HAL
open science

Épidémiologie de la sarcoïdose et diagnostics alternatifs : étude de cohorte sur la population danoise

Jean-Denis Karam

To cite this version:

Jean-Denis Karam. Épidémiologie de la sarcoïdose et diagnostics alternatifs : étude de cohorte sur la population danoise. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02863409

HAL Id: dumas-02863409

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02863409

Submitted on 10 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2019 N°2019 - 187

Épidémiologie de la sarcoïdose et diagnostics alternatifs : étude de cohorte sur la population danoise.

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

SPÉCIALITÉ DE MÉDECINE INTERNE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 26 NOVEMBRE 2019

PAR

Jean-Denis KARAM

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

JUGES :

Monsieur le Professeur Olivier LAMBOTTE

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Monsieur le Docteur Rémy HAMON

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

RÉSUMÉ

Introduction. La sarcoïdose est une pathologie systémique d'étiologie inconnue et de diagnostic difficile. Le but de notre étude était d'actualiser les données épidémiologiques de la maladie, de rechercher des comorbidités associées à sa survenue comparativement à une cohorte de témoins, et de collecter les diagnostics qui suivent celui de sarcoïdose dans l'hypothèse de diagnostics erronés.

Patients et méthodes. Les cas de sarcoïdose étaient identifiés par le code de la 10e classification internationale des maladies (CIM-10) correspondant dans un registre national danois. Dix témoins par cas ont été sélectionnés au sein de la population générale, appariés par sexe et année de naissance. Les comorbidités ont été identifiées par leur code CIM-10, et les traitements par leur code de classification anatomique et thérapeutique.

Résultats. Nous avons identifié 13563 cas incidents de sarcoïdose entre 1995 et 2016, et 135630 témoins. Le pic d'incidence était entre 30 et 39 ans, 55 % des malades étaient des hommes, et l'âge médian était de 43 ans. Toutes les comorbidités étudiées étaient plus fréquentes dans la cohorte de sarcoïdose. Le diagnostic alternatif le plus fréquent était la tuberculose, avec 101 cas dans l'année suivant la sarcoïdose.

Discussion. Les caractéristiques démographiques de la cohorte de sarcoïdose sont concordantes avec les données existantes. Toutes les comorbidités étudiées étaient plus fréquentes dans la cohorte de sarcoïdose. Les diagnostics alternatifs les plus fréquents dans la cohorte de sarcoïdose étaient la tuberculose, les maladies inflammatoires digestives, la silicose et les pneumopathies d'hypersensibilité.

Conclusion. Nos résultats confortent les données épidémiologiques connues pour la sarcoïdose, et témoignent de l'importance des diagnostics différentiels.

Mots clés : Sarcoïdose, épidémiologie, Danemark, comorbidité, traitement médicamenteux.

ABSTRACT

Introduction. Sarcoidosis is a rare inflammatory disease of unknown cause. We sought to update the epidemiology of the disease, to assess the comorbidities and treatments followed by the patients, and to collect the rate of subsequent diagnoses.

Patients and methods. Sarcoidosis cases were identified in a nationwide Danish registry using the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) codes. We selected 10 controls per cases from the general population, matched by sex and birth date. Comorbidities were assessed by ICD-10 codes, and medication by the Anatomic and Therapeutic Classification.

Results. We identified 13563 incident cases and 135630 controls between 1995 and 2016. The peak of incidence was during the fourth decade, 55% of the patients were male, and the median of age at onset was 43 years. All the comorbidities studied were more frequent in the sarcoidosis cohort. The most frequent subsequent diagnosis was tuberculosis, with 101 cases the year after sarcoidosis.

Discussion. The demographics of our cohort confirm the existing data. All the studied comorbidities were more frequent in the sarcoidosis cohort. The most frequent alternative diagnoses were tuberculosis, inflammatory bowel diseases, silica pneumoconiosis and organic dust pneumonitis.

Conclusion. Our data are in line with the existing literature regarding epidemiology, and highlight the caution required at the exclusion of differential diagnoses.

Keywords: Sarcoidosis, epidemiology, Denmark, comorbidity, drug therapy.

Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours.

Louis Pasteur (1822 – 1895).

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Médecine Interne)

Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

CHU Amiens

Cher Professeur,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. L'étude est bâtie sur vos observations iconoclastes et vos encouragements à ne jamais nous fier aux dogmes. Vous m'avez permis de la rédiger au Danemark, au contact d'une équipe de recherche médicale hors norme à bien des égards. Puisse son contenu trouver grâce à vos yeux.

Veuillez recevoir, Professeur, l'assurance de mon respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur Olivier LAMBOTTE
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Médecine interne)
Service de Médecine interne et Immunologie clinique
DMU 7 « Endocrinologie - Immunités - Inflammations - Cancer - Urgences »
CHU Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Cher Professeur,

Vous me faites le plaisir de juger ce travail.
Le semestre passé à votre contact restera une étape déterminante dans l'accomplissement de ma formation. Votre gentillesse et votre humanité sont le fil d'Ariane de ma pratique.

Je vous prie de croire, Professeur, en l'expression de ma haute considération.

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Anatomie et cytologie pathologique)
CHU Amiens

Cher Professeur,

Vous avez accepté de juger mon travail de thèse. Vous m'avez beaucoup intéressé aux maladies rares lors de vos enseignements d'anatomo-pathologie. J'espère vous rendre la pareille avec ce travail.

Veuillez agréer, Professeur, l'expression de ma considération distinguée.

Madame le Professeur Claire ANDREJAK
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Pneumologie)
CHU Amiens

Chère Professeure,

Vous avez accepté sans réserve de juger mon travail de thèse, et je vous en remercie. Votre regard extérieur à la médecine interne sur cette pathologie toujours mystérieuse qu'est la sarcoïdose sera sans nul doute d'une aide précieuse.

Veuillez recevoir, Professeure, l'expression de mes sentiments respectueux.

Monsieur le Docteur Rémy HAMON

Praticien Hospitalier

(Médecine Interne)

CH Laon

Docteur Hamon,

Vous m'honorez de votre présence en tant que juge.
Vous êtes le premier interniste que j'ai eu la chance de côtoyer. Vos intuitions instantanées et votre humilité face aux limites de la médecine sont une grande source d'inspiration.

Veuillez recevoir, Docteur, l'assurance de mes meilleurs sentiments.

REMERCIEMENTS

Merci à mes parents, pour les valeurs qu'ils m'ont transmises, ainsi que pour leur éducation qui m'a beaucoup facilité la vie. Merci aussi au reste de la famille dont beaucoup nous ont quittés, en particulier aux libanais dont la culture est une grande richesse. Aux deux sœurs qui ne font rien comme les autres…

Merci infiniment à ma moitié, qui m'a apporté tout ce qui manquait à ma vie.

Merci à tous les médecins croisés pendant ma formation, je leur dois beaucoup. Je ne peux pas citer tout le monde, mais une mention spéciale à Jean Schmidt, la voix de la raison, aux parisiens Olivier et Nicolas, les esprits bouillonnants.

Merci à mes co-internes, dont beaucoup sont devenus des amis : Xavier mon frère spirituel, pour ton dévouement envers les malades, tes avis tranchés et tes fulgurances. Audrey avec ton caractère trempé et ton biker de conjoint. Thibaut, le penseur de la rhumatologie. Clément B avec ton talent et ta capacité à travailler dans la décontraction, et Clément G mon premier CCA. Pauline à la rigolade facile (déliiiire !). Merci évidemment à tous ceux qui ne sont pas cités…

Merci à toute l'équipe de la médecine interne, vous qui donnez un cachet si particulier à ce service, « la maison » !

Mes meilleurs souvenirs aux personnalités atypiques croisées pendant mes études, en particulier la fine équipe de la rue Lavalard…

Table des matières

I. INTRODUCTION 11
I.1 Définition et épidémiologie 11
I.2 Facteurs de risque 12
I.3 Diagnostic 13
I.3.1 Aspects cliniques 13
I.3.2 Aspects paracliniques 14
I.3.3 Aspects histologiques 17
I.4 Diagnostics différentiels 18
I.4.1 Pathologies malignes 18
I.4.2 Pathologies infectieuses 18
I.4.3 Pathologies inflammatoires et dysimmunitaires 21
I.4.4 Iatrogénie médicamenteuse 21
I.4.5 Expositions environnementales et professionnelles 22
I.4.6 Formes frontières 23
I.5 Objectifs de l'étude 23
II. PATIENTS ET MÉTHODES 24
II.1 Population de l'étude 24
II.1.1 Identification des patients 24
II.1.2 Identification des témoins 24
II.1.3 Identification des comorbidités et des traitements 25
II.2 Analyse statistique 25
II.3 Considérations éthiques 26
III. RÉSULTATS 27
IV. DISCUSSION 36
V. CONCLUSION 42
VI. APPENDICE 43
VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 51

I. INTRODUCTION

I.1 Définition et épidémiologie

La sarcoïdose est une pathologie inflammatoire d'étiologie inconnue qui, si elle manifeste un tropisme médiastino-pulmonaire marqué, peut atteindre tous les organes. Sa prévalence est estimée entre 1 cas pour 5000 à 1 pour 20000, elle touche hommes et femmes de manière équilibrée, et apparait généralement avant 50 ans, avec un pic d'incidence entre la seconde et la troisième décade. Sa distribution géographique, bien qu'elle puisse être influencée par des facteurs environnementaux, génétiques et de définition de la maladie, semble être plus élevée en Scandinavie (11 à 24 cas pour 100000 habitants et par an [1,2]) et plus rare en Asie du sud-est (1 cas pour 100000 habitants et par an au Japon [3] et en Corée [4]). Une variabilité ethnique est aussi probable, les malades noirs américains ayant une forme plus sévère au diagnostic, ainsi qu'un risque accru de fibrose pulmonaire et d'atteinte de plusieurs organes [5].

Si les signes cliniques de la maladie peuvent être absents ou aspécifiques, son diagnostic repose sur la description histologique d'une réaction inflammatoire faite de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséeuse, et la difficile exclusion des nombreux diagnostics différentiels.

Évolution et retentissement sont très variables et dépendent généralement de l'étendue de la maladie au diagnostic, qui peut être localisée comme multi-systémique, avec un nombre d'organes atteints compris le plus souvent entre 2 et 4. Le passage à la chronicité est péjoratif, augmentant le risque de fibrose et de destruction d'organe. Parmi cette grande variabilité, deux formes stéréotypées sont décrites : les syndromes de Löfgren et d'Heerfordt. Le premier, décrit en 1953 par le pneumologue suédois Sven Löfgren, est une forme aiguë d'évolution spontanément favorable représentant 20 à 30 % des sarcoïdoses et associant fièvre, arthralgies, érythème noueux et adénopathies médiastinales [6]. L'exceptionnel syndrome d'Heerfordt [7] regroupe fièvre, parotidite, uvéite antérieure et paralysie faciale périphérique, et peut révéler ou compliquer une sarcoïdose établie.

I.2 Facteurs de risque

Bien que la physiopathologie complète ne soit élucidée, plusieurs facteurs de risques sont identifiés ou suspectés. La maladie résulterait de la conjonction d'une susceptibilité individuelle et de l'exposition à un ou plusieurs antigènes. Une participation génétique, supposée à la lumière de regroupements familiaux de cas de sarcoïdose [8,9], a été retrouvée par l'intermédiaire de phénotypes *Human Leukocyte Antigen* (HLA) en particulier DRB1 et DQB1. Certains allèles sont prédictifs d'un phénotype clinique [10] comme l'HLA-DR3, apanage du syndrome de Löfgren et des formes spontanément résolutives.

La liste des antigènes susceptibles de déclencher une sarcoïdose est très variée et ne cesse de s'allonger. Le diagnostic de sarcoïdose reposant sur la description de granulome, tous les agents inducteurs de ces derniers sont suspects de pouvoir la déclencher. Les premiers décrits sont les agents infectieux, au premier rang desquels les mycobactéries, mais aussi d'autres bactéries à développement lent ou de clairance difficile, les champignons, et certains virus (voir paragraphe I.4). Les agents environnementaux imputables sont variés et leur reconnaissance a été aidée par la description d'une saisonnalité en fin d'hiver et au printemps [11], et d'une répartition géographique plutôt dans les zones rurales [2]. Ils peuvent être organiques (talc, argile, pollen de pins) ou inorganiques (béryllium, métaux lourds, aluminium, zirconium, terres rares [12]). Les expositions professionnelles sont également en cause, elles feront l'objet d'une description ultérieure.

La consommation de tabac a été décrite comme facteur protecteur de sarcoïdose depuis les années 1980 [13]. La nicotine est une substance dotée de propriétés anti-inflammatoires et possiblement immunomodulatrices, mais dans l'étude de Carlens et collaborateurs, l'inhalation de nicotine isolée n'abaissait pas le risque de sarcoïdose, suggérant l'implication d'un ou plusieurs autres composants de la fumée de tabac.

L'obésité est un facteur de risque établi de pathologies auto-immunes [14]. Plusieurs études américaines démontrent le rôle favorisant de l'obésité et de la prise pondérale : un risque accru de 40 % au sein d'un registre de santé de femmes noires [15], et un risque accru de 70 % dans un registre d'infirmières à prédominance de femmes blanches [16]. Le second résultat est à pondérer par l'identification des métiers de santé (principalement infirmières) [17] comme facteur de risque de sarcoïdose.

Certains médicaments et certaines situations cliniques sont inducteurs de granulomes. Les classes thérapeutiques seront décrites avec les diagnostics différentiels. Les situations cliniques sont principalement liées à une reconstitution immunitaire telles que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, les sorties d'aplasies de chimiothérapies cytotoxiques, l'introduction d'antirétroviraux pour une infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) au stade du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) [18], ou encore le recours aux inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire [19].

Enfin, un rôle hormonal est pressenti devant la constatation de marqueurs indirects d'imprégnation œstrogénique accrue tels que ménopause retardée ou première grossesse tardive chez des femmes noires américaines, associés à une diminution du risque de sarcoïdose [20]. Ceci pourrait expliquer le pic retardé d'incidence de sarcoïdose chez les femmes de certaines cohortes, diagnostiquées en post-ménopause.

I.3 Diagnostic

Le diagnostic est rendu difficile par l'absence de signe clinique spécifique de la maladie, et du caractère parfois longtemps asymptomatique des formes chroniques. Il n'existe pas de définition stricte et univoque permettant un diagnostic de certitude, aussi celui-ci est proposé devant un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Le diagnostic de sarcoïdose, par analogie aux critères définissant une atteinte d'organe émanant du *World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders* (WASOG) [21], est évoqué devant l'association de manifestations cliniques, radiologiques et biologiques, et est confirmé par la mise en évidence d'un granulome non caséeux et par l'exclusion des autres pathologies susceptibles d'être associées à une granulomatose.

