



Research Paper

Les facteurs de risque de rechute de la sarcoïdose

Mohammed Aharmim¹ ; Karima Marc¹ ; Mouna Soualhi¹ ; Rachida Zahraoui¹ ; Jouda Benamor¹ ; Jamal Eddine Bourkadi¹

¹Service de pneumo-physiologie, hôpital Moulay Youssef, faculté de médecine et de pharmacie, université Med V Souissi, Rabat, Maroc

Résumé

Introduction : La sarcoïdose est une maladie multisystémique caractérisée par la formation de granulomes sans nécrose caséuse. Les poumons et les ganglions lymphatiques intrathoraciques sont des sites d'atteinte classiques ; cependant, elle peut affecter n'importe quel site dans le corps.

L'évolution clinique est extrêmement variable et les caractéristiques d'imagerie sont diverses et dépendent du site affecté, du degré d'inflammation et du traitement reçu par le patient.

L'objectif de notre étude est de décrire les facteurs de risque de rechute de la sarcoïdose dans la population marocaine dans un but d'améliorer la prise en charge des patients.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de type cohorte, à visée analytique, réalisée au sein du service de pneumologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat, étalée sur une période de 7 ans, allant de Janvier 2014 jusqu'au décembre 2021 et intéressant 110 patients.

Résultats :

Nos malades ont été divisés en 2 lots : 92 patients ayant présenté un seul épisode de sarcoïdose et 18 patients ayant présenté une rechute ou plus.

14 patients ont présenté une seule rechute, 3 patients deux rechutes et un patient trois rechutes.

Le lot des patients non rechutant sera nommé Lot NR et celui des rechutants sera nommé Lot R.

L'âge moyen était de $48,3 \pm 11,4$ avec des extrêmes allant de 20 à 72 ans.

Une nette prédominance féminine a été notée avec un sex ratio 1 homme pour 4,8 femmes.

Dans le Lot NR, 65% des patients présentaient une dyspnée, 52% de toux, 17% de douleurs thoraciques, 5% d'hémoptysie et 2% d'oppression thoracique.

Dans le Lot R, 50% des patients souffraient de dyspnée, 22% de toux, 6% d'oppression thoracique et aucun malade ne souffrait de douleur thoracique ni d'hémoptysie.

83% des patients du lot R ont reçu la corticothérapie pour leur maladie, en revanche seuls 32% des patients n'ayant pas rechuté ont reçu ce traitement.

11% des malades du lot R ont pris les antipaludéens de synthèse à raison de 400mg/jr (Hydroxychloroquine).

9% des patients du Lot R ont reçu un traitement immunosuppresseur (méthotrexate).

Aucun cas de décès n'a été noté dans la totalité de l'étude.

43% des cas du lot NR sont perdus de vue, en contrepartie 17% des cas du lot R le sont.

Conclusion : La sarcoïdose est une maladie rare et généralement bénigne, mais pour certains malades dont l'évolution est marquée par la rechute, elle peut devenir grave et invalidante.

Notre étude a réussi à identifier certains facteurs prédictifs de la rechute de la sarcoïdose : l'âge, la présence de l'asthénie lors de la présentation initiale de la maladie, la forte activité de la maladie sur le plan clinique ou paraclinique et le traitement initial par la corticothérapie

Key Word : sarcoïdose, rechute, corticothérapie, prise en charge

Received 19 Sep, 2022; Revised 01 Oct., 2022; Accepted 03 Oct., 2022 © The author(s) 2022.

Published with open access at www.questjournals.org

I. Introduction

La sarcoïdose est une maladie multisystémique caractérisée par la formation de granulomes sans nécrose caséuse. Les poumons et les ganglions lymphatiques intrathoraciques sont des sites d'atteinte classiques ; cependant, la sarcoïdose peut affecter n'importe quel site dans le corps.

L'évolution clinique est extrêmement variable et les caractéristiques d'imagerie sont diverses et dépendent du site affecté, du degré d'inflammation et du traitement reçu par le patient.

Des manifestations cliniques ainsi que des aspects radiologiques atypiques peuvent rendre le diagnostic et / ou la prise en charge difficile.

La corticothérapie est la pierre angulaire du traitement mais elle n'est pas toujours indiquée.

Malheureusement, le traitement de la sarcoïdose est long et le taux de rechute est fréquent.

