



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015      N° 251

**EFFICACY AND SAFETY OF TNF ANTAGONISTS  
IN OCULAR SARCOIDOSIS : DATA FROM THE  
FRENCH REGISTRY STAT**

**THESE**

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement **le 14 Octobre 2015**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

**Melle Alicia MARQUET**

**Née le 14 novembre 1987 à Marseille**

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015      N° 251

**EFFICACY AND SAFETY OF TNF ANTAGONISTS  
IN OCULAR SARCOIDOSIS : DATA FROM THE  
FRENCH REGISTRY STAT**

**THESE**

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement **le 14 Octobre 2015**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

**Melle Alicia MARQUET**

**Née le 14 novembre 1987 à Marseille**

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

### **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2014/2015

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale

Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

### **Professeurs émérites**

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulangier	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe**

Benchabib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
-----------	-------	---

Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**

#### **Première classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie	Nathalie Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine B	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers**

#### **Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
-----------	----------------	--

Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

### **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

## **COMPOSITION DU JURY**

### **Président :**

Monsieur le Professeur Jacques NINET

### **Membres :**

Madame le Professeur Isabelle DURIEU

Monsieur le Professeur Pascal SEVE (directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Arnaud HOT

Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

## **Le Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

# **REMERCIEMENTS**

*Aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail. Soyez assurés de mon profond respect.*

*Au Président du Jury*

**Monsieur le Professeur Jacques NINET**

Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Vos compétences sont un exemple pour nous.

Je vous remercie pour votre écoute, votre soutien et la confiance que vous m'avez accordé.

Je suis honorée de rejoindre votre équipe.

Soyez assuré de mon profond respect.

*Aux membres du Jury*

**Madame le Professeur Isabelle DURIEU**

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail.

Merci pour vos compétences et votre dynamisme que vous nous transmettez.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Arnaud HOT**

Arnaud, merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail.

Merci pour ton écoute et ton dynamisme.

Je suis heureuse et honorée de rejoindre ton équipe.

**Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail.

Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

*Au directeur de Thèse*

**Monsieur le Professeur Pascal SEVE**

Pascal, merci de m'avoir confié ce sujet et d'avoir accepté de diriger ma thèse.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et les connaissances que vous m'avez transmises.

Merci pour votre soutien, votre disponibilité et vos conseils qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*Merci à toutes les personnes extraordinaires avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de ces 5 années d'internat.*

### **A toute l'équipe de médecine interne de l'hôpital Edouard Herriot**

Merci à tous pour ce premier semestre. J'ai appris mon travail d'interne grâce à vous deux, Laurent et Emilie. Merci pour votre amitié et pour tout ce que vous m'avez transmis.

Merci à l'équipe de O2, Eric, Marie-Hélène, et merci à toute l'équipe infirmière et aide soignante de O4 et O2 (Fabrice, Fahra, Marion, Justine, ...).

### **A toute l'équipe de néphrologie de l'hôpital Lyon Sud**

Merci à toute l'équipe médicale et infirmière, en particulier, merci à Emmanuel Villard, au Dr Trolliet, à Amélie Beloit...

### **A toute l'équipe d'hématologie-oncologie de Valence**

Merci à toute l'équipe pour ce super semestre, pour votre humanité et votre écoute, pour tout ce que vous m'avez appris, professionnellement et humainement.

Merci à la meilleure équipe d'oncologues de tous les temps : Hélène, t'es complètement déjantée mais qu'est-ce qu'on t'aime comme ça ! Todizara, ma chef préférée, évidemment ! Cyril...merci pour les fous rires. Dominique, merci pour ces leçons d'humanité.

Merci à l'équipe d'hématologues : Mirela, Jixing, Bruno et tes chansons.

Merci à toute l'équipe infirmière : Chloé, Marine, Emilie, Johanna, Anaïs, et les autres. Merci pour votre accueil et votre amitié.

### **A toute l'équipe de maladies infectieuses de la Croix Rousse**

Merci pour ce semestre très enrichissant passé avec vous, j'ai énormément appris : Tristan Ferry, André Boibieux, et l'équipe de Challier : Patrick Miailhaes et Florence Ader, merci pour votre dynamisme et votre passion, c'était vraiment une grande chance de travailler avec vous.

Merci à Anissa, l'assistante la plus gentille que j'ai connu. Merci pour ton amitié et tout ce que tu m'as appris.

Merci à toute l'équipe infirmière et à Pascale.

### **A toute l'équipe de médecine interne de la Croix Rousse**

Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Merci en particulier à Mme Broussolle, pour votre gentillesse, votre disponibilité.

Merci à mes deux supers assistants, j'ai énormément apprécié travailler avec vous. Claire, tu resteras un petit peu une maman pour moi, tu as été une assistante incroyable. Léo, merci pour ton dynamisme, tes conseils, à quand la prochaine chanson ?

### **A toute l'équipe de réanimation-USIC de Saint-Luc-Saint-joseph**

Au Dr Manchon, c'était un plaisir de travailler avec vous. Merci pour votre gentillesse, votre sagesse.

Florent : alors si je peux te faire juste une petite remarque... merci pour ce semestre génial, pour ta bonne humeur, ton humour, pour les connaissances que tu m'as transmises. Je me suis prise pour une réanimatrice pendant quelques mois (un peu pour dexter aussi).

Manu : Ah ! Manu...Quand il n'est pas à la piscine il est en train d'enfiler son short vert...Merci pour tous ces bons souvenirs et pour ton enseignement, what else ?!

Merci à Christian, Sylvaine et Gigi : j'ai énormément appris grâce à vous, vous m'avez fait aimer la réanimation. Merci Sylvaine pour ton dynamisme. Gigi, tu resteras mon ancienne cadre la plus détonnante !

Merci à toute l'équipe de cardiologues : Thibaut Perret, merci de nous transmettre ta passion de la cardiologie, Sylvain, Olivier, Marie, c'était un plaisir de travailler avec vous.

Merci à toute l'équipe infirmière, vous êtes une équipe de réa de choc ! J'ai adoré travailler avec vous tous : Manon, Aurélie, Vincent, Guillaume, Florent, Julie, Jérémie, Justine, Marie Laure, Vanessa, Marine...et tous les autres !

### **A l'équipe de Pneumologie du 91**

Au Pr Cottin, merci pour ce semestre très enrichissant, pour vos compétences et votre passion que vous transmettez. Ce semestre restera un de mes semestres préférés, vous m'avez fait aimé la pneumologie. J'aurai plaisir à travailler de nouveau avec vous.

Merci Julie pour ton dynamisme, ton humour, ton savoir, la bouteille de rhum attend toujours !

Kaïsou... j'ai été une de tes premières internes, tu ne m'oublieras jamais ! Merci pour ce semestre riche en émotions, c'était un plaisir de travailler avec toi. J't'enverrai des patients, allez bisous !

Un gros merci à toute l'équipe infirmière et aide soignante, vous êtes au top pour faire tourner un tel service et toujours avec le sourire ! Merci à Marion, Emeline, Vinciane, Julie, Stéphane, Anne, Véronique, Médéric, Catherine Paganon, et Laura au secrétariat !

### **A toute l'équipe de médecine interne du Centre hospitalier Lyon Sud**

Au Pr Vital Durand, je suis heureuse d'avoir partagé les derniers mois de votre carrière. Vos compétences et votre amour de la médecine m'ont beaucoup apporté.

Jean-Christophe et Stéphane : à deux chefs vraiment pas comme les autres ! Merci pour ces 6 mois passés avec vous, votre humour, votre disponibilité et les connaissances que vous nous avez transmises.

Merci à la meilleure équipe d'externes de tous les temps (Robinou, Benoît et les autres !). Et merci à Marie Pierre notre super secrétaire du A !

Un GROS merci à toute l'équipe infirmière et aide soignante du A : Sihame, Lauren, Vivi, Sandie, Nehza, Marie-Thé, Tonton, Christine, Edith, Morgane et les autres !

### **A l'équipe de rhumatologie de l'hôpital Edouard Herriot**

Merci à toute l'équipe médicale, au Pr Chapurlat, à Cyril, à Aurélie, à Emmanuelle, à Charline, à Elisabeth, merci pour votre bonne humeur à tous et à tout ce que vous m'avez transmis. J'aurai grand plaisir à retravailler avec vous.

Merci à toute l'équipe infirmière et aide-soignante de F1 et F2, merci aux deux cadres de choc !

### **A l'équipe du laboratoire d'auto-immunité de Lyon Sud**

Au Pr Bienvenu. Merci de m'avoir accueilli dans votre service, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A Nicole Fabien. Merci infiniment pour votre soutien, votre compréhension, votre disponibilité, votre amitié. J'ai eu grand plaisir à travailler avec vous, à découvrir votre passion pour l'auto-immunité, que vous transmettez.

Merci Lorna pour ton soutien, les connaissances que tu m'as transmises, ta bonne humeur.

Merci à toute l'équipe de techniciens d'auto-I, votre bonne humeur m'a fait du bien pendant ce semestre : la petite Sophie (et ses bananes moisis), la grande Sophie (merci pour ton aide sur les dots !), Gilles (merci pour ta disponibilité et ta pédagogie), Marie-Agnès, Florence, Geneviève, Annick !

### **A mes parents**

Maman, merci pour ton amour, ton écoute, d'être toujours là quand j'en ai besoin.

Papa, merci de me soutenir et de toujours croire en moi.

Merci à tous les deux de m'avoir accompagnée pendant toutes ces longues années pas toujours faciles et merci pour l'exemple que vous me donnez. Je vous aime fort.

### **A ma sœur et à Antony**

Elodie, merci pour ton enthousiasme et pour ton soutien, merci d'être là quand j'en ai besoin.

Merci pour tous nos bons souvenirs.

Antony, merci pour ton amitié et ton soutien qui m'ont accompagnée toutes ces années.

Merci à tous 2 de m'avoir fait un petit neveu merveilleux et une petite nièce toute aussi mignonne.

### **A mes grands-parents**

Mamie, merci pour ton amour, pour ton énergie et ta conversation inépuisable.

Papi Gino, merci d'être toujours là, merci de l'intérêt que tu portes à ce que je fais et d'avoir toujours cru en moi.

Papi André, j'aurai une pensée pour toi aujourd'hui. Merci de ton amour.

### **A Denis et Martine**

Merci de me faire l'honneur et le plaisir d'être là aujourd'hui. Merci pour votre gentillesse et pour votre soutien ces dernières semaines.

### **A Laurette et Raymond**

Merci de me faire l'honneur et le plaisir d'être là aujourd'hui, j'en suis très touchée.

### **A mes cointernes et amis**

Merci à Laure (DSP), on se sera quand même bien marré. Merci pour ta bonne humeur et ta personnalité hors norme. Merci à Laure, Brice, Thomas, c'était un plaisir de vous connaître tous.

Mes cointernes de néphro : Guigui et Magali, merci pour votre bonne humeur, c'est un plaisir de travailler avec vous.

Sarou, Corneliou... j'ai passé un super semestre grâce à vous deux. Merci pour tous ces moments d'amitié et ces rires. Sarah, j'espère que l'on aura l'occasion de retourner danser ensemble.

Marjorie et Gaud : j'ai vraiment eu plaisir à travailler. Merci pour votre amitié et les souvenirs de la Réunion.

Mes cointernes de la médecine interne Croix Rousse : ce semestre aurait été différent sans vous : Elodie, Walid, Yvan, merci pour votre amitié et les rires qu'on a partagé. Camille, merci pour ton amitié toujours présente et ta personnalité hors norme.

Merci Anissa pour ce semestre passé ensemble.

A Aurore et Pierre. MERCI pour tout. Grâce à vous j'ai passé un semestre extraordinaire. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, je suis devenue une pro des gestes grâce à vous ;) merci surtout pour votre amitié et votre soutien sans faille. Vous êtes aussi devenus une famille pour moi.

Nader, merci pour ce semestre au 91. J'ai vraiment énormément apprécié travailler avec toi et apprendre à te connaître grâce aux longues journées au 91! T'es quelqu'un de super et tu vas tout déchirer en novembre !

Merci à Laure, Virginie, Vincent et ton énergie, Claire.

Soso : A une de mes meilleurs co-internes, avec qui j'ai partagé beaucoup de rires, tu auras toujours la blonde attitude SoSo, ne change jamais.

