ciclosporine sont limitées et reposent sur la publication de cas isolés et de séries de cas principalement de neurosarcoïdoses réfractaires [152, 153]. La ciclosporine diminue le nombre de lymphocytes activés dans le LBA de patients atteints de sarcoïdose pulmonaire mais sans efficacité clinique observée [154]. Sa toxicité limite son intérêt dans la sarcoïdose aux formes neurologiques graves réfractaires.

6.3.5 Pentoxifylline

Les données concernant la pentoxifylline reposent sur une étude prospective non contrôlée incluant 23 patients et une étude prospective contrôlée contre placebo incluant 27 patients. Ces deux études concernent des cas de sarcoïdose pulmonaire. La première montre une efficacité clinique et para-clinique observée chez 11 des 18 patients ayant terminé l'étude. La seconde ne montre ni efficacité, ni effet d'épargne cortisonique [155, 156]. La pentoxifylline est bien tolérée mais son intérêt dans la sarcoïdose semble incertain.

6.3.6 Anti-TNF α

En raison du rôle évoqué du TNF α dans la physiopathologie de la sarcoïdose, les traitements anti-TNF α ont été évalués dans la sarcoïdose avec des résultats encourageants notamment pour l'infliximab. Ceci sera détaillé en seconde partie de ce travail.

6.4 Traitements symptomatiques

Ils dépendent des localisations de la maladie. Ils peuvent comprendre : diète calcique et éviction solaire (en cas d'hypercalcémie), oxygénothérapie, médicaments cardiovasculaires, électrostimulation, défibrillateur implantable, substitution hormonale, dérivation ventriculaire, anti-épileptique, etc. L'aspergillome est difficile à traiter en raison d'une faible efficacité des antifongiques et des très rares possibilités chirurgicales. Une hémoptysie massive peut nécessiter une embolisation artérielle. Les transplantations pulmonaires et cardiaques sont des traitements de dernier recours avec un risque de récurrence sur le greffon pulmonaire jusqu'à 35% des cas [157].

6.5 Stratégie thérapeutique

Dans les formes peu sévères, une phase initiale d'observation est possible. Lorsqu'un traitement est envisagé, les corticoïdes sont le traitement de première intention en dehors des localisations cutanées isolées peu sévères ou l'hydroxychloroquine peut être utilisée. En cas de traitement prolongé ou lorsque de fortes doses de corticoïdes sont nécessaires, un traitement d'épargne cortisonique peut être utilisé : méthotrexate, hydroxychloroquine, azathioprine. En cas d'inefficacité ou d'intolérance aux corticoïdes, les traitements suivants pourront être utilisés en seconde intention dans certaines localisations : méthotrexate, cyclophosphamide, thalidomide, mycophénolate mofétyl, léflunomide. Les anti-TNF α sont des traitements de troisième intention dans des formes sévères et réfractaires. Le tableau 3 résume, page suivante, les principaux traitements disponibles, leurs effets indésirables, leur posologie d'utilisation et leurs indications.

7 Conclusion

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse systémique dont l'expression clinique est très variable. La connaissance de son étiopathogénie et immunopathogénie progresse mais laisse encore des zones d'ombre. Il est admis qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle associant facteurs environnementaux et génétiques. Les formes les moins sévères ne nécessitent qu'une surveillance car la maladie évolue spontanément vers la guérison dans la majorité des cas. Les formes plus graves ou symptomatiques relèvent de traitements spécifiques avec en premier lieu les corticoïdes.

Tableau III : Médicaments utilisés dans la prise en charge de la sarcoïdose.

Traitement	Posologie	Effets Indésirables	Indications
Corticoïdes	0,5 à 1mg/kg/j PO pendant 6 à 12 semaines puis décroissance Prévention ostéoporose selon calciurie, pas de vitamine D, potassium, régime sans sel	Rebond à l'arrêt, prise poids, HTA, ostéoporose, diabète, infections, troubles neuropsychiques, ulcère gastrique	Traitement de référence Toute forme de sarcoïdose Corticoïdes locaux dans certaines atteintes cutanées et ophtalmologiques
Méthotrexate	0 à 15 mg/semaines PO ou IM Acide folique	Nausées, neutropénies, hépatotoxicité, pneumopathie d'hypersensibilité	Epargne cortisonique Corticorésistance Toute forme de sarcoïdose
Hydroxychloroquine	200 à 400 mg/j PO	Nausées, toxicité ophtalmologique	Atteinte cutanée isolée Hypercalcémie Epargne cortisonique (localisations pulmonaires non sévères)
Azathioprine	50 à 150 mg/j PO	Nausées, neutropénie, hépatotoxicité	Epargne cortisonique
Cyclophosphamide	5 0 à 150 mg/j PO 500 à 1500 mg IV /2 à 4 semaines	Nausées, neutropénies, cystite hémorragique, carcinogène	Atteinte cardiaque ou encéphalique sévère réfractaire
Thalidomide	50 à 200mg/j PO (ATU) contraception	Tératogène, neuropathies, thrombose veineuse profonde, hypothyroïdie, bradycardie	Atteinte rhinosinusienne Atteinte cutanée chronique et résistante (lupus pernio)
<u>Autres :</u>			
Mycophénolate mofétyl	2 à 3g/j PO	Neutropénie, anémie, thrombopénie, troubles digestifs, carcinogène	Epargne cortisonique (atteinte cutanée, neuro-ophtalmologique, rhinosinusienne sévère)
Infliximab	3 à 5mg/kg IV S0, S2, S6 puis toutes les 6 à 8 semaines	Infections, réactions d'hypersensibilité	Atteinte extrapulmonaire chronique et réfractaire (lupus pernio, uvéite, neurosarcoïdose)

PO : per os, IM : intra-musculaire, IV : intra-veineux,
ATU : autorisation temporaire d'utilisation, S : semaine

2^{ème} partie : Rôle du TNF α dans la sarcoïdose et perspectives thérapeutiques

1 Rôle du TNF α dans la sarcoïdose

1.1 Rôle dans la réaction granulomateuse

1.1.1 Formation du granulome

La réaction immunitaire dans la sarcoïdose relève d'une interaction complexe de nombreuses cytokines résultant d'une stimulation antigénique. Le TNF α joue un rôle important dans cette réaction immunitaire granulomateuse. Il régule notamment l'expression de certaines molécules d'adhésion à la surface des macrophages alvéolaires ce qui contribue à leur agrégation et à la formation des granulomes. Il joue également un rôle dans l'activation et le recrutement de monocytes circulants vers les alvéoles pulmonaires par l'intermédiaire de la production de facteurs chémo-attractants [27, 158].

Le TNF α est sécrété par les macrophages des granulomes sarcoïdosiés. Ceci a été montré par l'analyse de nodules sarcoïdosiés prélevés par voie transbronchique. Sur ces nodules, le TNF α est localisé à proximité des macrophages et non des lymphocytes ou des cellules épithélioïdes [158, 159]. L'analyse du LBA de patients sarcoïdosiés montre que les macrophages alvéolaires produisent du TNF α en grande quantité. Les taux de TNF α mesurés sont plus importants chez les patients sarcoïdosiés que chez les patients sains. La production de récepteurs solubles au TNF α (TNF-R1 et TNF-R2) par les macrophages alvéolaires est également plus importante chez les patients sarcoïdosiés [160-162].

1.1.2 Marqueur d'activité et facteur pronostic

Le TNF α joue un rôle dans l'activité et l'évolution de la maladie. Le taux de TNF α produit par les macrophages alvéolaires est ainsi plus important chez les patients ayant une maladie active que chez les patients ayant une maladie inactive [163]. Le taux sérique du récepteur soluble TNF-R2 est également plus important chez les patients ayant une maladie active [164]. La persistance d'un taux élevé de TNF α produit par les macrophages alvéolaires est corrélée à une évolution chronique progressive et à un risque majoré de cortico-résistance ou de récurrence à l'arrêt [52]. Inversement, une diminution du taux de TNF α a été observée chez des patients traités avec succès par corticothérapie ou d'autres immunosuppresseurs pour une sarcoïdose active [126, 141].

1.2 Polymorphisme gène TNF [29, 165]

Le gène TNF est situé sur le bras court du chromosome 6. Il existe un polymorphisme bi-allélique du promoteur du gène du TNF (TNFA1/TNFA2). Chez des patients souffrant de formes sévères de bronchite chronique, neuropaludisme et leishmaniose cutanée, l'allèle TNFA2 est plus fréquent retrouvée, associé à une production accrue de TNF α . Lors de la sarcoïdose, l'allèle TNFA2 est corrélée au syndrome de Löfgren et donc à un pronostic favorable. En revanche l'allèle TNFA2 n'est pas lié dans la sarcoïdose à une production accrue de TNF α . La sarcoïdose est une pathologie polygénique complexe ce qui peut expliquer une expression phénotypique différente de l'allèle TNFA2 dans la sarcoïdose.

1.3 Traitements ayant une action anti-TNF α

Certains traitements utilisés dans la sarcoïdose ont une activité anti-TNF α . C'est le cas du thalidomide indiqué dans les localisations cutanées et rhino-sinusiennes et de la pentoxifylline. L'efficacité observée de ces traitements principalement le thalidomide renforce l'hypothèse d'un rôle essentiel du TNF α dans la sarcoïdose.

1.4 Conclusion

Ces différentes données suggèrent une participation active du TNF α dans la physiopathologie de la sarcoïdose et dans son expression clinique. La persistance de taux élevés de TNF α chez des patients ayant une maladie progressive ou montrant une cortico-résistance a conduit à tester les traitements spécifiques anti-TNF α dans les formes graves et réfractaires de la sarcoïdose.

2 Traitement de la sarcoïdose par les anti-TNF α

2.1 Infliximab

2.1.1 Cas publiés d'utilisation de l'infliximab dans la sarcoïdose [166]

L'infliximab a été utilisé dans des cas isolés et de petites séries de cas de sarcoïdose. Au total les différentes publications incluent 66 patients traités par infliximab selon le protocole thérapeutique habituel : 3 à 5 mg/kg par voie IV aux semaines S0, S2, S6, puis toutes les 6 à 8 semaines. Les patients traités souffraient de sarcoïdose active, réfractaire aux traitements conventionnels. Les localisations principales étaient cutanées, pulmonaires, neurologiques ou

multi-systémiques. Une amélioration clinique rapide était constatée dans la majorité des cas et des séries notamment dans les atteintes cutanées (lupus pernio) et neurologiques.

2.1.2 Essais randomisés [167-169]

Deux essais randomisés ont comparé l'efficacité de l'infliximab contre placebo en double aveugle dans la sarcoïdose. Le premier concernait 19 patients souffrant de sarcoïdose pulmonaire au stade II, III ou IV, en échec de corticothérapie. Les patients recevaient de l'infliximab ou du placebo à S0, S2, puis de l'infliximab en ouvert à S6 et S14. L'évaluation à S6 et S14 ne montrait pas de différence entre les deux groupes sur les paramètres d'évaluation de l'atteinte pulmonaire.

Le second incluait 138 patients atteints de sarcoïdose avec atteinte pulmonaire, capacité vitale diminuée, et en échec de traitement cortisonique ou immunosuppresseur. La durée de traitement était de 6 mois et la durée de suivi de 12 mois. Les patients recevaient de l'infliximab (3 mg/kg ou 5 mg/kg) ou du placebo aux semaines S0, S2, S6, S12, S18, S24. L'amélioration de la capacité vitale était faible (2,5% à S24 vs stabilité dans le groupe placebo), apparaissait rapidement dès S2 mais ne progressait pas par la suite. A S52, l'amélioration de la capacité vitale persistait dans le groupe infliximab à 3mg/kg vs placebo alors qu'il n'était pas observé de différence dans le groupe infliximab à 5mg/kg vs placebo.

