



Article scientifique

Article

2016

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose

Rochat, Tamara; Janssens, Jean-Paul; Gasche-Soccal, Paola Marina Alessandra; Adler, Dan Elie

How to cite

ROCHAT, Tamara et al. Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose. In: Revue médicale suisse, 2016, vol. 12, n° 539, p. 1966–1971.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:111062>

Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose

Dr TAMARA SÉVERINE ROCHAT^a, Prs JEAN-PAUL JANSSENS^a, PAOLA M. SOCCAL^a et Dr DAN ADLER^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1966-71

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse de manifestation et d'évolution très variables. Environ 50% des patients atteints nécessiteront un traitement systémique alors que les autres présenteront une résolution spontanée de la maladie. Lorsqu'un traitement est nécessaire, il est long et le taux de rechute est fréquent à son arrêt. Les corticostéroïdes systémiques (CSS) sont le traitement de première intention. En raison de nombreux effets indésirables, il est primordial d'avoir recours à d'autres molécules thérapeutiques en cas d'intolérance, à but d'épargne cortisonique, ou encore en cas d'inefficacité du traitement par CSS seuls.

Update on the treatment of sarcoidosis

Sarcoidosis is a granulomatous disease characterized by variable manifestations and course. About 50% of patients will require systemic treatment, while the remaining will present spontaneous resolution of the disease. When a systemic therapy is necessary, it is prolonged and relapse rate is high when it is discontinued. Systemic corticosteroids are the first line treatment in sarcoidosis. Because of many side effects, it is essential to consider other drugs in case of intolerance to steroids, as steroid-sparing agents, or in case of inefficiency of corticotherapy alone.

INTRODUCTION

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse caractérisée par une présentation clinique et une évolution très diverses. L'étiologie de la sarcoïdose demeure incertaine, mais conduit à un désordre cytokinique, en particulier une augmentation de la sécrétion de TNF α , qui participe à la formation de granulomes dans différents organes. Le diagnostic peut être retenu devant une présentation clinique et radiologique évocatrice, une évidence histologique de granulomes non caséux et l'exclusion d'une autre maladie granulomateuse.^{1,2} On retrouve une atteinte pulmonaire dans 95% des cas et une atteinte extrapulmonaire dans 30 à 50% des cas.³ La prévalence de la maladie varie de 5 à 60 cas/100 000 personnes et l'incidence de 1 à 35 cas pour 100 000 personnes/année selon les régions du monde. La sarcoïdose atteint de manière prédominante les femmes (ratio 2:1) et les Afro-Américains. On note deux pics d'âge de survenue (20-29 ans et 55-65 ans).^{1,2}

TRAITEMENT: GÉNÉRALITÉS

Le cours évolutif de la sarcoïdose est difficile à prédire: de la résolution spontanée en l'absence de traitement à la destruction progressive d'un organe malgré plusieurs lignes thérapeutiques. Quand un traitement systémique est initié, il est en général poursuivi pour un minimum de 12 mois avant de considérer la possibilité d'un sevrage. Une étude de Baughman et coll.,⁴ portant sur 500 patients atteints de sarcoïdose suivis pendant cinq ans, a montré que 60% des patients ont reçu un traitement systémique au moins une fois dans leur vie, que 43% étaient toujours sous traitement après cinq ans de suivi et que 9% avaient nécessité une augmentation de traitement au cours de la 5^e année de suivi. À l'inverse, lorsqu'un traitement n'est pas nécessaire après 6 mois d'observation suivant le diagnostic, la probabilité de devoir traiter le patient dans les cinq ans qui suivaient chutait à 10%. La décision de traiter dépend de l'organe touché et de la sévérité de l'atteinte (**tableau 1**).