Gaëlle, Hugo: c'était très sympa de vous connaître, dommage qu'on ait pas plus travaillé ensemble  
Mathilde, Marie-Eva, Laurianne, Amandine : j'ai bien apprécié travailler avec vous toutes.

Merci à tous mes co-internes d'auto-I : Perrine, Claire, Rémi, avec un petit bonus pour Camille ! : merci pour ce semestre, j'ai découvert le monde de la biologie grâce à vous (Nooooooooon !!!).  
Merci pour votre soutien et votre compréhension pendant ces mois difficiles. Camille, merci de ton écoute et des bons moments que nous avons partagés.

Julie, merci pour ton soutien et ton amitié ces derniers mois, même si je n'ai pas toujours été très disponible. Tu es une fille super, ne change jamais.

A toute l'équipe de Valence : Laura, Julie, Delphine, Corinne, Justine, Cornelia, merci pour votre amitié et pour tous les bons souvenirs que l'on a !

### **A Pierre**

Merci mon Amour, pour tout ce que tu es et tout ce que tu me donnes, merci pour ta patience incroyable, ta tendresse à chaque instant. Merci de si bien me comprendre. Je n'aurais pas réussi tout ça sans toi et je souhaite être là pour toi dans les épreuves autant que tu l'as été pour moi. J'attends d'admirer avec toi le lever de soleil en haut des Monts Simien.

# TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	18
I. INTRODUCTION.....	19
RESUME.....	21
II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	22
III. <u>ARTICLE</u> .....	25
ABSTRACT.....	27
INTRODUCTION.....	28
PATIENTS AND METHODS.....	29
RESULTS.....	31
DISCUSSION.....	34
CONCLUSION.....	36
REFERENCES.....	38
FIGURE AND TABLE LEGENDS.....	42
IV. DISCUSSION.....	49
V. CONCLUSIONS.....	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	54
ANNEXE.....	60

# LISTE DES ABBREVIATIONS

ADA :	adalimumab
AE :	adverse events
AZA :	azathioprine
CNS :	central nervous system
Cs :	ciclosporine
CYC :	cyclophosphamide
CZP :	certolizumab pegol
ePOST :	Extrapulmonary Physician Organ SeverityTool
GSF :	Groupe Sarcoïdose Francophone
IFX :	infliximab
IQR :	interquartile range
IS :	immunosuppresseurs
MMF :	mycophénolate mofétil
MTX :	methotrexate
OR :	odds ratios
SNFMI :	Société Nationale Française de Médecine Interne
STAT :	Sarcoidosis treated with TNF AnTagonists
TNF :	tumour necrosis factor

# I. INTRODUCTION

La sarcoïdose est une maladie systémique chronique d'étiologie inconnue, caractérisée, histologiquement, par la présence de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse, et cliniquement, par l'hétérogénéité de ses manifestations et de son évolution.<sup>1</sup> Son incidence est estimée entre 15,3 et 21,7/100000.<sup>2,3</sup> Elle survient préférentiellement chez les adultes de moins de 40 ans, les femmes, ainsi que chez les patients à peau noire.

Tous les organes peuvent être touchés. Après le thorax, l'atteinte oculaire est, avec l'atteinte cutanée et celle des ganglions périphériques, l'une des plus fréquentes localisations de la sarcoïdose (30 à 60%). Toutes les structures du globe oculaire peuvent être impliquées, avec par ordre de fréquence : l'uvéite (uvéite), la cornée, la conjonctive et plus rarement la sclère, l'orbite et les voies optiques.<sup>4</sup>

L'uvéite est une manifestation fréquente de la sarcoïdose (20 à 50% des cas),<sup>5-7</sup> mais aussi précoce, survenant dans plus de 80% des cas durant la première année de la maladie, dont elle est le mode de révélation dans environ 30% des cas. Deux pics d'incidence sont décrits : le premier entre 20 et 30 ans et le second entre 50 et 60 ans.<sup>7,8</sup> Il existe une prédominance féminine avec un sex-ratio variant de 1 à 6,5.<sup>5,6,9-11</sup> Aux Etats-Unis la sarcoïdose oculaire est plus fréquente chez les Afro-Américains.<sup>12</sup> Les uvéites chroniques surviennent plus souvent chez les femmes d'origine Caucasienne présentant une maladie de début tardif.<sup>13</sup> L'uvéite est bilatérale dans 80 à 90% des cas.

L'uvéite antérieure, définie par une atteinte de l'iris et des corps ciliaires, est l'atteinte oculaire la plus fréquente (41 à 75% des uvéites sarcoïdiques).<sup>6,10</sup> Elle est le plus souvent chronique (durée supérieure à trois mois), granulomateuse, définie par des précipités rétrocornéens larges, typiquement "en graisse de mouton" ou des nodules iriens.<sup>14</sup> Des complications pouvant altérer l'acuité visuelle sont possibles, à type de synéchies antérieures et postérieures, de kératopathie en bandelettes, mais aussi de cataracte et de glaucome.

L'uvéite intermédiaire, plus rare (6 à 10%),<sup>12,15</sup> intéresse le vitré, qui est le siège d'une infiltration cellulaire en amas dits en "œufs de fourmis", ou linéaire en "collier de perles".

Les uvéites postérieures sont définies par une atteinte de la choroïde et de la rétine, et sont retrouvées dans 6 à 28% des uvéites sarcoïdiques.<sup>8</sup> On retrouve classiquement la présence de cicatrices atrophiques rétinienne en "tâches de bougie", de nodules jaunâtres choroïdiens posés sur la rétine à disposition périverneuse.<sup>14,16</sup> On parle de choroïdite multifocale périphérique en cas d'évolution vers des lésions à l'emporte-pièce au moins égales à dix en périphérie rétinienne.<sup>17</sup> Des lésions vasculaires rétinienne sont retrouvées

dans 7 à 34% des cas,<sup>7,18</sup> à type de périphlébites rétinienne périphériques segmentaires et focales, et peuvent se compliquer d'ischémie rétinienne et de néovaisseaux. L'atteinte du vitré et du segment postérieur peut également se compliquer d'œdème inflammatoire maculaire (7 à 72%),<sup>6,17,19</sup> conséquence sévère, qui, de par sa localisation, conditionne le pronostic visuel.<sup>20</sup> Les autres complications sont représentées par le développement d'une cataracte (49%) ou d'un glaucome (36%). L'uvéite postérieure est associée à une atteinte du système nerveux central dans 27% des cas.<sup>7</sup>

Enfin, une panuvéite est définie par l'atteinte des trois segments de l'œil et est présente dans 9 à 30% des cas.<sup>6,10,21,22</sup>

Comme pour les autres localisations de la maladie, le traitement des uvéites sarcoïdiques repose principalement sur la corticothérapie.<sup>7,23</sup> La corticothérapie générale est indiquée en cas d'échec des corticoïdes locaux ou en cas d'atteinte bilatérale du segment postérieur, notamment en présence d'un œdème maculaire et d'une vascularite occlusive.<sup>15,24</sup> En cas de corticodépendance à doses élevées (>10mg/j), d'effets secondaires de la corticothérapie systémique, ou plus rarement de corticorésistance, les prescripteurs ont recours aux traitements d'épargne cortisonique, essentiellement le méthotrexate, mais aussi le leflunomide ou le mycophénolate mofétil. Cette situation est cependant rare, rapportée dans 5 à 15% des cas d'uvéites sarcoïdiques.<sup>6,15,25</sup>

Enfin, en cas d'échec des traitements immunosuppresseurs conventionnels, les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  sont aujourd'hui considérés comme une alternative possible pour le traitement des sarcoïdoses sévères réfractaires. Plusieurs essais randomisés et séries prospectives ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab et de l'adalimumab dans cette indication, avec des résultats parfois contradictoires.

STAT (Sarcoïdoses Traitées par Anti-TNF $\alpha$ ) est une étude de cohorte multicentrique Française, rétrospective et prospective, réalisée à partir d'un appel à observations. Son objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab et de l'adalimumab dans une série de cas de patients atteints de sarcoïdoses histologiquement prouvées, traités par anti-TNF $\alpha$ . Nous présentons ici le sous-groupe des patients avec sarcoïdoses oculaires, inclus dans ce registre national.

## Résumé

**Objectif :** Evaluer l'efficacité et la tolérance des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  au cours des uvéites sarcoïdiques.

**Patients et méthodes :** STAT (Sarcoïdoses Traitées par Anti-TNF $\alpha$ ) est un registre national, portant sur des patients présentant une sarcoïdose histologiquement prouvée, ou une neurosarcoïdose probable, et ayant reçu des anti-TNF $\alpha$  dans des services de pneumologie ou de médecine interne. Nous présentons ici le sous-groupe de patients présentant une uvéite sarcoïdique inclus dans le registre national français STAT.

**Résultats :** 25 cas d'uvéites sarcoïdiques ont été identifiés. L'âge moyen était de 40 ans avec un sex-ratio F/H de 1,7. La durée médiane d'évolution de la sarcoïdose était de 47 mois et 88% des patients avaient déjà reçu au moins un immunosuppresseur. Les patients ont été traités en première ligne par infliximab (n=19), adalimumab (n=5) ou certolizumab (n=1). Sept patients ont reçu une seconde ligne d'anti-TNF $\alpha$ . Après un suivi médian de 45 mois, 18 patients (72%) étaient considérés comme répondeurs : réponse complète (n=8), réponse partielle (n=10)); 6 patients étaient stables et 1 progressait. Le score de sévérité de l'atteinte ophtalmique, évalué par l'extrapulmonary Physician Organ Severity Tool (ePOST), était significativement diminué (4.3 vs. 2.65, p=0.007), associé à une épargne cortisonique (26.4 vs. 5.56 mg/j, p=0.0001). Onze patients (44%) ont présenté des effets secondaires, dont des complications infectieuses sévères chez 5 patients, conduisant à l'arrêt du traitement chez 8 d'entre eux (32%). Parmi les 8 patients répondeurs qui ont arrêté le traitement, 75% ont présenté une rechute après une médiane de suivi de 20 mois. En fin de suivi, les anti-TNF $\alpha$  étaient poursuivis chez 16 patients (64%).

**Conclusion :** Les anti-TNF $\alpha$ , en particulier l'infliximab, sont efficaces dans 72% des 25 cas d'uvéites sarcoïdiques réfractaires, et sont associés à une épargne cortisonique significative. Cependant, le traitement est souvent responsable d'effets secondaires sévères, notamment infectieux, à l'origine de l'arrêt de la thérapeutique chez 32% des patients. La fréquence importante de rechutes nécessite le suivi rapproché des patients après l'arrêt du traitement.

## II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Le rôle du TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*) dans les états inflammatoires granulomateux est actuellement bien reconnu: le TNF $\alpha$  produit par les macrophages joue un rôle important dans la constitution du granulome via l'activation et le recrutement des monocytes circulants et l'expression des molécules d'adhésion.<sup>26</sup> On a observé chez des patients présentant une maladie active des concentrations élevées de cette cytokine dans le liquide bronchiolo-alvéolaire, et une diminution de cette concentration après traitement.<sup>27</sup> Ces éléments suggèrent que le TNF $\alpha$  pourrait être une cible utile des traitements dans la sarcoïdose.

Les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  sont aujourd'hui considérés comme une alternative possible pour le traitement des sarcoïdoses sévères réfractaires, pulmonaires et extrapulmonaires. Plusieurs observations isolées, séries de cas et trois essais randomisés ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab (IFX) et de l'adalimumab (ADA) dans cette indication, avec des résultats parfois contradictoires.

L'infliximab, anticorps monoclonal chimérique ciblant à la fois le TNF $\alpha$  soluble circulant et celui lié à la membrane cellulaire, est la molécule la plus largement étudiée. Depuis 2001, plusieurs case reports et séries de cas ont rapporté une efficacité de l'IFX dans le traitement de la sarcoïdose.<sup>27-37</sup>

Un essai clinique randomisé, testant l'IFX dans les sarcoïdoses pulmonaires, a rapporté une amélioration modeste mais significative de la capacité vitale à 24 semaines.<sup>28</sup> Cependant, aucune amélioration significative à 6 semaines de traitement par IFX n'était retrouvée dans un autre essai clinique randomisé portant sur 13 patients avec sarcoïdose pulmonaire.<sup>38</sup>

L'IFX a montré son efficacité dans les manifestations extrapulmonaires de la sarcoïdose dans un essai randomisé contre placebo incluant 138 patients ayant une maladie active malgré une corticothérapie systémique.<sup>29</sup> L'activité de la maladie, mesurée par le score composite ePOST (extrapulmonary physician organ severity tool score), côté subjectivement de 0 à 6 par les cliniciens, pour 17 organes, était moindre à la 24<sup>e</sup> semaine pour les 93 patients traités par IFX. Cependant, cette différence disparaissait 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Dans une revue systématique des articles publiés entre 1998 et juillet 2011, Maneiro et al. ont rapporté des taux importants de patients répondeurs à l'IFX, sur le plan des atteintes cutanées (80%), neurologiques (94,7%), hépatiques (50%), cardiaques (87,5%) et osseuses (66,7%).<sup>27</sup> Cependant, le traitement s'accompagne d'un nombre plus élevé d'effets

secondaires et d'infections sévères (11,1 infections pour 100 patients-années) que dans d'autres indications plus classiques d'anti-TNF $\alpha$ .

