

Mémoire de Maîtrise en médecine N° 7821

**Étude rétrospective des cas de granulomatose *sarcoid-like* associée
à un processus tumoral suivis dans le service de pneumologie du
CHUV**

Étudiant

Muzat Reyim

Tuteur

Dr. Romain Lazor

Médecin adjoint, PD & MER

Service de pneumologie – CHUV

Co-tutrice

Dre. Cécile Daccord

Médecin hospitalier, MD

Service de pneumologie – CHUV

Expert

Pr. John-David Aubert

Médecin chef, MD, Prof. Associé

Service de pneumologie – CHUV

Lausanne, mars 2021

Table des matières

Introduction.....	4
Sarcoïdose	4
Sarcoïdose extrapulmonaire	5
Sarcoïdose réactionnelle	5
Méthodes	6
<i>Tableau 1 : Paramètres des fonctions pulmonaires utilisés</i>	<i>7</i>
Résultats.....	8
Sélection des cas	8
<i>Fig. 1 : Démarche de sélection des cas</i>	<i>8</i>
Population étudiée	8
<i>Fig. 2 : Répartition des différents types de cancer dans le groupe, exprimée en %</i>	<i>9</i>
Diagnostic histologique de la SLR.....	10
<i>Tableau 2 : Proportion des différents types d'intervention endoscopique. EBUS : écho-endoscopie bronchique, BTB : biopsie transbronchique, BGM : biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie, BB : biopsie bronchique</i>	<i>10</i>
Organes atteints par la SLR	10
<i>Tableau 3 : Proportion des différents stades radiographiques</i>	<i>10</i>
<i>Tableau 4 : Répartition cellulaire moyenne du LBA, exprimée en %</i>	<i>10</i>
Caractéristiques cliniques et biologiques de la SLR	11
<i>Fig. 4 : Principaux symptômes et signes cliniques et biologiques rapportés, exprimés en %.....</i>	<i>11</i>
Traitements reçus pour la SLR.....	11
Évolution radiologique de la SLR au cours du temps	12
<i>Fig. 6 : Évolution radiologique sur les 5 ans (T1-T5) des réactions sarcoid-like, selon le nombre de patients (n)</i>	<i>12</i>
Fonctions pulmonaires au diagnostic de SLR	12
<i>Tableau 5 : Paramètres des fonctions pulmonaires à T0, *Stade I comparé à stades II-III-IV (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.</i>	<i>13</i>
Suivi des fonctions pulmonaires au cours du temps.....	13
<i>Tableau 6 : Evolution des fonctions pulmonaires de T0 à T5 chez tous les patients avec SLR, *comparé à T0 (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.</i>	<i>13</i>
<i>Tableau 7 : Résultats des fonctions pulmonaires de T0 à T5 dans les SLR de stade I. *comparé à T0 (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 8 : Résultats des fonctions pulmonaires de T0 à T5 dans les SLR de stade II à IV. *comparé à T0 (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.</i>	<i>15</i>
Discussion.....	15
Limitations.....	17

Conclusions..... 17
Bibliographie..... 18

Introduction

Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse multisystémique de présentation clinique variable. L'atteinte pulmonaire concerne 80% des cas. Elle est observée à tout âge, avec un pic d'incidence entre 20 et 39 ans (1). Cette maladie potentiellement chronique, voire progressivement fibrotique dans environ un quart des cas, est associée à une mortalité augmentée et des coûts élevés (2).

L'origine de la sarcoïdose est encore mal comprise. Une prédisposition génétique joue probablement un rôle, comme le suggère une incidence plus élevée dans les populations africaines et afro-américaines et l'association à certains allèles de l'antigène d'histocompatibilité majeur HLA. Par ailleurs, l'observation d'une plus forte prévalence de sarcoïdose dans certains groupes professionnels, particulièrement dans l'industrie du métal et l'agriculture, suggère une cause environnementale par une exposition à des antigènes inhalés (3). Par exemple, l'exposition professionnelle au béryllium est une cause connue de granulomatose pulmonaire très similaire à la sarcoïdose (4).

Les manifestations cliniques de la sarcoïdose pulmonaire peuvent être insidieuses et sont généralement aspécifiques. Les symptômes principaux sont la toux, la dyspnée, l'asthénie, la perte pondérale et les arthralgies (2). Une découverte fortuite est possible au cours d'une imagerie faite pour une autre indication. Environ 30 à 60% des cas de sarcoïdose sont découverts à un stade asymptomatique (5).

Classiquement, l'atteinte pulmonaire est classée en quatre stades radiographiques, qui ont un intérêt pronostique : adénopathies hilaires bilatérales (stade I), adénopathies hilaires bilatérales et infiltrat interstitiel pulmonaire (stade II), infiltrat interstitiel seul sans adénopathies ni fibrose pulmonaire (stade III), fibrose pulmonaire (stade IV). On observe généralement 50% de stades I, 25 % de stades II, 15% de stades III, et 5 à 10% de stades IV (6).

Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la sarcoïdose (7). Une lymphopénie, un syndrome inflammatoire avec élévation de la protéine C-réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation (VS) ou une hypergammaglobulinémie sont fréquents. Une hypercalcémie ou une hypercalciurie peuvent être observées. Une augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est décrite dans 30 à 80% des cas, mais ce marqueur n'est pas toujours corrélé avec l'activité de la maladie (8).

Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) est souvent réalisé en cas de suspicion de sarcoïdose pulmonaire. Il contribue à établir le diagnostic et à écarter une cause infectieuse, p.ex. une tuberculose. La répartition cellulaire du LBA met en évidence une alvéolite lymphocytaire modérée. Un ratio CD4/CD8 > 3.5 par cytométrie de flux caractérise l'immunité lymphocyto-médiée de la sarcoïdose (3).

Le diagnostic de la sarcoïdose nécessite en général une preuve cytologique ou histologique de la présence d'une inflammation granulomateuse. Une cytoponction ganglionnaire médiastinale ou hilaire écho-guidée, ou une biopsie bronchique ou transbronchique pulmonaire met en évidence des granulomes non caséux comportant des cellules géantes multinucléées et des histiocytes en palissade entourés d'une couronne de lymphocytes CD4+ et de fibroblastes, qui s'organisent sous l'influence de différents médiateurs de l'inflammation, dont l'IL-2, le TNF-alpha et l'interféron-gamma (5).

Le traitement de la sarcoïdose comprend, en première intention, les corticoïdes, et secondairement des immunosuppresseurs comme le méthotrexate ou l'azathioprine, des médicaments anti-TNF comme l'hydroxychloroquine et, plus rarement, l'infliximab (3).

