

Sarcoïdose

Bilan initial, suivi et Tt

Hilario NUNES

Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne

Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, EA 2363 UFR SMBH



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



Prise en charge de la sarcoïdose

Diagnostic positif

Diagnostic d'une localisation spécifique

Diagnostic d'activité de la maladie

Indication et choix du Tt

Diagnostic d'un nouvel évènement

Rechute/guérison

Bilan initial

- Histoire détaillée: ATCD (forme familiale, médicaments), exposition professionnelle (Be) et environnementale, symptômes
- Examen clinique complet
- Rx thoracique (F)
- EFR: spirométrie et DLCO
- NFS, calcémie/calciurie, fonction rénale et hépatique
- EPP
- Dosage de l'ECA
- ECG
- Examen ophtalmologique
- Quantiféron
- ± Autres

Suivi

Tous les 3-6 mois:

- Examen clinique
- NFS, calcémie/calciurie/fonction rénale et hépatique
- Dosage de l'ECA (si initialement élevé)
- Rx thoracique F
- EFR: spirométrie et DLCO (si atteinte pulmonaire)
- ECG
- ± Autres

Jusqu'à la guérison

Rechutes/guérison

- 13-39% des cas après l'arrêt du Tt
 - 50% dans les 6 mois, 20% > 1 an et 10% > 2 ans; très rare après 3 ans
 - Atteintes extra-respiratoires > respiratoires
 - Plus fréquentes dans les formes chroniques
 - Concordantes avec les manifestations initiales dans la majorité des cas (65-83%)
- Jusqu'à la guérison, affirmée après **3 ans** de rémission complète et stable **sans Tt**

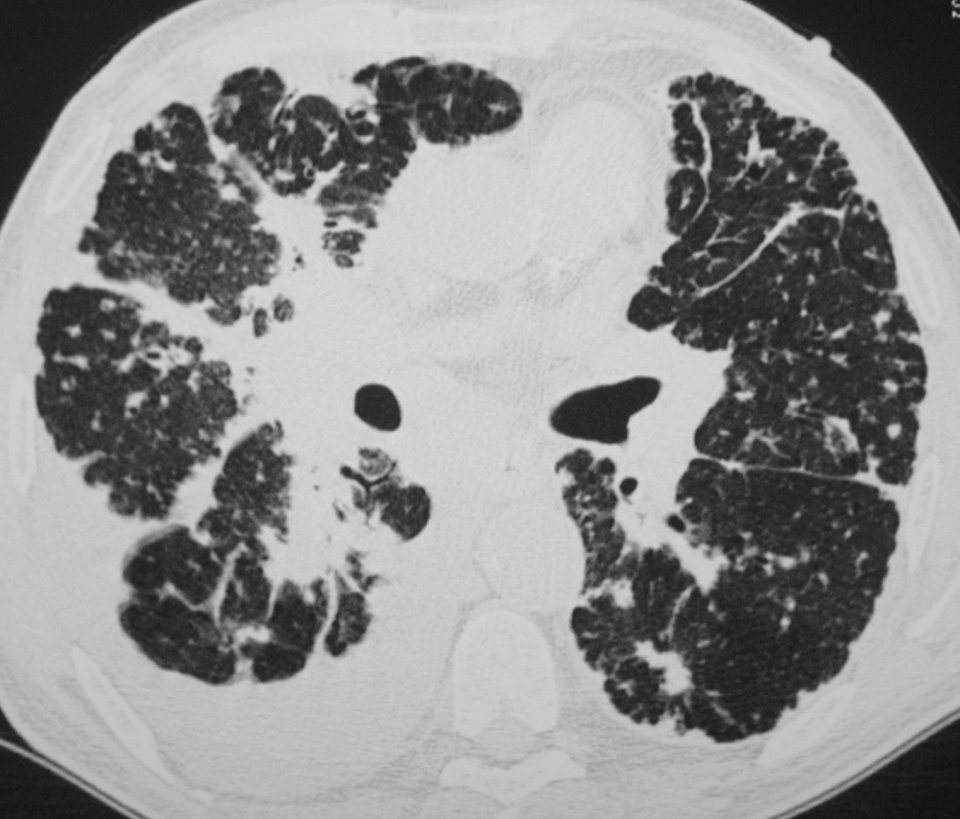
Hunninghake, *Am J Respir Crit Care Med* 1994

Rizzato, *Sarco Vasc Diffuse Lung Dis* 1998

Gottlieb, *Chest* 1997

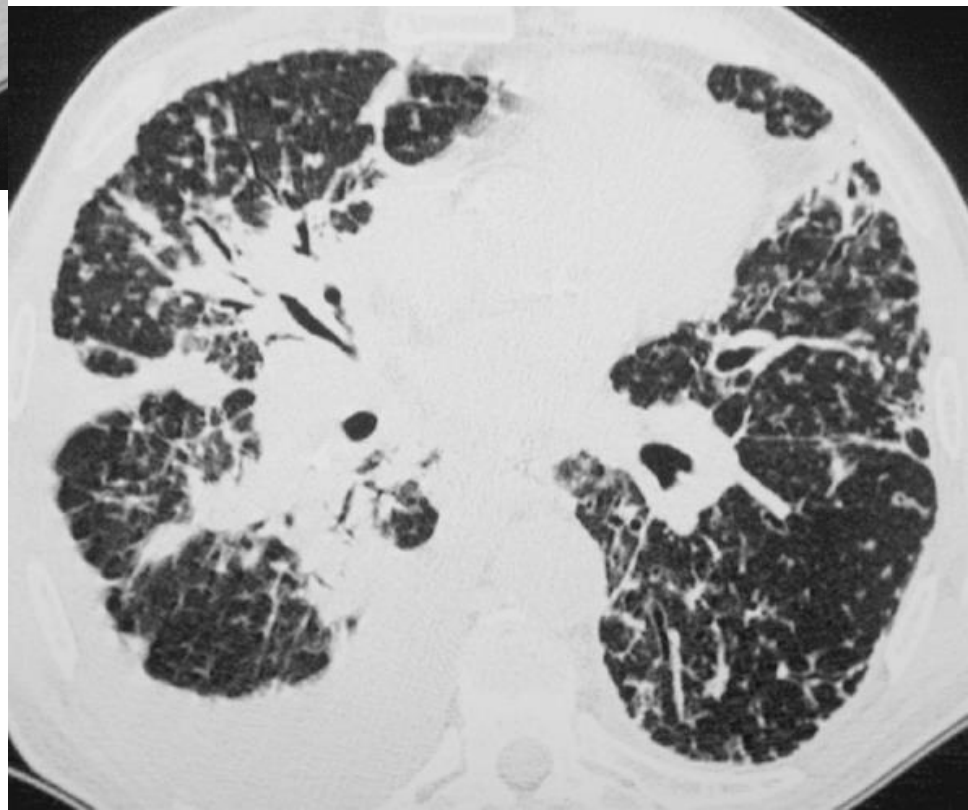
Nouvel évènement

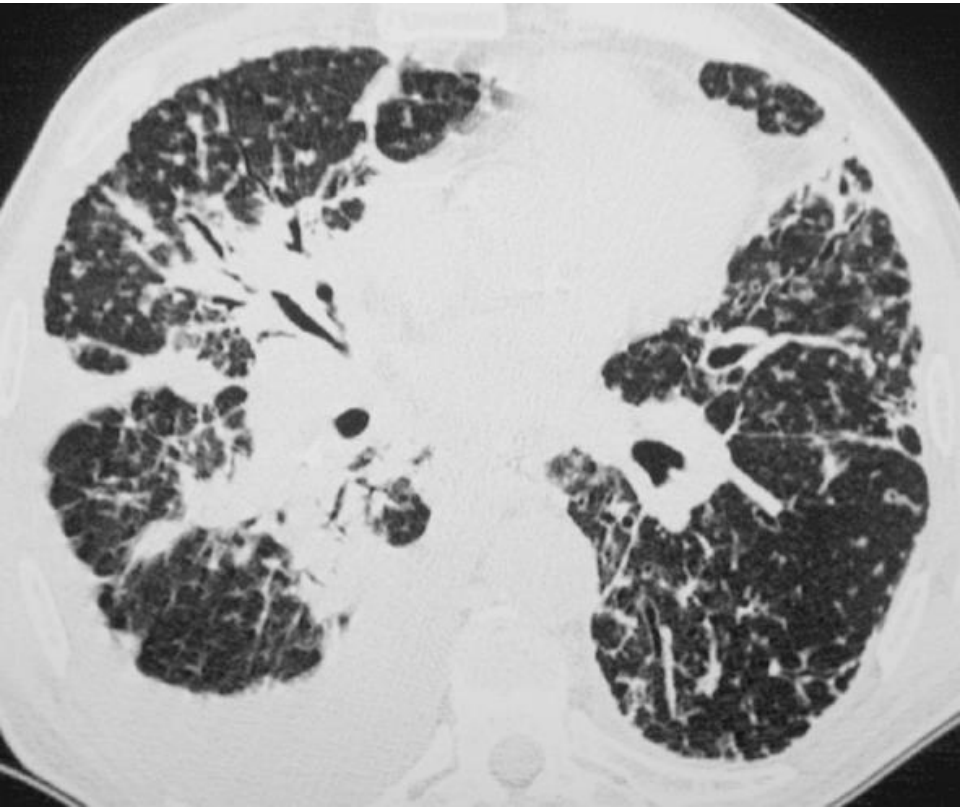
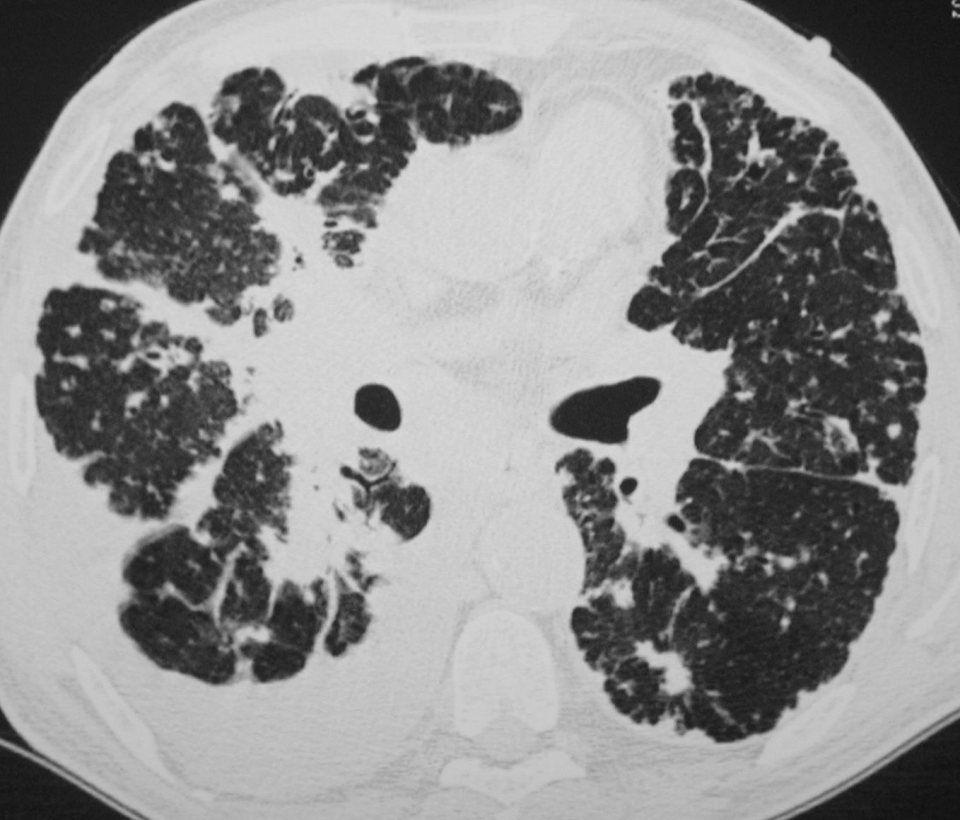
- Confirmation biopsique parfois nécessaire pour éliminer une complication/comorbidité (infection/néolasie) ++
- Manifestations atypiques :
 - Manifestation tardive après une “guérison”
 - Concernant un organe non atteint au diagnostic
 - **Adénopathie périphérique**
 - Résistance à la corticothérapie bien conduite



- 60 ans. Caucasiens. Non fumeur
- Pas d'ATCD
- Sarcoïdose chronique, avec atteinte cutanée et hépatique bien contrôlée sous prednisone 8mg/j
- Fatigue et amaigrissement
- ECA normale, BH normal, pas de rechute cutanée

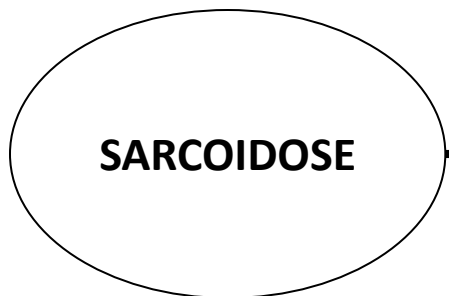
Biopsie trans-bronchique





Non Hodgkin lymphoma

- Présentation aiguë
- Erythème noueux, arthrite ou uvéite aiguës
- Stage 0, I radiographique
- Génotypes



1/2

1/2

**Résolution
spontanée < 2 ans**

**Tt nécessaire
< ou > 12 mois**

**Résolution
> 2 ans**

**Evolution chronique
> 3-5 ans**

10-20%

0-7.6%

Séquelles

Mort

**Fibrose
pulmonaire**

- IRC/HTP
- Atteinte CNS et
coeur

- Origine Afrocaribéenne
- Début > 40 ans
- Atteinte SNC, coeur, lupus pernio, uveite chronique, hypercalcémie chronique, néphrocalcinose, os
- Stade IV radiographique
- Génotypes



Principes généraux du Tt

- Non curatif mais purement “**suspensif**”, une rechute pouvant être observée en cas d’interruption prématurée
- Suppression de la formation des granulomes, mais aucun effet sur la fibrose constituée
- Rôle sur l’histoire naturelle de la maladie débattu
- Habituellement **dose seuil** qui contrôle le processus granulomateux

Principes généraux du Tt

- **Réponse variable**
 - Délai d'efficacité \pm rapide en fonction de la drogue (degré d'urgence à prendre en considération)
 - Efficacité et tolérance variable d'un individu à l'autre
 - Efficacité vis-à-vis d'une même drogue variable en fonction de la localisation de la maladie
- Tt spécifiques d'organe ++

IMMUNOSUPPRESSANTS AGENTS

BIOLOGICAL AGENTS

Methotrexate
(10 studies,
413 patients)



Leflunomide
(2 studies,
108 patients)



Azathioprine
(3 studies,
76 patients)



Mycophenolate
(4 studies,
64 patients)