L'objectif de notre étude est de décrire les facteurs de risque de rechute de la sarcoïdose dans la population marocaine dans un but d'améliorer la prise en charge des patients.

II. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de type cohorte, à visée analytique, réalisée au sein du service de pneumologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat, étalée sur une période de 7 ans, allant de Janvier 2014 jusqu'au décembre 2021 et intéressant 110 patients.

III. Résultats

Nos malades ont été divisés en 2 lots : 92 patients ayant présenté un seul épisode de sarcoïdose et 18 patients ayant présenté une rechute ou plus.

14 patients ont présenté une seule rechute, 3 patients deux rechutes et un patient trois rechutes.

Le lot des patients non rechutant sera nommé Lot NR et celui des rechutants sera nommé Lot R.

L'âge moyen était de $48,3 \pm 11,4$ avec des extrêmes allant de 20 à 72 ans.

Dans le Lot NR, l'âge moyen est de 47,5 ans avec des âges extrêmes allant de 20 à 72 ans.

Dans le Lot R, l'âge moyen est de 52,8 ans avec des âges extrêmes allant de 32 à 69 ans.

Une nette prédominance féminine a été notée avec un sex ratio 1 homme pour 4,8 femmes.

Dans le Lot NR, il y a 84% de femmes et 16% d'hommes.

Dans le Lot R, il y a 78% de femmes et 22% d'hommes.

Les antécédents médicaux répertoriés dans le groupe NR étaient un diabète (10%), une tuberculose (9%), une HTA (7%), une cardiopathie (3%), une dyslipidémie (3%), un reflux gastro-œsophagien (2%) et enfin une dysthyroïdie (2%).

Dans le Lot R, il s'agit principalement d'une cardiopathie (6%), une dyslipidémie (6%) et de la tuberculose (6%). Le diabète, l'HTA, la dysthyroïdie et le reflux gastro-œsophagien n'ont pas été notés dans le lot R.

Quant aux antécédents chirurgicaux, une cholécystectomie (1%), une appendicectomie (1%), une thyroïdectomie (1%), un fibrome utérin (1%), et une intervention pour hernie inguinale (1%), hernie discale (1%) et cataracte (1%) sont retrouvés dans le Lot NR. En revanche, une cholécystectomie est retrouvée chez 6% des patients du Lot R.

Dans ce dernier, 6% des patients sont tabagiques. Dans le Lot NR, on retrouve le tabagisme chez 4%, le cannabisme chez 1% et l'alcoolisme chez 1% des patients.

Dans le Lot NR, 65% des patients présentaient une dyspnée, 52% de toux, 17% de douleurs thoraciques, 5% d'hémoptysie et 2% d'oppression thoracique.

Dans le Lot R, 50% des patients souffraient de dyspnée, 22% de toux, 6% d'oppression thoracique et aucun malade ne souffrait de douleur thoracique ni d'hémoptysie.

Dans notre étude, les malades recrutés ont rapporté des signes généraux résumés dans le tableau 1.

Signes généraux	Lot NR	Lot R
Asthénie	9%	17%
Amaigrissement	17%	22%
Anorexie	3%	0%
Altération de l'état général	3%	0%
Fièvre	12%	0%
Sueurs nocturnes	2%	0%

Tableau 1 : Répartition des signes généraux

En ce qui concerne les signes extrarespiratoires, ils sont rapportés dans le tableau 2

Signes extrarespiratoires	Lot NR	Lot R
Cutanées	13%	6%
Articulaires	25%	22%
Neurologique	5%	0%
Syndrome sec	14%	17%

Tableau 2 : Répartition des signes extrarespiratoires

La radiographie thoracique réalisée chez tous les patients a objectivé les aspects suivants (Tableau 3)

Stade	Lot NR	Lot R
0	48%	39%
I	14%	11%
II	11%	39%
III	26%	11%
IV	1%	0%

Tableau 3 : Données de la radio thoracique

La tomодensitométrie thoracique a objectivé les anomalies suivantes (Tableau 4)

Aspect	Lot NR	Lot R
Adénopathies hilaires et médiastinales	72%	50%
Micronodules	44%	33%
Nodules	14%	6%
Verre dépoli	10%	0%
Rayon de miel	1%	0%
Bronchectasies	11%	6%
Condensation	7%	0%

Tableau 4 : Données de la tomодensitométriethoracique

Les anomalies du bilan biologique sont rapportées dans le tableau suivant (tableau 5) :

Données de la biologie	Lot NR	Lot R
Lymphopénie	5%	1%
Anémie	7%	6%
Hypercalcémie	5%	0%
IDR à la tuberculine négative	53%	33%
Hypergammaglobulinémie	8%	0%
Anomalies du bilan hépatique	27%	3%

Tableau 5 : Anomalies biologiques rencontrées chez les patients

La fibroscopie est non faite chez 12% des cas du lot NR ; elle était normale chez 26% des cas du lot NR et 11% des cas du lot R.