Outre l'imagerie, le suivi ambulatoire de la sarcoïdose thoracique se fait par des épreuves fonctionnelles respiratoires. Un syndrome restrictif et une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone sont classiquement observés (2).

L'évolution naturelle de la sarcoïdose pulmonaire peut être défavorable avec la survenue d'une fibrose pulmonaire. Cette dernière peut engendrer une hypertension pulmonaire et/ou une altération irréversible de la fonction respiratoire et entraîner une dyspnée qui pèjore significativement la qualité de vie (9,10).

Sarcoïdose extrapulmonaire

Des atteintes extrapulmonaires de la sarcoïdose surviennent dans 15 à 25% de cas. L'atteinte cutanée la plus commune mais la moins spécifique est l'érythème noueux, qui survient dans 10 à 22% des cas. Le lupus pernio est associé à une évolution plus probable vers une fibrose pulmonaire et se caractérise par un érythème induré centro-facial couvrant surtout la région maxillaire et nasale (11). L'atteinte oculaire la plus fréquente est une uvéite, qui peut survenir dans 13 à 79% des cas (12). L'atteinte cardiaque est plus rare, mais est associée à un plus mauvais pronostic. Elle peut être asymptomatique ou se manifester par une tachycardie ventriculaire, un bloc atrio-ventriculaire ou une insuffisance cardiaque (13). La neurosarcoïdose est plutôt rare, avec une prévalence de 5 à 16% (14), et peut prendre la forme d'une méningite aseptique, de crises d'épilepsie, d'une neuropathie centrale ou périphérique, ou encore de dysfonctions hypothalamiques.

La sarcoïdose peut aussi se manifester par certaines associations de symptômes et signes typiques comme le syndrome de Löfgren, caractérisé par l'association de fièvre, érythème noueux, lymphadénopathies hilaires et arthralgies. Il est observé dans 20 à 50% des cas (11, 15). La présence d'un syndrome de Löfgren suffit à retenir le diagnostic de sarcoïdose et ne nécessite pas d'examen invasif supplémentaire. Son pronostic est très favorable, avec plus de 90% de rémission spontanée à 2 ans (16).

Une autre forme rare de sarcoïdose est le syndrome de Heerfordt, caractérisé par une uvéite, une parotidite et une parésie faciale périphérique. Sa forme complète est rare, estimée à 0.3% de tous les cas de sarcoïdose (17).

Sarcoïdose réactionnelle

Dans divers contextes oncologiques, une entité similaire à la sarcoïdose a été décrite, survenant soit spontanément, soit sous traitement antitumoral (18). Elle est considérée comme une inflammation « sarcoid-like » réactionnelle à la maladie tumorale ou à son traitement, éventuellement déclenchée en réaction immunologique à l'apparition de néo-antigènes d'origine tumorale, ou par la stimulation du système immunitaire par des traitements antitumoraux comme les inhibiteurs du point de contrôle (immune checkpoint inhibitors). L'immunomodulation semble donc jouer un rôle dans la genèse de la réaction *sarcoid-like* (*sarcoid-like reaction*, SLR) (19). À l'imagerie thoracique, cette SLR peut être

confondue avec des métastases. Il est donc important de reconnaître cette entité pour ne pas la prendre à tort pour une progression tumorale. La prévalence de la SLR varie selon le type de cancer mais elle est principalement observée dans les hémopathies malignes telles que le lymphome de Hodgkin et les lymphomes malins non hodgkiniens, avec une fréquence de 14% et 4 à 7% respectivement (20). Des SLR ont également été observées en association avec diverses tumeurs solides (18).

Cependant, la SLR survenant dans un contexte oncologique est une entité encore mal connue, et la distinction entre SLR et sarcoïdose vraie n'est pas clairement établie. À ce jour, nous ne pouvons dire s'il s'agit d'une variété d'une même entité ou de deux entités distinctes. La sarcoïdose vraie est une entité récidivante potentiellement progressive dont le suivi médical est relativement codifié. À l'inverse, le pronostic de la SLR n'est pas déterminé, raison pour laquelle nous ignorons encore si nous devons suivre les patients atteints de la même manière que dans une sarcoïdose vraie. Cette étude vise à étudier les caractéristiques cliniques de la SLR, sa sévérité et son pronostic.

Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. La population étudiée est composée des patients vus à la polyclinique du Service de pneumologie du CHUV entre 2008 et 2020 avec un diagnostic de SLR. Les données ont été collectées sur une période s'étendant de 2008 à 2020.

Les critères d'inclusion ont été :

- Âge > 18 ans
- Réaction de type sarcoïdosique prouvée histologiquement
- Tumeur solide ou hémopathie dans un délai arbitraire de 15 ans avant ou après le diagnostic de SLR

Les critères d'exclusion ont été :

- Maladies respiratoires autres qu'une réaction sarcoïd-like associée à un cancer
- Traitement par immunothérapie, qui peut en elle-même déclencher une SLR (21,22)
- Intervalle > 15 ans entre le diagnostic de cancer et celui de la SLR, ne permettant pas d'affirmer une association entre les deux
- > 2 cancers simultanés
- Opposition à l'utilisation rétrospective des données pour la recherche

L'étude a été approuvée par la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD, projet 2019-01194).

Les données ont été extraites des dossiers médicaux papier et électroniques. Les données collectées ont été les suivantes :

- Données générales : le sexe, l'âge, le type de cancer et la date de son diagnostic, ainsi que les différents types de traitement oncologique (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie).
- Données concernant la réaction *sarcoïd-like* : la date du diagnostic, le stade et l'évolution radiologique, les résultats des lavages broncho-alvéolaires, les différentes atteintes organiques (thorax, œil, peau, cœur et système nerveux central), les symptômes et signes associés (stades de dyspnée selon NYHA, toux, perte pondérale, fatigue, arthralgie, hypercalcémie et hypercalciurie), le traitement reçu (prednisone, hydroxychloroquine,

azathioprine et méthotrexate) et les paramètres des fonctions pulmonaires (cités ci-dessous dans le Tableau 1).

S'il n'y avait pas d'information précise sur le jour du diagnostic, la date du 15 du mois a été utilisée. Pour les patients avec 2 cancers successifs, la date du diagnostic du premier cancer a été prise en compte.

Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de nombre et de pourcentage et les variables continues sous forme de moyenne et déviation standard. Seule une analyse descriptive a été réalisée.