L'adalimumab, un anticorps monoclonal recombinant humain, dirigé contre le TNF $\alpha$  est de plus en plus utilisé dans le traitement de la sarcoïdose, avec un meilleur profil de tolérance.<sup>35</sup> Deux études ouvertes sur les sarcoïdoses réfractaires,<sup>36,39</sup> et un petit essai contrôlé contre placebo dans le cadre des atteintes cutanées sarcoïdiques,<sup>37</sup> ont montré une amélioration, en utilisant des doses élevées d'ADA.

Comme dans les atteintes oculaires de la maladie de Behcet et les uvéites inflammatoires,<sup>40,41</sup> les anti-TNF  $\alpha$  ont été utilisés pour traiter les sarcoïdoses oculaires.<sup>41,42</sup> Les données de la littérature, comportant essentiellement des observations isolées ou des séries de quelques cas, ont montré une efficacité de l'IFX dans le traitement des sarcoïdoses oculaires réfractaires, mais les données sont encore insuffisantes.<sup>32-34,43-48</sup> Trois séries ont décrit l'efficacité et la tolérance de l'IFX et l'ADA cette indication, avec des résultats contradictoires.<sup>27,49-51</sup>

Erckens et al. ont rapporté dans une étude prospective portant sur 26 patients avec uvéites postérieures chroniques réfractaires suivis pendant un an, une bonne réponse à l'ADA.<sup>50</sup> On notait une diminution des signes inflammatoires intraoculaires chez 22 patients (85%) et une stabilisation chez 4 patients. La tolérance du traitement était bonne, sans effet secondaire infectieux rapporté. La plupart de ces patients (n=20) n'avaient pas répondu au traitement immunosuppresseur initial (à la fois corticostéroïdes et méthotrexate), mais les conditions d'utilisation de ces traitements n'étaient pas précisées (doses, durée...).

Récemment, Riancho-Zarrabeitia et al. ont décrit dans une étude multicentrique une série de 17 patients traités par ADA (n=10) ou IFX (n=7) pour une uvéite sarcoïdique réfractaire, et suivis au moins deux ans. Une amélioration significative et un effet d'épargne cortisonique étaient observés en l'absence d'effets secondaires majeurs.<sup>49</sup>

En revanche, dans la série de 25 patients de Baughman et al., traités par IFX (n=19) ou ADA (n=6), malgré une réponse initiale aux anti-TNF $\alpha$  chez tous les patients, seuls 10 patients (40%) présentaient une réponse persistante. Un arrêt du traitement par toxicité était nécessaire chez 11 patients (44%).<sup>51</sup>

En combinant 8 patients de leur revue systématique et 4 patients d'un registre espagnol, Maneiro et al. ont rapporté que 85,7% des patients avec sarcoïdose oculaire présentaient une amélioration sous IFX.<sup>27</sup> Cependant, l'efficacité était là aussi seulement transitoire, et une rechute survenait dans la plupart des cas dans les 3 mois après l'arrêt du traitement.

A noter, un essai randomisé n'ayant rapporté aucune amélioration avec l'etanercept,<sup>52</sup> récepteur soluble du TNF.

Maneiro et al, notaient des effets secondaires dans 134/258 (51,9%) patients.<sup>27</sup> Les effets secondaires étaient considérés comme sérieux chez 54 patients (21%) et incluaient notamment 76 infections et 6 cancers. De façon contradictoire, Riancho-Zarrabeitia et al. et Erckens et al. ne rapportaient aucune infection dans leur série d'uvéites sarcoïdiques réfractaires.<sup>49,50</sup>

Des réactions paradoxales granulomateuses (principalement cutanées, pulmonaires, et parfois neurologiques) sous traitement anti-TNF ont été largement rapportées.<sup>56-58</sup> Quatre cas d'uvéites sarcoïdiques ont été décrits, survenues sous traitement anti-TNF.<sup>56,59</sup> Des effets secondaires neurologiques, notamment des lésions démyélinisantes ont été rapportés chez 4% des patients traités par anti-TNF $\alpha$  pour des maladies rhumatismes inflammatoires.<sup>60-62</sup> Une association entre traitement anti-TNF et risque augmenté de néoplasies a également été décrit.<sup>63,64</sup>

Enfin, le développement d'anticorps anti-IFX, rapporté dans une méta-analyse récente chez 25% des patients traités pour une pathologie inflammatoire,<sup>65</sup> peut être associé à une résistance progressive au traitement voire à la survenue de rechutes sous traitement. L'association du traitement anti-TNF à un autre immunosuppresseur pourrait augmenter la réponse au traitement en limitant la survenue d'anticorps anti-IFX.<sup>66</sup>

Les infections sont les effets secondaires les plus fréquents, rapportées dans la sarcoïdose,<sup>27</sup> ou d'autres affections inflammatoires.<sup>53,54</sup> Dans une étude récente qui incluait 16 patients avec une sarcoïdose chronique sévère et réfractaire, Chapelon-Abric et al. ont rapporté 7 cas (44%) de complications infectieuses, après un suivi médian de 57 mois.<sup>55</sup>

### III. ARTICLE

## Efficacy and safety of TNF antagonists in ocular sarcoidosis: data from the French Registry STAT

**Sub title:** Anti-TNF agents in ocular sarcoidosis

Alicia MARQUET, MD<sup>1,2</sup>, Catherine CHAPELON-ABRIC, MD<sup>3</sup>, Delphine MAUCORT-BOULCH, MD, PhD<sup>4,5</sup>, Fleur COHEN-AUBART, MD<sup>6</sup>, Laurent PERARD, MD<sup>2,7</sup>, Laurence BOUILLET, MD, PhD<sup>8</sup>, Sébastien ABAD, MD, PhD<sup>9</sup>, Philip BIELEFELD, MD<sup>10</sup>, Diane BOUVRY, MD<sup>11</sup>, Marc ANDRE, MD, PhD<sup>12</sup>, Nicolas NOEL, MD<sup>13</sup>, Boris BIENVENU, MD, PhD<sup>14</sup>, Alice PROUX, MD<sup>15</sup>, Sandra VUKUSIC MD, PhD<sup>2,16</sup>, Bahram BODAGHI MD, PhD<sup>17</sup>, Françoise SARROT-REYNAULD, MD<sup>8</sup> Jean IWAZ, PhD<sup>4,5</sup>, Christiane BROUSSOLLE, MD<sup>1,2</sup>, David SAADOUN, MD, PhD<sup>3</sup>, Dominique VALEYRE, MD, PhD<sup>9</sup>, Pascal SEVE, MD, PhD<sup>1,2</sup>, and the Groupe Sarcoïdose Francophone

<sup>1</sup> Département de Médecine Interne, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, F-69004, Lyon, France.

<sup>2</sup> Université Claude Bernard, Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France.

<sup>3</sup> Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique II, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), CHU Pitié Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), F-75006, Paris, France.

<sup>4</sup> Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon, F-69003, Lyon, France.

<sup>5</sup> CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique-Santé, F-69100, Villeurbanne, France

<sup>6</sup> Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, AP-HP, CHU Pitié Salpêtrière, Institut E3M, Université Pierre et Marie Curie, F-75006, Paris, France.

<sup>7</sup> Département de Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, F-69003 Lyon, France.

<sup>8</sup> Département de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire, F-38700, Grenoble, France.

<sup>9</sup> Département de Médecine Interne, Hôpital Avicenne, Université Paris 13, F-93000, Bobigny, France.

<sup>10</sup> Département de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire, F-21000, Dijon, France.

- <sup>11</sup> Département de Pneumologie, Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris 13, F-93000, Bobigny, France.
- <sup>12</sup> Département de Médecine Interne, CHU Gabriel Montpied, F-63000, Clermont-Ferrand, France.
- <sup>13</sup> Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, AP-HP, CHU Bicêtre, Université Paris Sud, UMR 1184, F-94270, Le Kremlin Bicêtre, France.
- <sup>14</sup> Département de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire, F-14033, Caen, France.
- <sup>15</sup> Département de Médecine Interne de Gériatrie Thérapeutique, Hôpital Saint-Julien, CHU de Rouen, F-76031 Rouen Cedex, France.
- <sup>16</sup> Département de Neurologie, Hospices Civils de Lyon, F-69500, Bron, France.
- <sup>17</sup> Département d'Ophtalmologie, AP-HP, CHU Pitié Salpêtrière, F-75013, Paris, France.

Corresponding author:

Dr Pascal Sève  
Département de Médecine Interne  
103 Grande Rue de la Croix-Rousse  
F-69317 Lyon Cedex 04, France.  
Tel: (33) 426 732 636  
Fax: (33) 426 732 637  
E-mail: [pascal.seve@chu-lyon.fr](mailto:pascal.seve@chu-lyon.fr)

**Keywords:** efficacy, safety, sarcoidosis, TNF antagonists, uveitis

## Abstract

**Aims:** To investigate the efficacy and safety of TNF antagonists in sarcoid uveitis in unselected cases.

**Methods:** Multicenter study on patients with sarcoidosis who received TNF antagonists in pneumology and internal medicine departments in France. We present here the subgroup of patients with sarcoid uveitis included in the nationwide registry STAT.

**Results:** The median duration of sarcoidosis in 25 cases of sarcoid uveitis was 47 months (IQR: 22-84) and 88% of the patients have been treated with at least one immunosuppressive drug. The first-line treatment was infliximab (n=19), adalimumab (n=5), or certolizumab (n=1). Seven patients switched for a second-line TNF antagonist. The treatment resulted in a significant decrease of the ophthalmic extrapulmonary Physician Organ Severity Tool (ePOST) (mean score: 4.3 vs. 2.65) and a steroid sparing effect ( $26.4 \pm 19.5$  vs.  $5.56 \pm 4.9$  mg/d). Overall, the ophthalmic response, either complete or partial, was 72%. The response rate in first-line therapy was significantly higher with infliximab (84%) than with adalimumab (20%) with no difference in terms of toxicity. After a median follow-up of 45 months, 11 patients (44%) presented adverse events, including severe infectious complications in 5 patients, which required anti-TNF treatment interruption in 8 cases (32%). Among the 8 responder patients that discontinued anti-TNF therapy, 75% relapsed. Finally, 16 patients (64%) could continue TNF antagonist treatment.

**Conclusions:** TNF antagonists were efficient in 72% of 25 cases of refractory sarcoid uveitis. Severe adverse events, mainly infectious complications, were frequent. The high frequency of relapses after anti-TNF- $\alpha$  discontinuation requires a close patient follow-up thereafter.

## Introduction

Uveitis is a frequent (20–50%) and early feature of sarcoidosis.<sup>1</sup> The typical sarcoid uveitis presents with bilateral mutton-fat keratic precipitates, iris nodules, and anterior and posterior synechiae. Posterior involvement includes vitritis, vasculitis, and choroidal lesions. Cystoid macular edema is the most important and sight-threatening consequence. Corticosteroids are the mainstay treatment for sarcoidosis.<sup>2,3</sup> Systemic corticosteroids are indicated when uveitis does not respond to topical corticosteroids or in case of bilateral posterior involvement, especially in presence of macular edema and occlusive vasculitis. In up to 15% of corticosteroids-resistant sarcoid uveitis cases or cases that require unacceptable dosages to maintain remission, additional immunosuppressive agents are used,<sup>4,5</sup> mostly methotrexate, but also leflunomide or mycophenolate mofetil.<sup>6–8</sup>

In case of failure with the latter agents, the use of biologic agents able to block the tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) may prove efficient in refractory chronic sarcoid uveitis.<sup>9,10</sup> Most literature reports include single or a few cases. To date, only three case studies have reported conflicting results.<sup>6,11,12</sup> Overall, the findings suggest that targeting TNF may be efficient in sarcoid uveitis. However, the definitions of anti-TNF efficacy and safety still need clarification.

