

Traitement de la sarcoïdose

Dominique Valeyre

Université Paris 13-SPC

AP-HP, hôpital Avicenne, Bobigny

Déclaration d'intérêts

- Investigateur de deux essais Centocor sur la sarcoïdose (infliximab vs placebo; ustekinumab vs golimumab vs placebo) (Johnson & Johnson)
- Investigateur et/ou membre de steering committees dans des essais sur la FPI (INSPIRE, CAPACITY, BUILD 1, BUILD 3, MUSIC, BIBF) (Intermune; Actelion, BI)
- Conseils scientifiques (français; européens) sur la FPI supportés par Actelion, Intermune et Boehringer-Ingelheim
- Soutiens financiers aux déplacements en congrès (ATS; ERS; CPLF etc...) (GSK; BIF; AZ; Mundipharma;...)

Introduction-les enjeux

- Aucun traitement n'a d'AMM pour la sarcoïdose
- Peu d'essais contrôlés avec peu de cas
- Difficulté: trouver de bons endpoints* pour les essais
 - Peu de décès précoces; diversité des phénotypes et des enjeux; pas de biomarqueur incontestable
 - Le WASOG* a proposé des endpoints pour le poumon
- Historique: effet « dramatique » des CS dès 1952 → traitement obligatoire des formes sévères d'emblée
- Progrès:
 - Nouvelles options thérapeutiques (en dehors des CS): traitements alternatifs ou d'épargne
 - Meilleur monitorage du traitement pour certaines localisations (SNC; cœur etc...)

*Baughman RP SVDLD (sous presse)

Introduction-en pratique

- Dilemme
 - Ne pas traiter; traiter d'emblée ou de façon différée
 - Avec quels traitements; selon quelle hiérarchie; comment diminuer le traitement?
- Monitorer et adapter le traitement: médecine personnalisée (risques propres; tolérance; pharmacogénétique)
- Objectifs du traitement
 - Réduire la mortalité chez les patients à risque*
 - Réduire la symptomatologie (pénible), notamment les manifestations d'inconfort persistant)
 - Améliorer la fonction (respiratoire; rénale etc...); certains troubles (hypercalcémie)
 - Nécessité d'une bonne analyse diagnostique des troubles
- Balance bénéfice risque et mesures préventives
 - CS et poids/os
 - Méthotrexate et foie/conception
 - Anti-TNF et infections
- Prise en charge souvent multidisciplinaire (atteintes SNC; cœur; ORL; Rein etc...)

Evidence-based medicine

20 placebo controlled trials

- Systemic corticosteroids* (n=4)
- Inhaled corticosteroids* (n=6)
- Antimalarial agents* (n= 1)
- Methotrexate (sparing)* (n=1)
- Pentoxifylline* (n=1)
- Etanercept for eye involvement (n=1)
- Infliximab* (n=2)
- Infliximab for extra-pulmonary involvement (n=1)
- Golimumab/ustekinumab for lung & skin (n=1)
- Dexmethylphenidate hydrochloride for fatigue (n=1)
- Thalidomide (n=1)

* Pulmonary involvement

Limitations

- Population very heterogeneous
- No validated end-points and scores
- Selection biases because of ethical reasons
- Experience ++

Paramothayan. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005

Paramothayan. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006

Baughman and Nunes. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012

Thoracic localization : 85-95%

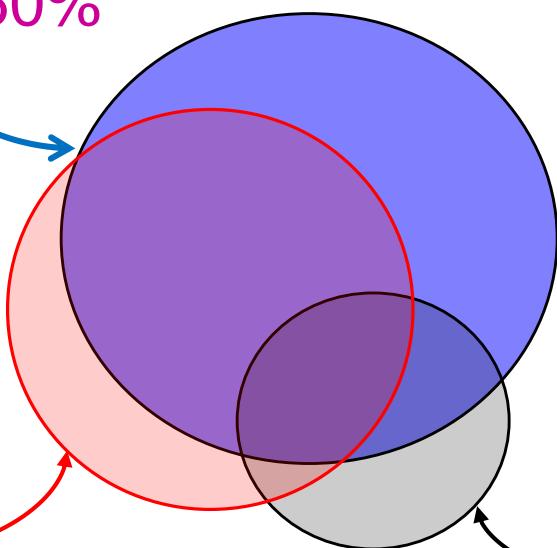
Thoracic + extrathoracic localizations: 30-50%

localizations: thoracic only 40-50%

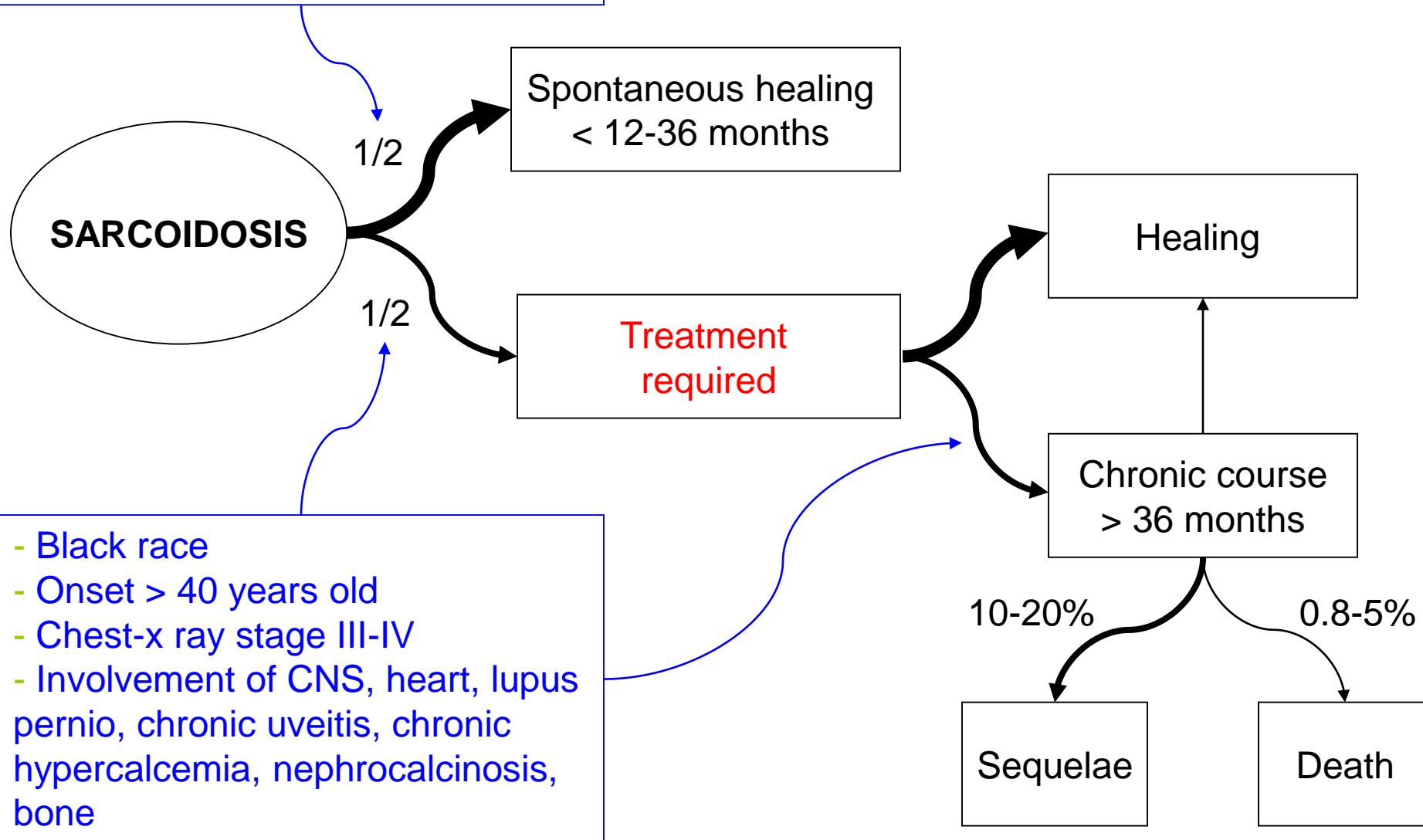
ETL (30-50%)