L'évolution radiologique de la SLR après le diagnostic a été évaluée de manière annuelle pendant les 5 premières années. Lorsque les intervalles de temps T après le diagnostic étaient différents d'une année, ils ont été arrondis et dénommés comme suit : T0 au moment du diagnostic, T1 à 1 an \pm 6 mois après le diagnostic, T2 à 2 ans \pm 6 mois, etc.

L'évolution radiologique de la SLR a été déterminée par une relecture des radiographies ou scanners et classée selon les 4 catégories suivantes :

- Stabilité : aspect inchangé des anomalies radiologiques
- Rémission : disparition complète des anomalies radiologiques
- Régression : diminution des anomalies radiologiques
- Progression : aggravation des anomalies radiologiques

Les fonctions pulmonaires ont été évaluées au diagnostic (T0) puis au cours du suivi de manière annuelle pendant les 5 premières années, à T1 soit 1 an \pm 6 mois après le diagnostic, T2 soit 2 ans \pm 6 mois), etc. Les paramètres respiratoires étudiés figurent dans le Tableau 1.

Abréviation	Variable	Unité
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde	% de la valeur prédite
CVF	Capacité vitale forcée	% de la valeur prédite
VEMS/CVF	Coefficient de Tiffeneau	%
CPT	Capacité pulmonaire totale	% de la valeur prédite
VR	Volume résiduel	% de la valeur prédite
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone	% de la valeur prédite
KCO	Facteur (ou coefficient) de transfert du monoxyde de carbone	% de la valeur prédite

Tableau 1 : Paramètres des fonctions pulmonaires utilisés

Résultats

Sélection des cas

Parmi 39 cas avec SLR identifiés initialement, 11 ont été exclus car un ou plusieurs critères n'étaient pas remplis. Les 28 cas restants ont été inclus dans l'analyse. L'identification et la sélection des cas est illustrée ci-dessous dans la figure 1.

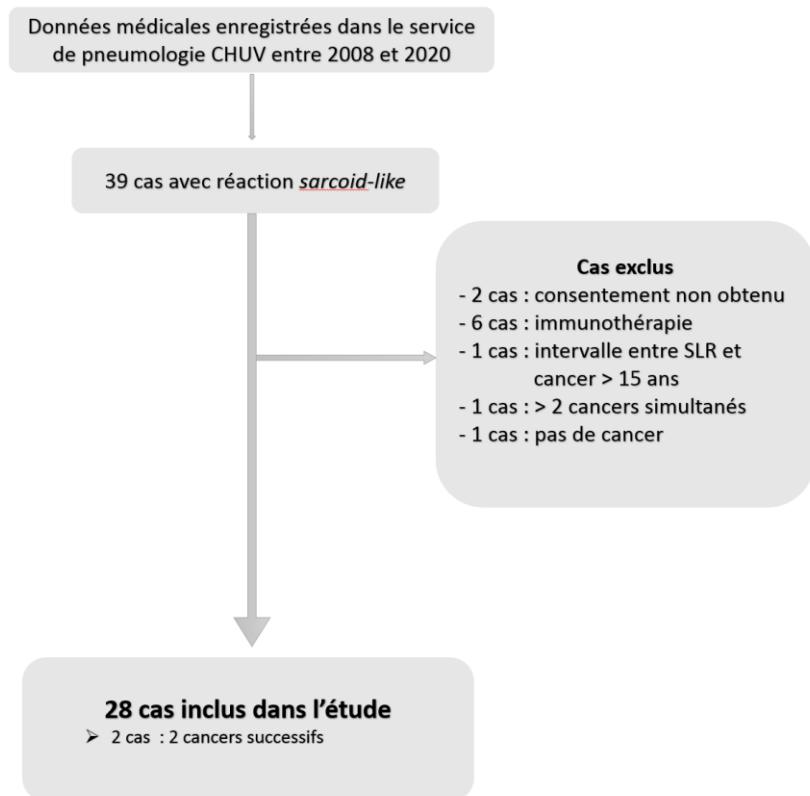


Fig. 1 : Démarche de sélection des cas

Population étudiée

Les 28 cas comportaient 15 hommes (54%) et 13 femmes (46%) avec un âge moyen de 66 ± 15 ans. La proportion relative des différents types de cancer présents parmi les 28 cas inclus est illustrée dans la figure 2. Le cancer du sein (27%) et les lymphomes (23%) représentaient à eux seuls la moitié des cas, suivis des cancers du côlon (14%) et de l'utérus (10%). Les autres types de cancers étaient plus rares.

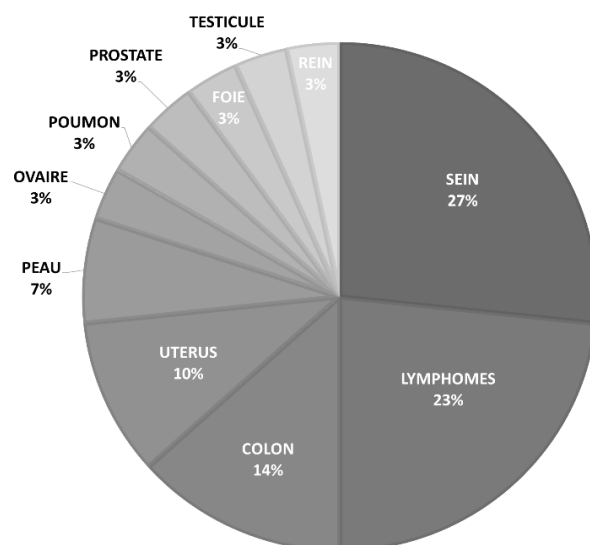


Fig. 2 : Répartition des différents types de cancer dans le groupe, exprimée en %

Les patients ont reçu divers traitements dans le cadre de leur maladie oncologique : la chirurgie (75%), la radiothérapie (29%) et la chimiothérapie (68%).

Les dates du diagnostic oncologique et du diagnostic de SLR ont été mises en relation afin de déterminer l'ordre chronologique de survenue de ces deux entités. Chez 3 patients (11%), le diagnostic de SLR a précédé le diagnostic de cancer d'un délai inférieur ou égal à 12 mois. 20 patients (71%) ont présenté une SLR dans les 2 ans suivant le diagnostic de cancer, alors que le diagnostic de SLR a été retenu plus de 2 ans après le diagnostic de cancer chez les 5 patients restants (18%), parmi lesquels un patient avec un intervalle maximal de 10 ans entre le diagnostic de cancer et la survenue de la SLR (Figure 3).