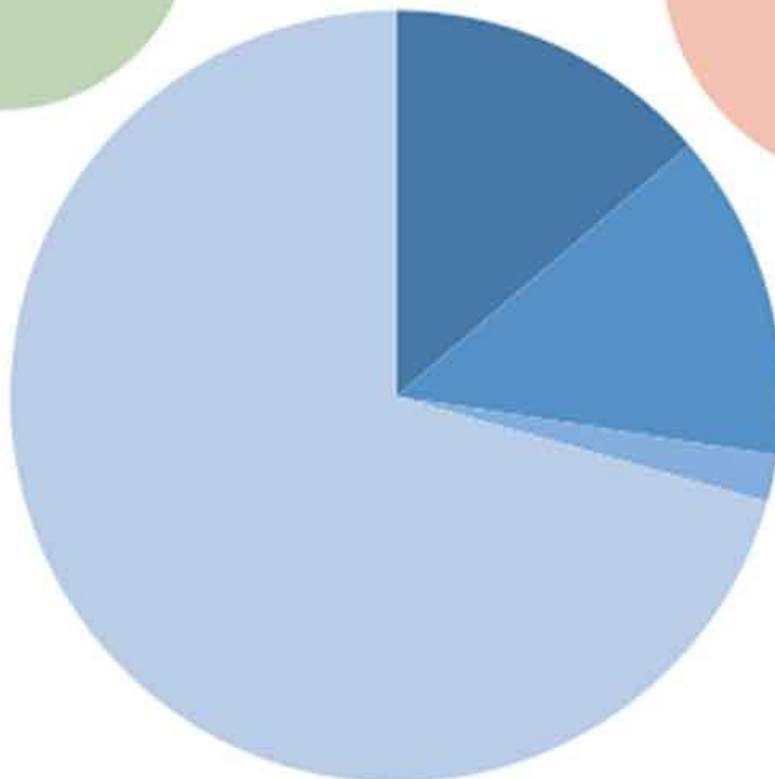
Cyclosporine A
(3 studies,
54 patients)



Cyclophosphamide
(1 study,
7 patients)

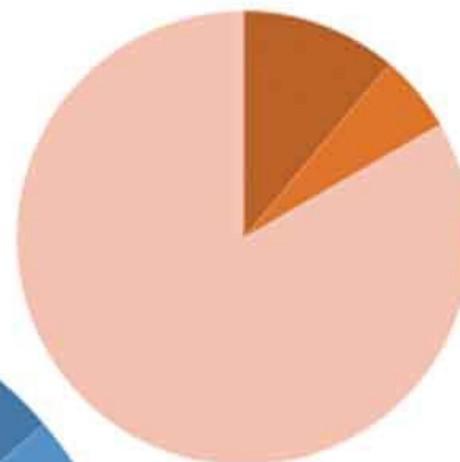


51 STUDIES
1475 patients



BIOLOGICAL AGENTS

Infliximab
(18 studies,
511 patients)



Other biologics
(2 studies,
125 patients)



Adalimumab
(5 studies,
100 patients)



Etanercept
(2 studies,
26 patients)



Level of evidence	Type of study	Total	ID	Bio
1	RCT			
2	Case-control			
3	Prospective			
4	Retrospective			

Evidence-based medicine

26 essais contrôlés vs placebo

- Entre 1967 et 2014
- 16 agents ou régimes

Paramothayan. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005
Paramothayan. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006
Baughman and Nunes. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012
Baughman et al. *Lancet Respir Med* 2015
Brito-Zerón et al. *Expert Opin Pharmacother* 2016

Limitations

- Populations très hétérogènes
- Absence de scores et critères de jugement validés
- Biais de sélection pour des raisons éthiques
- Expérience ++

Agent	N	Manifestation cible	Références
Systemic steroids	4	Poumon	James et al. 1967; Israel et al. 1973; Zaki et al. 1987; Pietinalho et al. 1999
Inhaled steroids	6	Poumon	Erkkila et al. 1988; Milman et al. 1994; du Bois et al. 1999; Alberts et al. 1995; Baughman et al. 2002; Ludwig-Sengpeil et al. 2005
Methotrexate	1	Poumon	Baughman et al. 2000
Pentoxifylline	1	Poumon	Park et al. 2009
Chloroquine	1	Poumon	British Thoracic Society 1967
Tt antimycobacterien	1	Peau	Drake et al. 2013
Thalidomide	1	Peau	Droitcourt et al. 2014
Infliximab	2	Poumon: 2 (Extra-poumon: 1)	Baughman et al. 2006; Rossman et al. 2006; Judson et al. 2008
Adalimumab	1	Peau	Pariser et al. 2013
Golimumab/ustekinumab	1	Poumon et peau	Judson et al. 2014
Etanercept	1	Oeil	Baughman et al. 2005
Quercetine	1	Biomarqueurs	Boots et al. 2011
ARA290	2	Neuropathie petites fibres	Dahan et al. 2013; Heij et al. 2012
Modafinil	1	Fatigue	Lower et al. 2013
Methylphenidate	1	Fatigue	Lower et al. 2008
Bosentan	1	HTP	Baughman et al. 2014

Approche thérapeutique

- 1) Faut-il débiter un Tt systémique et quand ?
- 2) Quelle est la dose optimale et la durée du Tt par corticoïdes ?
- 3) Quand faut-il proposer un Tt alternatif aux corticoïdes et quel agent choisir ?
- 4) Y-a-t-il des Tt associés à proposer ?

Approche thérapeutique

- 1) **Faut-il débuter un Tt systémique et quand ?**
- 2) Quelle est la dose optimale et la durée du Tt par corticoïdes ?
- 3) Quand faut-il proposer un Tt alternatif aux corticoïdes et quel agent choisir ?
- 4) Y-a-t-il des Tt associés à proposer ?

Idéalement... pas de Tt !

- Les cas de sarcoïdose récente et asymptomatique ne devraient pas être traités
- Patients à surveiller à 3 mois, puis tous les 3-6 mois jusqu'à la guérison
- **Entre 20 et 70% des cas** nécessiteront un Tt initialement ou en cours de suivi

ATS/ERS/WASOG. *Am J Respir Crit Care Med* 1999
Baughman et al. *Lancet* 2003
Valeyre et al. *Lancet* 2014

Atteinte extra-respiratoire

Indications formelles	Indications variables
Atteinte oculaire ne répondant pas au Tt local	Signes généraux invalidants, fatigue et qualité de vie
Atteinte cardiaque	Cholestase intra-hépatique
Atteinte du SNC et pituitaire	Atteinte cutanée et lupus pernio
Atteinte rénale	Atteinte musculaire
Atteinte laryngée et naso-sinusienne*	Atteinte ostéo-articulaire
Hypercalcémie sévère > 3 mmol/l	Atteinte parotidienne
	Atteinte splénique
	Atteinte gastrique

ATS/ERS/WASOG. *Am J Respir Crit Care Med* 1999
Baughman and Nunes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012

Valeyre et al. *Lancet* 2014

*Aubart et al. *Medicine* 2006

Atteinte respiratoire

Abstention	Tt recommandé	Tt controversé
Lofgren's syndrome	Stade II-III <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatique - et/ou avec EFR anormal (CVF < 65 % th, DLCO < 60 % th) - et/ou maladie progressive 	Stage II-III persistant pendant > 6 mois chez patient asymptomatique et avec EFR (sub)normal *
Stade I asymptomatique	TVO lié à une atteinte bronchique granulomateuse ou compression extrinsèque par adénopathie §	
Patient asymptomatique avec EFR (sub)normal	Sténose endo-bronchique §	
	Stade IV symptomatique et/ou avec EFR anormal et activité granulomateuse résiduelle	

ATS/ERS/WASOG. *Am J Respir Crit Care Med* 1999
 Baughman and Nunes. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012

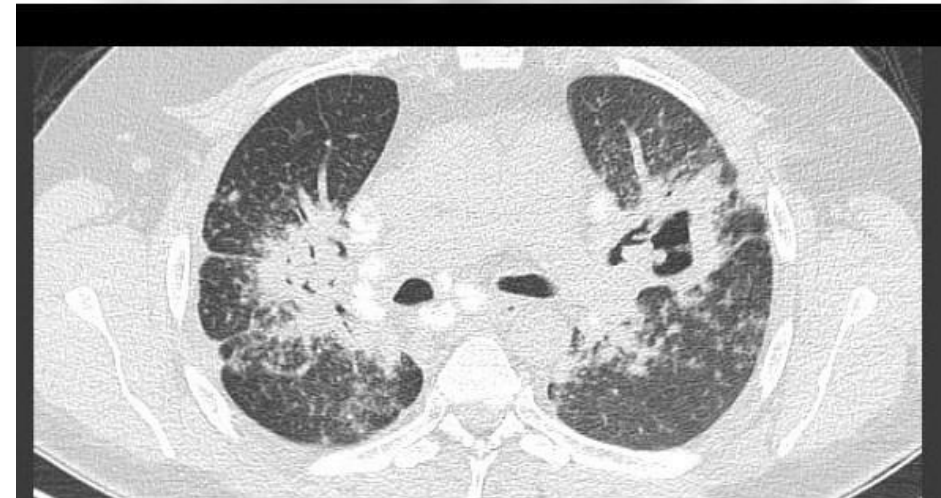
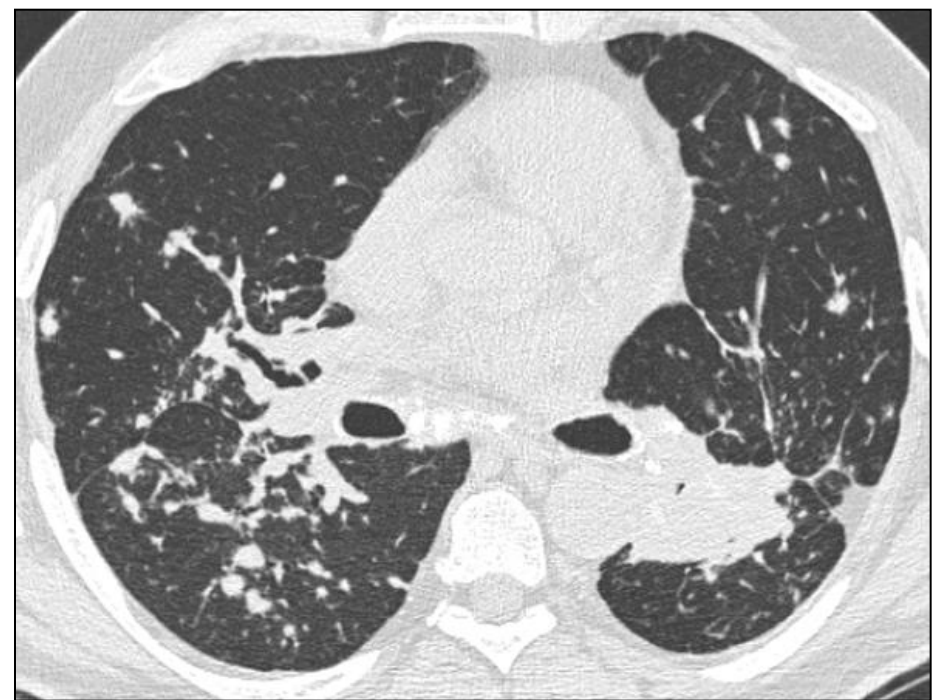
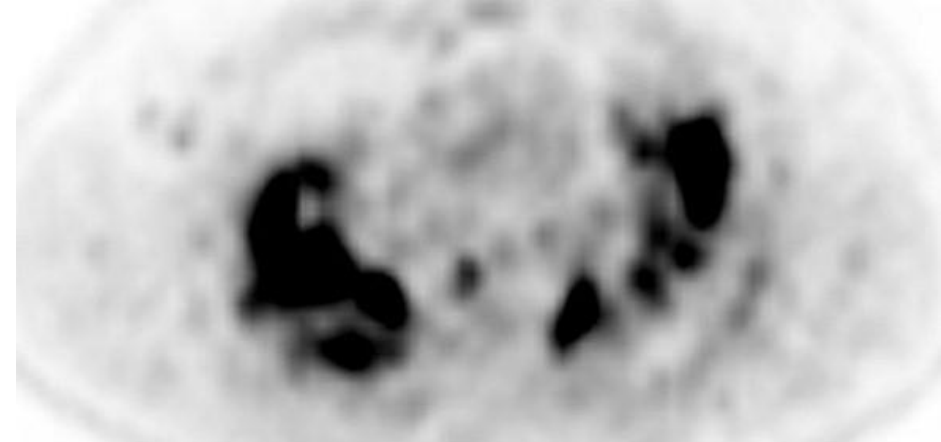
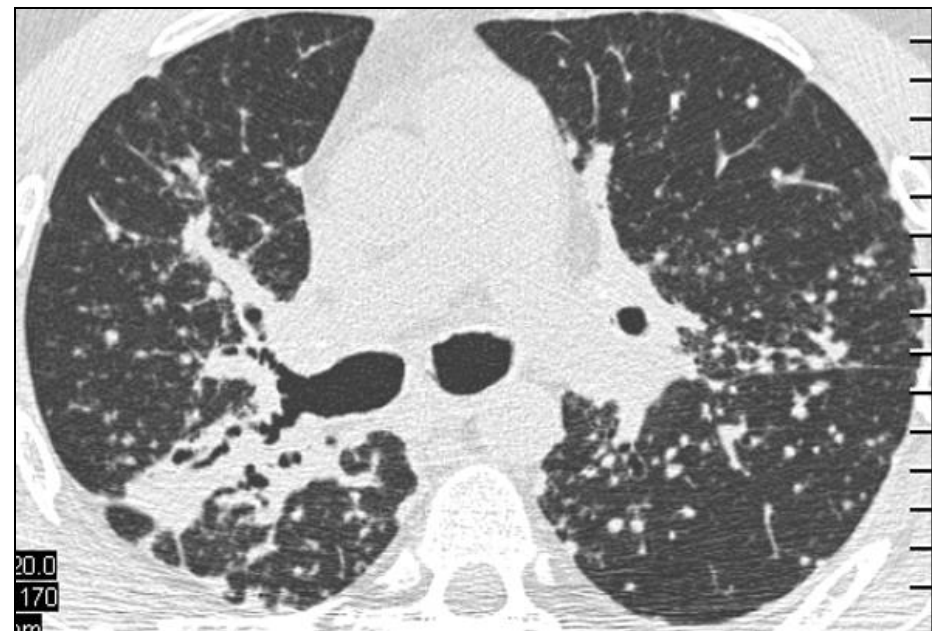
Valeyre et al. *Lancet* 2014

