

À PROPOS DE L'AUTEURE

Fiona Lovegrove, MD

La D^{re} Fiona Lovegrove est dermatologue à London, en Ontario, où elle dirige un cabinet indépendant de dermatologie générale. Elle s'intéresse tout particulièrement à la médecine et à l'immunodermatologie. D^{re} Lovegrove est diplômée du programme combiné M.D./Ph.D. de l'Université de Toronto. Elle a obtenu son doctorat en recherche sur les maladies infectieuses en 2008 et son doctorat en médecine en 2010. Elle a poursuivi sa résidence en dermatologie, qu'elle a terminée en juin 2016, à l'Université de Toronto. Dans ses temps libres, elle aime faire du vélo sur les sentiers riverains, découvrir les bières artisanales locales et cuisiner ou déguster des plats succulents.



ADOPTION D'UNE MALADIE ORPHELINE : PRISE EN CHARGE DE LA SARCOÏDOSE À L'ÈRE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

Introduction :

La sarcoïdose est un trouble inflammatoire granulomateux à médiation immunologique. Cette maladie est difficile à diagnostiquer et à traiter, parce qu'elle est associée à de multiples présentations cutanées, qu'elle peut affecter n'importe quel organe et que le diagnostic ne peut être établi qu'après avoir éliminé toutes les autres affections granulomateuses, y compris les infections. L'établissement d'un diagnostic de sarcoïdose et un traitement efficace peuvent toutefois sauver des vies.

Une meilleure compréhension de cette maladie complexe a donné lieu à de nouvelles options thérapeutiques, notamment l'application novatrice de médicaments biologiques et d'inhibiteurs à petites molécules (IPM) hors indication. Le présent article explore les principaux aspects cliniques de la sarcoïdose cutanée, passe rapidement en revue les analyses qu'un dermatologue affairé doit effectuer et analyse des données probantes concernant l'utilisation de médicaments biologiques et d'IPM dans le traitement des patients atteints de la sarcoïdose cutanée.

Étiologie et pathophysiologie :

On croit que la sarcoïdose est attribuable à une exposition environnementale qui déclenche une réaction pro-inflammatoire exubérante chez une personne génétiquement prédisposée. Les cytokines produites par les Th1 sont surréglementées, les cytokines produites par les Th2 sont sous-réglementées et la concentration de lymphocytes T régulateurs diminue, ce qui entraîne la formation de granulomes et une réponse inflammatoire dysrégulée et persistante¹. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est une cytokine Th1 qui a été identifiée comme étant essentielle dans le développement et le maintien des granulomes infectieux². Dans la sarcoïdose, le TNF- α est un

médiateur essentiel de la réponse inflammatoire, en conjonction avec l'interféron-gamma ainsi que les transducteurs de signaux intracellulaires et les activateurs de transcription (STAT)¹³⁻⁵. Une meilleure connaissance du mécanisme de formation des granulomes sarcoïdiens fournit des cibles moléculaires à des fins de diagnostic, de surveillance de la progression de la maladie et, en fin de compte, de traitement.

Variantes cliniques :

La sarcoïdose cutanée est connue pour la variété de ses présentations morphologiques, d'où son appellation de « grand imitateur ». La présentation classique de la sarcoïdose sur la peau est constituée de papules ou de plaques de couleur brun-rouge ayant une apparence de « gelée de pomme » à la diascopie (Figure 1). Mais d'autres présentations courantes incluent le *lupus pernio*, les nodules sous-cutanés ou « Darier-Roussy », la sarcoïdose tatouée et cicatricielle⁶. Rappelons que, bien que peu fréquente, la sarcoïdose cutanée peut également présenter une morphologie psoriasiforme, annulaire, hypopigmentée ou ulcéreuse.