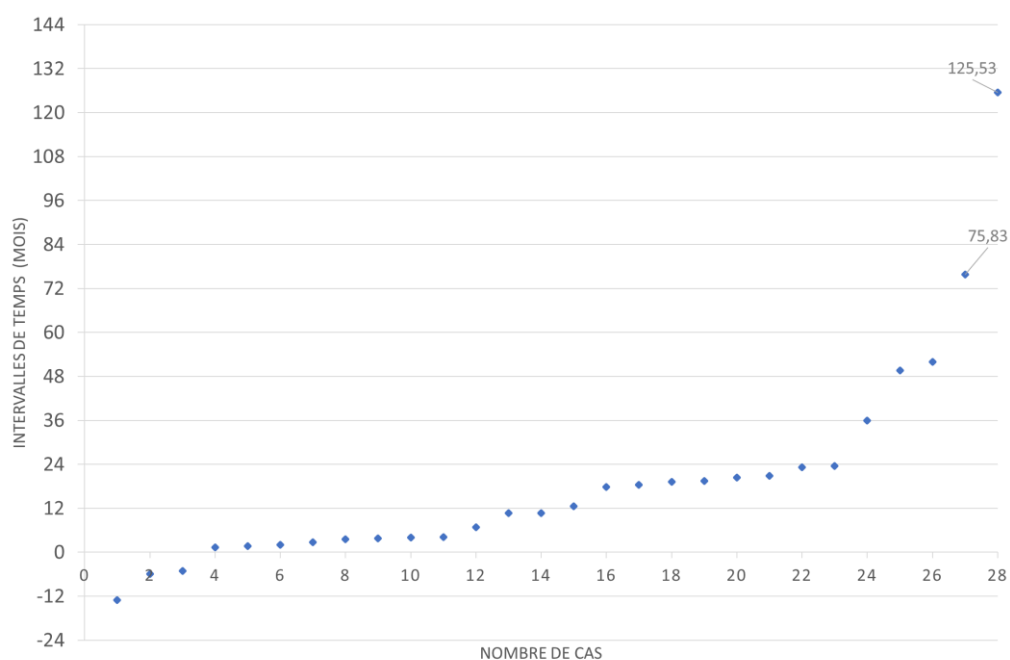


Fig. 3 : Schéma de la distribution des intervalles entre le diagnostic du cancer et de la SLR, exprimés en mois

Diagnostic histologique de la SLR

Les méthodes d'investigation pour établir le diagnostic histologique de la SLR sont hétérogènes et peuvent être associées. En effet, parmi les différentes techniques d'intervention utilisées, figurent les suivantes : les interventions endoscopiques (25 patients, 89%), les résections chirurgicales – la lobectomie et la résection pulmonaire cunéiforme ou *wedge* – (2 patients, 7%) et les prélèvements ganglionnaires extra-thoraciques – l'adénectomie sus-claviculaire et la biopsie cutanée (2 patients, 7%). Les différentes techniques par endoscopie sont résumées par le tableau suivant :

Interventions endoscopiques	EBUS	BTB	BGM	BB
n	12	10	7	3
%	43	36	25	11

Tableau 2 : Proportion des différents types d'intervention endoscopique. EBUS : écho-endoscopie bronchique, BTB : biopsie transbronchique, BGM : biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie, BB : biopsie bronchique

Organes atteints par la SLR

Tous les patients inclus présentaient une atteinte thoracique. Les autres atteintes d'organes identifiées concernaient l'œil (11%), la peau (7%) et le cœur (4%). L'atteinte du système nerveux central n'a été rencontrée dans aucun cas.

Concernant l'atteinte thoracique, la distribution des différents stades radiographiques était la suivante :

Stade	I	II	III	IV
n	16	10	1	1
%	57	36	4	4

Tableau 3 : Proportion des différents stades radiographiques

18 patients (64%) ont eu un lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec une répartition cellulaire disponible chez 17 d'entre eux. Le pourcentage moyen des populations cellulaires du LBA figure ci-dessous :

Macrophages	Neutrophiles	Éosinophiles	Lymphocytes
57 ± 22%	6 ± 7%	2 ± 2%	31 ± 16%

Tableau 4 : Répartition cellulaire moyenne du LBA, exprimée en %

Caractéristiques cliniques et biologiques de la SLR

Les principaux symptômes systémiques ou pulmonaires et les signes biologiques rapportés sont résumés dans la figure 4.

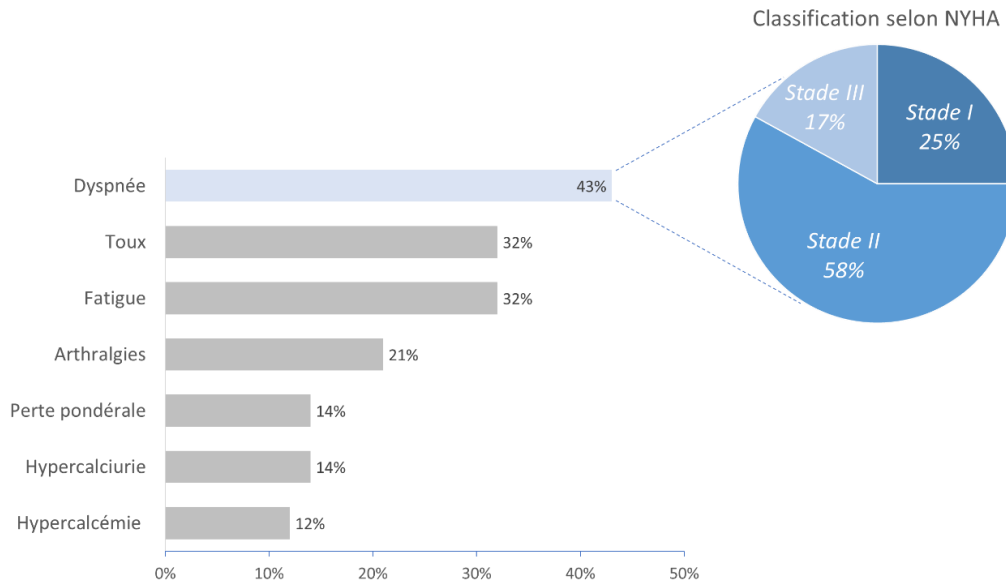


Fig. 4 : Principaux symptômes et signes cliniques et biologiques rapportés, exprimés en %

Traitements reçus pour la SLR

Seuls 50% des patients ont nécessité un ou plusieurs traitements pour la SLR. Les médicaments utilisés, seuls ou en association, ont été la prednisone (79%), l'hydroxychloroquine (50%), l'azathioprine (21%) et le méthotrexate (14%). La figure 5 illustre les différents traitements prescrits et la fréquence des associations médicamenteuses.