Un épaississement des éperons a été observé chez 48% des cas du lot NR et 22% des cas du lot R.

Un Aspect inflammatoire a été observé chez 34% des cas du lot NR et 6% des cas du lot R.

Des Granulations blanchâtres ont été observées chez 10% des cas du lot NR et 6% des cas du lot R.

Les résultats du lavage broncho-alvéolaire sont résumés dans le tableau 6.

Résultats du LBA	Lot NR	Lot R
LBA normal	17%	12%
LBA lymphocytaire	48%	11%
LBA à PNN	8%	6%
LBA non fait	40%	22%

Tableau 6 : Profil cellulaire du LBA

L'exploration fonctionnelle respiratoire est normale chez 54% des cas du lot NR contre seulement 11% des cas du lot R.

Un trouble ventilatoire restrictif est trouvé chez 29% des malades n'ayant jamais rechuté, et chez 33% des malades ayant rechuté ultérieurement.

La DLCO est diminué chez 28% des patients du lot NR et chez le même pourcentage dans le lot R.

Les résultats de l'exploration ophtalmique chez les patients de notre série sont rapportés dans le tableau 7.

Aspect retrouvé	Lot NR	Lot R
Normal	43%	22%
Sécheresse oculaire	14%	11%
Uvéite	3%	12%

Kératite ponctuée	1%	0%
-------------------	----	----

Tableau 7 : Anomalies oculaires retrouvées chez les patients

Les localisations de la maladie chez les patients de notre série sont représentées dans le tableau 8

Localisation	Lot NR	Lot R
Médiastinopulmonaire	99%	94%
Oculaire	1%	6%
Cutanée	1%	11%
Cardiaque	0%	6%
Neurologique	0%	11%

Tableau 8 : Anomalies oculaires retrouvées chez les patients

83% des patients du lot R ont reçu la corticothérapie pour leur maladie, en revanche seuls 32% des patients n'ayant pas rechuté ont reçu cet traitement.

11% des malades du lot R ont pris les antipaludéens de synthèse à raison de 400mg/jr (Hydroxychloroquine).

9% des patients du Lot R ont reçu un traitement immunosuppresseur (méthotrexate).

Aucun cas de décès n'a été noté dans la totalité de l'étude.

43% des cas du lot NR sont perdus de vue, en contrepartie 17% des cas du lot R le sont.

Les différentes évolutions de la maladie chez les patients de notre série sont rapportées dans le tableau 9.

Différentes évolutions	Lot NR	Lot R
Amélioration clinique	24%	44%
Stabilité clinique	25%	11%
Aggravation clinique	4%	0%
Nettoyage radiologique	12%	17%
Stabilité radiologique	28%	17%
Aggravation radiologique	2%	0%
Amélioration de l'EFR	29%	17%
Stabilité de l'EFR	10%	11%
Aggravation de l'EFR	4%	0%

IV. Discussion

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse multisystémique dont l'étiologie reste indéterminée, qui peut affecter plusieurs organes, principalement les poumons, les yeux et la peau. L'évolution clinique de la sarcoïdose est très variable avec un pronostic distinct. À ce jour, il n'existe pas de traitement standard pour les patients atteints de sarcoïdose [1, 2].

Ceux asymptomatiques ou ayant une maladie peu active ne nécessitent généralement aucun traitement ; en revanche, chez ceux symptomatiques ou présentant une altération de la qualité de vie, la corticothérapie systémique reste le traitement de référence et de première intention [3].

Bien que la plupart des patients réponde rapidement aux corticostéroïdes, une rechute est fréquente lors de l'arrêt ou la dégression.

La rechute est définie comme une progression des lésions radiologiques sur la TDM thoracique (nouvelles infiltrations pulmonaires émergentes ou l'élargissement des anomalies préexistantes) en association avec une aggravation des symptômes cliniques pour justifier un retraitement après une diminution de la dose ou l'arrêt des corticostéroïdes, sans causes alternatives telles que les infections, l'insuffisance cardiaque ou l'embolie pulmonaire.