La stratégie thérapeutique repose sur 3 lignées de traitement (**figure 1**).^{5,6} Les corticostéroïdes systémiques (CSS) représentent le traitement de première intention. Ils sont toutefois grevés de nombreux effets secondaires (prise pondérale, diabète, ostéoporose, cataracte, troubles psychiatriques). En cas d'intolérance, de contre-indication ou en l'absence de réponse, les antimétabolites (2^e ligne) ou les traitements «biologiques» (3^e ligne) sont utilisés.

PREMIÈRE LIGNE THÉRAPEUTIQUE: LES CORTICOSTÉROÏDES SYSTÉMIQUES

Il existe peu d'essais cliniques randomisés contrôlés sur l'utilisation des CSS dans la sarcoïdose pulmonaire.⁷ Les recom-

TABLEAU 1	Indications au traitement systémique dans la sarcoïdose ^{1,2,5,6}
-----------	--

CSI: corticostéroïdes inhalés.

Atteinte pulmonaire, seulement si:

- Maladie symptomatique (la toux isolée peut répondre aux CSI seuls)
- Diminution progressive des fonctions pulmonaires (même si asymptomatique)
- Infiltrats pulmonaires en aggravation
- Infiltrats pulmonaires persistants (indication controversée)

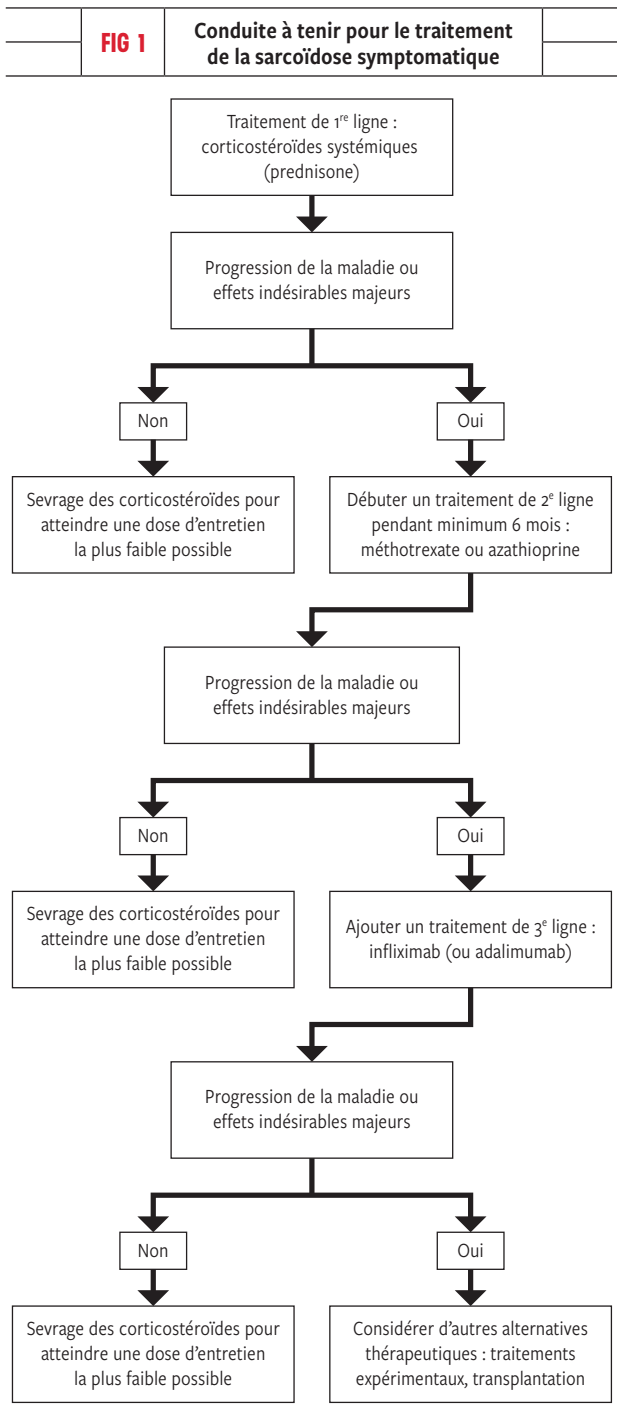
Indication systématique si:

- Atteinte cardiaque
- Atteinte neurologique
- Atteinte ophtalmologique ou cutanée résistant au traitement topique
- Hypercalcémie

Indication à discuter au cas par cas si:

- Atteinte hépatique, rénale, ostéo-articulaire, musculaire, etc.

