

SARCOÏDOSE INDUITE PAR UN TRAITEMENT ANTI-TNF

I) Sarcoïdose

a) Clinique et épidémiologie

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse systémique de cause indéterminée, touchant préférentiellement les poumons et la peau mais pouvant également atteindre les yeux, le système nerveux central et le cœur.

Cette maladie ubiquitaire peut se déclarer à tout âge avec un pic d'incidence entre la troisième et la quatrième décennie. Sa prévalence est plus importante et son atteinte plus grave chez la femme d'origine afro-américaine. Il existe également une variation phénotypique de la maladie selon l'origine ethnique du patient, avec par exemple des manifestations cutanées majoritaires chez la population afro-américaine (1).

La sarcoïdose est un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé les autres causes de maladies granulomateuses, en particulier infectieuses comme la tuberculose ou la leishmaniose viscérale, ou néoplasique comme le lymphome. Son diagnostic requiert une preuve histologique confirmant la présence d'un granulome épithélioïde sans nécrose caséuse, associée à des manifestations cliniques et radiologiques compatibles (1).

b) Physiopathologie

Il est supposé que le granulome sarcoïdosique se forme du fait de l'inefficacité du système immunitaire à éliminer un potentiel antigène causal. Dans les premières phases de formation du granulome, les macrophages activés se transforment en cellules épithélioïdes qui s'organisent pour former le granulome immature. Sous l'influence de signaux inflammatoires, les macrophages fusionnent en cellules géantes multinucléées. Ces différentes formes de macrophages sont entourées de lymphocytes T activés qui s'accumulent autour du site inflammatoire : c'est l'étape cruciale vers la formation du granulome définitif.

Le granulome sarcoïdosique est composé de deux parties : le cœur et la couronne. Le cœur est composé de cellules macrophagiques, épithélioïdes et de cellules multinucléées géantes. La couronne présente un nombre important de lymphocytes T et quelques lymphocytes B (2).

Le macrophage joue un rôle primordial dans la formation du granulome, d'une part grâce à sa localisation centrale dans l'architecture du granulome (2) et à son rôle de cellule présentatrice d'antigène, d'autre part grâce à sa capacité de forte production de cytokines pro-inflammatoires telles que le tumor necrosis factor (TNF) alpha (3,4) via une surexpression de Toll-like receptor 2 (TLR2) ou encore l'interleukine-1 (IL-1) (5).

Le TNF joue un rôle majeur dans la formation et le maintien du granulome. Ainsi, il permet l'activation des macrophages, la promotion de la migration cellulaire vers le site inflammatoire, augmente l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires (leukocyte adhesion molecules, LeuCAM) et l'agrégation cellulaire par l'expression d'intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1) à la surface des macrophages. Par la suite, il promeut la fusion cellulaire et la formation des cellules multinucléées géantes caractéristique du granulome (6).

Le rôle crucial du TNF dans la formation du granulome de la sarcoïdose a en premier lieu été caractérisé dans des modèles animaux. En effet, il a été observé que l'injection intra-trachéale de TNF chez des souris induit la formation de granulomes (7) et que le développement de granulomes se produit chez les souris knock in pour le gène du *TNF* contrairement aux souris knock-out qui n'en développent pas malgré une stimulation infectieuse (8,9).

Chez l'Homme, il est prouvé qu'il existe une association entre certains polymorphismes du gène du *TNF* et la sarcoïdose (10) ; la production de TNF par les macrophages alvéolaires de patients atteints de sarcoïdose est plus importante de façon spontanée et après stimulation (injection de LPS) par rapport

aux sujets sains (11) ; les concentrations sériques de TNF alpha et des récepteurs de TNF, tel que le tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR-2), sont corrélés à la formation de granulomes dans les tissus, à l'activité de la maladie et permettent le suivi de son activité (12).

c) Traitement

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif de la sarcoïdose. Le but des thérapeutiques utilisées est de modifier le processus de formation du granulome afin d'en éviter les conséquences cliniques. Leurs mécanismes d'action ne sont que partiellement élucidés. Cependant, la plupart d'entre elles visent à déjouer le rôle du TNF (1).