The aim of the STAT study (Sarcoidosis treated with TNF AnTagonists) was to evaluate the effect of infliximab and adalimumab in a large case series of sarcoidosis patients. We present here the subgroup of patients with sarcoid uveitis included in this nationwide registry.

## Patients and methods

### Descriptive study

STAT is a French national drug registry of patients with histologically-proven sarcoidosis treated with TNF antagonists and followed thereafter. To build this registry, we e-mailed pneumology and internal medicine departments in France by using the networks of Groupe Sarcoidose Francophone (GSF) and Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), to gather data on sarcoidosis patients who had received at least one TNF antagonist infusion. Furthermore, the design of this study was presented at the Annual Meetings of the SNFMI in December 2013 and June 2014. The registrations in the database started July 2014 and ended July 2015.

To be included in the study, a patient had to meet the following criteria: i) have clinical features consistent with sarcoidosis; ii) have a biopsy analysis revealing non-caseating granuloma. The criteria proposed by Zajicek for neurosarcoidosis were also used in patients with central nervous system involvement.<sup>13</sup>

According to the current French Legislation (Loi Huriet-Sérusclat 88-1138), an observational study that does not change the routine management of the patients does not need to be declared or submitted to the opinion of a research ethics board. The authors observed a strict accordance to the Helsinki Declaration guidelines.

### Data collection

The participating physicians had to collect the following data : i) personal data: sex, date of birth, date of diagnosis, comorbidities, and risk factors, ii) disease phenotype, including pulmonary and extrapulmonary data, iii) treatment data: previous treatments, types of TNF antagonists, dates of initiation and discontinuation, concomitant treatments, and iv) adverse events (AE) data: date of occurrence, type, severity, and outcome.

Uveitis was classified according to the Standardization of Uveitis Nomenclature criteria. Chronic uveitis was defined as an affection lasting more than 3 months.<sup>14</sup>

Sarcoidosis organ assessment was performed using the extrapulmonary Physician Organ Severity Tool (ePOST).<sup>15</sup> Briefly, ePOST examined the state of sarcoidosis extrapulmonary involvement in 17 organs by scoring each organ on a scale from 0 (not affected) to 6 (very severely affected). To determine whether the organs with the most important clinical impacts (heart, CNS, liver, kidneys and eyes) responded similarly to the treatment, separate ePOST scores were analysed.

Moreover, the International Criteria for the Diagnosis of Ocular Sarcoidosis were used to score the location and activity of uveitis.<sup>16</sup> Overall, the main outcome was a complete response when all the scored inflammatory signs showed complete response and partial response when at least one of the scored inflammatory signs improved in the absence of deterioration of the others. Besides, "stabilization" was considered in case all inflammatory signs remained unchanged and "progression" in case at least one inflammatory sign increased. ePOST and ocular inflammation were assessed at inclusion, then at months 3, 6, 12 and at end-point, i.e., anti-TNF discontinuation or end of follow-up if biologic therapy is continued.

The secondary outcomes included corticosteroids sparing (as evaluated by comparing prednisone dosage at baseline and after anti-TNF last injection) and treatment safety (as assessed by the occurrence of adverse events). An AE was considered as serious when it led to anti-TNF treatment interruption, hospitalization or death.

### **Statistical analyses**

Categorical variables were expressed as numbers (percentages) and continuous variables as means (standard deviations) or medians (range or interquartile range, IQR).

Comparisons between groups were performed using non-parametric tests (Wilcoxon test for continuous variables and Fisher test for categorical variables). Logistic regression model was used for adjusted analyses. Results were expressed as odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals. A p-values < 0.05 was considered for statistical significance.

The R software 3.0.2 statistical package was used to perform all analyses (online at <http://www.R-project.org>).

## Results

### Patient characteristics

Among the 133 patients currently listed in STAT registry, 25 had active uveitis. Positive biopsies showing non-caseous granulomatous lesions were obtained in 18 patients and 7 patients had possible neurosarcoidosis according to Zajicek's classification.<sup>13</sup> The baseline characteristics of these patients are shown in Table 1. The patient group had a majority of women (64%) and persons of Caucasian origin (60%). The mean age was 40±16 years (range:14-73) and the median duration of sarcoidosis was 47 months (range:11-216, IQR: 22-84).

Extraocular manifestations of sarcoidosis were observed in most cases (84%) and 12 patients (48%) had three or more affected organs. The most frequent involvements concerned the lungs (44%) and the central nervous system (56%).

In most cases, uveitis was bilateral (64%) and had a chronic course (92%). Panuveitis was the most frequent pattern of ocular involvement (38%); macular oedema and retinal vasculitis were present in 6 and 12 patients, respectively.

Regarding medication, 88% of sarcoidosis patients have been given at least one immunosuppressive drug before TNF antagonists use over a median duration of 23 months (IQR: 7.5-34). The median doses and treatment times were: 20 mg/week (range:10-30) during 14.5 months (IQR:6.5-31) for methotrexate (MTX) (n=17), 1000 (1000-1300) mg/month or infusion during 8.5 months (2-12.5) for cyclophosphamide (CYC) (n=5), 2 g/day (2-3) during 20 months (9.5-20) for mycophenolate mofetil (MMF) (n=7), 150 mg/day (150–150) during 7 months (1-108.5) for azathioprine (AZA) (n=5). One patient received ciclosporine (Cs) 50 mg/day over an unknown duration. Ten patients (40%) received at least two immunosuppressive drugs before TNF antagonists.

The clinical indications for biologic therapy are shown in Table 2. The first-line anti-TNF therapy was infliximab (IFX) (n=19, 76%), adalimumab (ADA) (n=5, 20%), or and certolizumab pegol (CZP) (n=1, 4%). IFX intravenous infusions were given at 3 to 5 mg/kg (5 mg/kg in 80% of the patients) at weeks 0, 2 and 6, then every 4–8 weeks. ADA dosing regimen was 40 mg subcutaneous injection every other week. CZP regimen was subcutaneous injection of 400 mg at weeks 0, 2 and 4, then 200 mg every other week. Seven patients (28%) switched for a second-line TNF antagonist (5 from IFX to ADA and 2 from ADA to IFX).

In association with anti-TNF therapy, twenty-three patients (92%) received corticosteroids (median dose 20mg/day (range:10-70)) and eighteen patients (72%) received an immunosuppressant (IS) (MTX (n = 14), AZA (n = 2) and MMF (n = 2)).

No significant difference was observed with respect to the demographic, ophthalmic and main features of sarcoidosis in patients treated with IFX and ADA (data not shown).

### **Efficacy of anti-TNF $\alpha$ therapy**

The mean ePOST values at months 6, 12, and end-point are shown in Figure 1. After a median follow-up of 45 months (range:3-113, IQR:18-71) the mean ePOST at end-point was significantly lower than the one found at baseline (4.3 (range:2-6) vs. 2.65 (0-6),  $p=0.007$ ). Anti-TNF agents allowed ophthalmic improvement in 72% of the patients: 8 patients (32%) had a complete response and 10 (40%) a partial response. Seven patients (28%) did not respond to anti-TNF therapy: 6 stabilizations (24%) and 1 disease progression (4%). Overall, proportion of responder patients in first-line therapy was higher with IFX than with ADA (84% vs. 20%,  $p=0.014$ ). We found no significant difference in efficacy between anti-TNF alone and anti-TNF associated with an immunosuppressive agent (data not shown).

TNF antagonists had a significant corticosteroid sparing effect (Fig. 2). The mean daily prednisone dose decreased from  $26.4 \pm 19.5$  mg/day (range:0-70) at the study start to  $5.56 \pm 4.9$  mg/day (0-17.5) at the end of follow-up ( $p=0.0001$ ).

Seven patients received a second-line anti-TNF $\alpha$  because of lack of efficacy (n=1), the occurrence of an adverse event (n=3), or the physicians' decision after a favorable response (n=3), with a response rate of 6 patients out of 7. The difference in efficacy between first- and second-line TNF antagonists could not be analyzed because of the small sample sizes.

No other demographic, clinical, or treatment variable was associated with disease improvement.

### **Safety**

Eleven patients (44%) presented 33 adverse events, which required anti-TNF interruption in 8 patients (32%) (Table 3). Infections were the most frequent adverse events (25 out of 33), in 8 patients (32%); they required hospitalization or treatment interruption in 5 patients (20%). These infections included 11 pulmonary infections, 5 recurrent urinary infections or prostatitis, 2 herpes zoster virus infections, and 4 bacterial sepsis cases. No difference was seen relative to age, sex, geographic origin, index organ, dose and longer duration of steroids, severity score, choice of immunosuppressive agents and TNF antagonists between infected and non-infected patients.

One patient with neurosarcoidosis developed demyelinating lesions during anti-TNF therapy. This patient stabilized after interruption of anti-TNF treatment but kept taking corticosteroids and MTX. The other remarkable adverse events during anti-TNF therapy were the production of TNF  $\alpha$  inhibitors antibodies in one patient, a serum sickness-like reaction in another, and a paradoxical cutaneous granulomatous reaction in a third patient; all led to anti-TNF discontinuation. No neoplasia was detected.

No significant difference was observed with respect to the toxicity between IFX and ADA used in first-line therapy.

### **Follow-up**

First-line TNF antagonist was interrupted in 16 cases (64%) (Fig. 3). In two patients, the interval between doses was shortened because of lack of efficacy. At the opposite, the intervals were extended in four patients because of clinical improvement; however, three of them relapsed and were successfully treated thereafter by reducing the infusion intervals. Ocular relapses were also observed in 6 out of 8 responders (75%) who stopped first- or second-line TNF antagonist, after a median follow-up of 20 months (range:14-34). These six patients were successfully treated by switching from ADA to IFX (one case), retreatment with IFX (3 cases), the use of Rituximab (one case), or the use of topical corticosteroids (one case).

At the end of the study, after a median follow-up of 45 months (IQR: 18-71), 16 patients (64%) were still receiving anti-TNF therapy, but 9 patients stopped this treatment, because of toxicity (n=4), lack of efficacy (n=3) or after a favorable response (n=2).

## Discussion

In this multicenter study, we analyzed an unselected series of patients with sarcoid uveitis treated with TNF antagonists. All patients had severe and/or resistant sarcoidosis and were followed-up over a median duration of 45 months. The most striking conclusions drawn by this study are: i) TNF antagonists were efficient in most cases of sarcoid uveitis and allowed substantial reductions of prednisone doses; ii) The response rates in first-line therapy were significantly higher with IFX than with ADA; iii) The relapses were frequent after TNF antagonists withdrawal; and iv) Anti-TNF treatment was associated with a high rate of adverse events, especially severe infections, which led to drug discontinuation in most cases.

Several case reports, some case series and three randomized trial, assessing the efficacy of TNF antagonists in refractory pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis, have been published, IFX being the most extensively studied.<sup>15,17-26</sup>

Data on sarcoid uveitis are scarce. Four main studies have been recently published.<sup>6,11,12,17</sup> From their systemic literature reviews (1998 to July 2011), Maneiro et al. reported an improvement in 85.7% of patients with ocular sarcoidosis and treated with IFX.<sup>17</sup> Erckens et al. reported successful responses to ADA in a prospective study of 26 sarcoidosis patients with refractory chronic posterior uveitis over one year; intraocular inflammatory signs improved in 22 patients (85%) and stabilized in 4.<sup>11</sup> Recently, Riancho-Zarrabetio et al. reported a multicenter study of 17 patients treated with ADA (n=10) or IFX (n=7) for refractory sarcoid uveitis and followed-up for more than 2 years; significant improvements and corticosteroid-sparing effects were observed whereas therapy was well tolerated with no severe adverse events.<sup>12</sup> In contrast, Baughman et al. reported opposite results on 25 patients treated with IFX (n=19) or ADA (n=6) among 465 patients with ocular sarcoidosis seen at their institution; all patients responded initially to anti-TNF therapy but only 10 patients experienced a sustained response with ongoing therapy or complete remission of ocular disease while toxicity required drug withdrawal in 44%.<sup>6</sup> Overall, these and our results suggest that TNF antagonists are efficient in severe and refractory sarcoid uveitis. In our study, we observed a lower proportion of patients who improved with TNF antagonists, which may be explained by a higher rate of long-lasting and highly-treated uveitis: i.e., at onset of biologic therapy, the daily median dose of prednisone was 20 mg in our study versus 10 mg in Riancho-Zarrabetio's and 15.6 mg in Erckens's studies. However, the duration of the disease and that of immunosuppression before anti-TNF initiation were not indicated.

