



# Développement et validation d'un score d'activité dans la sarcoïdose : le Sarcoidosis Disease Activity Index (SDAI)

T. Chazal, R.Lhote, M. Pineton de Chambrun, J.Haroche, M.Pha, A.Mathian, M.Hie, Z.Amoura, F.Cohen-Aubart

Service de Médecine Interne 2  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
Sorbonne Université

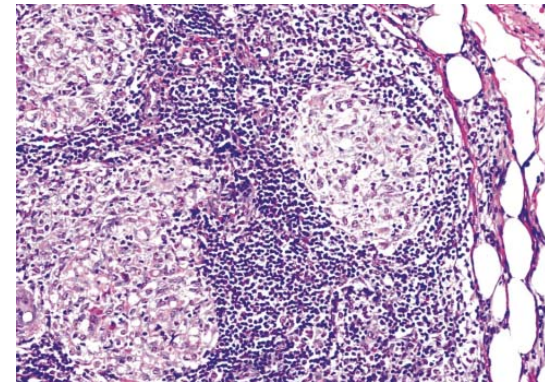


# Conflits d'intérêts

- Aucun

# Un constat

- Très peu d'études randomisées thérapeutiques dans la sarcoïdose
- Pourquoi?
  - Hétérogénéité des patients, critères diagnostiques flous
  - Hétérogénéité de la maladie
  - Evaluation de l'activité difficile
  - Absence de critères de réponse au traitement validé dans les formes extrapulmonaires.



# Introduction

- **Evaluation de l'activité difficile:**
  - Hétérogénéité clinique
  - Absence de marqueurs biologiques fiables utilisables en routine
  - Absence de corrélation stricte entre l'imagerie et l'activité de la maladie
- **Intérêt d'une évaluation de l'activité de la maladie**
  - Individuelle: prise en charge thérapeutique
  - « Collective »:
    - Inclusion de patients homogènes dans les études thérapeutiques
    - Critère de réponse au traitement

# Scores d'activité

- **Extra-Pulmonary Physician Organ Severity Tool (ePOST)**
  - Score de sévérité : 6 stades (0 à 6) pour chacun des 17 organes sauf le poumon

Stade	Définition
0	Pas affecté
1	Léger
2	Peu sévère (mild)
3	Modéré (moderate)
4	Modéré à sévère
5	Sévère
6	Très sévère

Judson *et al.* Eur Respir J 2008

- Evaluation subjective
- Utilisé comme marqueur de réponse au traitement

# Objectifs

- **Objectif principal:** établir un **score d'activité global** de la sarcoïdose en comparant les résultats du score à l'activité de la maladie évaluée par plusieurs méthodes:
  - Evaluation rétrospective de l'activité selon différentes méthodes
  - Marqueurs d'activité biologiques de la maladie: ECA sérique
  - Données du 18FDG TEP-scanner
  - Autres scores utilisés dans la sarcoïdose: ePOST
- **Objectifs secondaires:** évaluer l'association entre le résultat de ce score et:
  - Survenue de rechutes
  - Présence d'un handicap fonctionnel
  - Décision thérapeutique

# Patients et méthodes

- **Identification:** codage PMSI entre 2013 et 2017: patients hospitalisés pour sarcoïdose
- **Critères d'inclusion**
  - Age supérieur à 18 ans lors de la première visite dans le service
  - Diagnostic de sarcoïdose selon les critères WASOG 2013
  - Histologie confirmant la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse quelle qu'en soit la localisation
- **Critères de non-inclusion**
  - Données insuffisantes
  - Autre cause de granulomatose
  - Absence de documentation histologique