La récurrence est définie comme la réapparition des symptômes après la déclaration de la guérison de la maladie [4].

La guérison est cependant définie par une rémission stable en dehors de tout traitement sur 36 mois [5].

Les rechutes sont assez fréquentes chez les patients atteints de sarcoïdose après l'arrêt du traitement. Notre étude a objectivé un taux de rechute de 16.4% ce qui s'accorde aux résultats rapportés dans la littérature qui suggère que les taux de rechute chez les patients atteints de sarcoïdose varient de 37 à 75% [6-7]. Cependant, il est difficile de faire une comparaison directe et une analyse complète entre ces études en raison des critères d'inclusion distincts et des définitions de la rechute.

Si la rechute est rare après une rémission spontanée (8%), elle survient chez 36,6% à 74% des patients traités lors de la décroissance ou l'arrêt du traitement [8].

Dans notre série, le délai moyen de survenue de la rechute après la date du début de traitement de l'épisode antérieur était de 5.1 ans avec des extrêmes allant de 6 mois jusqu'à 15 ans. 11% des rechutes sont survenues

après moins de 1 an, 44% sont survenus après un délai entre 1 an et 3 ans, 44% des rechutes sont survenues après plus de 3 ans.

Dans une étude chinoise faite en 2019 [4], la rechute est survenue chez 15 patients en moyenne après 8 mois, avec des délais extrêmes entre 1 et 36 mois après l'arrêt de la corticothérapie. Une étude indienne publiée pendant la même année a confirmé ce délai de 1 mois-1 an [9].

Il existe habituellement une concordance entre les manifestations initiales de la sarcoïdose et les sites concernés par la rechute, si bien que l'atteinte d'un organe initialement épargné doit systématiquement soulever l'éventualité d'une comorbidité [8]. Certains auteurs ont souligné une concordance de 93% entre les manifestations initiales et l'issue à long terme (symptomatique ou asymptomatique) de la maladie [10].

En ce qui concerne notre étude, cette concordance entre les manifestations initiales et celles de la rechute a été prouvée. La localisation de la maladie lors du diagnostic initial était dans 99% des cas médiastino-pulmonaire, alors que lors de la rechute, la sarcoïdose était de localisation médiastino-pulmonaire chez 94% des malades.

Dans une étude de la population occidentale, le tabagisme était moins fréquent chez les patients atteints de sarcoïdose que chez les sujets témoins [11]. Une étude indienne récente n'a trouvé aucun rapport entre le tabagisme et le risque de rechute [9].

Dans notre série, le tabagisme n'est pas associé à un risque accru de survenue de rechute.

Freymond et al ont mentionné dans leur étude sur les maladies infiltrantes pulmonaires au cours de la grossesse, que cette dernière n'a généralement aucun effet sur l'évolution de la sarcoïdose stable ou inactive [12]. Mais une rechute (exacerbation post-partum ou le développement de nouvelles manifestations) peut s'observer 3 à 6 mois après l'accouchement [13,14].

C'est dans ce cadre que Vahid et al ont proposé des lignes directrices pour la prise en charge de la sarcoïdose pendant la grossesse et en post-partum, ils ont souligné l'intérêt d'un suivi étroit après l'accouchement en raison d'une possible exacerbation ou rechute 3 à 6 mois après l'accouchement [15].

D'après l'analyse des dossiers de notre étude, la grossesse et l'accouchement n'ont été rapportés comme événement antérieur ou concomitant à la rechute dans aucun dossier.

Dans une étude indienne, une analyse univariée a révélé que l'augmentation de la durée des symptômes, les antécédents d'asthénie, les stades radiographiques avancés (stades 3 et 4) plus élevés au moment de la présentation étaient des facteurs significatifs prédictifs de rechute. Cependant, en analyse multivariée, seule la présence de l'asthénie lors de la présentation était associée à une rechute [9]. Les résultats rapportés à partir des cas de notre série concordent avec ce constat ; le taux des patients ayant rapporté une asthénie lors de la présentation initiale de la maladie dans le lot R est de 17% contre seulement 9% dans le lot NR. L'asthénie pourrait donc être un facteur prédictif de la rechute.

L'étude de Zheng et al. a démontré que le pourcentage augmenté de neutrophiles circulants était un prédicteur significativement indépendant de la rechute de la sarcoïdose pulmonaire traitée par corticostéroïdes [4].