Extrathoracic only
<15%

General symptoms, EN,
hypercalcemia: <20%



- Chest-x ray stage I
- Erythema nodosum, acute uveitis



Pulmonary fibrosis ++
Heart, CNS

Reminders on Maastricht workshop results on pulmonary endpoints

granulomatous activity

development of granulomas, mediators

physiologic impact

derangement of pulmonary physiology

functional impact

functional impairment, symptoms



recommended primary endpoints



1- FVC change >15%
or
2- FVC change: 5-15% and
Chest XRay change
(side by side evaluation)

Rationale:

FVC change often moderate in sarcoidosis

Risk of confusion by measurement variation

Clinical experience of side by side Chest XRay evaluation

Plan de l'exposé

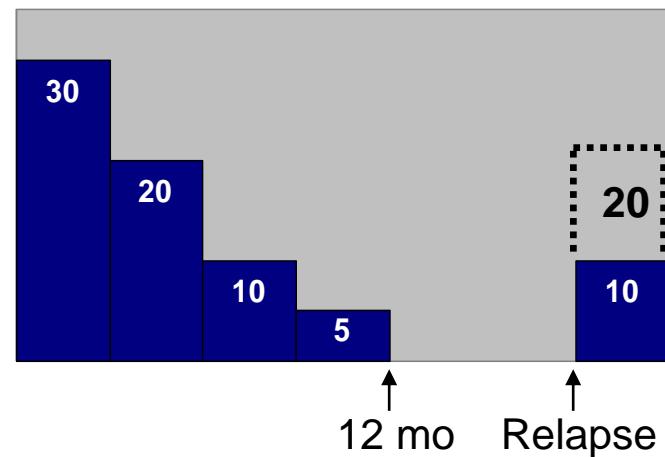
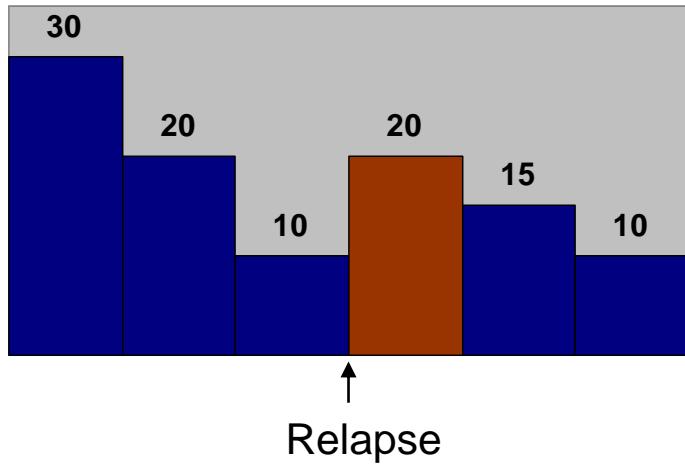
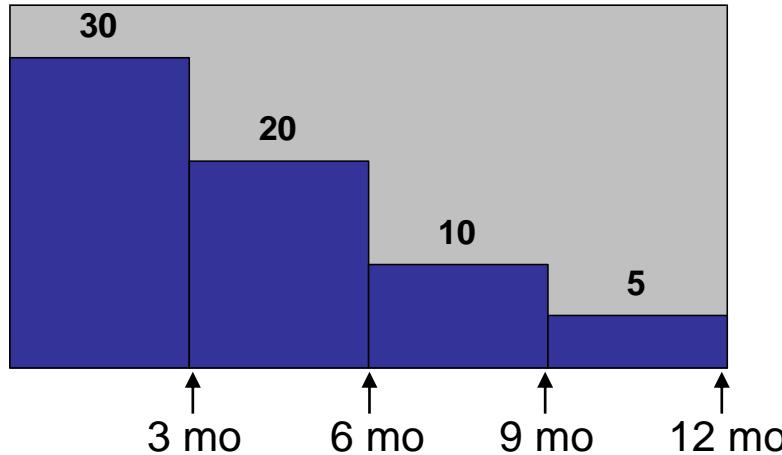
- Les médicaments de la sarcoïdose:
 - leurs effets cliniques; base pathogénique; leurs limites
 - Leurs indications
 - Le monitorage du traitement: importance des tests pour évaluer séquentiellement le contrôle de la maladie
- Les traitements d'organe (p. ex.: OLD ou défibrillateur implantable)
- Autres éléments à prendre en compte
 - Fatigue; dépression; atteinte des petites fibres nerveuses; trouble des fonctions cognitives; diététique
- Organisation des soins

Les médicaments de la sarcoïdose

- Corticoïdes de synthèse
 - Prednisone/prednisolone
 - Methylprednisolone IV
- Antipaludéens de synthèse
 - Chloroquine
 - hydroxychloroquine
- Immuno-supresseurs
 - Methotrexate
 - Azathioprine
 - Leflunomide
 - Mycophenolate mofetil
 - cyclophosphamide
- Thalidomide
- Pentoxyfilline
- Anti-TNF α
 - Infliximab
 - adalimumab
- Rituximab

CS: dose? quand? pour quelle durée?

