



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Infliximab et sarcoïdose chronique. L'expérience française à propos de 31 cas

Infliximab treatment for chronic sarcoidosis – a case series

F. Jounieaux^a, C. Chapelon^b, D. Valeyre^c, D. Israel Biet^d, V. Cottin^e, A. Tazi^f, E. Fournier^g, B. Wallaert^{a,*},
et le Groupe sarcoïdose francophone de la SPLF

^a Service de pneumologie et immuno-allergologie, clinique des maladies respiratoires, centre de compétence des maladies pulmonaires rares, hôpital Albert-Calmette, CHRU de Lille, boulevard du Pr-Leclercq, 59037 Lille cedex, France

^b Service de médecine interne, hôpital la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^c EA 2363, service de pneumologie, hôpital Avicenne, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris 13, 93000 Bobigny, France

^d Service de pneumologie, hôpital européen George-Pompidou, 75015 Paris, France

^e Service de pneumologie, centre national de référence des maladies pulmonaires rares, hospices civils de Lyon, université Lyon 1, UMR 754, 69000 Lyon, France

^f Services de pneumologie-physiologie, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France

^g Polyclinique d'Hénin-Beaumont, 62110 Hénin-Beaumont, France

Reçu le 16 août 2009 ; accepté le 13 décembre 2009

Disponible sur Internet le 31 juillet 2010

MOTS CLÉS

Sarcoïdose ;
Anti-TNF α ;
Infliximab ;
Chronicité ;
Corticoïdes ;
Traitement

Résumé Les formes chroniques de sarcoïdose posent en pratique de difficiles problèmes thérapeutiques. Le but de cette étude observationnelle était d'analyser l'efficacité et la tolérance de l'infliximab dans la sarcoïdose chronique. Cette étude rétrospective multicentrique portait sur 31 cas de sarcoïdose chronique, pulmonaire et/ou systémique, traités par infliximab. La maladie évoluait depuis neuf ans et touchait en moyenne quatre organes. Les patients avaient reçu plusieurs immunosuppresseurs et 30/31 bénéficiaient d'une corticothérapie (19 ± 16 mg/j) associée dans 17 cas à un ou plusieurs immunosuppresseurs. La durée du traitement par infliximab était de 13 ± 12 mois. L'efficacité de l'infliximab était observée dans 62% des cas tous organes confondus : 65% pour les atteintes pulmonaires, 67% de succès pour les atteintes cutanées, 50% de succès pour les atteintes du système nerveux central. Pour les autres organes, les réponses étaient disparates. L'effet d'épargne cortisonique était faible

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benoit.wallaert@chru-lille.fr (B. Wallaert).

($2,8 \pm 9,7$ mg/j). L'efficacité était plus fréquente chez les patients sous immunosuppresseurs. Treize des 31 patients ont présenté des effets secondaires, dont sept sévères nécessitant parfois l'arrêt de l'infliximab. Notre étude confirme l'intérêt de l'infliximab dans le traitement de la sarcoïdose chronique, mais illustre aussi la fréquence et la sévérité des effets secondaires. Les indications restent difficiles à préciser et son utilisation doit actuellement être réservée aux protocoles d'étude.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Sarcoidosis;
Anti-TNF α ;
Infliximab;
Chronic disease;
Steroids;
Treatment