*Gibson et al. *Thorax* 1996

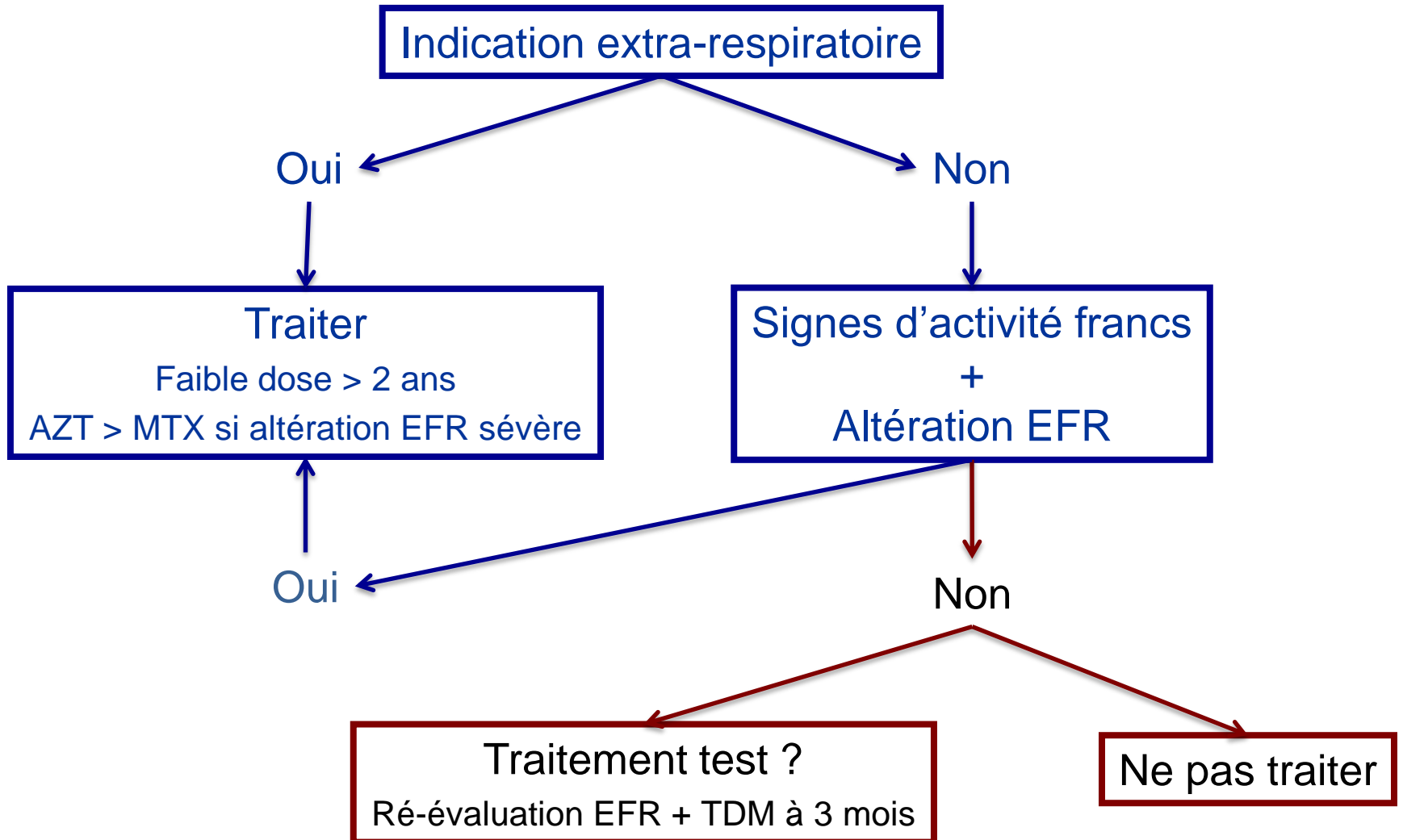
*Pietinalho et al. *Chest* 2002

§ Naccache et al. *J Comput Assist Tomogr* 2008

§ Chambellan, *Chest* 2005



Tt du stade IV



Approche thérapeutique

- 1) Faut-il débiter un Tt systémique et quand ?
- 2) **Quelle est la dose optimale et la durée du Tt par corticoïdes ?**
- 3) Quand faut-il proposer un Tt alternatif aux corticoïdes et quel agent choisir ?
- 4) Y-a-t-il des Tt associés à proposer ?

Protocole classique (1)

- **Pas de protocole validé**
- Dose initiale: 1/3 à 1mg/kg/j selon la sévérité de l'atteinte (atteinte cardiaque, SNC, rénale ou ophtalmologique sévère)
- Bolus methylprednisolone: atteinte grave nécessitant un effet très rapide (NORB, atteinte laryngée ou SNC) ou en cas d'impasse thérapeutique
- Réévaluation à 1-3 mois
- En cas de réponse positive, diminution progressive

ATS/ERS/WASOG. *Am J Respir Crit Care Med* 1999

Judson. *Chest* 1999

Baughman and Nunes. *Expert Rev Clin Immunol* 2012

Baughman et al. *Lancet Respir Med* 2015

Brito-Zerón et al. *Expert Opin Pharmacother* 2016

Protocole classique (2)

- **Dose minimale efficace** (habituellement entre 5-15 mg/j de prednisone)
- En règle générale, Tt maintenu pendant >12 mois
- Néanmoins, durée du Tt à adapter au cas par cas ++

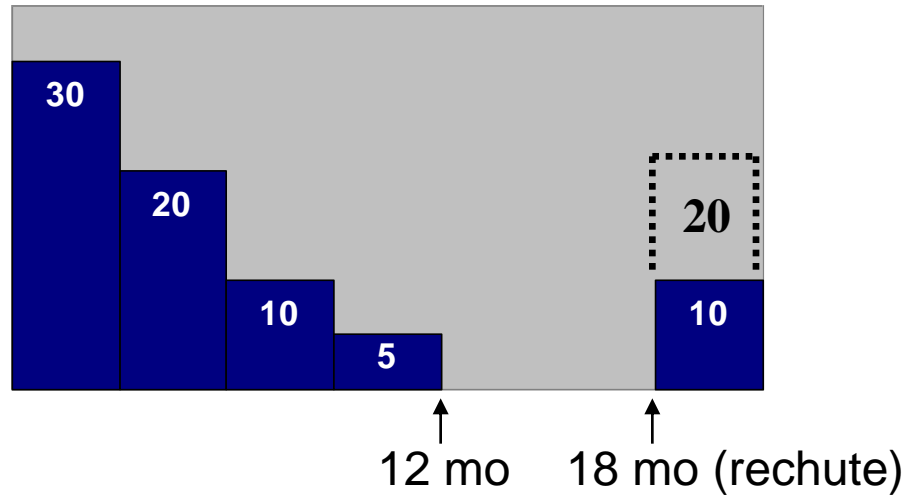
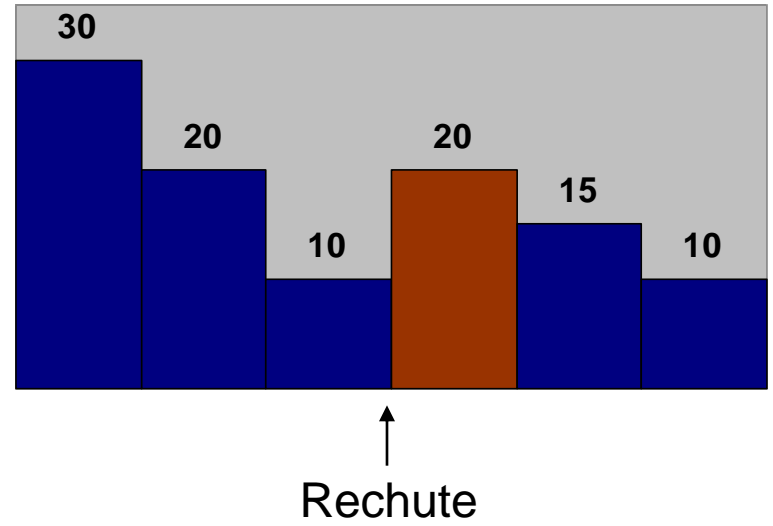
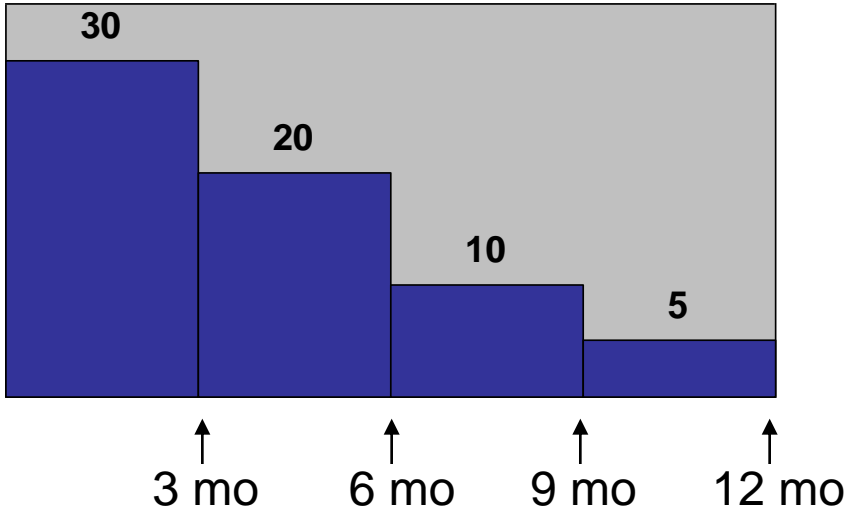
ATS/ERS/WASOG. *Am J Respir Crit Care Med* 1999

Judson. *Chest* 1999

Baughman and Nunes. *Expert Rev Clin Immunol* 2012

Baughman et al. *Lancet Respir Med* 2015

Brito-Zerón et al. *Expert Opin Pharmacother* 2016



Approche thérapeutique

- 1) Faut-il débiter un Tt systémique et quand ?
- 2) Quelle est la dose optimale et la durée du Tt par corticoïdes ?
- 3) Quand faut-il proposer un Tt alternatif aux corticoïdes et quel agent choisir ?**
- 4) Y-a-t-il des Tt associés à proposer ?

Retenir que...

- Corticothérapie générale:
 - **la + efficace et rapide des drogues de la sarcoïdose**
 - Tt de référence en cas d'atteinte d'un organe vital
- Les autres drogues ont un délai d'action long (3 à 9 mois), sauf les anti-TNF α
- Mais...

The effect of corticosteroids on quality of life in a sarcoidosis clinic: The results of a propensity analysis

Marc A. Judson^{a,*}, Haroon Chaudhry^a, Amanda Louis^b, Kevin Lee^b, and Recai Yucel^c

Conclusions—Our cohort of sarcoidosis clinic patients who received ≤ 500 mg of prednisone in the previous year had an improved HRQoL compared to patients receiving >500 mg on the basis of two sarcoidosis-specific PROs after adjusting for severity of illness. These data support the need to measure HRQoL in sarcoidosis trials, and suggest that the search should continue for effective alternative medications to corticosteroids.

Retenir que...

- Corticothérapie générale:
 - **la + efficace et rapide des drogues de la sarcoïdose**
 - Tt de référence en cas d'atteinte d'un organe vital
- Les autres drogues ont un délai d'action long (3 à 9 mois), sauf les anti-TNF α
- Tt alternatif à discuter dans différentes situations:
 - Choix privilégié de certaines drogues selon l'organe cible
 - CI ou effets secondaires de la corticothérapie générale
 - Tt d'épargne cortisonique
 - Cortico-resistance

Choix privilégié

- Anti-paludéens de synthèse
 - Hydroxychloroquine préféré à la chloroquine (risque de toxicité oculaire moindre)
 - Atteinte cutanée
 - Atteinte pulmonaire récente et modérée

Baltzan, *Am J Respir Crit Care Med* 1999

 - Fatigue
- Cyclines pour une atteinte cutanée modérée

Bachelez, *Arch Dermatol* 2001
- AINS ou colchicine pour le syndrome de Lofgren

Tt d'épargne cortisonique

- **Sarcoidose chronique avec dose seuil > 10 mg/j et/ou en cas d'effets secondaires**
- Parfois Tt associé d'emblée si évolution chronique prévisible (atteinte cardiaque, SNC)
- Agents:
 - Hydroxychloroquine (400mg/j)
 - Methotrexate (10-20 mg/semaine PO ou IM)
 - Azathioprine (50-200mg/j)
 - Leflunomide (10-20mg/j)
 - Mycophenolate mofetil (500-3000 mg/j)

Baughman and Nunes. *Expert Rev Clin Immunol* 2012

Baughman et al. *Lancet Respir Med* 2015

Brito-Zerón et al. *Expert Opin Pharmacother* 2016

Kouba, *Br J Dermatol* 2003

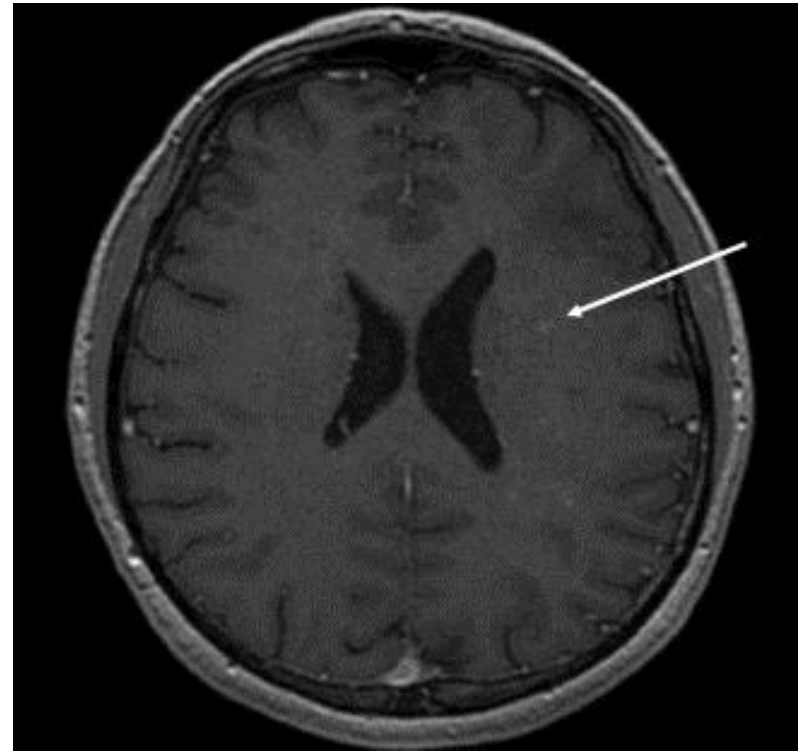
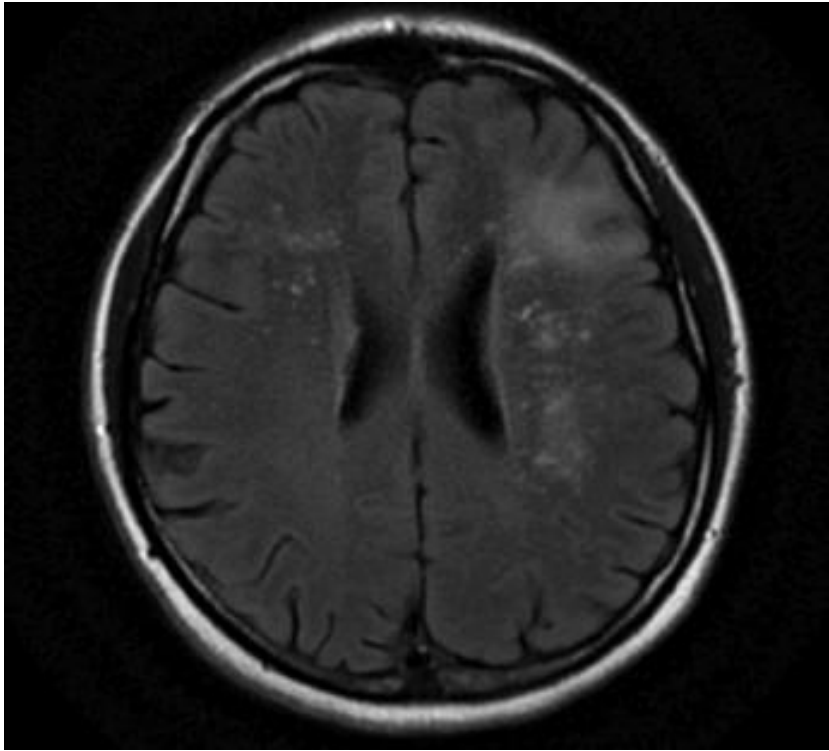
Bhat, *Ocul Immunol Inflamm* 2009