- Mode d'action: multiples cibles: ↓IL2; IFN γ ; TNF α
- L'enjeu
 - Degré d'urgence → dose; voie IV?
- Dose initiale
 - 1/3 à 1mg/kg/24h
 - Bolus méthylprednisolone: NORB, SNC, rein? Résistance à tous les traitements
 - Décroissance par plateaux (6-12 semaines)
- Quand: traitement de « référence
 - D'emblée ou après recul (nouvelle atteinte; progression (poumon +++); toutes les localisations)
- Réponse: 80-90% f(dose et critères); rapide (4-12 sem.)
- Effets adverses +++
- Durée
 - = ou >12 mois
 - ne pas poursuivre si inefficace
 - > 12 mois: si rebond; phénotypes chroniques (SNC...)
 - <12 mois: cas particuliers rares
 - surveillance post-tt jusqu'à 36 mois



- 13.5-38.9% of cases after discontinuing treatment
- 50% within 6 months, 20% > 1 year and 10% > 2 years; very rare after 3 years
- Concordant with initial manifestations in most cases (65-83%)
- Recovery ascertained only after 3 years of complete and stable remission

Hunninghake, *Am J Respir Crit Care Med* 1994
 Rizzato, *Sarco Vasc Diffuse Lung Dis* 1998
 Gottlieb, *Chest* 1997

Antipaludéens de synthèse

- Chloroquine/hydroxychloroquine
- ↓ présentation antigénique
- Indications: peau; hypercalcémie; poumon; seul ou associé (épargne en CS)
- Effets adverses: OPH; vertiges/céphalées/nausées
- Limites: délai d'action: 2-8 mois; effet inconstant (60%), parfois incomplet

- Molécules
 - Méthotrexate 10/15/20 mg/sem per os ou IM
 - Azathioprine 150mg/j*
 - Cyclophosphamide en bolus
 - Leflunomide 10/20mg/j
 - Mycofénolate mofétil (2000 mg/j; adapté)
- Indications

Résistance aux CS/CI/mauvaise tolérance/ épargne/
phénotypes chroniques sévères
- Efficacité

f(localisations); délai de réponse > CS (3 → 8 mois)
Muscles → méthotrexate

Méthotrexate

- Contre-indications
 - Personnes en état de procréer (F et H)
 - Hépatopathie connue (\neq sarcoïdose)
 - Enolisme
 - Insuffisance rénale sévère
- Effets adverses
 - Nausées; vomissements; asthénie
 - Cytolyse
 - Cytopénie
 - Troubles psy; impuissance; alopécie; PID
- Précautions
 - Informer le patient
 - Contraception (F et H); procréation: délai de 6 mois après \uparrow ; conservation de sperme
 - Surveillance biologie (NF; BHC; créatininémie)
- Efficacité: + dans la +part des situations; délai
- Prescription
 - Rarement d'emblée (CI CS)
 - Le + svt en 2^{ème} ligne
 - si résistance aux CS
 - Mauvaise tolérance des CS
 - dose seuil CS >10mg/j

Que retenir des antiTNFα?

Efficacité infliximab > adalimumab

Etanercept et golimumab inefficaces

Infliximab et poumon

→ efficacité modeste supérieure dans les formes chroniques et sévères

Effet de l'infliximab significatif dans les atteintes extra-Respiratoires

→ à préciser

Cas individuels

Sauvetages de cas très difficiles résistant (SNC; OPH graves; atteintes cutanées majeures; atteinte rénale) avec infliximab:

Cas MDR, y compris à infliximab

Thoracic involvement

No treatment	Treatment recommended	Treatment controversial
Lofgren's syndrome	Stage II-III -with symptoms -and/or abnormal PFTs (FVC < 65 % th, DLCO < 60 % th) -and/or progressive	Stage II-III in asymptomatic cases with (sub)normal PFTs *
Asymptomatic Stage I	Extrinsic bronchial § or vascular compression by enlarged lymph nodes	
Asymptomatic patients with (sub)normal PFTs	Granulomatous bronchial involvement with airflow limitation or endo-bronchial stenosis §	
	Stage IV with symptoms and/or abnormal PFTs and residual granulomatous activity	

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

*Gibson et al. *Thorax* 1996

*Pietinalho et al. *Chest* 2002

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

§ Chambellan, *Chest* 2005

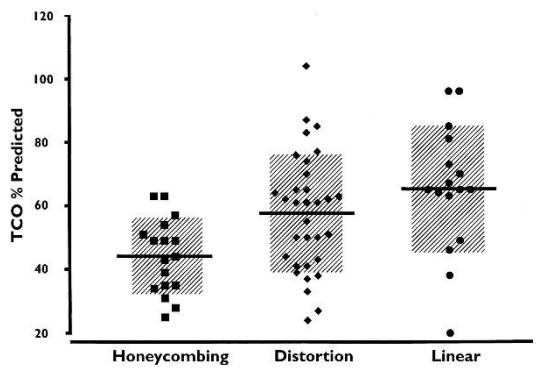
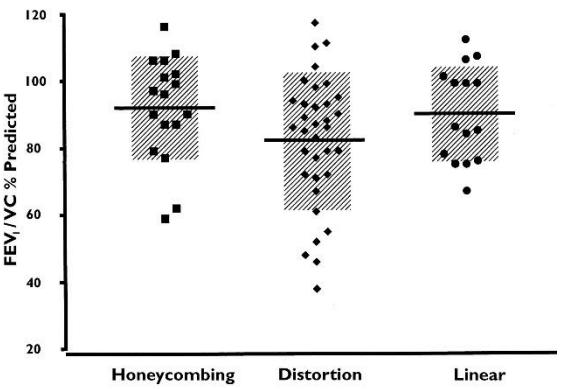
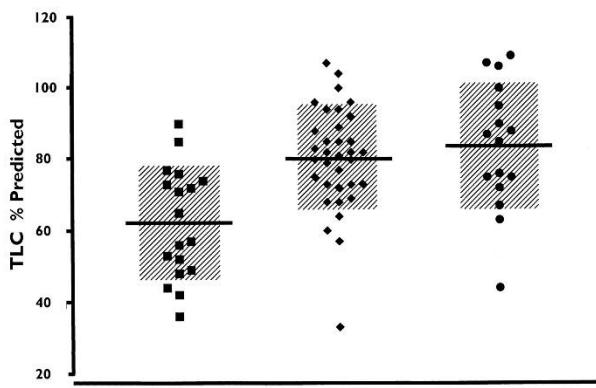
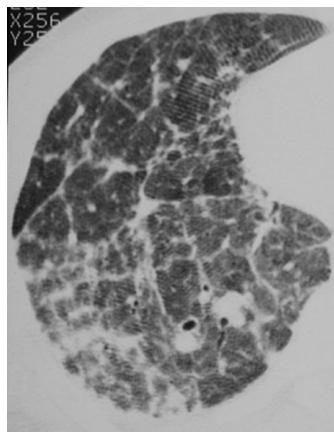
Extra-thoracic involvement

Treatment recommended	Variable indications
Eye involvement not responding to topical therapy	Incapacitating constitutional symptoms, fatigue and quality of life
Cardiac involvement	Intra-hepatic cholestasis
CNS and pituitary involvement	Skin involvement and lupus pernio
Renal involvement	Muscular involvement
Laryngeal and sino-nasal* involvement	Parotide involvement
Hypercalcemia > 3 mmol/L	Osteo-articular involvement
	Spleen involvement
	Gastric involvement