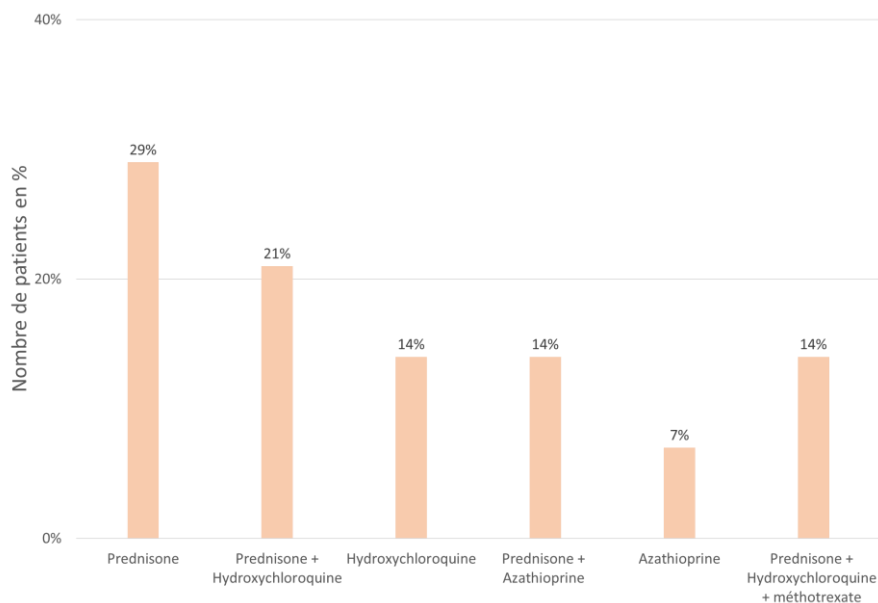


Fig. 5 : Proportion des différents régimes de traitements reçus pour la SLR, exprimées en %

Parmi les 14 patients ayant reçu un traitement, 11 ont reçu une corticothérapie, dont 5 en association avec un autre médicament (hydroxychloroquine : 3, azathioprine : 2) et 2 en association avec 2 autres médicaments (hydroxychloroquine + méthotrexate).

Évolution radiologique de la SLR au cours du temps

La durée moyenne de suivi était de 3.6 ± 3.8 ans. Sur les 18 patients suivis à 1 an sur le plan radiologique, 10 cas présentaient une stabilité, 4 cas une rémission, 2 cas une régression et 2 cas une progression. À 2 ans de suivi, 4 cas étaient stables, 11 patients présentaient une rémission, 1 cas une régression et 1 cas une progression. Les résultats de suivi de T3 à T5 ne montraient pas une progression, et mettaient en évidence une majorité de cas en rémission (figure 6).

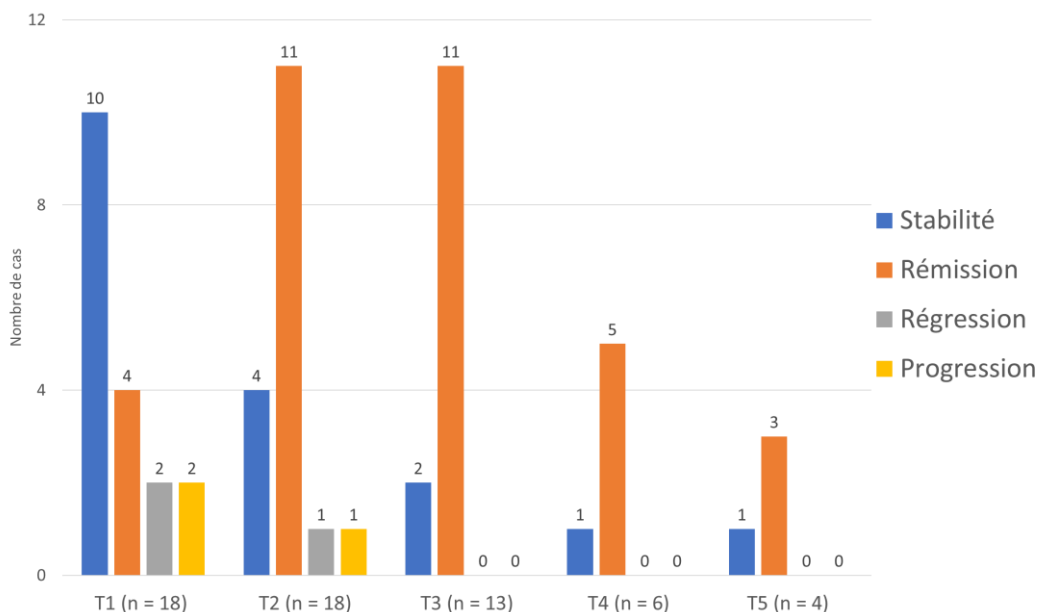


Fig. 6 : Évolution radiologique sur les 5 ans (T1-T5) des réactions sarcoid-like, selon le nombre de patients (n)

Fonctions pulmonaires au diagnostic de SLR

Les fonctions pulmonaires au diagnostic de SLR sont résumées dans le tableau 4. Les valeurs médianes et les intervalles interquartiles des volumes pulmonaires et des paramètres de diffusion du CO, exprimées en pourcentage de la valeur prédite, étaient proches de la norme. Le rapport VEMS/CVF, exprimé en pourcent, était aussi proche de la norme. On observe une tendance à la diminution du VR (91% du prédit) et de la DLCO (82% du prédit).

Afin de déterminer si les patients sans atteinte parenchymateuse pulmonaire (stade radiographique I) étaient différents des patients avec atteinte parenchymateuse pulmonaire (stades II, III et IV), ces 2 sous-groupes ont été comparés. Les stades II, III et IV ont aussi été regroupés en raison du faible nombre de stades III (n=1) et IV (n=1). Les résultats figurent dans le tableau 4. Aucune différence significative n'a été observée.

	Tous			Stade I			Stade II-III-IV			P-valeur*
	n	Médiane	IQR	n	Médiane	IQR	n	Médiane	IQR	
VEMS(%pred)	25	98	93-109	15	98	94-114	10	97	88-101	0.22
CVF(%pred)	25	106	97-118	15	107	97-121	10	103	96-116	0.47
VEMS/CVF(%)	22	76	71-83	14	79	71-83	8	74	72-79	0.32
CPT(%pred)	22	98	85-111	14	98	88-110	8	97	78-115	0.73
VR(%pred)	21	91	64-107	13	83	58-102	8	93	70-119	0.69
DLCO(%pred)	24	82	68-97	15	82	72-97	9	81	63-93	0.44
KCO(%pred)	20	100	76-113	12	100	81-115	8	91	78-109	0.64

Tableau 5 : Paramètres des fonctions pulmonaires à T0, *Stade I comparé à stades II-III-IV (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.