^a Service de pneumologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14
tamararochat@yahoo.com | jean-paul.janssens@hcuge.ch
paola.soccal@hcuge.ch | dan.adler@hcuge.ch



(D'après réf. ⁵).

mandations sont essentiellement basées sur des avis d'experts (**tableau 2**).^{1,5,6} Il est généralement admis que les CSS ont un effet favorable sur l'imagerie, les symptômes et les fonctions pulmonaires. Les corticostéroïdes inhalés n'ont quant à eux qu'une place mineure dans la prise en charge de la sarcoïdose. Ils peuvent parfois soulager une toux symptomatique isolée, mais n'ont aucun effet sur les autres manifestations de la maladie.⁸

L'essai randomisé de la British Thoracic Society⁹ mérite d'être détaillé puisque son *design* permet de répondre à plusieurs

	TABLEAU 2	Recommandations d'experts pour les corticostéroïdes systémiques dans la sarcoïdose^{1,2,5,6}	
PO: per os.			
1. Dose initiale entre 20-40 mg/jour PO pendant 1 à 3 mois			
2. Sevrage progressif avec une diminution de 5-10 mg/jour PO toutes les 2 à 4 semaines pour atteindre une dose d'entretien			
3. Dose d'entretien entre 5 et 10 mg/jour PO pendant 6 à 9 mois			
4. Durée totale minimale de la corticothérapie de 12 mois avant de considérer un sevrage complet			
5. Entreprendre un sevrage complet de la corticothérapie sur 1 à 3 mois			
6. En cas de rechute pendant le sevrage: augmenter la dose de 10-20 mg/jour PO au-dessus de la dose d'entretien pendant 2 à 4 semaines suivies d'un sevrage plus lent			

questions cliniques importantes, comme la possibilité d'un temps d'observation avant l'introduction du traitement, ainsi que les modalités d'administration du traitement. Sur 149 patients avec sarcoïdose inclus dans cette étude, une période d'observation clinique de 6 mois a permis d'identifier un groupe de 33 patients (22%) nécessitant d'emblée un traitement de CSS et un groupe de 58 patients (39%) qui ont présenté une résolution spontanée de la maladie. Un suivi prolongé de ce deuxième groupe de patients, dont un seul a nécessité un traitement de CSS de rattrapage, confirme la notion qu'il faut se donner une période d'observation avant de traiter une sarcoïdose pulmonaire sur la seule base des infiltrats radiologiques. Après ce temps d'observation, les patients stables avec persistance d'infiltrats radiologiques ont été randomisés soit dans un groupe traité de manière systématique pour un minimum de 18 mois (n = 27), soit dans un groupe traité par des CSS à la demande avec un schéma relativement court de 6 à 9 mois, donnés uniquement en cas de symptômes ou de déclin fonctionnel conséquents (n = 31), sans tenir compte des images radiologiques. Le suivi a démontré que le groupe traité de manière systématique, pendant 18 mois au moins, présentait de meilleures valeurs fonctionnelles que celui traité à la demande, posant ainsi les bases du schéma actuel du traitement d'une sarcoïdose pour éviter l'évolution vers une fibrose: une fois débuté, le traitement doit en général être maintenu pour un minimum d'un à deux ans.