# Suivi des patients

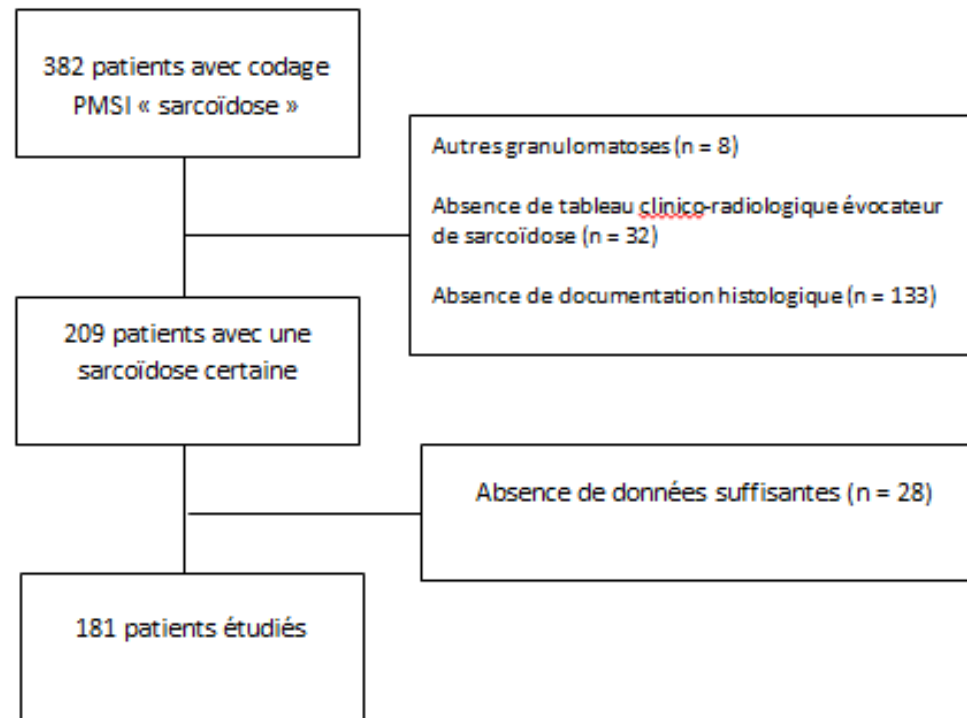
- **M0:** 1<sup>ère</sup> évaluation dans le service
  - Recueil des caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques
  - Dosage d'ECA
  - Données du 18FDG TEP-scanner
  - Calcul de l'ePOST
- **M6:** 2<sup>ème</sup> évaluation à 6 mois de la précédente
  - Mêmes informations
- **ML:** dernière visite dans le service
  - Rechute, nombre de rechutes, délai entre les rechutes
  - Handicap fonctionnel (Rankin modifié  $\geq 2$ )



# Suivi des patients

- A chaque évaluation:
  - **Estimation de l'activité de la maladie:**
    - En aveugle des résultats du score
    - De manière qualitative: maladie active/non active
    - De manière semi-quantitative sur une échelle de Likert: pas d'activité, activité faible, modérée, élevée
    - De manière quantitative sur une échelle analogique de type Physician global assessment (PGA) cotée entre 0 et 10
  - **Evaluation de la décision thérapeutique**
    - Abstention thérapeutique, pas de modification de traitement, diminution du traitement, augmentation mineure du traitement, augmentation majeure du traitement
    - Type de traitement reçu