Une analyse réalisée *a posteriori* montrait une amélioration de la capacité pulmonaire plus importante chez les patients ayant une sarcoïdose plus ancienne et plus sévère. Il n'y avait pas de différence significative sur les autres paramètres d'évaluation pulmonaire. Une analyse chez ces patients de l'efficacité sur les atteintes extra-pulmonaires via un index composite de sévérité montrait une efficacité supérieure de l'infliximab versus placebo.

2.1.3 Conclusion [170]

Les publications de cas isolés et de séries de cas sont en faveur d'une bonne efficacité de l'infliximab dans de nombreuses localisations de la sarcoïdose notamment neurologiques et cutanées. La seule étude randomisée contrôlée permettant une évaluation à long terme montre un intérêt de l'infliximab dans les sarcoïdoses extra-pulmonaires réfractaires. L'efficacité dans la sarcoïdose pulmonaire semble faible.

2.2 Etanercept

Les données publiées sur l'utilisation de l'éтанercept dans la sarcoïdose concernent 4 cas isolés [171-174] et deux essais [175, 176]. L'éтанercept était administré à la posologie de 25mg 2 fois par semaine. On a noté chez une patiente une amélioration clinique d'une atteinte articulaire et d'un lupus pernio. Chez une autre patiente on a constaté la résolution d'une arthrite (étanercept administré en injections intra-articulaires). Un patient a montré une amélioration d'une atteinte articulaire. Enfin, un patient a signalé une inefficacité dans une atteinte musculaire.

Dans la sarcoïdose pulmonaire, une étude a été arrêtée prématurément en raison de la non-efficacité de l'éтанercept, après l'inclusion de 17 patients sur les 30 prévus initialement. Dans la sarcoïdose ophtalmique, une étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo n'a pas montré de différence significative entre le groupe éтанercept et le groupe placebo.

2.3 Adalimumab [177-180]

Les seules données publiées sur l'utilisation de l'adalimumab concernent 4 patients présentant des atteintes pulmonaires (1 patient), neurologiques (1 patient) et cutanées (2 patients). Dans les quatre observations, une amélioration clinique et paraclinique était notée après administration d'adalimumab.

2.4 Tolérance des anti-TNF α dans la sarcoïdose [166]

Une augmentation d'épisodes infectieux a été signalée dans les deux essais randomisés d'évaluation de l'infliximab. Un patient est décédé d'un sepsis avec insuffisance rénale. Dans ces différentes publications, deux cas de lymphomes ont été signalés dont un sous éтанercept après 9 mois de traitement et un sous infliximab. Un patient a développé un plasmocytome extra-médullaire après 12 mois de traitement par éтанercept. Enfin deux néoplasies ont été signalées sous infliximab dans l'essai contrôlé de Baughman et al. Il s'agissait d'un carcinome pulmonaire et d'un sarcome épithélioïde. La responsabilité des anti-TNF α dans ces pathologies cancéreuses, principalement les lymphomes est difficile à évaluer puisqu'elles constituent une co-morbidité chez les patients sarcoïdosiens. Enfin, un patient a développé des thromboses associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides sous infliximab.

2.5 Conclusion

L'étanercept n'a pas montré d'efficacité dans la sarcoïdose. Concernant l'adalimumab, on ne dispose pas de données suffisantes actuellement pour conclure à son efficacité. L'infliximab semble avoir un intérêt en cas de manifestations cliniques extra-pulmonaires notamment cutanées, encéphaliques, articulaires et ophtalmologiques résistantes aux traitements classiques dont les corticoïdes. Les particularités pharmacologiques de l'infliximab par rapport à l'étanercept peuvent être un élément d'explication des différences d'efficacité observées. L'efficacité observée de l'infliximab dans des sarcoïdoses extra-pulmonaires réfractaires et résistantes aux traitements est possiblement liée au rôle important du TNF α dans les formes chroniques progressives de sarcoïdose.

3 Survenue d'une sarcoïdose sous anti-TNF α

Récemment, plusieurs cas de sarcoïdoses survenues sous anti-TNF α ont été signalés dans la littérature internationale. Des cas ont été signalés avec l'étanercept, l'infliximab et l'adalimumab. La description de cet effet paradoxal des anti-TNF α par analyse de la base nationale de pharmacovigilance et analyse des cas publiés dans la littérature internationale est l'objet de la troisième partie de ce travail.

**3^{ème} partie : Développement d'une sarcoïdose au cours des
traitements par anti-TNF α**

1 Introduction

Parmi les 5 anti-TNF actuellement disponibles (infliximab (REMICADE®), étanercept (ENBREL®), adalimumab (HUMIRA®), certolizumab (CIMZIA®) et golimumab (SIMPONI®)), les plus anciens et les plus prescrits sont les anticorps monoclonaux infliximab et adalimumab et la protéine de fusion étanercept. Leurs indications communes sont les rhumatismes inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et le psoriasis. L'étanercept et l'adalimumab sont également indiqués dans l'arthrite juvénile idiopathique. L'infliximab et l'adalimumab ont par ailleurs une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn. Seul l'infliximab est actuellement indiqué dans la rectocolite hémorragique.

L'infliximab et l'adalimumab sont actuellement proposés par certains auteurs dans la prise en charge de formes réfractaires ou agressives de sarcoïdose, en particulier dans les localisations ophtalmologiques, encéphaliques ou le lupus pernio. La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schauman (BBS) est une granulomatose systémique préférentiellement localisée aux niveaux médiastino-thoracique et cutané. La plupart des sarcoïdoses (70%) surviennent chez l'adulte jeune (20 à 40 ans), avec une prédominance féminine et chez les patients à peau noire. Après 40 ans, elle affecte essentiellement la femme avec un deuxième pic d'incidence péri-ménopausique [181].

Des formes sévères sont décrites en cas d'atteinte extra-pulmonaire et elle est mortelle dans 0,5 à 5 % des cas [9]. Histologiquement, la sarcoïdose est caractérisée par la présence d'un granulome épithélioïde giganto-cellulaire sans nécrose caséuse, conséquence d'une réaction immunitaire lymphocytaire T de type Th1 en réponse à un antigène inconnu. Plusieurs médiateurs, dont le TNF- α , ont été impliqués dans la formation et la stabilisation du granulome sarcoïdosique. Le recours aux anti-TNF paraît donc justifié dans la prise en charge de la sarcoïdose et, à ce jour, des résultats encourageants ont été obtenus avec ces anti-TNF [148, 170, 177, 182-186].

Paradoxalement, plusieurs patients traités par anti-TNF pour une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite ankylosante ont développé une sarcoïdose alors qu'ils n'avaient aucun antécédent de ce type. Les premiers cas rapportés concernaient l'étanercept [187-189]. Sa faible activité sur le granulome était alors mise en avant pour expliquer ce phénomène. Mais rapidement, d'autres observations ont également impliqué l'infliximab et l'adalimumab [190-

192]. Nous proposons, au travers de la série de notifications spontanées au réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'une analyse de la littérature, d'évaluer les caractéristiques des cas rapportés à ce jour.

2 Méthodes

La base nationale de pharmacovigilance a été consultée le 31 mai 2010 par une requête ciblée sur les 5 anti-TNF (infliximab, adalimumab, étanercept, golimumab, certolizumab) avec le terme du dictionnaire MedDRA (niveau High Level Term (HLT)) « sarcoïdoses aiguë et chronique » et les termes MedDRA (niveau Precise Term (PT)) « sarcoïdose cardiaque », « sarcoïdose cutanée », « sarcoïdose cérébrale », « sarcoïdose du foie », « sarcoïdose musculaire », « sarcoïdose oculaire », « sarcoïdose pulmonaire ».

La recherche de cas publiés dans les bases bibliographiques Medline et Embase jusqu'au 31 mai 2010 a été réalisée à l'aide des mots clés « sarcoidosis », « anti-TNF », « infliximab », « etanercept », « adalimumab », « certolizumab », « golimumab ». Les publications où précisés l'âge et le sexe du patient, l'anti-TNF prescrit et son indication ont été retenues.

3 Résultats

3.1 Cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance

Sept cas ont été identifiés dont 2 faisant déjà l'objet d'une publication [193].

Cas N°1: Une femme de 51 ans souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde est traitée depuis 21 mois par étanercept et méthotrexate, relayé depuis 8 mois par léflunomide. Elle signale dès lors des douleurs basithoraciques bilatérales associées à une sensation d'oppression ; le scanner thoracique met alors en évidence des adénopathies multiples. Une corticothérapie générale permet une régression rapide des adénopathies. Cependant, un contrôle réalisé 2 mois plus tard retrouve de volumineuses adénopathies médiastinales bilatérales. Des biopsies ganglionnaires et cutanées permettent de retenir le diagnostic de sarcoïdose.

Cas N°2: Une femme de 63 ans, ayant une polyarthrite rhumatoïde, est traitée par infliximab depuis 3 ans. Elle présente alors des lésions cutanées de la face antérieure des jambes, des genoux, des coudes et en regard de cicatrices anciennes. Les biopsies cutanées de ces différentes localisations permettent finalement de poser le diagnostic de sarcoïdose cutanée.

Un mois plus tard, un bilan d'extension met en évidence une atteinte pulmonaire avec des biopsies bronchiques en faveur d'une inflammation granulomateuse. L'infliximab est alors définitivement contre-indiqué.

Cas N°3: Un homme de 66 ans, ayant depuis 20 ans un psoriasis compliqué de rhumatisme psoriasique, traité depuis 5 ans par infliximab avec une efficacité jugée satisfaisante, est hospitalisé dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë (créatininémie à 350 $\mu\text{mol/l}$) avec hypercalcémie à 2,90 mmol/l [valeurs de référence: 2-2,6]. A l'admission, le patient est dyspnéique et présente une asthénie marquée. Le scanner met en évidence plusieurs adénopathies médiastinales, un syndrome interstitiel diffus et un épanchement pleural bilatéral. L'évaluation de la fonction respiratoire montre un syndrome restrictif. La recherche d'anticorps anti-nucléaires est négative, l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est normale et le dosage plasmatique de la parathormone est diminué. La biopsie ganglionnaire révèle une lésion granulomateuse de type sarcoïdique. Le traitement par infliximab est interrompu et une corticothérapie instaurée. La dyspnée s'améliore rapidement.

Cas N°4 [193]: Une femme de 55 ans ayant une polyarthrite séronégative érosive depuis l'âge de 13 ans, est traitée depuis 2 mois par l'association adalimumab, léflunomide, prednisolone avec une bonne efficacité. En raison d'une élévation des transaminases et d'un prurit intense, l'adalimumab est interrompu. Le bilan biologique ne montre pas d'arguments en faveur d'une hépatite virale ou auto-immune. L'échographie met en évidence une vésicule polyolithiasique. Peu après, des lésions cutanées apparaissent, dont certaines situées sur des cicatrices d'anciennes interventions chirurgicales (mains). La biopsie est compatible avec une sarcoïdose cutanée. La recherche de mycobactérie sur les prélèvements histologiques est négative. Les lésions disparaissent en 2 mois après l'arrêt d'adalimumab et léflunomide, la patiente étant alors traitée par corticoïdes et méthotrexate en raison de la reprise des signes de polyarthrite.

Cas N°5 : Une femme polyarthritique de 51 ans est traitée pendant 1 an par étanercept. Deux mois après l'arrêt de ce traitement en raison d'intolérance digestive avec perturbation du bilan hépatique, elle souffre d'une dorsalgie justifiant la réalisation d'une radiographie pulmonaire qui révèle alors des adénopathies médiastinales. Les biopsies ganglionnaires permettent de retenir le diagnostic de sarcoïdose.

