

# Epidémiologie de la sarcoïdose par l'étude de certificats de décès : facteurs de risque environnementaux et professionnels

Orianne DUMAS | orianne.dumas@inserm.fr

Inserm - Vieillesse et maladies chroniques. Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines - Villejuif

Mots clés : Environnement, épidémiologie, mortalité, sarcoïdose, travail

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire caractérisée par la formation de granulomes\*, qui affecte principalement les poumons et le système lymphatique, mais peut se manifester au niveau d'autres organes comme la peau, les yeux, le cœur ou le système nerveux (1). Elle touche les individus de tout âge, avec une incidence de 10 à 35 cas pour 100 000 personnes-années. Alors que la sarcoïdose a des formes asymptomatiques avec une rémission spontanée chez certains patients, elle devient chronique avec des atteintes sévères dans 30 % des cas. Les formes les plus graves de la maladie pourraient causer le décès de 1 à 5 % des patients.

Bien que les causes exactes de la sarcoïdose restent inconnues, il est maintenant admis qu'en plus de déterminants génétiques, des sources environnementales multiples pourraient initier la réponse granulomateuse qui caractérise cette pathologie (2). Cependant, les recherches étiologiques sur la sarcoïdose n'ont pas encore permis l'identification d'antigènes\* qui pourraient être mis en cause dans son développement. Cette pathologie étant relativement rare et difficile à diagnostiquer, peu d'études épidémiologiques ont examiné ses déterminants et notamment les facteurs de risque professionnels ou environnementaux. Ainsi, des études utilisant de larges bases de données telles que celles issues de registres de mortalité ont un intérêt pour décrire les excès de mortalité dans certaines sous-populations, et mettre en évidence de possibles facteurs de risque de la maladie. C'est l'objet des deux articles présentés dans cette note, portant sur des études réalisées en France et aux Etats-Unis.

## Mortalité liée à la sarcoïdose en France : une analyse en cause multiples

Jamilloux Y. et al. (2016). Sarcoidosis-related mortality in France: a multiple-cause-of-death analysis. *Eur Respir J*, vol. 48(6):p.1700-9.

### Résumé

Cet article porte sur l'analyse de données recueillies par le CépiDC (centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) pour décrire la mortalité liée à la sarcoïdose en France entre 2002 et 2011, selon l'âge, le sexe, la période d'étude et la région. L'ensemble des certificats de décès enregistrés en France pendant cette étude, soit 5 289 090 décès (données exhaustives disponibles dans la base de données du CépiDC), ont été étudiés. Les taux de mortalité standardisés sur l'âge ont été calculés en prenant pour référence l'âge de la population générale française en 2006. Au total, 1 662 décès liés à la sarcoïdose ont été identifiés à partir des certificats ; la sarcoïdose y était listée comme la cause initiale de décès\* (n=801) ou comme autre maladie causant ou contribuant au décès (n=861). L'âge moyen au décès lié à la sarcoïdose était de 70,4 ans, alors que l'âge moyen au décès dans la population générale était de 76,2 ans. Le taux de mortalité standardisé était de 3,6/million, et augmentait significativement au cours de la période étudiée. Ce taux était similaire chez les hommes et les femmes ; cependant, les décès liés à la sarcoïdose étaient plus souvent observés chez les hommes avant l'âge de 65

ans, et plus souvent chez les femmes après cet âge. Lorsque la sarcoïdose était listée comme étant la cause initiale de décès, les autres causes les plus fréquemment listées étaient les maladies respiratoires chroniques, les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses. Des différences géographiques étaient observées pour le taux de mortalité, variant de 1,98 à 5,40 cas par million selon les départements. Un taux de mortalité plus élevé était observé dans le nord de la France, alors que les taux les plus faibles étaient observés dans les régions du centre.