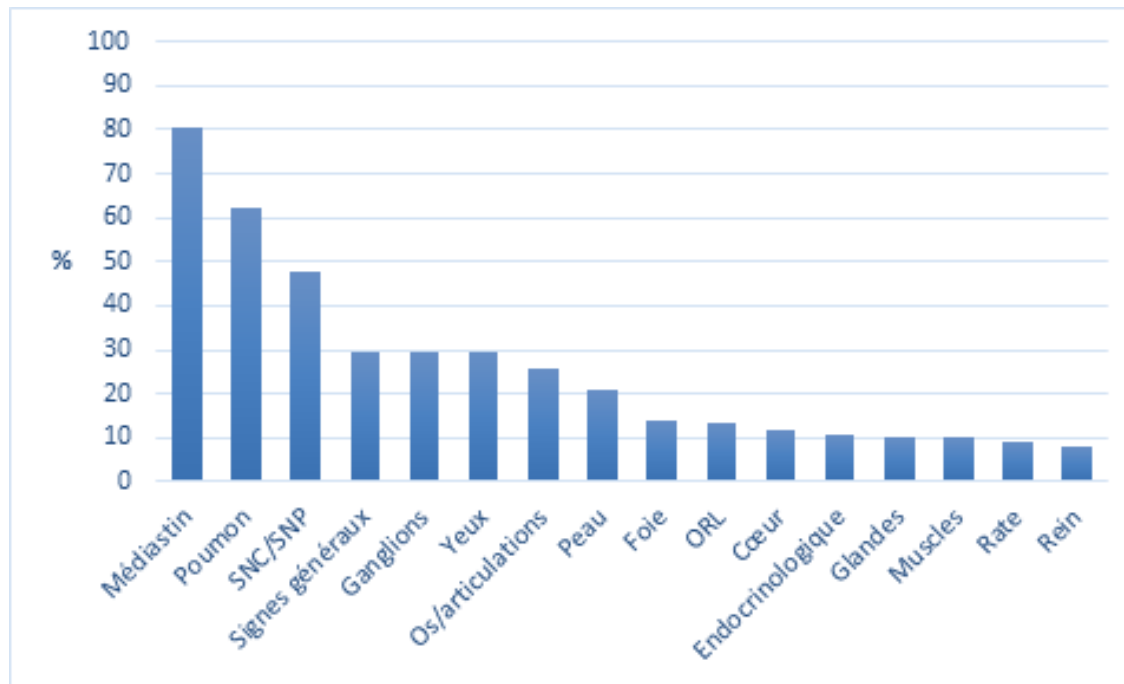
# Résultats



**Diagramme de flux des patients inclus dans la cohorte rétrospective**

# Résultats

- Age au diagnostic de sarcoïdose 41 ans (+/- 13,1)
- Sexe ratio (H/F): 0,9 (86/95)
- Caractéristiques cliniques :



# Etablissement du score

- Première étape: **sélection des items du score**
  - Revue de la littérature
  - Avis d'experts
- Items exclus du score si:
  - Présent chez moins de 5% des patients de notre cohorte
  - Evaluant une atteinte séquellaire d'organe ou ne permettant pas de distinguer une atteinte active d'une atteinte séquellaire
  - Redondants par rapport à d'autres items présents dans le score
  - Item non spécifiques d'une activité de la maladie
- Pour chaque critère
  - Caractère récent: présent et/ou aggravé depuis moins de 3 mois
  - Caractère persistant: présent depuis 3 mois sans aggravation récente

# Sarcoidosis disease activity index

	Récent	Persistant
<b>Signes généraux</b>		
- Fièvre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Amaigrissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte pulmonaire</b>		
- Toux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Dyspnée NYHA II/ III/IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pneumopathie interstitielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Adénopathies médiastino-hilaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hypertension pulmonaire	<input type="checkbox"/>	X
<b>Atteinte ganglionnaire</b>		
- Adénopathies périphériques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte oculaire</b>		
- Atteinte du segment antérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Atteinte du segment postérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Papillite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte glandulaire</b>		
- Hypertrophie glandes lacrymales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Parotidite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte cutanée</b>		
- Erythème noueux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sarcôïdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Lupus pernio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte ORL</b>		
- Symptômes naso-sinusiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Symptômes laryngés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte hépatique</b>		
- Hépatomégalie/ foie nodulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Cholestase > 3 N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

