



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Granulomatose pulmonaire sarcoïdique et exposition
professionnelle : revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2022 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Joannie DUGENETAY**

JURY

Président :

Madame la Professeure Annie SOBASZEK

Assesseurs :

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Madame la Docteure Lidwine WEMEAU-STERVINO

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien HULO

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABRÉVIATIONS

ACCESS : A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ATCD : Antécédent

ATS/ERS : American Thorax Society/European Respiratory Society

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

FDNY : Fire Department of New York

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

LBA : Lavage Broncho Alvéolaire

ME : Microscopie Electronique

Mesh : Medical subject headings

MO : Microscopie optique

OR : Odd Ratio

RIS : Ratio d'Incidence Standardisée

RR : Risque Relatif

SIR : Standard Incidence Ratio

TIAB : Title Abstract

TPL : Test de Prolifération Lymphocytaire

WTC : World Trade Center

TABLES DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	11
1. LES GRANULOMATOSES PULMONAIRES	11
2. LA SARCOÏDOSE.....	11
3. QUELQUES MOTS CONCERNANT LA BERYLLIOSE	12
4. L'OBJECTIF.....	13
METHODE	14
1. RECOMMANDATIONS PRISMA 2020	14
2. IDENTIFICATION DES REFERENCES	14
3. SELECTION DES ARTICLES	17
4. DIAGRAMME DE FLUX SELON LA METHODE PRISMA.....	19
RESULTATS.....	21
1. ETUDES EN POPULATION GENERALE	21
1.1. Etude ACCESS et études dérivées	21
1.2. Autres études en population générale	33
2. EXPOSITION A LA SILICE	36
2.1. Rappel sur la silice	36
2.2. Etudes en rapport avec une exposition à la silice.....	37
3. EXPOSITION AUX METAUX.....	51
4. EXPOSITION AUX METAUX ET A LA SILICE	57
5. EXPOSITION AUX FIBRES MINERALES ARTIFICIELLES	62
6. LES METIERS DE POMPIER ET SAUVETEUR.....	63
6.1. Avant l'effondrement du World Trade Center.....	63
6.2. Après l'effondrement du World Trade Center.....	65
7. LES METIERS DU BATIMENT TRAVAUX PUBLICS	73
DISCUSSION.....	79
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE	84
ANNEXES.....	89

INTRODUCTION

1. LES GRANULOMATOSSES PULMONAIRES

Le terme de granulomatose pulmonaire regroupe une grande catégorie de pathologies qui peuvent avoir des présentations cliniques et radiologiques diverses. Cependant, toutes présentent une lésion histologique commune : le granulome.(1)

Un granulome peut être défini comme étant une collection plus ou moins compacte organisée de phagocytes mononucléés matures (macrophages et/ou cellules épithélioïdes). Il est possible de retrouver d'autres caractéristiques qui ne sont pas indispensables tels que : une nécrose, une infiltration lymphocytaire ou des cellules géantes multinucléées.(2) Certaines caractéristiques supplémentaires peuvent orienter vers une étiologie, par exemple la présence d'une nécrose caséuse pour une infection tuberculeuse, mais nécessitera toujours de prendre en compte l'ensemble du tableau clinique et des examens complémentaires.

La liste non exhaustive des granulomatoses pulmonaires(1) a été retranscrite dans l'annexe 1.

2. LA SARCOÏDOSE

La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue, qui touche le plus souvent le parenchyme pulmonaire et le système lymphatique(3). L'analyse histologique retrouve classiquement des granulomes sans nécrose, bien formés et de distribution lymphatique avec présence de cellules géantes. Ces cellules géantes peuvent par ailleurs contenir des inclusions telles que des corps de Schaumann(2).

Aucun signe clinique, radiologique ou histologique n'est pathognomonique, le diagnostic repose donc sur un ensemble d'arguments, qui n'est pas standardisé et que peuvent être : un tableau clinique (symptômes, imagerie) compatible, une preuve

histologique de granulomes non caséeux et l'exclusion des autres granulomatoses pulmonaires(4,5). Par définition, le diagnostic de sarcoïdose est un diagnostic d'élimination. D'autres examens peuvent aider à l'orientation diagnostique tel que le lavage bronchoalvéolaire, lorsqu'il montre une alvéolite lymphocytaire avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ élevé (3). Il existe des formes cliniques particulières de sarcoïdose qui ne nécessitent pas de biopsie, tel que le syndrome de Löfgren et le syndrome de Heerfordt.

La sarcoïdose a une prévalence mondiale d'environ 4.7 à 64/100.000 personnes et une incidence de 1.0 à 35.5/100.000. Les différences de prévalence et d'incidence sont liées à l'âge, au genre, à l'origine ethnique et localisation géographique. Il existe un pic d'incidence chez les sujets (femmes et hommes) âgés de 25 à 45 ans, le diagnostic est rare pour les sujets âgés de moins de 15 ans et de plus de 70 ans. Le ratio femme-homme est de 1.20/1.75. Les incidences sont plus élevées dans les populations nord-américaines et du nord de l'Europe. La sarcoïdose est 3.5 fois plus fréquente chez les sujets d'origine africaine que d'origine caucasienne(3,6). La consommation de tabac semble être associée à un risque diminué de diagnostic de sarcoïdose(6).

3. QUELQUES MOTS CONCERNANT LA BERYLLIOSE

La béryllose est une granulomatose pulmonaire sarcoïdique secondaire à l'exposition au béryllium, indistinguable d'une sarcoïdose sur le plan clinique et histologique. L'interrogatoire détaillé du parcours professionnel à la recherche d'une exposition au béryllium peut aider au diagnostic, cependant la positivité de deux tests de prolifération lymphocytaire au béryllium, traduisant une sensibilisation, peut confirmer le diagnostic(7,8).

4. L'OBJECTIF

Depuis plusieurs années, l'interrogation concernant une potentielle étiologie professionnelle à la sarcoïdose est grandissante. En effet, en 2019 l'Anses(9) rapporte l'intérêt de cette pathologie dans son rapport sur la silice cristalline, et actuellement la Belgique s'interroge sur la création d'un tableau de maladie professionnelle entre la silice cristalline et la sarcoïdose. De même les centres de pathologies professionnelles sont de plus en plus sollicités concernant l'origine professionnelle des sarcoïdoses.

Ce document a pour objectif de faire une mise à jour bibliographique sur les granulomatoses sarcoïdiques qui pourraient être secondaires à une exposition professionnelle.

METHODE

1. RECOMMANDATIONS PRISMA 2020

La méthodologie a été réalisée selon les recommandations PRISMA 2020(10) et a suivi les étapes suivantes :

- L'identification des références (références identifiées) puis suppression des doublons pour avoir les références sélectionnées ;
- La sélection se déroule en deux étapes :
 - Une première lecture des titres et résumés des références sélectionnées pour avoir les articles qui seront évalués pour l'éligibilité ;
 - Une seconde lecture du texte en intégralité des articles pouvant être éligibles ;
- L'inclusion dans la revue des études éligibles.

2. IDENTIFICATION DES REFERENCES

2.1. BASE DE DONNEES MEDLINE

La principale source de recherche est la base de données MEDLINE à l'aide du moteur de recherche PubMed®. Plusieurs équations de recherche ont été créées et comprenaient : un « bloc » concernant la maladie « AND » un « bloc » concernant l'exposition professionnelle.

Concernant le bloc maladie, trois termes différents ont été utilisés de manière indépendante :

- Bloc sarcoïdose : "Sarcoidosis"[Mesh] ;
- Bloc granulomateuse ressemblant à la sarcoïdose : "Sarcoid-like granulomatous disease*"[TIAB] ;
- Bloc granulomateuse : "granulomatous disease*"[TIAB].

La béryllose étant une étiologie professionnelle connue de granulomatose sarcoïdique pulmonaire, le bloc ("Berylliosis"[Mesh]) a été exclu de la recherche en ajoutant à l'équation "NOT ("Berylliosis"[Mesh])".

Concernant le bloc exposition professionnelle, celui utilisé est le suivant : ("occupational exposure"[TIAB] OR "occupational exposure"[MeSH] OR "occupational illness"[TIAB] OR "occupational medicine"[MeSH] OR "occupational medicine"[TIAB] OR "industrial medicine"[TIAB] OR "Air Pollutants, Occupational"[Mesh] OR "occupational Air Pollutant"[TIAB] OR "Occupations"[Mesh])

Les filtres dans PubMed® ajoutés ont été "humains" et les langues anglaise et française. Les recherches ont été réalisées de juin 2021 à avril 2022. Un total de 96 articles a été identifié. Les équations de recherche utilisées ont été retranscrites dans un tableau (annexe 2).