Summary The management of chronic forms of sarcoidosis can be a difficult therapeutic problem. The purpose of this observational study was to analyze the effectiveness and tolerance of infliximab in chronic sarcoidosis. This multicentre retrospective study involved 31 cases of chronic, systemic, and/or pulmonary sarcoidosis treated by infliximab. Disease had been present for 9 years and involved a mean of four organs. Patients had received several immunosuppressive drugs and 30/31 were treated with corticosteroids (19 ± 16 mg prednisone/day) with the addition in 17 cases, of one or more other immunosuppressive agents. The duration of infliximab therapy was 13 ± 12 months. A beneficial response to infliximab was observed in 62% of the cases across all organs involved: 65% for lung involvement, 67% for skin lesions and 50% for central nervous system lesions. For other organs, responses were disparate. The corticosteroid sparing effect was small (2.8 ± 9.7 mg/day). Effectiveness was more frequent in patients who were treated with additional immunosuppressive agents. Thirteen (41.9%) patients developed side effects; in seven out of 13, side effects were severe, sometimes requiring infliximab to be stopped. Our study supports the continuing interest in the use of infliximab for the treatment of chronic sarcoidosis, but also highlights the frequency and severity of side effects. Indications are difficult to specify, and currently, its use should be restricted to clinical trials.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue. Sa prévalence est d'un à 40 cas/100 000 habitants selon les régions [1] et touche essentiellement l'adulte jeune de moins de 40 ans. Plus grave chez l'Africain américain, son taux de mortalité est de 1 à 5% [2]. Son évolution est très variable, allant de formes totalement asymptomatiques spontanément résolutive aux formes d'évolution chronique avec retentissement viscéral fonctionnel dans 25% des cas. Le traitement repose sur la corticothérapie locale ou systémique. Chez les patients relevant d'un traitement, celui-ci est habituellement prolongé et responsable d'effets secondaires potentiellement sévères. Les enjeux de ces dernières années sont de trouver des molécules immunomodulatrices ayant peu d'effets indésirables, permettant une épargne cortisonique significative et de contrôler les formes sévères de sarcoïdose résistantes à tous les traitements classiques connus. Dans ce contexte, les thérapeutiques les plus employées actuellement sont le méthotrexate, les antipaludéens de synthèse, le cyclophosphamide et l'azathioprine. Plus récemment, les *anti-tumor necrosis factor α* (anti-TNF α), habituellement employés dans les rhumatismes inflammatoires et la maladie de Crohn, ont obtenu des réponses intéressantes dans la sarcoïdose. Sur le plan théorique, le TNF α (cytokine Th1) est retrouvé à des taux plus élevés dans le sérum et le LBA en cas de sarcoïdose et serait impliqué dans la formation et la pérennisation des granulomes [3–8]. Plusieurs molécules à activité anti-TNF α sont disponibles à ce jour sur le marché dont l'éta nercept, l'infliximab et l'adalimumab pour les plus

récents. De nombreuses observations [9–20] et une étude prospective multicentrique dans les formes pulmonaires [21] ont été publiées concernant l'infliximab, anticorps monoclonal chimérique à fraction murine directement dirigé contre le TNF α .

Notre étude, conduite sous l'égide du Groupe sarcoïdose francophone (GSF) de la SPLF, avait pour objectif d'évaluer le bénéfice de l'infliximab chez des patients présentant une sarcoïdose chronique en rechute ou rémission incomplète malgré un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique réalisée entre avril 2006 et juin 2008. Après interrogation de l'ensemble du GSF, les données étaient recueillies dans quatre centres (Assistance publique–Hôpitaux de Paris, hospices civils de Lyon, centre hospitalo-universitaire de Lille et centre médical d'Hénin-Beaumont).

Les critères d'inclusion devaient comporter :

- un diagnostic de sarcoïdose certain, associant un tableau clinique évocateur, la mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse à l'examen anatomopathologique et l'exclusion de toute autre granulomatose ;
- une sarcoïdose pulmonaire ou systémique (touchant au moins deux organes différents), d'évolution chronique (> 2 ans) ;

- ne répondant pas ou insuffisamment (critère laissé à l'appréciation du clinicien prenant en charge le patient) aux corticostéroïdes ± associés aux immunosuppresseurs courants ;
- traitée par infliximab selon la posologie proposée dans les indications de l'AMM.

Le schéma employé comportait une injection à S0, S2, S6 puis toutes les six à huit semaines.

Les données étaient, soit obtenues sur place dans la grande majorité de cas, soit obtenues par questionnaire envoyé par courrier. Les informations recueillies comprenaient : les données anthropométriques (taille, poids, sexe, âge, ethnie), l'histoire de la maladie, la description des organes touchés, les traitements reçus antérieurement, les traitements associés à l'infliximab, le protocole employé, les effets du traitement sur les symptômes et signes cliniques, l'exploration fonctionnelle respiratoire, les anomalies radiologiques, la posologie de corticostéroïdes, la durée du traitement et les effets secondaires.

La réponse objective au traitement par anti-TNF α était définie :