DEUXIÈME LIGNE THÉRAPEUTIQUE: LES ANTIMÉTABOLITES

Si la sarcoïdose n'est pas contrôlée par des doses de prednisone ≤ 10 mg/jour, s'il y a des effets indésirables ou une contre-indication aux CSS, on propose généralement un traitement de 2^e ligne thérapeutique, à savoir le méthotrexate (MTX) ou l'azathioprine (AZA). Leur mécanisme d'action consiste à freiner la prolifération lymphocytaire: l'AZA, un analogue de la purine, inhibe la synthèse des nucléotides, alors que le MTX, analogue de l'acide folique, interfère dans la réplication de l'ADN.

Comme c'est le cas pour les CSS, nos connaissances sur ces deux traitements proviennent essentiellement de «séries de cas» et il n'y a pas d'essai clinique randomisé avec un bon niveau d'évidence. Toutefois, les experts recommandent l'utilisation de l'une ou l'autre de ces substances comme 2^e ligne

de traitement avec une préférence (80% des experts réunis) pour le MTX.¹⁰ Une étude rétrospective bicentrique¹¹ comparant deux cohortes de patients atteints de sarcoïdose, traitées respectivement par MTX ou AZA, confirme que l'effet d'épargne stéroïdienne (diminution d'environ 10 mg/jour de prednisone chez 70% des patients après deux ans de traitement) et l'efficacité sur la récupération fonctionnelle sont équivalents pour ces deux molécules. Cette étude ne retrouvait pas de différence quant aux effets indésirables rapportés (environ 20% pour les deux groupes), excepté un risque augmenté d'infection chez les patients traités par AZA par rapport au MTX (35% versus 18% respectivement). La World Association of Sarcoïdosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) a établi des recommandations pratiques sur l'utilisation du MTX dans la sarcoïdose en combinant revue de la littérature et opinions d'experts (**tableau 3**).¹⁰ D'autres molécules peuvent également être considérées en 2^e ligne de traitement d'une sarcoïdose avec un niveau d'évidence plus faible: la chloroquine et l'hydroxychloroquine (principalement dans les atteintes cutanées, pulmonaires et l'hypercalcémie), le mycophénolate mofétil ou encore le léflunomide.^{2,5,6}

TROISIÈME LIGNE THÉRAPEUTIQUE: LES ANTI-TNF α

Le TNF α joue un rôle majeur dans la formation de granulomes sarcoïdiques. Les anti-TNF α dits «ciblés» sont des biomédicaments produits par génie génétique. Il en existe plusieurs, structurellement différents. L'infliximab (Remicade) est l'anti-TNF α le mieux documenté dans le traitement de la sarcoïdose.¹² Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique (murin et humain) qui neutralise le TNF α soluble ou membranaire et induit une apoptose des lymphocytes T activés. Un essai randomisé¹³ et une étude prospective ouverte¹⁴ ont montré un effet positif sur les fonctions pulmonaires, l'atteinte radiologique et les atteintes extrapulmonaires au prix d'une augmentation du risque de complications infectieuses, survenues dans moins de 10% des cas traités. Malheureusement, le taux de rechute à l'arrêt du traitement est important. Dans une étude rétrospective monocentrique¹⁵ portant sur 47 patients atteints de formes pulmonaires et/ou extrapulmonaires, qui avaient reçu tous plus de six mois de traitement, 62% ont présenté une rechute avec un temps médian de 11 mois après l'arrêt de l'anti-TNF α . L'adalimumab (Humira) et le golimumab (Simponi) sont des anticorps monoclonaux humains recombinant qui agissent selon le même mécanisme que l'infliximab. L'adalimumab s'est révélé efficace pour l'épargne cortisonique et l'atteinte fonctionnelle pulmonaire causée par la sarcoïdose.¹² Le golimumab semble être efficace dans les formes cutanées, sans toutefois démontrer son efficacité au niveau de l'atteinte pulmonaire.¹² A noter que l'éta-nercept (Enbrel), une protéine de fusion entre un fragment du récepteur soluble au TNF α et le fragment Fc d'une IgG, s'est révélé inefficace dans un essai clinique sur la sarcoïdose pulmonaire et n'est pas indiqué dans la sarcoïdose.¹⁶ Des recommandations détaillées concernant l'utilisation des anti-TNF α ont récemment été publiées.¹² En particulier, on propose un sevrage très progressif des anti-TNF α sur près de deux ans lorsque ces derniers ont été introduits. On notera aussi la recommandation de combiner l'anti-TNF α avec de petites doses de MTX et/ou de CSS afin de prévenir la formation d'anticorps dirigés contre l'anti-TNF α .

