

Caractérisation phénotypique et étiologique de la sarcoïdose

Etude EpiSarc

Dr Raphael LHOTE, Dr Fleur COHEN-AUBART, Dr Isabella ANNESI-
MAESANO

Service de médecine interne 2, hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris

*Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, équipe EPAR,
Paris*

Université Pierre et Marie Curie

Le 17 Novembre 2017

Introduction

- **Candidat : Raphael LHOTE**
 - Docteur en médecine, spécialisé en médecine interne
 - Résultats du travail de master 2 d'épidémiologie réalisé sur l'années 2016/2017

- **Support de l'institut OpenHealth dans le cadre du Master 2**

Contexte

- Sarcoïdose
 - maladie rare avec prévalence estimée en France à 30.2 pour 100 000 habitants¹ (vraisemblablement en recrudescence),
 - caractérisée par la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse dans des organes variés
 - Atteintes médiastino-pulmonaires manifestations les plus fréquentes (90 % de cas)
 - 30-50% des patients ont une atteinte extra-pulmonaire
 - Pronostic le plus souvent bénin, mais parfois grave en fonction du type d'atteinte
 - Bien que de cause inconnue, on fait l'hypothèse qu'elle résulte d'interaction de type gène environnement

1. Duchemann B et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Eur Respir J. 2017 Aug 3;50

Problématique

- Nombreuses études épidémiologiques sur incidence et prévalence, mais rareté de données épidémiologiques phénotypiques, médico-économiques et étiologiques, notamment sur le rôle des facteurs environnementaux (quelques études sur tabac et certaines professions).
- Ces données seraient utiles pour une meilleure prise en charge de la pathologie.

Objectifs

Objectif général :

Comblent manque de connaissances sur les sarcoïdoses afin d'élaborer des hypothèses de recherche et des programmes de prise en charge de celles-ci s'orientant notamment sur de la prévention

Objectifs spécifiques :

1. Identifier phénotypes cliniques
2. Définir profils médico-économiques de parcours de soins
3. Déterminer le rôle de l'environnement dans la sarcoïdose, rôle de l'exposome (plusieurs expositions et plusieurs âge de la vie)

Objectifs

Objectif général :

Comblent manque de connaissances sur les sarcoïdoses afin d'élaborer des hypothèses de recherche et des programmes de prise en charge de celles-ci s'orientant notamment sur de la prévention

Objectifs spécifiques :

1. Identifier phénotypes cliniques
2. Définir profils médico-économiques de parcours de soins
3. Déterminer le rôle de l'environnement dans la sarcoïdose, rôle de l'exposome (plusieurs expositions et plusieurs âge de la vie)

Matériels et méthodes

- L'étude réalisée au cours de ce Master 2 était une étude observationnelle transversale multicentrique.
- Inclusion après interrogation locale du programme de médicalisation des systèmes d'informations (**PMSI**) entre Janvier 2013 et Décembre 2016 répertoriant les passages en hospitalisation pour les codes correspondant au diagnostic de sarcoïdose de la classification internationale des maladies (**CIM 10**).
- Les centres participant étaient les services de Pneumologie (hôpital Bichat, Paris ; hôpital Avicenne, Bobigny) et les services de Médecine interne (hôpital de la Pitié-Salpêtrière et hôpital Bichat, Paris ; hôpital Henri Mondor, Créteil ; CHU de Nantes et CHRU de Lille).

Matériels et méthodes

➤ Critères d'inclusion² :

- sarcoïdose **prouvée histologiquement** (présence d'un tableau clinique et radiologique compatible, présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires sans nécrose caséuse et exclusion des diagnostics différentiels), **OU syndrome de Löfgren** (érythème noueux ou bi arthrite de cheville et adénopathies médiastinales typiques de sarcoïdose)
- ET présence d'au moins **une atteinte extra-pulmonaire**.

➤ Les critères d'exclusion :

- l'absence de données cliniques suffisantes dans le dossier médical pour confirmer le diagnostic ou préciser les atteintes présentes
- l'inclusion dans un autre centre (double suivi)

² Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. août 1999;160(2):736-55.

Matériels et méthodes

- Données recueillies par relecture des dossiers médicaux
 - données sociodémographiques (sexe, lieu de naissance et origine des parents si connus, catégories socio-professionnelles selon les catégories de l'INSEE et professions)
 - données cliniques permettant de préciser les atteintes de sarcoïdose (item du score ePost⁴ et probabilité clinique définie⁵)

⁴ Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J.* juin 2008;31(6):1189-96.