- sur le plan respiratoire, par une amélioration du niveau de dyspnée selon l'échelle de Sadoul, et/ou de l'atteinte radiologique (régression des opacités réticulo-micronodulaires au scanner) et/ou des données spirométriques et gazométriques (amélioration de 10% de la valeur prédite de la capacité vitale forcée, et/ou de la diffusion du CO, et/ou amélioration de plus de 6 mmHg de la PaO $_2$) ;
- concernant les autres organes, les critères étaient variables et reposaient sur une amélioration de la clinique et/ou de la biologie et/ou des données de l'imagerie et l'appréciation globale du clinicien :
 - sur le plan cutané, régression de plus de 50% des lésions,
 - sur le plan neurologique amélioration des symptômes cliniques (déficit sensitif ou moteur, signes de focalisation), et/ou des données IRMN, et/ou de la protéinorachie à la ponction lombaire,
 - sur le plan ORL, amélioration des symptômes cliniques (obstruction nasale, rhinorrhée), et/ou une amélioration de l'infiltration muqueuse à l'examen endoscopique, et/ou une amélioration des signes TDM,
 - sur le plan rhumatologique, amélioration des symptômes cliniques (douleurs, œdème, amplitude articulaire), et/ou des signes d'arthrite radiologiques (radiographie standard ou TDM),
 - sur le plan cardiaque, amélioration de l'infiltration myocardique en IRMN et/ou en scintigraphie MIBI,
 - sur le plan hépatologique, amélioration des symptômes cliniques (hépatomégalie) et des signes biologiques (cholestase, cytolysse),
 - sur le plan ophtalmologique, amélioration des signes cliniques d'uvéite et des données de l'examen du fond d'œil,
 - sur le plan néphrologique, amélioration de la créatininémie jugée significative par le médecin.

L'échec thérapeutique était défini par la non-réponse aux critères de succès ou l'apparition d'un effet secondaire grave nécessitant l'arrêt du traitement.

Tableau 1 Caractéristiques des 31 patients au moment de l'instauration de l'infliximab.

| Caractéristiques à l'instauration de l'infliximab | |
|--|--------------------------------|
| Âge (années) | 44 ± 8 (31–63) |
| Sexe | 13 hommes/ 18 femmes |
| Ethnie | 15 Africains/ 16 Caucasiens |
| Indice de masse corporelle (kg/m 2) | 28,3 ± 4,5 (22,6–36,1) |
| Durée évolution sarcoïdose (années) | 9 ± 7,5 (1–28) |
| Nombre organes touchés | 3,7 ± 2 (1–7) |
| Nombre organes en échec | 1,9 ± 1 (1–4) |
| Nombre de traitements immunomodulateurs antérieurs | 2,8 ± 1,7 (0–6) |
| Posologie corticoïdes (mg/j) (équivalent prednisone) | 19,4 ± 16,1 (5–80) |
| Résultats exprimés en moyenne et écart-type; valeurs minimales et maximales entre parenthèses. | |

Résultats

Au total 31 patients étaient inclus (Tableau 1). Le ratio homme/femme était de 0,7 avec 50% de sujets Noirs. La maladie évoluait en moyenne depuis neuf ans au moment de l'instauration de l'infliximab et avait nécessité au préalable l'emploi de trois thérapeutiques différentes en moyenne sans succès. Elle touchait en moyenne quatre organes dont deux en échec thérapeutique. Parmi ceux-ci, on retrouvait principalement les poumons, la peau et le système nerveux central touchés respectivement dans 17, 9 et huit cas. L'ensemble des organes non répondeurs avant l'introduction de l'infliximab est résumé dans le Tableau 2. L'infliximab permettait d'obtenir une réponse objective chez 15 des 31 patients soit 48%. Le taux de succès par organe (tous types confondus) était de 62% (34 succès pour 55 organes touchés) et de 60% (23 succès pour 38 organes touchés) pour les atteintes extrathoraciques.

Concernant l'atteinte pulmonaire, une réponse objective était observée chez 65% des patients. Il n'y avait pas de différence significative sur le plan fonctionnel respiratoire avant et après infliximab (Tableau 3). La réponse variait selon qu'il s'agissait d'une forme pulmonaire isolée ou d'une forme avec atteintes extrapulmonaires avec des taux de succès respectivement de 43 et 80%. Il s'agissait pour la plupart des cas de stades 2 radiologiques (Tableau 4 et Fig. 1). L'amélioration des organes atteints extrapulmonaires était très variable d'un organe à l'autre allant de 0 à 100% de succès. La peau, deuxième organe le plus touché dans l'étude répondait au traitement dans 67% des cas.