TABLEAU 3

Recommandations pratiques pour l'utilisation du méthotrexate dans la sarcoïdose

CSS: corticostéroïdes systémiques; MTX: méthotrexate; AZA: azathioprine; VHB: hépatite virale B; VHC: hépatite virale C; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; FSC: formule sanguine complète; PO: per os; SC: sous-cutané; IM: intramusculaire.

Indications

Traitement de 2^e intention dans les cas réfractaires aux CSS ou à but d'épargne cortisonique

Traitement de 1^{re} intention, soit en combinaison avec les CSS dans des situations exceptionnelles (uvéite réfractaire au traitement topique, neurosarcoïdose, sarcoïdose cardiaque), soit en monothérapie si les CSS doivent être évités à tout prix

Dose

Dosage initial: MTX 5-15 mg/semaine PO
Augmentation de 5 mg/semaine tous les 3 mois. Ne pas dépasser 20 mg/semaine
Six mois de traitement nécessaires pour juger de l'efficacité

Acide folique

5 mg/semaine ou 1 mg/jour PO recommandé pour diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux et hépatiques sans réduire l'efficacité du MTX

Bilan préalable

FSC, tests hépatiques, fonction rénale, dépistage VIH/VHB/VHC, Quantiféron

Contre-indications

Insuffisance rénale (clairance < 30 ml/min)
Maladie hépatique sévère autre que sarcoïdose, hépatite B ou C aiguë ou chronique active
Leucopénie (< 2 G/l), thrombopénie (< 50 G/l)
Arrêter 3 mois avant un projet de grossesse chez la femme et chez l'homme

Suivi biologique (FSC, tests hépatiques, fonction rénale)

Toutes les 3 à 6 semaines pendant l'augmentation de la dose; tous les 1 à 3 mois après stabilisation; tous les 6 mois après 1 an de traitement

Effets secondaires gastro-intestinaux

Diviser la dose PO en deux à intervalle de 12 h, ou passage en parentéral (SC ou IM), ou considérer une molécule alternative (AZA, mycophénolate mofétil, léflunomide)

Élévation des tests hépatiques

Interrompre le traitement si transaminases > 4 fois la limite supérieure de la norme

Durée du traitement

Traitement au long cours possible (années). Risque infectieux moindre que l'AZA. Données non conclusives sur le risque de lymphome

(D'après réf.¹⁰).

ATTEINTES EXTRAPULMONAIRES

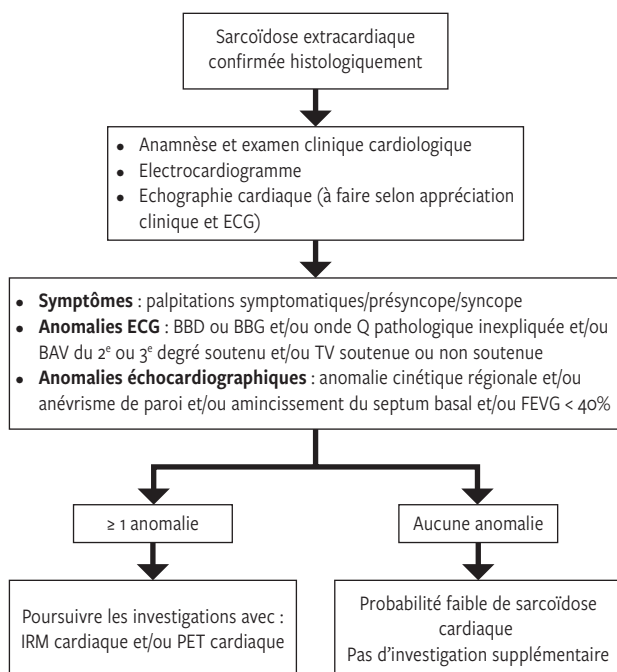
Nous n'aborderons ici que la sarcoïdose cardiaque, la neurosarcoïdose et l'atteinte hépatique. Les autres atteintes extrapulmonaires dépassent le cadre de cet article et le lecteur est renvoyé aux publications relevant des diverses spécialités.