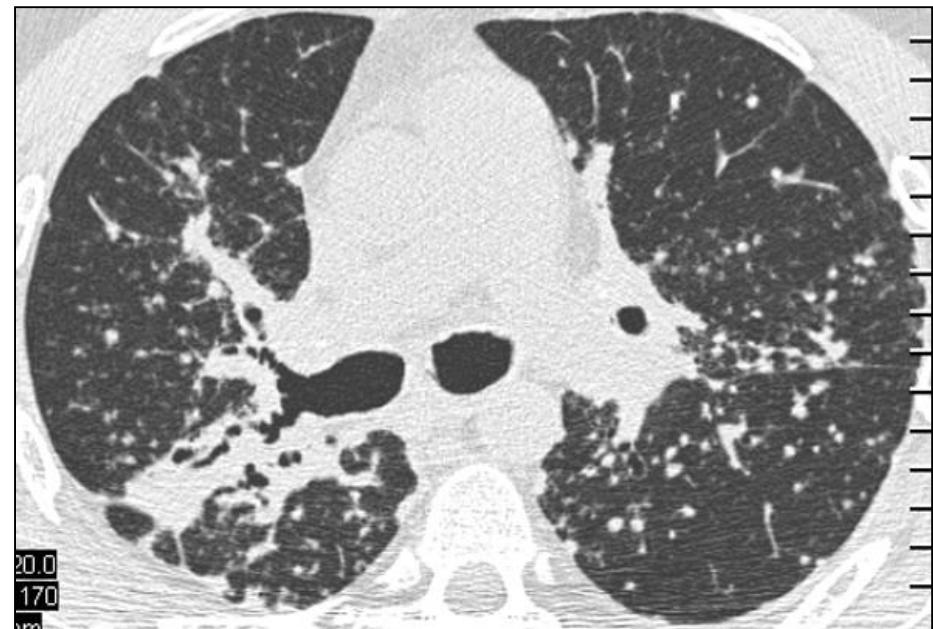
Sarcoïdose stade IV

Patterns TDM et profil EFR

Fréquence: 5.5% au Dc et 10% lors suivi

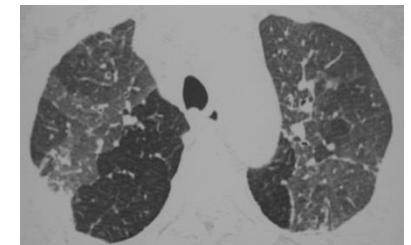
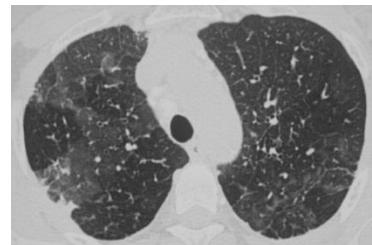
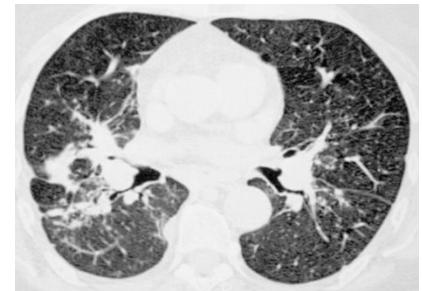
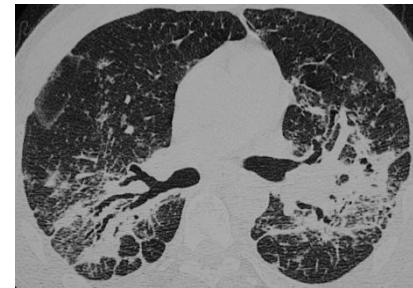


Baughman 2001; Ianuzzi 2007; Abesehra AJR 2000; Nardi 2011

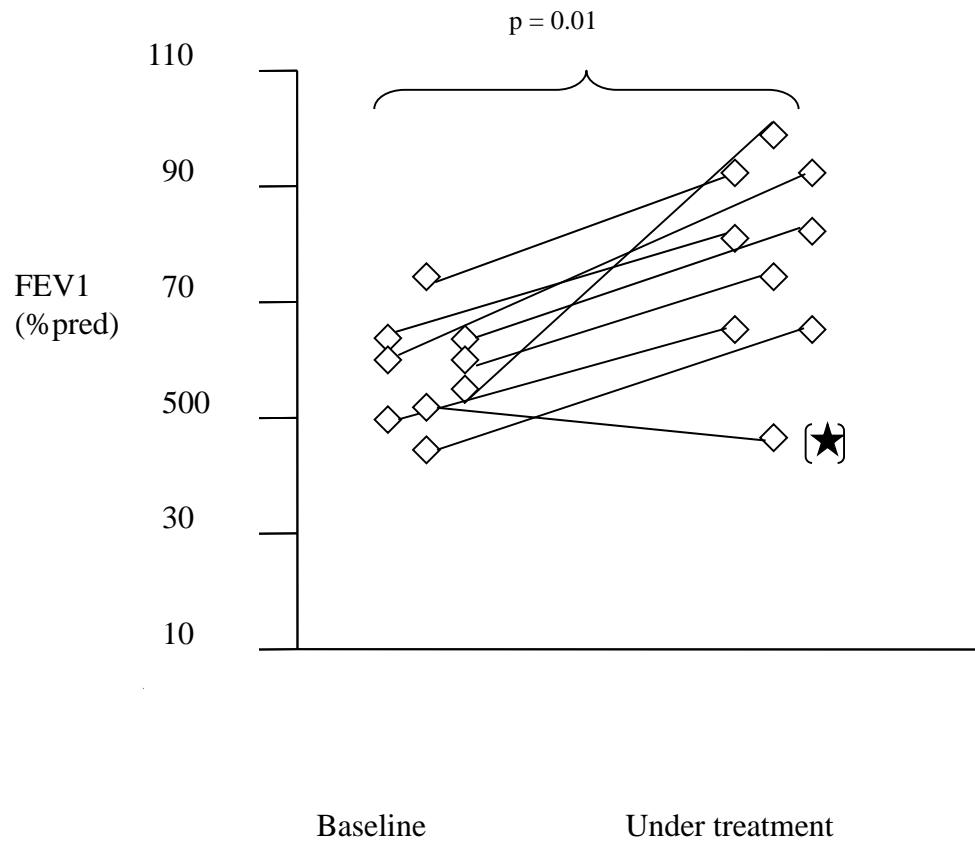


Airflow obstruction

- Thanks to investigations: PFT; CT; endoscopy
- Multiple mechanisms of A.O. for the same patient
- Frequent main mechanisms
 - Bronchial distortion (stage IV)
 - Bronchial granulomatosis (stage I-III)
- Less frequent mechanisms
 - Bronchial compression by Adenopathies
 - Localized bronchial stenosis (stage I-III)
 - Distal bronchiolitis
 - Airways hyperreactivity
 - Bronchomalacia