Sur le plan thérapeutique, le protocole utilisé consistait en des injections intraveineuses d'infliximab, à la posologie initiale de 3 à 5 mg/kg en moyenne, à S0, S2, S6 puis toutes les six à huit semaines. La posologie pouvait varier en cours de traitement avec des doses extrêmes allant de 2 à 10 mg/kg. Les patients étaient traités par infliximab en moyenne pendant 13 ± 12 mois avec des extrêmes allant de

Tableau 2 Efficacité de l'infliximab en fonction de l'organe atteint.

| Organes | Nombre de cas | Succès (% succès) |
|---|---------------|-------------------|
| Poumons (tous cas confondus) | 17 | 11 (65) |
| Poumons (atteinte isolée) | 7 | 3/7 (43) |
| Poumons (avec atteintes extrapulmonaires) | 10 | 8/10 (80) |
| Peau | 9 | 6 (67) |
| Système nerveux central | 8 | 4 (50) |
| ORL | 4 | 3 (75) |
| Foie | 4 | 2 (50) |
| Articulations | 4 | 2 (50) |
| Cœur | 4 | 3 (75) |
| Yeux | 3 | 2 (67) |
| Muscles | 1 | 0 (0) |
| Reins | 1 | 1 (100) |
| Total tous organes sauf poumons | 38 | 23 (60) |
| Total tous organes poumons compris | 55 | 34 (62) |

Tableau 3 Paramètres fonctionnels respiratoires des patients avec atteinte pulmonaire avant et après traitement par infliximab.

| Paramètre | Avant infliximab | Après infliximab | Différence |
|----------------------------|------------------|------------------|------------|
| VEMS (mL) | 1564 (920;2030) | 1516 (1050;2200) | -48 |
| CVF (mL) | 2457 (1560;3100) | 2435 (1350;3470) | -22 |
| CPT (mL) | 4388 (2630;6400) | 4517 (2370;6270) | +129 |
| DLCO (mL/min/mmHg) | 6,8 (3,5;14,7) | 6,6 (3;11,8) | -0,2 UI/L |
| KCO (mL/min/mmHg/L) | 1,9 (1,1;2,5) | 2 (1,3;3,9) | +0,1 |
| PaO ₂ (mmHg) | 81,5 (59;112) | 84 (57;105) | +2,5 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 37,7 (33;42) | 38,9 (32;55) | +1,2 |
| Test marche 6 min | | | |
| Distance (m) | 361 (240;425) | 372 (250;555) | +11 |
| SaO ₂ nadir (%) | 90,6 (85;99) | 91,1 (83;98) | +0,5 |

VEMS : volume maximal expiré en une seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; CPT : capacité pulmonaire totale ; DLCO : diffusion du CO ; KCO : DLCO rapporté au volume alvéolaire.

deux à 48 mois. À l'instauration de l'infliximab, 30 patients (97 %) étaient sous corticostéroïdes et 15 (48 %) bénéficiaient en plus de l'association d'un ou plusieurs immunomodulateurs : méthotrexate ($n=9$), mycophénolate mofétil ($n=2$) ou hydroxychloroquine ($n=3$) ou cyclophosphamide ($n=1$), maintenus pendant le traitement par infliximab. Dans trois cas, un traitement immunosuppresseur (méthotrexate $n=2$, azathioprine $n=1$) était introduit en cours de traitement en raison d'une réponse jugée insuffisante sur l'évolution de la sarcoïdose et maintenu tout au long du traitement par infliximab. Dans trois cas, il était nécessaire de réduire

l'intervalle entre deux injections à quatre semaines du fait de rechutes précoces de la maladie. L'évolution des patients selon les thérapeutiques associées à l'infliximab est résumée dans le **Tableau 5**. L'effet d'épargne cortisonique dû

Tableau 4 Répartition des stades radiologiques en fonction de leur évolution sous infliximab.

| Stade | Nombre | Succès | Échec | Taux de succès (%) |
|-------|--------|--------|-------|--------------------|
| 2 | 13 | 9 | 4 | 69 |
| 3 | 1 | 1 | 0 | 100 |
| 4 | 3 | 2 | 1 | 67 |
| Total | 17 | 12 | 5 | 71 |

Tableau 5 Traitements associés à l'infliximab lors de son instauration.

| Traitement associé | Nombre (%) | Succès (%) |
|---|------------|------------|
| Stéroïdes | 15 (48) | 7 (47) |
| Stéroïdes + méthotrexate | 9 (29) | 4 (44) |
| Stéroïdes + mycophénolate mofétil | 2 (6) | 2 (100) |
| Stéroïdes + méthotrexate + hydroxychloroquine | 2 (6) | 1 (50) |
| Stéroïdes + cyclophosphamide | 1 (3) | 1 (100) |
| Stéroïdes + hydroxychloroquine | 1 (3) | 1 (100) |
| Méthotrexate | 1 (3) | 1 (100) |
| Total | 31 | 17 (55) |