⁵ 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.* 18 avr 2014;31(1):19-27

Analyse statistique

- Analyse statistique descriptive
 - Médiane, interquartile range et test de wilcoxon pour les variables quantitatives,
 - pourcentages de répartitions e test de Fisher pour les variables qualitatives.
- Identification de phénotypes
 - classification ascendante hiérarchique (CAH) dite analyse en « cluster »
- Evaluation spécificité et sensibilité de l'échantillon PMSI

Résultats

Données PMSI

- Requête sur la période janvier 2013 décembre 2016
- N = 1763

Non inclusion

- N= 682
- Sarcoïdose pulmonaire isolée n = 319
- Absence de documentation histologique n=214
- Codage non pertinent n =114
- Dossier incomplet n = 312
- Double suivi n = 3

Inclusion

- N = 1081
- Centres d'inclusion n=7

Sensibilité et spécificité du PMSI

Sarcoïdose	Oui	non	Total
Reconnu PMSI	VP = 1614	FP = 149	1763
Non reconnu PMSI	FN tend vers 0	VN tend vers ∞	tend vers ∞

$$\begin{aligned} Sp &= VN/(FP+VN) \\ &= 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Se &= VP/(VP+FN) \\ &= 100 \end{aligned}$$

$$FP = 2.9\%$$

Résultats

- Population découpé en 5 clusters
 - Le cluster 1 (n=101) correspondait au phénotype érythème noueux et atteinte articulaire
 - le cluster 2 (n=36) se caractérisait par la présence d'un lupus pernio
 - le cluster 3 (n=91) coïncidait au phénotype atteinte neurologique et uvéite
 - le cluster 4 (n=176) au phénotype hépatosplénique-ganglionnaire-avec amaigrissement
 - le cluster 5 (n=677) correspondait à un phénotype médiastino-pulmonaire et cardiaque.

Résultats

	CLUSTER 1 N=101	CLUSTER 2 N=36	CLUSTER 3 N=91	CLUSTER 4 N=176	CLUSTER 5 N= 677	P
SEXE FÉMININ	71 (70%)	23 (64%)	40 (44%)	76 (43%)	349 (51.5%)	<0.001
CATÉGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES	N=83	N=23	N=77	N=148	N=559	<0.001
ACTIF						
OUVRIERS	19 (23%)	6 (26%)	27 (35%)	51 (34.5%)	231 (41.5%)	
PAYS OU RÉGION D'ORIGINE	N=100	N=35	N=90	N=176	N=674	0.03
MÉTROPOLITAINE ET EUROPE	50 (50%)	7 (19%)	54 (60%)	74 (42%)	253 (38%)	
MAGHREB	27 (27%)	11 (31%)	18 (20%)	44(25%)	175 (25%)	
AFRIQUE NOIRE	13 (13%)	6 (17%)	9 (10%)	30(17%)	131 (19%)	
ANTILLES	6 (6%)	8 (22%)	5 (5.5%)	15(9%)	69 (10%)	
THÉRAPEUTIQUE						
CORTICOSTÉROÏDE	51 (50.5%)	31 (86%)	66 (72.5%)	136 (77.5%)	523 (77.5%)	<0.001

Conclusion et discussion

- Cette étude confirme la grande hétérogénéité de la sarcoïdose extra pulmonaire en mettant en évidence différents phénotypes distincts de la pathologie:
 - 5 phénotypes : distribution non aléatoire des atteintes
 - Soutient fortement l'hypothèse de diffusion du granulome par contiguïté

Conclusion et discussion

- Travail original
 - Méthode d'analyse
 - Confirmation des données par relecture de toutes les observations
- Première étape d'un travail plus large sur l'épidémiologie et la physiopathologie de la sarcoïdose

EpiSarc, la suite

Phase I: phénotypes et profils médico économiques

- 2000 patients (1300 à ce jour) après validation par relecture des dossiers des codages PMSI par centre → phénotypage
- Validation Se Sp du PMSI pour chaînage SNIIRAM → profil médico-économique

Phase II a : description étiologique et étude environnementale

- 500 patients (estimations filière active encore suivie de la phase I)
- Questionnaire standardisé + modélisation (Ex : CHIMERE pour particules fines à haute résolution) → exposome (totalité des expositions présentes et passées du patient)

Phase II b : étude gène environnement

- 200 patients et 200 cas (issus services pneumologies et médecine interne participant)

Remerciements

Isabella Annesi-Maesano et Fleur Cohen-Aubart

Equipe EPAR

Shreosi Sanyal
Louis Chauvin
Foued Amrani
Nour Baïz
Amir Mustapha
Munavar Soomro
Vinh Phuc Luu

Service Médecine Interne (PSP, Paris)

- Pr Zahir Amoura
- Pr Dominique Valeyre
- Pr Hilario Nunes
- Dr Raphael Borie
- Pr Karim Sacré
- Docteur Matthieu Mahevas
- Pr Mohamed Hamidou
- Pr David Launay
- Pr Nicolas Schleinitz
- Dr François Lhote
- Dr Hervé Devilliers

Remerciements

Institut OpenHealth