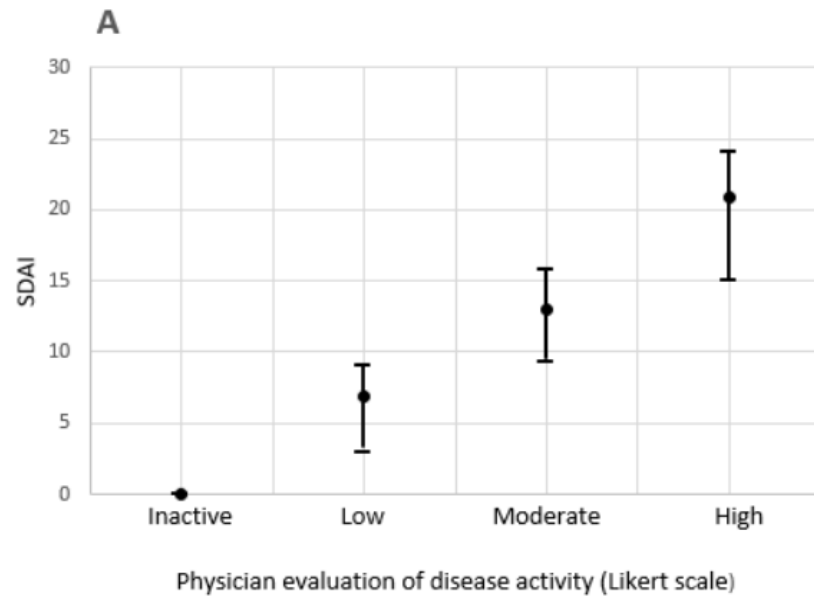
	Récent	Persistant
<b>Atteinte articulaire</b>		
- Arthralgies / douleurs osseuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Arthrite/ synovite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte rénale</b>		
- Néphropathie tubulo-interstitielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/>	X
<b>Atteinte musculaire</b>		
- Myalgies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- CPK > 2 N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Déficit moteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte cardiaque</b>		
- BBD/BAV1	<input type="checkbox"/>	X
- Signes d'insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Troubles du rythme ventriculaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Troubles de la conduction haut degré	<input type="checkbox"/>	X
<b>Atteinte neurologique</b>		
- Anomalies nerfs crâniens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pléiocytose > 5 éléments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hyperprotéïnorachie > 0,5 g/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hypersignal IRM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Prise de contraste IRM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HTIC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Neuropathie périphérique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte endocrinienne</b>		
- Diabète insipide	<input type="checkbox"/>	X
<b>Atteinte splénique</b>		
- Splénomégalie / rate nodulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Atteinte biologique</b>		
- Hypercalciurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Hypercalcémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Pondération des items

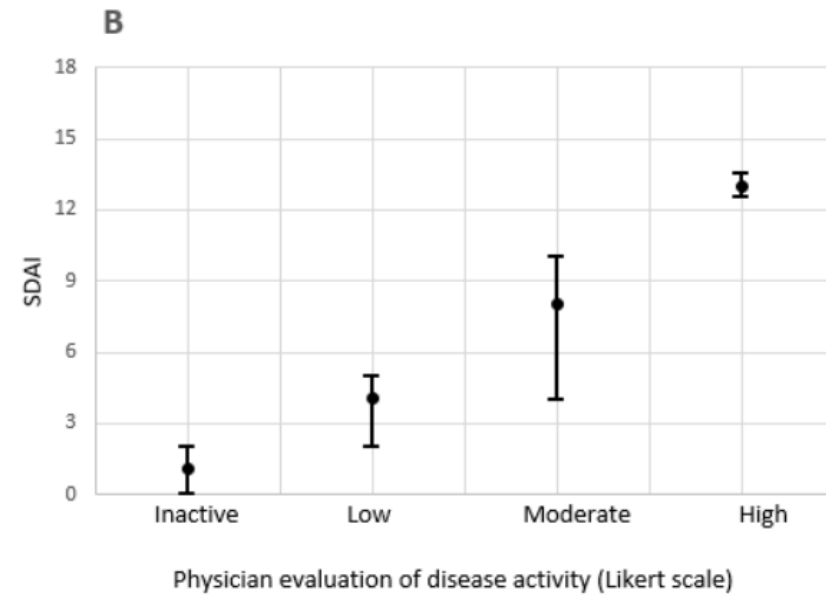
Paramètres statistiques du SDAI selon l'activité de la maladie (oui/non)