On estime qu'entre 20 et 70% des patients atteints de sarcoïdose nécessitent un traitement systémique. Le choix du traitement se fait selon : le risque d'atteinte sévère d'organe, la sévérité de l'atteinte des capacités fonctionnelles et le risque de mortalité. Les indications principales des thérapies systémiques sont : l'atteinte cardiaque, neurologique ou rénale, l'absence de réponse ou la réponse partielle au traitement local des atteintes oculaires, les atteintes respiratoires au stade avancé et l'hypercalcémie symptomatique (1).

Les corticoïdes sont indiqués en première intention. Les doses initiales sont comprises entre 20 et 40 mg/jour, voire 1 mg/kg/jour dans les formes sévères. La durée du traitement d'entretien est en général de 12 mois afin d'éviter une rechute précoce. Les ajustements de posologies sont décidés selon la réponse au traitement et les effets secondaires. Les corticoïdes sont utilisés pour leur action rapide mais sur une courte période, leur bénéfice n'ayant pas été prouvé sur le long terme.

Des alternatives thérapeutiques peuvent être utilisées en cas de contre-indication aux corticoïdes, de nécessité d'une épargne cortisonique ou si la maladie est résistante au traitement de première intention. Dans cette indication, le méthotrexate est le médicament le plus utilisé (13).

D'autres traitements immunosuppresseurs sont disponibles comme l'azathioprine, le léflunomide, le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil, mais moins utilisés du fait du manque de données (14,15).

Environ 10% des patients atteints de sarcoïdose auront une maladie active malgré la combinaison de plusieurs traitements immunosuppresseurs. Pour ces formes, les traitements inhibiteurs de TNF sont de plus en plus utilisés (1).

II) TNF alpha

a) Généralités

Pour rappel, le TNF alpha est une cytokine pro-inflammatoire qui régule la prolifération cellulaire et l'apoptose et permet le recrutement de nombreuses cellules inflammatoires. Il est produit par de nombreux types cellulaires comme les cellules endothéliales, les fibroblastes, les lymphocytes T et les macrophages (6).

Il existe sous 2 formes : une forme soluble (sTNF) et une forme membranaire (mTNF). La forme membranaire exerce son activité par contact cellulaire, convertissant un signal extracellulaire en un signal intracellulaire vers le noyau. Ceci active la production de nuclear factor-kappa B (NFκB), mitogen-activated protein kinase (MAPK) et active la cascade de l'apoptose.

La forme soluble exerce son activité après avoir été libérée par la cellule productrice. Elle se lie à deux formes de récepteurs : le p55/TNFR-1 et dans une moindre mesure au p75/TNFR-2, autrement appelés CD120a et b. Ces deux récepteurs sont exprimés à la surface de toute cellule nucléée, mais de manière variable selon des stimuli physiologiques et pathologiques. Classiquement, le TNFR-1 est couplé aux effecteurs de l'apoptose alors que le TNFR-2 est associé aux systèmes de transduction impliqués dans la production cellulaire (16).

b) Traitements anti-TNF

Les médicaments qui permettent de neutraliser le TNF alpha fonctionnent soit en le neutralisant directement (anticorps monoclonaux), soit en mimant l'une de ses cibles : le récepteur TNFR-2 (étanercept).

Les anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, golimumab) se lient de façon spécifique et avec une forte affinité au sTNF et au mTNF, empêchant la liaison du TNF alpha à ses récepteurs. C'est une liaison bivalente qui permet à chaque anti-TNF de se lier à deux molécules de TNF alpha. Ils exercent également une lyse des cellules productrices de TNF alpha médiée par la portion fragment cristallisable (Fc) (cytolyse cellulaire médiée par le système du complément et par les anticorps). Le certolizumab ne présente pas cette dernière activité (17).

L'étanercept est un récepteur soluble du TNF alpha. C'est une protéine de fusion dimérique, constituée du domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR-2 et du domaine Fc de l'immunoglobuline G de type 1 (IgG1) humaine. Cette dimérisation est responsable d'une augmentation d'affinité par rapport aux récepteurs solubles physiologiques qui sont monomériques. Ainsi, l'étanercept provoque une inhibition compétitive de la liaison du TNF alpha soluble aux récepteurs de surface cellulaire.