I.3.1 Aspects cliniques

Les signes cliniques de la maladie sont très variés et volontiers aspécifiques. Ils dépendent de l'activité de la maladie, de sa durée d'évolution, de l'ethnie, des organes atteints. Les symptômes sont asthénie, fièvre généralement peu élevée, amaigrissement modéré, parfois sueurs nocturnes. Ils sont habituellement plus marqués chez les patients asiatiques et à peau noire, et le sont aussi dans le syndrome de Löfgren.

La localisation granulomateuse dans la sarcoïdose est variable et dépend des organes atteints. Toutefois, le tropisme pulmonaire et du tissu lymphoïde de la maladie explique que les granulomes soient plus fréquemment retrouvés dans les adénopathies médiastinales, le parenchyme pulmonaire, le foie, la rate et la peau. Le **Tableau I** résume les prévalences habituelles d'atteintes d'organes [22].

Tableau I – Atteintes classiques d'organes et symptomatologie [22]**.**

Organe	Symptômes liés	Prévalence
Poumons	Toux, dyspnée, sibilants	89-99 %
Peau	Lupus pernio, papules, macules, infiltration de cicatrice ou de tatouage	16-32 %
Yeux	Douleur oculaire et/ou érythème conjonctival, baisse d'acuité visuelle	5-23 %
Foie	Douleurs abdominales, perturbations biologiques, insuffisance hépatocellulaire	12-20 %
Adénopathies périphériques	Tuméfaction d'une aire ganglionnaire, douleur	13-15 %
Rate	Douleur abdominale	5-10 %
Système nerveux	Paralysie faciale, asthénie (par exemple par insuffisance hypophysaire), troubles de la marche, céphalées, paresthésies, vertige, troubles cognitifs, déficit sensoriel, parésies	3-9 %
Cœur	Troubles conductifs, palpitations, dyspnée, asthénie, syncopes, mort subite	2-5 %

I.3.2 Aspects paracliniques

Toutes les perturbations biologiques ont une faible sensibilité et spécificité, aucune n'est donc diagnostique. Certaines perturbations permettent de déceler une atteinte d'organe qui n'aurait pas de manifestation clinique, comme des perturbations du bilan hépatique ou une insuffisance rénale. Certaines anomalies biologiques ne sont pas le reflet d'une infiltration tissulaire localisée, mais de l'activité des macrophages granulomateux. Ainsi, la constatation chez 10 % des malades d'une hypercalcémie, ou chez 40 % d'une hypercalciurie résulte de la synthèse non régulée de calcitriol (métabolite actif de vitamine D_3, par ailleurs accessible à un

dosage sérique) par les macrophages activés, responsable d'une augmentation d'absorption digestive de calcium et de résorption osseuse ostéoclastique [23]. Le même mécanisme explique la sécrétion ectopique d'angioconvertase observée chez 60 % des malades [24], avec une proportionnalité entre la charge granulomateuse et le taux sérique [25]. Le taux sérique du récepteur soluble à l'IL-2, dont le dosage n'est pas utilisé en routine, est élevé dans la sarcoïdose [26]. D'autres anomalies hautement aspécifiques sont possibles : élévation du taux de Protéine C Réactive (CRP), de protéine sérique amyloïde A (SAA), hypergammaglobulinémie G (IgG) polyclonale, lymphopénie T Cluster de Différenciation 4 (CD4).

L'anergie tuberculinique, traduisant l'absence de réponse à l'intradermoréaction (IDR) chez des patients précédemment exposés à *Mycobacterium tuberculosis*, ou vaccinés par le bacille de Calmette et Guérin (BCG), est décrite depuis les la fin des années 1960 dans la sarcoïdose mais sa recherche ne fait plus partie de la pratique courante, au même titre que la réaction de Kveim-Siltzbach (induction de granulome chez un patient suspect de sarcoïdose par injection de matériel ganglionnaire granulomateux purifié d'un malade diagnostiqué).

Les imageries morphologiques et fonctionnelles font partie intégrante du diagnostic comme du suivi des malades. La radiographie pulmonaire (RP) est l'examen le plus accessible pour la recherche d'adénopathies médiastinales et d'anomalies parenchymateuses, et a permis la description de stades radiographiques de sévérité de l'atteinte pulmonaire (**Tableau II**) [27].

Tableau II – Classification radiographique des atteintes pulmonaires [27]**.**

Stade	Anomalies radiographiques	Pronostic
0	Radiographie normale	Non applicable
I	Adénopathies médiastinales bilatérales	Résolution spontanée majoritaire
II	Adénopathies médiastinales bilatérales et infiltration parenchymateuse	Résolution spontanée possible
III	Infiltration parenchymateuse sans adénopathies médiastinales	Résolution spontanée rare
IV	Fibrose pulmonaire	Atteinte irréversible

Elle est toutefois supplantée par la description plus fine des lésions apportée par la tomodensitométrie (TDM) qui, outre les adénopathies médiastinales, permet d'apprécier le

degré et le type d'atteinte interstitielle, de détecter des micronodules parenchymateux invisibles à la RP, des complications de type fibrose pulmonaire, des signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), des aspergillomes, ou des arguments en faveur de diagnostics différentiels tels que des cavernes tuberculeuses. La TDM abdominale permet aussi d'apprécier des atteintes abdominales, parfois accessibles également à l'échographie. L'échographie est un examen de choix pour le suivi de l'atteinte cardiaque, dépistée par un électrocardiogramme (ECG) et diagnostiquée le plus souvent en Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) devant un rehaussement myocardique tardif après injection de gadolinium [28], ou par imagerie isotopique. L'IRM peut s'avérer utile dans l'exploration d'une atteinte neurologique centrale, mais sa sensibilité n'est pas parfaite pour des petites lésions, notamment pituitaires [29]. Les imageries fonctionnelles, tout particulièrement la Tomographie par Émission de Positons au fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}F-FDG PET), sont précieuses pour recueillir une cartographie initiale des sites atteints notamment occultes, comme pour le suivi sous traitement [30], à pondérer avec l'irradiation et le coût de l'examen.

La bronchoscopie souple est un examen sûr et relativement peu invasif pour l'exploration du diagnostic, et peut être couplée à l'échographie transbronchique pour des biopsies d'adénopathies médiastinales, permettant la recherche de métastases ganglionnaires ou d'infiltration lymphomateuse [31]. La bronchoscopie permet de biopsier toute lésion muqueuse visualisée, mais aussi de réaliser des biopsies d'éperons ou transbronchiques [32]. Leur rendement peut toutefois être limité par l'expérience de l'examinateur et par la taille modeste des biopsies. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est utile pour le diagnostic (alvéolite lymphocytaire T CD4 définie par un rapport CD4/CD8>3.5) comme pour l'exclusion de diagnostics différentiels tels qu'infections et pneumoconioses. D'autres sites biopsiques sont possibles en fonction des atteintes suspectées, le choix devant être une pondération entre caractère invasif, rendement diagnostic habituel du site choisi, et spectre des diagnostics différentiels qu'il permet d'écarter.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont indispensables pour le diagnostic et le suivi de l'activité pulmonaire de la maladie, avec la mesure de capacité vitale forcée, du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) qui est abaissée en cas d'infiltration de la membrane alvéolo-capillaire par le tissu inflammatoire.

I.3.3 Aspects histologiques

Le granulome est une lésion élémentaire de l'inflammation, ubiquitaire et aspécifique, de description anatomo-pathologique. L'inflammation granulomateuse désigne l'organisation dite « folliculaire » (nodulaire) d'une prédominance de cellules mononuclées (histiocytes, macrophages, cellules épithélioïdes et/ou cellules géantes multinucléées), de lymphocytes et parfois d'autres éléments nucléés (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, plasmocytes), avec une participation obligatoire des fibroblastes. Deux types de cellules géantes sont décrits. Les cellules de Langhans, aspécifiques et issues de la fusion de cellules épithélioïdes, sont homogènes avec une répartition périphérique en fer à cheval des noyaux. Les cellules de Müller, très évocatrices de phénomène de phagocytose, ont un cytoplasme contourné et une répartition au hasard des noyaux dans le celui-ci.

La formation des granulomes est un mécanisme immunologique visant à isoler du soi un antigène étranger possiblement non dégradable par les mécanismes cellulaires tels que la phagocytose macrophagique, ou à piéger des agents infectieux ou des cellules infectées. Ils peuvent s'organiser autour de reliquats d'agents infectieux [33] sans que l'infection classique ne soit décelable, participant à l'entretien des phénomènes inflammatoires. À ce titre, ils sont considérés comme initiateurs des phénomènes de fibrose, probablement lorsqu'ils persistent dans le temps. Les facteurs associés à leur guérison ou leur persistance sont inconnus, mais leur identification pourrait permettre de comprendre l'hétérogénéité de pronostic des malades.

Les caractéristiques histologiques des granulomes peuvent orienter le diagnostic vers une origine secondaire. La plus caricaturale est la présence de nécrose caséeuse au centre du granulome. Le caséum est une substance éosinophile acellulaire pouvant contenir quelques fibres de la matrice extracellulaire ainsi que des mycobactéries, et résultant d'un phénomène de nécrose dite d'homogénéisation. Si le granulome caséeux est quasi pathognomonique des infections à mycobactéries, le granulome sarcoïdosique peut présenter une petite zone de nécrose dite fibrinoïde [34], qui peut être confondue avec un stade précoce de nécrose caséeuse.

La microscopie peut également retrouver des corps étrangers avec les colorations standards, comme les corps asbestosiques, ou des débris de matériel prothétique insensibles à la phagocytose. Certaines colorations spéciales (Ziehl, acide périodique de Schiff (PAS), Gomori-Grocott, coloration de Giemsa) peuvent souligner un pathogène : bactéries (mycobactéries, *Brucella*, spirochètes, *Tropheryma*…), champignons (*Histoplasma*), parasites (*Leishmania*, *Toxoplasma*). L'examen en lumière polarisée permet de mettre en évidence corps

étrangers et particules minérales. Citons les corps de Michaelis-Gutmann, inclusions cytoplasmiques calcifiées soulignées par le PAS et retrouvées au sein de macrophages agencés en nappes diffuses (cellules de von Hansemann), pathognomoniques de l'exceptionnelle malakoplaquie.

I.4 Diagnostics différentiels

Comme évoqué, la difficulté du diagnostic de sarcoïdose repose sur l'élimination des diagnostics différentiels. Bien qu'ils soient nombreux, certains sont écartés dès l'interrogatoire compte-tenu de leur rareté ou de la nécessité d'une exposition particulière pour leur développement. Toutefois, ce travail d'élimination ne doit pas être négligé, les implications thérapeutiques pouvant s'avérer antinomiques et lourdes de conséquences pour les malades.

I.4.1 Pathologies malignes

Le lien entre sarcoïdose et pathologies malignes est reconnu depuis les travaux entamés dans les années 1970 par Hans Brincker [35]. La description de formations granulomateuses au sein de tumeurs, en périphérie de localisations lymphomateuses tout comme dans leurs aires de drainage lymphatique, ont donné naissance au concept de sarcoïdose-lymphome [36,37] et de manifestation associée aux cancers. En outre, des données solides retrouvent un sur-risque de pathologies malignes chez les patients souffrant de sarcoïdose [38–41], source d'un débat non tranché concernant son origine : s'agit-il de la conséquence de l'inflammation granulomateuse chronique, ou la sarcoïdose cache-t-elle des cellules cancéreuses à un stade indétectable pour la médecine actuelle ?
De plus, la découverte d'une sarcoïdose pouvant précéder, être concomitante ou suivre le diagnostic de néoplasie, la différenciation d'une réaction associée au cancer (ou à ses traitements) d'une progression du néoplasme est impérative quoique difficile en pratique.

I.4.2 Pathologies infectieuses

Un grand nombre de pathologies infectieuses bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, de fréquence et de gravité variées, s'accompagnent d'une réaction granulomateuse (**Tableau III**) [42,43].

Tableau III – Granulomatoses infectieuses [42,43]**.**

Nature du pathogène	Espèce
Bactérien	*Mycobacterium tuberculosis* Mycobactéries atypiques *Bartonella henselae* *Brucella spp* *Tropheryma whipplei* *Treponema pallidum* *Borrelia spp* *Nocardia spp* *Listeria monocytogenes* *Klebsiella granulomatis* *Francisella tularensis* *Chlamydia trachomatis* *Coxiella burnetii*
Viral	VIH CMV EBV Rougeole Virus ourlien VHC HSV Virus Coxsackie
Parasitaire	*Toxoplasma spp* *Leishmania* *Toxocara spp* *Schistosoma spp*
Fongique	*Cryptococcus neoformans* *Candida spp* *Histoplasma capsulatum* *Aspergillus spp* *Sporothrix schenckii* *Coccidiodomyces immitis* *Paracoccidioides brasiliensis* *Phialaphora spp* *Pseudallescheria boydii* *Madurella spp*

Les circonstances du diagnostic, les explorations biologiques, les organes atteints et certaines particularités histologiques permettent en général d'orienter le diagnostic.

Les infections bactériennes en cause sont le plus souvent subaiguës, et causées par des pathogènes de physiologie atypique, tels qu'intracellulaires ou mycobactéries.

La tuberculose est l'exemple le plus caricatural de granulome infectieux pulmonaire, bien que d'autres mycobactéries dites atypiques présentent également un tel tropisme. Très classiquement, les biopsies de tuberculose et de sarcoïdose diffèrent quant à la nécrose, qui est caséeuse et abondante dans la première, absente dans la seconde. Toutefois, la difficulté de mise en évidence des mycobactéries en microscopie, ajoutée à la possibilité de ne pas trouver de nécrose dans une biopsie pourtant tuberculeuse (biopsie précoce, ou de petite taille), ou encore de faussement reconnaitre comme tuberculeuse la nécrose fibrinoïde pouvant accompagner la sarcoïdose, ne nous mettent pas à l'abri de diagnostics erronés source de perte de chance pour le malade (44). La méta-analyse de 31 études de réaction en chaîne par polymérase (PCR) mycobactéries chez des patients atteints de sarcoïdose (80 % de prélèvements tissulaires) par Gupta et collaborateurs retrouvait une fréquence de prélèvements positifs pour toutes mycobactéries de 26.4 %, dont 81 % pour *Mycobacterium tuberculosis* et 19 % pour les atypiques (qui n'étaient recherchées que dans 20 des 31 études) [45].

Les granulomes peuvent être suppurés, comme dans les infections par *Yersinia* ou la maladie des griffes du chat liée à *Bartonella henselae*, dont la particularité est de ne toucher qu'une aire ganglionnaire dans le territoire de drainage de l'inoculation. La répartition panlymphatique de granulomes suppurés est l'apanage de la lymphogranulomatose vénérienne, causée par des sous-types marginaux de *Chlamydia trachomatis*. Les infections chroniques à spirochètes, comme la syphilis tertiaire due à *Treponema pallidum*, s'accompagnent également de réactions granulomateuses exclusivement dans le tissu infecté. Ces nombreuses formes localisées sont assez aisées à distinguer de la sarcoïdose, et un grand nombre d'espèces citées sont anecdotiques en Europe puisque endémiques de pays lointains (tréponématoses non vénériennes, champignons). Certains virus sont inconstamment inducteurs de granulome comme le VIH, le virus de l'hépatite C (VHC) au niveau hépatique, et d'autres virus dont certains persistent à vie dans l'hôte (EBV, CMV, virus du groupe herpès), et qui pourraient jouer un rôle de déclencheur de sarcoïdose à la suite de primo-infection comme pendant la phase latente [46,47].