Recent item	Persistent item	Sensitivity, %	Specificity,%	PPV,%	NPV,%	AUC	Score $\geq$
1	0	77	98	98	70	0.88	1
1	1	82	89	93	73	0.93	3
2	1	80	95	97	72	0.95	4
3	1	90	87	93	83	0.96	3
3	2	86	89	94	78	0.95	6
4	1	90	87	93	82	0.96	3
4	3	86	89	94	78	0.95	8

# SDAI en fonction de l'activité



M0



M6

# Comparaison du SDAI au dosage d'ECA

- **M0** (n = 64)
  - ECA moyenne: 148,5 U/L (SD: 87,1)
  - SDAI moyen 17,4 (SD 8,4)
  
- **M6**
  - ECA moyenne: 74,8 U/L (dosage positif chez 48% des patients)
  - SDAI moyen 4,1 (p < 0,001 vs M0)



# Comparaison du SDAI avec le TEP scanner

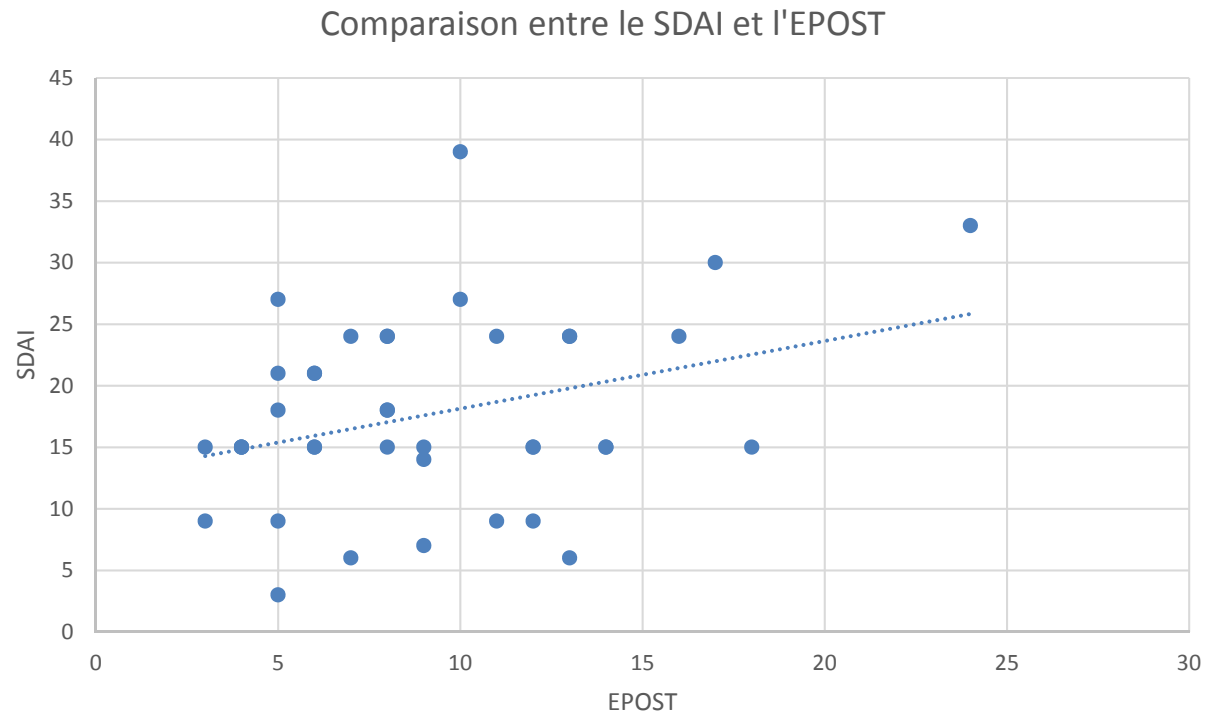
- **M0** (n = 48)