### Commentaire

L'étude de Jamilloux et al. apporte des données épidémiologiques importantes sur la mortalité liée à la sarcoïdose en France à partir d'une base de données exhaustive couvrant l'ensemble du territoire. Une augmentation du taux de mortalité lié à la sarcoïdose a été observée durant la période d'étude, comme cela a été décrit dans d'autres pays ; cependant, une meilleure reconnaissance de la maladie au cours du temps est probablement à l'origine de cette augmentation. De plus, cette étude montre pour la première fois des disparités géographiques en France quant à cette pathologie. Les données disponibles ne portant que sur la mortalité, une influence sur ces résultats de facteurs socio-économiques liés par exemple à des disparités sociales dans l'accès aux soins ne peut pas être exclue. Il est cependant peu probable que de tels facteurs soient la seule explication pour les

disparités géographiques observées. Un gradient nord-sud dans l'occurrence de la sarcoïdose a été suggéré dans plusieurs études, à différentes échelles (continent, ou pays, par exemple en Suède (3)). Parmi les hypothèses formulées pour expliquer ce gradient, un rôle de l'environnement plus froid, pouvant favoriser des infections virales dans les premières années de vie (période de développement du système immunitaire), a été suggéré (4). Cependant, dans d'autres pays comme en Irlande (5) ou aux Etats-Unis (6), des différences géographiques ont été observées pour la prévalence ou l'incidence de la sarcoïdose, mais elles ne correspondaient pas à un gradient nord-sud. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent une influence de facteurs environnementaux, professionnels (2) ou comportementaux (7) sur la maladie. Une limite des études basées sur les certificats de décès est une probable sous-représentation des cas de sarcoïdose les moins sévères, ou en rémission plusieurs années avant le décès. L'absence de données sur des facteurs de risque individuels, tels que l'exposition professionnelle, non disponibles dans la base de données du CépIDC, était également une limite de l'étude de Jamilloux et al. L'étude de Liu et al., conduite aux Etats-Unis, permet d'apporter plus d'éléments sur ce dernier point.

### Association entre expositions professionnelles et sarcoïdose : analyse à partir des certificats de décès aux États-Unis, 1988-1999

Liu H. et al. (2016). Association Between Occupational Exposures and Sarcoidosis: An Analysis From Death Certificates in the United States, 1988-1999. *Chest*, vol.150(2): p.289-98.

#### Résumé

En utilisant des informations disponibles sur les certificats de décès aux États-Unis, cette étude avait pour objectif d'évaluer les associations entre les expositions professionnelles et la mortalité liée à la sarcoïdose. L'analyse a porté sur l'ensemble des individus décédés entre 1988 et 1999 dans 25 États américains, soit 7 118 535 décès. Le métier principal est renseigné sur les certificats de décès aux États-Unis, et codé selon une classification standard (« US bureau of census »). Pour évaluer les expositions professionnelles, une matrice emplois-expositions\* a été mise en place spécifiquement pour cette étude par un hygiéniste industriel, pour lier les codes métiers à une évaluation des expositions potentielles. Les expositions professionnelles ou les métiers pour lesquels un lien avec la sarcoïdose a été suggéré auparavant (2,7) ont été étudiés. Cela comprenait, pour les expositions spécifiques : l'exposition à des métaux, des matières organiques, des fumées, ou des animaux ; et pour les métiers : des professions de santé, de vente ou dans l'administration. Un décès était classé comme « lié à la sarcoïdose » si la maladie était listée parmi les causes multiples de décès ou comme cause initiale de décès. Les expositions professionnelles des individus dont le décès était lié à la sarcoïdose étaient comparées à celles d'individus dont le décès n'était pas lié à cette maladie. Les