Moravan, *Neurology* 2009

Hamzeh, *Respir Med* 2014

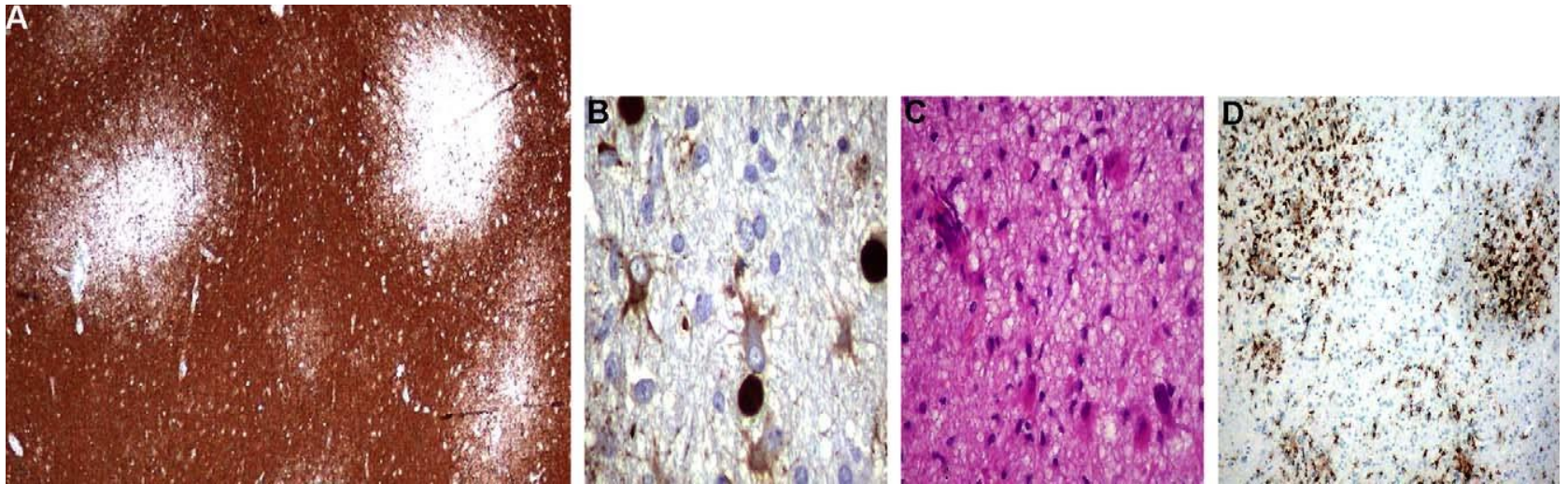
Cortico-resistance

- Absence de réponse à 3 mois de corticoïdes
- <5% des cas
- Nécessite d'éliminer une autre cause d'échec:
 - Non compliance
 - Posologie inadéquate
 - Lésions de fibrose inaccessibles au Tt
 - Erreur diagnostique: exposition au Be, co-morbidité



Homme 42 ans. Caucasien. Enseignant à l'université. Non fumeur.

- Sarcoïdose pulmonaire chronique depuis 1995.
- Tt par prednisolone, hydroxychloroquine et MTX
- Alors que l'atteinte pulmonaire était bien contrôlée, apparition de signes neurologiques avec détérioration des fonctions supérieures
- Tt par CYC et bolus de methylprednisolone pour une suspicion d'atteinte du CNS par la sarcoïdose sans amélioration
- Adressée pour mise en route d'un traitement par anti-TNF- α
- Biopsie stéréotaxique



Leucoencephalite multifocale progressive

Le guilloux et al. *Rev Neurol* 2010

Cortico-resistance

- Agents de 2^{ème} ligne:

- Methotrexate ou azathioprine:

- MTX habituellement préféré à AZT

Schutt et al. *Respir Med* 2010

- Choix selon sévérité altération EFR, maladie hépatique, désir de paternité/maternité, déficit en TPMT, insuffisance rénale
- Efficacité retardée (maximale à 6 mois)

- Leflunomide

- Agents de 3^{ème} ligne:

- Anti TNF- α

- Cyclophosphamide: rarement utilisé, en cas d'atteinte réfractaire cardiaque ou SNC

Demeter et al. *Chest* 1988

Lower et al. *Arch Inter Med* 1997

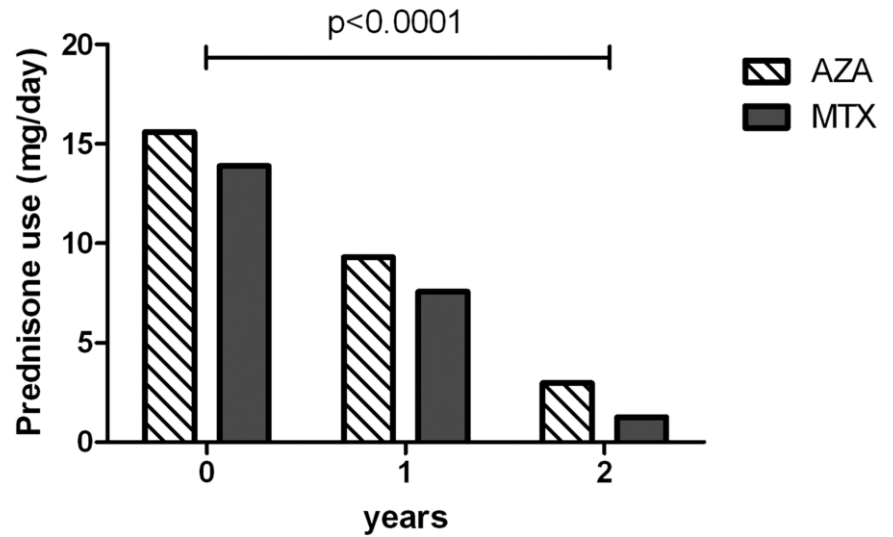
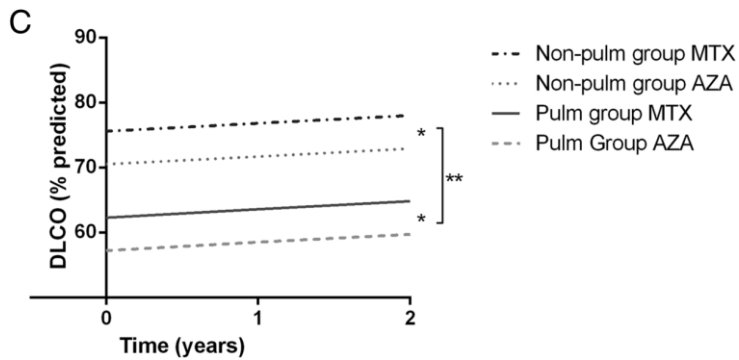
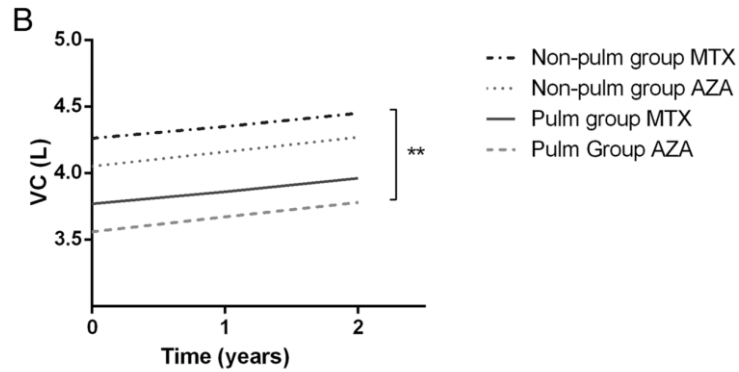
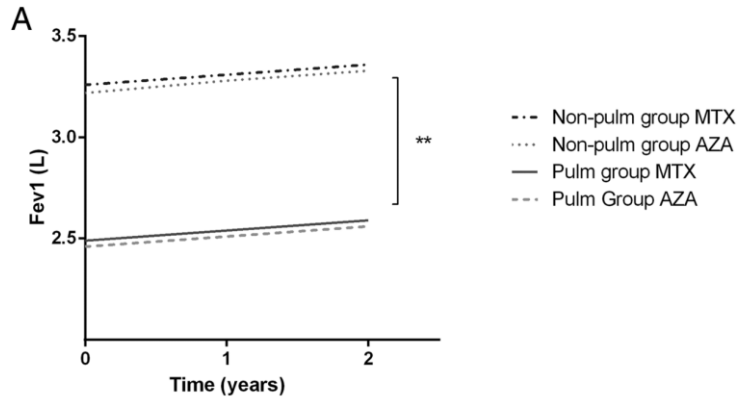
Methotrexate vs Azathioprine in Second-line Therapy of Sarcoidosis

Adriane D. M. Vorselaars, MD; Wim A. Wuyts, MD, PhD; Veronique M. M. Vorselaars, MD; Pieter Zanen, MD, PhD; Vera H. M. Deneer, PhD; Marcel Veltkamp, MD, PhD; Michiel Thomeer, MD, PhD; Coline H. M. van Moorsel, PhD; and Jan C. Grutters, MD, PhD

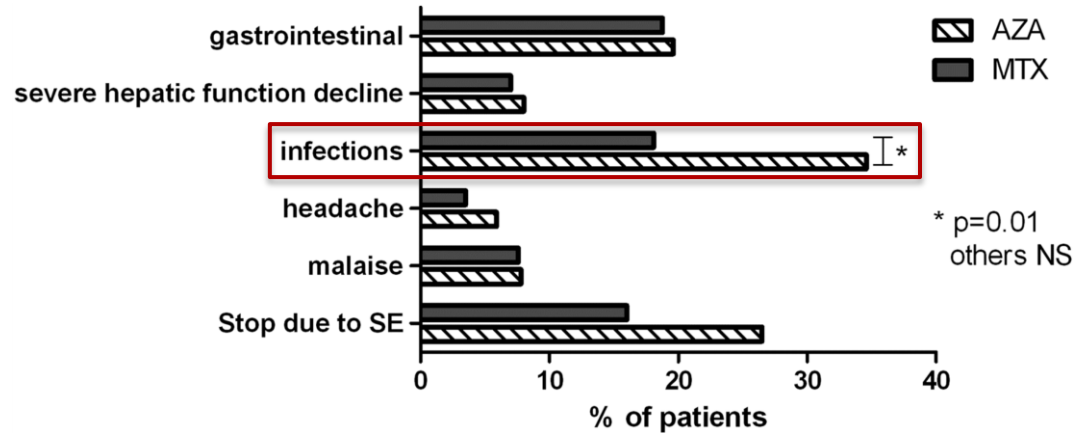
CHEST 2013; 144(3):805–812



- Etude de cohorte, rétrospective, avec 2 centres participant (Belgique et Pays Bas)
- Comparaison du MTX (n=145) et AZT (n=55) comme Tt de 2^{ème} ligne dans la sarcoïdose
- MTX: 10-15mg/sem + Lederfoline: 5mg/sem; AZT: 2mg/Kg jusqu'à 150mg/j
- Indication pulmonaire: MTX: 66% versus AZT: 74%



Diminution de 6.32 mg/an
($p=0.139$ entre les groupes)



* 34.6% versus 18.1%, $p=0.01$

Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis

D.H. Sahoo*, D. Bandyopadhyay*, M. Xu[#], K. Pearson*, J.G. Parambil*, C.A. Lazar*, J.T. Chapman* and D.A. Culver*,[†]

Eur Respir J 2011; 38: 1145–1150



- Deux études encourageantes (n=32 et n=76)
- Leflunomide seul ou en association avec le MTX (10-20mg/j)

Baughman and Lower. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004
Sahoo et al. *Eur Respir J* 2011

TABLE 2 Reason for initiation of leflunomide

Reason for initiation

Subjects n	76
Poor response to prior medication	60 (79)
Pulmonary	33 (44)
Extrapulmonary	45 (59)
Toxicity from therapy	13 (17)
Patient preference to taper steroids	3 (4)
>1 of the above reasons	13 (17)

Data are presented as n (%), unless otherwise stated.

TABLE 3 Side-effects of leflunomide

Side-effect[#]

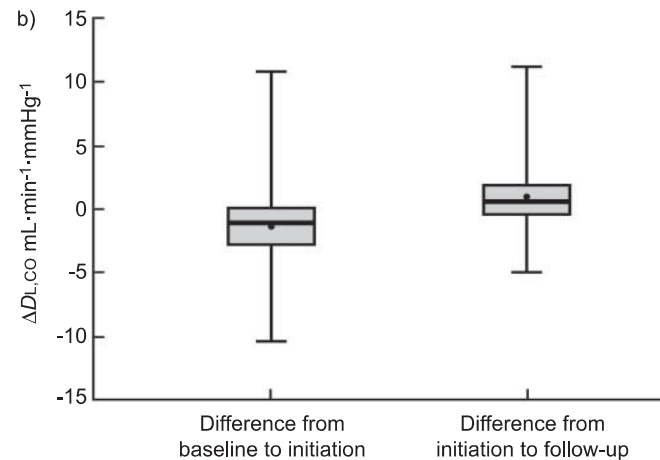
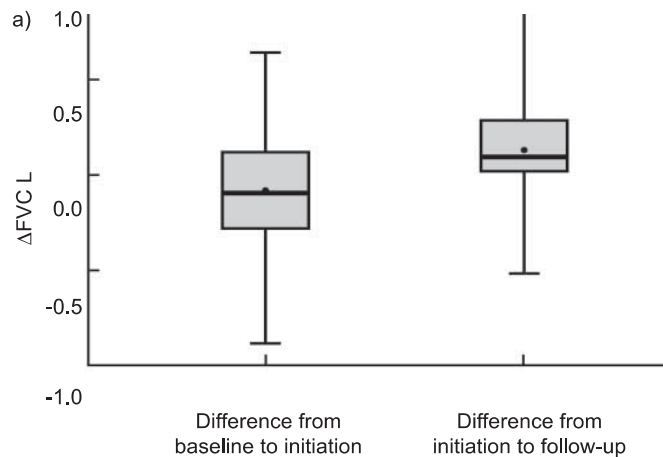
Total n	68 [†]
None	45 (66)
Diarrhoea, nausea or bloating	17 (25)
Hepatic enzyme elevation	5 (7)
Neuropathy	2 (3)
Hair loss	2 (3)
Visual disturbance	1 (1)
Arthralgia	1 (1)

Data are presented as n (%), unless otherwise stated. [#]: the sum is >100% since some patients had more than one side-effect; [†]: eight patients did not take leflunomide after initial prescription.