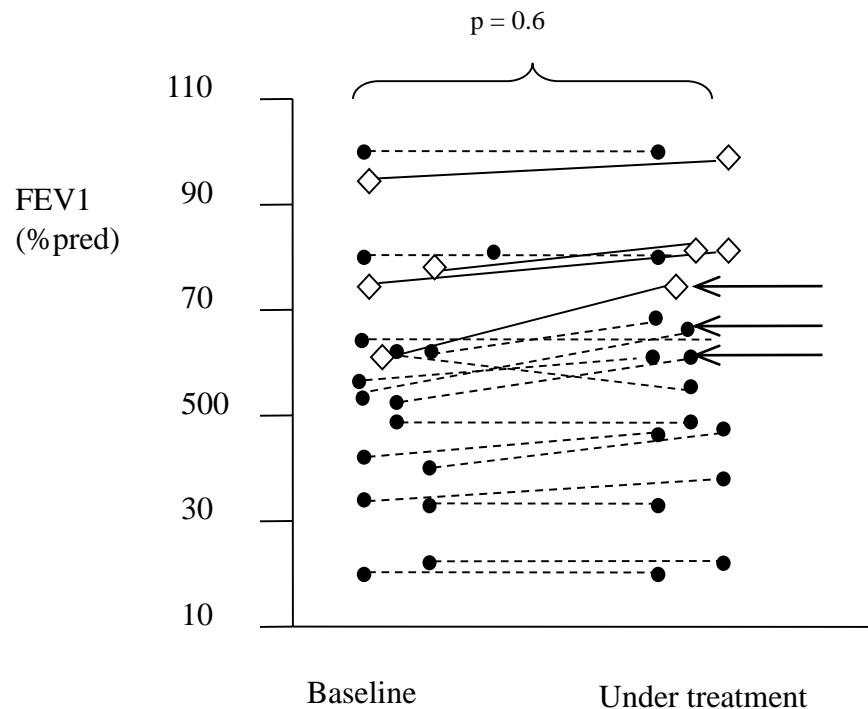
Sarcoidosis with AO and CT bronchial wall and/or peribronchovascular thickening



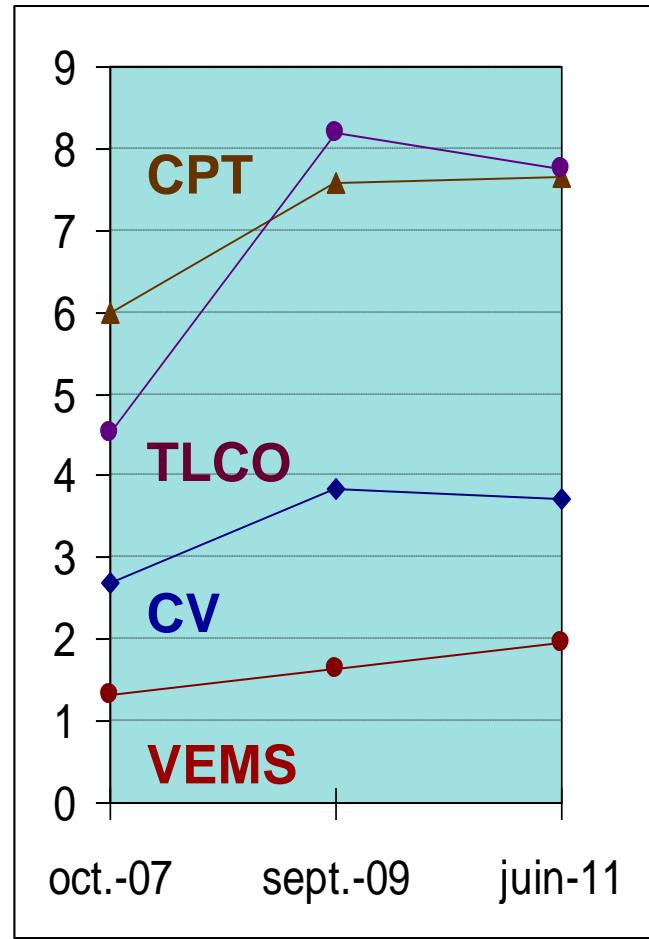
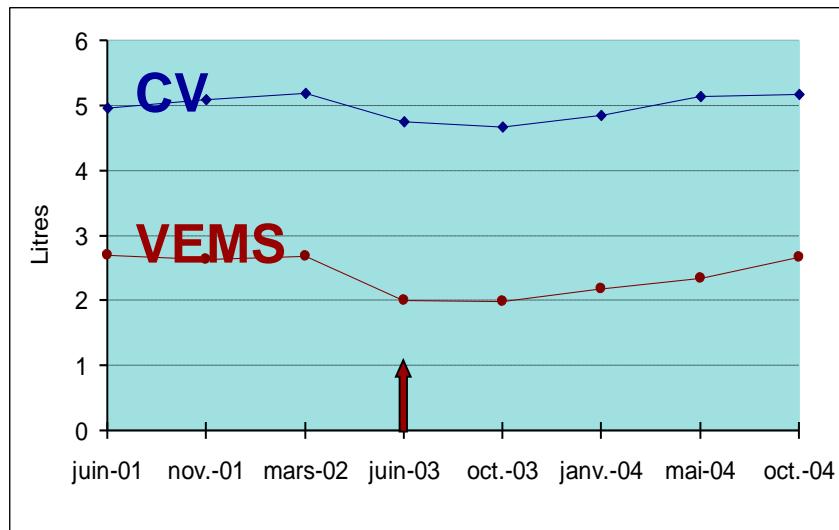
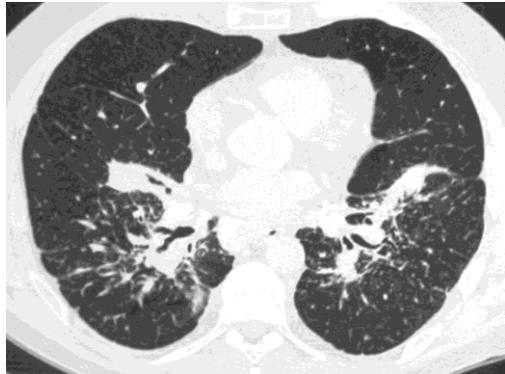
JM Naccache JCAT 2008