2.2. LES AUTRES SOURCES D'IDENTIFICATION

Les autres sources d'identification ont été :

- Les références retrouvées avec l'équation PubMed® suivante : ("occupational exposure"[TIAB] OR "occupational exposure"[MeSH] OR "occupational Diseases"[Mesh:NoExp] OR "occupational disease"[TIAB] OR "occupational illness"[TIAB] OR "occupational medicine"[MeSH] OR "occupational medicine"[TIAB] OR "industrial medicine"[TIAB] OR "accidents, occupational"[MeSH] OR "occupational accident"[TIAB] OR "industrial accident"[TIAB] OR "occupational Injuries"[MeSH] OR "occupational Injur"[TIAB] OR "air pollutants, occupational"[MeSH] OR "occupational Air Pollutant"[TIAB] OR "Occupations"[Mesh:NoExp] OR "vocation"[TIAB] OR

"occupation*" [TIAB] OR "threshold limit value*" [TIAB] OR "TLV-time weighted average" [TIAB] OR "TLV-TWA*" [TIAB] OR "TLV-ceiling" [TIAB] OR "short-term exposure limit" [TIAB] OR "TLV-STEL*" [TIAB] OR "STEL" [TIAB] OR "maximum allowable concentration" [TIAB] OR "MPEL" [TIAB] OR "maximum permissible exposure level" [TIAB] OR "maximum allowable concentrations" [TIAB] OR "MPELs" [TIAB] OR "occupational risk*" [TIAB] OR "occupational hazard*" [TIAB]) dont le résultat était regroupé sur le site internet Rayyan - Intelligent Systematic Review® (Rayyan Systems Inc., USA), et filtré par le mot « sarcoidosis » ;

- Certaines des références secondaires de deux livres(11,12) sur le sujet des pathologies pulmonaires d'origine professionnelle ;
- Certaines des références secondaires des revues narratives ou de la littérature, des articles précédemment identifiés ;
- Certaines des références bibliographiques du Congrès National de Médecine & Santé au Travail de juin 2022.

Un total de 126 articles a été identifié.

2.3. TOTAL DES REFERENCES SELECTIONNEES

Un total de 222 références a été identifié, pour un total final après suppression des doublons de 202 références sélectionnées.

Ces références sélectionnées ont été ajoutées manuellement dans un fichier Excel® et sur l'application internet Rayyan - Intelligent Systematic Review® (Rayyan Systems Inc., USA)(13), qui est un site internet permettant la collaboration de relecteurs pour les revues systématiques de la littérature.

3. SELECTION DES ARTICLES

3.1. PREMIERE LECTURE DES REFERENCES SELECTIONNEES

3.1.1. Méthode de sélection

Après sélection et ajout des références dans Rayyan - Intelligent Systematic Review®, deux relecteurs ont indépendamment examiné chaque référence selon le titre et le résumé ou le titre et le texte intégral s'il n'y avait pas de résumé disponible. Les références ont été classées en aveugle dans l'une des catégories suivantes : "inclus", "peut-être" et "exclus". La levée de l'aveugle a été réalisée afin de pouvoir confronter les classements des références de chacun des relecteurs. Si un conflit existait, les relecteurs relisaient ensemble le titre, le résumé et parfois le texte intégral afin de pouvoir se mettre d'accord sur la classification finale.

3.1.2. Critères de sélection

Les critères de sélection des références sélectionnées ont été les suivants :

- Le sujet principal est une sarcoïdose ou une granulomatose pouvant évoquer une sarcoïdose en rapport avec une exposition professionnelle
Ou une revue de la littérature ou narrative faisant un état des lieux des étiologies possibles de la sarcoïdose ou les granulomatoses pouvant évoquer une sarcoïdose ;
- Le diagnostic de béryllose ne devait pas être évoqué ;
- Il n'y a pas d'exposition environnementale pouvant expliquer la pathologie ;
- Un texte intégral devait être disponible.

3.1.3. Total des articles pouvant être éligibles

Un total de 78 articles peut être éligible.

Les données de ceux-ci ont été extraites manuellement et rassemblées dans un fichier Excel® : DOI, PMID, le titre, l'auteur principal, l'année de publication, le pays et l'accès à des données supplémentaires.

3.2. DEUXIEME LECTURE DES ARTICLES POUVANT ETRE ELIGIBLES

3.2.1. Méthode d'éligibilité

Les articles pouvant être éligibles, après une première sélection par lecture du titre et du résumé, ont été relus en intégralité ainsi que les données supplémentaires lorsqu'elles étaient disponibles.

3.2.2. Critères d'éligibilité communs à tous les types articles

Les critères d'éligibilité étaient les suivants :

- Un diagnostic de sarcoïdose selon les critères suivants :
 - Une preuve histologique d'un granulome sarcoïdosique associée à une présentation clinique et une imagerie qui sont compatibles avec une sarcoïdose,
 - Ou une présentation clinique évocatrice d'un syndrome de Löfgren ;
- Il n'y a pas d'exposition environnementale pouvant expliquer ou participer à la pathologie ;
- L'article ne doit pas être une revue narrative, ni un commentaire d'article.

3.2.3. Critères d'éligibilité supplémentaires selon le type d'étude des articles

Des critères supplémentaires ont été rajoutés en plus de ceux mentionnés ci-dessus :

- Si l'évaluation de l'exposition était l'objectif principal de l'article, le parcours professionnel devait être pris en compte dans sa globalité ;

- Si l'article était une revue de la littérature, la méthode de recherche devait être détaillée (quelles bases de données utilisées, quelle équation de recherche...);
- Si l'article était une étude de cas, connaître le début de l'exposition professionnelle potentiellement responsable.

3.2.4. Total des études incluses

Un total de 38 études a été inclus.

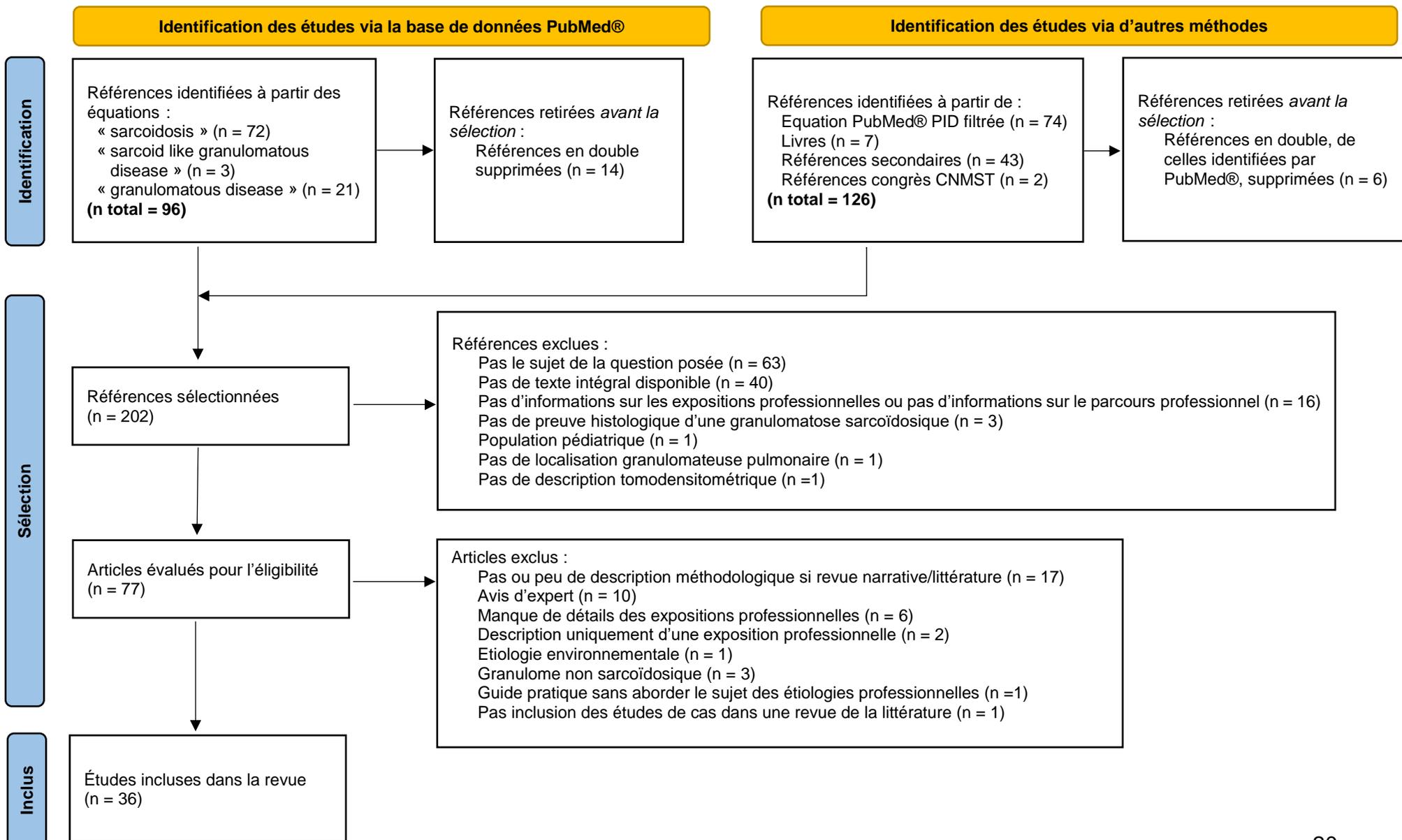
Les données des études incluses, sauf celles des revues narratives, ont été extraites manuellement et rassemblées dans un fichier Excel® avec les informations suivantes : DOI, PMID, le titre, l'auteur principal, l'année de parution, le pays, le ou les objectifs/contexte général, l'évaluation de l'exposition, l'exposition éventuellement liée, la présence de co-facteurs et la conclusion des auteurs.

Pour chaque type d'étude, il a été rajouté en plus de la liste ci-dessus :

- Pour les cas témoins : les caractéristiques de la population étudiée et de la population témoin et les résultats ;
- Pour les études de cohorte et exposé/non exposé : les caractéristiques de la population étudiée, les arguments en faveur d'une sarcoïdose, la période de suivi et les résultats ;
- Pour les études de cas : les arguments en faveur d'une sarcoïdose, la réalisation de mesures au poste de travail, le curriculum laboris.

Un total de 40 études n'a pas été inclus.