associations étaient exprimées sous forme d'odds ratio de mortalité (MOR\*), ajustés sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'année du décès, et les autres expositions professionnelles. Au total, 3 393 décès étaient liés à la sarcoïdose (0,048%), dont 1 579 pour lesquels la sarcoïdose était la cause initiale de décès. Un risque plus élevé de décès lié à la sarcoïdose était observé (MOR ajusté : 1,52 ; IC 95% = [1,35-1,71]) chez les individus avec au moins une des expositions professionnelles ou un des métiers étudiés. Plus spécifiquement, les expositions significativement associées à un risque accru de décès lié à la sarcoïdose étaient une exposition aux métaux (MOR : 1,41 [1,08-1,85]), le fait d'avoir eu une profession de santé (MOR : 1,61 [1,14-2,28]), d'enseignement (MOR : 1,90 [1,34-2,71]), de vente (MOR : 1,23 [1,03-1,48]), d'employé de banques (MOR : 1,71 [1,22-2,40]) ou une profession administrative (MOR : 1,86 [1,59-2,18]). Les auteurs concluaient que des expositions et métiers qui avaient auparavant été suggérés comme à risque pour la sarcoïdose étaient confirmés dans cette étude portant sur la mortalité. De manière générale, les associations étaient plus marquées chez les femmes que chez les hommes.

#### Commentaire

Les résultats de l'étude de Liu et al. étayaient l'hypothèse d'un lien entre certaines expositions professionnelles et la sarcoïdose et/ou la mortalité liée à la maladie. Ce lien avait déjà été examiné, notamment dans le cadre de l'étude cas-témoin (A Case-Control Etiologic Sarcoidosis Study (ACCESS)\* en 2004 (2). De plus, l'étude montre pour la première fois les associations entre les expositions professionnelles et les phénotypes de sarcoïdose les plus sévères, menant potentiellement à une mortalité prématurée. Certaines des associations décrites dans l'étude étaient attendues, comme le lien avec des métiers impliquant des expositions par voie respiratoire à des agents tels que les métaux, plus fréquentes chez les hommes. Pour d'autres métiers associés à un risque accru de mortalité lié à la sarcoïdose, comme l'enseignement, la vente, la banque ou l'administration, l'agent étiologique potentiel est plus difficile à établir. Ceci concerne plus fréquemment les femmes. Certaines de ces associations ont cependant été observées dans d'autres études (2,9). Liu et al., et d'autres auteurs auparavant (10) ont noté que ces métiers ont en commun le contact fréquent avec d'autres individus. Chez les personnes travaillant en environnement clos, la qualité de l'air intérieur, et notamment l'environnement microbien (moisissures, expositions bactériennes) pourraient également avoir un rôle dans l'étiologie de la sarcoïdose (8,11). Les différences dans le type d'exposition associé à la mortalité liée à la sarcoïdose entre hommes (inhalation) et femmes (contact avec d'autres individus) peut être mis en parallèle avec des différences observées dans d'autres études, dans le type d'organes touchés dans les cas de sarcoïdose chez les hommes (poumons, système cardiaque) et les femmes (peau, yeux). Cependant le lien entre le type d'exposition et les organes touchés n'a pas pu être étudié directement dans l'étude de Liu et al. Une des limites de cette étude était l'absence d'information sur l'histoire professionnelle complète des individus. En effet, seul le métier principal

était renseigné sur le certificat de décès. Il est ainsi possible que le métier étudié soit postérieur au diagnostic de sarcoïdose, ce qui pourrait être à l'origine de certaines associations non attendues. Une matrice emplois-expositions était utilisée pour évaluer les expositions professionnelles ; bien que cette matrice n'ait pas été formellement validée, cet outil d'estimation représentait une force comparativement à certaines études antérieures basées sur la déclaration des sujets, qui est potentiellement source de biais de mémoire.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Des recherches récentes portant sur l'épidémiologie et l'étiologie de la sarcoïdose par l'étude de certificats de décès apportent de nouveaux éléments en faveur de l'existence de facteurs de risques environnementaux et professionnels pour cette pathologie. Ces résultats semblent étayer l'hypothèse selon laquelle la sarcoïdose est liée à une réponse immunologique exagérée à des antigènes, encore non connus et probablement de sources multiples. Il est important, tant pour la communauté scientifique que médicale, d'avoir connaissance de résultats récents sur les causes potentielles de cette maladie, qui peut présenter des formes chroniques, sévères et difficiles à traiter. Plus de recherches, notamment par de nouvelles études épidémiologiques cas-témoins ou longitudinales (cohortes), ou par l'utilisation des bases de données de santé existantes pourraient contribuer à une meilleure connaissance de l'étiologie de la sarcoïdose, et apporter des éléments pour sa prévention. Le recueil de données sur les facteurs de risque professionnels dans ces études, mais aussi par les cliniciens traitant des patients avec une sarcoïdose, semble particulièrement important.