Evolution of AO in case of predominant bronchial distortions



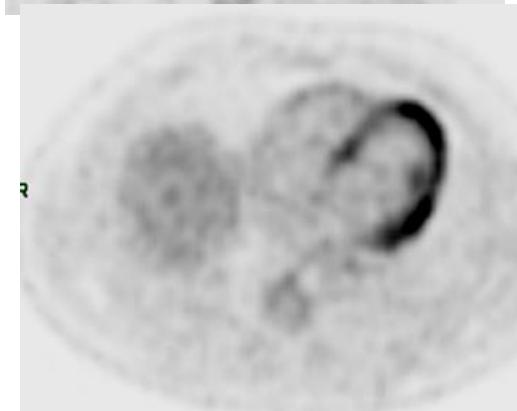
Pitfalls when interpreting evolution



TE JEAN PIERRE
M.M.2607013155
117269
patient : HFS
examen : N4 COEUR
série : [WB_CTAC] Body
3 >

CHU Avicenne Pr Weinraub
DR OUVR
25/02/2010, 14:15
Philips Medical Systems GEMINI

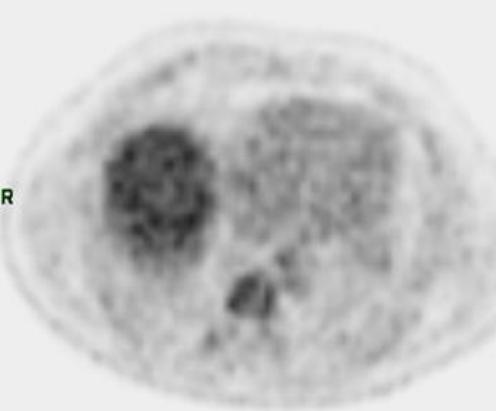
20



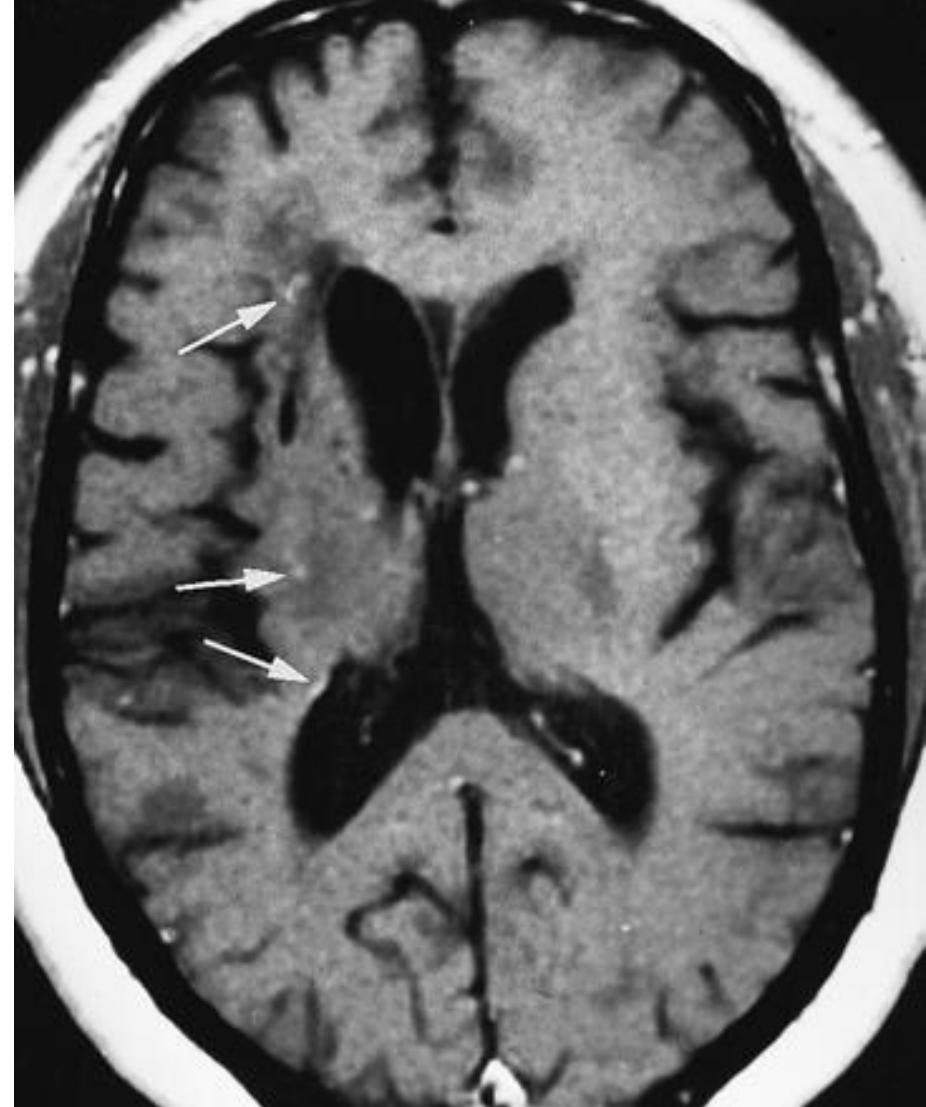
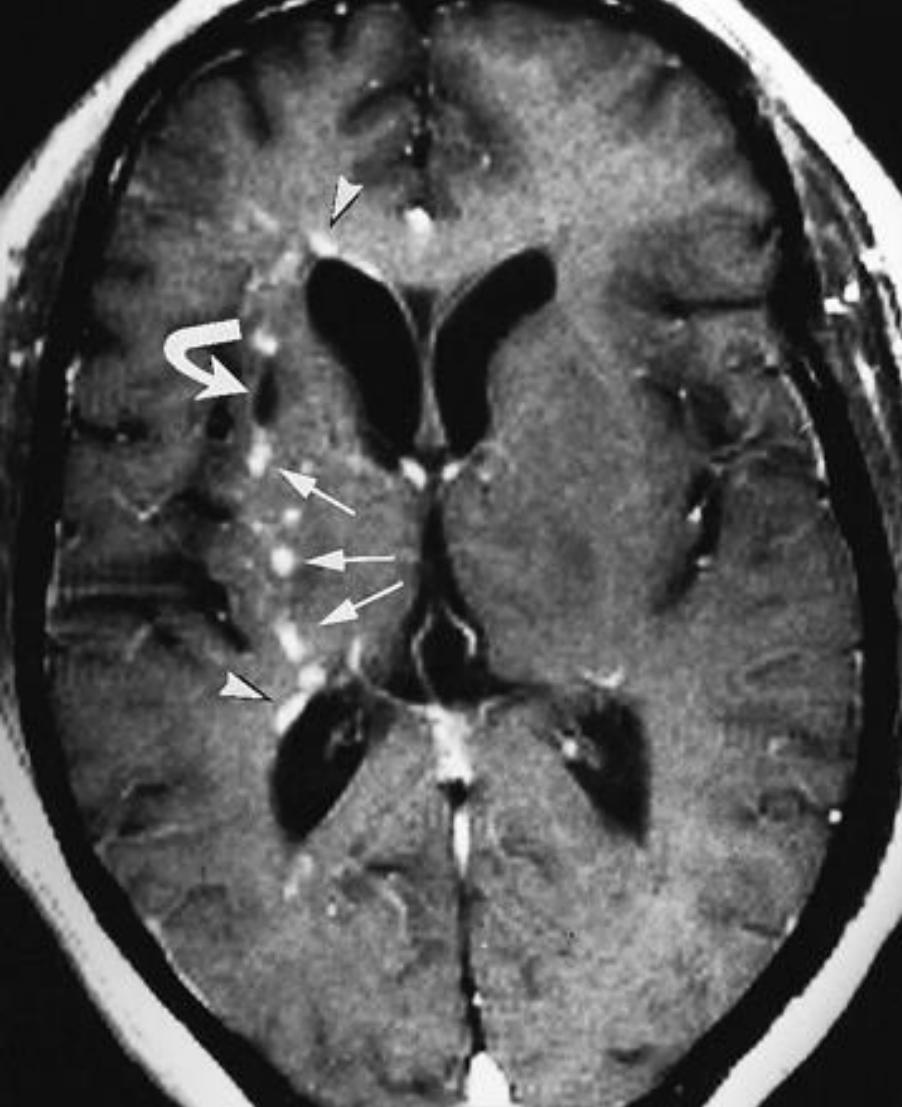
DR TE JEAN PIERRE
M.M.2607013155
118938
patient : HFS
examen : N4 COEUR
série : [WB_CTAC] Body
5760 >