4. DIAGRAMME DE FLUX SELON LA METHODE PRISMA



RESULTATS

Les études incluses dans la revue sont : 18 études de cas, 9 études cas-témoins, 8 études de cohorte et 1 revue systématique de la littérature. Les résultats synthétisés ont été retranscrits dans le tableau 3 de l'annexe 3.

1. ETUDES EN POPULATION GENERALE

1.1. ETUDE ACCESS ET ETUDES DERIVEES

L'étude ACCESS(14) (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) a été conçue comme une étude épidémiologique cas-témoins multicentrique et réalisée aux Etats-Unis de novembre 1996 à juin 1999. L'objectif étant de déterminer une ou des étiologies de la sarcoïdose.

La population de cas a été recrutée dans dix centres cliniques. Les critères d'inclusion étaient :

- Un diagnostic de sarcoïdose avec une preuve histologique récente, c'est-à-dire : retrouvant un granulome non caséeux compatible avec un diagnostic de sarcoïdose sans autres causes possibles, et datant de moins de 6 mois avant le recrutement ;
- Une histoire clinique compatible ;
- Avoir plus de 18 ans.

Le critère de non-inclusion était d'avoir une tuberculose active ou prendre un traitement antituberculeux.

La population de témoin a été recrutée dans la population générale. Le critère d'inclusion était : d'avoir plus de 18 ans.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Avoir une tuberculose active ou prendre un traitement antituberculeux ;

- Avoir un antécédent de sarcoïdose, de béryllose, de maladies fongiques traitées par traitement systémique, d'hépatite granulomateuse, de cholangite biliaire primitive, de paralysie faciale de Bell, d'uvéïte, de maladie de Crohn ou d'érythème noueux d'étiologie inconnue.

L'appariement s'est fait en fonction de l'âge, du genre, de l'origine ethnique et du préfixe du numéro de téléphone/code postal.

Les deux populations étaient interrogées sur les mêmes thématiques dont les expositions professionnelles.

De cette conception générale de ACCESS, plusieurs études secondaires ont été réalisées. Deux études secondaires et une étude s'inspirant majoritairement du questionnaire ACCESS vont être décrites ci-après.

En 2004, Newman et al(15) ont testé des hypothèses déterminées « a priori » selon lesquelles certaines expositions environnementales et professionnelles seraient associées au risque de sarcoïdose.

La population source a été celle de ACCESS. La population de cas comprenait 736 patients. Ces cas étaient éligibles selon les critères décrits dans l'étude de conception, avec en plus le critère d'exclusion suivant : avoir un antécédent d'exposition au béryllium, sauf s'il présentait un test sanguin de prolifération lymphocytaire au béryllium négatif. La population de témoins comprenait 706 sujets. Ces témoins ont été inclus selon les critères décrits dans l'étude de conception. L'appariement a été fait en 1:1 sur l'origine ethnique, l'âge et le genre, pour un total de 706 paires cas-témoin.

L'évaluation des expositions professionnelles et environnementales a été réalisée par des enquêteurs à l'aide d'un questionnaire, il comprenait :

- Des questions dichotomiques sur des emplois spécifiques, des loisirs et des expositions à la fois au domicile et au travail ;
- Une chronologie détaillée des emplois occupés pendant au moins 6 mois ;
- Le statut tabagique.

Les résultats concernant les expositions uniquement environnementales ne seront pas rapportés ici. En analyse univariée, le seuil de significativité (« p »), retenu après examen des données, est de 0.01. Il est retrouvé une augmentation du risque de sarcoïdose pour les expositions professionnelles/emplois suivants :

- Emploi dans le secteur de l'agriculture (OR 1.46; IC 95% [1.13-1.89], p = 0.004) ;
- Emploi en tant que médecin (OR 11.00; IC 95% [1.60-473.43], p = 0.006) ;
- Emploi dans l'élevage d'oiseaux (OR 3.50 ; IC 95% [1.10-14,60], p = 0.031) ;
- Emploi dans la construction automobile (OR 8.00; IC 95% [1.07-354.98], p = 0.039) ;
- Emploi en tant qu'enseignant (enseignement moyen/secondaire) (OR 1.55; IC 95% [1.02-2.40], p = 0.042) ;
- Exposition aux insecticides sur le lieu de travail (OR 1.52; IC 95% [1.14-2.04], p = 0.03) ;
- Industrie utilisant des pesticides (OR 1.41; IC 95% [1.09-1.83], p = 0.008) ;
- Exposition à des moisissures sur le lieu de travail (OR 1.61; IC 95% [1.13-2.31], p = 0.007) ;
- Exposition à des odeurs de moisi sur le lieu de travail (OR 1.42; IC 95% [1.09-1.84], p = 0.008) ;
- Emploi exposant aux rayonnements (OR 1.83; IC 95% [1.00-3.46], p = 0.049).

En analyse univariée, il est retrouvé une diminution du risque de sarcoïdose pour les expositions professionnelles et emplois suivants :

- Emploi en tant que serveur (OR 0.68; IC 95% [0.51-0.90], $p = 0.006$) ;
- Emploi isolé (OR 0.77; IC 95% [0.61-0.97], $p = 0.023$) ;
- Emploi en tant que « data processor », dactylographe, programmeur informatique (OR 0.77; IC 95% [0.60-0.97], $p = 0.029$) ;
- Contact avec des enfants (sur le lieu de travail et au domicile) (OR 0.70; IC 95% [0.52-0.95], $p = 0.022$) ;
- Exposition à des poussières d'origine animale (exposition professionnelle et non professionnelle) (OR 0.77; IC 95% [0.61-0.97], $p = 0.029$).

En analyse multivariée, le seuil de significativité (« p ») est de 0.05. Après ajustement sur les hypothèses retrouvant un $p = 0.1$ en analyse univariée, les résultats suivants ont été trouvés :

- Une augmentation du risque de sarcoïdose pour les expositions professionnelles/emplois suivants :
 - Exposition à des odeurs de moisi sur le lieu de travail (OR 1.62; IC 95% [1.24-2.11], $p < 0.001$),
 - Exposition aux insecticides sur le lieu de travail (OR 1.61; IC 95% [1.13-2.28], $p = 0.008$),
 - Emploi dans l'élevage d'oiseaux (OR 3.73; IC 95% [1.10-12.59], $p = 0.035$),
 - Emploi en tant qu'enseignant dans le secondaire ou au lycée (OR 1.80; IC 95% [1.14-2.83], $p = 0.011$),
 - Emploi dans la construction automobile (OR 13.38; IC 95% [1.48-120.98], $p = 0.021$),

- Exposition à des rayonnements (OR 2.28; IC 95% [1.17-4.47], p = 0.016),
 - Emploi dans l'égrenage de coton (OR 4.98; IC 95% [1.19-20.89], p = 0.028) ;
- Une diminution du risque de sarcoïdose pour les expositions professionnelles/emplois suivants :
- Emploi en tant que « data processor », dactylographe, programmeur informatique (OR 0.77; IC 95% [0.60-0.97], p = 0.029),
 - Exposition professionnelle à l'or (OR 0.26; IC 95% [0.08-0.85], p = 0.026),
 - Exposition au soudage (OR 0.40; IC 95% [0.16-0.96], p = 0.040).

La publication ne précise pas si le statut tabagique a été pris en compte comme facteur de confusion dans l'analyse multivariée.

Les auteurs concluent que cette étude n'a pas retrouvé une cause unique et prédominante d'origine professionnelle ou environnementale à la survenue d'une sarcoïdose, mais suggère que les insecticides, les environnements agricoles et les expositions aux bioaérosols microbiens peuvent être associés à la sarcoïdose.

En 2005, Barnard et al(16) ont utilisé la population de ACCESS afin de déterminer si des métiers ou des types d'industrie peuvent être associés à la sarcoïdose.

Les cas sarcoïdose ont été éligibles selon les critères décrits dans l'étude de conception. La population de témoins comprend 706 sujets. Ces témoins ont été inclus et exclus selon les critères décrits dans l'étude de conception. Les cas ayant un antécédent d'exposition au béryllium ont été examinés par les experts en béryllose de l'étude et ont présenté des tests sanguins de prolifération lymphocytaire négatifs.

L'appariement a été fait en 1:1 sur l'origine ethnique, le genre et l'âge. Il n'y a pas eu prise en compte du statut tabagique. Un total de 704 paires cas-témoins a été analysé. Les deux populations ont été interrogées sur les postes de travail occupés pendant au moins six mois, à temps plein ou partiel, pendant tout leur parcours professionnel jusqu'au recrutement dans l'étude. Les informations récupérées pour chaque poste de travail ont été les suivantes :

- Le titre du poste de travail et les tâches ;
- Le nom de l'entreprise et le type d'activité ;
- L'année de la prise de poste, et le nombre d'années et mois à ce poste.

Chaque poste de travail et entreprise ont été codés, selon une classification, par le coordinateur du centre de recherche clinique ACCESS.

Pour chaque code, des hypothèses d'exposition prédéfinie ont été assignées par quatre médecins spécialistes du travail et deux hygiénistes industriels. Les hypothèses « a priori » ont été les codes considérés comme pouvant exposer à des facteurs associés à la sarcoïdose (augmentation ou diminution du risque). Des combinaisons de codes ont été faites afin de regrouper ceux qui partageaient des expositions pertinentes.