Il en existe à ce jour cinq commercialisés en France :

- INFLIXIMAB : anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 (AMM juillet 1999)
- ETANERCEPT : protéine de fusion composée du domaine extracellulaire du récepteur TNFR-2 (p75) et d'une portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1 (AMM février 2000).
- ADALIMUMAB : anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 (AMM septembre 2003)
- GOLIMUMAB : anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 (AMM octobre 2009)
- CERTOLIZUMAB : fragment de liaison antigène (Fab) d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du polyéthylène glycol (AMM octobre 2009)

Les indications des inhibiteurs du TNF alpha dans le cadre de leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) sont :

- Communes à tous les inhibiteurs du TNF alpha : la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère de l'adulte, associé ou non au méthotrexate ; la spondylarthrite ankylosante après échec des traitements conventionnels ; le rhumatisme psoriasique après échec des traitements conventionnels.
- Communes à l'infliximab, adalimumab et étanercept : le psoriasis en plaque de l'adulte après échec ou intolérance des autres traitements.
- Communes à l'infliximab, adalimumab et golimumab : rectocolite hémorragique de l'adulte après échec ou contre-indication des thérapies conventionnelles.
- Communes à l'adalimumab, étanercept, golimumab : arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire après échec des traitements de fond habituels.
- Communes à l'infliximab et l'adalimumab : maladie de Crohn de l'adulte après échec ou contre-indication aux thérapies conventionnelles, et de l'enfant à partir de 6 ans.
- Communes à l'adalimumab et l'étanercept : psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent en cas d'échec des traitements conventionnels.
- Spécifique à l'infliximab : rectocolite hémorragique de l'enfant à partir de 6 ans si échec des thérapies conventionnelles.
- Spécifique à l'adalimumab : hidrosadénite suppurée de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans en cas d'échec du traitement systémique conventionnel ; uvéite non infectieuse, intermédiaire, postérieure et la panuvéite de l'adulte, en cas d'échec ou de contre-indication à la corticothérapie.

c) Anti-TNF et sarcoïdose

Du fait de l'implication du TNF dans la physiopathologie de la sarcoïdose, plusieurs traitements inhibant le TNF ont été testés.

Ainsi, la thalidomide, la pentoxifylline et l'apremilast sont des médicaments immuno-modulateurs qui inhibent la production du TNF en ciblant des enzymes ou des molécules impliquées dans son métabolisme, comme la phosphodiesterase 4 (PDE4) ou l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Ils inhibent également la production d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-12 ou

l'interféron gamma. Leurs effets sont variables sur la sarcoïdose et ces traitements sont peu prescrits dans cette indication. En effet, il existe peu de données positives sur ces molécules et l'expérience clinique est en défaveur de leur utilisation (15).

En outre, les molécules inhibant directement le TNF comme l'infliximab, l'adalimumab et l'éta nercept ont également été testées pour le traitement de la sarcoïdose.

Ainsi, l'infliximab a montré son efficacité dans un essai multicentrique de phase 2, randomisé, en double aveugle contre placebo chez des patients atteints de sarcoïdose pulmonaire résistante. Dans cette étude, les patients recevaient l'infliximab en combinaison avec leur traitement habituel : corticoïdes ou immunosuppresseur de deuxième ligne. L'amélioration de la capacité vitale fonctionnelle était statistiquement significative et estimée à 2,5%. Il semblait également efficace dans les formes extra-pulmonaires de sarcoïdose (objectifs secondaires de l'essai) mais les améliorations liées au traitement pendant 24 semaines étaient perdues après 24 semaines d'arrêt (18).

L'adalimumab a été évalué dans trois types de populations : les formes cutanées de sarcoïdose, les patients présentant des uvéites et les sarcoïdoses réfractaires. Dans les formes cutanées et les uvéites, des effets observés ont été positifs (19,20). Dans les formes réfractaires, il existait une baisse d'activité de la maladie mais pas d'amélioration sur les capacités fonctionnelles (en particulier pulmonaires) (21). Des rapports de cas montrent également un effet positif dans les formes osseuses, médullaires et oculaires de sarcoïdose (22,23).