We assessed factors associated with improvement in patients with refractory sarcoid uveitis treated with TNF antagonists. Baughman et al. showed that patients with more severe

pulmonary disease or longer disease duration, were more likely to respond to IFX.<sup>18</sup> Other factors associated with improved response to TNF antagonists included elevated CRP values,<sup>27</sup> and high standardized uptake value of pulmonary parenchyma on <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose by positron emission tomography,<sup>28</sup> but these data were not available in the present study.

Our data suggest that the combination of an anti-TNF and an immunosuppressive agent has no additional benefit to anti-TNF therapy alone. The difference in efficacy between first- and second-line TNF antagonists could not be assessed here because of the small number of patients. In previous reports about other inflammatory disorders, failures with a first-line anti-TNF did not preclude good responses to a second-line anti-TNF agent.<sup>29-31</sup>

In our series, ocular response appeared significantly higher with IFX than with ADA in first-line therapy. These conclusions are first discrepant with the similar mechanism of action of these two treatments. In noninfectious uveitis and in sarcoidosis, there are very few data about differential efficacy between IFX and ADA, and head-to-head studies are not available in adult patients. In juvenile chronic uveitis, two studies have described a higher remission rate with ADA than that obtained with IFX.<sup>32,33</sup> In Behcet's uveitis, Vallet et al. reported no difference of efficacy between these two agents.<sup>34</sup> For now, IFX remains the reference anti-TNF treatment of refractory inflammatory uveitis, in particular sarcoid uveitis, due to the largest available experience and the good outcomes with it.<sup>6,9,10,35</sup>

Several studies have described the beneficial effect of certolizumab (a pegylated humanized monoclonal antibody Fab' fragment specifically directed against TNF- $\alpha$ ) in the management of non-infectious uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapies and to other anti-TNF agents.<sup>36,37</sup> To the best of our knowledge, we report here the first case of efficacy and good tolerance in sarcoid uveitis.

Here, 44% of patients had adverse events, with no difference according to the type of anti-TNF agent used. AE required treatment interruption in 32% of them. In line with previous studies on sarcoidosis<sup>17</sup> or other inflammatory diseases,<sup>38,39</sup> infections were the most frequent adverse events. In a recent study that included 16 patients with severe chronic and refractory sarcoidosis, Chapelon-Abric et al. reported 7 cases (44%) of infectious complications, after a median follow-up of 57 months, and these were more frequent in male patients and in those with long use of corticosteroids and immunosuppressants before IFX.<sup>40</sup> Similarly, Baughman et al. reported toxicity necessitating drug withdrawals, including repeated infections, in 44% of 11 patients with refractory ocular sarcoidosis.<sup>6</sup> However, Riancho-Zarrabeitia et al. and Erckens et al. reported no infections in their series of refractory sarcoid uveitis.<sup>11,12</sup> Though we could not identify the factors associated with infectious complications, we believe these

discordant results might be explained by a long-term and high-dose immunosuppression in our patient series. This last point might be mainly related to long durations and severity of the disease, in particular with the high proportion of central nervous system involvements (56% here versus 18.3% in Baughman's study).

Contrarily to some previous studies, here, none of the patients developed neoplasia.<sup>17,18</sup> Paradoxical granulomatous reactions (mainly cutaneous, pulmonary, and sometimes neurological) related to TNF- $\alpha$  inhibitors have been frequently reported.<sup>41-43</sup> One case of demyelinating lesions was observed during anti-TNF therapy; this could be directly related to the treatment, as already described with TNF antagonists in rheumatic diseases,<sup>44-46</sup> but in this case, the differential diagnosis was the inefficacy of treatment and disease progression.

Responders are also at risk of relapse during treatment and/or after TNF antagonist withdrawal. While more than two-thirds of the patients responded to TNF antagonists, 4 experienced relapse under treatment which imposed reduction of infusion intervals. In a study of extrapulmonary sarcoidosis, Judson et al. reported that IFX dose escalation was needed in the majority of patients.<sup>15</sup> Although not confirmed here, the combination of TNF antagonist and methotrexate might improve the therapeutic response while limiting the progressive resistance induced by immunization and TNF  $\alpha$  inhibitors antibodies.<sup>47</sup>

In a cohort of 47 patients with severe sarcoidosis, 29 (62%) experienced relapse after a median time of 11 months after IFX discontinuation.<sup>48</sup> Panselinas et al. reported even a higher relapse rate (86%) in a series of 14 sarcoidosis patients, with a median time to relapse of 3 months.<sup>20</sup> Here, 75% of the patients experienced relapses after treatment discontinuation but these relapses occurred late, after a median time of 20 months. Altogether, these results provide evidence for a high rate of relapse after TNF antagonist discontinuation. Longer treatment durations might be needed in these patients but such durations expose the patients to high risks of severe adverse events.

The present study has several limitations. The lack of patient and anti-TNF treatment homogeneity was a consequence of the retrospective design of a study in which all decision-making was left to the physicians. Secondly, the efficacy and safety of IFX, ADA, and CZP could not be correctly fully assessed because of the small number of patients treated with these drugs.

In conclusion, this study reports on a large series of severe and/or refractory sarcoid uveitis under TNF antagonists and shows the efficacy of these agents in 72% of the patients. However, the very rare situation in which sarcoid uveitis fails to respond to the combination

of corticosteroids and methotrexate must first suggest either poor adherence to treatment or the presence of another granulomatous disease.<sup>10</sup> Severe adverse events, mainly infectious complications, were frequent, and required anti-TNF interruption in 32% of the patients. Various discrepancies regarding efficacy and safety between the present study and other recent reports may be due to a larger proportion of highly treated sarcoidosis and a longer exposition to prior immunosuppressants. These results await others from prospective studies to better define the place of TNF antagonists in sarcoid uveitis.

### **Conflict-of-interest disclosure**

The authors have no competing financial interests in relation with the present article.

### **Contributions**

AM and PS contributed to the conception of the study. AM collected the data. AM, DMB, and PS analyzed the data. FCA, LP, LB, SA, PB, DB, MA, NN, BB, AP, SV, BB, FSR, DS, DV and PS were all involved in patient follow-up. AM, FCA, DV, and PS contributed to the writing of the article.

## References

1. Jamilloux, Y., Kodjikian, L., Broussolle, C. & Sève, P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun. Rev.* **13**, 840–849 (2014).
2. Bodaghi, B., Toutou, V., Fardeau, C., Chapelon, C. & LeHoang, P. Ocular sarcoidosis. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 **41**, e349–354 (2012).
3. Rothova, A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br. J. Ophthalmol.* **84**, 110–116 (2000).
4. Jones, N. P. Sarcoidosis and uveitis. *Ophthalmol. Clin. N. Am.* **15**, 319–326, vi (2002).
5. Edelsten, C., Pearson, A., Joynes, E., Stanford, M. R. & Graham, E. M. The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. *Eye Lond. Engl.* **13 ( Pt 6)**, 748–753 (1999).
6. Baughman, R. P., Lower, E. E., Ingledue, R. & Kaufman, A. H. Management of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* **29**, 26–33 (2012).
7. Baughman, R. P. & Lower, E. E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* **21**, 43–48 (2004).
8. Bhat, P., Cervantes-Castañeda, R. A., Doctor, P. P., Anzaar, F. & Foster, C. S. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **17**, 185–190 (2009).
9. Sánchez-Cano, D., Callejas-Rubio, J. L., Ruiz-Villaverde, R., Ríos-Fernández, R. & Ortego-Centeno, N. Off-Label Uses of Anti-TNF Therapy in Three Frequent Disorders: Behçet's Disease, Sarcoidosis, and Noninfectious Uveitis. *Mediators Inflamm.* **2013**, (2013).
10. Saadoun, D. *et al.* Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun. Rev.* **12**, 774–783 (2013).
11. Erckens, R. J., Mostard, R. L. M., Wijnen, P. A. H. M., Schouten, J. S. & Drent, M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **250**, 713–720 (2012).
12. Riancho-Zarrabeitia, L. *et al.* Anti-TNF- $\alpha$  therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* (2015). doi:10.1016/j.semarthrit.2015.05.010

13. Zajicek, J. P. *et al.* Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. *QJM* **92**, 103–117 (1999).
14. Trusko, B. *et al.* The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf. Med.* **52**, 259–265, S1–6 (2013).
15. Judson. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* (2008).
16. Herbort, C. P., Rao, N. A., Mochizuki, M. & members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul. Immunol. Inflamm.* **17**, 160–169 (2009).
17. Maneiro, J. R., Salgado, E., Gomez-Reino, J. J., Carmona, L. & BIOBADASER Study Group. Efficacy and safety of TNF antagonists in sarcoidosis: data from the Spanish registry of biologics BIOBADASER and a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **42**, 89–103 (2012).
18. Baughman, R. P. *et al.* Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 795–802 (2006).
19. Aguiar, M., Marçal, N., Mendes, A. C. & Bugalho de Almeida, A. Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience. *Rev. Port. Pneumol.* **17**, 85–93 (2011).
20. Panselinas, E., Rodgers, J. K. & Judson, M. A. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirol. Carlton Vic* **14**, 522–528 (2009).
21. Pritchard. Tumour necrosis factor a inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* (2004).
22. Saleh. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* (2006).
23. Doty. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest* (2005).
24. Baughman, R. P., Nunes, H., Sweiss, N. J. & Lower, E. E. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **41**, 1424–1438 (2013).
25. Kamphuis, L. S. *et al.* Efficacy of adalimumab in chronically active and symptomatic patients with sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 1214–1216 (2011).
26. Pariser, R. J., Paul, J., Hirano, S., Torosky, C. & Smith, M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **68**, 765–773 (2013).

27. Sweiss, N. J. *et al.* C-reactive protein predicts response to infliximab in patients with chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* **27**, 49–56 (2010).
28. Vorselaars, A. D. M. *et al.* Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **46**, 175–185 (2015).
29. Vallet. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *Journal of Autoimmunity* (2015).
30. Tashiro, Y. *et al.* Effects of adalimumab administration in bio-naïve and bio-switch rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice : two-year results from single center. *Fukuoka Igaku Zasshi Hukuoka Acta Medica* **104**, 413–423 (2013).
31. Brandse, J. F. *et al.* Effects of infliximab retreatment after consecutive discontinuation of infliximab and adalimumab in refractory Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **20**, 251–258 (2014).
32. Zannin, M. E. *et al.* Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J. Rheumatol.* **40**, 74–79 (2013).
33. Simonini, G. *et al.* Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- $\alpha$  therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **11**, 16 (2013).
34. Vallet, H. *et al.* Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J. Autoimmun.* **62**, 67–74 (2015).
35. Pasadhika, S. & Rosenbaum, J. T. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biol. Targets Ther.* **8**, 67–81 (2014).
36. Maiz Alonso, O., Blanco Esteban, A. C., Egües Dubuc, C. A. & Martinez Zabalegui, D. Effectiveness of certolizumab pegol in chronic anterior uveitis associated to Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Reumatol. Clin.* **11**, 189–190 (2015).
37. Llorenç, V. *et al.* Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- $\alpha$  in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1–6 (2015).  
doi:10.3109/09273948.2014.967779
38. Ramiro, S. *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 529–535 (2014).

39. Mendes, D., Alves, C. & Batel-Marques, F. Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. *J. Clin. Pharm. Ther.* **39**, 307–313 (2014).
40. Chapelon-Abric, C. *et al.* Long-term outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, 509–515 (2015).
41. Daïen, C. I. *et al.* Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology* **48**, 883–886 (2009).
42. Massara, A., Cavazzini, L., La Corte, R. & Trotta, F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new ‘class effect’ paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* **39**, 313–319 (2010).
43. Vigne, C., Tebib, J.-G., Pacheco, Y. & Coury, F. Sarcoidosis: an underestimated and potentially severe side effect of anti-TNF-alpha therapy. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **80**, 104–107 (2013).
44. Kaltsonoudis, E. *et al.* Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R125 (2014).
45. Fernández-Espartero, M. C. *et al.* Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **40**, 330–337 (2011).
46. Bosch, X., Saiz, A., Ramos-Casals, M. & BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 165–172 (2011).
47. Baughman, R. P., Lower, E. E. & Drent, M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* **25**, 76–89 (2008).
48. Vorselaars, A. D. M. *et al.* Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **43**, 602–609 (2014).