En analyse univariée des paires cas-témoins, il est retrouvé :

- Une augmentation du risque de sarcoïdose pour les emplois, les postes de travail et industries suivants :
 - Emplois dans les commerces de détails de matériaux de construction, la quincaillerie, de fournitures de jardin et des mobil-homes (OR 3.20; IC 95% [1.12-11.17], $p = 0.027$),
 - Industries exposants aux poussières organiques, ce qui comprenait le travail dans une industrie qui expose à des matières premières

végétales sous forme d'aérosol (comme le bois) ou des matières manufacturées (textile, papier, produits chimiques agricoles) (OR 2.57; IC 95% [1.35-5.16], $p = 0.003$),

- Emplois dans les établissements d'enseignement primaire et secondaire (OR 1.43; IC 95% [1.03-2.00], $p = 0.031$),
 - Educateur (OR 1.42; IC 95% [1.02-1.99], $p = 0.036$) ;
- Une diminution du risque de sarcoïdose pour les emplois, les postes de travail et industries suivants :
- Emplois dans le service à la personne, c'est-à-dire les porteurs de bagages, les grooms, les assistants sociaux, les gardes d'enfants (sauf à domicile) et les autres professionnels des services à la personne non mentionnés ailleurs (OR 0.48; IC 95% [0.29-0.78], $p = 0.002$),
 - Emplois dans l'énergie électrique (OR 0.50; IC 95% [0.44-0.87], $p = 0.005$),
 - Emplois dans les services sociaux et de réhabilitation (OR 0.62; IC 95% [0.29-0.78], $p = 0.002$),
 - Emplois dans une structure d'accueil pour les gardes d'enfants (OR 0.65; IC 95% [0.45-0.93], $p = 0.018$),
 - Poste de travail de garde d'enfants (OR 0.65; IC 95% [0.42-0.99], $p = 0.044$),
 - Agents administratifs (OR 0.65; IC 95% [0.42-1.00], $p = 0.049$),
 - Emplois avec exposition aux poussières métalliques et/ou des fumées de métaux (OR 0.69; IC 95% [0.48-0.98], $p = 0.040$).

En analyse stratifiée et test d'interaction, il est retrouvé pour les sous-groupes de genre et d'origine ethnique :

- Une confirmation de l'augmentation significative du risque pour les travailleurs des industries exposants aux poussières organiques dans le sous-groupe d'origine caucasienne comparé à ceux d'origine afro-américaine (OR 8.67; IC 95% [2.66-44.76], $p < 0.001$ et p interaction = 0.002) ;
- Une confirmation de la diminution significative du risque pour les emplois avec exposition aux poussières métalliques et/ou des fumées de métaux dans le sous-groupe d'origine caucasienne comparé à ceux d'origine afro-américaine (OR 0.45; IC 95% [0.27-0.73], $p = 0.001$ et p interaction = 0.005).

Mais aussi des associations non retrouvées dans l'analyse univariée des paires cas-témoin :

- Une augmentation du risque de sarcoïdose dans le sous-groupe d'origine afro-américaine (comparé à celui d'origine caucasienne) et :
 - Les emplois dans une industrie empoussiérée avec des poussières originaires terrestres (OR 2.57; IC 95% [1.02-7.28], $p = 0.027$ et p interaction = 0.027),
 - Les emplois dans une industrie utilisant l'usinage des métaux (OR 2.20; IC 95% [1.16-4.36], $p = 0.013$ et p interaction = 0.018),
 - Les emplois chez les fabricants d'équipement de transport (OR 2.18; IC 95% [1.03-4.93], $p = 0.041$ et p interaction = 0.008),
 - Les emplois dans une industrie pouvant produire des poussières métalliques et des fumées de métaux (OR 1.80; IC 95% [1.03-3.06], $p = 0.022$ et p interaction = 0.007),
 - Les emplois dans les grands magasins non spécialisés (OR 1.73; IC 95% [1.05-2.92], $p = 0.032$ et p interaction = 0.022) ;

- Une augmentation du risque de sarcoïdose dans le sous-groupe d'origine caucasienne (comparé à celui d'origine afro-américaine) et les emplois dans les universités et les écoles d'études supérieures (OR 1.74; IC 95% [1.06-2.91], $p = 0.027$ et p interaction = 0.008) ;
- Une augmentation du risque de sarcoïdose dans le sous-groupe de genre féminin (comparé à celui de genre masculin) et :
 - Les emplois dans le domaine de l'immobilier (OR 3.38; IC 95% [1.49-8.60], $p = 0.002$ et p interaction = 0.002),
 - Les emplois en tant que cheffe d'équipe dans la vente ou le commerce de détail (OR 2.41; IC 95% [1.34-4.53], $p = 0.002$ et p interaction = 0.005) ;
- Une augmentation du risque de sarcoïdose dans le sous-groupe de genre masculin (comparé à celui de genre féminin) et :
 - Les emplois dans le domaine de l'immobilier (OR 3.38; IC 95% [1.49-8.60], $p = 0.002$ et p interaction = 0.002).

Les auteurs concluent que cette étude retrouve une augmentation du risque de sarcoïdose pour les personnes déclarant avoir travaillé dans au moins l'un des domaines suivants : le commerce de détail de matériaux de construction et de quincaillerie, dans une entreprise exposant à des poussières organiques ou dans un établissement d'enseignement primaire/secondaire.

En 2003, Kucera et al(17) publient une étude cas-témoin, avec comme objectif de déterminer si des emplois et des expositions professionnelles sont associés à la sarcoïdose chez les fratries afro-américaines.

Les cas (c'est-à-dire ceux atteints d'une sarcoïdose) étaient des patients qui ont été diagnostiqués entre 1970 et 1999 dans un hôpital aux Etats-Unis. Le diagnostic de sarcoïdose était posé sur les preuves radiographiques et la confirmation par biopsie. Le recrutement s'est fait de février 1997 à juin 2000. Les critères d'inclusion étaient d'être origine afro-américaine et avoir au moins un frère ou une sœur. Les témoins sont les frères et sœurs des cas. En finalité, 30 frères et sœurs de cas avaient un diagnostic de sarcoïdose. Au total, 303 cas sarcoïdose et 619 témoins ont été inclus. Chaque fratrie était considérée comme un ensemble apparié : celui (ceux) avec un diagnostic de sarcoïdose étai(en)t le(s) cas et celui (ceux) sans diagnostic de sarcoïdose étai(en)t le(s) témoin(s). L'appariement sur le critère d'appartenir à la même fratrie permet de contrôler un potentiel facteur de confusion pour l'hypothèse d'une composante génétique à la survenue d'une sarcoïdose. Il n'y a pas eu de prise en compte du statut tabagique.

Ils ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire largement dérivé du questionnaire ACCESS, sur plusieurs thématiques dont leurs possibles expositions professionnelles et leur parcours professionnel. De plus, ils ont été questionnés spécifiquement sur le fait d'avoir été exposés ou non, si oui pendant au moins un an aux expositions professionnelles suivantes : aux métaux, aux poussières, aux animaux et à l'humidité. Les informations suivantes ont été récupérées pour tous les emplois occupés au moins six mois :

- Le titre du poste de travail et les tâches ;
- Le nom de l'entreprise et le type d'activité ;
- L'année de la prise de poste et le nombre d'années à ce poste.

Chaque poste et secteur industriel ont été codés dans deux classifications différentes puis ont été classés en trois catégories suivantes :

- Sont considérés comme « habituel » : le poste de travail et le secteur industriel pour lesquels l'emploi a été le plus long ;
- Sont considérés comme « avoir occupé un poste ou travaillé dans un secteur » : le fait de n'avoir jamais travaillé pendant plus de 6 mois à ce poste de travail ou dans ce secteur ;
- Sont considérés comme le « dernier poste de travail ou secteur industriel » : celui avant ou au moment de la date de diagnostic de sarcoïdose de l'ensemble apparié.

Les deux groupes étaient comparables sur l'âge moyen lors du recrutement et sur le nombre d'années travaillées. Cependant, il y avait un nombre de femmes et un nombre d'emplois plus importants dans le groupe des cas.

Après analyse multivariée ajustée sur l'âge, le genre et le nombre d'emplois occupés, les résultats suivants sont associés à une augmentation significative du risque de sarcoïdose :

- Avoir un poste de travail habituellement :
 - Dans l'éducation (OR 2.18; IC 95% [1.07-4.44]),
 - Dans l'usinage de métaux (OR 7.47; IC 95% [1.19-47.06]) ;
- Avoir déjà travaillé comme métallurgiste (OR 2.05; IC 95% [1.14-3.70]) ;
- Avoir déjà travaillé dans les services de transport (OR 12.71; IC 95% [1.32-122.56]).

Les résultats suivants sont associés à une diminution significative du risque de sarcoïdose et avoir un poste de travail habituellement dans :

- Les services commerciaux (OR 0.35; IC 95% [0.14-0.86]),
- Les commerces de détail (OR 0.49; IC 95% [0.27-0.88]),

- Le sous-groupe des commerces de détail dans les magasins de marchandises diverses (OR 0.24; IC 95% [0.07-0.84]).

Les expositions professionnelles déclarées suivantes sont associées à un risque augmenté significatif ($p < 0.05$) du risque de sarcoïdose :

- Une forte humidité sur le lieu de travail pendant plus d'un an (OR 1.51; IC 95% [1.13-2.02]) ;
- Un dégât des eaux pendant plus d'un an (OR 1.50; IC 95% [1.11-2.03]) ;
- Avoir vu de la moisissure pendant plus d'un an (OR 1.46; IC 95% [1.08-1.99]) ;
- Avoir senti une odeur de moisi pendant plus d'un an (OR 1.78; IC 95% [1.32-2.40]) ;
- Exposition au titane (OR 3.15; IC 95% [1.02-9.68]) ;
- Exposition aux poussières végétales (OR 1.82; IC 95% [1.01-3.27]).