Enfin l'éta nercept a été étudié dans un essai pour le traitement de la forme pulmonaire de la sarcoïdose (24). L'essai a dû être terminé précocement pour aggravation des capacités pulmonaires. Il n'a pas montré d'efficacité non plus dans des formes ophtalmologiques (25). L'éta nercept n'est pas considéré comme un traitement valide de la sarcoïdose.

d) Réactions paradoxales aux anti-TNF

Depuis plusieurs années, des réactions paradoxales sont décrites chez des patients qui exacerbent (26) ou développent une sarcoïdose de novo alors qu'ils sont traités par inhibiteurs de TNF. Les atteintes les plus fréquemment observées sont les atteintes cutanées isolées ou associées à une atteinte pulmonaire (27). D'autres atteintes plus rares sont décrites comme des atteintes oculaires, neurologiques (28,29), hépatiques (30), ganglionnaires, hématologique (31) ou même de l'hypopharynx (32).

Le plus souvent l'indication du traitement anti-TNF est un rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthrite chronique juvénile) mais il existe aussi des cas développés au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou dermatologiques (psoriasis).

Cet effet indésirable semble être un effet de classe car il concerne tous les inhibiteurs de TNF. Il a cependant été observé le plus souvent sous éta nercept. Une étude observationnelle réalisée en France sur 10 patients (5 traités par éta nercept, 5 par anticorps monoclonal) dont 4 traités pour une polyarthrite rhumatoïde et 6 pour une spondylarthrite ankylosante a montré que le délai moyen entre l'introduction du traitement et le diagnostic de sarcoïdose induite était de 18 mois (33). Les atteintes cliniques le plus souvent retrouvées étaient pulmonaire et cutanée. Le délai moyen entre l'arrêt du traitement et la disparition des symptômes était de 6 mois pour les signes cliniques, les marqueurs biologiques et les atteintes radiologiques. Une amélioration était observée chez tous les patients après arrêt du traitement, qu'ils aient reçu ou non un traitement par corticoïdes. Dans cette étude, la prévalence estimée était d'environ 1/2 800, sachant que la prévalence de la sarcoïdose est estimée entre 1/5 000 et 1/20 000 selon les régions (33).

La physiopathologie de ces réactions paradoxales est mal connue et plusieurs hypothèses tentent de l'expliquer :

- Une hypothèse pharmacologique liée à la différence de blocage du TNF entre protéine de fusion et anticorps monoclonal. Ceci serait expliqué par le fait que les anticorps monoclonaux bloquent les deux formes du TNF et empêchent l'accès aux deux types de récepteurs. En revanche, l'éta nercept préserverait en partie l'activation de TNFR-2 via le TNF membranaire, ce dernier jouant un rôle dans la formation du granulome et dans la défense antituberculeuse (34). Une hypothèse infectieuse avec la participation d'agents infectieux comme *Mycobacterium tuberculosis* ou *Propionibacterium acnes*. En effet, les traitements inhibant le TNF favorisent

les infections bactériennes. Il existe ainsi un cas dans la littérature mettant en évidence *Propionibacterium acnes* dans une biopsie de sarcoïde développée sous étanercept (35). Enfin une hypothèse immunologique : la production d'anticorps anti-TNF sous traitement inhibiteur du TNF permettrait de stimuler un signal inverse pouvant expliquer l'augmentation de TNF sous infliximab et donc ses effets paradoxaux (36).

III) Objectif

Devant le faible nombre de cas rapportés de sarcoïdose induite ou aggravée sous anti-TNF-alpha, nous aimerions recenser le plus de patients possibles afin de préciser les anti-TNF incriminés, la présentation clinique, leur profil évolutif et leur prise en charge.

Bibliographie :

1. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014 Mar;383(9923):1155–67.
2. Sakthivel P, Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(1):59–65.
3. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, Lower EE. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med*. 1990 Jan;115(1):36–42.
4. Müller-Quernheim J, Pfeifer S, Männel D, Strausz J, Ferlinz R. Lung-restricted Activation of the Alveolar Macrophage/Monocyte System in Pulmonary Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jan;145(1):187–92.
5. Broos CE, van Nimwegen M, Hoogsteden HC, Hendriks RW, Kool M, van den Blink B. Granuloma Formation in Pulmonary Sarcoidosis. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2020 Feb 9];4.
6. Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, Hertl M. TNF- α : a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):2104–11.
7. Kasahara K, Kobayashi K, Shikama Y, Yoneya I, Kaga S, Hashimoto M, et al. The role of monokines in granuloma formation in mice: the ability of interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha to induce lung granulomas. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989 Jun;51(3):419–25.
8. Marino MW, Dunn A, Grail D, Inglese M, Noguchi Y, Richards E, et al. Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jul 22;94(15):8093–8.
9. Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002 May 1;168(9):4620–7.
10. Song GG, Kim J-H, Lee YH. Associations between TNF- α -308 A/G and lymphotoxin- α +252 A/G polymorphisms and susceptibility to sarcoidosis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014 Jan;41(1):259–67.
11. Bachwich PR, Lynch JP, Larrick J, Spengler M, Kunkel SL. Tumor necrosis factor production by human sarcoid alveolar macrophages. *Am J Pathol*. 1986 Dec;125(3):421–5.
12. Pantelidis P, McGrath DS, Southcott AM, du Bois RM. Single-cell analysis: a novel approach to tumour necrosis factor-alpha synthesis and secretion in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1179–84.

13. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med.* 2010 May;104(5):717–23.
14. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999 Nov;14(5):1117–22.
15. Crommelin HA, Vorselaars AD, van Moorsel CH, Korenromp IH, Deneer VH, Grutters JC. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy.* 2014 Oct;6(10):1127–43.
16. Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine.* 2018;101:26–32.
17. Charles J, Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. [Certolizumab]. *Ann Dermatol Venereol.* 2019 Jul;146(6–7):487–91.
18. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2006 Oct;174(7):795–802.
19. Pariser RJ, 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.* 2013 May;68(5):765–73.
20. Erckens RJ, Mostard RLM, Wijnen P a. HM, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 May;250(5):713–20.
21. Milman N, Graudal N, Loft A, Mortensen J, Larsen J, Baslund B. Effect of the TNF- α inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J.* 2012 Oct;6(4):238–47.
22. Hasni SA, Kunz D, Finzel K, Gruber BL. Osseous sarcoidosis treated with tumor necrosis factor-inhibitors: case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Aug 15;35(18):E904-907.
23. Diaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernández-Garfella M, Bosch-Morell F, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008 Jun;24(3):351–61.
24. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003 Jul;124(1):177–85.
25. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest.* 2005 Aug;128(2):1062–1047.
26. Au S, Mirsaeidi M, Aronson IK, Sweiss NJ. Adalimumab Induced Subcutaneous Nodular Sarcoidosis; A Rare Side Effect of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Oct 20;31(3):249–51.
27. Bhargava S, Perlman DM, Allen TL, Ritter JH, Bhargava M. Adalimumab induced pulmonary sarcoid reaction. *Respir Med Case Rep.* 2013;10:53–5.
28. Berrios I, Jun-O’Connell A, Ghiran S, Ionete C. A case of neurosarcoidosis secondary to treatment of etanercept and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2015 Jul 6;2015.

29. Durel C-A, Feurer E, Pialat J-B, Berthoux E, Chapurlat RD, Confavreux CB. Etanercept may induce neurosarcoidosis in a patient treated for rheumatoid arthritis. *BMC Neurol.* 2013 Dec 28;13:212.
30. Cuchacovich R, Hagan J, Khan T, Richert A, Espinoza LR. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)-blockade-induced hepatic sarcoidosis in psoriatic arthritis (PsA): case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011 Jan;30(1):133–7.
31. Kanellopoulou T, Filiotou A, Kranidioti H, Dourakis SP. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with anti-TNF α factors. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011 Apr;30(4):581–3.
32. Christoforidou A, Goudakos J, Bobos M, Lefkaditis E, Vital V, Markou K. Sarcoidosis-like granulomatosis of the hypopharynx as a complication of anti-TNF therapy. *Am J Otolaryngol.* 2013 Jun;34(3):268–72.
33. 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).* 2009 Aug;48(8):883–6.
34. Javot L, Tala S, Scala-Bertola J, Massy N, Trenque T, Baldin B, et al. [Sarcoïdosis and anti-TNF: a paradoxical class effect? Analysis of the French Pharmacovigilance system database and literature review]. *Thérapie.* 2011 Apr;66(2):149–54.
35. 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.* 2019 May 15;58(10):1473–7.
36. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new ‘class effect’ paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb;39(4):313–9.