Cas N°6 : Un homme spondylarthritique de 43 ans est traité depuis 3 ans par infliximab. Il présente brutalement un érythème noueux et des adénopathies médiastinales sont découvertes au scanner thoracique. Les biopsies ganglionnaires et cutanées permettent de confirmer le diagnostic de sarcoïdose.

Cas N°7 [193]: Un homme de 46 ans souffrant d'un psoriasis depuis l'âge de 20 ans, associé à une spondylarthropathie axiale, est traité sans succès par adalimumab (5 injections au total), puis étanercept pendant 5 mois. Un traitement par infliximab est alors initié et le patient bénéficie de 5 injections en 5 mois. Quelques jours après la 5^{ème} injection, l'examen clinique découvre des nodules cutanés répartis sur les paumes des mains, certaines articulations, la région sternale, la tempe droite, ainsi qu'en regard de cicatrices anciennes. La biopsie de ces lésions est compatible avec une sarcoïdose. La tomодensitométrie pulmonaire, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le bilan biologique ne détectent pas d'anomalie. Neuf mois plus tard, les lésions ont spontanément et totalement régressé.

A ce jour, aucun cas n'a été identifié avec certolizumab ou golimumab.

Tableau IV : Principales caractéristiques des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Année	Age/ sexe	Ind ^(a)	Anti TNF	Délai de survenue (mois)	Localisation	biopsie	ACE ^(b)	Evolution ^(c)
2006	51/F	PR	ETA	21	PULM, CUT	oui	NP	Favorable
2007	63/F	PR	INF	36	PULM, CUT	oui	NP	Favorable
2008	66/H	RhP	INF	48	PULM, REIN	oui	N	Favorable
2008	55/F	PR	ADA	14	CUT	oui	N	Favorable
2008	51/F	PR	ETA	12	PULM	oui	NP	Favorable
2009	43/H	SA	INF	36	PULM, CUT	oui	NP	Inconnue
2010	46/H	RP	INF	5	CUT	oui	N	Favorable

(a) indication ; (b) enzyme de conversion de l'angiotensine ; (c) à l'arrêt du traitement ;
 N : normale ; NP : non précisé ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RP : rhumatisme psoriasique ;
 SA : spondylarthrite ankylosante ; INF : infliximab ; ADA : adalimumab ; ETA : étanercept.
 PULM : atteinte pulmonaire. OPH : atteinte oculaire. HEP : atteinte hépatique. CUT : atteinte cutanée

3.2 Analyse des cas publiés

Vingt trois références bibliographiques ont été retenues et sont regroupées dans le Tableau V.

Tableau V : Cas publiés de sarcoïdose chez les patients traités par anti-TNF [187-209].

Auteur	Réf	Année	Age/ sexe	Ind ^(a)	Anti TNF	Délai (mois)	Localisation	Biopsie	ACE ^(b)	Evolution ^(c)
Hashkes	11	2003	7/H	AJI	ETA	court	HEP OPH CUT	oui	np	favorable
Peno-Green	12	2003	50/F	PR	ETA	2	PULM CUT	oui	N	stabilité
Gonzalez	13	2006	70/H	SA	ETA	21	PULM , CUT	oui	aug	favorable
O'Shea	14	2006	34/H	SA	INF	60	PULM	oui	np	persistance ADP
Almodovar	15	2007	34/H	SA	INF	27	PULM	oui	Aug	favorable
Sturfelt	16	2007	41/F	PR	INF	66	NEURO PULM PAR	oui	N	favorable
Verschueren	18	2007	53/F	PR	ETA	6	PULM	oui	aug	favorable
			46/F	PR	ETA	12	PULM	oui	np	favorable
Farah	19	2007	40/H	RP	ETA	10	PULM	oui	aug	favorable
Kudrin	20	2007	52/F	PR	ETA	18	PULM , PAR	oui	np	aggravation puis favorable
Bachmeyer	21	2007	39/H	SA	ETA	1	CUT	oui	N	poursuite du traitement
Al Shami	22	2008	51/F	PR	INF	3	PULM , CUT	oui	aug	favorable
Toussiro	23	2008	27/H	SA	INF	22	PULM	oui	aug	favorable
			49/F	PR	ETA	26	PULM	oui	N	favorable
Ottaviani	24	2008	49/F	PR	ETA	24	PULM	oui	np	favorable
Ishiguro	25	2008	65/F	PR	ETA	19	PULM	oui	N	favorable
Van der Stoep	26	2009	55/F	PR	ADA	8	PULM CUT	oui	N	favorable puis reprise sans récurrence
			51/F	PR	ETA	48	PULM	oui	N	favorable puis reprise sans récurrence
Massara	27	2009	45/H	PR	INF	25	PULM	oui	N	favorable
			30/F	PR	ADA	27	PULM	oui	aug	favorable
Metyas	28	2009	62/F	PR	ADA	24	moelle osseuse	oui	aug	favorable
Josse	29	2009	61/F	PPR	INF	33	PULM , CUT	oui	N	favorable
Daïen	30	2009	46/H	RP	ETA	2	CUT	oui	N	favorable
			72/F	PR	ETA	18	CUT	oui	Aug	favorable
			69/F	PR	ETA	27	CUT PULM OPH	oui	N	favorable
			38/F	SA	ETA	18	PULM	oui	Np	récurrence avec ADA puis favorable
			49/F	PR	ETA	26	PULM	oui	N	favorable*
			54/F	SA	INF	14	CUT , PULM	oui	Np	favorable
			50/H	SA	INF	51	PULM	oui	Aug	favorable
			27/H	SA	INF	17	PULM	oui	Aug	favorable
			53/F	PR	ADA	21	CUT , PULM	oui	Aug	favorable
			51/F	SAPHO	ADA	1	PULM	oui	Aug	favorable
Takatori	31	2010	52/F	PR	ETA	14	PULM HEP CUT	oui	Aug	favorable
Dhaille	17	2010	47/H	RP	INF	6	CUT	oui	Np	favorable
			56/F	PR	ADA	3	CUT	oui	Np	favorable
Skoie	32	2010	42/H	SA	ETA	12	PAR	oui	aug	favorable, rotation ADA sans récurrence
			29/F	AJI	ETA	24	PAR	oui	aug	favorable, reprise puis récurrence
Izzi	33	2010	48/F	SA	ETA	36	PULM	oui	N	Favorable
			34/F	RhP	INF	2	PULM	oui	np	Favorable

(a) indication ;(b) enzyme de conversion de l'angiotensine ; (c) à l'arrêt du traitement ; aug : augmenté ; N : normale ; np : non précisé ; * avec administration de 6 mois de trithérapie antituberculeuse ; AJI : arthrite juvénile idiopathique ; PPR : pseudo polyarthrite rhizomélisque ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RP : rhumatisme psoriasique ; SA : spondylarthrite ankylosante ; ADA : adalimumab ; ETA : étanercept ; INF : infliximab. ADP : adénopathies. Aug : augmentée. N normale. NP : non précisé.

PULM : atteinte pulmonaire. OPH : atteinte oculaire. HEP : atteinte hépatique. CUT : atteinte cutanée

Elles rapportent au total 39 cas dont 2 figurent dans les cas de la base nationale de pharmacovigilance [193] et 2 qui sont communs à 2 références [198, 205]. Ainsi, au 31 mai 2010, 42 cas de sarcoïdose survenus au cours d'un traitement par anti-TNF ont été identifiés : 22 sont survenus au cours d'un traitement par étanercept, 14 au cours d'un traitement par infliximab et 6 au cours d'un traitement par adalimumab. Dans tous les cas, le diagnostic de sarcoïdose a été confirmé histologiquement. Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine était mentionné dans 30/42 cas et sa valeur était augmentée dans 15/30 cas.

L'anti-TNF était indiqué pour une PR chez 22 patients, une spondylarthropathie chez 16 patients (11 SA et 5 RP), 2 fois une arthrite juvénile idiopathique, une pseudo polyarthrite rhizomélique et un syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmoplantaire, Hyperostose et Ostéite). Le délai moyen entre le début du traitement et la survenue de la sarcoïdose était de $21,8 \pm 12,1$ mois. Ce délai était de $16,9 \pm 8,8$ mois pour l'étanercept et de $26,1 \pm 12,2$ mois pour le groupe infliximab, adalimumab. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic de sarcoïdose était de $47,6 \pm 9,7$ ans, avec un *sex ratio* H/F à 0,5. La Figure 3 indique la répartition des âges au moment du diagnostic de sarcoïdose. Un premier pic est noté vers l'âge de 34 ans, tandis qu'un pic plus important est situé vers l'âge de 52 ans. Trente-deux cas (soit 76%) sont survenus chez des patients de plus de 40 ans, majoritairement des femmes (*sex ratio* H/F à 0,33). Onze cas concernent des patients âgés de 7 à 40 ans, avec en revanche pour cette tranche d'âge, un *sex ratio* plutôt masculin (H/F à 1,75).

4 Discussion

Cette revue porte sur 42 cas de sarcoïdose survenus au décours d'un traitement par anti-TNF, issus soit de la notification spontanée en France soit de la littérature internationale. Notre analyse montre que la survenue d'une sarcoïdose lors d'un traitement par anti-TNF est possible avec les 2 types d'anti-TNF : anticorps monoclonaux et protéine de fusion. Tous ces cas, confirmés histologiquement, ont des critères chronologiques en faveur du rôle des anti-TNF: délai compatible, régression à l'arrêt de l'anti-TNF et pour 2 patients, récurrence à la réintroduction d'un anti-TNF [205, 208]. En revanche, pour 2 patients la réintroduction du même anti-TNF n'a pas été suivie de récurrence [201] et chez un patient l'étanercept a été remplacé par de l'adalimumab sans récurrence [208]. Comme dans la population générale, nous constatons deux pics de survenue selon l'âge des patients [9], mais avec une inversion des proportions puisque le pic le plus important des sarcoïdoses sous anti-TNF se situe vers 50

ans (Figure 3). On retient également un cas de sarcoïdose systémique chez un enfant de 7 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique et traité depuis peu par l'éтанercept [187], alors qu'il est admis que les formes pédiatriques chez l'enfant de moins de 10 ans sont exceptionnelles [9]. Ces éléments paraissent donc globalement en faveur du rôle des anti-TNF qui peut alors s'envisager soit de façon directe, soit de façon indirecte.

Si l'on envisage un rôle direct des anti-TNF, il faut sans doute tenir compte des différences qui existent entre les anticorps monoclonaux et la protéine de fusion [210]. Les anticorps monoclonaux sont bivalents et fixent deux trimères de TNF soluble alors que la protéine de fusion n'en fixe qu'un, mais avec une affinité supérieure. Trois molécules d'infliximab ou d'adalimumab peuvent se fixer sur une molécule de TNF membranaire. En revanche, l'éтанercept ne fixe qu'une molécule de TNF et ne relie pas les TNF membranaires. Par ailleurs, adalimumab et infliximab reconnaissent les complexes TNF/récepteur, mais pas éتانercept. Ces différences ont des conséquences fonctionnelles non négligeables: les anticorps monoclonaux bloquent les deux formes (soluble et membranaire) de TNF et empêchent l'accès aux deux types de récepteurs TNFR1(p55) et TNFR2(p75) ; l'éتانercept préserve partiellement l'activation de TNFR2 via le TNF membranaire.