Pathologiquement, la sarcoïdose était marquée par une inflammation granulomateuse dans l'organe affecté. L'augmentation des facteurs chimiotactiques neutrophiles dans LBA reflète que les neutrophiles pourraient être impliqués dans une inflammation non spécifique et induire une inflammation soutenue dans la sarcoïdose pulmonaire [16].

Dans notre série, l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire n'a pas montré de différence significative entre les deux lots étudiés.

Le LBA était à prédominance de PNN dans 8% des cas du lot NR et dans 6% des cas du lot R.

Une étude menée sur les cas de sarcoïdose sévère après arrêt de traitement par infliximab, a mentionné que les patients présentant une forte activité de la maladie au début du traitement ont un risque accru de rechute après son arrêt.

Une explication possible pourrait être que ces patients, souffrant d'une maladie active sévère, ont besoin d'un schéma thérapeutique plus intensif, soit en dose, soit en durée. Il pourrait être intéressant de rechercher si le risque de rechute serait plus faible si l'administration d'infliximab était poursuivie pendant une période plus longue ou à un schéma posologique plus élevé que la dose standard [17].

En outre, sur la base de l'histoire naturelle de la maladie, les patients dont la durée de la maladie est plus longue pourraient être plus susceptibles de rechuter après l'arrêt de l'infliximab [17].

Dans notre étude, le pourcentage des patients dans le lot R ayant une présentation clinique bruyante (syndrome sec, lésions cutanées, auscultation pulmonaire anormale) et des anomalies paracliniques marquées (un trouble restrictif à l'EFR et une uvéite lors de l'exploration ophtalmique) est supérieur à celui dans le lot NR. On déduit donc que les patients ayant une forte activité clinique et paraclinique de la maladie lors de la présentation initiale sont plus susceptibles de rechuter.

D'autres facteurs de risque de rechute sont rapportés dans la littérature comme le rapport des cellules Treg / Th17 circulantes [18], un taux sérique élevé du récepteur de l'interleukine - 2 soluble dans le sérum (sIL-2R) élevé [17] ou bien un SUVmax élevé sur PET Scan au 18-FDG [19,20] mais qui n'ont pas été évalués dans notre étude.

Lors de l'étude de Gottlieb et al., les rechutes surviennent plus fréquemment chez les patients traités par corticostéroïdes, et rarement chez ceux traités.

[6]. Ceci peut être expliqué par la nécessité autrement c'est à dire la sévérité de la maladie, mais une explication alternative peut être exclue : le traitement corticostéroïde lui-même a contribué à la propension à la rechute.

En effet, Eule et ses co-auteurs [21] ont randomisé un groupe de 182 patients asymptomatiques atteints de la sarcoïdose pour recevoir 6 ou 12 mois de corticothérapie, ou pas de traitement. Après une période d'observation moyenne de 8,9 ans, ils ont noté que 22% du groupe traité avait besoin d'être traité par les corticostéroïdes pour une rechute une fois que le traitement avec le médicament était réduit, alors que seulement 13% du groupe non traité nécessitait un traitement ultérieur en raison d'une rechute ou d'une progression de la maladie.

Néanmoins, il est curieux que dans ce groupe randomisé, le traitement aux stéroïdes puisse avoir entraîné un taux de rechute plus élevé ; leur taille d'échantillon était trop petite pour produire des différences de signification statistique.

Est-ce qu'un traitement corticostéroïde lui-même, ou non, contribue à la propension à la rechute ? Il y avait en effet un certain soutien à cette hypothèse dans plusieurs études [6, 21].

Néanmoins, l'entretien prolongé des corticostéroïdes n'a jamais été recommandé pour réduire le risque de rechute, mais aucune preuve ne soutient cette approche [22]. La décision clinique d'initier un corticostéroïde doit refléter la pesée des risques liés à l'utilisation des corticostéroïdes et les avantages potentiels [4].

Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature puisque la majorité des patients du lot R, à savoir 83%, ont déjà été traités par les corticostéroïdes. Est-ce que les indications de la corticothérapie doivent être rediscutées et limitées ? Des études supplémentaires seront souhaitables afin de confirmer cette hypothèse.