	Pas d'activité	Activité faible	Activité modérée	Activité élevée
Nombre de patients	4	5	3	36
SDAI médian	3	7	8	20
Nombre d'organes hypermétaboliques (médiane)	1	2	2	3
SUV moyen	5.7	6.85	9.366	8.45
SUV max	5.9	18.8	14.3	49.9

- **SDAI corrélé à :**
  - Nombre d'organes hypermétaboliques :  $\rho = 0.586$ ,  $p < 0.001$
  - SUV moyen :  $\rho = 0.508$ ,  $p < 0.001$
  - SUV max :  $\rho = 0.541$ ,  $p < 0.001$

# Comparaison du SDAI avec l'ePOST

- **Corrélation du SDAI avec le score ePOST**
  - ePOST médian de 8 (3-24)



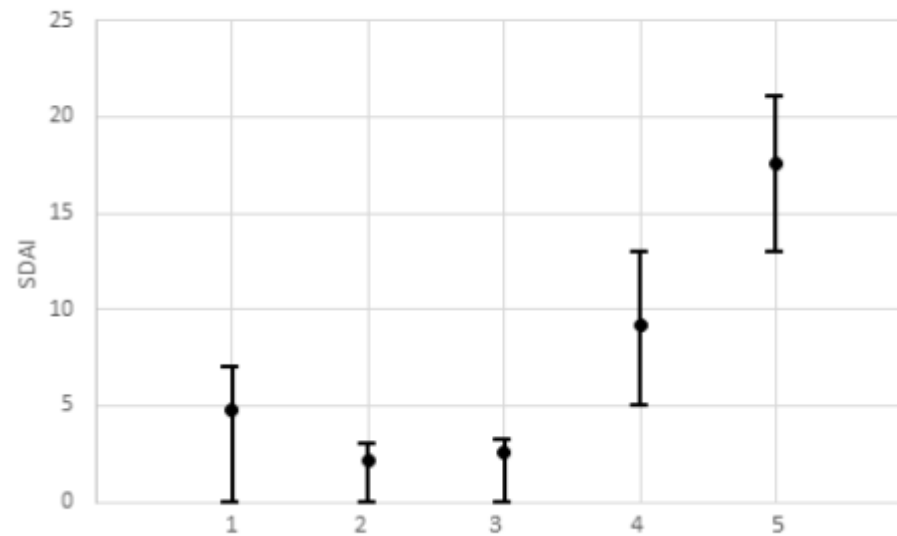
$\rho = 0,33$  (0,02-0,58)  
 $p = 0,04$

# Objectifs secondaires

- **Rechute (n = 77, 42%)**
  - SDAI à M0 16.5 vs 16.3, p = 0.82
- **Décès (n = 1)**
- **Handicap (n = 22, 12%)**
  - Score de Rankin  $\geq 2$
  - SDAI à M0 14,1 vs 17,2 , p = 0,09

# Corrélation avec la décision thérapeutique

$\rho = 0,6 (0,49-0,69)$



- 1 : Abstention thérapeutique
- 2 : Réduction du traitement
- 3 : Pas de changement de traitement
- 4 : Augmentation mineure du traitement
- 5 : Augmentation majeure du traitement

# Conclusions

- Le SDAI est un score d'activité clinique, biologique et morphologique **simple** et **réalisable en routine**
- Le SDAI est corrélé significativement à **l'activité de la maladie** estimée par plusieurs méthodes

# Conclusions

- Le SDAI est corrélé à d'autres marqueurs d'activité de la maladie validés: **ECA et TEP-scanner**
- Le SDAI est corrélé à la **décision thérapeutique**
- Le SDAI est corrélé à **l'ePOST**, score développé dans la sarcoïdose et utilisé comme critère de réponse au traitement dans les études thérapeutiques
- Nécessité d'études prospectives pour le valider