CHU Avicenne Pr Weinraub
Vale
16/09/2010, 15:15
Philips Medical Systems GEMINI

2



Soussan 2012



SE T1 gadolinium avant et après traitement CS

Hypothalamo-pituitary sarcoidosis

Hormonal function

- anterior pituitary dysfunction 9/9
 - amenorrhea
 - impotence; decreased libido; gynecomastia
- diabetes insipidus 7/9
- hyperprolactinaemia 3/9

Sarcoidosis phenotype

- multiorgan
- CNS localization 5/9
- NS localisations

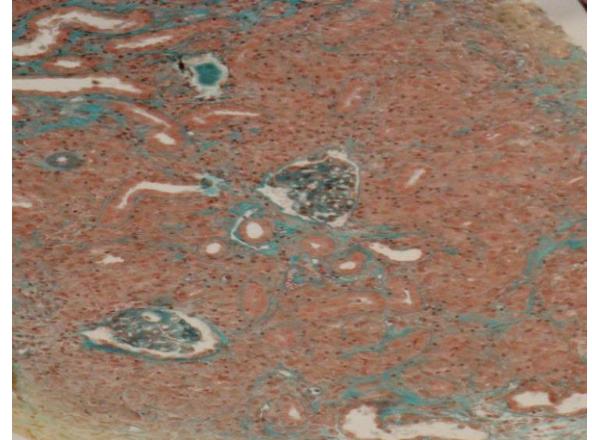
Evolution under corticosteroid therapy

- IRM improved or normalized in 7/9
- persistant hormonal deficiency in 7/9

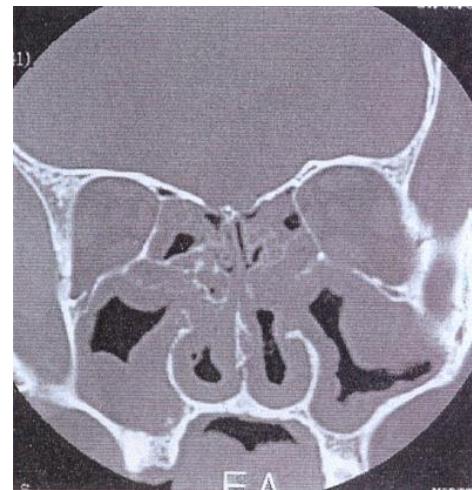
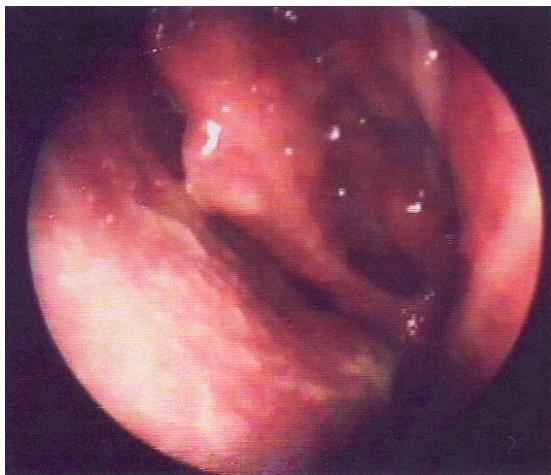


Sarcoïdose rénale

- 1.5% des cas; M/F↑
- ↑ créatininémie; anomalies discrètes du culot U
- atteinte initiale ou différée (20%)
- atteintes MP et extraP typiques
- hypercalcémie=32% (50% l'été)
- fièvre initiale 20%
- réponse +++ prednisone
- évolution chronique
- amélioration incomplète fonction rénale (66% eGFR<60mL/mn/1.73m²)
- réponse finale prédite par réponse à 1mois
- réponse inversement corrélée / score fibrose



Sarcoïdose naso-sinusienne



1.6% des cas

Isolée initialement (20%)

Chronicité: 67% >15 ans

Localisations sévères (lupus pernio, SN, œil, cœur)

Traitements difficiles

Aubart, Medicine 2006; Meybeck Rev Mal Respir 2004; Zeitlin Am J Thinol 2000

Sarcoïdose et ITP

- Travail multicentrique du GSF de la SPLF
- > 20 cas
- ITP
 - Initialement sévère
 - Réponse au nouveau management recommandé pour ITP primaire
 - Sarcoïdose polyviscérale chronique
- Association vs partie intégrante?

Resistance to corticosteroids

- Rare → need to eliminate diagnostic errors
 - TB or other infections; CBD; lymphomas
- Lung fibrosis
- Non observance +++
- Insufficient dose or association with an enzymatic inducer like rifampicine
- True resistance to corticosteroids
 - Actual prevalence?
 - Second line treatments
 - MDR cases (including resistance to infliximab)

Cortico-resistance (2)

- Second-line agents:
 - Methotrexate is usually preferred to azathioprine, except if functional impairment is severe. Efficacy is delayed (maximal at 6 months)
 - Leflunomide
- Third-line:
 - TNF- α antagonists
 - Cyclophosphamide: rarely used, in case of refractory cardiac or CNS involvement