Suivi des fonctions pulmonaires au cours du temps

L'évolution des fonctions pulmonaires au cours du temps est résumée dans le tableau 5. Aucune différence significative n'a été observée aux temps T1, T2, T3, T4 et T5 par rapport à l'état basal (T0).

	T0				T1			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	25	98	93-109	référence	21	100	94-109	0.8082
CVF(%pred)	25	106	97-118	référence	21	107	96-117	0.9209
VEMS/CVF(%)	22	76	71-83	référence	19	76	71-83	0.8854
CPT(%pred)	22	98	85-111	référence	20	95	90-107	1.0000
VR(%pred)	21	91	64-107	référence	19	86	72-116	0.7761
DLCO(%pred)	24	82	68-97	référence	21	83	71-89	0.7848
KCO(%pred)	20	100	78-113	référence	19	92	81-109	0.7786
	T2				T3			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur*	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	21	97	93-108	0.6993	13	98	89-101	0.4056
CVF(%pred)	21	104	97-115	0.6911	13	96	93-109	0.1091
VEMS/CVF(%)	20	75	72-79	0.5876	13	78	75-80	0.7581
CPT(%pred)	15	95	87-105	0.6424	11	93	86-101	0.4795
VR(%pred)	15	75	70-97	0.5963	11	81	77-108	0.9525
DLCO(%pred)	16	81	69-97	0.9669	11	84	68-95	0.9009
KCO(%pred)	16	93	84-101	0.9619	11	97	86-106	0.6494
	T4				T5			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur*	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	8	94	89-101	0.2307	5	91	73-100	0.1557
CVF(%pred)	8	95	84-109	0.0740	5	95	71-104	0.1190
VEMS/CVF(%)	8	76	74-80	0.9438	5	77	75-81	0.5734
CPT(%pred)	8	83	79-101	0.1215	5	96	80-105	0.5119
VR(%pred)	8	80	68-91	0.5580	5	74	62-99	0.6723
DLCO(%pred)	7	89	65-91	0.7229	5	62	51-77	0.0997
KCO(%pred)	7	84	81-118	0.5424	5	79	72-106	0.5864

Tableau 6 : Evolution des fonctions pulmonaires de T0 à T5 chez tous les patients avec SLR, *comparé à T0 (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.

L'évolution des fonctions pulmonaires au cours du temps a également été analysée dans les sous-groupes de stade initial I et de stade initial II, III et IV. Les résultats figurent respectivement dans les tableaux 6 et 7 ci-dessous. Aucune différence significative n'a été observée par rapport à l'état basal dans ces sous-groupes.

	T0				T1			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	15	98	94-114	référence	12	105	95-113	0.8835
CVF(%pred)	15	107	97-121	référence	12	110	100-120	0.9416
VEMS/CVF(%)	14	79	71-83	référence	11	80	71-84	0.9561
CPT(%pred)	14	98	88-110	référence	11	102	92-111	0.7424
VR(%pred)	13	83	58-102	référence	10	83	74-123	0.4756
DLCO(%pred)	15	82	72-97	référence	12	84	74-89	0.9222
KCO(%pred)	12	100	81-115	référence	10	91	85-107	0.9737
	T2				T3			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur*	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	11	108	96-109	0.6967	6	99	81-100	0.4132
CVF(%pred)	11	106	102-120	0.6033	6	101	93-118	0.3913
VEMS/CVF(%)	11	75	71-81	0.3801	6	73	69-84	0.4811
CPT(%pred)	7	95	91-112	0.9108	6	99	89-112	0.9342
VR(%pred)	7	91	70-97	0-9684	6	100	82-122	0.3127
DLCO(%pred)	8	96	81-106	0.1062	6	105	88-107	0.0515
KCO(%pred)	8	98	84-119	0.7574	6	105	88-107	0.5116
	T4				T5			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur*	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	3	95		0.2133	1	45		
CVF(%pred)	3	76		0.0969	1	36		
VEMS/CVF(%)	3	81		0.6132	1	94		
CPT(%pred)	3	76		0.2565	1	64		
VR(%pred)	3	97		0.4192	1	92		
DLCO(%pred)	2	72		0.2964	1	21		
KCO(%pred)	2	80		0.2728	1	51		

Tableau 7 : Résultats des fonctions pulmonaires de T0 à T5 dans les SLR de **stade I**. *comparé à T0 (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.

	T0				T1			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	10	97	88-101	référence	9	97	92-101	0.8380
CVF(%pred)	10	103	96-116	référence	9	101	95-112	0.8380
VEMS/CVF(%)	8	74	72-79	référence	8	75	72-80	1.000
CPT(%pred)	8	97	78-115	référence	9	91	88-101	0.9232
VR(%pred)	8	93	70-119	référence	9	87	65-100	0.6302
DLCO(%pred)	9	81	63-93	référence	9	80	61-90	0.5357
KCO(%pred)	8	91	78-109	référence	9	102	79-110	0.6646
	T2				T3			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur*	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	10	93	80-97	0.5702	7	96	91-102	1.000
CVF(%pred)	10	97	88-105	0.4492	7	96	92-100	0.2582
VEMS/CVF(%)	9	75	73-77	0.6296	7	78	78-79	0.0798
CPT(%pred)	8	96	83-102	0.7927	5	91	85-94	0.3785
VR(%pred)	8	74	66-105	0.3717	5	78	69-81	0.2709
DLCO(%pred)	8	69	58-77	0.3344	5	70	66-90	0.9468
KCO(%pred)	8	92	84-95	0.9581	5	95	84-99	0.8836
	T4				T5			
	n	Médiane	IQR	P-Valeur*	n	Médiane	IQR	P-Valeur*
VEMS(%pred)	5	93	89-100	0.8062	4	95	87-102	0.8875
CVF(%pred)	5	95	94-110	0.4998	4	97	89-109	0.5716
VEMS/CVF(%)	5	75	72-78	0.8260	4	77	74-77	0.6085
CPT(%pred)	5	84	82-97	0.3791	4	101	91-105	0.9321
VR(%pred)	5	73	59-84	0.1432	4	68	62-98	0.3073
DLCO(%pred)	5	90	70-95	0.5930	4	64	62-90	0.4863
KCO(%pred)	5	110	84-121	0.1427	4	87	79-118	0.6079

Tableau 8 : Résultats des fonctions pulmonaires de T0 à T5 dans les SLR de **stade II à IV**. *comparé à T0 (test de Wilcoxon). IQR : interquartile range.