TABLE 4 Target organ and treatment response for extrapulmonary organ at 6–9 months

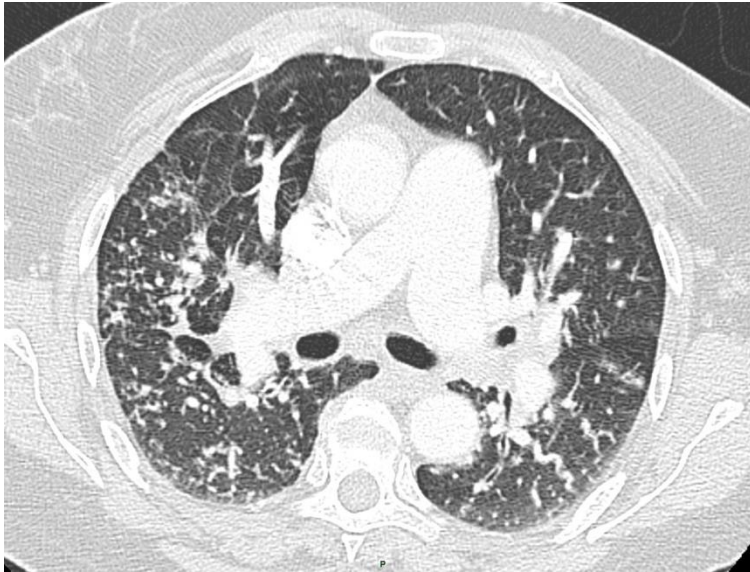
	Complete (>90%)	Partial (50–89%)	No response (<49%)	Unable to assess	Total	
Cutaneous	6	5	1	0	12	
Eye	5	2	0	1	8	
Sinonasal	4	2	0	0	6	
Cardiac	2	1	0	0	3	
CNS	1	0	2	0	3	
Gastric	1	0	0	0	1	
PNS	0	0	1	0	1	
Liver	0	1	0	0	1	
Vasculitis	0	1	0	0	1	
MSK	0	0	1	0	1	
Total [#]	19	12	5	1	37	
A	6	9	4	0	19	79 %
B	13	3	1	1	18	89 %

Data are presented as n. CNS: central nervous system; PNS: peripheral nervous system; MSK: musculoskeletal; A: leflunomide; B: leflunomide+methotrexate. [#]: Fisher's exact test gave $p=0.004$ between A and B.



Hôpital Avicenne (n=23)

Atteinte pulmonaire : 4/19 répondeurs (**21%**)



Pré-léflunomide



À 12 mois de léflunomide

Atteintes extra-respiratoires : 17/21 répondants **(80.9%)**

Délai de réponse: 3 [1; 9] mois

Atteinte	Taux de réponse
Cutanée	13/21
dont lupus pernio	6/11
ORL	4/5
Ostéoarticulaire	3/3
Hépatique	1/1

Pré-léflunomide



À 12 mois de léflunomide



Pré-léflunomide





À 12 mois de léflunomide




Epargne cortisonique

n=13 sous corticoïdes
14,2 +/- 8,8 mg/j

 diminution
n=6

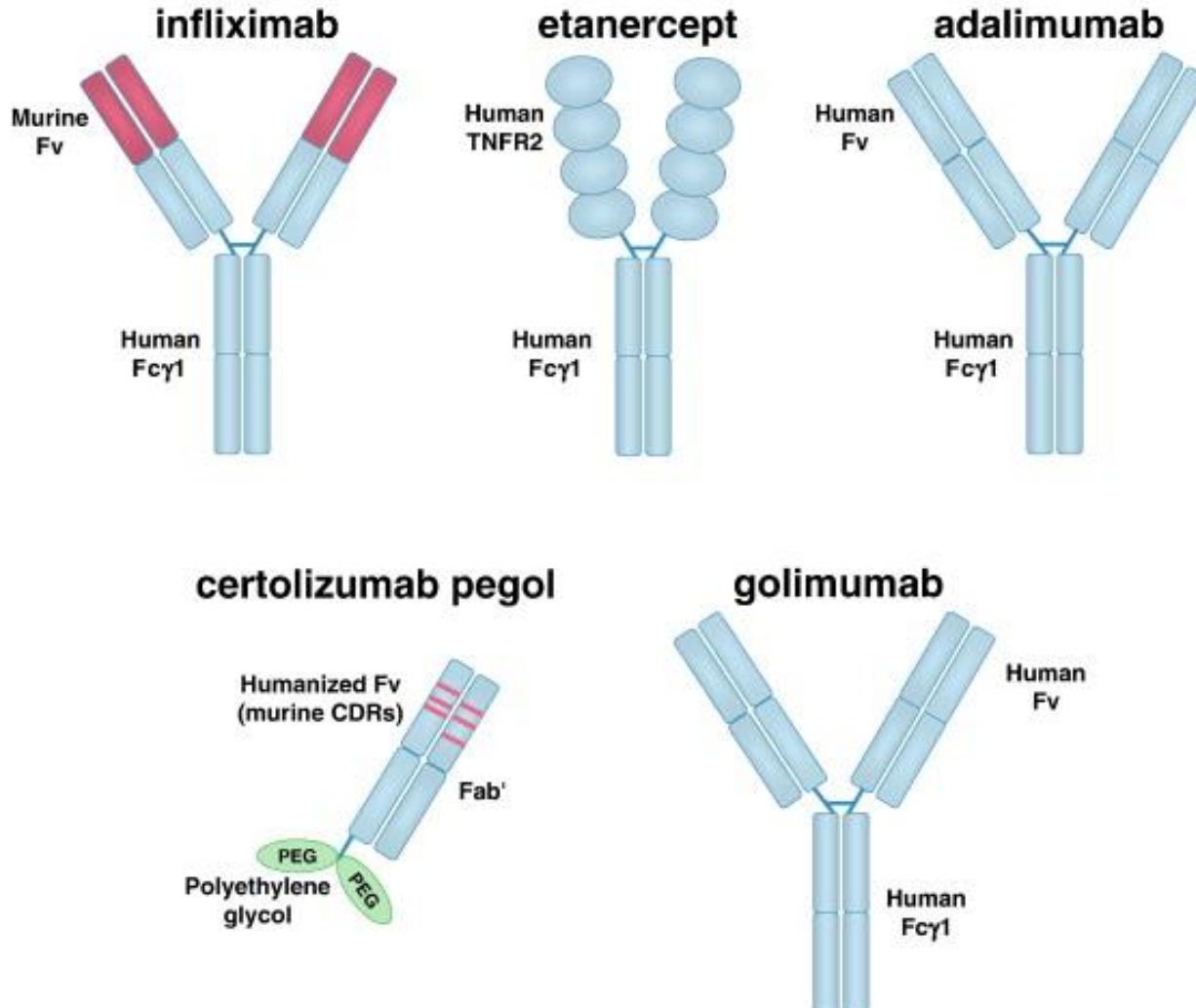
 stable
n=6

 augmentation
n=1

à 3-6 mois:
- 3,7 (2,3) mg/j

à 9-12 mois:
- 4,2 (2,3) mg/j

Anti-TNF- α



Quel anti-TNF- α choisir?

- **Infliximab et adalimumab les plus utilisés**

Drent, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014

- **Etanercept inefficace :**

- Essai contrôlé en double insu sur l'atteinte oculaire résistante

Baugman, *Chest* 2005

- Essai prospectif en ouvert sur l'atteinte pulmonaire progressive

Utz, *Chest* 2003

- **Golimumab inefficace :**

- Essai contrôlé en double insu sur l'atteinte pulmonaire et cutanée

Judson et al. *Eur Respir J* 2014

Quel anti-TNF- α choisir?

- Infiximab:

- Plusieurs études rétrospectives ou petites séries ouvertes: atteinte cutanée, incluant lupus pernio, atteinte SNC, atteinte oculaire

Stagaki, *Chest*, 2009

Moravan et al. *Neurology* 2009

Baughman, Costabel and du Bois. *Clin Chest Med*, 2008

Jounieaux, *Rev Mal Respir*. 2010

Chapelon-Abrie, *Clin Exp Rheumatol*. 2015

Vorselaars, *Eur Respir J* 2015

- 2 essais contrôlés en double insu

Baughman et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 and Judson et al. *Eur Respir J* 2008

Rossmann et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011

- Adalimumab:

- Administration SC et moins d'effets secondaires allergiques
- Plusieurs petites séries rétrospectives: atteinte oculaire et pulmonaire

Erckens, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012

Sweiss, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014

- 1 essai contrôlé en double insu sur l'atteinte cutanée

Pariser et al. *J Am Acad Dermatol* 2013

Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement

Robert P. Baughman, Marjolein Drent, Mani Kavuru, Marc A. Judson, Ulrich Costabel, Roland du Bois, Carlo Albera, Martin Brutsche, Gerald Davis, James F. Donohue, Joachim Müller-Quernheim, Rozsa Schlenker-Herceg, Susan Flavin, Kim Hung Lo, Barry Oemar, and Elliot S. Barnathan, on behalf of the Sarcoidosis Investigators

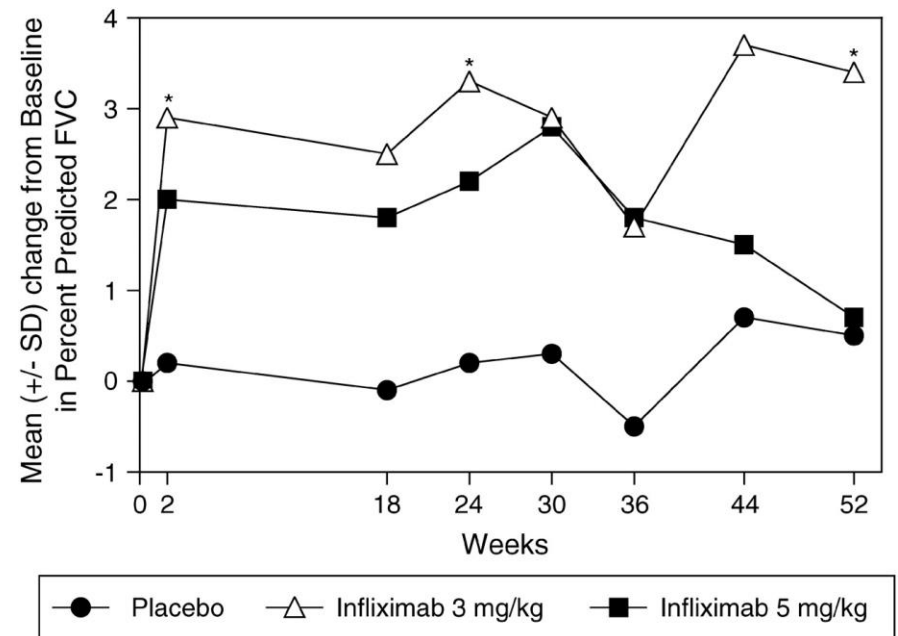
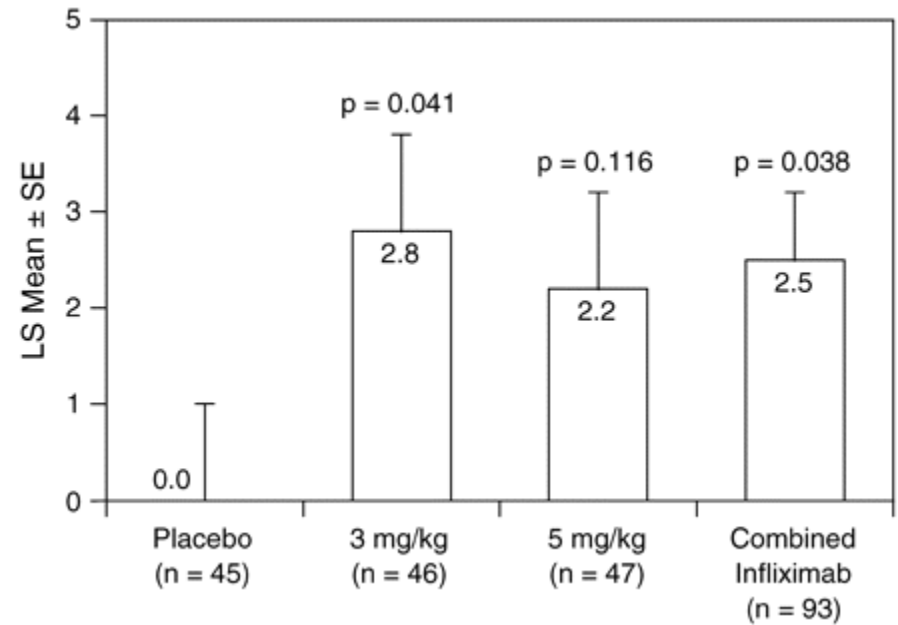
AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 174 2006



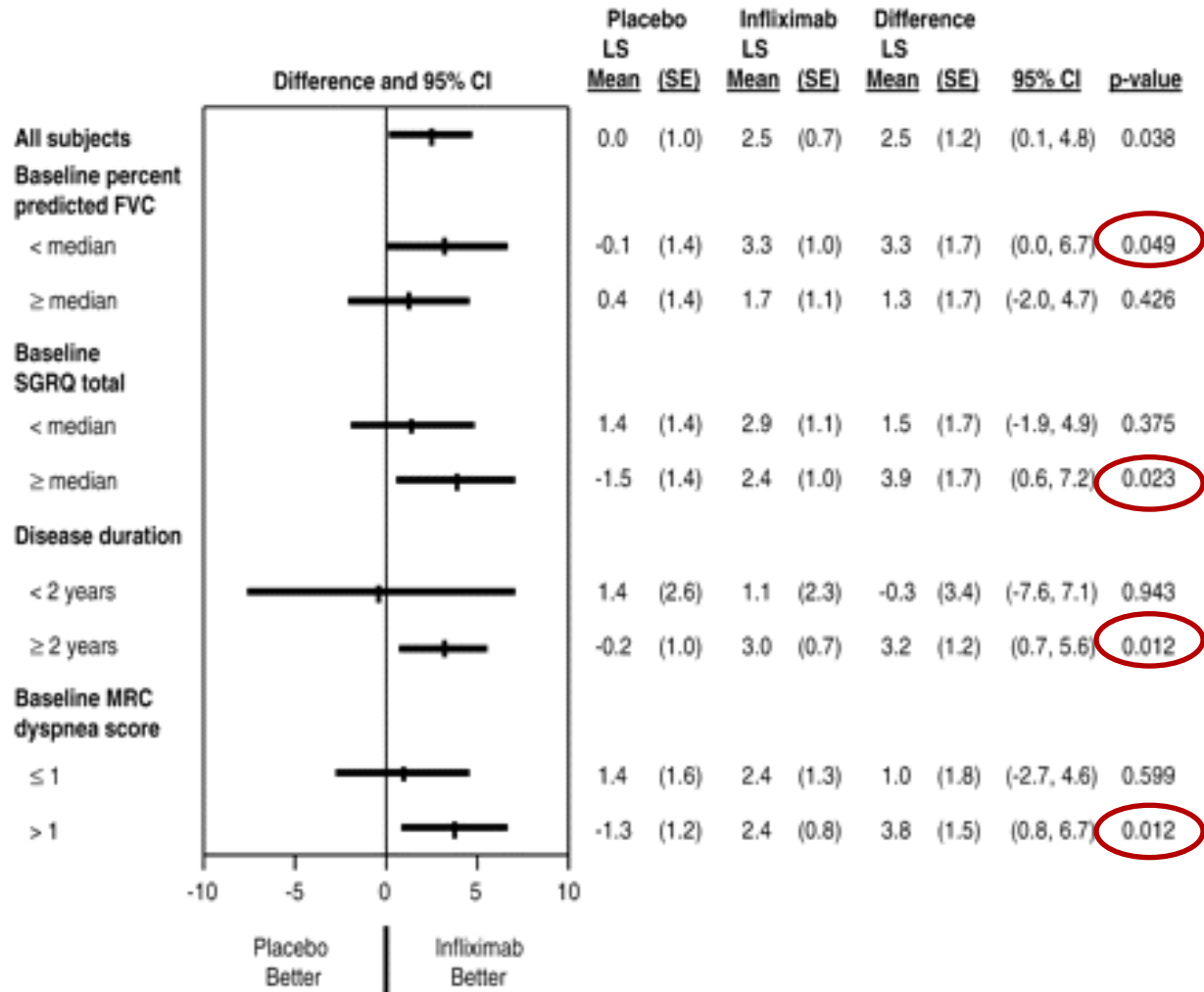
- Essai contrôlé en double insu (CENTOCOR)
- n=138
- Critères d'inclusion:
 - Sarcoïdose pulmonaire > 1 an avec CVF > 50% et < 85%
 - Tt antérieur avec corticoïdes > 10 mg/j + au moins 1 agent immunosuppresseur agent > 3 mois à dose stable
- Infliximab: 3mg ou 5mg/kg IV: semaine 0, 2, 6, 12, 18, 24 puis suivi des patients pendant 52 semaines