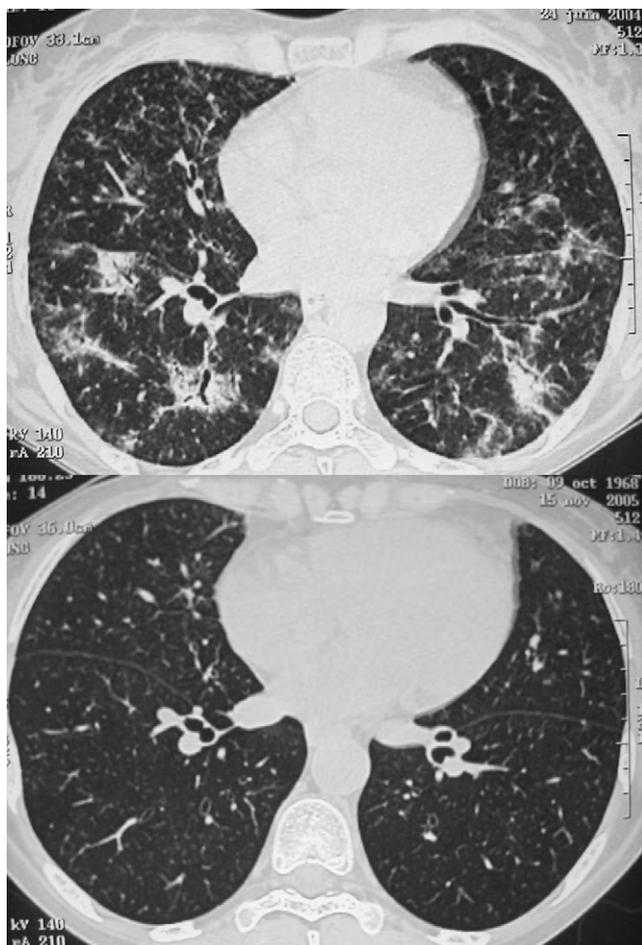


Figure 1. Évolution spectaculaire des anomalies parenchymateuses pulmonaires chez un patient présentant une sarcoïdose systémique avec atteinte rénale et cutanée. En haut aspect des anomalies pulmonaires avant introduction de l'infliximab, le patient étant à ce moment sous traitement associant corticoïdes et méthotrexate ; en bas aspect radiologique après trois perfusions d'infliximab.

à l'infliximab était faible avec un gain en moyen de $2,8 \pm 9,7$ mg/j d'équivalent prednisone. Chez 18 patients, la posologie de corticoïdes n'était pas modifiée. Dans quatre cas, elle devait être majorée de $7,5 \pm 2,9$ mg/j (Tableau 6).

Treize patients (42%) ont présenté des effets secondaires du traitement. Dans six cas, il s'agissait d'événements

| Tableau 6 Effet d'épargne cortisonique sous infliximab. | |
|---|---------------|
| Évolution de la posologie d'équivalent prednisone (mg) | Nombre de cas |
| Pas de modification | 18 |
| Diminution | 9 |
| Augmentation | 4 |
| Total | 31 |
| Résultats exprimés en moyenne (\pm écart type) (mg/j). | |

mineurs (asthénie, diarrhées, nausées, vomissements, vertiges, mains sèches, myalgies, arthralgies, otite aiguë, fièvre isolée). Dans sept cas, il s'agissait d'événements plus sévères nécessitant cinq fois sur sept l'arrêt de l'infliximab : il s'agissait essentiellement d'atteintes pulmonaires avec un cas de pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*, un cas de pneumopathies infectieuses à répétition, un cas de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa*. On notait également un cas de cryptococcose systémique avec arthrite du genou. Deux complications étaient directement imputées à l'infliximab, à savoir un cas de leucoencéphalopathie aiguë et un cas de pneumopathie interstitielle diffuse hypoxémiant, ces deux atteintes régressant à l'arrêt de l'infliximab. Un patient présentait enfin des réactivations virales à varicelle zona virus (herpès labial) et cytomégalovirus (virémie sans atteinte d'organe). Les effets adverses sévères survenaient chez des patients traités en association par corticoïdes et méthotrexate, et ce souvent dès les premiers mois de traitement ($3,7 \pm 2,3$ mois). La posologie moyenne d'infliximab était, en revanche, comparable au reste de la population étudiée. Aucun cas de tuberculose pulmonaire n'était observé. Un patient bénéficiait d'un traitement anti-tuberculeux quadruple avant instauration de l'infliximab devant la présence de lésions radiologiques évocatrices mais sans preuve bactériologique. Un autre patient bénéficiait d'une bithérapie trois mois devant une suspicion de tuberculose urinaire sous infliximab, jamais prouvée microbiologiquement.