Discussion

La sarcoïdose est une maladie multisystémique caractérisée par une inflammation granulomateuse non caséuse. La SLR découverte dans un contexte oncologique est une entité similaire à la sarcoïdose vraie dont le pronostic est mal défini. L'association de la SLR avec les hémopathies malignes a été décrite dans le passé sous la forme d'un « syndrome sarcoïdose-lymphome » (23). Il illustre l'incidence plus élevée de réactions sarcoïdiques observées chez les patients avec un lymphome avec un risque relatif de survenu 5,5 fois plus élevé que dans la population générale (20,24). Dans notre étude, parmi tous les cas de SLR, 23% des patients avaient un lymphome, ce qui reflète la forte prévalence d'association de la SLR avec les lymphomes. L'association de SLR avec des tumeurs solides est également décrite dans la littérature, notamment avec le cancer du sein et le cancer testiculaire (25). Dans notre étude, la SLR a été principalement découverte en association avec le cancer du sein (27%), du côlon (14%), de l'utérus (10%) et de la peau (7%), les autres cancers étant minoritaires, dont le cancer des testicules (3%). Les hommes et les femmes semblent touchés de manière équivalente.

Dans la majorité des cas de notre série (82%), la SLR a été diagnostiquée dans les 5 ans suivant le diagnostic de cancer, et dans près de trois-quarts des cas (71%) dans les 24 mois après la découverte du cancer. Cette caractéristique est observée de manière comparable dans d'autres études

rétrospectives (26-28). De plus, nous constatons qu'environ 11% des patients ont vu le diagnostic de SLR précéder celui du cancer, la majorité dans la même année.

Les atteintes extrapulmonaires simultanées sont fréquentes dans la sarcoïdose avec une prévalence estimée à environ un quart des cas. Il apparaît que les atteintes extra-pulmonaires dans la SLR sont plus rares, particulièrement l'atteinte du système nerveux central qui n'a été rencontrée dans aucun des cas dans le cadre de cette étude. Une atteinte cardiaque, sous la forme d'une arythmie ventriculaire nouvelle, ne s'est présentée que dans un seul cas. Une atteinte cutanée dans la SLR, documentée chez 7% des patients de notre série, est approximativement quatre fois plus rare que dans la sarcoïdose vraie (11). Finalement, l'atteinte oculaire de la SLR n'était présente que chez environ un patient sur dix dans notre étude. Cela contraste avec la prévalence des différents types d'atteintes oculaires observées dans la sarcoïdose vraie (29).

L'expression clinique de la SLR est comparable à celle de la sarcoïdose vraie. Sur le plan respiratoire, elle se manifeste majoritairement une dyspnée, retrouvée dans près de la moitié de nos cas, ainsi qu'une toux et une fatigue dans un tiers des cas. L'absence fréquente de symptômes dans la SLR est aussi similaire à la sarcoïdose vraie, les 2 entités étant asymptomatiques dans plus de la moitié des cas (5). Sur le plan biologique, la prévalence de l'hypercalcémie dans la SLR (12%) mise en évidence dans cette étude semble être superposable à celle de la sarcoïdose vraie (10-17%) retrouvée dans la littérature (30). Toutefois, l'hypercalciurie, retrouvée dans près de 62% des cas de sarcoïdose vraie (31), est plus rare dans le contexte d'une SLR, sa prévalence étant de seulement 14% dans notre série.

Sur le plan radiologique, la SLR et ses différents stades radiographiques d'atteinte pulmonaire semblent également partager les mêmes caractéristiques que la sarcoïdose vraie avec, dans la majorité des cas (57%) une atteinte de stade I (tableau 2). Cette observation correspond à ce qui est constaté dans des études basées sur une documentation des SLR par F-FDG PET/CT (32-33). Les stades I et II comprennent plus de 90% des cas de SLR, soit une prévalence similaire à celle observée dans les descriptions radiologiques de la sarcoïdose vraie, qui s'élève à un peu plus de trois quarts des cas (34).

La mise en évidence au lavage broncho-alvéolaire d'une alvéolite à prédominance lymphocytaire dans la SLR semble confirmer l'immunité lymphocyto-médiée rencontrée également dans la sarcoïdose vraie. Néanmoins, une analyse complémentaire par cytométrie de flux serait nécessaire pour comparer le recrutement sélectif des différentes lignées lymphocytaires dans les deux maladies.

L'attitude thérapeutique prescrite face à la SLR semble suggérer qu'il ne s'agit pas d'une maladie bénigne. En effet, la moitié des patients ont reçu un traitement, dont approximativement 50% une corticothérapie. Une bi- ou trithérapie incluant des corticostéroïdes a été utilisée dans 25% des cas. L'attitude thérapeutique en cas de sarcoïdose vraie est comparable, avec la moitié à deux tiers des cas traités par une thérapie systémique (35-36).

Le suivi radiologique de l'atteinte thoracique de la SLR révèle une maladie d'évolution le plus souvent favorable avec une régression dans la quasi-totalité des cas après 2 ans de suivi et une forme progressive plutôt exceptionnelle dans notre étude. Toutefois, l'observation de l'évolution de la SLR dans une étude par FDG-PET/CT semble suggérer de possibles régressions plus tardives. En effet, l'intervalle de temps de régression de l'activité de la maladie est réparti entre 3 et 80 mois dans d'autres populations étudiées (33).

Les résultats d'épreuves fonctionnelles respiratoires dans le suivi de la SLR ne mettent pas en évidence d'atteinte importante dans l'ensemble de la population étudiée. Ceci concerne autant les patients atteints de SLR parenchymateuse que non parenchymateuse. En effet, les paramètres fonctionnels respiratoires à T0 dans les sous-groupes de stade I et de stades II-III-IV ne montrent pas de différence

significative au moment du diagnostic de la maladie. L'évolution des valeurs durant le suivi de T1 à T5 comparée à T0 ne montre pas de variation significative, quel que soit le stade radiographique initial. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'une atteinte parenchymateuse peu sévère dans l'ensemble de la population étudiée et d'une absence de péjoration dans les 5 ans. Or, la sarcoïdose vraie peut évoluer par une altération permanente des fonctions pulmonaires (2). Pour déterminer l'évolution de la SLR est similaire ou différente de celle de la sarcoïdose vraie, il serait nécessaire de constituer un groupe contrôle de sarcoïdose vraie pour réaliser un étude cas-témoins et comparer l'évolution dans les 2 groupes. Cette analyse n'a pas pu être réalisée dans ce travail mais pourrait faire l'objet d'un développement ultérieur.