Critère de jugement principal
 Δ CVF (%) à 24 semaines

Pas de supériorité de 5mg/kg
Effet rapide, débutant dès 2 sem
Disparition de l'effet à 52 sem



Change from Baseline in
Percent of Predicted FVC at Week 24



- CRP augmentée

Sweiss et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Disease* 2010

- SUVmax du parenchyme pulmonaire augmentée

Worselaars, *Eur Respir J* 2015

Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial

M.A. Judson*, R.P. Baughman#, U. Costabel¶, S. Flavin+, K.H. Lo+, M.S. Kavuru§, M. Drent/ and the Centocor T48 Sarcoidosis investigators**

Eur Respir J 2008; 31: 1189–1196



- Critères de jugement secondaires de l'étude CENTOCOR
 - ePOST: extrapulmonary physician organ severity tool
 - ePOSTadj = adjustment according to the number of organs involved
 - ePOST major = coeur, SN central et périphérique, foie, moelle osseuse, rein et oeil
 - ePOST minor = os/articulation, muscle, peau, nez et ganglions

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

○: placebo group; ●: combined infliximab groups.

Effet significatif à 24 sem pour
ePOST ($p < 0.01$) et pour
ePOSTadj ($p < 0.05$)

Mais disparaissant après l'arrêt
du Tt

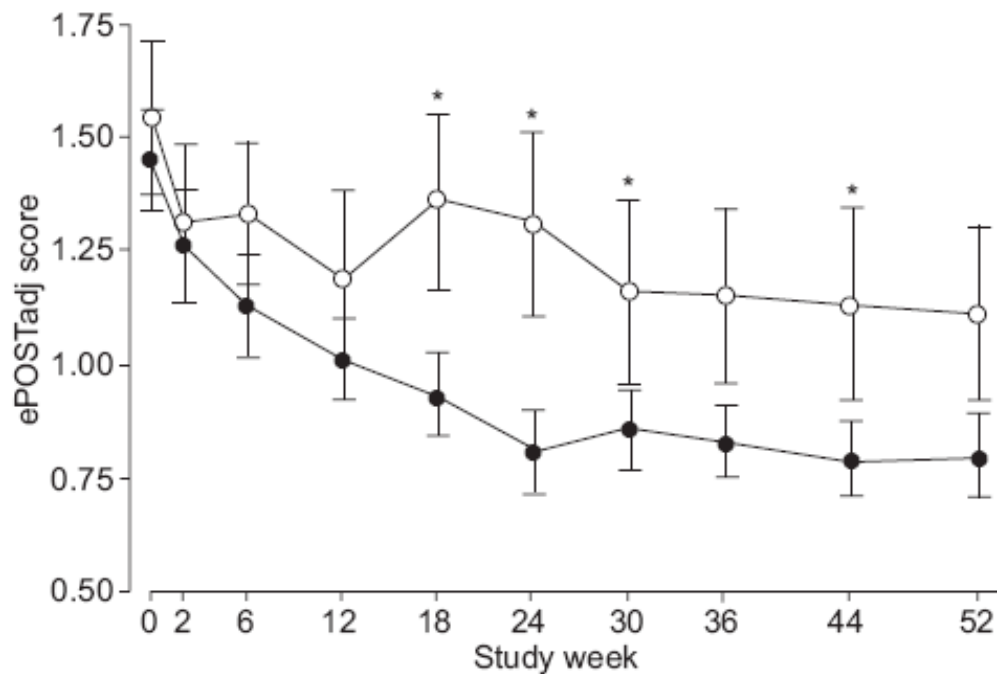
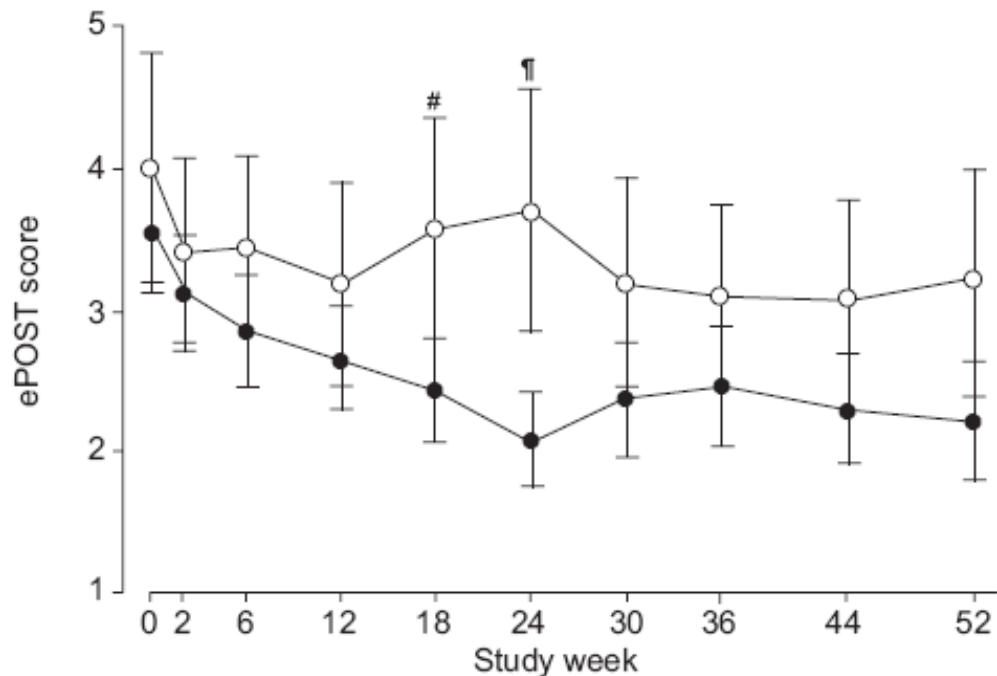


TABLE 6 Mean change in sarcoidosis organ score for each organ

Organ	Placebo [#]			Combined infliximab [†]			Wilcoxon p-value
	Mean ± SD (range)	Baseline [*]	Week 24 [*]	Mean ± SD (range)	Baseline [*]	Week 24 [*]	
Bone/joint	-0.1 ± 0.85 (-2-4)	8	8	-0.2 ± 0.57 (-3-1)	19	11	0.580
Bone marrow	0.0 ± 0.46 (-2-2)	3	3	0.0 ± 0.24 (-1-2)	2	3	0.524
Cardiac	0.0 ± 0.30 (0-2)	4	4	-0.1 ± 0.36 (-2-1)	8	4	0.111
Central nervous system	0.1 ± 0.78 (-1-4)	3	5	0.0 ± 0.15 (-1-0)	6	5	0.582
Eyes	0.0 ± 0.46 (-1-2)	7	9	-0.1 ± 0.61 (-3-2)	12	10	0.841
Liver	0.0 ± 0.30 (-1-1)	3	3	-0.2 ± 0.54 (-3-1)	15	8	0.096
Peripheral lymph nodes	-0.4 ± 0.79 (-3-0)	19	14	-0.3 ± 0.75 (-3-2)	31	23	0.390
Muscle	-0.1 ± 0.47 (-2-1)	7	6	-0.1 ± 0.44 (-2-1)	11	9	0.588
Nose	0.1 ± 0.59 (-2-3)	3	4	-0.1 ± 0.63 (-4-1)	7	6	0.236
Peripheral nervous system	0.0 ± 0.51 (-3-1)	4	4	-0.1 ± 0.38 (-2-1)	7	6	0.281
Renal	0.0 ± 0.15 (0-1)	1	2	0.0 ± 0.32 (-1-2)	7	5	0.293
Skin	-0.1 ± 0.69 (-4-1)	8	8	-0.3 ± 0.90 (-5-2)	26	17	0.087
Spleen	0.0 ± 0.15 (0-1)	0	1	-0.1 ± 0.38 (-2-0)	8	5	0.061

[#]: n=44; [†]: n=89; ^{*}: number of patients with involvement of that organ, i.e. organ score ≥ 1.

TABLE 7 Change in extrapulmonary physician organ severity tool (ePOST) scores for minor and major organs between week 0 and week 24

	Placebo [#]			Combined infliximab [†]			Wilcoxon p-value
	Baseline	Week 24	Change	Baseline	Week 24	Change	
ePOST minor	2.50 ± 3.91	1.91 ± 3.17	-0.59 ± 2.19	2.28 ± 2.96	1.29 ± 2.00	-0.99 ± 1.96	0.174
ePOST major	1.41 ± 2.73	1.52 ± 2.67	0.11 ± 1.24	1.12 ± 1.85	0.74 ± 1.34	-0.38 ± 1.13	0.178

Data are presented as mean ± SD, unless otherwise stated. ePOST minor: sum of the scores for bone/joint, peripheral lymph nodes, muscle, nose, skin and spleen; ePOST major: sum of the scores for bone marrow, cardiac, central nervous system, peripheral nervous system, liver, renal and eyes. [#]: n=44; [†]: n=89.

Infliximab

- **Effet significatif:**

- Dans l'atteinte pulmonaire, d'autant plus qu'elle est chronique et sévère, mais effet relativement modeste

White. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006

- Dans les atteintes extra-pulmonaires. Effet probablement sous-estimé (critères de jugement secondaires/analyses post-hoc/biais de sélection)

Wells. *Eur Respir J*, 2008

- **Effets secondaires potentiellement graves**

- Néoplasies: 3.3 (95% CI, 1.2-9.1)
- Infections sévères: 2.0 (95% CI, 1.3-3.1)
- Contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque
- Nombreux cas rapportés de granulomatoses induites ++

Bongartz et al. *JAMA* 2006

Infliximab

- A utiliser avec prudence et réserver **aux maladies chroniques, réfractaires et multiviscérales (surtout peau, oeil, SNC)**
- Dose optimale et durée du traitement ?
 - La majorité des patients vont présenter une rechute 3 à 12 mois après l'arrêt de l'infliximab
 - Association avec faible dose de corticoïdes ou IS pour prévenir le développement d'anticorps anti-infliximab (tachyphylaxie)
 - **Recommandations d'expert**

Panselinas *Respirololy* 2009

Drent, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014

PRACTICAL EMINENCE AND EXPERIENCE-BASED RECOMMENDATIONS FOR USE OF TNF- α INHIBITORS IN SARCOIDOSIS

Marjolein Drent^{1,2}, Johanna P. Cremers¹, Tim L. Jansen³, Robert P. Baughman⁴

SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES 2014; 31; 91-107

Table 4. Recommendations for the use of TNF- α inhibitors specifically targeting sarcoidosis^a

Recommendation

Dosage

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

Discontinuation

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

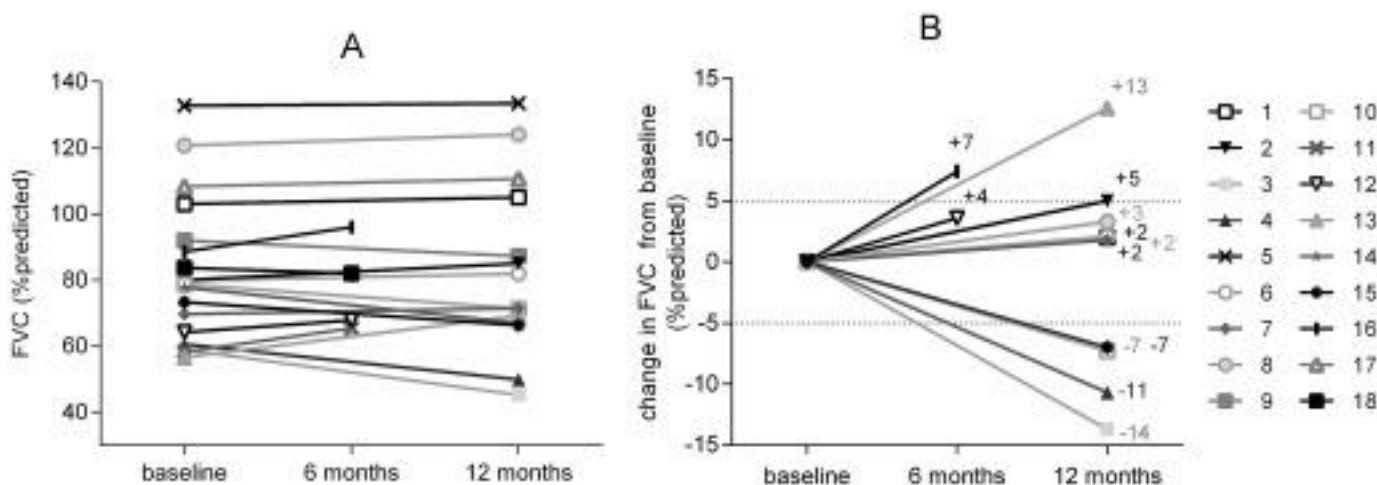
- Infliximab: Discontinuing infliximab because of stable sarcoidosis, gradually prolonging the interval between 2 doses to 5 weeks (during 3 doses), 6 weeks (during 3 doses), 8 weeks (during 3 doses), 12 weeks (during 3 doses) and stop thereafter, while continuing the dosage unchanged, is recommended.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

Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab

Heleen A. Crommelin^{a, b}, Leone M. van der Burg^{a, c}, Adriane D.M. Vorselaars^a,
Marjolein Drent^{a, d}, Coline H.M. van Moorsel^{a, e}, Ger T. Rijkers^{c, f}, Vera H.M. Deneer^{a, b, *},
Jan C. Grutters^{a, e}



- Etude rétrospective monocentrique
- 142 patients traités par Infliximab; 18 switchés pour Adalimumab (développement d'AC, ou effets 2aires)
- A 6-12 mois: amélioration 7/18 (39%), stabilité 6/18 (33%) et aggravation 5/18 (28%)



Autres drogues

- Thalidomide: inefficace

Droitcourt, *Chest* 2014

- Pentoxifylline pour l'atteinte pulmonaire ?