L'exposition au béryllium est associée à un risque non significatif de risque de sarcoïdose (OR 2.07; IC 95% [0.46-2.00]). A noter, que les cas qui ont déclaré avoir été en contact avec du béryllium (8 au total) n'ont pas eu d'exams complémentaires.

L'exposition à la silice est associée à un risque non significatif de risque de sarcoïdose (OR 1.62; IC 95% [0.82-3.18]).

Les auteurs de cette étude concluent qu'il est difficile de retrouver des causes spécifiques de la sarcoïdose en se basant uniquement sur les titres des postes de travail. Ils suggèrent un lien entre les bioaérosols microbiens et le risque de sarcoïdose, mais n'ont pas pu déterminer les postes de travail ou les secteurs industriels pouvant exposer à ces aérosols. Il est aussi suggéré une possible association entre une exposition à une forte concentration aérienne de particules (dont aux métaux) et la survenue d'une sarcoïdose.

1.2. AUTRES ETUDES EN POPULATION GENERALE

En 2020, De Ridder et al(18) publient une étude de cohorte prospective monocentrique belge comprenant 234 patients qui ont eu un diagnostic de sarcoïdose de janvier 2017 à décembre 2018.

Le nombre de sujets qui a été inclus est de 234, comprenant les cas diagnostiqués avant l'inclusion et les nouveaux cas. Pour 217 cas (93%), un prélèvement avait été réalisé dans un contexte de présentation clinique compatible avec une sarcoïdose, et 204 avaient une histologie retrouvant un granulome non caséux. Les 7% restants de la cohorte avaient un syndrome de Löfgren ou des adénomégalies hilaires ou médiastinales sans autre atteinte d'organe ou une atteinte cutanée/oculaire isolée.

Le parcours professionnel récupéré dans les dossiers médicaux, des cas a été comparé après analyse statistique à celui de la population générale. Dans la publication, il n'a pas été retrouvé les caractéristiques de la population générale belge. Il est retrouvé un pourcentage de sujets significativement plus élevé chez les sujets de la cohorte par rapport à la population générale dans :

- Le domaine de la construction : $X^2(1, N = 221) = 48.65$ (14% versus 5%) ;
- Le secteur de la chimie : $X^2(1, N = 221) = 13.19$ (6% versus 1%) ;
- L'industrie de transformation des métaux : $X^2(1, N = 221) = 4.18$ (6% versus 3.5%).

Les auteurs concluent à une possible association entre exposition professionnelle et granulomatose.

En 2021, Ronsmans et al(19) publient une étude cas-cas, qui est un type d'étude cas-témoin de la population belge afin d'étudier le lien entre les expositions

professionnelles et les atteintes des organes chez des sujets avec un diagnostic de sarcoïdose.

La population source était tous des sujets qui ont consulté dans un centre spécialisé de la sarcoïdose, de janvier 2017 à novembre 2020. Les patients inclus devaient répondre aux critères suivants :

- Avoir une présentation clinique compatible avec une sarcoïdose ;
- Avoir une confirmation histologique d'un granulome épithélioïde ou avoir un syndrome de Löfgren.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : être âgé de moins de dix-huit ans, avoir un antécédent de pathologie maligne et avoir des données incomplètes sur le parcours professionnel. Un total de 238 sarcoïdoses a été inclus.

L'évaluation des expositions professionnelles a été réalisée indépendamment par deux médecins spécialisés dans le travail et l'environnement à partir des données du dossier médical concernant le parcours professionnel, les loisirs et les conditions de logement. Ils ont évalués les situations suivantes : l'exposition respiratoire à des produits chimiques dangereux (tels que les isocyanates, les méthacrylates et les résines époxy), l'exposition aux poussières inorganiques (comprenant les métaux et la silice), l'exposition aux poussières organiques (végétales, animales et microbiennes), le contact étroit avec du bétail (tels que les vaches, les moutons, les chèvres ou les chevaux), un poste de travail avec un contact étroit avec des humains (tels que les professionnels de santé, les éducateurs, les auxiliaires de vie) et un poste de travail administratif (étant considéré comme non exposé). Plusieurs expositions pouvaient être attribuées à un sujet. Pour qu'un sujet soit considéré comme « exposé » les deux médecins devaient conclure à une exposition « possible » et au moins un des deux à la considérer comme « probable ».

L'analyse des résultats en analyse multivariée a été ajustée sur les critères suivants : certaines co-expositions (définies automatiquement), l'âge, le genre, la présence d'une pathologie auto-immune ou inflammatoire, avoir un antécédent familial de sarcoïdose ou de pathologie auto-immune ou inflammatoire, avoir un implant en silicone, avoir une prothèse métallique et avoir pris un traitement médicamenteux pouvait induire une granulomatose pulmonaire. Mais il n'y a pas eu de prise en compte d'une potentielle exposition au béryllium, ce qui pourrait faussement augmenter l'association entre l'atteinte pulmonaire et l'exposition aux poussières inorganiques. Chaque OR correspond à la probabilité d'avoir été exposé pour les cas qui présentent l'atteinte d'un organe spécifique divisé par la probabilité de tous les autres cas qui ne présentent pas l'atteinte de cet organe.

Les résultats significatifs ($p < 0.05$) retrouvant un risque augmenté sont les suivants :

- L'atteinte pulmonaire isolée et l'exposition aux poussières inorganiques : OR 2.11; IC 95% [1.11–4.17] ;
- Une atteinte hépatique et un contact étroit humain : OR 4.33; IC 95% [1.57-11.3] ;
- Une atteinte splénique et
 - Un contact avec du bétail : OR 4.94; IC 95% [1.46-16.1],
 - Un contact étroit avec des humains : OR 3.78; IC 95% [1.47-9.46] ;
- Une atteinte cardiaque et :
 - Une exposition respiratoire aux produits chimiques : OR 5.08; IC 95% [1.28-19.2],
 - Un contact avec du bétail : OR 9.86; IC 95% [1.95-49.0].

Les résultats significatifs ($p < 0.05$) retrouvant un risque diminué sont les suivants :

- L'atteinte pulmonaire isolée (sans adénopathie médiastinale) et le contact avec du bétail : OR 0.23; IC [0.07-0.71] ;
- L'atteinte cardiaque et l'exposition aux poussières inorganiques : OR 0.21; IC 95% [0.04-0.76].

Les auteurs concluent que chez les patients atteints de sarcoïdose, des expositions différentes peuvent être liées à des organes différents, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle la sarcoïdose pourrait avoir plus d'une étiologie et chacune d'entre elles pouvant favoriser un phénotype différent de la maladie.

2. EXPOSITION A LA SILICE

2.1. RAPPEL SUR LA SILICE

La silice ou dioxyde de silicium (SiO_2) est un composé chimique qui se présente :

- A l'état libre :
 - Sous forme cristalline : les principales variétés sont le quartz (la plus abondante naturellement), la cristobalite et la tridymite,
 - Sous forme amorphe : d'origine naturelle (terre de diatomée) ou d'origine synthétique ;
- Combiné avec des oxydes métalliques pour former des silicates.

Le passage d'une forme amorphe à une forme cristalline est possible lorsque la terre de diatomée est chauffée, afin de former majoritairement de la cristobalite et en quantité mineure du quartz. De plus, la cristobalite peut être obtenue lorsque du quartz est chauffé.

2.2. ETUDES EN RAPPORT AVEC UNE EXPOSITION A LA SILICE

En 1998, Rafnsson et al(20) ont réalisé une étude cas-témoin islandaise afin de déterminer s'il existe une relation entre la survenue d'une sarcoïdose et l'exposition à la terre de diatomée et à la cristobalite.

Les cas de sarcoïdose ont été identifiés sur dossier médical (centre de santé et hôpital) en consultant les données cliniques, radiologiques et les preuves histologiques. Chaque cas devait avoir au moins trois critères sur les cinq suivants, le dernier étant obligatoire :

- Avoir des symptômes généraux ou pulmonaires ;
- Avec une radiographie thoracique qui retrouve des anomalies parenchymateuses ou des adénomégalies ;
- Avoir une preuve histologique compatible avec une sarcoïdose, c'est-à-dire un granulome épithélioïde non caséeux ;
- Avoir un érythème noueux ;
- Avoir une évolution favorable avec régression des symptômes et des signes cliniques.

Tous les cas sauf un avaient une preuve histologique. Les témoins ont été sélectionnés aléatoirement dans la population régionale via un registre national.

L'exposition à la terre de diatomée et à la cristobalite a été recherchée pour les cas et les témoins. Ils étaient considérés comme « exposé » quand ils figuraient dans les registres des salariés actuels et passés de l'usine de terre de diatomée, et/ou de l'entreprise qui permet le chargement des produits finis dans des navires de transport de la région. Des mesures d'exposition personnelle à la poussière avaient été réalisées en 1978 et les concentrations de cristobalite respirable variaient de 0.6 à 0.1 mg/m³ pour les salariés de l'usine de diatomée et la concentration moyenne était de

0.3 mg/m³ pour les salariés de l'entreprise de chargement. En 1981 ces valeurs variaient de 0.002 à 0.6 mg/m³ dans l'usine de terre diatomée et en moyenne de 0.02 mg/m³ pour l'entreprise de chargement.

Les informations récupérées pour chaque sujet inclus dans l'étude ont été : le début et la fin des postes occupés pour les travailleurs de l'usine de terre de diatomée et le nombre d'heures travaillées pour l'entreprise de chargement.