Contrairement aux cas rapportés de traitement réussi de la sarcoïdose active avec des inhibiteurs du TNF- α , Louie et al. rapportent le cas d'une patiente qui a présenté une rechute de sa sarcoïdose 3 semaines après l'initiation de l'éta nercept pour traiter sa spondylarthrite ankylosante active. Elle a présenté une amélioration clinique et radiographique rapide après l'arrêt de l'éta nercept, et l'instauration de la corticothérapie [23]. L'inhibition du TNF- α chez cette patiente a entraîné une rechute de la maladie quiescente, suggérant l'hypothèse que le TNF- α fonctionne pour contenir l'inflammation active dans la sarcoïdose, plutôt que d'être lui-même le médiateur pathogène principal.

Ce cas s'ajoute à quelques rapports récents sur le développement d'une sarcoïdose après un traitement avec des inhibiteurs du TNF- α [24, 25].

L'inflximab en revanche a montré son efficacité dans le traitement de la sarcoïdose réfractaire et extra-pulmonaire [26, 27, 28].

Cependant, les patients atteints de sarcoïdose traités par infliximab semblent avoir une très forte probabilité de rechute de leur maladie lorsque le médicament est arrêté [29].

Dans une étude dans laquelle le médicament a été retiré après 1 an ou moins, 90% des patients ont eu une récurrence de leur maladie symptomatique [30].

Ce facteur n'a pas pu être étudié dans notre série de cas, aucun patient parmi les 110 étudiés au total n'a bénéficié d'un traitement anti TNF- α .

V. Conclusion

La sarcoïdose est une maladie rare et généralement bénigne, mais pour certains malades dont l'évolution est marquée par la rechute, elle peut devenir grave et invalidante.

La survenue de rechute rend la prise en charge des malades encore plus difficile, la durée de la maladie plus longue et les effets indésirables des traitements encore plus lourds. La prédiction de la rechute est une étape clé pouvant améliorer par la suite la prise en charge et la qualité de vie des patients.

Notre étude a réussi à identifier certains facteurs prédictifs de la rechute de la sarcoïdose : l'âge, la présence de l'asthénie lors de la présentation initiale de la maladie, la forte activité de la maladie sur le plan clinique ou paraclinique et le traitement initial par la corticothérapie.

Ces résultats très intéressants doivent pousser les cliniciens à surveiller les sujets à risque d'une manière très rapprochée afin de dépister une éventuelle rechute.

En ce qui concerne les décisions thérapeutiques, les indications de la corticothérapie doivent être rediscutées, l'abstention thérapeutique pourrait être un meilleur choix si l'évaluation clinique et paraclinique de la maladie le permet.

Références :

- [1]. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J (2014) Sarcoidosis. *Lancet* 383 :1155–1167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)
- [2]. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS (2007) Sarcoidosis. *N Engl J Med* 357 :2153–2165. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071714>