Discussion

Notre étude présente une série de 31 cas de sarcoïdose chronique traités par infliximab, un anticorps monoclonal anti-TNF α . Du fait du faible nombre de patients de ce type en France, la population recrutée était très hétérogène par sa présentation clinique et les organes atteints, rendant plus difficile l'analyse des données et la présentation des résultats. Il s'agissait dans la plupart de cas, soit de formes systémiques, soit de formes limitées au poumon. Globalement on peut retenir un taux de succès, tous organes confondus, supérieur à 60%. Les meilleures réponses étant obtenues pour les formes systémiques florides et pour certaines atteintes viscérales notamment la peau avec un taux de succès d'environ 70%. Les effets secondaires étaient fréquents, présents chez 42% des patients, et parfois sévères, nécessitant l'arrêt de l'infliximab dans près de 20% des cas.

On compte à ce jour une cinquantaine d'articles rapportant l'efficacité de l'infliximab dans la sarcoïdose, quel que soit l'organe touché. Comme dans notre étude, les formes systémiques chroniques de sarcoïdose [9–20] et les formes cutanées constituent la majeure partie des cas de succès rapportés [22–27]. Dans notre série, six patients sur neuf ayant une atteinte cutanée répondaient au traitement, soit un taux de succès de 67%. Il s'agissait pour la plupart de cas de lupus pernion ou de sarcoïdes cutanées très disgracieuses touchant notamment le visage. Pour chacun de ces patients un large panel de traitements immunomodulateurs avait été essayé au préalable sans succès. La peau a l'avantage d'être un miroir direct de l'activité de la maladie et de l'efficacité du traitement. L'infliximab s'est révélé être d'une efficacité remarquable sur ces lésions cutanées,

avec une action très rapide visible dès la deuxième injection. Les patients présentaient néanmoins des phénomènes de rechutes fréquentes, survenant en intercure et nécessitant parfois de réduire l'intervalle entre deux injections, d'augmenter les posologies d'infliximab et de corticoïdes, et d'y associer un autre traitement immunosuppresseur, en général le méthotrexate. Ces problèmes de rechute intercurrente et de résistance progressive au traitement soulèvent de nombreuses questions notamment d'ordre pharmacologique sur l'infliximab. Cet anticorps monoclonal chimérique, dont la portion murine est directement dirigée contre le TNF α , pourrait être responsable, selon certains auteurs, de phénomènes d'immunisation, inhérents à sa nature, et interférer sur la qualité de la réponse thérapeutique en termes d'efficacité et d'effets secondaires. L'association d'immunosuppresseurs à l'infliximab et la réduction de l'intervalle entre deux injections à quatre semaines permettrait d'améliorer la réponse thérapeutique en augmentant les taux sanguins résiduels d'infliximab et en limitant l'apparition d'auto-anticorps [28–33]. Dans notre série, on ne relève aucune réaction clinique de type dysimmunitaire. La recherche d'anticorps anti-infliximab n'a pas été effectuée. Néanmoins, chez les patients présentant un échappement à l'infliximab, la récupération d'une réponse sur l'évolution de la maladie après l'instauration d'un immunosuppresseur ou le raccourcissement des intervalles d'injection ou l'augmentation de la posologie d'infliximab pourrait suggérer l'existence de tels phénomènes. Dans notre étude, l'impact des traitements associés à l'infliximab sur la réponse de la maladie est d'interprétation délicate. En effet, les traitements immunosuppresseurs étaient souvent présents chez les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie. Baughman et al. résumant parfaitement les modalités d'utilisation de l'infliximab dans la sarcoïdose, et insistent sur l'importance d'évaluer la posologie et surtout l'intervalle entre deux injections en fonction de la réponse thérapeutique avec des posologies maximales de 10 mg/kg toutes les quatre semaines [34]. Il recommande par ailleurs l'utilisation de faibles doses de méthotrexate en association à l'infliximab et aux corticostéroïdes afin d'améliorer l'efficacité du traitement et de limiter l'apparition d'auto-anticorps [34].