Les facteurs de confusion tel que l'âge, le genre, l'origine ethnique et le statut tabagique n'ont pas été pris en compte. Une exposition professionnelle au béryllium n'a pas été recherchée.

Un total de 8 cas a été retrouvé, dont 6 qui avaient été exposés à la terre de diatomée et à la cristobalite. Sur les 70 témoins, 13 ont été exposés. Le risque de survenue d'une sarcoïdose est significativement augmenté pour l'exposition à la terre de diatomée et à la cristobalite : OR 13.2; IC 95% [1.0-140.9]. Du fait de la possibilité d'avoir une sarcoïdose et d'être asymptomatique, une analyse des cas qui n'ont pas été diagnostiqués lors d'une surveillance médicale a été réalisée : le risque de survenue d'une sarcoïdose est significativement augmenté pour l'exposition à la terre de diatomée et à la cristobalite, pour les cas retrouvés en dehors d'une surveillance médicale annuelle : OR 8.8; IC 95% [1.1-102.5]. Il n'y a pas d'augmentation significative du risque en fonction du nombre d'heures d'exposition, c'est-à-dire soit < 1000 heures ou ≥ 1000 heures.

Les auteurs concluent qu'il existe une augmentation du risque de sarcoïdose chez les salariés exposés à la terre de diatomée et à la cristobalite et qu'il pourrait exister une relation dose-effet.

En 2010, Checchi et al(21) rapportent le cas d'un homme qui a exercé le métier de chirurgien-dentiste depuis vingt ans et qui a été exposé aux poussières inorganiques. Un échantillon de la poudre utilisée à son travail a été analysé. Une analyse par microscope électronique a identifié la présence de silicates dans les composants. C'est un homme de cinquante-deux ans d'origine caucasienne, qui n'a jamais fumé et qui décrivait une dyspnée d'effort, une toux et une douleur rétrosternale. Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies hilaires et médiastinales ;
- Une biopsie bronchique qui retrouve un granulome non caséeux ;
- Un LBA qui retrouve une alvéolite avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ augmenté compatible avec une sarcoïdose.

La biopsie bronchique a été analysée au microscope électronique à balayage et par spectrométrie à dispersion d'énergie, il est retrouvé dans les granulomes les mêmes composants que la poudre utilisée à son travail.

Les auteurs concluent que ce cas décrit est une preuve supplémentaire que l'exposition professionnelle aux poussières inorganiques des chirurgiens-dentistes pourrait être un facteur déclenchant à la survenue d'une sarcoïdose.

En 2015, Bourlier et al(22) rapportent le cas d'un homme de soixante-six ans ayant une hypertension pulmonaire et qui est adressé pour un deuxième avis. Il a travaillé pendant trente-cinq ans en tant que dentiste et a été exposé à la poussière de silice cristalline. Il n'y a pas eu d'exposition au béryllium. Il a comme antécédents une infection au VIH diagnostiquée, il y a vingt-cinq ans traitée par des antirétroviraux et une thrombose veineuse profonde sans embolie pulmonaire il y a vingt ans. Il rapporte

une dyspnée d'effort progressive depuis quatre ans, une toux et des expectorations.

Les examens complémentaires réalisés ont été :

- Une tomодensitométrie qui montre des adénomégalies bilatérales hilaires et médiastinales ;
- Une biopsie trans bronchique qui retrouve des granulomes non caséux, compatible avec une sarcoïdose ;
- Un LBA avec une augmentation des lymphocytes et un rapport CD4⁺/CD8⁺ augmenté à 2.5 ;
- Une analyse au microscope électronique de la biopsie qui identifie des fragments de silice.

Un traitement par corticoïdes a été instauré et a permis de stabiliser l'état clinique de cet homme.

Les auteurs concluent au diagnostic de sarcoïdose associée à une fibrose médiastinale en lien avec l'exposition à la silice. Des réactions granulomateuses ont été décrites chez des patients avec un antécédent de VIH : dans un délai habituel de neuf mois après le diagnostic ou lors de la restauration immunitaire, ce qui n'est pas le cas dans cette situation.

En 2017, Vihlborg et al(23) ont réalisé une étude de cohorte prospective suédoise qui avait pour objectif d'évaluer l'incidence de la sarcoïdose et de la polyarthrite rhumatoïde dans une cohorte de salariés exposés travaillant dans des fonderies de fer suédoises. L'objectif secondaire était de savoir s'il existe un intérêt à l'arrêt de l'exposition professionnelle lorsque l'une des deux pathologies est diagnostiquée.

La population source correspondait à la liste des salariés de dix fonderies de fer suédoises, qui ont commencé à travailler avant 2005. Les critères d'exclusion étaient :

- Être une femme ;
- Avoir travaillé moins d'un an ;
- Être décédé ou avoir émigré dans un autre pays avant 2001 ;
- Avoir un temps de travail imprécis.

Le diagnostic de béryllose n'a pas été recherché.

Au total la cohorte étudiée comprenait 2187 hommes exposés à la silice, qui avaient été employés au moins pendant un an, encore en vie et n'ayant pas émigré au début de l'étude, pour un total de 23807 personnes-année d'exposition au risque. Le suivi a débuté en 2001 ou au moment de l'embauche (si le début de l'emploi a été après 2001) et s'est terminé en 2013 ou lorsque la sarcoïdose (ou la polyarthrite rhumatoïde) a été diagnostiquée ou si le sujet est décédé ou a émigré. Le statut tabagique n'a pas été rapporté.

L'analyse du nombre de personnes-année d'exposition au risque a été stratifiée en fonction du genre, de l'âge (par tranche de cinq ans) et sur chaque année. Le nombre attendu de survenue de cas de sarcoïdose (et de polyarthrite rhumatoïde) a été calculé en utilisant les données de la population générale suédoise.

L'évaluation de l'exposition professionnelle s'est faite à l'aide de mesures d'exposition individuelles pour la silice alvéolaire entre 1968 et 2006, corrigées pour avoir la moyenne sur 8h de travail. Au total, 1667 mesures ont été réalisées provenant de dix fonderies. La concentration d'exposition à la silice, qui a permis d'estimer l'exposition moyenne à la silice par an, a pris en compte :

- La période d'exposition, répartie en quatre temps : de 1968 à 1979, de 1980 à 1989, de 1990 à 1999 et de 2000 à 2006. Pour la période avant 1968, les données ont été déduites des concentrations après 1968 ;

- Le poste de travail occupé : manipulateur de métaux chauds, noyauteur, ébardeur, réparateur de fours et poches de coulée, agent de maintenance, fondeur, mouleur, malaxeur de sable, agent au poste de débouillage, agent de transport, autres postes classés non spécifiques.

Le niveau d'exposition moyen à la silice par an a été divisé en quatre groupes : < 0.023 mg/m³, 0.024 à 0.035 mg/m³, 0.036 à 0.047 mg/m³ et > 0.048 mg/m³.

A la fin du suivi, sept cas de sarcoïdose ont été diagnostiqués dans la cohorte. Il existe un excès non significatif du nombre de cas de sarcoïdose dans la cohorte, comparé à la population générale : SIR 1.41; IC 95% [0.56-2.89].

En analysant selon les quatre catégories de niveau d'exposition moyen à la silice par an :

- Pour le groupe d'exposition < 0.023 mg/m³ : pas de cas ;
- Pour le groupe d'exposition 0.024 à 0.035 mg/m³ : un cas, SIR 0.74; IC 95% [0.02-4.12] ;
- Pour le groupe d'exposition 0.036 à 0.047 mg/m³ : deux cas, SIR 1.62; IC 95% [0.20-5.84] ;
- Pour le groupe d'exposition > 0.048 mg/m³ : quatre cas, SIR 3.94; IC 95% [1.07-10.08].

Les auteurs concluent qu'il existe une augmentation significative du risque de sarcoïdose chez les salariés exposés à la poussière de silice alvéolaire pour une concentration d'exposition moyenne à la silice > 0.048 mg/m³ par an, comparé aux salariés non exposés et les groupes de salariés moins exposés.

En 2017, de Üzmezoğlu et al(24) rapportent les cas de quatre hommes turques adressés en consultation de pathologies professionnelles qui ont travaillé dans l'industrie sidérurgique.

Ces quatre hommes ont travaillé à différents postes dans le domaine de la sidérurgie. Pour chaque cas, les postes de travail occupés seront précisés dans la sous partie suivante. Dans l'industrie sidérurgique, le traitement thermique du silicium entraîne la formation de silice cristalline (tridymite et cristobalite), mais il peut y avoir aussi la transformation du quartz en d'autres formes de silice cristalline (tridymite et cristobalite). Lors de la production d'acier, le clinker qui est produit est composé de dioxyde de silicium mais aussi d'oxyde de calcium. Les postes de travail à la chambre de moulage sous pression et à la noyauterie exposent au quartz. Les auteurs décrivent qu'ils ont pu être exposés à la cristobalite, aux nanoparticules de silice, aux oxydes métalliques et aux silicates.

Le premier cas décrit est un homme de vingt-neuf ans avec un tabagisme estimé à 19 paquet-année et qui travaille depuis huit ans dans l'unité de fabrication des moules dans une usine de sidérurgie. Il a occupé des postes de travail suivants : opérateur à la chambre de moulage sous pression, opérateur de coulée à la louche et à l'élimination du clinker. Il présentait une dorsalgie et des sueurs. Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies médiastinales et hilaires associées à des infiltrations bronchovasculaires plus marquées dans les régions supérieures, des nodules sous pleuraux et du verre dépoli ;
- Une biopsie ganglionnaire qui retrouve une réaction granulomateuse.