Or, TNFR2 et TNF membranaire jouent un rôle important dans la formation du granulome et dans la défense antituberculeuse. Cette différence explique que l'éتانercept n'est pas utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn et qu'il serait moins susceptible de favoriser les cas de tuberculose ; de plus il s'avère peu efficace dans la prise en charge de sarcoïdoses résistantes [148, 170, 175, 177, 183-186]. Par ailleurs, les premières descriptions de sarcoïdoses au cours d'un traitement par anti-TNF ont été rapportés avec l'éتانercept [187, 188]. Toutefois, ce mécanisme ne peut expliquer un nombre quasi-équivalent de cas de sarcoïdose survenant avec les anticorps monoclonaux.

D'autres hypothèses doivent être évoquées pour expliquer ce probable effet classe des anti-TNF. L'une, souvent appelée « hypothèse cytokinique », s'appuie sur l'observation de l'augmentation de la production d'interféron γ soit directement par l'éتانercept, soit via la restauration de l'activité Th1 par l'infliximab ou l'adalimumab [175]. Une hypothèse similaire impliquant le recrutement de lymphocytes T cytotoxiques CXCR3 par augmentation de la production des interférons α et β est proposée pour expliquer la survenue d'éruptions psoriasiformes, autre effet paradoxal bien identifié des anti-TNF [211]. L'autre hypothèse, dite « infectieuse » repose sur la nécessité d'un contact infectieux pour développer une

sarcoïdose, les agents suspectés étant *Mycobacterium tuberculosis* et *Propionibacterium acnes*. Il est désormais établi que les anti-TNF favorisent la survenue d'infections bactériennes opportunistes, cette hypothèse paraît donc toujours séduisante. Cependant, à notre connaissance, *Propionibacterium acnes* n'a été mis en évidence que dans le granulome sarcoïdique d'un seul patient [166] et la majorité des observations ont des bilans histologiques et microbiologiques négatifs vis-à-vis des mycobactéries .

Si l'on envisage un rôle indirect des anti-TNF, on peut évoquer la simultanéité d'une diminution de la corticothérapie avec l'introduction de l'anti-TNF, baisse qui démasquerait une sarcoïdose latente. Cette hypothèse ne peut être écartée en l'absence de dépistage possible avant le début du traitement. Le rôle de la pathologie initiale doit également être évoqué si l'on suspecte une prédisposition de certains patients à développer une sarcoïdose. Une association entre sarcoïdose et PR a été décrite mais semble exceptionnelle [212]. Le lien entre spondylarthrite et sarcoïdose est plus souvent décrit, mais probablement à tort en raison de la présentation clinique de la sarcoïdose qui peut mimer une spondylarthropathie.

Actuellement ces deux affections sont considérées comme des entités distinctes, sans étiologie commune identifiée, bien que toutes deux s'accompagnent d'une augmentation du nombre de lymphocytes CD4+ et soient associées à la présence de *Propionobacterium acnes* [213]. Nous observons que parmi les 42 cas de sarcoïdose, la pathologie ayant motivé l'indication de l'anti-TNF est deux fois plus souvent une PR (22/42) qu'une SA (11/42). Cette répartition, similaire à celle des prescriptions d'anti-TNF en général dans le domaine des rhumatismes inflammatoires, apporte donc un argument en faveur du rôle spécifique des anti-TNF dans la survenue d'une sarcoïdose et permet d'écartier un éventuel biais protopathique.

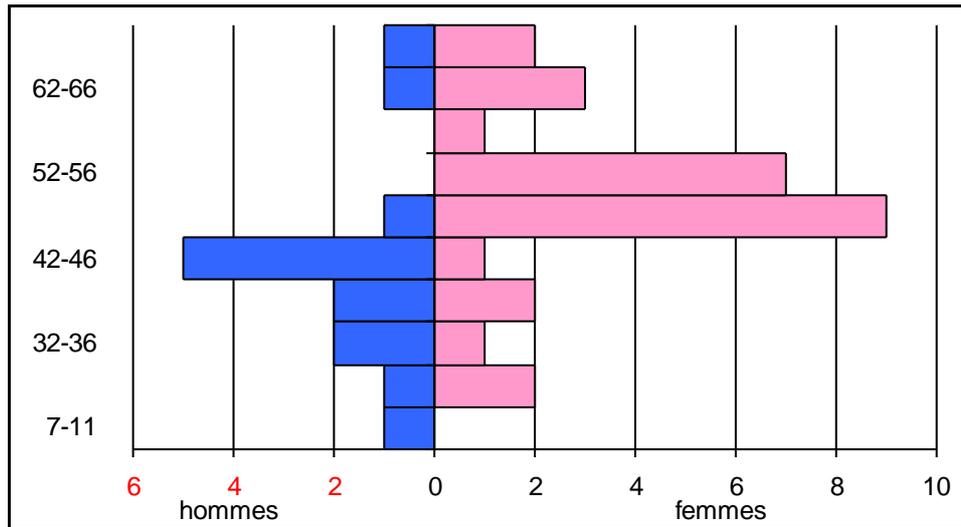


Figure 3 : Répartition des âges selon le sexe au moment du diagnostic de la sarcoïdose chez les patients traités par anti-TNF

5 Conclusion

La survenue d'une sarcoïdose au cours d'un traitement par anti-TNF est un effet indésirable rare. Le nombre de cas notifiés ou publiés a, cependant, augmenté durant les trois dernières années. Cette revue confirme qu'il s'agit bien d'un effet de classe, qui oblige à considérer la sarcoïdose comme un effet paradoxal des traitements anti-TNF, au même titre que le psoriasis, l'uvéïte antérieure ou certaines maladies inflammatoires chroniques intestinales.

4^{ème} Partie : Conclusion

L'étiopathogénie de la sarcoïdose est complexe. Le TNF α en association à d'autres cytokines et le promoteur du gène du TNF α en association à d'autres gènes principalement du CMH de type II jouent un rôle important dans le développement et l'expression clinique de la maladie, notamment les formes aiguës et sévères.

Parmi les anti-TNF, l'infliximab et l'adalimumab sont proposés en traitement de certaines formes graves, réfractaires, extrapulmonaires de sarcoïdose notamment ophtalmologiques, encéphaliques et le lupus pernio.

L'analyse des cas de sarcoïdose survenues sous anti-TNF déclarés à la base nationale de pharmacovigilance et publiés dans la littérature internationale est en faveur d'un effet paradoxal de classe des anti-TNF. Les localisations ou profils évolutifs potentiellement graves de la sarcoïdose en font un effet indésirable à ne pas négliger.

La connaissance précise du rôle de chaque cytokine et du rôle de chaque gène dans la sarcoïdose pourrait permettre d'élucider les mécanismes en cause dans cet effet paradoxal rare.

5^{ème} Partie : Références Bibliographiques

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-55.
2. Baughman R. P., Teirstein A. S., Judson M. A., Rossman M. D., Yeager H., Jr., Bresnitz E. A., et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885-9.
3. Hillerdal G., Nou E., Osterman K., Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:29-32.
4. Milman N., Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis.* 1990;7:50-7.
5. Rybicki B. A., Major M., Popovich J., Jr., Maliarik M. J., Iannuzzi M. C. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997;145:234-41.
6. Bardinas F., Morera J., Fite E., Plasencia A. Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet.* 1989;2:455-6.
7. Pietinalho A., Ohmichi M., Hiraga Y., Lofroos A. B., Selroos O. The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1996;13:159-66.
8. Keller A. Z. Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. *Am J Epidemiol.* 1971;94:222-30.
9. Valeyre D, Nunes H, Duperron et al. Sarcoidose. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Pneumologie,* 6-039-D-10, 2005.
10. Perry A., Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119:167-72.

11. Iwai K., Tachibana T., Takemura T., Matsui Y., Kitaichi M., Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43:372-6.
12. Iwai K., Takemura T., Kitaichi M., Kawabata Y., Matsui Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43:377-85.
13. Gideon N. M., Mannino D. M. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med.* 1996;100:423-7.
14. Rybicki B. A., Iannuzzi M. C., Frederick M. M., Thompson B. W., Rossman M. D., Bresnitz E. A., et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2085-91.
15. Rybicki B. A., Kirkey K. L., Major M., Maliarik M. J., Popovich J., Jr., Chase G. A., et al. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am J Epidemiol.* 2001;153:188-93.
16. Schurmann M., Reichel P., Muller-Myhsok B., Schlaak M., Muller-Quernheim J., Schwinger E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:840-6.
17. Schurmann M., Lympany P. A., Reichel P., Muller-Myhsok B., Wurm K., Schlaak M., et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:861-4.
18. Sato H., Woodhead F. A., Ahmad T., Grutters J. C., Spagnolo P., van den Bosch J. M., et al. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet.* 19:4100-11.
19. Grunewald J., Brynedal B., Darlington P., Nisell M., Cederlund K., Hillert J., et al. Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients. *Respir Res.* 11:25.

20. Morais A., Alves H., Lima B., Delgado L., Goncalves R., Tafulo S. HLA class I and II and TNF-alpha gene polymorphisms in sarcoidosis patients. *Rev Port Pneumol.* 2008;14:727-46.
21. Sato H., Grutters J. C., Pantelidis P., Mizzon A. N., Ahmad T., Van Houte A. J., et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:406-12.
22. Maliarik M. J., Rybicki B. A., Malvitz E., Sheffer R. G., Major M., Popovich J., Jr., et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1566-70.
23. Pietinalho A., Furuya K., Yamaguchi E., Kawakami Y., Selroos O. The angiotensin-converting enzyme DD gene is associated with poor prognosis in Finnish sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 1999;13:723-6.
24. Furuya K., Yamaguchi E., Itoh A., Hizawa N., Ohnuma N., Kojima J., et al. Deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax.* 1996;51:777-80.
25. McGrath D. S., Foley P. J., Petrek M., Izakovicova-Holla L., Kolek V., Veeraraghavan S., et al. Ace gene I/D polymorphism and sarcoidosis pulmonary disease severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:197-201.
26. Tomita H., Ina Y., Sugiura Y., Sato S., Kawaguchi H., Morishita M., et al. Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:255-9.
27. Ziegenhagen M. W., Muller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med.* 2003;253:18-30.
28. Wilson A. G., de Vries N., Pociot F., di Giovine F. S., van der Putte L. B., Duff G. W. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles. *J Exp Med.* 1993;177:557-60.
29. Somoskovi A., Zissel G., Seitzer U., Gerdes J., Schlaak M., Muller Quernheim J. Polymorphisms at position -308 in the promoter region of the TNF-alpha and in the first

- intron of the TNF-beta genes and spontaneous and lipopolysaccharide-induced TNF-alpha release in sarcoidosis. *Cytokine*. 1999;11:882-7.
30. Valentonyte R., Hampe J., Huse K., Rosenstiel P., Albrecht M., Stenzel A., et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet*. 2005;37:357-64.
 31. Hills S. E., Parkes S. A., Baker S. B. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man--2: Evidence for space-time clustering. *Thorax*. 1987;42:427-30.
 32. Parkes S. A., Baker S. B., Bourdillon R. E., Murray C. R., Rakshit M., Sarkies J. W., et al. Incidence of sarcoidosis in the Isle of Man. *Thorax*. 1985;40:284-7.
 33. Panayias S., Theodorakopoulos P., Bouras A., Constantopoulos S. Seasonal occurrence of sarcoidosis in Greece. *Lancet*. 1991;338:510-1.
 34. Kern D. G., Neill M. A., Wrenn D. S., Varone J. C. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:974-80.
 35. Sartwell P. E., Edwards L. B. Epidemiology of sarcoidosis in the U.S. Navy. *Am J Epidemiol*. 1974;99:250-7.
 36. Rybicki B. A., Amend K. L., Maliarik M. J., Iannuzzi M. C. Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21:49-55.
 37. Newman L. S., Rose C. S., Bresnitz E. A., Rossman M. D., Barnard J., Frederick M., et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1324-30.
 38. Kucera G. P., Rybicki B. A., Kirkey K. L., Coon S. W., Major M. L., Maliarik M. J., et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest*. 2003;123:1527-35.
 39. Burke W. M., Keogh A., Maloney P. J., Delprado W., Bryant D. H., Spratt P. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet*. 1990;336:1579.