Concernant le poumon, il est difficile de conclure, car les réponses étaient variables d'un individu à l'autre. Le taux de succès global était de 69% incluant des réponses objectives cliniques, radiologiques, spirométriques et gazométriques. L'élément le plus marquant est la différence de réponse entre les atteintes pulmonaires isolées et les atteintes pulmonaires associées à une atteinte systémique, avec des taux de succès globaux respectifs de 43% et 80%. Dans la littérature, il n'existe qu'une seule étude prospective randomisée de grande ampleur sur l'emploi de l'infliximab dans la sarcoïdose pulmonaire [21]. Cette étude retrouvait une amélioration statistiquement significative, mais de pertinence clinique faible, de 2,5% de la CVF à six mois. Les autres paramètres étudiés, à savoir la distance parcourue au test de marche de six minutes, le score de dyspnée et le questionnaire Saint-George n'étaient pas modifiés. L'analyse post-hoc montrait de meilleurs résultats dans les formes systémiques plus sévères associées à des corticoïdes et immunosuppresseurs à fortes doses, ainsi que dans les atteintes extra-respiratoires [35]. Une deuxième

étude, conduite par Rossman et al. [36], de plus faible effectif, ne retrouvait, quant à elle, pas de différence significative sur les données spirométriques après six semaines de traitement par infliximab.

Dans l'atteinte pulmonaire, les formes systémiques étaient meilleures répondeuses que les formes isolées. Il n'y a pas d'explication formelle dans la littérature à ces phénomènes mais plusieurs hypothèses sont envisageables. Tout d'abord, dans l'atteinte pulmonaire, le type de lésion joue probablement un rôle dans la sensibilité au traitement comme le suggère le cas d'un patient, qui initialement présentait un tableau de sarcoïdose pulmonaire de stade 2 radiologique répondant favorablement à l'infliximab, et qui dans un second temps a échappé pour finalement devoir être transplanté. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire retrouvait alors essentiellement des lésions de fibrose probablement peu sensibles à l'action de l'infliximab. Le polymorphisme génétique du TNF α ou de ses promoteurs pourrait également expliquer les variations interindividuelles de réponse au traitement comme cela a été montré dans la polyarthrite rhumatoïde traitée par adalimumab [37]. Les recherches menées dans le domaine de la sarcoïdose mettent actuellement en évidence un lien entre le type de manifestations cliniques de la sarcoïdose, les taux circulants de TNF α et le polymorphisme génétique du TNF α [38–41].

Les complications infectieuses dans la sarcoïdose sont rares et généralement non grevées de décès [42]. Ces complications sont plus le fait des thérapeutiques immunosuppresseuses associées. Les effets secondaires de l'infliximab sont potentiellement dangereux [43–45]. Il est clairement établi un risque d'augmentation de réactivation tuberculeuse sous anti-TNF α . L'HAS recommande, pour chaque patient, avant toute instauration d'anti-TNF α , d'évaluer le risque de tuberculose latente ou patente, par la réalisation d'une radiographie de thorax et l'utilisation de tests de détection de l'interféron, en remplacement de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) [46]. Dans notre série, les patients présentaient tous une anergie tuberculique, et aucun ne bénéficiait de test de dosage de l'interféron à titre de dépistage pré-thérapeutique, pour des raisons chronologiques. Aucun cas de tuberculose sous infliximab n'a été diagnostiqué à ce jour. En revanche, plus d'un patient sur trois présentait des effets secondaires du traitement, parmi lesquels 50% étaient jugés sérieux et nécessitant parfois l'arrêt de celui-ci. Il semble que ces effets adverses surviennent préférentiellement chez des patients plus immunodéprimés (association corticothérapie et méthotrexate quasi-systématique) mais pas nécessairement pour des posologies d'infliximab plus importantes. Récemment plusieurs articles sont venus d'ailleurs remettre en cause l'emploi des anti-TNF α dans la sarcoïdose en décrivant le développement paradoxal de cas de granulomatoses très évocatrices de sarcoïdose survenant chez des patients traités par anti-TNF α pour des rhumatismes inflammatoires (étanercept, infliximab et adalimumab) [47–48]. Ce phénomène serait considéré comme un nouvel effet de classe, probablement lié à un déséquilibre des cytokines engendré par ce traitement [49].

Cette étude présente toutefois des limites : il s'agit d'une étude rétrospective de faible effectif, la population étudiée est très hétérogène à la fois dans sa présentation clinique

et le type d'organes touchés. Par ailleurs il n'y a pas eu de relecture en insu des anomalies radiologiques.