Zabel, *Am J Respir Crit Care Med* 1997

Park et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009

- Apremilast pour l'atteinte cutanée ?

Baughman, *Arch Dermatol* 2012

- Ustekinumab: inefficace

Judson et al. *Eur Respir J* 2014

- Rituximab: résultats variables

Lower et al. *Clin Ophthalmol* 2012

Sweiss et al. *Eur Respir J* 2014

Cinetto et al. *Clin Mol Allergy* 2015

Autres drogues

- Thalidomide: inefficace
- Pentoxifylline pour l'atteinte pulmonaire ?
- Apremilast pour l'atteinte cutanée ?
- Ustekinumab: inefficace
- Rituximab: résultats variables



Zabel, Am

Park et al. *Sarcoidosis*



Bat

Judson et al. *Eur Respir J* 2014

Lower et al. *Clin Ophthalmol* 2012

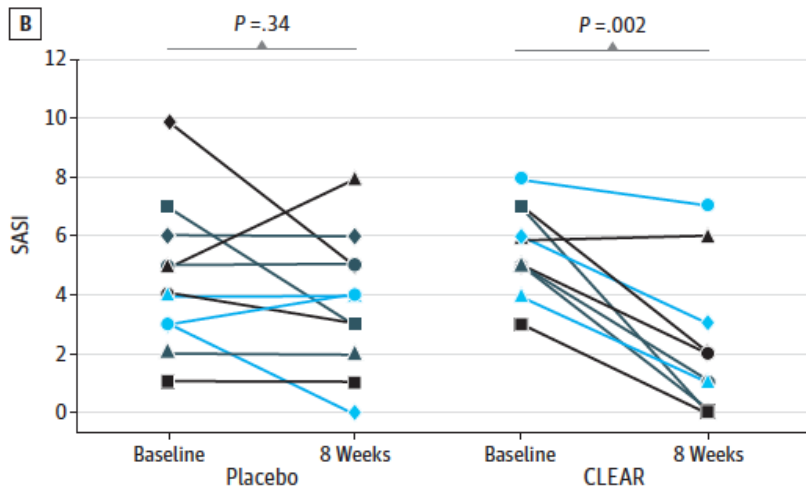
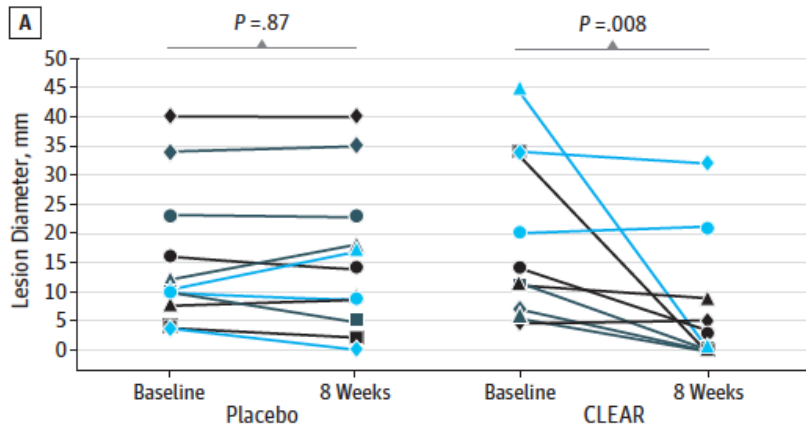
Sweiss et al. *Eur Respir J* 2014

Cinetto et al. *Clin Mol Allergy* 2015

Oral Antimycobacterial Therapy in Chronic Cutaneous Sarcoidosis

A Randomized, Single-Masked, Placebo-Controlled Study

Wonder P. Drake, MD; Kyra Oswald-Richter, PhD; Bradley W. Richmond, MD; Joan Isom, LPN;
 Victoria E. Burke, MD; Holly Algood, PhD; Nicole Braun, PhD; Thyneice Taylor, PhD; Kusum V. Pandit, PhD;
 Caroline About, BS; Chang Yu, PhD; Naftali Kaminski, MD; Alan S. Boyd, MD; Lloyd E. King, MD, PhD



Approche thérapeutique

- 1) Faut-il débiter un Tt systémique et quand ?
- 2) Quelle est la dose optimale et la durée du Tt par corticoïdes ?
- 3) Quand faut-il proposer un Tt alternatif aux corticoïdes et quel agent choisir ?
- 4) **Y-a-t-il des Tt associés à proposer ?**

Autres traitements (1)

- Modalités de prévention de l'ostéoporose cortico-induite ?
- Diète calcique et éviction solaire en cas d'hypercalcémie
- Tt d'organe:
 - Corticoïdes topiques
 - Drogues à visée cardiaque, matériel implantable pour l'atteinte cardiaque
 - Substitution hormonale pour l'atteinte hypothalamo-hypophysaire
 - Agents anti-épileptiques pour l'atteinte du SNC
 - Dilatation mécanique/stents si sténoses bronchiques

Autres traitements (2)

- Tt anti-fongiques pour les infections aspergillaires
- Tt de l'HTAP ?
- Fatigue: dexmethylphenidate
- Neuropathie des petites fibres: ARA290 SC or IV

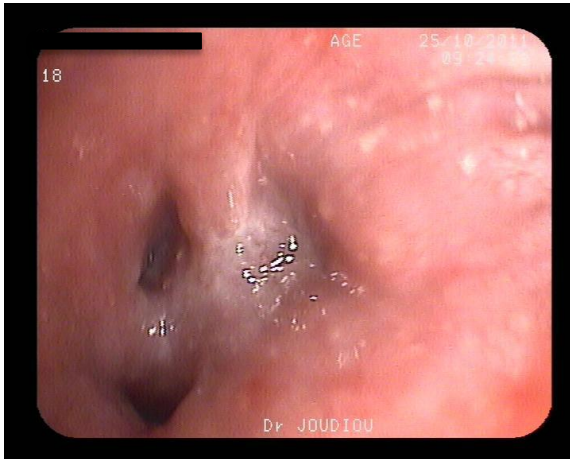
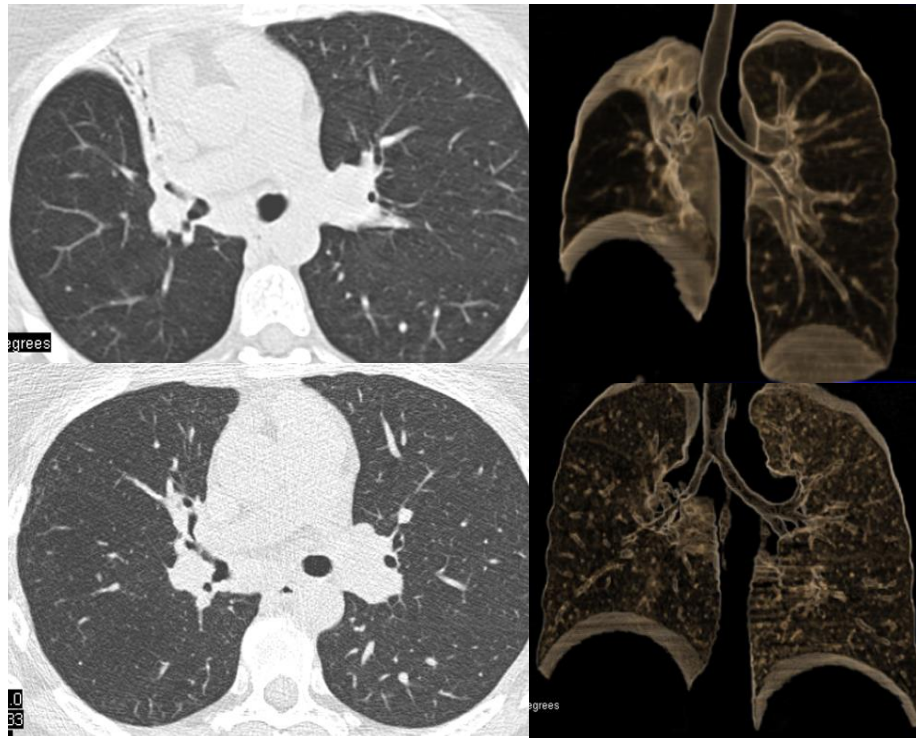
Uzunhan et al. *Eur Respir J* 2017

Dobarro et al. *Am J Cardiol* 2013

Baughman et al. *Chest* 2014

Lower et al. *Chest* 2008

Dahan et al. *Mol Med* 2013,
Heij et al. *Mol Med* 2012



Transplantation

- Indication très rare:
 - 2.8% des T pulmonaires
 - 0.17% des T cardiaques
 - 0.3% des T hépatiques

Shorr et al. *Chest* 2002

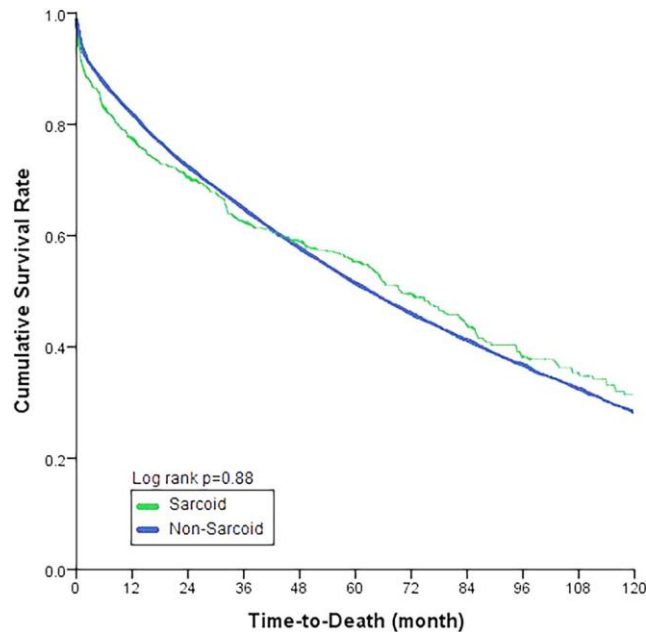
Zaidi et al. *J Heart Lung Transplant* 2007

Lipson et al. *Clin Transplant* 2005

- Survie globalement équivalente aux autres indications

Shorr et al. *Chest* 2002

Hertz et al. *J Heart Lung Transplant* 2010



Taimah et al. *Thorax* 2016

Transplantation

- **Aucune recommandation spécifique**

A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014. Weill et al. *J Heart Lung Transplant* 2015

- **Problèmes spécifiques**

- Greffe aspergillaire: contre indication relative

Hadjiliadis et al. *Chest* 2002

- Transplantation à réserver aux cas sans signes d'activité, après avoir épuisé tous les Tt médicaux disponibles

Shlobin et Nathan. *Eur Respir J* 2012

- Risque élevé de rechutes (14-35% des cas), habituellement faciles à contrôler

Nunley et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999

Arkasoy et al. *Chest* 2001

Collins J. *Radiology* 2001

Milman et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005

Conclusion

- Pronostic de la sarcoidose très hétérogène
- Seulement la moitié des patients nécessitent un traitement
- Tt à adapter individuellement
- Amélioration de la prise en charge des patients ayant une sarcoidose cortico-résistante ou nécessitant une forte dose de corticoïdes
- Anti-TNF- α utiles dans la sarcoidose chronique, réfractaire. Modalités de prescription à mieux définir.
- Expérience aussi importante dans la sarcoidose que la médecine fondée sur les preuves !
- Role dans le futur de la pharmacogénétique pour prédire la réponse au Tt (Tt “à la carte”)

Bosentan for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension

A Double-Blind Placebo Controlled Randomized Trial

Robert P. Baughman, MD, FCCP; Daniel A. Culver, DO, FCCP; Francis C. Cordova, MD; Maria Padilla, MD; Kevin F. Gibson, MD; Elyse E. Lower, MD; and Peter J. Engel, MD