- [3]. Khan NA, Donatelli CV, Tonelli AR, Wiesen J, Ribeiro Neto ML, Sahoo D, Culver DA (2017) Toxicity risk from glucocorticoids in sarcoidosis patients. *Respir Med* 132 :9–14. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.003>
- [4]. Zheng Y, Wang H, Xu Q, Yan X, Zhuang Y, Jiang H, Meng F, Xiao Y, Cai H, Dai J. Risk factors of relapse in pulmonary sarcoidosis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2019 Jul;38(7):1993-1999. doi: 10.1007/s10067-019-04507-3. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30877493.
- [5]. Y. Uzunhan, A. Hervé, D. Valeyre, H. Nunes. Sarcoidose : qui et comment traiter ? La lettre du pneumologue 2013 ; Vol XVI ; 22-28.
- [6]. Gottlieb JE, Israel HF, Steiner RF, Triolo JF, Patrick H (1997) Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 111 :623–631
- [7]. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, Zachary JB, MacGregor MI (1986) Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci* 465:702–712 <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=00778923&date=1986&volume=465&page=702>
- [8]. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 52–58.
- [9]. Nath A, Hashim Z, Khan A, Gupta M, Neyaz Z, Misra DP, Mishra R, Srivastava S. Experience of sarcoidosis and factors predicting relapse at tertiary care institute in North India. *Indian Journal of Rheumatology* 2019;14:4 : 265-270
- [10]. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, Zachary JB, MacGregor MI. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;465:702-12. doi: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb18549.x. PMID: 3460404.
- [11]. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL (2016) Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: a population-based nested case-control study. *Respir Med* 120:87–90. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.10.003>
- [12]. Freymond N, Cottin V, Cordier JF. Infiltrative lung diseases in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011 Mar ;32(1) :133-146. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.006. PMID: 21277455.
- [13]. Cipriani A, Casara D, Di Vittorio G, Marcolongo A, Tommasini A, Festi G, Salvagnin D, Scala P. Sarcoidosis and pregnancy. *Sarcoidosis*. 1991 Sep;8(2):183-5. PMID: 1669995.
- [14]. Abarquez C, Pandya K, Sharma OP. Sarcoidosis and pregnancy. Clinical observation. *Sarcoidosis*. 1990 Mar;7(1):63-6. PMID: 2345821.
- [15]. Vahid B, Mushlin N, Weibel S. Sarcoidosis in pregnancy and postpartum period. *Curr Respir Med Rev* 2007 ; 3 : 79–83. doi:10.2174/15733980779941749
- [16]. Ziegenhagen MW, Schrum S, Zissel G, Zipfel PF, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Increased expression of proinflammatory chemokines in bronchoalveolar lavage cells of patients with progressing idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *J Investig Med*. 1998 Jun;46(5):223-31. PMID: 9676055.
- [17]. Vorselaars AD, Verwoerd A, van Moorsel CH, Keijsers RG, Rijkers GT, Grutters JC. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):602-9. doi: 10.1183/09031936.00055213. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23988768.
- [18]. Liu Y, Qiu L, Wang Y, Aimurola H, Zhao Y, Li S, Xu Z. The Circulating Treg/Th17 Cell Ratio Is Correlated with Relapse and Treatment Response in Pulmonary Sarcoidosis Patients after Corticosteroid Withdrawal. *PLoS One*. 2016 Feb 4;11(2):e0148207. doi: 10.1371/journal.pone.0148207. PMID: 26845566; PMCID: PMC4742270.
- [19]. Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM, Zanen P, van de Garde EM, Oyen WJ, Grutters JC. 18F-FDG PET as a predictor of pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011 Oct;28(2):123-9. PMID: 22117503.
- [20]. Mostard RL, Verschakelen JA, van Kroonenburgh MJ, Nelemans PJ, Wijnen PA, Vöö S, Drent M. Severity of pulmonary involvement and (18)F-FDG PET activity in sarcoidosis. *Respir Med*. 2013 Mar;107(3):439-47. doi: 10.1016/j.rmed.2012.11.011. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23261309.
- [21]. Eule H, Weinecke A, Roth I, Wuthe H. The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. Later results of a continuing clinical study. *Ann N Y Acad Sci*. 1986 ;465 :695-701. doi : 10.1111/j.1749-6632.1986.tb18548.x. PMID: 3524366.
- [22]. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest*. 1999 Apr;115(4):1158-65. doi: 10.1378/chest.115.4.1158. PMID: 10208222.
- [23]. Louie GH, Chitkara P, Ward MM. Relapse of sarcoidosis upon treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):896-8. doi: 10.1136/ard.2007.078840. PMID: 18474661.
- [24]. Ishiguro T, Takayanagi N, Kurashima K, Matsushita A, Harasawa K, Yoneda K, Tsuchiya N, Miyahara Y, Yamaguchi S, Yano R, Tokunaga D, Saito H, Ubukata M, Yanagisawa T, Sugita Y, Kawabata Y. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Intern Med*. 2008;47(11):1021-5. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0602. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18520114.
- [25]. Verschuere K, Van Essche E, Verschuere P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007 Nov;26(11):1969-71. doi: 10.1007/s10067-007-0594-1. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17340045.
- [26]. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, Albera C, Brutsche M, Davis G, Donohue JF, Müller-Quernheim J, Schlenker-Herceg R, Flavin S, Lo KH, Oemar B, Barnathan ES; Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1;174(7):795-802. doi: 10.1164/rccm.200603-402OC. Epub 2006 Jul 13. PMID: 16840744.
- [27]. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005 Mar;127(3):1064-71. doi: 10.1378/chest.127.3.1064. PMID: 15764796
- [28]. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, Drent M; Centocor T48 Sarcoidosis Investigators. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1189-96. doi: 10.1183/09031936.00051907. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18256069.
- [29]. Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirology*. 2009 May;14(4):522-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01518.x. Epub 2009 Apr 5. PMID: 19386069.
- [30]. Baughman RP, Lower EE, Ingledue R, Kaufman AH. Management of ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012 Mar;29(1):26-33. PMID: 23311120.