## Figure and table legends

**Figure 1** - Mean ePOST scores at 6 months, 12 months and end-point

**Figure 2** - Corticosteroid sparing effect in sarcoidosis patients treated with TNF-antagonists

**Figure 3** - Outcome of first-line TNF-antagonists therapy

**Table 1** - Main characteristics of the 25 patients with sarcoid uveitis

**Table 2** - Clinical indications and treatment by biologic therapy of the 25 patients with sarcoid uveitis

**Table 3** - Adverse events (AE) occurred in 25 patients with sarcoid uveitis

Table 1 - Main characteristics of the 25 patients with sarcoid uveitis

Variable	N, (%)
Age, median (range)	38 years (14-73)
Sex (men/women)	9/16
Ethnicity	
Caucasian	15 (60)
Maghreb	5 (20)
Black	4 (16)
Asian	1 (4)
Extra-ocular manifestations	21 (84)
Pulmonary stage (0/I/II/III/IV)	14/8/2/0/1
Central nervous system	14 (56)
Joints	6 (24)
Liver	5 (20)
Specific skin lesions	4 (16)
Heart	3 (12)
Peripheral nervous system/muscles	3 (12)
Ear/Nose/Throat	3 (12)
Peripheral lymph nodes	2 (8)
Ophthalmological findings	
Intraocular manifestations*	
Anterior	7 (24)
Intermediate	4 (14)
Posterior	7 (24)
Panuveitis	11 (38)
Chronic form	23 (92)
Bilateral involvement	16 (64)
Chronic macular oedema	6 (24)
Retinal vasculitis	12 (48)
Previous immunosuppressive treatment	
Mean number of immunosuppressive agents (range)	1.4 (0-4)
MTX	17 (68)
CYC	5 (20)
AZA	5 (20)
MMF	7 (28)
Cs	1 (4)
Intravenous pulses of methylprednisolone	11 (44)

Unless otherwise indicated, values are N (%) - \*Some patients presented two types of ocular damage.

MTX: methotrexate – CYC: cyclophosphamide –AZA: azathioprine – MMF: mycophenolate mofetil – Cs: ciclosporine

Table 2 - Clinical indications and treatment by biologic therapy of the 25 patients with sarcoid uveitis

Variable	N, (%)
Indications of TNF antagonists*	
Refractory sarcoidosis	22 (88)
Severe sarcoidosis	22 (88)
Ophthalmic indication	15 (60)
Neurologic indication	4 (16)
Ophthalmic and neurologic indication	3 (12)
Adverse events related to previous treatments	8 (32)
Steroid dependence	5 (20)
Average threshold (mg/day)	15,5
Time between onset of disease and treatment (months)	47 (22-84)
First biologic drug used	
IFX	19 (76)
ADA	5 (20)
CZP	1 (4)
Monotherapy/combined with IS drugs	7/18
Second biologic drug used (switching)	7 (28)
Associated treatment	
Corticosteroids	23 (92)
Immunosuppressant	18(72)
MTX	14 (56)
AZA	2 (8)
MMF	2 (8)
Ocular local injections during anti-TNF therapy	5 (20)
Duration of follow-up (months)	45 (18-71)
Time under biologic therapy (months)	19 (9-42)
Anti-TNF therapy still maintained at end-point	
IFX	11 (44)
ADA	4 (16)
CZP	1 (4)
Mean interval between doses for IFX (weeks)	6.4 (range:3-12)
Patients with no anti-TNF therapy at end of follow-up	
Corticosteroids	7
Dose of corticosteroids (mg/d)	8 (5-12.5)
Immunosuppressant	5
MTX/AZA	3/2

Unless otherwise indicated, values are N (%) or median (IQR) -\* Some patients had several indications of biologic agents.

IFX: infliximab – ADA: adalimumab – CZP: certolizumab pegol – IS: immunosuppressant – MTX: methotrexate – AZA: azathioprine – MMF: mycophenolate mofetil

Figure 1 - Mean ePOST scores at 6 months, 12 months and end-point

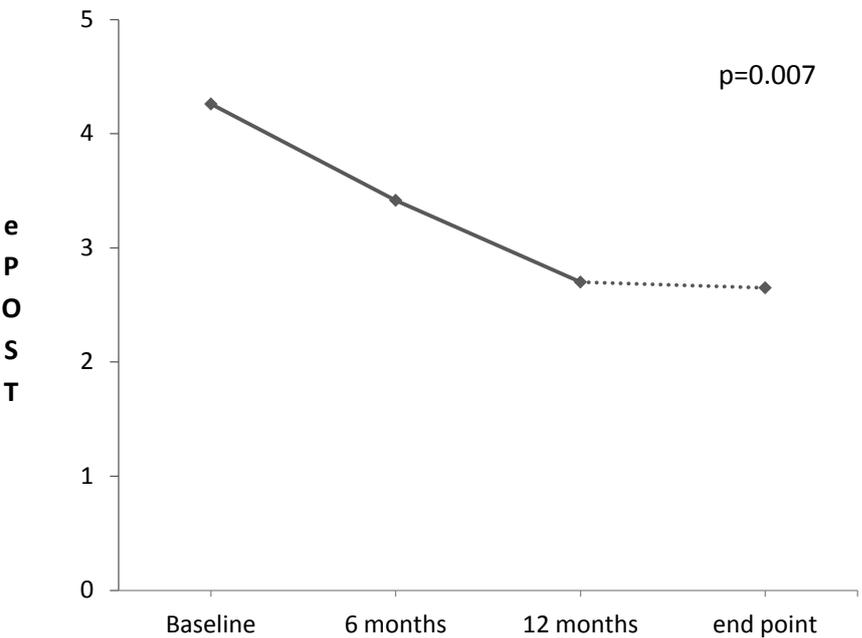


Figure 2 - Corticosteroid sparing effect in sarcoidosis patients treated with TNF-antagonists

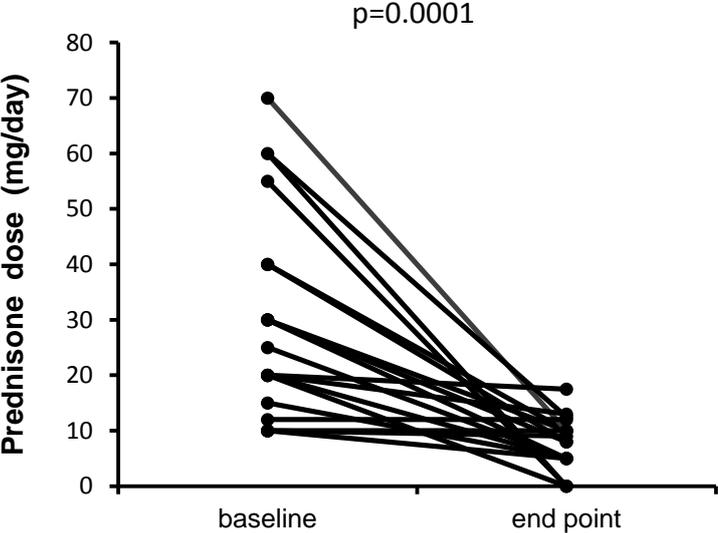
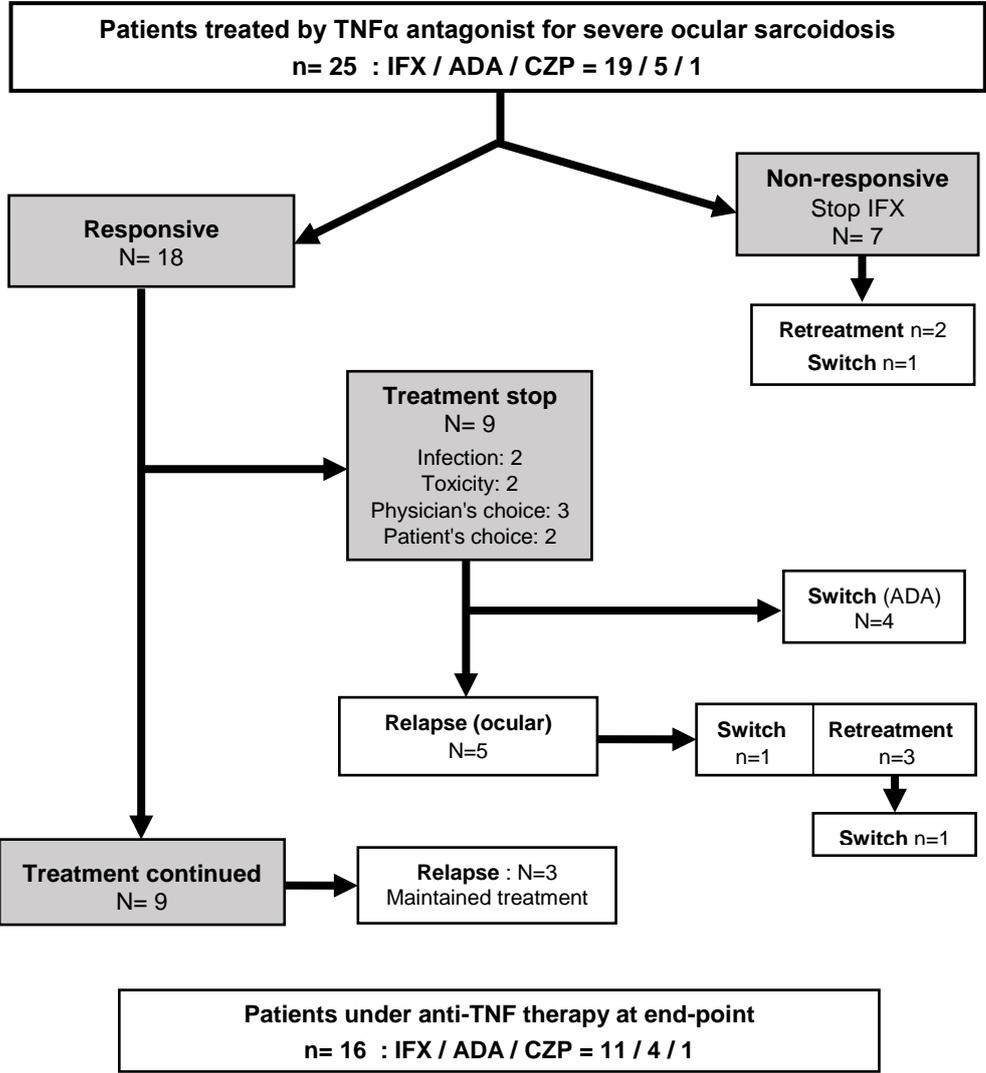


Table 3 - Adverse events (AE) occurred in 25 patients with sarcoid uveitis

Variable	N, (%)
Occurrence of adverse events	11 (44)
Patients who discontinued treatment due to an AE	8 (32)
Occurrence of infections	8 (32)
Number of infections / Number of AE	25 / 33
Severe infections (with hospitalization or ttt interruption)	5 (20)
Interruption of treatment	4 (16)
Pulmonary infections	11
Herpes zoster virus infections	2
Recurrent urinary infections	4
Prostatitis	1
Clostridium difficile	1
Erysipelas	1
Staphylococcal spondylodiscitis	1
Bacterial folliculitis	1
Ear/Nose/Throat infections	3
Other adverse events	
Severe allergic reactions	2
Reactions at the injection site	2
Production of anti-TNF antibodies	1
Paradoxal cutaneous granulomatous reaction	1
Serum sickness-like reaction	1
Demyelinating lesions	1

Figure 3 - Outcome of first-line TNF-antagonists therapy



## IV. DISCUSSION

Les uvéites sont une manifestation fréquente et précoce de la sarcoïdose, pouvant menacer le pronostic visuel, en particulier en cas d'atteinte du segment postérieur. Les corticostéroïdes en sont le traitement de référence. Dans 5 à 15% des cas d'uvéites sarcoïdiques, un traitement immunosuppresseur est associé aux corticoïdes. Les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  sont utilisés pour le traitement des uvéites sarcoïdiques sévères réfractaires au traitement conventionnel.