Table 1—Clinical Features of Study Patients

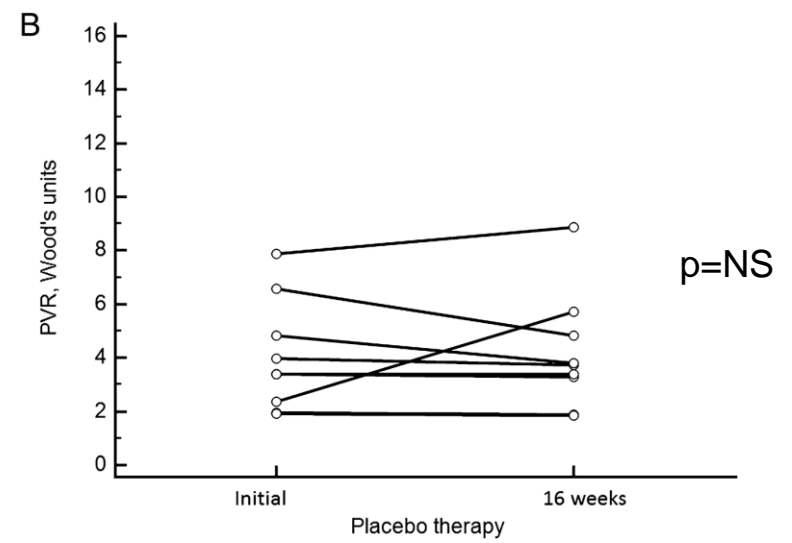
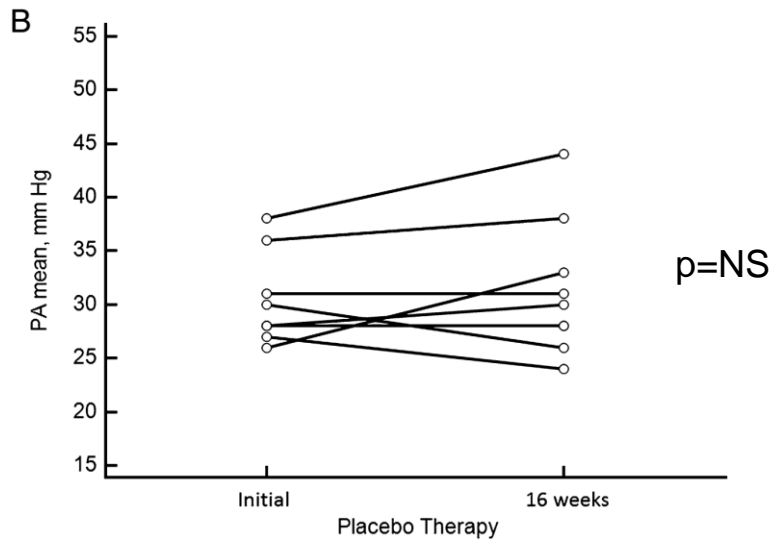
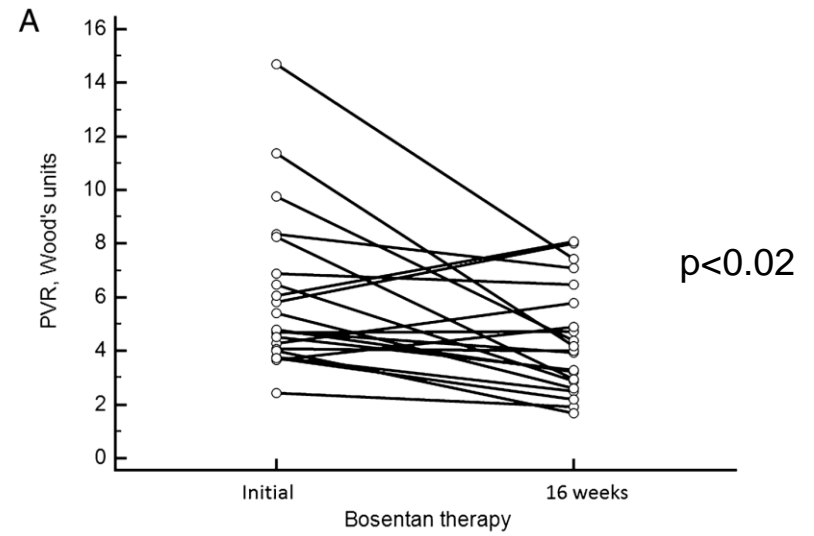
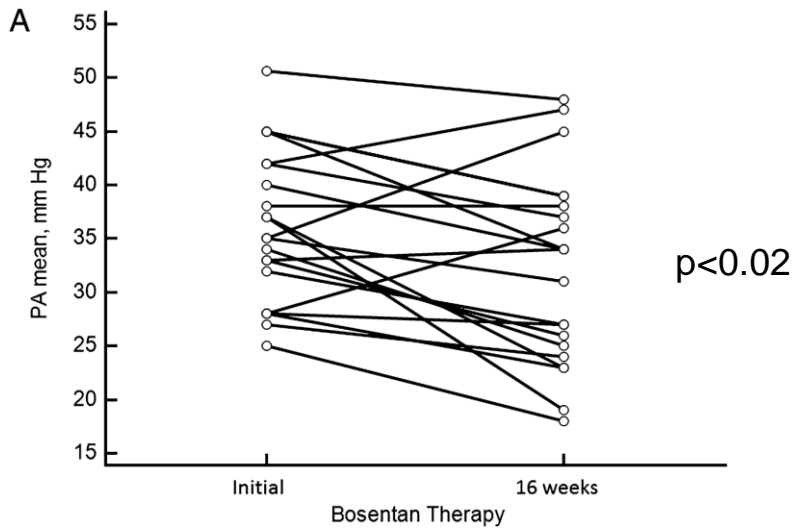
Feature	Bosentan (n = 23)	Placebo (n = 12)
Age, y	55 ± 8.8	55 ± 10.1
Sex		
Female	18	9
Male	5	3
Race/ethnicity		
Black	13	9
White	9	3
Hispanic	1	0
FVC, L	2.00 ± 0.685	1.89 ± 0.928
FVC, % predicted	60 ± 16.6	57 ± 19.7
Initial 6MWD, m	343 ± 95.5	303 ± 78.8
Chest radiograph stage ²⁰		
0	3	0
1	0	1
2	3	2
3	4	4
4	13	5
NYHA functional class		
II	10	6
III	13	6

Table 1—Clinical Features of Study Patients

Feature	Bosentan (n = 23)	Placebo (n = 12)
Age, y	55 ± 8.8	55 ± 10.1
Sex		
Female	18	9
Male	5	3
Race/ethnicity		
Black	13	9
White	9	3
Hispanic	1	0
FVC, L	2.00 ± 0.685	1.89 ± 0.928
FVC, % predicted	60 ± 16.6	57 ± 19.7
Initial 6MWD, m	343 ± 95.5	303 ± 78.8
Chest radiograph stage ²⁰		
0	3	0
1	0	1
2	3	2
3	4	4
4	13	5
NYHA functional class		
II	10	6
III	13	6

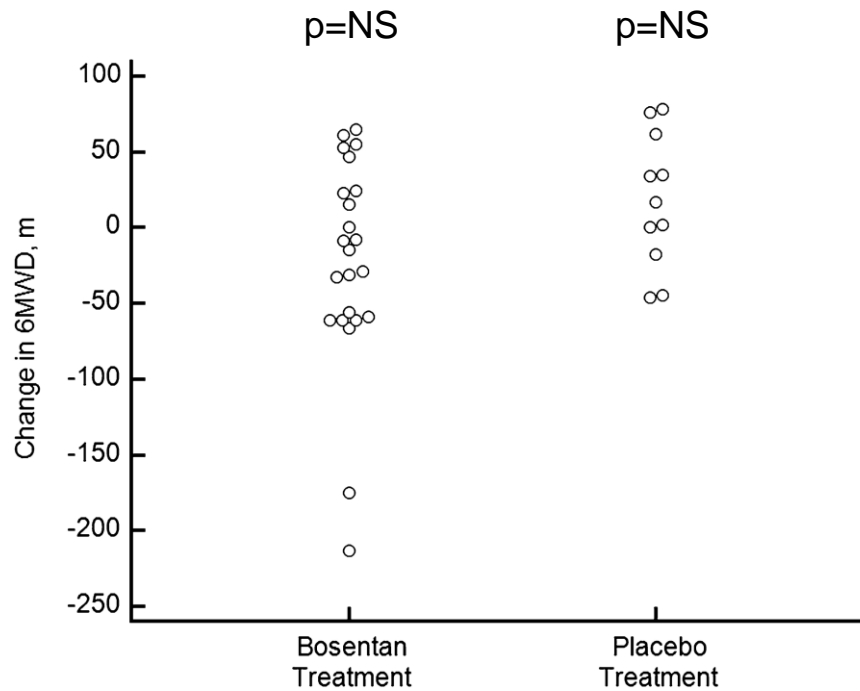
Table 2—Hemodynamic Values From Right-Sided Heart Catheterization Initially and After 16 Wk of Therapy

Hemodynamics	Bosentan		Placebo	
	Baseline (n = 23)	Wk 16 (n = 21)	Baseline (n = 12)	Wk 16 (n = 9)
Right atrial pressure, mm Hg	5 ± 3.2	6 ± 3.6	5 ± 3.0	3 ± 1.9
PA systolic, mm Hg	57 ± 10.8	50 ± 12.8 ^a	49 ± 8.1 ^b	52 ± 11.1
PA diastolic, mm Hg	20 ± 6.9	19 ± 6.8	20 ± 2.9	19 ± 3.9
PA mean, mm Hg	36 ± 6.9	32 ± 8.8 ^c	32 ± 4.7	31 ± 6.3
PAOP, mm Hg	8 ± 3.3	10 ± 6.2	9 ± 3.9	9 ± 3.1
Cardiac output, L/min	5.3 ± 1.67	5.5 ± 1.6	5.5 ± 1.81	5.8 ± 1.2
Cardiac index, L/min	2.6 ± 0.71	2.8 ± 0.68	2.9 ± 0.69	2.9 ± 0.49
PVR, Wood units	5.9 ± 2.93	4.4 ± 2.0 ^d	4.6 ± 2.74	4.2 ± 2.2



$-4 \pm 6.6 \text{ mmHg vs } 1 \pm 3.7 \text{ mmHg (} p < 0.05 \text{)}$

$-1.7 \pm 2.75 \text{ WU vs } 0.1 \pm 1.42 \text{ WU (} p = \text{NS)}$



-23 ± 69.5 m vs 17 ± 44.1 m (p=NS)

- Pas de différence pour le NYHA, score de Borg, FAS, SF36 et SGRQ
- Bonne tolérance
- Augmentation du débit d'O₂ > 2l/min chez 2 patients traités par Bosentan

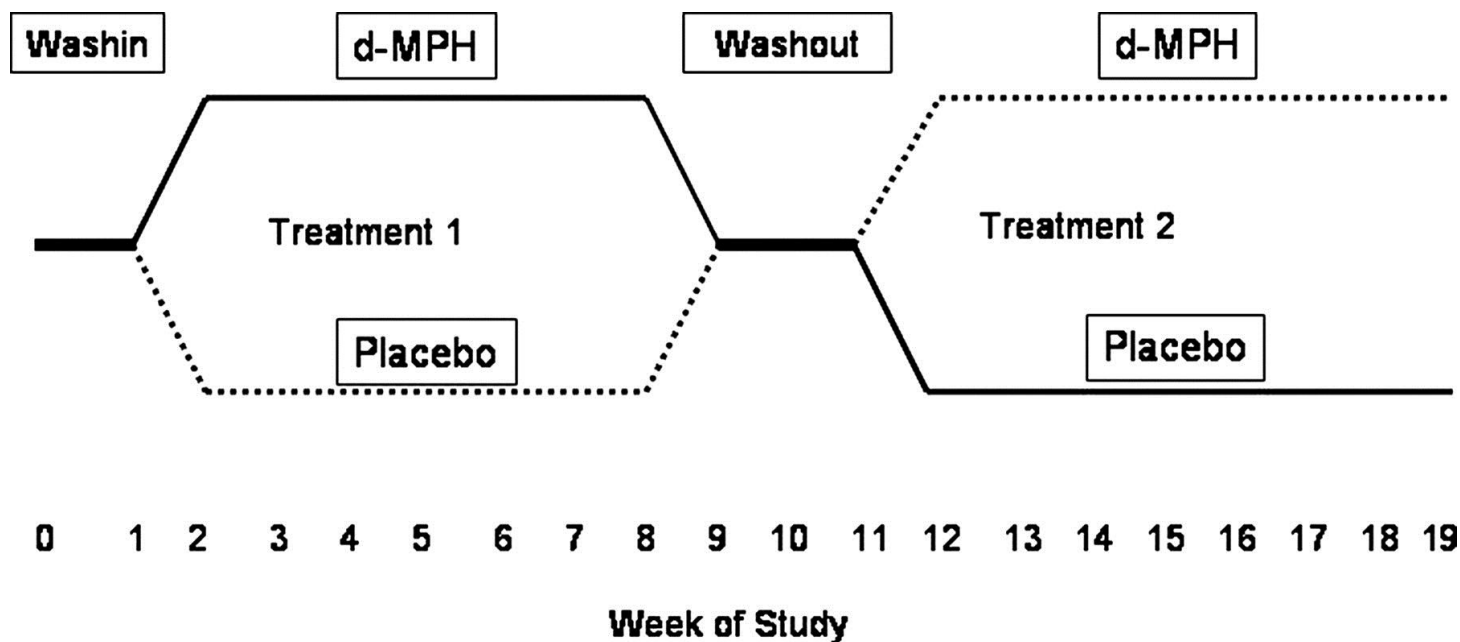
Double-Blind, Randomized Trial of Dexamethylphenidate Hydrochloride for the Treatment of Sarcoidosis-Associated Fatigue*

Elyse E. Lower, MD; Stacy Harman; and Robert P. Baughman, MD

(CHEST 2008; 133:1189–1195)



- Essai randomisé en double insu versus placebo en cross-over
- N = 10 patients avec un Tt de la sarcoïdose stable



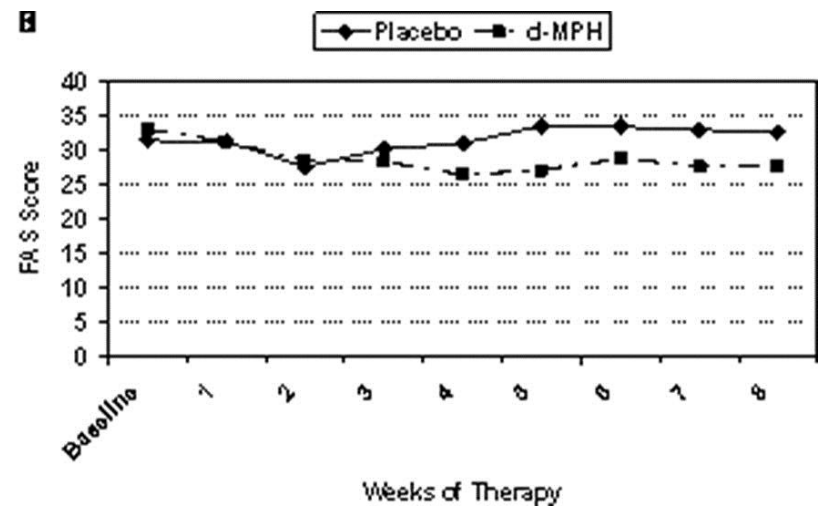
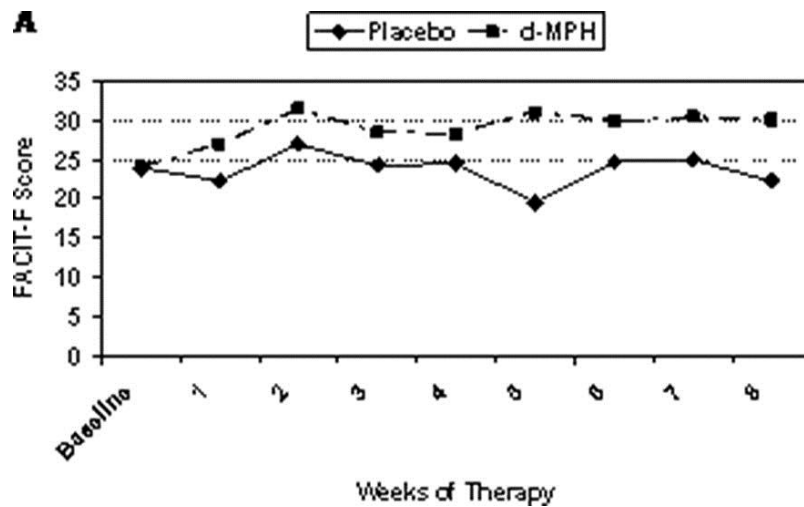


Table 2—Respiratory Health Status During Treatment*

Measure	Baseline	Placebo	d-MPH
SGRQ-total	53 (39–85)	59 (34–70)	50 (36–68)
SGRQ-symptoms	55 (23–86)	61 (34–95)	54 (22–88)†
SGRQ-activity	73 (21–87)	41 (7–65)	27 (7–52)
SGRQ-impact	49 (28–85)	62 (30–92)	71 (46–79)
SHQ-total	3.4 (2.31–4.68)‡	3.9 (2.24–4.91)	3.8 (2.24–6.48)

*Data are presented as median (range).

†Significantly different from placebo ($p < 0.05$).

‡Significantly different from placebo ($p < 0.01$) and d-MPH ($p < 0.02$).

Table 3—Pulmonary Function During Treatment*

Measures	Baseline	Placebo	d-MPH
FVC, L	2.38 (1.17–4.53)	2.41 (1.50–4.65)	2.56 (1.50–4.96)†
FVC, % predicted	89 (43–121)	85 (53–135)	95 (50–133)‡
6MWD, m	330 (60–460)	350 (180–460)	390 (200–460)

*Data are presented as median (range).

†Differs from baseline ($p < 0.01$).

‡Differs from baseline ($p < 0.05$).