En définitive, si tous les agents pathogènes décrits sont inducteurs d'inflammation granulomateuse, leur rôle respectif dans la pathogenèse de la sarcoïdose reste incertain pour beaucoup d'entre eux, même si de sérieux candidats ressortent de la méta-analyse de 58 études par Esteves et collaborateurs [48].

I.4.3 Pathologies inflammatoires et dysimmunitaires

Certains grands cadres de maladies de système peuvent naturellement conduire à la formation de réactions granulomateuses. Elles illustrent parfaitement notre théorie de fragilité du diagnostic, qui regroupe probablement des pathologies hétérogènes dont l'étiologie n'est pas reconnue initialement, ou inconnue à l'heure actuelle. Les vascularites à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des vascularites granulomateuses des petits vaisseaux avec une atteinte pulmonaire et systémique. La découverte de ces anticorps dans les années 1980 [49], puis de leur association avec des formes particulières de maladies granulomateuses dans les années 1990 (granulomatose avec polyangéite (GPA), granulomatose éosinophilique avec polyangéite (eGPA) [50,51], et polyangéite microscopique (MPA)) les ont fait sortir du spectre de ce qui était alors considéré comme sarcoïdose.
La maladie de Kikuchi-Fujimoto est une inflammation bénigne d'adénopathies cervicales postérieures d'étiologie inconnue présumée virale, inconstamment accompagnée d'anticorps antinucléaires (AAN) qui, si elle semble s'apparenter au lupus érythémateux systémique (LES) car elle peut précéder ou compliquer cette pathologie, présente des lésions granulomateuses en son sein [52].

Parmi les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), la maladie de Crohn repose sur la constatation de lésions granulomateuses dans la paroi du tube digestif. Sarcoïdose, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (RCH) présentent une susceptibilité génétique commune [53], et la maladie de Crohn peut s'accompagner de localisations granulomateuses ectopiques notamment cutanées [54] dont le diagnostic étiologique est difficile si les signes digestifs sont absents.

À mi-chemin entre sarcoïdose et maladie de Hodgkin se trouve une entité granulomateuse bénigne d'étiologie inconnue, parfois récidivante, et dont le traitement est débattu mais à potentiel évolutif en lymphome B : le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (paragranulome de Poppema-Lennert).

I.4.4 Iatrogénie médicamenteuse

Aucune thérapeutique pharmacologique n'est dénuée d'effet secondaire. Toutefois, les classes thérapeutiques inductrices de granulome sont rares. Citons les anti-*Tumor Necrosis Factor* (TNF), les inhibiteurs des protéines traduites du gène BRAF, les interférons (INF) α, β

et γ, l'interleukine (IL) 2, les inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire (anti-*Programmed Death 1 (*PD1)/ *Programmed Death Ligand 1* (PDL1), anti-*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4* (CTLA4)) [18]. Les chimiothérapies cytotoxiques aplasiantes ainsi que les antirétroviraux utilisés dans le traitement du VIH ne sont pas directement pourvoyeurs de granulomes, mais de situations cliniques qui peuvent conduire à leur formation, soit en permettant une réaction à un antigène auparavant impossible [55], soit par une dérégulation lymphocytaire T [56] source de réactions paradoxales nommées *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS) dont la physiopathologie n'est pas totalement élucidée [57].

I.4.5 Expositions environnementales et professionnelles

L'identification de facteurs de risque environnementaux nécessite des études de cohortes exposés non-exposés, dont la principale limite à leur réalisation réside dans la rareté de la maladie. Les cohortes descriptives ont soulevé des hypothèses qui n'ont pas toutes pu être vérifiées, comme la répartition géographique en défaveur des campagnes [2,58] sous-entendant un lien possible avec l'exposition aux pesticides, poussières de travaux agricoles et pathogènes en suspension dans l'air dénommés « bioaérosols » [59]. L'étude des expositions professionnelles est aussi intéressante, mais un lien est plus facile à démontrer en cas de contact prolongé ou d'exposition intensive. La cohorte américaine de grande ampleur ACCESS a permis de préciser les métiers concernés par les différentes expositions suspectées, avec une surreprésentation des exposés aux poussières organiques (travailleurs du bois, fermiers) comme inorganiques (ouvriers du bâtiment, fournisseurs de matériaux et de produits de jardinage), et contredisait les études précédentes qui retrouvaient un sur-risque chez les travailleurs de santé [17,60]. Ces résultats supportent l'hypothèse d'une causalité de la silice, qui est identifiée comme inductrice de multiples pathologies auto-immunes [61] et pointée du doigt dans une série de cas islandais de sarcoïdose pulmonaire [62]. La cohorte ACCESS retrouvait une association négative de l'exposition à des fumées avec la sarcoïdose, ce qui contredit les regroupements de cas décrits chez des pompiers [63] si l'on fait abstraction de l'exposition à des atmosphères confinées et des poussières [64]. Une tentative de définir un lien entre le type d'exposition et le phénotype de sarcoïdose sur la cohorte ACCESS a montré un risque diminué de formes extra-pulmonaires chez les travailleurs exposés aux poussières organiques et aux fumées de bois, avec toutefois d'importantes différences entre sujets à peau blanche et noire [65].

Depuis la description de la sarcoïdose de Salem dans les années 1940 avec l'identification du béryllium [66] comme responsable d'une forme particulière de sarcoïdose nommée depuis bérylliose, la liste des métaux inducteurs de granulome n'a cessé de s'étendre, sans toutefois permettre de reclasser d'autres pathologies professionnelles [12]. Toutefois, les associations positives décrites n'ont toujours pas permis l'identification précise d'un unique antigène causal.

I.4.6 Formes frontières

La grande difficulté de définition précise de la sarcoïdose, conjuguée à l'absence de diagnostic de certitude paraclinique, au grand nombre de diagnostics dits différentiels et d'éléments inducteurs de granulome (dont la causalité discutée ne permet pas toujours de porter un autre diagnostic), justifie la tentative d'identification de formes atypiques et de diagnostics incertains. Ces formes sont inégalement reconnues selon les pratiques locales comme d'authentiques sarcoïdoses, ou comme des réactions granulomateuses qualifiées de *sarcoïdose-like,* ou *granulomatous lesions of unknown significance (GLUS)* [67]. Elles peuvent être localisées, extra-pulmonaires, survenir à des âges inhabituels, d'évolution atypique, résistantes aux traitements, ou sans confirmation histologique (biopsie invasive non concluante, ou trop risquée (localisation cardiaque ou neurologique)). Les caractéristiques précédentes doivent alerter le clinicien, et justifient une exploration minutieuse des diagnostics différentiels. Le suivi doit être rapproché dans la crainte de l'émergence d'un autre diagnostic notamment néoplasique, la sarcoïdose comptant au rang des manifestations associées aux cancers [40,41]. Leurs caractéristiques histologiques peuvent aussi être inhabituelles comme nous l'avons précédemment évoqué, avec par exemple la présence de lymphocytes B au sein des granulomes [39,68].

I.5 Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude était d'actualiser les données épidémiologiques de la sarcoïdose au sein de la population danoise entre 1995 et 2016. Nous avons également recherché les comorbidités présentes et les traitements suivis dans la cohorte de sarcoïdose comparativement à une cohorte de témoins issus de la population générale. Enfin, nous avons étudié la fréquence d'une sélection de diagnostics inducteurs de granulome portés après celui de sarcoïdose.

II. PATIENTS ET MÉTHODES

II.1 Population de l'étude

Le Danemark a une longue tradition de bases de données médicales nationales, faisant de sa population (environ 5,8 millions d'habitants) une vaste cohorte prospective [69]. Le système de santé garantit aux citoyens un accès libre et gratuit aux soins, et chaque diagnostic est rattaché au numéro d'identification du patient, qui lui a été attribué à la naissance ou lors des démarches d'immigration. Cette organisation est reconnue à l'échelle internationale, et des études ont vérifié la validité et l'exhaustivité des données consignées [70,71].

II.1.1 Identification des patients

Le *Danish National Patient Registry* (DNPR) regroupe tous les diagnostics intra-hospitaliers depuis 1977, et de consultation depuis 1995, identifiés par les codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM) 8e révision jusqu'en 1994, puis 10e révision. Le DNPR est un fichier national qui se limite aux malades âgés de 15 ans et plus. Nous avons inclus tous les nouveaux diagnostics de sarcoïdose présents dans le DNPR entre le 1er janvier 1995 et le 31 décembre 2016. Le caractère incident du diagnostic a été affirmé au terme d'une recherche rétrospective du code CIM-8 de sarcoïdose, de 1977 jusqu'au 31 décembre 1994. La date index est définie comme la date du premier codage de sarcoïdose.

Les codes cités ci-après sont détaillés dans l'Appendice, **Tableau A**.

II.1.2 Identification des témoins

Nous avons identifié 10 individus contrôles par cas de sarcoïdose au sein de la population générale, à l'aide du *Danish Civil Registration System* (CRS), appariés par sexe et année de naissance. Le CRS regroupe l'intégralité des numéros personnels d'identification, donc l'intégralité de la population danoise. Y sont mentionnés le sexe, la date de naissance, le lieu de résidence, le statut marital et le statut vital avec mises à jour quotidiennes.

II.1.3 Identification des comorbidités et des traitements

Les comorbidités ont été regroupées par grandes familles, et identifiées au sein du DNPR via leurs codes CIM-10. Le *Danish National Prescription Registry* regroupe l'intégralité des délivrances de médicaments depuis 1994 dans les pharmacies extrahospitalières. Le réseau des officines obéit à un monopole d'état, garantissant l'exhaustivité des données. Les thérapeutiques y sont enregistrées selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC). Certains diagnostics quasi-exclusivement ambulatoires (tel que le diabète de type II) peuvent échapper à cette méthode de recueil. Ils ont donc fait l'objet d'un relevé associant code CIM-10 et code ATC de leurs traitements. Nous nous sommes aussi intéressés à certaines biothérapies de délivrance hospitalière exclusives, extraites du DNPR grâce aux codes *NOMESCO Classification of Surgical Procedures* (NCSP). Les codes NCSP définissent toutes les procédures intra-hospitalières, chirurgicales mais aussi médicales comme des injections ou perfusions de thérapeutiques désignées. Les comorbidités ont été relevées pour les cas et pour les contrôles jusqu'à 1 an et jusqu'à 5 ans avant la date index, et les traitements sur les périodes jusqu'à 1 an avant la date index puis jusqu'à 1 an et jusqu'à 5 ans après.

II.2 Analyse statistique

Les données démographiques des cas et des contrôles ont été résumées à l'aide de variables descriptives telles que pourcentages, médianes et intervalles interquartiles. La description des malades au diagnostic incluait l'âge médian et la répartition par groupes d'âges (< 18, 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, et >80 ans).

Afin de vérifier les descriptions existantes de saisonnalité et de répartition géographique en défaveur des campagnes [2,11], nous avons regroupé les dates index selon les mois calendaires, et le lieu de vie au moment du diagnostic. Le ministère danois de la santé propose une définition précise du caractère rural ou urbain du lieu de vie, à l'aide de 14 variables comprenant le code postal, la densité de population, la proximité avec des voies de communications nationales, l'importance de l'emploi en agriculture, etc… [72]. Les comorbidités et traitements avant la date index ont fait l'objet d'un calcul de ratio de prévalence, avec intervalles de confiance à 95 %.

Nous avons estimé l'incidence annuelle de sarcoïdose et les intervalles de confiance correspondants à l'aide de la loi de Poisson, exprimés de manière globale puis stratifiés par sexe, groupe d'âge, et résidence urbaine ou rurale.

Enfin, nous avons calculé le taux d'incidence (avec intervalles de confiance) et l'incidence cumulée (avec le décès comme risque compétitif) de notre sélection de diagnostics alternatifs, chez les cas et chez les témoins, sur l'année suivant la date index, de 1 à 2 ans après la date index, de 2 à 5 ans suivant la date index, et de 5 ans à la fin du suivi.

L'analyse statistique a été menée avec le logiciel SAS version 9.4.

II.3 Considérations éthiques

La présente étude a été approuvée par l'agence danoise de protection des données. La loi danoise prévoit que les études de registres ne nécessitent pas d'autre autorisation, en particulier pas de consentement individuel des malades. En contrepartie, les données individuelles sont totalement anonymes.

III. RÉSULTATS

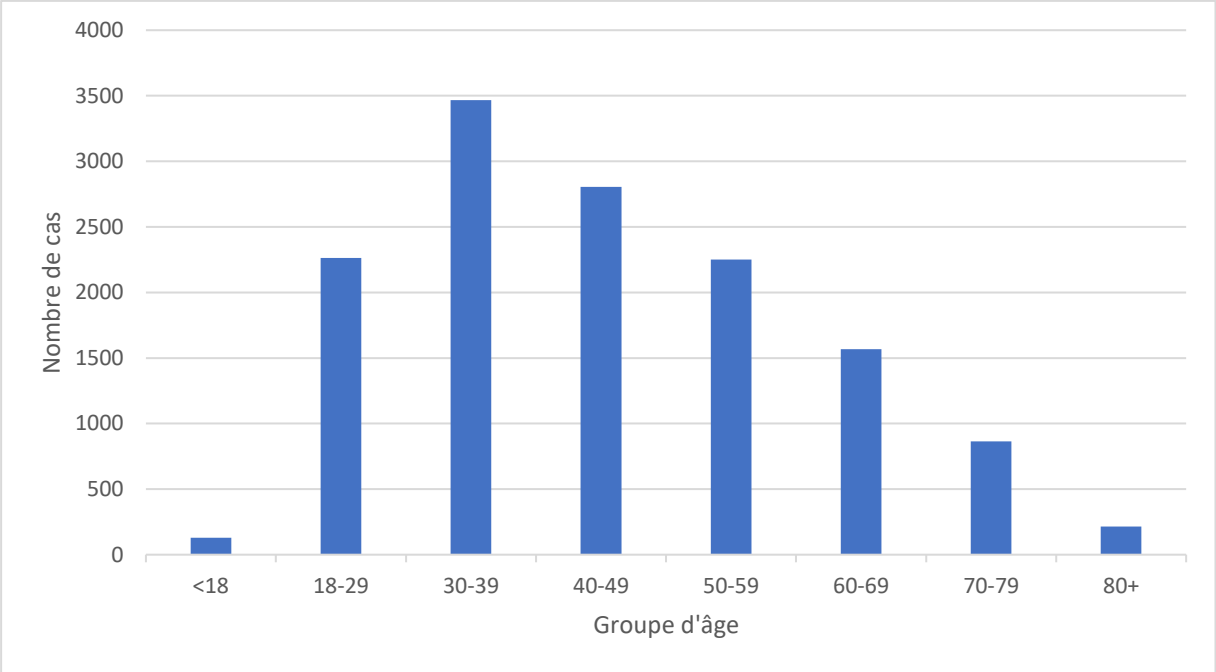
Les caractéristiques de la population sont regroupées dans le **Tableau IV**. Nous avons identifié 13563 cas incidents de sarcoïdose entre 1995 et 2016, dont 55,1 % d'hommes (*sex ratio* de 1,23). L'âge médian était de 43.6 ans [33.4-56.5], avec un pic d'incidence entre 30 et 39 ans (**Figure I**). Les diagnostics de sarcoïdose étaient plus fréquents en mai et en juin (données non rapportées). La proportion de malades résidant en zone urbaine était de 56.3 %. L'*Odds Ratio* de sarcoïdose chez les résidents en zone rurale était de 1.31 (IC95 % [1.27 ; 1.36], p<<0,001).