Les anti-TNF $\alpha$ , et l'IFX principalement, ont été étudiés dans le traitement des sarcoïdoses réfractaires pulmonaires et extrapulmonaires, au sein d'observations isolées, de séries de cas, et de trois essais randomisés,<sup>15,17-26</sup> mais les données disponibles pour le traitement des uvéites sarcoïdiques sont rares. Trois séries ont rapporté l'efficacité et la tolérance des anti-TNF $\alpha$  dans le traitement des uvéites sarcoïdiques mais avec des résultats contradictoires.<sup>49-51</sup>

STAT est un registre national dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des anti-TNF $\alpha$  au cours de la sarcoïdose. Parmi les 133 patients inclus dans le registre STAT, nous rapportons ici le sous-groupe des 25 patients avec uvéite sarcoïdique sévère et/ou réfractaire et traités par anti-TNF $\alpha$ . Les patients étaient suivis pendant une durée médiane de 45 mois.

Les conclusions principales de cette étude sont : 1) Les anti-TNF sont efficaces dans 72% des cas d'uvéites sarcoïdiques et permettent une réduction significative de la dose de corticoïdes; 2) Les patients traités par infliximab en première ligne avaient un taux de réponse significativement plus élevé que ceux traités par adalimumab (84% vs 20%), sans différence de tolérance entre les deux traitements; 3) Le traitement anti-TNF est associé à un taux important d'effets secondaires, spécialement des infections sévères, conduisant à l'arrêt du traitement dans la plupart des cas; et 4) Les rechutes sont fréquentes après l'arrêt du traitement antiTNF.

1) Dans notre série d'uvéites sarcoïdiques, les anti-TNF sont efficaces dans 72% des cas et permettent une réduction significative de la dose de corticoïdes. Maneiro et al. ont rapporté dans leur revue systématique de la littérature 85,7% d'amélioration chez les patients traités par IFX pour une sarcoïdose oculaire. De plus, trois séries comportant respectivement 26, 17 et 25 patients, ont décrit l'efficacité de l'IFX et l'ADA avec des résultats contradictoires.<sup>49-51</sup> Alors qu'Erckens et al.<sup>50</sup> et Riancho et al.<sup>49</sup> rapportaient dans leur série une efficacité chez plus de 85% de leurs patients, Baughman et al.<sup>51</sup> montraient une réponse persistante chez seulement 10 de leurs patients (40%). Dans notre étude, le

taux de patients répondeurs était moins important, ce qui peut s'expliquer par des uvéites évoluant depuis plus longtemps et ayant reçu une charge immunosuppressive plus importante.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de différence entre le traitement anti-TNF utilisé en monothérapie ou associé à un autre immunosuppresseur. Les données de la littérature suggèrent qu'associer du méthotrexate au traitement anti-TNF pourrait améliorer la réponse au traitement, en limitant les risques d'immunisation et de développement de résistance.<sup>66</sup>

La différence d'efficacité entre la 1ère et la 2ème ligne de traitement n'a pas pu être évaluée du fait des faibles effectifs de patients.

2) Les patients traités par IFX en première ligne avaient un taux de réponse significativement plus élevé que ceux traités par ADA (84% vs 20%), sans différence de tolérance entre les deux traitements. Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la différence d'efficacité entre ces deux traitements, avec notamment l'absence d'essai comparatif dans le traitement des sarcoïdoses ou des uvéites inflammatoires chez les patients adultes. Dans les uvéites associées à la maladie de Behcet, aucune différence d'efficacité n'était rapportée par Vallet et al. entre IFX et ADA.<sup>67</sup> L'infliximab reste le traitement de référence des uvéites inflammatoires réfractaires et des uvéites sarcoïdiques en raison d'une expérience plus large et des bons résultats disponibles avec ce traitement.<sup>41,42,51,68</sup>

3) Le traitement anti-TNF est associé à un taux important d'effets secondaires (44%) conduisant à l'arrêt du traitement dans 32% des cas. Les infections représentaient les effets secondaires les plus fréquents. Chapelon-Abric et al.<sup>55</sup> rapportaient 44% d'infections chez 7 patients suivis pendant une durée médiane de suivi de 57 mois, et Baughman et al.<sup>51</sup> rapportaient des effets secondaires justifiant l'arrêt du traitement chez 44% des 11 patients avec uvéites sarcoïdiques réfractaires. En revanche, Riancho-Zarrabeitia et al.<sup>49</sup> et Erckens et al.<sup>50</sup> ne rapportaient aucune infection dans leur séries. Ces résultats discordants s'expliquent probablement par une immunosuppression plus importante, et prolongée dans notre série. Ce dernier point peut être relié à la durée prolongée de la maladie, et à sa sévérité, en particulier du fait de la grande proportion d'atteintes du système nerveux central (56% contre 18,3% dans la série de Baughman).

4) Les rechutes sont fréquentes après l'arrêt du traitement anti-TNF. On observe d'une part des rechutes sous traitement lors de l'espacement des perfusions (chez 4 patients dans notre série), nécessitant le rapprochement des injections, ou l'augmentation des doses d'anti-TNF.<sup>29</sup>

Les patients sont également à risque de rechute à l'arrêt du traitement, puisque dans notre série, parmi les 8 patients répondeurs ayant arrêté le traitement 6 (75%) rechutent avec un délai moyen de 20 mois. Les taux de rechutes rapportés dans la littérature sont comparables : 29 patients sur 47 (62%) rechutent après un délai moyen de 11 mois dans la série de Vorselaars et al.<sup>69</sup> et 12 patients sur 14 (86%) rechutent après un délai moyen de 3 mois dans la série de Panselinas et al. Le délai de rechute retardé dans notre série pourrait s'expliquer par un arrêt plus progressif du traitement anti-TNF, avec une surveillance rapprochée des patients. Le protocole d'arrêt de l'anti-TNF n'était pas précisé pour les deux études citées. De plus, la durée du traitement anti-TNF était plus courte dans la série de Panselinas et al. puisque 9 patients sur 14 avaient reçu moins de 6 perfusions d'IFX, pouvant peut-être expliquer une partie des rechutes précoces. Des durées de traitement prolongées par anti-TNF pourraient ainsi éviter le risque de rechute à l'arrêt du traitement, mais exposent les patients à un risque important d'effets secondaires sévères.

Cette étude a comme limitations son caractère rétrospectif et non contrôlé, à l'origine d'une hétérogénéité au sein des patients et des protocoles de traitement. De plus, les comparaisons des sous-groupes de traitement par IFX, ADA et CZP, en terme d'efficacité et de tolérance, n'ont pas pu être correctement réalisées du fait du faible nombre de patients dans chaque groupe.

## CONCLUSIONS

Les uvéites sont une manifestation fréquente et précoce de la sarcoïdose, pouvant menacer le pronostic visuel, en particulier en cas d'atteinte du segment postérieur. La corticothérapie systémique est indiquée en cas d'échec du traitement topique ou en cas d'atteinte du segment postérieur, notamment en cas d'œdème maculaire ou de vascularite occlusive. Chez 5 à 20% des patients qui sont résistants à la corticothérapie ou qui présentent une corticodépendance à doses élevées, des immunosuppresseurs sont associés, parmi lesquels, le méthotrexate, le plus largement utilisé, le leflunomide ou le mycophénolate mofétil. Les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  sont aujourd'hui considérés comme une alternative possible pour le traitement des sarcoïdoses sévères réfractaires au traitement conventionnel. Plusieurs essais randomisés et séries prospectives ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'infliximab et de l'adalimumab dans cette indication, avec des résultats parfois contradictoires.

STAT (Sarcoïdoses Traitées par Anti-TNF $\alpha$ ) est une étude de cohorte multicentrique Française, rétrospective et prospective, réalisée à partir d'un appel à observations. Son objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab et de l'adalimumab dans une série de cas de patients atteints de sarcoïdoses histologiquement prouvées, traités par anti-TNF $\alpha$ . Nous présentons ici le sous-groupe des patients avec sarcoïdoses oculaires, inclus dans ce registre national.

25 cas d'uvéites sarcoïdiques sévères et/ou réfractaires et traitées par anti-TNF $\alpha$  ont été recensées. La durée médiane d'évolution de la sarcoïdose était de 47 mois (11 à 216) et 88% des patients avaient reçu antérieurement au moins un immunosuppresseur. 84% des patients présentaient des manifestations extraoculaires de sarcoïdose. 19 patients ont reçu en première ligne de l'infliximab, 5 patients de l'adalimumab et 1 patient du certolizumab.

Cette étude montre l'efficacité des anti-TNF $\alpha$ , en particulier l'infliximab, chez plus de deux-tiers des patients : après une durée médiane de suivi de 45 mois (de 3 à 113 mois), 72% des patients présentent une réponse partielle ou totale aux anticorps monoclonaux, avec de plus une diminution significative du score d'activité ePOST ophtalmologique. Dans notre série, le taux de réponse des patients traités par infliximab est significativement supérieur (84%) à celui des patients traités par adalimumab (20%), sous réserve du nombre restreint de patients. Au cours du

suivi, 7 patients (28%) ont reçu une deuxième ligne d'anti-TNF. Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre la première et la deuxième ligne de traitement.

Ces traitements sont également à l'origine d'une épargne cortisonique significative ( $26.4 \pm 19.5$  mg/jour vs.  $5.56 \pm 4.9$  mg/j,  $p=0.0001$ ).

Cependant, les effets secondaires sont fréquents (44% des patients), en particulier infectieux, et requièrent l'arrêt de la thérapeutique dans 32% des cas. Aucun facteur associé au risque infectieux n'a été identifié dans notre série. De plus, le traitement semble être suspensif dans la majorité des cas. Parmi les 8 patients répondeurs ayant interrompu le traitement anti-TNF, 6 (75%) ont présenté une rechute ophtalmologique tardive. Ce taux élevé de rechutes rend nécessaire un suivi attentif des patients lorsque le traitement est arrêté. En fin de traitement, 16 patients (64%) étaient toujours sous anti-TNF $\alpha$ .

Dans notre étude, les différences observées en terme d'efficacité et de sécurité par rapport aux récentes séries de cas rapportés peuvent être notamment dues à une proportion importante de patients présentant une maladie ancienne, et ayant déjà reçu des traitements immunosuppresseurs de façon prolongée. D'autres études prospectives avec davantage de patients sont nécessaires pour mieux définir la place et la sécurité d'utilisation des anti-TNF $\alpha$  dans les atteintes ophtalmologiques de la sarcoïdose. Il faut par ailleurs ne pas oublier que les uvéites sarcoïdiques réfractaires à l'association corticostéroïdes et methotrexate sont rares et doivent en premier lieu faire éliminer un problème d'observance ainsi que la présence d'une autre maladie granulomateuse.