En conclusion, notre étude confirme l'intérêt de l'infliximab dans le traitement de la sarcoïdose chronique et illustre la fréquence et la sévérité des effets secondaires. Les indications restent difficiles à préciser; son utilisation doit être réservée à des protocoles d'étude ou à des situations exceptionnelles dans le cadre de concertations élargies. Un essai randomisé international avec l'adalimumab, un autre anti-TNF α , est en cours et devrait permettre d'apporter de nouveaux éléments objectifs à la discussion.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111–8.
- [2] American Thoracic Society. 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.
- [3] Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006;203:359–70.
- [4] Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620–7.
- [5] Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother* 2003;37(4):577–81.
- [6] Myatt N, Coghill G, Morrison K, Jones D, Cree IA. Detection of tumour necrosis factor alpha in sarcoidosis and tuberculosis granulomas using in situ hybridisation. *J Clin Pathol* 1994;47:423–6.
- [7] Steffen M, Petersen J, Oldigs M, Karmeier A, Magnussen H, Thiele HG, et al. Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta, and interleukin-6 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:939–49.
- [8] Dai H, Guzman J, Chen B, Costabel U. Production of soluble tumor necrosis factor receptors and tumor necrosis factor-alpha by alveolar macrophages in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis. *Chest* 2005;127:251–6.
- [9] Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, Knox KS. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003;124:2028–31.
- [10] Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064–71.
- [11] Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, Ellman MH. Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005;53:788–91.
- [12] Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:27–31.
- [13] Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006;100:2053–9.
- [14] Milman N, Sorensen TB. Treatment of severe sarcoidosis using TNF-alpha-inhibitor (infliximab). *Ugeskr Laeger* 2006;168:484–5.
- [15] Fouchier SM, Moller GM, Van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Smeenk FW, Drent M. Successful treatment with infliximab of a patient with refractory sarcoidosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2446–50.
- [16] Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:318–20.
- [17] Ulbricht KU, Stoll M, Bierwirth J, Witte T, Schmidt RE. Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3542–3.
- [18] O'Connor TM, Shanahan F, Bredin CP. Infliximab therapy for complicated sarcoidosis. *Ann Intern Med* 2002;137:296–7 [author reply 296–7].
- [19] Cook MC. Infliximab therapy for complicated sarcoidosis. *Ann Intern Med* 2002;137:296–7 [author reply 296–7].
- [20] Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70–4.
- [21] Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Sarcoidosis Investigators Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:795–802.
- [22] Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg* 2005;9:296–302.
- [23] Heffernan MP, Anadkat MJ. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to infliximab. *Arch Dermatol* 2005;141:910–1.
- [24] Haley H, Cantrell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol* 2004;150:146–9.
- [25] Mallbris L, Ljungberg A, Hedblad MA, Larsson P, Stahle-Backdahl M. Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:290–3.
- [26] Baughman RP, Lower EE, Judson MA, Teirstein A, Schlenker-Herceg R, Barnathan E. Lupus pernio in sarcoidosis: clinical features and a target for therapy. Presented at the American Thoracic Society International Conference; May 20–25, 2005; San Diego, CA.
- [27] Meyerle JH, Shorr A. The use of infliximab in cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2003;2:413–4.
- [28] Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
- [29] Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cezard JP. Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006;118:11–9.
- [30] Valesini G, Lannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF α treatment. *Autoimmun Rev* 2007;7:35–41.
- [31] Kavanaugh A, Clair EW, McCune WJ, et al. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000;27:841–50.
- [32] Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:469–74.
- [33] Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552–63.

- [34] Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25:76–89.
- [35] Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. Centocor T48 Sarcoidosis Investigators. *Eur Respir J* 2008;31:1189–96.
- [36] Rossmann MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller Jr W, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:201–8.
- [37] Miceli-Richard C, Comets E, Verstuyft C, Tamouza R, Loiseau P, Ravaud P, et al. A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:478–84.
- [38] Veltkamp M, Wijnen PA, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Heron M, et al. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2007;149:453–62.
- [39] Sharma S, Ghosh B, Sharma SK. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumor necrosis factor(TNF)-alpha levels in Asian Indians. *Clin Exp Immunol* 2008;151:251–9.
- [40] Grunewald J. Genetics of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:434–9.
- [41] Medica I, Kastrin A, Maver A, Peterlin B. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF-alpha gene in sarcoidosis: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2007;52:836–47.
- [42] Dhote R, Abad S, Valeyre D. Complications infectieuses de la sarcoïdose. *Presse Med* 2009;38:317–23.
- [43] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.
- [44] Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:159–67.
- [45] Moiton MP, Richez C, Dumoulin C, Mehsen N, Dehais J, Schaefferbeke T. Role of anti-tumour necrosis factor-alpha therapeutic agents in the emergence of infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1151–3.
- [46] Salmon-Ceron D, Groupe recherche anti-TNF et infections opportunistes, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:429–31.
- [47] Toussiot 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.
- [48] Almodóvar R, Izquierdo M, Zarco P, Javier Quirós F, Mazzucchelli R, Steen B. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:99–101.
- [49] 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* 2010;39:313–9.