Limitations

Le nombre de cas de SLR inclus dans notre étude est certainement insuffisant pour pouvoir affirmer son caractère bénin. L'hétérogénéité du contexte oncologique et la variété des traitements oncologiques reçus ne permettent pas non plus d'affirmer l'existence d'une SLR avec des caractéristiques pathogéniques, cliniques ou radiologiques spécifiques. En dehors des types de cancer les plus fréquemment associés à une SLR, les facteurs de risque de survenue d'une SLR n'ont pas été étudiés en raison de la faible taille de l'échantillon.

L'absence d'un groupe contrôle comprenant des cas de sarcoïdose vraie ne permet pas d'affirmer que la population de SLR étudiée possède des caractéristiques communes avec la sarcoïdose vraie. Par ailleurs, le contexte oncologique implique des investigations poussées et un suivi radiologique régulier pouvant contribuer à la détection précoce de la SLR, ce qui n'est pas le cas de la sarcoïdose vraie. Cela induit par conséquent un biais de comparaison dans leurs présentations cliniques et radiologiques initiales.

Finalement, l'absence de mise en relation des différents stades radiographiques avec l'étendue des atteintes pulmonaires observables par analyse plus approfondie d'imagerie ne nous permet pas de statuer sur la bénignité des différents stades radiographiques.

Conclusions

Le profil de présentation clinique et radiologique de la SLR ressemble à celui de la sarcoïdose vraie décrite dans la littérature, de même pour l'attitude thérapeutique, similaire dans le cas de ces deux maladies. La SLR apparaît principalement dans les 2 ans post-diagnostic du cancer, et présente une rémission dans les 3 ans selon notre étude, ce qui semble suggérer une maladie non chronique. Cependant les données actuelles ne permettent pas de démontrer que la SLR a une évolution plus bénigne que la sarcoïdose vraie. Sur le plan pulmonaire, nous ne retenons pas de différence significative dans l'évolution des paramètres de fonctions respiratoires. Néanmoins, une analyse comparative en présence d'un groupe de sarcoïdose vraie devrait être effectuée afin d'affirmer une similitude ou une différence significative dans le pronostic des deux maladies, et ainsi d'en déterminer la stratégie thérapeutique.

Bibliographie

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J of Med*. 2007; 357: 2153-65.
2. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018; 6: 389-402.
3. Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, et al. Sarcoïdose: aperçu clinique. *Forum Méd Suisse*. 2013; 13: 265-70.
4. Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C, et al. Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *European Respiratory Journal*. 2010; 35: 1088-97.
5. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003; 289: 3300-3.
6. Zuber JP, Spertini F, Leimgruber A, et al. Sarcoïdose: nouveaux concepts pathogéniques et thérapeutiques pour une «vieille» maladie. *Rev Med Suisse*. 2005; 1: 1026-29.
7. Jeny F, Bernaudin JF, Cohen Aubart F, et al. Diagnosis issues in sarcoidosis. *Respir Med Res*. 2020; 77: 37-45.
8. Turner-Warwick M, McAllister W, Lawrence R, et al. Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management ? *Thorax*. 1986; 41: 903-13.
9. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014; 383: 1155-67.
10. Baughman RP, Shlobinb OA, Wells AU, et al. Clinical features of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results of a multi-national registry. *Respir Med*. 2018; 139: 72-8.
11. Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015; 36: 685-702.
12. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015; 36: 669-83.
13. Mankad P, Mitchell B, Birnie D, et al. Cardiac sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21: 152.
14. Ibitoye RT, Wilkins A, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a clinical approach to diagnosis and management. *J Neurol*. 2017; 264: 1023-8.
15. Rubio-Rivas M, Franco J, Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Löfgren's syndrome: clinical, radiological and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2020; 87: 141-7.
16. Brown F, Modi P, Tanner LS. Lofgren Syndrome. Dans : *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
17. Fujiwara K, Furuta Y, Fukuda S. Two cases of Heerfordt's syndrome:a rare manifestation of sarcoidosis. *Case Rep Otolaryngol*. 2016; 2016: 1-4.
18. Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 326-33.
19. Danlos FX, Pagès C, Baroudjian B, et al. Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. *Chest*. 2016; 149: e133-6.

20. Pavic M, Debourdeau P, Vacelet V, et al. Place de la pathologie granulomateuse au cours des cancers. *Rev Med Interne*. 2008; 29: 39-45.
21. Gaughan EM. Sarcoidosis, malignancy and immune checkpoint blockade. *Immunotherapy*. 2017; 9: 1051-3.
22. Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer*. 2020; 131: 18-26.
23. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer*. 1986; 54: 467-73.
24. London J, Grados A, Fermé C, et al. Sarcoidosis occurring after lymphoma: report of 14 patients and review of the literature. *Medicine*. 2014; 93: e121.
25. Grados A, Ebbo M, Bernit E, et al. Sarcoidosis occurring after solid cancer: a nonfortuitous association. *Medicine*. 2015; 94: e928.
26. Arish N, Kuint R, Sapir E, et al. Characteristics of sarcoidosis in patients with previous malignancy: causality or coincidence? *Respiration*. 2017; 93: 247-52.
27. Rayson D, Burch PA, Richardson RL. Sarcoidosis and testicular carcinoma. *Cancer*. 1998; 83: 337-43.
28. Hunsaker AR, Munden FR, Pugatch DR, et al. Sarcoidlike reaction in patients with malignancy. *Radiology*. 1996; 200: 255-61.
29. Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23: 458-67.
30. Correia FASC, Marchini GS, Torricelli FC, et al. Renal manifestations of sarcoidosis: from accurate diagnosis to specific treatment. *Int Braz J Urol*. 2020; 46: 15-25.
31. Lebacqz E, Verhaegen H. Renal involvement in sarcoidosis. *Postgrad Med J*. 1970; 46: 526-9.
32. Chowdhury FU, Sheerin F, Bradley KM, et al. Sarcoid-like reaction to malignancy on whole-body integrated 18F-FDG PET/CT: prevalence and disease pattern. *Clin Radiol*. 2009; 64: 675-81.
33. Kaneko Y, Kato H, Matsuo M. Hilar and mediastinal sarcoid-like reaction after the treatment of malignant tumors: imaging features and natural course on 18F-FDG-PET/CT. *Jpn J Radiol*. 2019; 37: 88-94.
34. Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med*. 2017; 129: 149-58.
35. Pande A, Culver DA. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med*. 2020; 14: 285-98.
36. Baughman RP. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM*. 2006; 99: 307-15.