Le Président de la thèse,  
*Nom et Prénom du Président*

*Signature*

*M. NIVERT JACQUIN*

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le *26/9/2015*  
**21 SEP. 2015**

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est



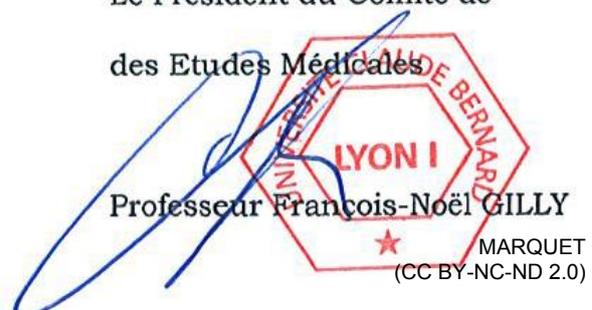
Professeur Jérôme ETIENNE

VU :

Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de

des Etudes Médicales

Professeur François-Noël GILLY



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Iannuzzi, M. C., Rybicki, B. A. & Teirstein, A. S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2153–2165 (2007).
2. Hillerdal, G., Nöu, E., Osterman, K. & Schmekel, B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am. Rev. Respir. Dis.* **130**, 29–32 (1984).
3. Rybicki, B. A., Major, M., Popovich, J., Maliank, M. J. & Lannuzzi, M. C. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 234–241 (1997).
4. Bonfioli, A. A. & Orefice, F. Sarcoidosis. *Semin. Ophthalmol.* **20**, 177–182 (2005).
5. Khanna, A., Sidhu, U., Bajwa, G. & Malhotra, V. Pattern of ocular manifestations in patients with sarcoidosis in developing countries. *Acta Ophthalmol. Scand.* **85**, 609–612 (2007).
6. Lee, S. Y. *et al.* Ocular Sarcoidosis in a Korean Population. *J. Korean Med. Sci.* **24**, 413–419 (2009).
7. Rothova, A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br. J. Ophthalmol.* **84**, 110–116 (2000).
8. Drent M & Costabel U. sarcoidosis. European Respiratory Society; 2005. **European respiratory monograph 32**, (2005).
9. Chung, Y.-M. *et al.* Uveitis with biopsy-proven sarcoidosis in Chinese--a study of 60 patients in a uveitis clinic over a period of 20 years. *J. Chin. Med. Assoc. JCMA* **70**, 492–496 (2007).
10. Rothova, A. *et al.* Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol.* **72**, 287–296 (1989).
11. Ganesh, S. K. & Agarwal, M. Clinical and investigative profile of biopsy-proven sarcoid uveitis in India. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **16**, 17–22 (2008).
12. Evans, M., Sharma, O., LaBree, L., Smith, R. E. & Rao, N. A. Differences in clinical findings between Caucasians and African Americans with biopsy-proven sarcoidosis. *Ophthalmology* **114**, 325–333 (2007).
13. Grégoire, M.-A. *et al.* Characteristics of uveitis presenting for the first time in the elderly: analysis of 91 patients in a tertiary center. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **19**, 219–226 (2011).
14. Jabs, D. A., Nussenblatt, R. B., Rosenbaum, J. T. & Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for

- reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* **140**, 509–516 (2005).
15. Jones, N. P. Sarcoidosis and uveitis. *Ophthalmol. Clin. N. Am.* **15**, 319–326, vi (2002).
  16. Smith, J. A. & Foster, C. S. Sarcoidosis and its ocular manifestations. *Int. Ophthalmol. Clin.* **36**, 109–125 (1996).
  17. Lardenoye, C. W., Van der Lelij, A., de Loos, W. S., Treffers, W. F. & Rothova, A. Peripheral multifocal chorioretinitis: a distinct clinical entity? *Ophthalmology* **104**, 1820–1826 (1997).
  18. Jabs, D. A. & Johns, C. J. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am. J. Ophthalmol.* **102**, 297–301 (1986).
  19. Dana, M. R., Merayo-Llodes, J., Schaumberg, D. A. & Foster, C. S. Prognosticators for visual outcome in sarcoid uveitis. *Ophthalmology* **103**, 1846–1853 (1996).
  20. Mercanti, A., Parolini, B., Bonora, A., Lequaglie, Q. & Tomazzoli, L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol. Scand.* **79**, 64–68 (2001).
  21. Crick, R. P. Ocular sarcoidosis. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* **75**, 189–206 (1955).
  22. Uyama, M. Uveitis in sarcoidosis. *Int. Ophthalmol. Clin.* **42**, 143–150 (2002).
  23. Bodaghi, B., Tountou, V., Fardeau, C., Chapelon, C. & LeHoang, P. Ocular sarcoidosis. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 **41**, e349–354 (2012).
  24. Abad, S., Sève, P., Dhote, R. & Brézin, A.-P. [Guidelines for the management of uveitis in internal medicine]. *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Française Médecine Interne* **30**, 492–500 (2009).
  25. Edelsten, C., Pearson, A., Joynes, E., Stanford, M. R. & Graham, E. M. The ocular and systemic prognosis of patients presenting with sarcoid uveitis. *Eye Lond. Engl.* **13 ( Pt 6)**, 748–753 (1999).
  26. Wallis, R. S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect. Dis.* **8**, 601–611 (2008).
  27. Maneiro, J. R., Salgado, E., Gomez-Reino, J. J., Carmona, L. & BIOBADASER Study Group. Efficacy and safety of TNF antagonists in sarcoidosis: data from the Spanish registry of biologics BIOBADASER and a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **42**, 89–103 (2012).

28. Baughman, R. P. *et al.* Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 795–802 (2006).
29. Judson. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* (2008).
30. Aguiar, M., Marçal, N., Mendes, A. C. & Bugalho de Almeida, A. Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience. *Rev. Port. Pneumol.* **17**, 85–93 (2011).
31. Panselinas, E., Rodgers, J. K. & Judson, M. A. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirol. Carlton Vic* **14**, 522–528 (2009).
32. Pritchard. Tumour necrosis factor a inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* (2004).
33. Saleh. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* (2006).
34. Doty. Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest* (2005).
35. Baughman, R. P., Nunes, H., Sweiss, N. J. & Lower, E. E. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **41**, 1424–1438 (2013).
36. Kamphuis, L. S. *et al.* Efficacy of adalimumab in chronically active and symptomatic patients with sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 1214–1216 (2011).
37. Pariser, R. J., Paul, J., Hirano, S., Torosky, C. & Smith, M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **68**, 765–773 (2013).
38. Rossman, M. D. *et al.* A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* **23**, 201–208 (2006).
39. Milman, N. *et al.* Effect of the TNF- $\alpha$  inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin. Respir. J.* **6**, 238–247 (2012).
40. Comarmond, C., Wechsler, B., Bodaghi, B., Cacoub, P. & Saadoun, D. Biotherapies in Behçet's disease. *Autoimmun. Rev.* **13**, 762–769 (2014).
41. Saadoun, D. *et al.* Biotherapies in inflammatory ocular disorders: Interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun. Rev.* **12**, 774–783 (2013).
42. Sánchez-Cano, D., Callejas-Rubio, J. L., Ruiz-Villaverde, R., Ríos-Fernández, R. & Ortego-Centeno, N. Off-Label Uses of Anti-TNF Therapy in Three Frequent Disorders:

- Behçet's Disease, Sarcoidosis, and Noninfectious Uveitis. *Mediators Inflamm.* **2013**, (2013).
43. Benitez-del-Castillo, J. M. *et al.* Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF $\alpha$  (infliximab). *Eye* **19**, 841–845 (2004).
  44. Cruz, B. A., Reis, D. D., Araujo, C. A. A. & Minas Gerais Vasculitis Study Group. Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Rheumatol. Int.* **27**, 1181–1183 (2007).
  45. Saurenmann, R. K. *et al.* Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **45**, 982–989 (2006).
  46. Roberts. Refractory Sarcoidosis Responding to Infliximab. (2003).
  47. Jounieaux. Infliximab et sarcoidose chronique. L'expérience française à partir de 31 cas. *Rev Mal Respir* (2010).
  48. Crouser, E. D. *et al.* The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Chest* **137**, 1432–1435 (2010).
  49. Riancho-Zarrabeitia, L. *et al.* Anti-TNF- $\alpha$  therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* (2015). doi:10.1016/j.semarthrit.2015.05.010
  50. Erckens, R. J., Mostard, R. L. M., Wijnen, P. A. H. M., Schouten, J. S. & Drent, M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **250**, 713–720 (2012).
  51. Baughman, R. P., Lower, E. E., Ingledue, R. & Kaufman, A. H. Management of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* **29**, 26–33 (2012).
  52. Baughman, R. P., Lower, E. E., Bradley, D. A., Raymond, L. A. & Kaufman, A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* **128**, 1062–1047 (2005).
  53. Ramiro, S. *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 529–535 (2014).
  54. Mendes, D., Alves, C. & Batel-Marques, F. Safety profiles of adalimumab, etanercept and infliximab: a pharmacovigilance study using a measure of disproportionality in a database of spontaneously reported adverse events. *J. Clin. Pharm. Ther.* **39**, 307–313 (2014).

55. Chapelon-Abric, C. *et al.* Long-term outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, 509–515 (2015).
56. Daien, C. I. *et al.* Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology* **48**, 883–886 (2009).
57. Massara, A., Cavazzini, L., La Corte, R. & Trotta, F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new ‘class effect’ paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* **39**, 313–319 (2010).
58. Vigne, C., Tebib, J.-G., Pacheco, Y. & Coury, F. Sarcoidosis: an underestimated and potentially severe side effect of anti-TNF-alpha therapy. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **80**, 104–107 (2013).
59. Seve, P., Varron, L., Broussolle, C., Denis, P. & Kodjikian, L. Sarcoid-related uveitis occurring during adalimumab therapy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **20**, 59–60 (2012).
60. Kaltsonoudis, E. *et al.* Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R125 (2014).
61. Fernández-Espartero, M. C. *et al.* Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **40**, 330–337 (2011).
62. Bosch, X., Saiz, A., Ramos-Casals, M. & BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 165–172 (2011).
63. Bongartz, T. *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* **295**, 2275–2285 (2006).
64. Westhovens, I., Lories, R. J., Westhovens, R., Verschueren, P. & de Vlam, K. Anti-TNF therapy and malignancy in spondyloarthritis in the Leuven spondyloarthritis biologics cohort (BIOSPAR). *Clin. Exp. Rheumatol.* **32**, 71–76 (2014).
65. Thomas, S. S. *et al.* Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* **29**, 241–258 (2015).

66. Baughman, R. P., Lower, E. E. & Drent, M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG World Assoc. Sarcoidosis Granulomatous Disord.* **25**, 76–89 (2008).
67. Vallet, H. *et al.* Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J. Autoimmun.* **62**, 67–74 (2015).
68. Pasadhika, S. & Rosenbaum, J. T. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biol. Targets Ther.* **8**, 67–81 (2014).
69. Vorselaars, A. D. M. *et al.* Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* **46**, 175–185 (2015).

## ANNEXE

**Annexe 1** - Extrapulmonary physician organ severity tool score (ePOST) :

Score	Description
0	Non affecté
1	Minime
2	Faible
3	Modéré
4	Modéré à sévère
5	Sévère
6	Très sévère

**Annexe 2** - Organes évalués par le score ePOST dans l'étude STAT :

Organes
Poumons
Peau
Yeux
Système nerveux central
Système nerveux périphérique/muscles
Cœur
Foie
Rate
Moelle osseuse
Ganglions périphériques
Parotide/glandes salivaires
Oreilles / nez / gorge
Rein
Système digestif
Os/articulation

**MARQUET Alicia** : Efficacy and safety of TNF antagonists in ocular sarcoidosis: data from the French Registry STAT  
Nbr f. 60 ill. 3 tab. 5  
Th. Méd : Lyon 2015 n° 251

---

### **Résumé :**

**Aims:** To investigate the efficacy and safety of TNF antagonists in sarcoid uveitis in unselected cases.

**Methods:** Multicenter study on patients with sarcoidosis who received TNF antagonists in pneumology and internal medicine departments in France. We present here the subgroup of patients with sarcoid uveitis included in the nationwide registry STAT.

**Results:** The median duration of sarcoidosis in 25 cases of sarcoid uveitis was 47 months (IQR: 22-84) and 88% of the patients have been treated with at least one immunosuppressive drug. The first-line treatment was infliximab (n=19), adalimumab (n=5), or certolizumab (n=1). Seven patients switched for a second-line TNF antagonist. The treatment resulted in a significant decrease of the ophthalmic extrapulmonary Physician Organ Severity Tool (ePOST) (mean score: 4.3 vs. 2.65) and a steroid sparing effect (26.4±19.5 vs. 5.56±4.9 mg/d). Overall, the ophthalmic response, either complete or partial, was 72%. The response rate in first-line therapy was significantly higher with infliximab (84%) than with adalimumab (20%) with no difference in terms of toxicity. After a median follow-up of 45 months, 11 patients (44%) presented adverse events, including severe infectious complications in 5 patients, which required anti-TNF treatment interruption in 8 cases (32%). Among the 8 responder patients that discontinued anti-TNF therapy, 75% relapsed. Finally, 16 patients (64%) could continue TNF antagonist treatment.

**Conclusions:** TNF antagonists were efficient in 72% of 25 cases of refractory sarcoid uveitis. Severe adverse events, mainly infectious complications, were frequent. The high frequency of relapses after anti-TNF- $\alpha$  discontinuation requires a close patient follow-up thereafter.

---

### **MOTS CLES**

- Efficacy
  - Safety
  - Sarcoidosis
  - TNF antagonists
  - Uveitis
- 

**JURY** :      Président :    Monsieur le Professeur Jacques NINET  
                     Membres :    Madame le Professeur Isabelle DURIEU  
                                 Monsieur le Professeur Pascal SEVE  
                                 Monsieur le Professeur Arnaud HOT  
                                 Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

---

**DATE DE SOUTENANCE** :    Le 14 octobre 2015

---

**Adresse de l'auteur** :    15 rue Saint-Amour, 69003 LYON.    alicia.marquet@chu-lyon.fr