Bilan :

Certaines variantes cliniques, telles que le *lupus pernio* et la sarcoïdose nodulaire sous-cutanée, sont généralement associés à une sarcoïdose systémique⁶, mais un diagnostic de sarcoïdose cutanée justifie un bilan systémique complet⁷. Le bilan sanguin a pour objet d'évaluer l'implication systémique et de planifier la prise en charge et la surveillance de la maladie. Les tests doivent porter sur la NFS, la fonction hépatique, la fonction rénale, l'hormone thyroïdienne (TSH), les concentrations de calcium et de vitamine D et l'analyse des urines⁷. Au départ, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui est produite par les macrophages et d'autres constituants du granulome, était considérée comme positivement corrélée à un diagnostic de sarcoïdose⁸. Des données récentes n'indiquent toutefois qu'une faible sensibilité et spécificité en tant que marqueur de diagnostic⁹. Puisque



Figure 1. Cas de cutaneous sarcoidosis chez un jeune homme.

mon cabinet traite un grand nombre de patients, je compte sur des dossiers médicaux électroniques – à l'aide de macros et de demandes de tests sanguins préremplis – pour simplifier ces tâches. Je demande également au fournisseur de soins primaires du patient d'organiser près de chez lui un électrocardiogramme (ECG), un échocardiogramme, une radiographie pulmonaire, des tests de fonction pulmonaire et un examen ophtalmique pour le patient. Enfin, comme la sarcoïdose est une maladie véritablement multisystémique, il est souvent nécessaire de recommander les patients aux soins de nombreux spécialistes et de coordonner leur prise en charge.

Approche thérapeutique :

Le traitement des patients atteints de sarcoïdose cutanée suit une progression thérapeutique semblable à celui d'autres maladies inflammatoires de la peau – traitements topiques, injections intralésionnelles, traitements classiques administrés par voie orale, traitements biologiques et IPM. Un traitement systémique doit généralement être envisagé lorsque les traitements topiques et intralésionnels sont un échec, ou lorsque la maladie cutanée est généralisée ou défigurante⁶. Par ailleurs, le traitement est justifié lorsque le patient

présente certaines manifestations systémiques de sarcoïdose, comme une hypercalcémie, une atteinte pulmonaire évolutive, une atteinte cardiaque symptomatique, une maladie oculaire ou une atteinte au système nerveux central.

Traitements systémiques classiques :

Depuis les années 1950, les corticostéroïdes oraux sont utilisés pour traiter efficacement la sarcoïdose. Les premières études ont révélé une amélioration objective et subjective à des degrés divers chez tous les patients traités (N = 13)¹⁰. Chez les patients atteints de maladies chroniques, le traitement prolongé par corticostéroïdes est toutefois associé à une morbidité considérable. Il est donc très important de disposer d'options thérapeutiques efficaces qui épargnent les stéroïdes.

Dans le cadre d'une petite étude sur la sarcoïdose cutanée, une amélioration subjective a été observée chez 93 % des patients, alors qu'une amélioration objective a été observée chez 86 % des patients (N = 14)¹¹. Le méthotrexate semble atteindre son effet maximal après 6 mois de traitement chez les patients atteints de sarcoïdose cutanée¹². De nombreuses études ont porté sur des antipaludiques, notamment la chloroquine^{13,14} et l'hydroxychloroquine¹⁵, chez des patients atteints de sarcoïdose. Dans le cadre d'un essai ouvert, l'hydroxychloroquine s'est révélée efficace dans le traitement de patients atteints de sarcoïdose cutanée, sauf lorsqu'une atteinte pulmonaire est en cause, comme l'a démontré une cohorte de 17 patients qui présentaient des granulomes sarcoïdiens cutanés et qui ont été traités par hydroxychloroquine (2 à 3 mg/kg/jour)¹⁵. Les tétracyclines, notamment la minocycline^{16,17} et la doxycycline¹⁸, peuvent également s'avérer efficaces dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose cutanée. Dans le cadre d'une étude prospective, une amélioration a été observée chez 83 % des patients (N = 12) traités par minocycline, à raison de 200 mg/j, pendant une période médiane de 12 mois¹⁷, alors qu'une étude rétrospective a

révélé une amélioration chez 74 % des patients (N = 27)¹⁶ traités par minocycline, soit 6 (22 %) ayant obtenu une rémission complète, 14 (52 %) une rémission partielle, alors que 7 (26 %) n’ont obtenu aucune rémission. Des données probantes de qualité variée appuient également le recours à d’autres médicaments dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose, dont l’allopurinol^{19,20}, la leflunomide²¹, le mofétilmycophénolate^{22,23}, la pentoxifylline²⁴ et la thalidomide²⁵⁻²⁹.