Sarcoïdose cardiaque

On retrouve une atteinte cardiaque clinique chez 5% des patients atteints de sarcoïdose (à l'autopsie, des granulomes sont retrouvés chez 25% des patients avec sarcoïdose). La sarcoïdose provoque une cardiomyopathie infiltrative qui se manifeste principalement par des arythmies/troubles de la conduction et/ou un abaissement de la fraction d'éjection. Un algorithme d'investigations cardiologiques en présence d'une sarcoïdose extracardiaque a été proposé par la Heart Rhythm Society¹⁷ (**figure 2**). Etant donné le risque de morbi-mortalité, un traitement systémique est toujours recommandé en cas de sarcoïdose cardiaque. Les modalités de

FIG 2 Algorithme d'investigations cardiologiques dans la sarcoïdose extracardiaque

ECG: électrocardiogramme; BBD: bloc de branche droit; BBG: bloc de branche gauche; BAV: bloc atrioventriculaire; TV: tachycardie ventriculaire; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche.



(D'après réf.¹⁷).

traitement sont les mêmes que lors de l'atteinte pulmonaire, avec trois lignes thérapeutiques successives, la seule différence étant que les doses initiales de prednisone sont plus élevées, de l'ordre de 40 à 60 mg/jour PO (avis d'experts). L'administration d'anti-TNF α est en principe contre-indiquée dans l'insuffisance cardiaque NYHA III ou IV. Cependant, en cas d'atteinte cardiaque uniquement attribuée à la sarcoïdose, un traitement d'infliximab peut être envisagé avec une extrême prudence.¹² Outre le traitement immunosuppresseur et une prise en charge cardiologique habituelle, l'indication à un pacemaker, généralement avec un défibrillateur implantable, doit impérativement être évaluée par un cardiologue.¹⁷

Neurosarcoïdose

Une atteinte neurologique symptomatique peut survenir chez 5 à 10% des patients atteints de sarcoïdose. L'atteinte peut toucher aussi bien le système nerveux central que périphérique. Les atteintes les plus fréquentes sont: atteintes des nerfs crâniens, masses cérébrales, méningite aseptique et divers troubles endocriniens. A nouveau, les CSS sont considérés comme le traitement de 1^{re} ligne. La dose initiale de prednisone PO dépend de la sévérité de l'atteinte pour les atteintes légères à modérées. Un traitement par méthylprednisolone 1 g/jour IV pendant 3-5 jours est le plus souvent proposé dans les formes sévères. Les recommandations de 2^e et 3^e lignes thérapeutiques restent les mêmes que celles décrites ci-dessus, avec toutefois une tendance à proposer directe-

ment des anti-TNF α en cas d'inefficacité/intolérance aux CSS dans les formes sévères.¹⁸