Tableau IV – Caractéristiques de la population.

	Cohorte de sarcoïdose	**Cohorte contrôle**
Total, *n*	13563	135630
Sexe, *n (%)*		
Femmes	6090 (44.9)	60900 (44.9)
Hommes	7473 (55.1)	74730 (55.1)
Age médian à la date index (ans) [IIQ]	43.6 [33.4-56.5]	43.7 [33.4-56.5]
Groupes d'âge (ans), *n (%)*		
<18	130 (1.0)	1284 (0.9)
18-29	2264 (16.7)	22720 (16.8)
30-39	3466 (25.6)	34727 (25.6)
40-49	2806 (20.7)	27800 (20.5)
50-59	2252 (16.6)	22603 (16.7)
60-69	1567 (11.6)	15799 (11.6)
70-79	864 (6.4)	8551 (6.3)
80+	214 (1.6)	2146 (1.6)
Résidence à la date index, *n (%)*		
Rurale	5625 (41.5)	47743 (35.2)
Urbaine	7641 (56.3)	85512 (63.0)
Indéterminée	297 (2.2)	2375 (1.8)

IIQ : Intervalle interquartile

Figure I – Répartition des cas en fonction des groupes d'âge au diagnostic.



Le **Tableau V** présente la fréquence des comorbidités dans l'année et dans les 5 ans précédant la date index, dans la cohorte de sarcoïdose et dans la population témoin, avec les ratios de prévalence sur les deux périodes.

Tableau V – Comorbidités 1 an et 5 ans avant la date index, chez les cas et les témoins.

	Patients, *n (%)*		**Témoins, *n (%)***		**Ratios de prévalence [IC 95 %]**	
Comorbidités	**≤ 1 an**	**≤ 5 ans**	**≤ 1 an**	**≤ 5 ans**	**≤ 1 an**	**≤ 5 ans**
Cardio-vasculaires						
Cardiopathie ischémique	292 (2.2%)	492 (3.6%)	1269 (0.9%)	2934 (2.2%)	2.30 [2.03-2.61]	1.68 [1.53-1.84]
Arythmie	279 (2.1%)	416 (3.1%)	1057 (0.8%)	2212 (1.6%)	2.64 [2.32-3.01]	1.88 [1.70-2.08]
Insuffisance cardiaque	168 (1.2%)	224 (1.7%)	519 (0.4%)	944 (0.7%)	3.24 [2.72-3.85]	2.37 [2.05-2.74]
Maladies valvulaires	98 (0.72%)	142 (1.0%)	320 (0.2%)	624 (0.5%)	3.06 [2.44-3.84]	2.27 [1.90-2.73]
AVC	112 (0.83%)	236 (1.7%)	536 (0.4%)	1605 (1.2%)	2.09 [1.70-2.56]	1.47 [1.28-1.68]
HTA	556 (4.1%)	900 (6.6%)	1970 (1.5%)	4646 (3.4%)	2.82 [2.57-3.09]	1.90 [1.81-2.08]
AOMI	24 (0.18%)	59 (0.44%)	182 (0.1%)	479 (0.4%)	1.32 [0.86-2.02]	1.23 [0.94-1.61]
Hyperlipidémie	141 (1.0%)	257 (1.9%)	597 (0.4%)	1527 (1.1%)	2.36 [1.97-2.83]	1.68 [1.48-1.92]
Embolie pulmonaire	78 (0.58%)	102 (0.75%)	84 (0.1%)	253 (0.2%)	9.29 [6.83-12.6]	4.03 [3.21-5.07]
TVP	47 (0.35%)	93 (0.69%)	136 (0.1%)	506 (0.4%)	3.45 [2.48-4.81]	1.84 [1.47-2.29]

Endocriniennes						
Diabète types I et II	515 (3.8%)	633 (4.7%)	1753 (1.3%)	2676 (2.0%)	2.94 [2.67-3.24]	2.36 [2.17-2.57]
Hyperthyroïdie	53 (0.39%)	89 (0.66%)	321 (0.2%)	679 (0.5%)	1.65 [1.23-2.21]	1.31 [1.05-1.63]
Hypothyroïdie	58 (0.43%)	110 (0.81%)	249 (0.2%)	533 (0.4%)	2.33 [1.75-3.10]	2.06 [1.68-2.53]
Ostéoporose	70 (0.52%)	129 (0.95%)	429 (0.3%)	980 (0.7%)	1.63 [2.48-4.81]	1.63 [1.27-2.10]
Respiratoires						
Asthme	227 (1.7%)	358 (2.6%)	501 (0.4%)	1359 (1.0%)	4.53 [3.88-5.29]	2.63 [2.35-2.95]
BPCO	240 (1.8%)	347 (2.6%)	700 (0.5%)	1415 (1.0%)	3.43 [2.96-3.97]	2.45 [2.18-2.75]
Pneumopathies interstitielles	318 (2.3%)	365 (2.7%)	59 (0.0%)	140 (0.1%)	53.9 [40.8-71.1]	26.1 [21.5-31.6]
Hépatiques						
Hépatopathies alcooliques, toxiques, virales	34 (0.25%)	61 (0.45%)	278 (0.2%)	528 (0.4%)	1.22 [0.86-1.75]	1.15 [0.88-1.50]
Hépatite chronique, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire	32 (0.24%)	43 (0.32%)	64 (0.0%)	117 (0.1%)	5 [3.27-7.64]	3.67 [2.59-5.21]
Rhumatologiques						
Maladie de Horton et PPR	25 (0.18%)	35 (0.26%)	88 (0.1%)	169 (0.1%)	2.84 [1.82-4.43]	2.07 [1.44-2.98]
Polyarthrite rhumatoïde	107 (0.79%)	132 (0.97%)	422 (0.3%)	596 (0.4%)	2.53 [2.05-3.13]	2.21 [1.84-2.67]
Rhumatisme psoriasique	34 (0.25%)	40 (0.29%)	102 (0.1%)	145 (0.1%)	3.33 [2.26-4.91]	2.76 [1.94-3.91]
Spondylarthrite ankylosante	17 (0.13%)	21 (0.15%)	87 (0.1%)	113 (0.1%)	1.95 [1.16-3.28]	1.86 [1.17-2.93]
Cancer	665 (4.9%)	826 (6.1%)	2114 (1.6%)	3367 (2.5%)	3.14 [2.89-3.43]	2.45 [2.28-2.64]
Maladies rénales chroniques	234 (1.7%)	272 (2.0%)	478 (0.4%)	695 (0.5%)	4.89 [4.19-5.72]	3.91 [3.40-4.50]
Neurologiques						
Sclérose en plaque	22 (0.16%)	37 (0.27%)	220 (0.2%)	288 (0.2%)	1 [0.64-1.55]	1.28 [0.91-1.81]
Autres maladies démyélinisantes	9 (0.07%)	11 (0.08%)	19 (0.01%)	50 (0.03%)	4.74 [2.14-10.5]	2.2 [1.15-4.22]
Autres pathologies						
Obésité de diagnostic hospitalier	269 (2.0%)	591 (4.4%)	1051 (0.8%)	2914 (2.1%)	2.56 [2.24-2.92]	2.03 [1.86-2.21]
Tuberculose et infections à mycobactéries atypiques	51 (0.37%)	75 (0.55%)	28 (0.02%)	101 (0.07%)	18.2 [11.5-28.9]	7.42 [5.51-10]
DICV	<5	<5	<5	5 (0.0%)	NC	NC
Maladie de Crohn	37 (0.27%)	51 (0.38%)	226 (0.2%)	334 (0.2%)	1.64 [1.16-2.32]	1.53 [1.14-2.05]
Rectocolite hémorragique	50 (0.37%)	80 (0.59%)	386 (0.3%)	608 (0.4%)	1.29 [0.96-1.74]	1.31 [1.04-1.66]
Vascularites à ANCA	16 (0.11%)	19 (0.14%)	24 (0.01%)	35 (0.02%)	6.67 [3.54-12.5]	5.43 [3.11-9.49]
Infections à VIH	10 (0.07%)	10 (0.07%)	139 (0.1%)	143 (0.1%)	0.72 [0.38-1.37]	0.70 [0.37-1.33]

Hépatite C	16 (0.12%)	19 (0.14%)	114 (0.1%)	169 (0.1%)	1.40 [0.83-2.37]	1.12 [0.70-1.80]
Maladies à virus Epstein-Barr et Coxsackie	<5	<5	<5	23 (0.01%)	NC	NC
Infections rares (toxoplasmose, histoplasmose, cryptococcose, maladie des griffes du chat, lymphogranulome vénérien, Syphilis tardive)	<5	6 (0.04%)	<5	17 (0.01%)	NC	3.53 [1.39-8.95]
Yersiniose	10 (0.07%)	10 (0.07%)	139 (0.1%)	143 (0.1%)	0.72 [0.38-1.37]	0.70 [0.37-1.33]
Pneumoconioses (asbestose, silicose, poussière inorganique, non spécifiée)	6 (0.04%)	7 (0.05%)	<5	11 (0.0%)	NC	6.36 [2.47-16.4]
Pneumopathie d'hypersensibilité aux poussières organiques	26 (0.19%)	35 (0.26%)	<5	7 (0.0%)	NC	50 [22.2-112]
Autres pathologies respiratoires (inhalation de chimiques, gaz, fumées et vapeurs, drogues, non spécifiées)	5 (0.03%)	7 (0.05%)	5 (0.0%)	20 (0.01%)	10 [2.89-34.5]	3.5 [1.48-8.28]
Maladies granulomateuses, localisées ou non spécifiées	38 (0.28%)	57 (0.42%)	17 (0.0%)	49 (0.03%)	22.3 [12.7-39.6]	11.6 [7.94-17]

AVC : accident vasculaire cérébral, HTA : hypertension artérielle, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, TVP : thrombose veineuse profonde, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, PPR : pseudopolyarthrite rhizomélique, DICV : déficit immunitaire commun variable, ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, NC : non calculable

Presque toutes les comorbidités recherchées étaient plus fréquentes dans la cohorte de sarcoïdose, avec des prévalences variables.

Les ratios de prévalence de comorbidités les plus marquants l'année précédant la date index étaient : pneumopathies interstitielles 53.9 [40.8-71.1], embolie pulmonaire (EP) 9.29 [6.83-12.6], hépatopathies chroniques (comprenant cirrhose et insuffisance hépatocellulaire) 5 [3.27-7.64], maladies rénales chroniques 4.89 [4.19-5.72], pathologies démyélinisantes du système nerveux central (hors sclérose en plaques) 4.74 [2.14-10.5], asthme 4.53 [3.88-5.29], thrombose veineuse profonde (TVP) 3.45 [2.48-4.81], bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 3.43 [2.96-3.97], rhumatisme psoriasique 3.33 [2.26-4.91], insuffisance cardiaque 3.24 [2.72-3.85], maladies valvulaires 3.06 [2.44-3.84], diabète (types I et II) 2.94 [2.67-3.24].

Concernant les pathologies inductrices de granulome, certaines étaient aussi surreprésentées dans la cohorte de sarcoïdose. Dans l'année précédant le diagnostic, les ratios de prévalence marquants étaient : maladies granulomateuses localisées 22.3 [12.7-39.6], tuberculose et infections à mycobactéries atypiques 18.2 [11.5-28.9], pathologies respiratoires induites par des inhalations chimiques, de gaz ou fumées 10 [2.89-34.5], vascularites liées aux ANCA 6.67 [3.54-12.5]. Certains diagnostics rares n'ont pu être étudiés que sur la période des 5 ans avant la date index : pneumopathie d'hypersensibilité aux particules organiques 50 [22.2-112], et pneumoconioses (asbestose, silicose, poussière inorganique) 6.36 [2.47-16.4].

Le **Tableau VI** présente les traitements reçus par les deux cohortes l'année précédant la date index, avec les ratios de prévalence correspondants.

Tableau VI – Traitements suivis l'année précédant la date index chez 8189 cas et 81890 témoins (données disponibles à partir de 2005).

	Patients, *n (%)*	**Témoins, *n (%)***	**Ratio de prévalence [IC 95 %]**
Thérapeutiques cardiovasculaires			
IEC et ARA2	1232 (15%)	9357 (11%)	1.31 [1.25-1.39]
Diurétiques	1155 (14%)	6416 (7.8%)	1.80 [1.70-1.91]
Anticoagulants	883 (11%)	6310 (7.7%)	1.40 [1.31-1.50]
Bétabloquants	774 (9.5%)	5208 (6.4%)	1.49 [1.38-1.60]
Inhibiteurs calciques	727 (8.9%)	5120 (6.3%)	1.42 [1.32-1.53]
Anti arythmiques	99 (1.2%)	577 (0.70%)	1.71 [1.39-2.12]
Thérapeutiques endocriniennes			
Antidiabétiques	578 (7.1%)	3119 (3.8%)	1.85 [1.70-2.02]
Insuline	261 (3.2%)	1052 (1.3%)	2.48 [2.17-2.83]
Autres antidiabétiques	441 (5.4%)	2470 (3.0%)	1.78 [1.62-1.97]
Hormone thyroïdienne	260 (3.2%)	1709 (2.1%)	1.48 [1.09-2.03]
Antithyroïdiens	45 (0.55%)	303 (0.37%)	1.52 [1.34-1.73]
Bronchodilatateurs	1418 (17%)	5418 (6.6%)	2.62 [2.48-2.76]
Antibiotiques	3750 (46%)	20676 (25%)	1.81 [1.77-1.86]
Analgésiques			
Opioïdes (paliers II et III)	1036 (13%)	5219 (6.4%)	1.98 [1.86-2.11]
Autres analgésiques	914 (11%)	5619 (6.9%)	1.63 [1.52-1.74]
Thérapeutiques neuropsychiatriques			
Antiépileptiques	230 (2.8%)	1725 (2.1%)	1.33 [1.16-1.53]

Antidépresseurs	902 (11%)	6592 (8.0%)	1.37 [1.28-1.46]
Antipsychotiques	196 (2.4%)	1888 (2.3%)	1.04 [0.90-1.20]
Immunomodulateurs			
Hydroxychloroquine	25 (0.31%)	81 (0.10%)	3.09 [1.97-4.83]
Azathioprine	38 (0.46%)	127 (0.16%)	2.99 [2.08-4.29]
Méthotrexate	73 (0.89%)	347 (0.42%)	2.10 [1.64-2.70]
AINS	2651 (32%)	12640 (15%)	2.10 [2.02-2.17]
Glucocorticoïdes	1068 (13%)	2494 (3.0%)	4.28 [4.00-4.58]
Anti-TNF	<5	<5	NC

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, TNF : *tumor necrosis factor*, NC : non calculable

Les thérapeutiques étudiées étaient toutes surreprésentées dans le groupe sarcoïdose, avec notamment un ratio de prévalence de 4.28 [4.00-4.58] pour les corticoïdes, 3.09 [1.97-4.83] pour l'hydroxychloroquine, 2.99 [2.08-4.29] pour l'azathioprine, 2.62 [2.48-2.76] pour les bronchodilatateurs, 2.48 [2.17-2.83] pour l'insuline, 2.10 [1.64-2.70] pour le méthotrexate et 2.10 [2.02-2.17] pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le **Tableau VII** rapporte les traitements observés dans la cohorte de sarcoïdose dans l'année et dans les 5 ans suivant le diagnostic. Dans l'année suivant le diagnostic, on constatait un recours fréquent aux antibiotiques (33 %), aux corticoïdes (30 %), aux bronchodilatateurs (20 %). Les immunosuppresseurs étaient peu utilisés : 3.3 % de recours au méthotrexate et 2.3 % de recours à l'azathiopine.