40. Heyll A., Meckenstock G., Aul C., Sohngen D., Borchard F., Hadding U., et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:161-4.
41. James D. G., Williams W. J. Kveim-Siltzbach test revisited. *Sarcoidosis.* 1991;8:6-9.
42. Vokurka M., Lecossier D., du Bois R. M., Wallaert B., Kambouchner M., Tazi A., et al. Absence of DNA from mycobacteria of the *M. tuberculosis* complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1000-3.
43. Ishige I., Usui Y., Takemura T., Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet.* 1999;354:120-3.
44. Conron M., Du Bois R. M. Immunological mechanisms in sarcoidosis. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:543-54.
45. Pinkston P., Bitterman P. B., Crystal R. G. Spontaneous release of interleukin-2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1983;308:793-800.
46. Shigehara K., Shijubo N., Ohmichi M., Takahashi R., Kon S., Okamura H., et al. IL-12 and IL-18 are increased and stimulate IFN-gamma production in sarcoid lungs. *J Immunol.* 2001;166:642-9.
47. Baumer I., Zissel G., Schlaak M., Muller-Quernheim J. Th1/Th2 cell distribution in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16:171-7.
48. Agostini C., Adami F., Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:71-6.
49. Zissel G., Prasse A., Muller-Quernheim J. Sarcoidosis--immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:3-14.
50. Soler P., Basset F. Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;278:147-60.

51. Ceuppens J. L., Lacquet L. M., Marien G., Demedts M., van den Eeckhout A., Stevens E. Alveolar T-cell subsets in pulmonary sarcoidosis. Correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:563-8.
52. Ziegenhagen M. W., Benner U. K., Zissel G., Zabel P., Schlaak M., Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1586-92.
53. Baughman R. P., Strohofer S. A., Buchsbaum J., Lower E. E. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med.* 1990;115:36-42.
54. Lynch J. P., 3rd, Standiford T. J., Rolfe M. W., Kunkel S. L., Strieter R. M. Neutrophilic alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. The role of interleukin-8. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1433-9.
55. Wahlstrom J., Katchar K., Wigzell H., Olerup O., Eklund A., Grunewald J. Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:115-21.
56. Prasse A., Pechkovsky D. V., Toews G. B., Jungraithmayr W., Kollert F., Goldmann T., et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:781-92.
57. Baughman R. P., Lower E. E., du Bois R. M. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003;361:1111-8.
58. Soler P. Pathogénie-étiologie de la sarcoïdose. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152:28-33.
59. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol.* 1992;23:1216-23.
60. Battesti J. P., Azoulay E. Formes atypiques de sarcoïdose. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152:51-7.
61. Grenier P., Chevret S., Beigelman C., Brauner M. W., Chastang C., Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology.* 1994;191:383-90.

62. Lynch J. P., 3rd, Kazerooni E. A., Gay S. E. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18:755-85.
63. Brauner M., Attali P., Dumas J. L., Valeyre D. Apport de l'imagerie dans la sarcoïdose. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152:39-44.
64. Brauner M. W., Grenier P., Mompoint D., Lenoir S., de Cremoux H. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology.* 1989;172:467-71.
65. Battesti J. P., Saumon G., Valeyre D., Amouroux J., Pechnick B., Sandron D., et al. Pulmonary sarcoidosis with an alveolar radiographic pattern. *Thorax.* 1982;37:448-52.
66. Tazi A., Desfemmes-Baleyte T., Soler P., Valeyre D., Hance A. J., Battesti J. P. Pulmonary sarcoidosis with a diffuse ground glass pattern on the chest radiograph. *Thorax.* 1994;49:793-7.
67. Abehsera M., Valeyre D., Grenier P., Jaillet H., Battesti J. P., Brauner M. W. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1751-7.
68. Brauner M. W., Lenoir S., Grenier P., Cluzel P., Battesti J. P., Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility. *Radiology.* 1992;182:349-54.
69. Murdoch J., Muller N. L. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159:473-7.
70. Abe S., Munakata M., Nishimura M., Tsuneta Y., Terai T., Nakano I., et al. Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 1984;85:650-5.
71. Wallaert B., Ramon P., Fournier E., Tonnel A. B., Voisin C. Bronchoalveolar lavage, serum angiotensin-converting enzyme, and gallium-67 scanning in extrathoracic sarcoidosis. *Chest.* 1982;82:553-5.
72. Tremblay A., Stather D. R., Maceachern P., Khalil M., Field S. K. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest.* 2009;136:340-6.

73. Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *Eur Respir J.* 1997;10:2699-700.
74. Levinson R. S., Metzger L. F., Stanley N. N., Kelsen S. G., Altose M. D., Cherniack N. S., et al. Airway function in sarcoidosis. *Am J Med.* 1977;62:51-9.
75. Lamberto C., Nunes H., Le Toumelin P., Duperron F., Valeyre D., Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest.* 2004;125:2061-8.
76. Viskum K., Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J.* 1993;6:349-53.
77. Descamps V., Bouscarat F., Marinho E. Manifestations cutanées de la sarcoïdose. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie,* 98-470-A-10,2005.
78. Young R. J., 3rd, Gilson R. T., Yanase D., Elston D. M. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol.* 2001;40:249-53.
79. Giuffrida T. J., Kerdel F. A. Sarcoidosis. *Dermatol Clin.* 2002;20:435-47, vi.
80. Bonfioli A. A., Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol.* 2005;20:177-82.
81. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:110-6.
82. Badelon I., Chaine G. Les manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152:108-12.
83. Ganne-Carrie N., Guettier C., Ziol M., Beaugrand M., Trinchet J. C. Sarcoidose et foie. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152:103-7.
84. Valla D., Pessegueiro-Miranda H., Degott C., Lebrec D., Rueff B., Benhamou J. P. Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. A report of seven cases with a review of the literature. *Q J Med.* 1987;63:531-44.
85. Dubas F., Nicolas G. Neurosarcoidose. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Neurologie,* 17-168-A-10,2001.

86. Dumas J. L., Valeyre D., Chapelon-Abric C., Belin C., Piette J. C., Tandjaoui-Lambiotte H., et al. Central nervous system sarcoidosis: follow-up at MR imaging during steroid therapy. *Radiology*. 2000;214:411-20.
87. Valeyre D., Chapelon-Abric C., Belin C., Dumas J. L. Sarcoidose du système nerveux central. *Rev Med Interne*. 1998;19:409-14.
88. Chapelon-Abric C., de Zuttere D., Duhaut P., Veyssier P., Wechsler B., Huong D. L., et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:315-34.
89. Chapelon-Abric C. Sarcoidose cardiaque. *Rev Med Interne*. 2007;28 Suppl 1:S33-5.
90. Suzuki T., Kanda T., Kubota S., Imai S., Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest*. 1994;106:1021-4.
91. Uslu N., Akyol A., Gorgulu S., Eren M., Ocakli B., Celik S., et al. Heart rate variability in patients with systemic sarcoidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11:38-42.
92. Fahy G. J., Marwick T., McCreery C. J., Quigley P. J., Maurer B. J. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 1996;109:62-6.
93. Le Guludec D., Menad F., Faraggi M., Weinmann P., Battesti J. P., Valeyre D. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Chest*. 1994;106:1675-82.
94. Meyrier A. Sarcoidosis: the nephrologist's view. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152:45-50.
95. Mahevas M., Lescure F. X., Boffa J. J., Delastour V., Belenfant X., Chapelon C., et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:98-106.
96. Izadifar A., Vernejoux J. M., Raheison C., Sayago I., Merville J. P., Deminiere D., et al. Sarcoidose et insuffisance rénale. *Rev Mal Respir*. 2002;19:100-2.

97. Visser H., Vos K., Zanelli E., Verduyn W., Schreuder G. M., Speyer I., et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:499-504.
98. Torralba K. D., Quismorio F. P., Jr. Sarcoid arthritis: a review of clinical features, pathology and therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20:95-103.
99. Eschard J. P., Etienne J. C. Manifestations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. *Rev Med Interne.* 1994;15 Suppl 3:305S-7S.
100. Thelier N., Assous N., Job-Deslandre C., Meyer O., Bardin T., Orcel P., et al. Osteoarticular involvement in a series of 100 patients with sarcoidosis referred to rheumatology departments. *J Rheumatol.* 2008;35:1622-8.
101. Thelier N., Allanore Y. Localisations ostéoarticulaires de la sarcoïdose. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-027-C-10, 2009.*
102. Fayad F., Liote F., Berenbaum F., Orcel P., Bardin T. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol.* 2006;33:98-103.
103. Shah U. K., White J. A., Gooley J. E., Hybels R. L. Otolaryngologic manifestations of sarcoidosis: presentation and diagnosis. *Laryngoscope.* 1997;107:67-75.
104. Zeitlin J. F., Tami T. A., Baughman R., Winget D. Nasal and sinus manifestations of sarcoidosis. *Am J Rhinol.* 2000;14:157-61.
105. Meybeck A., Just N., Heurtebise F., Chanez P., Crampette L., Darras J., et al. Atteinte nasosinusienne au cours de la sarcoïdose. Etude prospective chez 62 patients atteints de sarcoïdose. *Rev Mal Respir.* 2004;21:279-86.
106. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A., Salazar A., Marcoval J., Valverde J., et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med.* 1999;107:240-5.
107. Sadoun D., Kambouchner M., Tazi A., Lattaignant J. C., Margent P., Arondelle C., et al. Granulomatose nécrosante sarcoid like. A propos de 4 cas. *Ann Med Interne (Paris).* 1994;145:230-3.

108. Hurst E. A., Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2005;141:865-8.
109. Goldberg H. J., Fiedler D., Webb A., Jagirdar J., Hoyumpa A. M., Peters J. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: a case series and review of the literature. *Respir Med.* 2006;100:2063-8.
110. Kornacker M., Kraemer A., Leo E., Ho A. D. Occurrence of sarcoidosis subsequent to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Ann Hematol.* 2002;81:103-5.
111. Ahbib S., Lachapelle J. M., Marot L. Granulomes sarcoidosiques après injection de toxine botulinique A (Botox) pour correction des rides. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133:43-5.
112. Yoshida T., Tanaka M., Okamoto K., Hirai S. Neurosarcoidosis following augmentation mammoplasty with silicone. *Neurol Res.* 1996;18:319-20.
113. Bouvry D., Uzunhan Y., Naccache J. M., Nunes H., Brillet P. Y., Valeyre D. Sarcoidose à présentation atypique. *Rev Med Interne.* 2008;29:46-53.
114. Meyrier A., Valeyre D., Bouillon R., Paillard F., Battesti J. P., Georges R. Resorptive versus absorptive hypercalciuria in sarcoidosis: correlations with 25-hydroxy vitamin D3 and 1,25-dihydroxy vitamin D3 and parameters of disease activity. *Q J Med.* 1985;54:269-81.
115. Sandron D., Lecossier D., Grodet A., Basset G., Battesti J. P. Intérêt pratique du dosage de l'ECA sérique dans la sarcoidose. *Rev Fr Mal Respir.* 1980;8:253-8.
116. Bergoin C., Lamblin C., Wallaert B. Manifestations biologiques au cours de la sarcoidose. *Ann Med Interne (Paris).* 2001;152:34-8.
117. Bonardel G., Carmoi T., Gontier E., Lecoules S., Cambon A., Foehrenbach H., et al. Apport de la tomographie par emission de positons dans la prise en charge de la sarcoidose. *Rev Med Interne.*

118. Nunes H., Maurer C., Naccache J. M., Girard F., Brauner M., Valeyre D. Sarcoidose pulmonaire sévère. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152:96-102.
119. Rizzato G., Pezzano A., Sala G., Merlini R., Ladelli L., Tansini G., et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur J Respir Dis*. 1983;64:121-8.
120. Askling J., Grunewald J., Eklund A., Hillerdal G., Ekblom A. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1668-72.
121. Naccache J. M., Antoine M., Wislez M., Fleury-Feith J., Oksenhendler E., Mayaud C., et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:2009-13.
122. Bonnet F., Dubuc J., Morlat P., Delbrel X., Doutre M. S., de Witte S., et al. Sarcoidose et comorbidité : étude rétrospective de 32 observations. *Rev Med Interne*. 2001;22:619-23.
123. Brincker H., Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer*. 1974;29:247-51.
124. Romer F. K., Hommelgaard P., Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J*. 1998;12:906-12.
125. Paramothayan N. S., Lasserson T. J., Jones P. W. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD001114.
126. Baughman R. P., Lower E. E. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:1268-71.
127. 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*. 2000;17:60-6.
128. Baughman R. P., Lower E. E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax*. 1999;54:742-6.
129. Veien N. K., Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *Br J Dermatol*. 1977;97:213-6.