#### GENERAL CONCLUSION

*Recent research on sarcoidosis epidemiology and etiology using analysis of death certificates provides new insight into environmental and occupational risk factors for the disease. Results support the role in sarcoidosis of an exaggerated immune response to yet unidentified antigens, probably from multiple sources. It is of importance for both the scientific and medical community to be aware of recent results on potential causes for sarcoidosis, which can be a chronic, severe and difficult to treat pathology. More research is needed to determine the etiology of sarcoidosis and suggest prevention strategies, through new epidemiological studies with a case-control or longitudinal (cohort) design, or using existing databases. Collecting data on occupational risk factors in such studies, but also in clinical practice when treating patients with sarcoidosis, seem particularly important.*

#### Lexique

**ACCESS** : A Case-Control Etiologic Sarcoidosis Study (étude cas-témoin américaine sur l'étiologie de la sarcoïdose)

**Antigène** : Substance extérieure à l'organisme capable d'induire une réponse immunitaire ou de se lier de façon spécifique aux produits d'une réponse immunitaire préalable (anticorps ou récepteurs des lymphocytes T).

**Cause initiale de décès** : Cause à l'origine du processus morbide ayant conduit au décès (aussi appelée « cause principale du décès »).

**Granulome** : Conglomérat de cellules inflammatoires.

**Matrice emplois-expositions** : Tableau donnant la correspondance entre des intitulés d'emplois et le niveau d'exposition à certains agents ou nuisances présentant potentiellement un risque pour la santé.

**MOR (Mortality Odds Ratio)**: Mesure statistique exprimant le degré d'association entre une exposition et le risque de mortalité.

#### Publications de référence

1 **Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al.** Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383(9923):1155–67.

2 **Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al.** A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1324–30.

3 **Arkema E V, Grunewald J, Kullberg S, et al.** Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016;7(2):113–8.

4 **Kurata A.** Hygiene hypothesis: why south/north geographical differences in prevalence of asthma and sarcoidosis? *Med Hypotheses* 2012;79(2012):363–4

5 **Nicholson TT, Plant BJ, Henry MT, et al.** Sarcoidosis in Ireland: Regional differences in prevalence and mortality from 1996-2005. *Sarcoidosis Vasc Diffus. Lung Dis* 2010;27(2):111–20.

6 **Dumas O, Abramovitz L, Wiley AS, et al.** Epidemiology of Sarcoidosis in a Prospective Cohort Study of U.S. Women. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(1):67–71.

7 **Cozier YC, Coogan PF, Govender P, et al.** Obesity and Weight Gain in Relation to Incidence of Sarcoidosis in US Black Women. *Chest* 2015;147(4):1086–93.

8 **Newman KL, Newman LS.** Occupational causes of sarcoidosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(2):145–50.

9 **Kucera GP, Rybicki B a., Kirkey KL, et al.** Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest* 2003;123(5):1527–35.

10 **Barnard J, Rose C, Newman L, et al.** Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med* 2005;47(3):226–34.

**11 Laney AS, Cragin LA, Blevins LZ, et al.** Sarcoidosis, asthma, and asthma-like symptoms among occupants of a historically water-damaged office building. *Indoor Air* 2009;19(1):83–90.

**Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.