Tableau VII – Traitements suivis l'année et les 5 ans suivants la date index chez 8705 cas (données disponibles à partir de 2004).

	1 an suivant la date index, *n (%)*	**5 ans suivant la date index, *n (%)***
Thérapeutiques cardiovasculaires		
IEC et ARA2	1212 (14%)	1899 (22%)
Diurétiques	1168 (13%)	1879 (22%)
Anticoagulants	956 (11%)	1475 (17%)
Bétabloquants	786 (9.0%)	1248 (14%)
Inhibiteurs calciques	753 (8.7%)	1186 (14%)
Anti arythmiques	118 (1.4%)	213 (2.4%)
Thérapeutiques endocriniennes		
Antidiabétiques	594 (6.8%)	884 (10%)
Insuline	300 (3.4%)	436 (5.0%)
Autres antidiabétiques	418 (4.8%)	674 (7.7%)
Antithyroïdiens	49 (0.56%)	92 (1.1%)
Hormone thyroïdienne	268 (3.1%)	397 (4.6%)
Bronchodilatateurs	1705 (20%)	2864 (33%)
Antibiotiques	2858 (33%)	6124 (70%)
Analgésiques		
Opioïdes (paliers II et III)	1020 (12%)	2263 (26%)
Autres analgésiques	986 (11%)	2054 (24%)
Thérapeutiques neuropsychiatriques		
Antiépileptiques	253 (2.9%)	503 (5.8%)
Antidépresseurs	911 (10%)	1681 (19%)
Antipsychotiques	223 (2.6%)	411 (4.7%)
Immunomodulateurs		
Hydroxychloroquine	49 (0.56%)	123 (1.4%)
Azathioprine	204 (2.3%)	400 (4.6%)
Méthotrexate	286 (3.3%)	650 (7.5%)
AINS	1865 (21%)	4148 (48%)
Glucocorticoïdes	2603 (30%)	3750 (43%)
Anti-TNF	<5	<5

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, TNF : *tumor necrosis factor,* NC : non calculable

Le détail des diagnostics portés après la date index est présenté dans l'appendice, **Tableau B.** L'incidence de certains diagnostics est plus faible qu'escomptée. Les ratios d'incidence issus du **Tableau B** sont regroupés dans le **Tableau VIII**.

Tableau VIII - Ratios d'incidence entre cohorte de sarcoïdose et témoins (issus du Tableau B), avec intervalles de confiance à 95 % calculés par loi de Poisson.

Diagnostics alternatifs	0-1 an après date index	1-2 ans après date index	2-5 ans après date index	5 ans jusqu'à fin de suivi
Tuberculose et infections à mycobactéries atypiques	27.837 (18.463-41.971)	5.953 (2.726-13.001)	5.430 (2.960-9.961)	3.032 (1.924-4.778)
DICV	7.481 (1.674-33.424)	NC	20.202 (1.832-222.792)	8.206 (3.239-20.793)
Maladie de Crohn	1.486 (1.047- 2.109)	1.371 (0.584-3.217)	1.034 (0.521-2.053)	1.793 (1.209-2.660)
Rectocolite hémorragique	1.507 (1.138-1.996)	1.467 (0.837-2.569)	0.947 (0.567-1.580)	1.134 (0.811-1.585)
Vascularite à ANCA	5.444 (2.694-11.000)	6.701 (1.120-40.104)	3.569 (1.407-9.051)	1.953 (0.670-5.689)
Infections à VIH	0.517 (0.242-1.105)	NC	NC	0.293 (0.040-2.135)
Hépatite C	1.373 (0.800-2.355)	0.558 (0.134-2.318)	0.572 (0.179-1.830)	0.807 (0.424-1.535)
Maladies à virus EBV	NC	NC	1.122 (0.142-8.855)	1.366 (0.312-5.974)
Infections rares (coxsackie, histoplasmose, cryptococcose, maladie des griffes du chat, syphilis tardive, yersiniose)	19.946 (1.809- 219.971)	3.347 (0.348-32.181)	0.918 (0.119-7.112)	2.733 (0.907-8.235)
Toxoplasmose	3.325 (0.346-31.961)	NC	NC	1.708 (0.206-14.187)
Asbestose	14.968 (4.224-53.041)	3.349 (0.348-32.194)	NC	7.323 (2.324-23.073)
Silicose	NC	NC	NC	30.766 (3.200-295.767)
Autres pneumoconioses (mineurs de charbon, poussière inorganique, indéterminée)	4.986 (0.452-54.990)	20.082 (1.821-221.473)	NC	2.928 (0.608-14.096)
Pneumopathie d'hypersensibilité aux poussières organiques	179.815 (24.005-1346.956)	20.126 (3.686-109.879)	13.499 (3.021-60.316)	4.743 (1.803-12.480)
Autres pathologies respiratoires (inhalation de chimiques, gaz, fumées et vapeurs, drogues, non spécifiées)	11.402 (4.135-31.442)	2.009 (0.235-17.199)	2.807 (1.042-7.561)	2.197 (0.910-5.307)
Maladies granulomateuses, localisées ou non spécifiées	16.901 (8.514-33.549)	7.042 (2.680-18.500)	4.263 (2.377-7.645)	2.232 (1.277-3.901)

DICV : déficit immunitaire commun variable, ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, EBV : Epstein-Barr virus, NC : non calculable

Nous avons relevé 101 diagnostics de tuberculose l'année suivant la date index, correspondant à une incidence cumulée de 0,75 %. Les diagnostics étaient plus rares à partir de la 2e année. Le ratio d'incidence entre les 2 cohortes était de 28,7 la première année, et de 3,03 de 5 ans à la fin du suivi.

Pour les maladies inflammatoires chroniques intestinales, nous avons retrouvé 44 diagnostics de maladie de Crohn (incidence cumulée 0,329 %, ratio d'incidence 1,48) et 59 de rectocolite hémorragique de 0 à 1 an (incidence cumulée de 0,446 %, ratio d'incidence 1,5). De 5 ans à la fin du suivi, 29 diagnostics de maladie de Crohn ont été portés (incidence cumulée 0,544 %), et 38 de rectocolite (incidence cumulée 0,741 %).

Peu de diagnostics de DICV ont été portés : 5 de 0 à 1 an, et 8 de 5 ans à la fin du suivi. L'incidence cumulée de DICV était de 0,038 % l'année suivant la date index (ratio d'incidence de 7,48), et de 0,119 % de 5 ans à la fin du suivi.

Les vascularites à ANCA étaient rares, avec 15 diagnostics la première année (incidence cumulée 0,112 %, ratio d'incidence 5,44), 4 de 5 ans à la fin du suivi (incidence cumulée 0,131 %, ratio d'incidence 1,95).

Vingt-six diagnostics de pathologies granulomateuses localisées ont été comptabilisés la première année (incidence cumulée 0,195 %, ratio d'incidence 16,9).

Parmi les pathologies respiratoires, la plus fréquente était la pneumopathie d'hypersensibilité à la poussière organique avec 27 cas (incidence cumulée 0,202 %, ratio d'incidence 179), 9 cas d'asbestose (incidence cumulée 0,067, ratio d'incidence 14,9) et 8 cas de silicose (incidence cumulée 0,059 %, ratio d'incidence non calculable car aucun cas dans la cohorte des témoins) de 0 à 1 an.

Enfin, les pathologies infectieuses (hors tuberculose) étaient globalement rares, avec 10 diagnostics d'infection VIH la première année (incidence cumulée 0,075 %, ratio d'incidence 0,51), et 18 d'infection VHC (incidence cumulée 0,136 %, ratio d'incidence 1,37).

IV. DISCUSSION

Les caractéristiques de notre population sont globalement concordantes avec la littérature. Nous avons relevé que 45 % des cas incidents étaient des femmes (*sex ratio* 1.23), ce qui est dans la fourchette basse de ce qui a été décrit [73]. La proportion de femmes était de 49 % dans la précédente étude danoise par Byg et collaborateurs sur la période 1980-1994, et de 45 % dans l'étude suédoise d'Arkema et collaborateurs (1964-2013). Le pic d'incidence entre 30 et 39 ans ainsi que l'âge médian de 43.6 ans [33.4-56.5] sont également concordants avec les données disponibles, en particulier pour une population scandinave [2]. La proportion de résidents en zone rurale au diagnostic était de 41 %, ce qui contredit les précédentes descriptions d'une fréquence plus élevée dans les zones faiblement peuplées [2]. Ceci peut résulter d'une variation de définition de la zone de résidence : nous avons suivi la définition officielle du ministère de la santé, propre au Danemark (méthode de calcul complexe [72]). En revanche, l'*Odds ratio* de sarcoïdose chez les ruraux était de 1.31 [1.27-1.36], ce qui confirme le risque accru de sarcoïdose en zone rurale. La saisonnalité est également différente des descriptions précédentes [11], avec un pic de diagnostic en mai et juin.

Nos données sur les comorbidités sont plus surprenantes. Il est admis dans la littérature que les patients atteints de sarcoïdose présentent plus de comorbidités que la population générale [74,75], et que leur présence grève le pronostic de la maladie [76]. Si seulement certaines comorbidités étaient attendues plus fréquentes chez les malades, presque toutes celles recherchées l'étaient. Certaines différences de prévalence représentent probablement le mode de révélation de la sarcoïdose, comme l'asthme, la pneumopathie interstitielle, les maladies rénales chroniques, les pathologies granulomateuses localisées. À noter qu'un grand nombre de prévalence de comorbidités est fortement influencé par l'année précédant le diagnostic. Une nouvelle analyse en séparant les périodes d'étude (l'année avant la date index et de 1 à 5 ans avant) pourrait être informative vis-à-vis de comorbidités « d'appel » du diagnostic.

Parmi les associations attendues, nous avons retrouvé le cancer [40,77] (la sarcoïdose est reconnue comme manifestation associée aux cancers et à ses traitements, et peut précéder, être concomitante ou suivre son diagnostic), la tuberculose, l'obésité [15], les pathologies auto-immunes, la maladie thromboembolique veineuse [78], et les maladies cardiovasculaires [79]. L'association avec les hépatopathies chroniques apparaît peu dans la littérature, et nos résultats

nous ont interpelé. Plusieurs facteurs ont pu influencer nos résultats sur la fréquence des hépatopathies chroniques. L'interprétation est difficile compte-tenu de l'hétérogénéité des pathologies regroupées (hépatites chroniques au sens large mais non virales ni toxiques, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire). Le foie est un organe fréquemment atteint dans la sarcoïdose, cette atteinte peut donc être responsable de la fréquence accrue des comorbidités hépatiques. La prévalence de l'atteinte hépatique est toutefois très variable : 6 % dans une cohorte américaine où les explorations hépatiques étaient motivées par des anomalies paracliniques [80], 65 % lorsque les explorations hépatiques étaient systématiques [81]. Nos résultats peuvent avoir été influencés par les hépatites auto-immunes. En effet, la sarcoïdose est un facteur de risque de pathologies auto-immunes, en particulier les hépatites auto-immunes [82] et la cholangite sclérosante primitive [83]. Enfin, une association avec l'hépatite C a été décrite par Ramos-Casals et collaborateurs, qui semblait médiée par l'utilisation d'interféron α [84]. Nous ne confirmons pas cette hypothèse : les ratios de prévalence des hépatites virales (incluses dans le groupe hépatites alcooliques, toxiques et virales) et des infections à VHC n'étant pas significatifs (respectivement 1.22 [0.86-1.75] et 1.40 [0.83-2.37] pour l'année précédant la date index).

Lorsque les différentes atteintes pulmonaires sont étudiées ensemble, elles apparaissent plus fréquentes chez les patients atteints de sarcoïdose, ce qui est intuitif compte-tenu du tropisme pulmonaire quasi-systématique de la maladie. Dans une étude cas-témoins rétrospective espagnole, Brito-Zerón et collaborateurs retrouvaient une fréquence accrue de maladies pulmonaires au sens large chez 218 patients (p=0.002) [85]. L'atteinte pulmonaire classique pour les formes invasives est la fibrose parenchymateuse accompagnée de syndrome restrictif. Une association inattendue dans notre étude était celle de la BPCO. Nous avons utilisé le codage de BPCO comme moyen indirect d'apprécier l'intoxication tabagique sévère, faute d'information sur la consommation tabagique dans les registres. Le tabac étant un facteur protecteur de sarcoïdose bien identifié dans de multiples études [13], nous attendions un ratio de BPCO non significatif ou inférieur à 1. Or, le ratio de prévalence de BPCO l'année précédant la date index était de 3.43 [2.96-3.97]. Notre approche pour évaluer l'impact du tabagisme sur la survenue de sarcoïdose n'était donc pas adaptée. En réalité, des évolutions obstructives de sarcoïdose pulmonaire ont été décrites, en particulier chez les patients âgés [86]. Des atteintes des voies respiratoires sont possibles et peuvent expliquer les atteintes obstructives observées. Ces dernières sont rares, et ont fait l'objet d'une étude par Polychronopoulos et collaborateurs [87]. Les mécanismes avancés sont la bronchiolite, les compressions extrinsèques de voies

aériennes en particulier par des adénopathies, de l'hyperréactivité bronchique (inflammation, granulomes endobronchiques), des bronchecta sies et des distorsions des voies aériennes avec sténoses. Il semblerait que l'intoxication tabagique chez les malades de sarcoïdose induise des anomalies des voies aériennes distales et de distension pulmonaire, comme montré par Dutton et collaborateurs [88]. Bien évidemment, il convient d'inciter fermement au sevrage tabagique les patients atteints de sarcoïdose.