130. Baughman R. P., Lower E. E. Steroid-sparing alternative treatments for sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 1997;18:853-64.
131. Baltzan M., Mehta S., Kirkham T. H., Cosio M. G. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:192-7.
132. Sharma O. P. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest.* 1997;112:220-8.
133. Jones E., Callen J. P. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:487-9.
134. Ye Q., Chen B., Tong Z., Nakamura S., Sarria R., Costabel U., et al. Thalidomide reduces IL-18, IL-8 and TNF-alpha release from alveolar macrophages in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2006;28:824-31.
135. Baughman R. P., Judson M. A., Teirstein A. S., Moller D. R., Lower E. E. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest.* 2002;122:227-32.
136. Nguyen Y. T., Dupuy A., Cordoliani F., Vignon-Pennamen M. D., Lebbe C., Morel P., et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:235-41.
137. Estines O., Revuz J., Wolkenstein P., Bressieux J. M., Roujeau J. C., Cosnes A. Sarcoidose : traitement par thalidomide chez 10 malades. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:611-3.
138. Hoyle J. C., Newton H. B., Katz S. Prognosis of refractory neurosarcoidosis altered by thalidomide: a case report. *J Med Case Reports.* 2008;2:27.
139. Judson M. A., Silvestri J., Hartung C., Byars T., Cox C. E. The effect of thalidomide on corticosteroid-dependent pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:51-7.
140. Baughman R. P., Lower E. E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21:43-8.

141. Muller-Quernheim J., Kienast K., Held M., Pfeifer S., Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999;14:1117-22.
142. Lewis S. J., Ainslie G. M., Bateman E. D. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16:87-92.
143. Varron L., Broussolle C., Candessanche J. P., Marignier R., Rousset H., Ninet J., et al. Spinal cord sarcoidosis: report of seven cases. *Eur J Neurol.* 2009;16:289-96.
144. Arai M., Sugiura A. Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy associated with sarcoidosis: successful treatment with intravenous pulse cyclophosphamide. *Intern Med.* 2001;40:1261-2.
145. Israel R. H., Poe R. H. Massive pericardial effusion in sarcoidosis. *Respiration.* 1994;61:176-80.
146. Demeter S. L. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest.* 1988;94:202-3.
147. Bullmann C., Faust M., Hoffmann A., Heppner C., Jockenhovel F., Muller-Wieland D., et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur J Endocrinol.* 2000;142:365-72.
148. Doty J. D., Mazur J. E., Judson M. A. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest.* 2005;127:1064-71.
149. Kouba D. J., Mimouni D., Rencic A., Nousari H. C. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol.* 2003;148:147-8.
150. Bhat P., Cervantes-Castaneda R. A., Doctor P. P., Anzaar F., Foster C. S. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:185-90.
151. Pawate S., Moses H., Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *Qjm.* 2009;102:449-60.
152. Stern B. J., Schonfeld S. A., Sewell C., Krumholz A., Scott P., Belendiuk G. The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch Neurol.* 1992;49:1065-72.

153. York E. L., Kovithavongs T., Man S. F., Rebuck A. S., Sproule B. J. Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest*. 1990;98:1026-9.
154. Martinet Y., Pinkston P., Saltini C., Spurzem J., Muller-Quernheim J., Crystal R. G. Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:1242-8.
155. Zabel P., Entzian P., Dalhoff K., Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1665-9.
156. Park M. K., Fontana, Jr., Babaali H., Gilbert-McClain L. I., Stylianou M., Joo J., et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26:121-31.
157. Barbers R. G. Role of transplantation (lung, liver, and heart) in sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 1997;18:865-74.
158. Denys B. G., Bogaerts Y., Coenegrachts K. L., De Vriese A. S. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? *Clin Sci (Lond)*. 2007;112:281-9.
159. Sweiss N. J., Baughman R. P. Tumor necrosis factor inhibition in the treatment of refractory sarcoidosis: slaying the dragon? *J Rheumatol*. 2007;34:2129-31.
160. Foley N., Lambert C., McNicol M., Johnson N., Rook G. A. An inhibitor of the toxicity of tumour necrosis factor in the serum of patients with sarcoidosis, tuberculosis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1990;80:395-9.
161. Hino T., Nakamura H., Shibata Y., Abe S., Kato S., Tomoike H. Elevated levels of type II soluble tumor necrosis factor receptors in the bronchoalveolar lavage fluids of patients with sarcoidosis. *Lung*. 1997;175:187-93.
162. Nakayama T., Hashimoto S., Amemiya E., Horie T. Elevation of plasma-soluble tumour necrosis factor receptors (TNF-R) in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. 1996;104:318-24.
163. Muller-Quernheim J., Pfeifer S., Mannel D., Strausz J., Ferlinz R. Lung-restricted activation of the alveolar macrophage/monocyte system in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:187-92.

164. Ziegenhagen M. W., Fitschen J., Martinet N., Schlaak M., Muller-Quernheim J. Serum level of soluble tumour necrosis factor receptor II (75 kDa) indicates inflammatory activity of sarcoidosis. *J Intern Med.* 2000;248:33-41.
165. Seitzer U., Swider C., Stuber F., Suchnicki K., Lange A., Richter E., et al. Tumour necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine.* 1997;9:787-90.
166. Toussirot E., Pertuiset E. Agents anti-TNF α et sarcoidose. Mise au point. *Rev Med Interne.*31:828-37.
167. Rossman M. D., Newman L. S., Baughman R. P., Teirstein A., Weinberger S. E., Miller W., Jr., et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:201-8.
168. Baughman R. P., Drent M., Kavuru M., Judson M. A., Costabel U., du Bois R., et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:795-802.
169. Judson M. A., Baughman R. P., Costabel U., Flavin S., Lo K. H., Kavuru M. S., et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J.* 2008;31:1189-96.
170. Baughman R. P., Lower E. E., Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2008;25:76-89.
171. Khanna D., Liebling M. R., Louie J. S. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol.* 2003;30:1864-7.
172. Hobbs K. Chronic sarcoid arthritis treated with intraarticular etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52:987-8.
173. Tuchinda C., Wong H. K. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:538-40.

174. Le Roux K., Streichenberger N., Vial C., Petiot P., Feasson L., Bouhour F., et al. Granulomatous myositis: a clinical study of thirteen cases. *Muscle Nerve*. 2007;35:171-7.
175. Utz J. P., Limper A. H., Kalra S., Specks U., Scott J. P., Vuk-Pavlovic Z., et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2003;124:177-85.
176. 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*. 2005;128:1062-47.
177. Callejas-Rubio J. L., Ortego-Centeno N., Lopez-Perez L., Benticuaga M. N. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2006;25:596-7.
178. Heffernan M. P., Smith D. I. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2006;142:17-9.
179. Philips M. A., Lynch J., Azmi F. H. Ulcerative cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:917.
180. Marnane M., Lynch T., Scott J., Stack J., Kelly P. J. Steroid-unresponsive neurosarcoidosis successfully treated with adalimumab. *J Neurol*. 2009;256:139-40.
181. Chapelon-Abric C. Epidémiologie de la sarcoïdose et de ses facteurs de risque génétiques et environnementaux. *Rev Med Interne*. 2004;25:494-500.
182. Alexis A. F., Strober B. E. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg*. 2005;9:296-302.
183. Cruz B. A., Reis D. D., Araujo C. A. Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Rheumatol Int*. 2007;27:1181-3.
184. Moravan M., Segal B. M. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology*. 2009;72:337-40.
185. Sodhi M., Pearson K., White E. S., Culver D. A. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respir Med*. 2009;103:268-73.

186. Thielen A. M., Barde C., Saurat J. H., Laffitte E. Refractory chronic cutaneous sarcoidosis responsive to dose escalation of TNF-alpha antagonists. *Dermatology*. 2009;219:59-62.
187. Hashkes P. J., Shajrawi I. Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:645-6.
188. Peno-Green L., Lluberas G., Kingsley T., Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest*. 2002;122:1858-60.
189. O'Shea F. D., Marras T. K., Inman R. D. Pulmonary sarcoidosis developing during infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;55:978-81.
190. Gonzalez-Lopez M. A., Blanco R., Gonzalez-Vela M. C., Fernandez-Llaca H., Rodriguez-Valverde V. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;55:817-20.
191. Almodovar R., Izquierdo M., Zarco P., Javier Quiros F., Mazzucchelli R., Steen B. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:99-101.
192. Sturfelt G., Christensson B., Bynke G., Saxne T. Neurosarcoidosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with infliximab. *J Rheumatol*. 2007;34:2313-4.
193. Dhaille F., Viseux V., Caudron A., Dadban A., Tribout C., Boumier P., et al. Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment: report of two cases. *Dermatology*. 2007;220:234-7.
194. Verschueren K., Van Essche E., Verschueren P., Taelman V., Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1969-71.
195. Farah R. E., Shay M. D. Pulmonary sarcoidosis associated with etanercept therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1446-8.
196. Kudrin A., Chilvers E. R., Ginawi A., Hazleman B. L., Griffiths M. H., Thiru S., et al. Sarcoid-like granulomatous disease following etanercept treatment for RA. *J Rheumatol*. 2007;34:648-9.

197. Bachmeyer C., Blum L., Petitjean B., Kemiche F., Pertuiset E. Granulomatous tattoo reaction in a patient treated with etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:550-2.
198. Al-Shami AA., Scheldon P. Case report of rheumatoid arthritis patient who developed sarcoidosis while infliximab. *Rheumatology* 2008; 47:161.
199. Toussirot E., Pertuiset E., Kantelip B., Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:471-5.
200. Ottaviani S., Cerf-Payraastre I., Kemiche F., et al. Atypical pulmonary manifestations occurring in patients receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy. In 2008-Annual-European Congress of rheumatology, 11 June 2008, France. page abstr. AB0995.
201. Ishiguro T., Takayanagi N., Kurashima K., Matsushita A., Harasawa K., Yoneda K., et al. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Intern Med.* 2008;47:1021-5.
202. van der Stoep D., Braunstahl G. J., van Zeben J., Wouters J. Sarcoidosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: no relapse after rechallenge. *J Rheumatol.* 2009;36:2847-8.
203. Massara A., Cavazzini L., La Corte R., Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 39:313-9.
204. Metyas S. K., Tadros R. M., Arkfeld D. G. Adalimumab-induced noncaseating granuloma in the bone marrow of a patient being treated for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009;29:437-9.
205. Josse S., Klemmer N., Moreno-Swirc S., Goeb V., Lequerre T., Vittecoq O. Infliximab induced skin and pulmonary sarcoidosis in a rheumatoid arthritis patient. *Joint Bone Spine.* 2009;76:718-9.
206. Daien C. I., Monnier A., Claudepierre P., Constantin A., Eschard J. P., Houvenagel E., et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:883-6.