Le deuxième cas décrit est un homme de quarante-sept ans avec un tabagisme estimé à 15 paquet-année, et qui travaille depuis vingt-deux ans dans l'unité d'aciérie

dans une usine de sidérurgie. Il a occupé des postes de travail suivants : opérateur à la chambre de moulage sous pression, noyateur et chargeur dans l'unité de fusion. Il présentait une toux et un érythème noueux intermittent. Pendant les dix premières années son travail consistait en la réalisation de moules et de noyaux, puis douze ans dans l'unité de fusion. Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies hilaires et médiastinales, des nodules et des épaissements interstitiels ;
- Une biopsie ganglionnaire qui retrouve des granulomes composés de cellules épithélioïdes.

Le troisième cas décrit est un homme de trente et un an avec un tabagisme estimé à 15 paquet-année et qui travaille depuis six ans dans l'unité de laminage à chaud et à froid. Il a occupé des postes de travail suivants : tamiseur de sable dans le secteur de la construction et contremaître aux laminoirs dans la sidérurgie. Il présentait une dyspnée et une toux depuis un an qui étaient aggravées sur le lieu de travail. Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies hilaires et médiastinales, des nodules extensifs plus marqués dans le poumon antérosupérieur droit, du verre dépoli et des nodules sous pleuraux ;
- Une biopsie trans-bronchique, retrouve une réaction granulomateuse sans nécrose ;
- Un LBA qui retrouve une prédominance lymphocytaire avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ augmenté à 8.8.

Le quatrième cas décrit est un homme de quarante-quatre ans qui n'a jamais fumé et qui travaille depuis dix-sept ans dans le domaine de la sidérurgie. Il a occupé les postes de travail suivants : pendant trois ans en tant qu'opérateur à la chambre de

moulage sous pression et noyauteur, puis pendant quinze ans en tant qu'agent de contrôle de l'unité de découpe de billettes et de brames. Il présentait une dyspnée et une toux, aggravées sur le lieu de travail. Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies hilaires et médiastinales, des nodules diffus plus marqués dans le lobe moyen et la lingula, des épaissements péribroncho-vasculaires et des nodules sous pleuraux ;
- Une biopsie trans bronchique qui retrouve du tissu adipeux fibreux hyalinisé, des ganglions anthracosiques, des nodules silicotiques et une réaction granulomateuse ;
- Un LBA qui retrouve une prédominance lymphocytaire avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ augmenté à 5.

Les diagnostics de sarcoïdose ont été posés pour les quatre cas avec en plus pour le dernier celui de silicose associée.

Les auteurs concluent que cette série de cas suggère que l'exposition à la tridymite, à la cristobalite et aux nanoparticules de silice pourrait jouer un rôle déclencheur dans la survenue de la sarcoïdose.

En 2018, Bacha et al(25) décrivent le cas d'un homme de soixante-cinq ans d'origine caucasienne qui présente une gonalgie progressive depuis plusieurs mois mais aucun symptôme respiratoire. Il a un antécédent d'exposition à la silice car il a été mineur pendant trente-cinq ans. Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie du genou qui retrouve les lyses osseuses et une prolifération synoviale. Des biopsies osseuses et synoviales ont été prélevées et retrouvent des granulomes non caséux compatibles avec une sarcoïdose ;
- Une tomodensitométrie thoracique montre des adénomégalies calcifiées bilatérales hilaires et médiastinales avec des nodules centro-lobulaires et périlymphatiques prédominants dans les régions supérieures ;
- Des biopsies bronchiques retrouvent des granulomes non caséux ;
- Un LBA avec une alvéolite lymphocytaire et un rapport CD4⁺/CD8⁺ augmenté à 3.2. Une analyse au microscope électronique a retrouvé des fragments de silice.

Les auteurs concluent à une sarcoïdose avec une atteinte pulmonaire asymptomatique et rhumatologique dans un contexte d'exposition professionnelle à la silice.

En 2019, Ronsmans et al(26) décrivent deux cas de granulomatoses pulmonaires, initialement diagnostiquées comme des sarcoïdoses. Ces deux hommes étaient des travailleurs au sein d'une unité de production de lampes aux halogénures métalliques en Belgique.

Les deux cas ont été opérateurs dans une unité de production d'une trentaine de travailleurs fabriquant des lampes aux halogénures métalliques. Cette unité fait partie d'une usine qui emploie plus de 700 salariés. Ils ont débuté ce poste de travail en 2005, ils ont donc été exposés six ans et trois ans respectivement avant le début des premiers symptômes. Les lampes sont réalisées à partir de tube de silice fondue. Ce tube est rempli, dans un système fermé, de vapeur de mercure et d'halogénures métalliques puis recouvert par immersion dans un liquide contenant de l'oxyde de

zirconium. Il n'y a pas d'utilisation de béryllium dans le procédé. Le lieu de travail est décrit comme « très empoussiéré » par les deux cas, surtout lors du clipsage des tubes (un tube clipsé toutes les cinq secondes), du nettoyage des machines (toutes les deux heures ils devaient enlever la silice fondue dans la machine) et lors de la maintenance de celles-ci (toutes les semaines pendant quatre heures, les poussières de verre étaient enlevées par utilisation d'un air comprimé). Il n'y avait pas d'utilisation de protection respiratoire. Des mesures de la concentration de poussière au poste de travail ont été réalisées après le diagnostic du deuxième cas, lors de la maintenance des machines (considérée comme la tâche la plus exposante). Il est retrouvé une concentration de poussière alvéolaire totale de 5.99 mg/m³ en une heure. Il n'y avait pas de poussière de silice alvéolaire. La poussière a été analysée en microanalyse des rayons X par sonde électronique, elle était composée principalement de silice fondue (forme amorphe) et d'un peu de cristobalite (forme cristalline). Il n'a pas été détecté de tungstène, de thorium, de mercure ni de zirconium. Le premier cas rapporté est un homme de vingt-sept ans qui a consulté en 2013 dans un contexte de fatigue, toux et dyspnée à l'effort depuis deux ans. Il a une consommation tabagique sevrée depuis deux ans et estimée à 7 paquet-année. Les examens complémentaires réalisés sont :

- Une tomodensitométrie qui montre des lésions nodulaires multiples à distribution lymphatique et des adénomégalies médiastinales ;
- Une biopsie d'une adénopathie médiastinale qui retrouve des granulomes composés de cellules épithélioïdes et géantes, compatibles avec une sarcoïdose ;
- Un LBA à prédominance lymphocytaire avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ à 1.4.

Après le diagnostic, cet homme a été traité par corticoïdes, a quitté l'entreprise et n'a plus été exposé. Il y a eu une amélioration progressive clinique et fonctionnelle, avec une décroissance puis un arrêt des corticoïdes. De plus, les anomalies tomodensitométriques ont régressé.

Le deuxième cas rapporté est un homme de trente-trois ans qui a eu un diagnostic de sarcoïdose en 2008 dans un contexte de dyspnée d'effort, d'anomalies (non précisées) de la radiographie thoracique et une biopsie pulmonaire retrouvant des granulomes épithélioïdes non caséux. Il est fumeur non sevré et estimé à 10 paquet-année. Initialement il a reçu un traitement par corticothérapie et azathioprine jusqu'en 2011 avec une amélioration clinique, puis en 2013 du fait d'une rechute des symptômes, la corticothérapie a été reprise. Cinq ans après le diagnostic, il a changé de poste de travail où il n'était plus exposé. Deux ans après ce changement, il s'est amélioré sur les plans clinique et radiologique mais à garder des troubles fonctionnels. Pour les deux cas, une étude des biopsies a été réalisée en lumière polarisée, qui retrouve des particules biréfringentes. Il n'y a pas eu de nodules silicotiques retrouvés. Des tests de proliférations lymphocytaires sanguins ont été réalisés chez les deux cas : les deux présentaient un examen négatif pour le béryllium et le zirconium, alors que le premier cas avait un test positif pour les nanoparticules de silice contrairement au deuxième cas qui était négatif. Il faut préciser que le deuxième cas était sous corticoïdes lors des tests.

Ces deux cas rapportés sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle la silice pourrait être un facteur déclenchant d'une granulomatose pulmonaire sarcoïdique, du fait de la combinaison de l'argument épidémiologique, des preuves de l'exposition et de l'évolution clinique.

En 2020, Graff et al(27) ont réalisé une étude cas-témoin dans la population suédoise avec pour objectif de déterminer si l'exposition professionnelle à la poussière de silice cristalline respirable est associée à un risque augmenté de sarcoïdose chez les hommes.

Les cas étaient des sujets âgés entre 20 et 65 ans, qui ont eu un diagnostic de sarcoïdose entre 2007 et 2016 en Suède. Ils ont été identifiés à l'aide du registre national des patients ambulatoires. Les témoins ont été sélectionnés dans le registre national de la population générale. Les critères de non-inclusion des témoins étaient :

- Avoir un diagnostic de sarcoïdose ou dans la famille au premier degré
- Avoir les diagnostics suivants : une spondylarthropathie ankylosante, une polyarthrite rhumatoïde avec ou sans facteur rhumatoïde positif, une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique.

Il n'y avait pas comme critère de non-inclusion le fait d'avoir un diagnostic de béryllose. L'appariement a été en 1:2 sur l'âge, le genre et le lieu au moment du diagnostic.