Il est possible que les données concernant les comorbidités de diagnostic et de prise en charge extrahospitalière (HTA, dyslipidémie, diabète, dysthyroïdie, BPCO) souffrent d'un biais de surveillance. En effet, les témoins peuvent être atteints de ces comorbidités sans qu'elles n'apparaissent dans les registres s'ils n'ont pas de contact avec une structure tenue à la cotation (par exemple diagnostic et suivi par le médecin généraliste). En revanche, les malades de sarcoïdose sont largement suivis au sein de structures hospitalières, avec un enregistrement du diagnostic principal et des diagnostics associés à chaque contact. Nous avons choisi de recueillir les comorbidités avant la date index pour atténuer ce biais (explorations plus systématiques attendues après la date index chez les malades par rapport aux témoins), mais les patients en attente du diagnostic de sarcoïdose ont pu consulter des centres spécialisés pour les symptômes de la maladie. D'autre part, les patients présentant des comorbidités sont sujets à un suivi régulier. Ils peuvent ainsi bénéficier d'examens de biologie et d'imagerie susceptibles de révéler des formes latentes ou asymptomatiques de sarcoïdose. Ainsi, pendant la période où des radiographies pulmonaires annuelles étaient réalisées au Danemark à l'échelle nationale pour dépister la tuberculose (années 1960-70), on estimait que les formes asymptomatiques de sarcoïdose représentaient environ 50 % des malades [1].
Notre étude est la première à rapporter un ratio de prévalence élevé pour le diabète de types I et II (2.94 [2.67-3.24]), cette constatation nécessitera donc vérification. Nous n'avons pas pu avoir recours à la méthode de choix pour l'identification des comorbidités prises en charge majoritairement en ville (BPCO et diabète) en combinant code CIM-10 et code ATC des traitements spécifiques. En effet, les données de prescriptions n'étaient disponibles qu'à partir de 2004.

Les traitements étudiés avant la date index sont surreprésentés dans la cohorte de sarcoïdose, dans des proportions globalement concordantes avec la prévalence des comorbidités correspondantes. À noter que le nombre de cas est inférieur à celui de l'étude des comorbidités,

les données n'étant disponibles qu'après 2005. On remarque un recours fréquent aux antibiotiques (46 % des cas, ratio de prévalence 1.81 [1.77-1.86]), qui peut refléter soit un traitement empirique de signes partagés avec les syndromes infectieux (syndrome inflammatoire, syndrome interstitiel pulmonaire, signes respiratoires aspécifiques), soit un *trigger* infectieux au développement de la sarcoïdose.
On retrouve également un ratio de prévalence élevé pour les AINS, les bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés, et les corticoïdes systémiques. AINS et traitements pulmonaires ont pu être utilisés comme traitements symptomatiques des signes de sarcoïdose, comme arthralgies et érythème noueux pour les AINS, toux et dyspnée pour les traitements pulmonaires. L'utilisation de corticoïdes dans la cohorte de sarcoïdose est supérieure à ce qui pourrait être induit par les prévalences de maladies inflammatoires, auto-immunes et cancers, et pourrait donc témoigner d'un traitement empirique des symptômes qui révéleront la sarcoïdose.

Pour les traitements suivis après la date index, les traitements des comorbidités restent stables. On note une diminution de l'utilisation des AINS et une augmentation de celle des corticoïdes. Ceci peut indiquer le passage d'un traitement symptomatique à un traitement spécifique, ou le passage d'une forme bénigne à une forme sévère nécessitant traitement. Le recours aux corticoïdes semble assez élevé (30 % à 1 an, 43 % à 5 ans), mais compatible avec le taux de rémission spontanée classiquement admis de 50 % à 2 ans du diagnostic. Sans accès aux dossiers des patients, il n'est pas possible d'estimer la sévérité de la maladie, ni l'indication des traitements.

On constate également une augmentation de l'usage des immunomodulateurs (hydroxychloroquine, méthotrexate et azathioprine) par rapport à l'année précédant la date index, mais aussi au cours du temps. Ceci est attendu, ces thérapeutiques étant de choix pour les formes sévères et l'épargne cortisonique. Leur prévalence semble toutefois faible, surtout si l'on considère que le taux élevé de corticothérapie reflète une forte proportion de formes sévères. L'étude de la durée de la corticothérapie aurait pu nous permette d'estimer la proportion de formes corticodépendantes, et de rechute en cas de reprise après sevrage.

Le recours aux antibiotiques diminue l'année après le diagnostic, ce qui pourrait correspondre à l'arrêt des traitements empiriques des symptômes de sarcoïdose pris pour des infections, ou supporter l'hypothèse d'un *trigger* infectieux. En revanche, il augmente nettement avec le temps. Ceci s'explique d'une part par un risque infectieux intrinsèque à la

sarcoïdose (*Hazard Ratio* d'infection de 2.13, [89]), et d'autre part par l'immunodépression induite par les traitements de la sarcoïdose.
Enfin, l'utilisation des bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés augmente après le diagnostic et avec le temps, probablement pour traiter les symptômes respiratoires de la maladie, lorsqu'ils ne sont pas soulagés par un traitement systémique ou en l'absence d'indication à ce dernier.

Outre la sensation de fatigue, les syndromes dépressifs sont fréquents dans la sarcoïdose. La consommation d'antidépresseurs chez les malades était de 10 % l'année suivant le diagnostic, et de 19 % sur la période de 0 à 5 ans. Ces chiffres sont concordants avec un taux de fréquence de syndrome dépressif estimé entre 13 et 18 % selon les séries [74].

Certains diagnostics portés après la date index sont moins fréquents que ce qui était attendu. Le DICV est un groupe hétérogène de déficits immunitaires rares (1/25000 en Europe) parfois accompagnés de manifestations granulomateuses chez 10 % des malades. Nous avons relevé 15 occurrences de ce diagnostic dans la cohorte de sarcoïdose. Si ce diagnostic est rare, le ratio d'incidence démontre sa forte association avec notre cohorte de sarcoïdose (7.48 l'année après la date index, et 8.20 de 5 ans à la fin du suivi). Les vascularites à ANCA étaient également rares (15 diagnostics la première année) mais fortement associées à la cohorte de sarcoïdose (ratio d'incidence de 5.44). Le faible nombre de diagnostic s'explique par la rareté de ces pathologies, mais aussi par la facilité diagnostique permise par le dosage sérique des ANCA. En effet, leur recherche était disponible en routine pendant toute la période de notre étude.

En dehors de la tuberculose, les pathologies infectieuses étaient très rares. Ce faible nombre de diagnostics rend impossible l'interprétation des tests statistiques. Concernant la tuberculose et les infections à mycobactéries atypiques, 101 diagnostics ont été portés l'année suivant le diagnostic de sarcoïdose (ratio d'incidence 27.8). La fréquence décroit ensuite, mais 24 diagnostics ont été retrouvés sur la période de 5 ans à la fin du suivi (ratio d'incidence 3.03). Cette fréquence élevée illustre bien la difficulté de distinction des diagnostics de tuberculose et de sarcoïdose dans certains cas. La tuberculose doit rester un diagnostic différentiel, que ce soit au diagnostic ou pendant le suivi (en particulier devant des atypies cliniques ou d'évolution). De plus, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs en cas d'infection méconnue peut avoir des conséquences graves pour les malades, en facilitant sa progression.

Concernant les pathologies pulmonaires étudiées, elles étaient globalement rares. Nous avons relevé 9 cas d'asbestose l'année suivant le diagnostic, avec un ratio d'incidence de 14.9. Le nombre de cas nous a semblé faible par rapport au nombre de malades de l'amiante en France. Ceci s'explique par une politique d'interdiction de l'amiante nettement plus agressive au Danemark qu'en France. En effet, le Danemark a été le premier pays à interdire l'isolation par l'amiante en 1976, puis toutes les autres utilisations progressivement jusqu'en 1988. La France n'a prononcé son interdiction qu'en 1997. La pneumoconiose des mineurs de charbon et la silicose étaient rarissimes. Le Danemark n'a pas une histoire de mines comparable à celle de la France, à part quelques sites au Groenland, qui ont été fermés dans les années 1970. A noter toutefois que les cas de silicose n'ont été relevés que dans la cohorte de sarcoïdose, soutenant les données de la littérature faisant de la silice un facteur de risque de pathologies auto-immunes en général, et de sarcoïdose en particulier. Ces constatations sont partagées avec les pneumopathies d'hypersensibilité aux poussières organiques, avec 27 diagnostics la première année dans la cohorte de sarcoïdose, contre 1 dans la cohorte contrôle (ratio d'incidence 179). Les diagnostics sont plus rares les années suivantes, mais ces résultats vont dans le sens des données faisant des poussières organiques (ou bioaérosols) un facteur environnemental responsable de sarcoïdose.

De manière générale, les diagnostics étudiés après la date index sont nettement plus fréquents la première année. Afin de bien reconnaître les changements de diagnostic, il faudrait étudier le délai entre la cotation de la sarcoïdose et celle du second diagnostic, et peut-être vérifier les informations dans le dossier médical. En effet, il est possible que le second diagnostic résulte de la fin du bilan diagnostique, et non d'un réel changement de diagnostic.

V. CONCLUSION

Notre étude a permis d'actualiser les données épidémiologiques de la sarcoïdose au Danemark, et de poursuivre la précédente étude arrêtée en 1994. Les caractéristiques démographiques de notre population confortent les données de la littérature. Nous avons cependant identifié une fréquence accrue dans la cohorte de sarcoïdose de nombreuses comorbidités, dont certaines sont révélatrices de la maladie.

Nous avons également confirmé des changements de diagnostics, qui témoignent de la nécessité d'un bilan étiologique approfondi avant de conclure à un cas de sarcoïdose, et de garder en tête les diagnostics différentiels fréquents tels que la tuberculose.

Ces données ouvrent la voie à de futures études, comme par exemple vérifier l'impact des comorbidités sur le pronostic de la sarcoïdose, et étudier les expositions professionnelles.

VI. APPENDICE

Tableau A – Codes d'identification des cas, des comorbidités, des traitements et des diagnostics alternatifs.

	Variable	Codes
Identification des cas	Sarcoïdose	D86 (CIM-10) 135 (CIM-8)
Comorbidités et traitements	Cardiopathie ischémique	I20, I21, I25
	Arythmies	I47-I49
	Insuffisance cardiaque	I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, I50, I32, I42.0, I42.6-I42.9
	Pathologies valvulaires	I05-I08, I34-I37, I39
	Accidents vasculaires cérébraux	I60-I64, G45-G46
	Hypertension et ses complications	I10-I11, I13-I15
	Artériopathie oblitérante	I70
	Dyslipidémie	E78.0
	Embolie pulmonaire	I26
	Thrombose veineuse profonde	I80.1-I80.3
	Diabète de types I et II	E10-E11
	Hyperthyroïdie	E05
	Hypothyroïdie	E02-E03
	Ostéoporose	M80-M82
	Asthme	J45-J46
	Bronchopneumopathie chronique obstructive	J41- J44
	Pneumopathies interstitielles	J60-J70, J82, J84
	Hépatites alcoolique, toxiques, virales	K70-K71, B15-B19
	Hépatites chroniques, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire	K72-K74
	Artérite à cellules géantes, pseudopolyarthrite rhizomélique	M31.5, M31.6, M35.3
	Polyarthrite rhumatoïde	M05, M06
	Rhumatisme psoriasique	M07.0-M07.3
	Spondylarthrite ankylosante	M45
	Cancer	C00-97
	Maladies rénales chroniques	N03-N06, N11, N14-N16, N18-N19, N26, N27, I12. I13, I15.0, I15.1, E10.2, E11.2, E14.2, Q61.1-Q61.4
	Sclérose en plaques	G35
	Autres pathologies démyélinisantes	G37
	Obésité de diagnostic hospitalier	E66, Z71.3, Z13.8 KJDF (NCSP)
	Diurétiques	C09
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2	C03

	Anticoagulants	B01
	Bétabloquants	C07
	Inhibiteurs calciques	C08
	Antiarythmiques	C01A, C01B
	Antidiabétiques	A10
	Insuline	A10A
	Autres hypoglycémiants	A10B
	Asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive	R03
	Hormonothérapie thyroïdienne de substitution	H03A
	Antithyroïdiens de synthèse	H03B
	Antibiotiques	J01
	Opioïdes (paliers II et III)	N02A
	Autres analgésiques	N02B
	Antiépileptiques	N03
	Antidépresseurs	N06A
	Antipsychotiques	N05A
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	M01A sauf M01AX- autres que -01, -02, -04
	Glucocorticoïdes	H02AB
	Anticorps anti-TNF	L04AB (ATC) BOHJ18A (NCSP)
	Tocilizumab	L04AC07 (ATC) BOHJ18B2 (NCSP)
	Anakinra	L04AC03 (ATC) BOHJ18B1 (NCSP)
	Ipilimumab	L01XC11 (ATC) BOHJ19D1 (NCSP)
	Nivolumab	L01XC17 (ATC) BOHJ19H2 (NCSP)
	Pembrolizumab	L01XC18 (ATC) BOHJ19J3 (NCSP)
	Azathioprine	L04AX01 (ATC) BWHB83 ML04AX01 (NCSP)
	Leflunomid	L04AA13
	Méthotrexate	L01BA01 L04AX03 (ATC) BWHA115 (NCSP)
	Rituximab	L01XC02 (ATC) ML01XC02 (NCSP)
	Abatacept	L04AA24 (ATC) BOHJ18C1 (NCSP)
	Hydroxychloroquine	P01BA02
Diagnostics alternatifs	Tuberculose	A15 to A19, B90, J65, N74.1, K23.0, K67.3, M01.1, M49.0, M90.0, N33.0
	Infections à mycobactéries	A31
	Déficit immunitaire commun variable	D83
	Maladie de Crohn	K50, M07.4
	Rectocolite hémorragique	K51, M07.5
	Granulomatose avec polyangéite	M31.3

	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	M30.1
	Polyangéite microscopique	M31.7
	Infections à VIH	B20 to B24, Z21
	Infections à VHC	B17.1, B18.2
	Infections à EBV	B27.0
	Infections à Coxsackie	B34.1, B97.1, J20.3, B08.5, A88.8
	Toxoplasmose	B58, J17.3
	Histoplasmose	B39
	Cryptococcose	B45
	Maladie des griffes du chat	A28.1
	Lymphogranulomatose vénérienne	A55
	Syphilis tardive	A52-A53
	Yersiniose	A28.2, A04.6
	Asbestose	J61
	Pneumoconiose des mineurs	J60
	Silicose	J62
	Pneumoconioses aux poussières inorganiques	J63
	Pneumoconioses non spécifiées	J64
	Pneumopathies d'hypersensibilité	J67
	Affections respiratoires dues à l'inhalation d'agents chimiques, d'émanations, de fumées et de gaz	J68
	Pathologie interstitielle pulmonaire	J70.2 to 4
	Pathologies respiratoires dues à d'autres agents	J70.8, J70.9
	Maladies granulomateuses non spécifiées	K75.3, L92

Tableau B - Diagnostics alternatifs : nombre, incidence par 1000 personne-année et incidence cumulée pour la cohorte de sarcoïdose (n= 13563) et cohorte de témoins (n=135630).

