

Sarcoïdoses induites par un traitement anti-TNF alpha SITALPHA

Marine TRENEC, Dr Samuel DESHAYES, Dr Nicolas MARTIN SILVA, Pr Achille AOUBA

CHU Caen Normandie, Caen

E-mails : marine.tre nec@live.fr ; deshayes-s@chu-caen.fr

Adresse de retour (par e-mail, courrier ou par fax) :

**Dr Samuel DESHAYES, service de médecine interne, CHU de Caen Normandie, Avenue de la Côte de Nacre,
CS 30001, 14033 CAEN cedex 9
Fax : 02 31 06 49 54**

Chers collègues,

Nous sollicitons par la présente votre accord et votre participation à l'étude suivante.

Depuis plusieurs années, l'utilisation des inhibiteurs de Tumor Necrosis Factor (TNF) s'est développée dans des indications diverses. Parmi les effets indésirables de ces thérapeutiques, des réactions paradoxales avec survenue de maladies immuno-inflammatoires, comme le développement d'une sarcoïdose de novo ou son aggravation, ont été décrites. En effet, l'implication du TNF dans les étapes de formation du granulome de la sarcoïdose est connue et son rôle central bien démontré (1). Ces réactions paradoxales semblent être un effet de classe (2). Plusieurs hypothèses physiopathologiques existent : la différence de blocage du TNF entre protéine de fusion et anticorps monoclonal, une hypothèse infectieuse avec la participation de germes comme *Mycobacterium tuberculosis* ou *Propionibacterium acnes* (3) ou encore une hypothèse immunologique par la production d'anticorps sous traitement inhibiteur de TNF permettant de stimuler un signal inverse pouvant expliquer l'augmentation du TNF et donc les effets paradoxaux décrits (2).

Il existe un faible nombre de cas rapportés dans la littérature. Une étude internationale publiée en 2019 a recensé les cas de sarcoïdoses induites par un médicament à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (4). Cette étude se base sur des rapports de cas individuels dans plus de 130 pays entre 1967 et janvier 2019. Un total de 2425 cas ont été rapportés dont 882 impliquant un traitement par anti-TNF (4). Concernant les données françaises, une étude décrit 10 cas : le traitement le plus souvent impliqué était l'étanercept et les atteintes cliniques étaient fréquemment cutanées et pulmonaires. L'évolution était favorable après arrêt du traitement anti-TNF, avec ou sans traitement par corticoïdes (5).

Nous avons déjà fait un premier travail sur la base de données de Pharmacovigilance française, qui permet d'avoir les données cliniques, lors duquel nous avons pu recenser 31 patients. L'abstract de ce premier travail a été soumis au congrès de l'EULAR et à la SNFMI.

Nous voulons réaliser une étude rétrospective multicentrique nationale descriptive via un appel à observations. Les critères d'inclusions seront : l'apparition d'une sarcoïdose sous traitement anti-TNF et une preuve histologique compatible avec le diagnostic de sarcoïdose.

L'objectif de cette deuxième étude est de recenser le maximum de patients afin de mieux préciser les anti-TNF les plus fréquemment incriminés dans les réactions indésirables sarcoïdose-like, décrire leur présentation clinique, leur profil évolutif ainsi que leur prise en charge. Pour participer si vous en êtes d'accord, nous vous saurions gré de remplir la fiche de recueil ci-joint ou l'imprimer et le remplir puis le renvoyer par courriel, courrier ou fax. A défaut, vous pouvez nous faire parvenir les comptes rendus d'hospitalisation et de consultation anonymisés. Vous serez bien évidemment associés à la publication qui découlera de cette étude.

Cette étude a reçu l'avis favorable du CLERS (Commission Locale d'Ethique de la Recherche en Santé) de l'Université CAEN-Normandie, étude n°2361.

Vous trouverez joints à ce synopsis : le rationnel, le document de non-opposition du patient et la fiche de recueil. Veuillez agréer, chers collègues, l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Bien cordialement,

**Marine TRENEC, Samuel DESHAYES, Nicolas MARTIN SILVA,
Service du Pr Achille AOUBA, Médecine Interne CHU CAEN**

Références

1. Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, Hertl M. TNF- α : a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* nov 2015;29(11):2104- 11.
2. 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.* févr 2010;39(4):313- 9.
3. Isshiki T, Matsuyama H, Sakamoto S, Honma N, Mikami T, Shibuya K, et al. Development of Propionibacterium acnes-associated Sarcoidosis During Etanercept Therapy. *Intern Med Tokyo.* mai 2019;58(10):1473- 7.
4. Cohen Aubart F, Lhote R, Amoura A, Valeyre D, Haroche J, Amoura Z, et al. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med.* 15 oct 2019 [Epub ahead of print].
5. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard J-P, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford).* août 2009;48(8):883- 6.