207. Takatori S., Kamata Y., Murosaki T., Iwamoto M., Minota S. Abrupt development of sarcoidosis with a prodromal increase in plasma osteopontin in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with etanercept. *J Rheumatol.*37:210-1.
208. Skoie I. M., Wildhagen K., Omdal R. Development of sarcoidosis following etanercept treatment: a report of three cases. *Rheumatol Int.*
209. Izzi S., Francesconi F., Visca P., Altieri A., De Mutiis C., Trevisan G., et al. Pulmonary sarcoidosis in a patient with psoriatic arthritis during infliximab therapy. *Dermatol Online J.*16:16.
210. Sibia J. Proteine de fusion ou anticorps monoclonal. Quel médicament choisir dans une maladie inflammatoire ? *Med Sci (Paris).* 2009;25:1033-8.
211. Seneschal J., Milpied B., Vergier B., Lepreux S., Schaeffer T., Taieb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol.* 2009;161:1081-8.
212. Menard O., Petit N., Gillet P., Gaucher A., Martinet Y. Association of histologically proven rheumatoid arthritis with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1995;8:472-3.
213. Sezer I., Melikoglu M. A., Cay H. F., Kocabas H., Kacar C. A co-occurrence of sarcoidosis and ankylosing spondylitis: a case report. *Rheumatol Int.* 2008;28:605-7.

Annexes

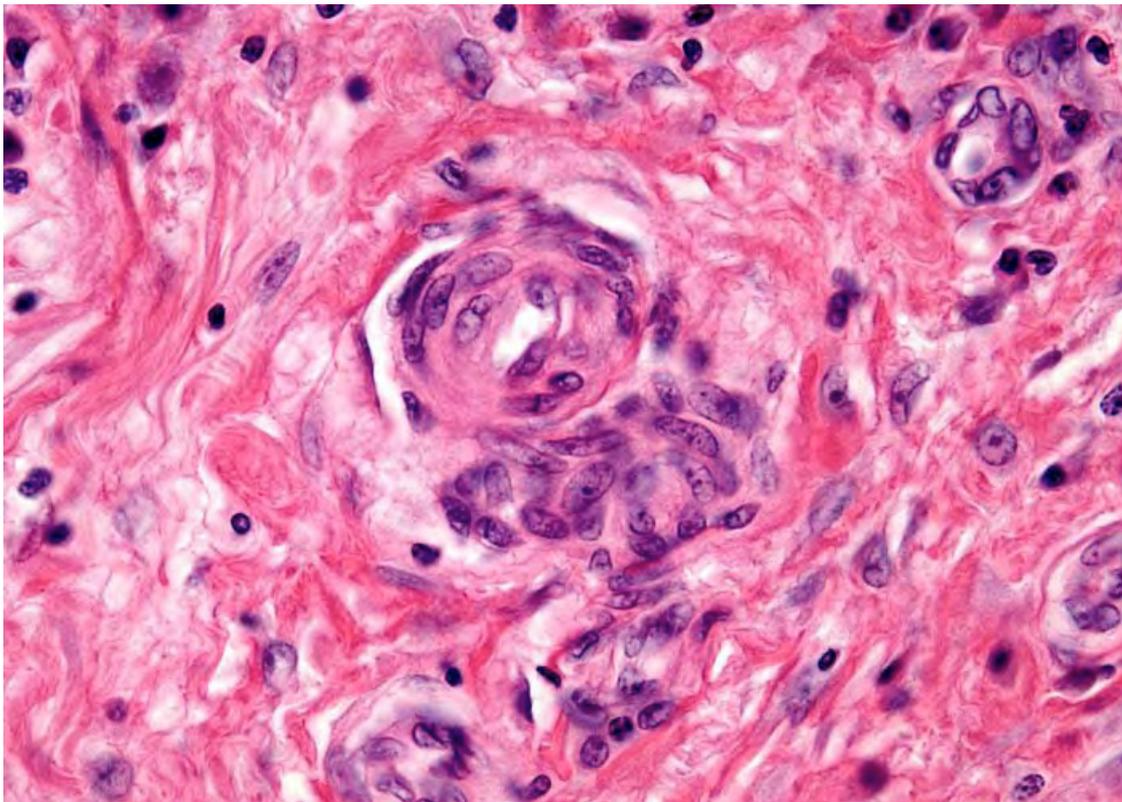
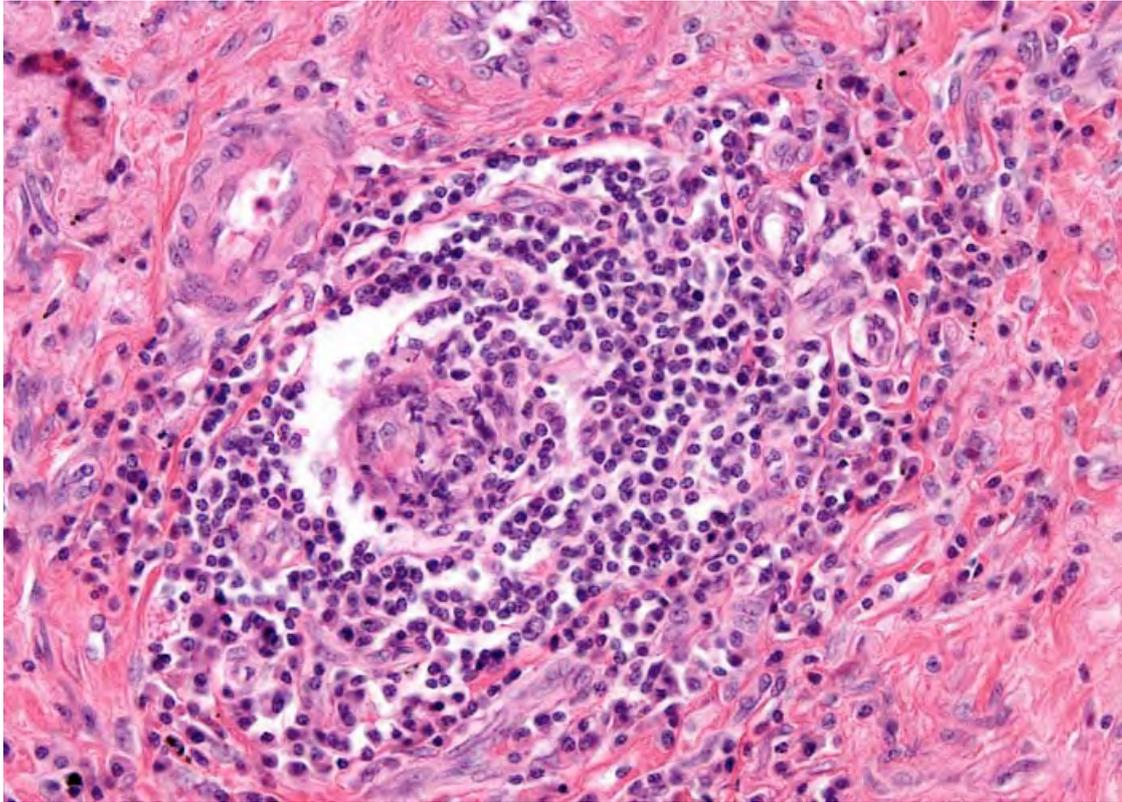


Illustration d'un granulome sarcoïdosique : follicule giganto-épithélioïde arrondi, bien limité, dépourvus de nécrose (x22, x40). Extrait de microscopyu.com



Que faire en cas d'apparition de réactions paradoxales ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une réaction paradoxale est définie comme étant l'apparition sous anti-TNF α d'une pathologie normalement traitée ou améliorée par les anti-TNF α .

Les anti-TNF α ont l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement des pathologies suivantes : PR, SA, psoriasis en plaques de l'enfant (pour l'éta nercept) et de l'adulte, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'enfant et de l'adulte (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique.

Manifestations cutanées

L'incidence de l'apparition de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes chez les patients porteurs d'une PR traités par anti-TNF α a été évaluée dans deux registres :

- Le registre britannique BSRBR l'évalue à 1,04 [IC95% 0,67-1,54] pour 1000 patients-année traités. L'incidence est plus élevée sous adalimumab par rapport à l'éta nercept (IRR 4,6 [IC95% 1,7-12,1]) et par rapport à l'infliximab (IRR 3,5 [IC95% 1,3-9,3]) (1).
- Le registre espagnol BIOBADASER retrouve une incidence un peu plus élevée de l'ordre de 3,0 pour 1000 patients-année traités (2).

Les lésions apparaissent le plus souvent au cours du premier trimestre après initiation du traitement.

Les lésions apparaissent quelques jours à 48 mois après l'introduction de la molécule, mais le plus souvent au premier trimestre après l'initiation du traitement. Des cas ont été rapportés après l'arrêt de l'anti-TNF α . Il s'agit le plus souvent de femmes (70%) atteintes de PR dans 50% des cas, spondylarthropathies dans 22% ou de maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (16% des cas) (3).

1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de psoriasis ?

Trois anti-TNF α (adalimumab, infliximab et éta nercept) ont l'AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Aucune étude ne compare l'efficacité et la tolérance de ces trois traitements dans le psoriasis.

Chez un patient porteur de psoriasis, ces trois anti-TNF α peuvent donc être utilisés sans qu'il n'y ait d'argument scientifique pour préférer l'un d'entre eux.

2. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les éruptions psoriasiformes induites par les anti-TNF α reproduisent les différentes formes cliniques de psoriasis avec en particulier :

- une prédominance des atteintes pustuleuses palmo-plantaires (\geq 50% des cas)
- psoriasis en plaques (environ 50%) avec parfois localisations atypiques (périnée, plis inguinaux)
- psoriasis en gouttes (environ 10%)
- lésions multiples coexistant chez un même patient (15%)
- une rareté des atteintes unguéales.

Les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différente de celui de leur pathologie habituelle.

3. Conduite à tenir en cas d'apparition de lésions cutanées

Identification du type de lésions

- Préciser les antécédents dermatologiques du patient
- Préciser la chronologie d'installation des lésions par rapport à l'instauration du traitement par anti-TNF α et des autres prises médicamenteuses
- Décrire le type de lésions, leur localisation, leur aspect
- Décrire les signes associés : prurit, fièvre, arthralgie
- Rechercher un contage infectieux éventuel
- En cas de lésions cutanées atypiques : avis dermatologique +/- biopsie
- Selon l'aspect des lésions, dosage des ANCA, recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyperéosinophilie.

Si confirmation d'éruption psoriasiforme

- Evaluation de la sévérité de l'atteinte cutanée (étendue des lésions, impact sur la qualité de vie).
- Evaluation de la sévérité de la pathologie initialement traitée par anti-TNF α .

Prise en charge thérapeutique

La grande majorité des patients développant ce type de dermatose peut poursuivre un traitement par anti-TNF α , soit avec la molécule initialement prescrite soit avec une autre.