	0-1 an après date index			1-2 ans après date index			2-5 ans après date index			5 ans jusqu'à fin de suivi		
Diagnostics alternatifs	***n***	**Incidence (IC95%)**	**Incidence cumulée**	***n***	**Incidence (IC95%)**	**Incidence cumulée**	***n***	**Incidence (IC95%)**	**Incidence cumulée**	***n***	**Incidence (IC95%)**	**Incidence cumulée**
Tuberculose et infections à mycobactéries atypiques												
Cohorte de sarcoïdose	101	7.86326 (6.40475-9.55457)	0.75701% (0.62089%-0.91587%)	10	0.84935 (0.40729-1.56198)	0.08345% (0.04367%-0.15104%)	16	0.53174 (0.30394-0.86352)	0.02899% (0.02010%-0.04116%)	24	0.34788 (0.22289-0.51761)	0.38046% (0.24703%-0.56804%)
Cohorte de témoins	31	0.24052 (0.16342-0.34140)	0.02384% (0.01664%-0.03366%)	17	0.14267 (0.08311-0.22842)	0.01403% (0.00861%-0.02228%)	30	0.09793 (0.06607-0.13980)	0.15313% (0.09194%-0.24571%)	82	0.11474 (0.09126-0.14242)	0.17119% (0.13179%-0.22009%)
DICV												
Cohorte de sarcoïdose	5	0.38690 (0.12563-0.90290)	0.03807% (0.01506-0.08727)	0	NC	NC	2	0.06592 (0.00798-0.23811)	0.01829% (0.00406%-0.06580%)	8	0.11470 (0.04952-0.22601)	0.11946% (0.05664%-0.23389%)
Cohorte de témoins	4	0.03103 (0.00846-0.07945)	0.00302% (0.00108-0.00770)	0	NC	NC	1	0.00326 (0.00008-0.01818)	0.00094% (0.00011%-0.00569%)	10	0.01398 (0.00670-0.02571)	0.02040% (0.01009%-0.03909%)
Maladie de Crohn												
Cohorte de sarcoïdose	44	3.41371 (2.48041-4.58275)	0.32985% (0.24368-0.43974)	6	0.50712 (0.18611-1.10379)	0.05063% (0.02177%-0.10819%)	9	0.29765 (0.13610-0.56503)	0.09067% (0.04569%-0.16926%)	29	0.41755 (0.27964-0.59967)	0.54407% (0.35576%-0.80586%)
Cohorte de témoins	248	1.92639 (1.69407-2.18166)	0.18910% (0.16678-0.21388)	44	0.36989 (0.26876-0.49656)	0.03685% (0.02727%-0.04925%)	88	0.28781 (0.23083-0.35459)	0.08579% (0.06938%-0.10543%)	166	0.23286 (0.19879-0.27111)	0.35197% (0.29340%-0.41983%)

Rectocolite hémorragique												
Cohorte de sarcoïdose	59	4.57779 (3.48482-5.90501)	0.44628% (0.34385-0.57232)	14	1.18504 (0.64787-1.98830)	0.11770% (0.06828%-0.19480%)	16	0.53045 (0.30320-0.86142)	0.15721% (0.09440%-0.25221%)	38	0.54907 (0.38855-0.75364)	0.74103% (0.51956%-1.0319%)
Cohorte de témoins	378	2.93770 (2.64898-3.24930)	0.28968% (0.26170-0.32008)	96	0.80807 (0.65454-0.98679)	0.08023% (0.06550%-0.09772%)	171	0.56033 (0.47950-0.65090)	0.16467% (0.14147%-0.19100%)	344	0.48432 (0.43449-0.53831)	1.0920% (0.58023%-1.9017%)
Vascularite à ANCA												
Cohorte de sarcoïdose	15	1.16159 (0.65013-1.91587)	0.11262% (0.06661%-0.18337%)	2	0.16869 (0.02043-0.60937)	0.01676% (0.00373%-0.06036%)	6	0.19797 (0.07265-0.43091)	0.05708% (0.02449%-0.12204%)	4	0.05733 (0.01562-0.14679)	0.13174% (0.03064%-0.43544%)
Cohorte de témoins	22	0.17069 (0.10697-0.25843)	0.01672% (0.01090%-0.02514%)	3	0.02517 (0.00519-0.07357)	0.00247% (0.00075%-0.00724%)	17	0.05548 (0.03232-0.08882)	0.01666% (0.01021%-0.02649%)	21	0.02936 (0.01817-0.04488)	0.04304% (0.02656%-0.06782%)
Infections à VIH												
Cohorte de sarcoïdose	10	0.77411 (0.37122-1.42362)	0.07509% (0.03931-0.13596)	0	NC	NC	0	NC	NC	1	0.01433 (0.00036-0.07982)	0.01476% (0.00164%-0.08557%)
Cohorte de témoins	138	1.07146 (0.90016-1.26588)	0.10452% (0.08829-0.12324)	11	0.09238 (0.04612-0.16530)	0.00926% (0.00503%-0.01642%)	15	0.04899 (0.02742-0.08081)	0.01452% (0.00862%-0.02376%)	35	0.04897 (0.03411-0.06811)	0.06344% (0.04351%-0.09080%)
Hépatite C												
Cohorte de sarcoïdose	18	1.39387 (0.82610-2.20292)	0.13615% (0.08439-0.21267)	2	0.16872 (0.02043-0.60948)	0.01672% (0.00372%-0.06022%)	3	0.09899 (0.02041-0.28929)	0.02853% (0.00847%-0.08215%)	10	0.14343 (0.06878-0.26377)	0.18103% (0.08797%-0.34595%)
Cohorte de témoins	109	0.84606 (0.69470-1.02060)	0.08312% (0.06872-0.10003)	36	0.30229 (0.21172-0.41850)	0.03012% (0.02158%-0.04149%)	53	0.17313 (0.12968-0.22645)	0.05099% (0.03875%-0.06647%)	127	0.17783 (0.14825-0.21158)	0.23962% (0.19708%-0.28957%)
Maladies à virus EBV												
Cohorte de sarcoïdose	0	NC	NC	0	NC	NC	1	0.03295 (0.00083-	0.00910% (0.00103%-	2	0.02864 (0.00347-	0.04658% (0.00833%-

								0.18357)	0.05331%)		0.10347)	0.18995%)
Cohorte de témoins	4	0.03103 (0.00845-0.07945)	0.00312% (0.00111-0.00794)	4	0.03356 (0.00914-0.08593)	0.00339% (0.00121%-0.00862%)	9	0.02937 (0.01343-0.05575)	0.00866% (0.00440%-0.01630%)	15	0.02097 (0.01174-0.03458)	0.02751% (0.01568%-0.04655%)
Infections rares (coxsackie, histoplasmose, cryptococcose, maladie des griffes du chat, syphilis tardive, yersiniose)												
Cohorte de sarcoïdose	2	0.15474 (0.01874-0.55897)	0.01538% (0.00343%-0.05543%)	1	0.08425 (0.00213-0.46942)	0.00838% (0.00095%-0.04916%)	1	0.03296 (0.00083-0.18363)	0.00914% (0.00103%-0.05348%)	4	0.05731 (0.01561-0.14673)	0.06706% (0.02249%-0.17344%)
Cohorte de témoins	1	0.00776 (0.00020-0.04322)	0.00076% (0.00009%-0.00463%)	3	0.02517 (0.00519-0.07356)	0.00253% (0.00077%-0.00741%)	11	0.03589 (0.01792-0.06422)	0.01054% (0.00571%-0.01869%)	15	0.02097 (0.01174-0.03458)	0.02645% (0.01543%-0.04385%)
Toxoplasmose												
Cohorte de sarcoïdose	2	0.15475 (0.01874-0.55901)	0.01491% (0.00332-0.05373)	0	NC	NC	0	NC	NC	1	0.01433 (0.00036-0.07982)	0.01145% (0.00128%-0.06671%)
Cohorte de témoins	3	0.02327 (0.00480-0.06802)	0.00227% (0.00069-0.00663)	1	0.00839 (0.00021-0.04675)	0.00084% (0.00010%-0.00510%)	7	0.02284 (0.00918-0.04706)	0.00706% (0.00326%-0.01443%)	6	0.00839 (0.00308-0.01826)	0.01025% (0.00438%-0.02233%)
Asbestose												
Cohorte de sarcoïdose	9	0.69672 (0.31858-1.32259)	0.06705% (0.03386-0.12523)	1	0.08429 (0.00213-0.46963)	0.00827% (0.00094%-0.04850%)	0	NC	NC	5	0.07165 (0.02327-0.16721)	0.11319% (0.03929%-0.28271%)
Cohorte de témoins	4	0.03103 (0.00846-0.07945)	0.00306% (0.00109-0.00779)	3	0.02517 (0.00519-0.07356)	0.00252% (0.00076%-0.00738%)	5	0.01631 (0.00530-0.03807)	0.00471% (0.00188%-0.01091%)	7	0.00978 (0.00393-0.02016)	0.01387% (0.00616%-0.02915%)
Silicose												

Cohorte de sarcoïdose	8	0.61923 (0.26734-1.22013)	0.05984% (0.02895-0.11594)	1	0.08429 (0.00213-0.46963)	0.00833% (0.00094%-0.04883%)	1	0.03297 (0.00083-0.18370)	0.00952% (0.00107%-0.05570%)	3	0.04300 (0.00887-0.12566)	0.04098% (0.01203%-0.11817%)
Cohorte de témoins	0	NC	NC	0	NC	NC	0	NC	NC	1	0.00140 (0.00004-0.00779)	0.00228% (0.00027%-0.01367%)
Autres pneumoconioses (mineurs de charbon, poussière inorganique, indéterminée)												
Cohorte de sarcoïdose	1	0.07737 (0.00196-0.43105)	0.00779% (0.00088%-0.04577%)	2	0.16849 (0.02040-0.60863)	0.01694% (0.00377%-0.06099%)	0	NC	NC	2	0.02865 (0.00347-0.10350)	0.02396% (0.00530%-0.08591%)
Cohorte de témoins	2	0.01552 (0.00188-0.05605)	0.00154% (0.00035%-0.00569%)	1	0.00839 (0.00021-0.04674)	0.00084% (0.00010%-0.00512%)	3	0.00979 (0.00202-0.02861)	0.00297% (0.00090%-0.00870%)	7	0.00978 (0.00393-0.02016)	0.02987% (0.00990%-0.07899%)
Pneumopathie d'hypersensibilité aux poussières organiques												
Cohorte de sarcoïdose	27	2.09245 (1.37894-3.04441)	0.20219% (0.13709-0.29144)	4	0.33770 (0.09201-0.86465)	0.03376% (0.01190%-0.08493%)	4	0.13214 (0.03600-0.33833)	0.03813% (0.01342%-0.09590%)	6	0.08620 (0.03163-0.18762)	0.12203% (0.04887%-0.27301%)
Cohorte de témoins	1	0.00776 (0.00020-0.04322)	0.00076% (0.00009-0.00464)	2	0.01678 (0.00203-0.06061)	0.00167% (0.00038%-0.00615%)	3	0.00979 (0.00202-0.02861)	0.00290% (0.00087%-0.00849%)	13	0.01817 (0.00968-0.03108)	0.03700% (0.01623%-0.07801%)
Autres pathologies respiratoires (inhalation de chimiques, gaz, fumées et vapeurs, drogues, non spécifiées)												
Cohorte de sarcoïdose	8	0.61918 (0.26732-1.22003)	0.06040% (0.02922%-0.11704%)	1	0.08429 (0.00213-0.46965)	0.00827% (0.00094%-0.04852%)	5	0.16489 (0.05354-0.38479)	0.04898% (0.01931%-0.11228%)	6	0.08603 (0.03157-0.18725)	0.08127% (0.03425%-0.17562%)

Cohorte de témoins	7	0.05431 (0.02183-0.11189)	0.00534% (0.00247%-0.01091%)	5	0.04195 (0.01362-0.09790)	0.00416% (0.00166%-0.00963%)	18	0.05874 (0.03481-0.09283)	0.01750% (0.01088%-0.02746%)	28	0.03915 (0.02601-0.05658)	0.07207% (0.04444%-0.11338%)
Maladies granulomateuses, localisées ou non spécifiées												
Cohorte de sarcoïdose	26	2.01452 (1.31595-2.95174)	0.19542% (0.13150-0.28362)	7	0.59086 (0.23756-1.21741)	0.05769% (0.02648%-0.11677%)	16	0.52869 (0.30219-0.85856)	0.14841% (0.08919%-0.23801%)	15	0.21542 (0.12057-0.35530)	0.34292% (0.17502%-0.62567%)
Cohorte de témoins	14	0.10862 (0.05938-0.18224)	0.01063% (0.00620-0.01769)	10	0.08391 (0.04024-0.15431)	0.00823% (0.00434%-0.01500%)	38	0.12402 (0.08776-0.17023)	0.03691% (0.02667%-0.05043%)	69	0.09652 (0.07510-0.12215)	0.17143% (0.12344%-0.23427%)

DICV : déficit immunitaire commun variable, ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, EBV : Epstein-Barr virus, NC : non calculable

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Byg K-E, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2003;20:46-52.

2. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. Eur Respir J. 2016;48:1690-9.

3. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. European Respiratory Journal. 2008;31:372-9.

4. Yoon H-Y, Kim HM, Kim Y-J, Song JW. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. Respir Res. 2018;19:158.

5. Judson MA, Boan AD, Lackland DT. The clinical course of sarcoidosis: presentation, diagnosis, and treatment in a large white and black cohort in the United States. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2012;29:119-27.

6. Löfgren, S. Erythema Nodosum. Studies on Etiology and Pathogenesis in 185 Adult Cases. Acta Medica Scandinavica. 1946;

7. Heerfordt, C. F. Uber eine Febris uveo-parotidea subchronica an der Glandula und haufig mit der Uvea des Auges likalisiert kompliziert. Graefes Arch Ophthalmol. 1909;70:254-73.

8. Rossides M, Grunewald J, Eklund A, Kullberg S, Di Giuseppe D, Askling J, et al. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case−control study. Eur Respir J. 2018;52:1800385.

9. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. Thorax. 2008;63:894-6.

10. Moller DR, Rybicki BA, Hamzeh NY, Montgomery CG, Chen ES, Drake W, et al. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis. Annals ATS. 2017;14:S429-36.

11. Badrinas F, Morera J, Fité E, Plasencia A. SEASONAL CLUSTERING OF SARCOIDOSIS. The Lancet. 1989;334:455-6.

12. Newman LS. Metals that cause sarcoidosis. Semin Respir Infect. 1998;13:212-20.

13. Carlens C, Hergens M-P, Grunewald J, Ekbom A, Eklund A, Höglund CO, et al. Smoking, Use of Moist Snuff, and Risk of Chronic Inflammatory Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:1217-22.

14. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. International Journal of Epidemiology. 2014;43:843-55.

15. Cozier YC, Coogan PF, Govender P, Berman JS, Palmer JR, Rosenberg L. Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US black women: data from the Black Women's Health Study. Chest. 2015;147:1086-93.

16. Dumas O, Boggs KM, Cozier YC, Stampfer MJ, Camargo CA. Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women. Eur Respir J. 2017;50.

17. Edmondstone WM. Sarcoidosis in nurses: is there an association? Thorax. 1988;43:342-3.

18. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. Chest. 2018;154:664-77.

19. Danlos F-X, Pagès C, Baroudjian B, Vercellino L, Battistella M, Mimoun M, et al. Nivolumab-Induced Sarcoid-Like Granulomatous Reaction in a Patient With Advanced Melanoma. Chest. 2016;149:e133-6.

20. Cozier YC, Berman JS, Palmer JR, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. Reproductive and hormonal factors in relation to incidence of sarcoidosis in US Black women: The Black Women's Health Study. Am J Epidemiol. 2012;176:635-41.

21. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014;31:19-27.

22. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. Clinic Rev Allerg Immunol. 2015;49:63-78.

23. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocrine Reviews. 2016;37:521-47.

24. Baudin B. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose. Pathologie Biologie. 2005;53:183-8.

25. Gilbert S, Steinbrech DS, Landas SK, Hunninghake GW. Amounts of angiotensin-converting enzyme mRNA reflect the burden of granulomas in granulomatous lung disease. Am Rev Respir Dis. 1993;148:483-6.

26. Ina Y, Takada K, Sato T, Yamamoto M, Noda M, Morishita M. Soluble interleukin 2 receptors in patients with sarcoidosis. Possible origin. Chest. 1992;102:1128-33.

27. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. Br Med J. 1961;2:1165-72.

28. Rabin DL, Thompson B, Brown KM, Judson MA, Huang X, Lackland DT, et al. Sarcoidosis: social predictors of severity at presentation. Eur Respir J. 2004;24:601-8.

29. Tabuena RP, Nagai S, Handa T, Shigematsu M, Hamada K, Ito I, et al. Diabetes Insipidus from Neurosarcoidosis: Long-term Follow-up for More than Eight Years. Intern Med. 2004;43:960-6.

30. Adams H, Keijsers R, Korenromp I, Grutters J. FDG PET for Gauging of Sarcoid Disease Activity. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35:352-61.

31. Bonifazi M, Tramacere I, Zuccatosta L, Mei F, Sediari M, Paonessa MC, et al. Conventional versus Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for the Diagnosis of Hilar/Mediastinal Lymph Adenopathies: A Randomized Controlled Trial. Respiration. 2017;94:216-23.

32. Göktalay T, Çelik P, Alpaydın AÖ, Havlucu Y, Coşkun AŞ, Işısağ A, et al. The Role of Endobronchial Biopsy in the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. Turk Thorac J. 2016;17:22-7.

33. Chen ES, Moller DR. Etiology of Sarcoidosis. Clinics in Chest Medicine. 2008;29:365-77.

34. Rosen, Y. Pulmonary Pathology, 2nd ed. D. H. Dail and S. P. Hammer. Springer-Verlag, New York.; 1994. 13–645 p.

35. Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. Cancer Treatment Reviews. 1986;13:147-56.

36. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. Br J Cancer. 1986;54:467-73.

37. Oskuei A, Hicks L, Ghaffar H, Hoffstein V. Sarcoidosis–lymphoma syndrome: a diagnostic dilemma. BMJ Case Reports. 2017;bcr-2017-220065.

38. Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. Br J Cancer. 1974;29:247-51.

39. Brincker H. Interpretation of Granulomatous Lesions in Malignancy. Acta Oncologica. 1992;31:85-9.

40. Søgaard KK, Sværke C, Thomsen RW, Nørgaard M. Sarcoidosis and subsequent cancer risk: a Danish nationwide cohort study. European Respiratory Journal. 2015;45:269-72.

41. Tana C, Giamberardino MA, Di Gioacchino M, Mezzetti A, Schiavone C. Immunopathogenesis of Sarcoidosis and Risk of Malignancy: A Lost Truth? International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2013;26:305-13.

42. Zumla A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. Clin Infect Dis. 1996;23:146-58.

43. Boros L. SG. Granulomatous diseases. [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.antimicrobe.org/e37.asp

44. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2012;18:506-16.

45. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. European Respiratory Journal. 2007;30:508-16.

46. Rottoli P, Bianchi Bandinelli ML, Rottoli L, Zazzi M, Panzardi G, Valensin PE. Sarcoidosis and infections by human lymphotropic viruses. Sarcoidosis. 1990;7:31-3.

47. Hirshaut Y, Glade P, Vieira BD, Ainbender E, Dvorak B, Siltzbach LE. Sarcoidosis, another disease associated with serologic evidence for herpes-like virus infection. N Engl J Med. 1970;283:502-6.

48. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2016;16:165.

49. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? BMJ. 1982;285:606-606.

50. Van Der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, Van Der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A, et al. AUTOANTIBODIES AGAINST NEUTROPHILS AND MONOCYTES: TOOL FOR DIAGNOSIS AND MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS. The Lancet. 1985;325:425-9.

51. Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ. Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. Blood. 1990;75:2263-4.

52. Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2014;93:372-82.

53. Fischer A, Nothnagel M, Franke A, Jacobs G, Saadati HR, Gaede KI, et al. Association of inflammatory bowel disease risk loci with sarcoidosis, and its acute and chronic subphenotypes. European Respiratory Journal. 2011;37:610-6.

54. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. CROHN'S DISEASE WITH CUTANEOUS INVOLVEMENT. Proc R Soc Med. 1965;58:241-2.

55. Murray CA, DeKoven J, Spaner DE. Foreign body granuloma: a new manifestation of immune restoration syndrome. J Cutan Med Surg. 2003;7:38-42.

56. Church LWP, Chopra A, Judson MA. Paradoxical Reactions and the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Microbiol Spectr. 2017;5.

57. Aggarwal N, Barclay W, Shinohara ML. Understanding mechanisms underlying the pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) by using animal models. Curr Clin Microbiol Rep. 2018;5:201-9.

58. Horwitz O. Geographic epidemiology of sarcoidosis in Denmark: 1954-1957. Am Rev Respir Dis. 1961;84(5)Pt 2:135-42.

59. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1324-30.

60. Parkes SA, Baker SB, Bourdillon RE, Murray CR, Rakshit M. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man--1: A case controlled study. Thorax. 1987;42:420-6.

61. Vihlborg P, Bryngelsson I-L, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2017;7:e016839.

62. Rafnsson V, Ingimarsson O, Hjalmarsson I, Gunnarsdottir H. Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis. Occup Environ Med. 1998;55:657-60.

63. Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. Am Rev Respir Dis. 1993;148:974-80.

64. Crowley LE, Herbert R, Moline JM, Wallenstein S, Shukla G, Schechter C, et al. « Sarcoid like » granulomatous pulmonary disease in World Trade Center disaster responders. Am J Ind Med. 2011;54:175-84.

65. Kreider ME, Christie JD, Thompson B, Newman L, Rose C, Barnard J, et al. Relationship of Environmental Exposures to the Clinical Phenotype of Sarcoidosis. Chest. 2005;128:207-15.

66. Machle W, Beyer E, Gregorious F. Berylliosis; acute pneumonitis and pulmonary granulomatosis of beryllium workers. Occup Med (Chic Ill). 1948;5:671-83.

67. Brincker H. Granulomatous lesions of unknown significance in biopsies from lymph-nodes and other tissues: the GLUS-syndrome. Sarcoidosis. 1990;7:28-30.

68. Brincker H, Pedersen NT. Immunohistologic separation of B-cell-positive granulomas from B-cell-negative granulomas in paraffin-embedded tissues with special reference to tumor-related sarcoid reactions. APMIS. 1991;99:282-90.

69. Schmidt M, Schmidt SAJ, Adelborg K, Sundbøll J, Laugesen K, Ehrenstein V, et al. The Danish health care system and epidemiological research: from health care contacts to database records. Clin Epidemiol. 2019;11:563-91.

70. Nielsson MS, Erichsen R, Frøslev T, Taylor A, Acquavella J, Ehrenstein V. Positive predictive values of the coding for bisphosphonate therapy among cancer patients in the Danish National Patient Registry. Clin Epidemiol. 2012;4:233-6.

71. Østergaard L, Adelborg K, Sundbøll J, Pedersen L, Loldrup Fosbøl E, Schmidt M. Positive predictive value of infective endocarditis in the Danish National Patient Registry: a validation study. Epidemiol Infect. 2018;146:1965-7.

72. Ministry of Environment and Food of Denmark. Landdistriktskommuner [Internet]. [cité Aout 2019]. Disponible sur : https://www.livogland.dk/sites/livogland.dk/files/dokumenter/publikationer/rapport-kommunetyper.pdf

73. Arkema EV, Cozier YC. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2018;9:227-40.

74. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, Roszkowski-Śliż K. What comorbidities accompany sarcoidosis? A large cohort (n=1779) patients analysis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2015;32:115-20.

75. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Sisó-Almirall A, Bosch X, Hernández F, Vilanova S, et al. The Burden of Comorbidity and Complexity in Sarcoidosis: Impact of Associated Chronic Diseases. Lung. 2018;196:239-48.

76. Nowiński A, Puścińska E, Goljan A, Peradzynska J, Bednarek M, Korzybski D, et al. The influence of comorbidities on mortality in sarcoidosis: a observational prospective cohort study: Comorbidities and mortality in sarcoidosis. The Clinical Respiratory Journal. 2017;11:648-56.

77. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, La Vecchia C, Gabrielli A, Wells AU, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. Chest. 2015;147:778-91.

78. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Association of Sarcoidosis With Increased Risk of VTE: A Population-Based Study, 1976 to 2013. Chest. 2017;151:425-30.

79. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Risk of cardiovascular disease among patients with sarcoidosis: a population-based retrospective cohort study, 1976-2013. Eur Respir J. 2017;49.

80. Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, Matteson EL. Clinical Characteristics and Outcome of Hepatic Sarcoidosis: A Population-Based Study 1976-2013. Am J Gastroenterol. 2017;112:1556-63.

81. Valla D-C, Benhamou J-P. HEPATIC GRANULOMAS AND HEPATIC SARCOIDOSIS. Clinics in Liver Disease. 2000;4:269-85.

82. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2010;44:208-13.

83. Kishor S, Turner ML, Borg BB, Kleiner DE, Cowen EW. Cutaneous sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: A chance association or related diseases? J Am Acad Dermatol. 2008;58:326-35.

84. Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, Brito-Zerón P, Xaubet A, Sánchez-Tapias JM, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. Medicine (Baltimore). 2005;84:69-80.

85. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Sisó-Almirall A, Bosch X, Hernández F, Vilanova S, et al. The Burden of Comorbidity and Complexity in Sarcoidosis: Impact of Associated Chronic Diseases. Lung. 2018;196:239-48.

86. Thillai M, Potiphar L, Eberhardt C, Pareek M, Dhawan R, Kon OM, et al. Obstructive lung function in sarcoidosis may be missed, especially in older white patients. Eur Respir J. 2012;39:775-7.

87. Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. Chest. 2009;136:1371-80.

88. Dutton RE, Renzi PM, Lopez-Majano V, Renzi GD. Airway Function in Sarcoidosis: Smokers versus Nonsmokers. Respiration. 1982;43:164-73.

89. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Sarcoidosis Increases Risk of Hospitalized Infection. A Population-based Study, 1976-2013. Ann Am Thorac Soc. 2017;14:676-81.

Épidémiologie de la sarcoïdose et diagnostics alternatifs : étude de cohorte sur la population danoise.

RÉSUMÉ

Introduction. La sarcoïdose est une pathologie systémique d'étiologie inconnue et de diagnostic difficile. Le but de notre étude était d'actualiser les données épidémiologiques de la maladie, de rechercher des comorbidités associées à sa survenue comparativement à une cohorte de témoins, et de collecter les diagnostics qui suivent celui de sarcoïdose dans l'hypothèse de diagnostics erronés.

Patients et méthodes. Les cas de sarcoïdose étaient identifiés par le code de la 10e classification internationale des maladies (CIM-10) correspondant dans un registre national danois. Dix témoins par cas ont été sélectionnés au sein de la population générale, appariés par sexe et année de naissance. Les comorbidités ont été identifiées par leur code CIM-10, et les traitements par leur code de classification anatomique et thérapeutique.

Résultats. Nous avons identifié 13563 cas incidents de sarcoïdose entre 1995 et 2016, et 135630 témoins. Le pic d'incidence était entre 30 et 39 ans, 55 % des malades étaient des hommes, et l'âge médian était de 43 ans. Toutes les comorbidités étudiées étaient plus fréquentes dans la cohorte de sarcoïdose. Le diagnostic alternatif le plus fréquent était la tuberculose, avec 101 cas dans l'année suivant la sarcoïdose.

Discussion. Les caractéristiques démographiques de la cohorte de sarcoïdose sont concordantes avec les données existantes. Toutes les comorbidités étudiées étaient plus fréquentes dans la cohorte de sarcoïdose. Les diagnostics alternatifs les plus fréquents dans la cohorte de sarcoïdose étaient la tuberculose, les maladies inflammatoires digestives, la silicose et les pneumopathies d'hypersensibilité.

Conclusion. Nos résultats confortent les données épidémiologiques connues pour la sarcoïdose, et témoignent de l'importance des diagnostics différentiels.

Mots clés : Sarcoïdose, épidémiologie, Danemark, comorbidité, traitement médicamenteux.

ABSTRACT

Introduction. Sarcoidosis is a rare inflammatory disease of unknown cause. We sought to update the epidemiology of the disease, to assess the comorbidities and treatments followed by the patients, and to collect the rate of subsequent diagnoses.

Patients and methods. Sarcoidosis cases were identified in a nationwide Danish registry using the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) codes. We selected 10 controls per cases from the general population, matched by sex and birth date. Comorbidities were assessed by ICD-10 codes, and medication by the Anatomic and Therapeutic Classification.

Results. We identified 13563 incident cases and 135630 controls between 1995 and 2016. The peak of incidence was during the fourth decade, 55% of the patients were male, and the median of age at onset was 43 years. All the comorbidities studied were more frequent in the sarcoidosis cohort. The most frequent subsequent diagnosis was tuberculosis, with 101 cases the year after sarcoidosis.

Discussion. The demographics of our cohort confirm the existing data. All the studied comorbidities were more frequent in the sarcoidosis cohort. The most frequent alternative diagnoses were tuberculosis, inflammatory bowel diseases, silica pneumoconiosis and organic dust pneumonitis.

Conclusion. Our data are in line with the existing literature regarding epidemiology, and highlight the caution required at the exclusion of differential diagnoses.

Keywords: Sarcoidosis, epidemiology, Denmark, comorbidity, drug therapy.