Nouveaux traitements systémiques – Agents biologiques :

Puisque le TNF α est considéré comme étant un médiateur en amont important de la formation de granulomes, l’inhibition du TNF α devrait être une cible thérapeutique efficace en présence de sarcoïdose^{5,30}. L’infliximab est le traitement biologique qui s’appuie sur le plus de données qui en justifient l’utilisation chez les patients atteints de sarcoïdose. Des essais contrôlés avec répartition aléatoire des sujets ont révélé un effet bénéfique en présence d’une maladie pulmonaire^{31,32}, extrapulmonaire³³ ou cutanée³⁴. Entre le début du traitement et la 24^e semaine, 12 patients traités par infliximab présentaient des changements significatifs en ce qui a trait à la desquamation ($p < 0,005$) et à l’induration ($p < 0,01$) de la sarcoïdose cutanée, comparativement à ceux ayant reçu un placebo. Mais aucune différence n’a été observée quant à l’érythème ou la surface affectée³⁴.

Les données portant sur l’adalimumab en appuient également l’utilisation chez les patients atteints de sarcoïdose pulmonaire³⁵ ou cutanée³⁶. Un essai de 12 semaines contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire des sujets, suivi d’une prolongation de 12 semaines en phase ouverte et de 8 semaines sans traitement, a montré une amélioration de plusieurs paramètres d’évaluation de la maladie cutanée, notamment l’indice de la qualité de vie en dermatologie (DLQI) ($P = 0,0034$), dans le groupe de sujets traités par adalimumab (N = 10), comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (N = 6), à la

24^e semaine avec une certaine perte de réponse après 8 semaines de retrait du traitement³⁶. Enfin, le golimumab, un inhibiteur qui appartient également à la classe des inhibiteurs du TNF- α , offre peut-être une autre option thérapeutique, puisqu’il a été associé à une tendance à l’amélioration du score PGA (amélioration selon l’évaluation globale par le médecin) à la 28^e semaine, comparativement à un placebo, avec réponse numériquement non significative de l’évaluation cutanée globale par le médecin après le traitement par golimumab (53 %), comparativement à un placebo (30 %)³⁷. La même étude n’a révélé aucune différence significative quant à la sarcoïdose pulmonaire chez les sujets traités par golimumab et n’a révélé aucune différence significative quant à la sarcoïdose pulmonaire ou cutanée chez les sujets traités par ustékinumab³⁷. L’étanercept n’a pas été associé au même degré d’efficacité que les autres antagonistes du TNF α dans le traitement des sujets atteints de sarcoïdose. Les rapports de cas ont montré une résorption de la sarcoïdose cutanée chez les sujets traité par étanercept^{38,39}. Dans l’ensemble, les données probantes ne sont toutefois pas concluantes et le traitement par étanercept des sujets atteints d’une autre maladie a été considéré comme un traitement qui, paradoxalement, contribue à la sarcoïdose⁵.

Le rituximab est un autre agent biologique qui a été proposé comme traitement chez les sujets atteints de sarcoïdose. Encore une fois, les données probantes sont inconcluantes et les effets bénéfiques qui ont été

observés dans le cadre de la phase précoce d’un essai prospectif mené auprès de dix patients atteints de sarcoïdose pulmonaire réfractaire étaient limités⁴⁰.

Nouveaux traitements systémiques – Inhibiteurs à petites molécules :

Les inhibiteurs à petites molécules sont des médicaments administrés par voie orale qui inhibent un processus de signalisation intracellulaire et régulent l’expression génétique en aval. Ce domaine thérapeutique suscite un intérêt énorme dans le domaine des maladies inflammatoires et est à l’origine d’une poussée récente dans le développement de ces médicaments, tout particulièrement dans la classe des inhibiteurs de Janus Kinase (JAK). Les inhibiteurs de Janus kinase modulent la voie de signalisation JAK-STAT, inhibant la phosphorylation STAT, régulant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires en aval. Le tofacitinib (inhibiteur du JAK 1/3 approuvé pour les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, d’arthrite psoriasique ou de colite ulcéreuse) a été utilisé pour traiter efficacement un cas de sarcoïdose multiorgane réfractaire au traitement conventionnel⁴¹ et trois cas de sarcoïdose cutanée également réfractaire au traitement conventionnel⁴². Selon un rapport portant sur un cas unique, l’utilisation hors indication de ruxolitinib (un inhibiteur de JAK1 et de JAK2) a été associée à une résolution d’un cas de sarcoïdose cutanée en concomitance chez un patient atteint de la maladie de Vaquez⁴³. D’un point de vue mécanique, ce résultat apparaît tout à fait compréhensible puisque STAT1 semble être un médiateur clé dans la