Sarcoïdose hépatique

La présence de granulomes hépatiques est extrêmement fréquente (60 à 80% des patients), mais on estime que moins de 20% des patients ont une atteinte cliniquement significative: organomégalie, douleurs abdominales, prurit et jaunisse, cirrhose, hypertension portale et défaillance hépatique majeure. Seuls les cas de sarcoïdose hépatique symptomatique (cholestase, prurit, douleurs abdominales) ou considérée à haut risque d'évolution défavorable justifient un traitement. Les tests hépatiques perturbés et/ou l'organomégalie ne sont pas en soi une indication au traitement. La 1^{re} ligne reste la prednisone (20-40 mg/jour PO). En cas de cholestase biochimique et/ou clinique, il est recommandé de donner de l'acide ursodésycolique (13-15 mg/kg/jour PO). En 2^e ligne, l'AZA est en général préférée au MTX en raison d'une moindre hépatotoxicité.¹⁹

CONCLUSION

L'évolution de la sarcoïdose est difficile à prévoir. Beaucoup de patients sont asymptomatiques, ne progressent pas ou présentent une résolution spontanée. D'autres auront besoin d'une première, deuxième ou même d'une troisième ligne de traitement comme nous l'avons décrit. Etant donné cette évolution imprédictible, les patients atteints de sarcoïdose nécessitent un suivi de longue durée avec l'objectif d'introduire un traitement à temps s'il s'avère nécessaire et d'empêcher ou de minimiser la survenue d'une atteinte fonctionnelle irréversible.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La sarcoïdose est une maladie granulomateuse d'étiologie inconnue qui peut être pulmonaire (95% des cas) et/ou extrapulmonaire (30 à 50% des cas)
- L'indication au traitement systémique est déterminée en fonction des organes atteints et de la sévérité de la maladie
- Environ 50% des patients présenteront une résolution spontanée de la maladie, alors que l'autre moitié nécessitera un traitement systémique
- Lorsqu'un traitement systémique est nécessaire, il sera de longue durée et repose sur un principe de trois lignées thérapeutiques: 1) corticothérapie systémique; 2) antimétabolites et 3) anti-TNF α
- En raison d'une évolution difficile à prédire et d'un taux de rechute élevé à l'arrêt du traitement, un suivi médical régulier est nécessaire pendant plusieurs années chez les patients atteints de sarcoïdose

1

**

ATS, ERS and WASOG. Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736-55.

2

Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. Lancet 2014;383:1155-67.

3

Rossmann MD, Kreider E. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). Proc Am Thor Soc 2007;4:453-6.

4

Baughman RP, Nagai S, Balter M, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: Results of WASOG task force. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 2011;28:56-64.

5

**

Baughman Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: Antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. Lancet Respir Med 2015;3:813-22.

6

Sah BP, Goyal S, Iannuzzi MC. Novel pharmacotherapy of sarcoidosis. Pharmacol Ther 2016;157:1-9.

7

Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. Cochrane Database Syst Rev 005;CD001114.Review.

8

Du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, et al. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic, stable pulmonary sarcoidosis: A pilot study. Eur Respir J 1999;13:1345-50.

9

*

Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: Effects of long term corticosteroid treatment. Thorax 1996;51:238-47.

10

**

Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidenced-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: Integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. Curr Opin Pulm Med 2013;19:545-61.

11

**

Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VM, et al. Methotrexate vs Azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. Chest 2013;144:805-12.

12

*

Drent M, Cremers JP, Jansen TL, et al. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:91-107.

13

Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:795-802.

14

Vorselaars ADM, Crommelin HA, Deneer VHM, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. Eur Respir J 2015;46:175-85.

15

Vorselaars ADM, Verwoerd A, van Moorsel CHM, et al. Predictors of relapse after discontinuation of infliximab in severe sarcoidosis. Eur Respir J 2014;43:602-9.

16

Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. Chest 2003;124:177-85.

17

Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS Expert Consensus Statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm 2014;11:1305-23.

18

Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: Recent advances. J Neurol 2015;262:258-67.

19

Tadros M, Forouhar F, Wu GY. Hepatic sarcoidosis. J Clin Transl Hepatol 2013;1:87-93.

* à lire
** à lire absolument