Baughman and Lower. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004

Sahoo et al. *Eur Respir J* 2011

Vorselaars *Chest* 2013

Demeter et al. *Chest* 1988

Lower et al. *Arch Inter Med* 1997

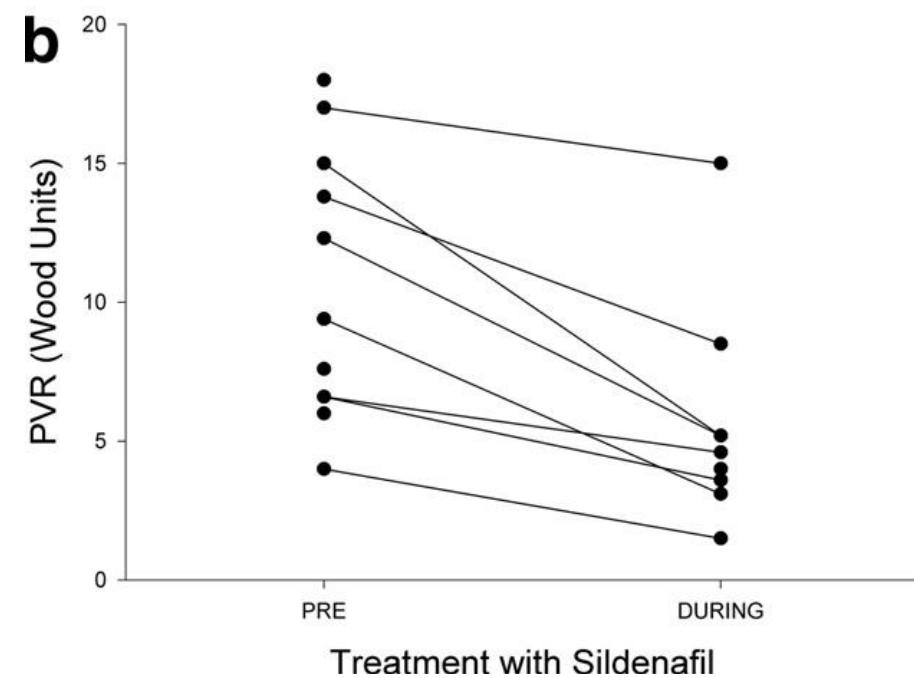
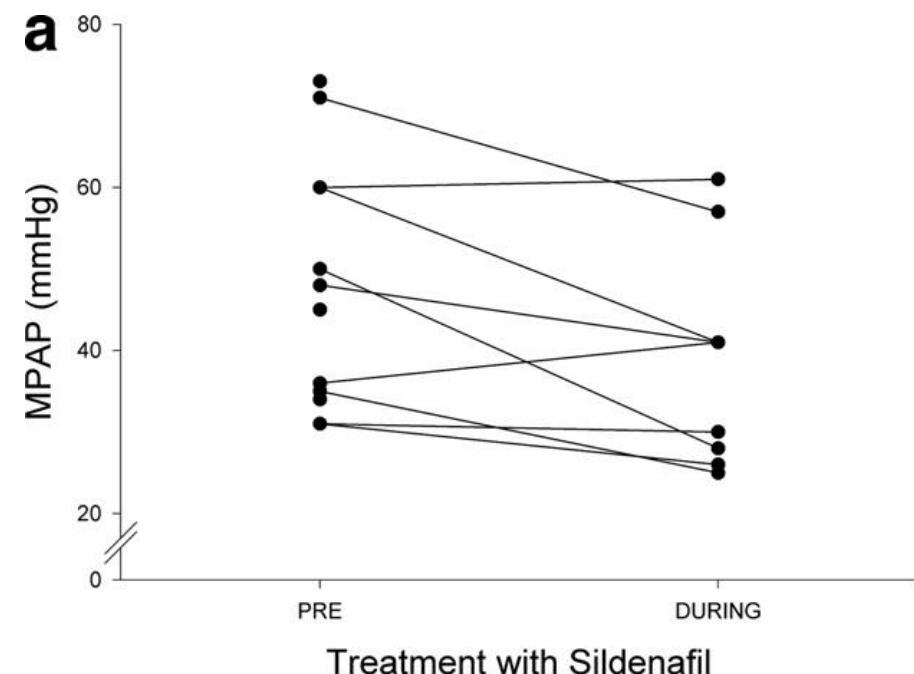
Traitements d'organes

- Poumon
 - OLD et O₂ ambulatoire; antifongiques; embolisation artérielle bronchique; résection d'aspergillome; traitements « asthme »; diurétiques; anticoagulants; anti-HTP
- Cœur
 - EES; antiarythmiques; IEC; β-bloquants; **défibrillateurs implantables***
- SNC
 - Antiépileptiques; dérivation ventriculaire; psychotropes; prise en charge psychologique
- Rein
 - antiHTA; IEC???
- Endocrino
 - Substitution souvent définitives

*Birnie et al. Heart Rhythm 2014

PAPm
 48 ± 15 contre 39 ± 13
($p=0.03$)

RPT
 10.7 ± 4.8 contre 5.6 ± 4.0
($p<0.01$)



Transplantation (1)

- Indication is exceedingly rare:
 - 2.8% of lung transplantations
Shorr et al. *Chest* 2002
 - 0.17% of cardiac transplantations
Zaidi et al. *J Heart Lung Transplant* 2007
 - 0.3% of liver transplantations
Lipson et al. *Clin Transplant* 2005
- Good results with survival similar to other indications
Shorr et al. *Chest* 2002
Hertz et al. *J Heart Lung Transplant* 2010

Autres manifestations

- Fatigue; dépression; altération des fonctions cognitives
- Conséquences sur la vie professionnelle et privée
- Fatigue → Dc du mécanisme
 - « activité biologique »
 - SAOS
 - Complications des CS (prise de poids; dépression; insomnie, diabète etc...)
 - Anomalies hormonales (hypothyroïdie)
 - Pas de mécanisme évident
 - Peut persister après guérison apparente

Conclusion

- La sarcoïdose soulève de difficiles problèmes thérapeutiques
 - # maladies rares (épidémio en SSD incidence 4/100 000; prévalence ~10-40/100 000 en SSD en 2012*)
 - Diversité des enjeux; pas d'AMM
 - Médecine personnalisée +++: cas par cas: efficacité/sécurité + pharmacogénétique (tolérance/efficacité)
 - « DMD » pour les cas difficiles (par ex SC)
 - *Sarcoidosis treatment ERS-TF* (acceptée)
- Enjeux:
 - Diagnostic plus précoce (délais mois-années → perte de chances tt
 - Nouvelles molécules pour les cas MDR
 - Traitement difficile de symptômes invalidants: fatigue; atteintes des petites fibres nerveuses

*Duchemann (soumis)

GSF

- Groupe officiel de travail de la SPLF créé en 2007
- Plus de 100 membres (>10 disciplines)
- Recommandations (Sarcoidosis treatment ERS-TF)

<u>Spécialités</u>	<u>Biologie</u>	<u>Origine</u>
Pneumologie	Génétique	Métropole
Médecine Interne	Immunologie	TOM-DOM
Ophtalmologie	Biologie cellulaire	Belgique
Dermatologie	Biologie moléculaire	Suisse
Cardiologie	Microbiologie	Canada
Endocrinologie	Pathologie	Etats-Unis
Néphrologie		Australie
Radiologie		Italie
Environnement		Liban
Epidémiologie		
Méthodologie		