CLASSE DE MÉDICAMENTS	AGENT THÉRAPEUTIQUE
CORTICOSTÉROÏDES ORAUX	VARIÉS
ARMM/AGENTS IMMUNOMODULATEURS	MÉTHOTREXATE; LEFLUNOMIDE; THALIDOMIDE
ANTIPALUDIQUE	CHLOROQUINE; HYDROXYCHLOROQUINE
TÉTRACYCLINES	MINOCYCLINE; DOXYCYCLINE
INHIBITEUR DE LA XANTHINE OXYDASE	ALLOPURINOL
IMMUNOSUPPRESSEUR	MOFÉTILMYCOPHÉNOLATE
INHIBITEUR DU TNF- α	GOLIMUMAB; INFILIXIMAB; ADALIMUMAB
INHIBITEURS DE JANUS KINASE	TOFACITINIB; RUXOLITINIB
INHIBITEUR DE LA PHOSPHODIESTÉRASE	APRÉMILAST; PENTOXIFYLLINE

Tableau 1. Options thérapeutiques possibles contre la sarcoïdose

voie de la sarcoïdose. Par conséquent, l'inhibition de JAK justifie une étude plus approfondie dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose. Comme on l'a mentionné précédemment, la pentoxifylline, un inhibiteur de la phosphodiesterase (PDE) qui a une faible activité anti-TNF- α , s'est révélée être un traitement efficace contre la sarcoïdose. L'aprémilast (un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4) indiqué chez les patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave) a fait l'objet d'une évaluation dans le traitement des patients atteints de sarcoïdose cutanée. Une réduction significative de l'indice d'induration a été observée par rapport aux valeurs de départ ($p < 0,02$) chez quinze patients traités par aprémilast, à raison de 20 mg deux fois par jour pendant 12 semaines, mais aucune amélioration n'a été observée quant à l'érythème, la desquamation et la surface affectée⁴⁴.

Discussion et conclusion

La sarcoïdose est l'une des maladies cutanées les plus courantes. Par conséquent, les dermatologues ont souvent la responsabilité de poser le diagnostic, de diriger l'examen systémique et d'amorcer le traitement chez les patients atteints de cette maladie inflammatoire à médiation immunitaire. Puisque de nombreuses maladies dermatologiques sont relativement rares, et puisque les dermatologues sont à l'aise pour comprendre les facteurs immunologiques qui sous-tendent les affections dermatologiques les plus courantes et que nombre de nos traitements sont « hors indication », notre profession est particulièrement bien placée pour tirer parti des principes immunologiques et des nouveaux traitements chez les personnes atteintes de sarcoïdose.

Références :

- Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis--scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):457-467. doi:10.1038/nrrheum.2011.93
- 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 Baltim Md* 1950. 2002;168(9):4620-4627. doi:10.4049/jimmunol.168.9.4620
- Christophi GP, Caza T, Curtiss C, Gumber D, Massa PT, Landas SK. Gene expression profiles in granuloma tissue reveal novel diagnostic markers in sarcoidosis. *Exp Mol Pathol*. 2014;96(3):393-399. doi:10.1016/j.yexmp.2014.04.006
- Rosenbaum JT, Pasadhika S, Crouser ED, et al. Hypothesis: sarcoidosis is a STAT1-mediated disease. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2009;132(2):174-183. doi:10.1016/j.clim.2009.04.010
- Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, Hertl M. TNF- α : a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(11):2104-2111. doi:10.1111/jdv.13246
- Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):699.e1-18; quiz 717-718. doi:10.1016/j.jaad.2011.11.965
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-755. doi:10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
- Silverstein E, Friedland J, Lyons HA, Gourin A. Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis: clinical and possible pathogenic significance. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;278:498-513. doi:10.1111/j.1749-6632.1976.tb47062.x
- Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016;194(1):91-95. doi:10.1007/s00408-015-9826-3
- Siltzbach LE. Effects of cortisone in sarcoidosis; a study of thirteen patients. *Am J Med*. 1952;12(2):139-160. doi:10.1016/0002-9343(52)90208-8
- Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 1990;299(3):153-157. doi:10.1097/00000441-199003000-00002
- Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, Shupack JL. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(3):451-454. doi:10.1016/0190-9622(91)70071-9
- Morse SI, Cohn ZA, Hirsch JG, Schaefer RW. The treatment of sarcoidosis with chloroquine. *Am J Med*. 1961;30:779-784. doi:10.1016/0002-9343(61)90213-3
- Zic JA, Horowitz DH, Arzubaga C, King LE. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol*. 1991;127(7):1034-1040.
- Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(3 Pt 1):487-489. doi:10.1016/0190-9622(90)70246-e
- Steen T, English JC. Oral minocycline in treatment of cutaneous sarcoidosis. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):758-760. doi:10.1001/jamadermatol.2013.2977
- Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137(1):69-73. doi:10.1001/archderm.137.1.69
- Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):869-872. doi:10.1001/archderm.141.7.869
- Pollock JL. Sarcoidosis responding to allopurinol. *Arch Dermatol*. 1980;116(3):273-274.
- Brechtel B, Haas N, Henz BM, Kolde G. Allopurinol: a therapeutic alternative for disseminated cutaneous sarcoidosis. *Br J Dermatol*. 1996;135(2):307-309.
- Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003;42(5):700-702. doi:10.1093/rheumatology/keg156
- Papiris S, Stagaki E, Papadaki G, et al. Mycophenolate mofetil as an alternative treatment in sarcoidosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58:101840. doi:10.1016/j.pupt.2019.101840
- Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, Nousari HC. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):147-148. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05042.x
- Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, Schlaak M. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1665-1669. doi:10.1164/ajrccm.155.5.9154873
- Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(5 Pt 2):866-869. doi:10.1016/0190-9622(95)91549-4
- Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: a case report. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(5 Pt 2):835-838. doi:10.1016/s0190-9622(98)70360-3
- Rousseau L, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with low doses of thalidomide. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):1045-1046. doi:10.1001/archderm.134.8.1045
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest*. 2002;122(1):227-232. doi:10.1378/chest.122.1.227
- Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):235-241. doi:10.1016/j.

jaad.2003.07.006

30. Crommelin HA, Vorselaars ADM, van Moorsel CHM, Korenromp IHE, Deneer VHM, Grutters JC. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy*. 2014;6(10):1127-1143. doi:10.2217/imt.14.65

31. Baughman RP, Shipley R, Desai S, et al. Changes in chest roentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest*. 2009;136(2):526-535. doi:10.1378/chest.08-1876

32. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, 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*. 2006;23(3):201-208.

33. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1189-1196. doi:10.1183/09031936.00051907

34. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Infliximab for chronic cutaneous sarcoidosis: a subset analysis from a double-blind randomized clinical trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2016;32(4):289-295.

35. Sweiss NJ, Noth I, Mirsaeidi M, et al. Efficacy Results of a 52-week Trial of Adalimumab in the Treatment of Refractory Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2014;31(1):46-54.

36. 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;68(5):765-773. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.056

37. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1296-1307. doi:10.1183/09031936.00000914

38. Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol JDD*. 2006;5(6):538-540.

39. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1864-1867.

40. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1525-1528. doi:10.1183/09031936.00224513

41. Damsky W, Young BD, Sloan B, Miller EJ, Obando JA, King B. Treatment of Multiorgan Sarcoidosis With Tofacitinib. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(2):106-109. doi:10.1002/acr2.11112

42. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):612-621. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.098

43. Wei JJ, Kallenbach LR, Kreider M, Leung TH, Rosenbach M. Resolution of cutaneous sarcoidosis after Janus kinase inhibitor therapy for concomitant polycythemia vera. *JAAD Case Rep*. 2019;5(4):360-361. doi:10.1016/j.jdc.2019.02.006

44. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):262-264. doi:10.1001/archdermatol.2011.301