- En cas d'atteinte légère à modérée : traitement local (émollients, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D) ou général (photothérapie, acitrétine, méthotrexate)
- En cas d'atteinte sévère :
 - En cas d'alternative aux anti-TNF α , changement d'immunosuppresseur
 - En cas d'absence d'alternative aux anti-TNF α : remplacement d'un anticorps monoclonal par un récepteur soluble en première intention, par un autre anticorps monoclonal en seconde intention, ou adjonction d'un traitement par voie générale (photothérapie, méthotrexate).

4. État des connaissances concernant le risque d'apparition de psoriasis sous traitement anti-TNF α

Une revue de la littérature récente reprend l'ensemble des données de la littérature concernant les réactions paradoxales cutanées sous anti-TNF α (4).

Une revue de 200 cas a été publiée par Collamer et al (5). Parmi ceux-ci, 43% des patients étaient traités pour une PR, 26% pour spondylarthrite et 20% pour une maladie de Crohn. Les trois anti-TNF α adalimumab, étanercept, infliximab sont impliqués. Le délai moyen d'apparition des lésions était de 10,5 mois (6).

Cliniquement, il s'agit d'une pustulose palmo plantaire dans 56% des cas et d'un psoriasis vulgaire dans 50% des cas. Des localisations atypiques étaient retrouvées. Les lésions disparaissaient spontanément dans 26% des cas et persistant malgré l'arrêt des traitements dans 5% des cas, 66% pouvaient poursuivre le traitement. Parmi les patients pour lesquels un changement de traitement vers un autre anti-TNF α est réalisé, 52% n'ont pas eu de récurrence des lésions (6).

L'histologie des lésions de psoriasis induites par les anti-TNF α est superposable à celle du psoriasis commun : hyperplasie kératinocytaire, parakératose, infiltrat lymphocytaire dermique, capillaires du derme dilatés, pustulose intradermique. L'aspect immuno-histochimique des lésions induites par le TNF est également similaire à celui du psoriasis commun, avec en particulier la présence de lymphocytes T CD8+ dans l'épiderme.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques coexistent sans que l'on connaisse vraiment à l'heure actuelle le mécanisme de cette réaction.

Une des hypothèses est la modification de la balance INF α /TNF α chez les patients traités par anti-TNF α . L'INF α est une cytokine produite par les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC) qui vont recruter et activer par le biais de co-récepteurs (notamment CXCR3) des lymphocytes T favorisant la genèse des lésions cutanées. Le TNF α possède normalement un rôle inhibiteur sur les pDC. La levée de l'inhibition entraîne une sur activation des pDC, d'où une augmentation du taux d'INF α . Ceci ne serait valable que chez des sujets prédisposés génétiquement (7).

Manifestations digestives

L'apparition ou la récurrence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sous anti-TNF α a été décrite uniquement dans les spondylarthropathies et les arthrites juvéniles idiopathiques.

Celle-ci est de 0,8 nouveau cas pour 100 patients années traités dans la SA (8) et de 1,9 nouveaux cas pour 100 patients années dans les arthrites juvéniles idiopathiques (9).

Actuellement, seuls les anticorps monoclonaux sont efficaces et ont une AMM dans les MICI, l'infliximab dans la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Ulcéro Hémorragique (RCUH), l'adalimumab dans la MC.

1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de MICI ?

- Chez un patient candidat aux anti-TNF α pour un rhumatisme inflammatoire, il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI.
- Chez un patient asymptomatique, il n'y a pas de rationnel scientifique pour réaliser une endoscopie à titre systématique.
- En cas de suspicion de maladie digestive associée, il est nécessaire de la confirmer par endoscopie et biopsie.
- En cas d'atteinte confirmée et d'indication d'un traitement par anti-TNF α , il est nécessaire de rechercher un antécédent de MICI et son activité.
- En cas de MICI active, il semble licite de préférer un anticorps monoclonal, adalimumab ou infliximab en fonction de l'indication et de l'AMM.
- En cas de MICI bien contrôlée, les trois anti-TNF α étanercept, adalimumab et infliximab peuvent être proposés, mais l'étanercept n'aura pas d'efficacité sur celle-ci.

2. Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Les signes suivants doivent faire rechercher une pathologie digestive :

- Fièvre
- Douleurs abdominales
- Syndrome pseudo-occlusif
- Diarrhée glairo-sanglante
- Fistule ou abcès anal
- Ulcérations buccales.

3. Conduite à tenir en cas d'apparition de signes digestifs

Interrogatoire :

- Historique des prises médicamenteuses
- Chronologie de l'atteinte digestive
- Signes associés : fièvre, altération de l'état général, frisson.

Examen clinique

- Eliminer une autre cause de pathologie digestive
- Evaluer la gravité
- Recherche de complications.

Examens complémentaires

- Coproculture +/- sérologies si doute sur une origine infectieuse
- Avis gastro-entérologique + endoscopie + biopsie.

Prise en charge thérapeutique

- Les données de la littérature sont actuellement insuffisantes.
- Des cas d'exacerbation ou d'apparition de MICI ont été rapportés chez des patients porteurs d'une spondylarthrite ou d'une arthrite juvénile idiopathique essentiellement

sous étanercept.

- Nous pouvons proposer les mesures suivantes :

- Réévaluation de l'indication de l'étanercept, s'il s'agit du traitement en cours
- Discussion d'introduction d'un traitement de fond efficace sur les MICI (Imurel ou salazopyrine)
- Traitement médical +/- chirurgical de la poussée de MICI
- Bascule de traitement de l'étanercept vers un anticorps monoclonal.

4. État des connaissances concernant le risque d'apparition de MICI sous traitement anti-TNF α

Il est décrit dans la littérature l'exacerbation ou l'apparition de MICI chez des patients traités pour une SA ou une arthrite juvénile idiopathique par étanercept.

Aucune donnée n'est disponible sur l'apparition de MICI sous anti-TNF α traités pour une PR ou un psoriasis.

Plusieurs études rapportent des cas de MICI *de novo* dans les spondylarthrites ou les arthrites juvéniles idiopathiques.

La revue de la littérature de Braun et al (8) reprend les données de 9 études, incluant 1130 patients traités par les trois anti-TNF α pour une spondylarthropathie.

Parmi ceux-ci, 6% ont un antécédent de MICI, quelque soit l'anti-TNF α évalué.

Sous étanercept, les auteurs relèvent 14 cas de MICI dont 9 récurrences (4 MC, 5 RCUH) et 5 *de novo* (4 MC, 1 RCUH). L'incidence est de 2,2 nouveaux cas pour 100 patients-année traités [IC95% 1,2-3,8].

Sous infliximab, 1 cas d'exacerbation de MC est décrit, soit une incidence de 0,2 pour 100 patients-année traités [IC95% 0-0,9].

Sous adalimumab, 4 cas sont décrits, 3 récurrences (1 MC et 2 RCUH) soit 2,3 cas pour 100 patients-année traités [IC95% 0,5-6,6].

Sous placebo sont rapportés 1 RCUH et 1 MC soit 1,3 cas pour 100 patients-année traités.

Le délai moyen d'apparition des symptômes est de 242 jours avec des extrêmes allant de 57 à 545 jours.

Le devenir des patients était précisé uniquement pour 14 patients traités par étanercept. Sur les 8 patients porteurs d'une MC, 5 sont sortis de l'étude parmi lesquels 3 ont été traités avec succès par infliximab, 1 a terminé les 12 mois de l'étude et 2 ont poursuivi l'étude après adjonction de salazopyrine.

Sur les 6 patients porteurs d'une RCUH, la moitié a poursuivi l'étude avec une adjonction d'un DMARD puis ont arrêté l'étanercept ultérieurement, l'autre moitié est sortie de l'étude et a été traitée par azathioprine et corticoïdes.

Parmi les patients aux antécédents de MICI, le risque de résurgence est supérieur sous étanercept et adalimumab par rapport à l'infliximab avec un OR respectivement de 18 [IC95% 2,1-154,4] et de 4,2 [IC95% 0,4-44,2].

Un travail de collecte rétrospective des MICI apparues sous anti-TNF α a été réalisé par le CRI en 2010 (Toussirot et al, in press).

Plusieurs hypothèses physiopathologiques coexistent sans que l'on connaisse vraiment à l'heure actuelle le mécanisme de cette réaction.

Une signature IFN a été observée au sein des lésions dans ce type de réaction (10) et une des hypothèses est la modification de la balance INF α /TNF α chez les patients traités par anti-TNF α . L'INF α est une cytokine produite par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) qui vont recruter et activer par le biais de co-récepteurs (notamment CXCR3) des lymphocytes T favorisant la genèse des lésions cutanées. Le TNF α possède normalement un rôle inhibiteur sur les pDC. La levée de l'inhibition entraîne une sur-activation des pDC, d'où une augmentation du taux d'INF α . Ceci ne serait valable que chez des sujets prédisposés génétiquement (7).

Une autre hypothèse proposée à partir d'un modèle murin fait intervenir l'exacerbation de la fonction des Lymphocytes Th17 et la réduction de l'expansion des lymphocytes Treg (11).

Références

1. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
2. Pérez-Zafrilla B, et al. Is psoriasis a complication of anti-TNF treatment? *Arthritis Rheumatism* 2008;58(Suppl):S781
3. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
4. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical cutaneous manifestations during anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2010;137:64-71.
5. Collamer AN, Battafarano DF, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
6. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20:100-8.
7. Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, et al. Biologic therapy (TNF-alpha antagonists)-induced psoriasis: a cytokine imbalance between TNF-alpha and IFN-alpha? *J Clin Rheumatol* 2008;14:353-6.
8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
9. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1145-52.
10. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol* 2009;161:1081-8.
11. Ma HL, Napierata L, Stedman N, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum*. 2010;62:430-40.

RESUME DE LA THESE

La sarcoïdose est une granulomatose multi-systémique d'étiologie inconnue. Une stimulation antigénique survenant sur terrain génétique prédisposant entraîne une réaction immunitaire complexe. Le TNF α y joue un rôle essentiel, particulièrement dans certaines formes chroniques et présentations cliniques spécifiques. Cliniquement l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente. L'évolution est spontanément favorable dans la majorité des cas. Les formes chroniques et les localisations graves sont source de retentissement fonctionnel et de complications. La corticothérapie est le traitement de première intention. D'autres immunosuppresseurs et immuno-modulateurs sont indiqués en cas de cortico-résistance.

Trois molécules anti-TNF ont été évaluées dans la sarcoïdose. L'infliximab et l'adalimumab ont montré des résultats prometteurs dans certaines localisations extra-pulmonaires réfractaires. L'éta nercept n'a pas montré d'efficacité dans les essais contrôlés.

L'analyse de la base nationale de pharmacovigilance et de la littérature internationale rapporte 42 cas de sarcoïdoses survenues au cours d'un traitement par anti-TNF. Ces cas impliquent également les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion. Leur analyse permet d'écartier un biais protopathique. Deux hypothèses pathogéniques sont avancées. L'hypothèse cytokinique fait intervenir une augmentation de production d'interféron γ directement ou via une restauration de l'immunité Th1. L'hypothèse infectieuse repose la capacité des anti-TNF à favoriser la survenue d'infections opportunistes et sur le rôle possible des mycobactéries et propionibactéries dans la sarcoïdose.

Au cours d'un traitement par anti-TNF, le développement d'une sarcoïdose est un effet paradoxal de classe possible à l'instar des psoriasis, uvéites et MICI déclarées dans des conditions similaires.

TITRE EN ANGLAIS

**Sarcoidosis and anti-TNF : a paradoxical class effect ?
Analysis of the French Pharmacovigilance system database and literature review.**

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2011

MOTS-CLEFS : sarcoïdose, granulome, anti-TNF, biothérapie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

**Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex**