Les informations concernant les postes de travail et la durée à chaque poste ont été trouvées dans le Registre Suédois des Emplois. Pour être considéré comme exposé, l'individu devait avoir occupé un poste exposant au cours des 5 dernières années. Si au moins un individu (cas ou témoin) de l'ensemble apparié avait été exposé à la silice cristalline respirable mais pas les cinq dernières années avant le diagnostic, alors l'ensemble était exclu. L'estimation de l'évaluation de l'exposition à la poussière de silice cristalline s'est faite en utilisant une matrice emploi-exposition en se basant sur celle nommée « PARticles and Cardio- and Cerebrovascular disease ». Le niveau d'exposition pour chaque poste de travail a pris en compte : la prévalence de l'exposition et le niveau d'exposition estimés sur la période du temps occupée. La

matrice utilisée considère comme un poste exposant celui où au moins 5% des travailleurs sur ce poste sont exposés à un niveau moyen annuel de 0.02 mg/m³ de poussière de silice cristalline.

Sur plan statistique, il a été réalisé une analyse multivariée et une analyse en sous-groupes selon les facteurs suivants : l'âge, le genre, l'exposition cumulée en mg/m³ année, l'exposition moyenne en mg/m³ et la durée d'exposition en année. Le statut tabagique n'a pas été pris en compte.

Les résultats présentés ne concernent que les hommes soit 3663 cas pour 7326 témoins. Il est retrouvé une augmentation significative du risque d'avoir une sarcoïdose après avoir été exposé à la poussière de silice dans les cinq années précédant le diagnostic (OR 1.27; IC 95% [1.13-1.43]). L'association statistique est significativement ($p = 0.02$) plus forte lorsque le diagnostic a été posé avant l'âge de 35 ans (OR 1.48; IC 95% [1.16-1.87]), comparé à ceux qui ont reçu un diagnostic après l'âge de 35 ans (OR 1.21; IC 95% [1.05-1.39]). Pour l'ensemble des hommes, il existe un risque augmenté lorsque la durée d'exposition était entre 2 et 6 ans (OR 1.33; IC 95% [1.07-1.65]) et entre 6 et 11 ans (OR 1.29; IC 95% [1.02-1.55]). Les hommes de moins de 35 ans ont un risque augmenté dès une exposition de moins de 2 ans, contrairement aux hommes de plus de 35 ans qui ont un risque augmenté dès une exposition d'une durée de 6 ans. Il n'existe pas d'association dose-réponse (exposition cumulée ou exposition moyenne) statistiquement significative pour l'ensemble des hommes ou selon leur âge.

Les auteurs concluent que l'exposition professionnelle à la poussière de silice cristalline augmente le risque de sarcoïdose chez les hommes âgés de 20 à 65 ans, et que ce risque semble plus élevé pour les hommes de moins de 35 ans et chez les

hommes de plus de 35 ans mais exposés plus longtemps que ceux de moins de 35 ans.

3. EXPOSITION AUX METAUX

En 1986, Redline et al(28) rapportent le cas d'un homme de quarante-cinq ans d'origine africaine qui décrit depuis cinq ans une dyspnée progressive associée à une toux. Ces symptômes étaient initialement présents lors du travail puis se sont étendus sur toute la journée. Il a travaillé pendant treize ans sur un poste d'alimentation des fourneaux dans une entreprise de fusion d'aluminium. Il a été exposé à diverses fumées, des poussières métalliques et il travaillait dans un espace clos proche d'un fourneau composé de briques réfractaires.

Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une radiographie thoracique qui montre une infiltration fibronodulaire diffuse bilatérale prédominante dans les régions inférieures ;
- Une biopsie pulmonaire retrouve de nombreux granulomes non caséux. Une analyse en lumière polarisée retrouve des particules biréfringentes dans les granulomes ;
- Un LBA qui retrouve une augmentation des lymphocytes.

La biopsie a été analysée en microscopie électronique et par spectrométrie à dispersion d'énergie qui retrouve des particules de divers alliages métalliques contenant de l'aluminium combiné à d'autres métaux tel que du titane, du zinc et du nickel (61%), des aluminosilicates (35%) et de la silice (2%). Aucune particule de béryllium n'a pu être identifiée.

Les tests de prolifération lymphocytaire sanguins au chlorure de titane, chlorure d'aluminium, sulfate de nickel et sulfate de béryllium ont été réalisés et étaient

considérées positifs si l'index de stimulation (IS) était égal ou supérieur à 2 et si la différence entre les puits contrôle et sels métalliques était statistiquement significatif ($p < 0.05$). Ces tests ont été réalisés à trois reprises alors qu'il était sous 10mg de prednisone par jour et que la réponse lymphocytaire aux mitogènes était fluctuante. Les résultats sont les suivants : pour le chlorure de titane deux tests sur trois étaient positifs. Les résultats pour le chlorure d'aluminium, le sulfate de nickel et le sulfate le béryllium, tous étaient négatifs.

Les auteurs concluent que cette granulomatose pulmonaire pourrait être secondaire à une sensibilisation au titane.

En 1987, De Vuyst et al(29) rapportent le cas d'un homme de trente-deux ans qui décrit une dyspnée d'effort, une toux depuis cinq mois et un tabagisme actif estimé à 2 paquet-année. Il a travaillé comme chimiste pendant huit ans dans une usine de fabrication de catalyseurs où il a été exposé à des poudres d'aluminium (sous forme métallique ou d'oxyde). Il a aussi été exposé à du fer et de façon moins importante au cuivre, zinc, nickel, chrome, manganèse, cobalt, molybdène, vanadium, palladium et à la silice. Le béryllium n'était pas utilisé. Il rapporte un environnement de travail empoussiéré et ne pas porter de protection respiratoire.

Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

- Une radiographie thoracique qui montre une infiltration interstitielle réticulaire et micronodulaire dans les régions supérieures ;
- Une biopsie pulmonaire qui retrouve des granulomes épithélioïdes entourés d'une fine fibrose, parfois composés de cellules géantes de type Langerhans, et avec présence de particules noires entre les cellules épithélioïdes ou proche de la zone fibrosante ;

- Un LBA qui retrouve une alvéolite lymphocytaire avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ augmenté à 9.

Des tests de prolifération lymphocytaire sanguins pour le sulfate d'aluminium et le chlorure d'aluminium ont été réalisés chez le cas et chez dix témoins non exposés, il y avait un résultat significativement augmenté pour le cas comparé aux témoins.

Une analyse par microscopie électronique et spectrométrie à dispersion d'énergie a été réalisée sur le LBA et la biopsie. Dans le LBA il est retrouvé une centaine de particules dont 42% était de l'aluminium (forme métallique ou oxyde), 17% de l'oxyde de fer ou de l'hydroxyde de fer, 10% de silice cristalline et le reste correspondait à de l'aluminosilicate, de la poussière de charbon et de suie et des particules contenant du calcium. De plus il a été retrouvé des traces de nickel, d'étain, du chrome, de l'acier inoxydable et des oxydes de titane. Sur la biopsie quarante-six particules se trouvant dans les granulomes ont été analysées dont 30 étaient composés d'aluminium, 12 de l'oxyde ou de l'hydroxyde de fer, 1 était une particule de silice cristalline, 1 était composée d'aluminium-zinc, 1 était du sulfure de zinc et 1 était de l'aluminosilicate. Il n'a pas été retrouvé de béryllium et l'analyse du parenchyme sain n'a pas été possible. Les auteurs concluent à une granulomatose pulmonaire sarcoïdique secondaire à une exposition à la poussière d'aluminium, car le composant principal retrouvé était l'aluminium.

En 1994, Rizzato et al(30) décrivent une série de quatre cas pour lesquels des radiographies thoraciques suggéraient une sarcoïdose et qui avaient une exposition aux métaux lourds. Les trois premiers cas ne seront pas décrits dans ce document, du fait d'une histologie incompatible avec une sarcoïdose. Le quatrième cas a travaillé pendant dix ans dans la métallurgie avec une exposition aux métaux lourds.

C'est un homme de vingt-neuf ans d'origine caucasienne et non-fumeur, qui décrit depuis six mois une toux. Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une radiographie thoracique qui suggère une sarcoïdose au stade II ;
- Des biopsies pulmonaire et ganglionnaire médiastinale qui retrouvent des granulomes typiques de la sarcoïdose. Il n'y avait pas de particules biréfringentes lors de l'analyse à la lumière polarisée.

Une analyse par activation neutronique sur la biopsie pulmonaire a été comparée à seize autres biopsies de témoins non exposés. Les caractéristiques de ces biopsies ne sont pas décrites dans cet article et n'ont pas pu être récupérées. Le rapport (R) de la concentration en particules retrouvée dans la biopsie du cas et la valeur moyenne de celle des témoins retrouve : pour le cobalt : $R = 3$, pour le tantale : $R = 16$ et pour le tungstène : $R = 4320$.

Les auteurs concluent à une sarcoïdose pour ce cas, sans s'orienter vers une étiologie professionnelle.

En 1998, Satoh-Kamachi et al(31) décrivent le cas d'un homme de vingt-trois ans qui a comme antécédent un asthme allergique avec sensibilisation au cobalt, aux acariens et au *Dactylis glomerata* (plante herbacée) depuis 1990, avec notamment des prick tests et des tests de provocation spécifique positifs. Il est non-fumeur. Cet homme travaille depuis deux dans une usine de métaux lourds dans l'unité de presse où il est fortement exposé aux poussières de métaux tels que le cobalt et le tungstène. Après le diagnostic d'asthme, il a changé de poste de travail et n'était plus exposé au cobalt. Trois ans après le diagnostic et l'arrêt de l'exposition professionnelle au cobalt, il présente une iridocyclite faisant suspecter une sarcoïdose. Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies hilaires bilatérales ;
- Une biopsie pulmonaire qui retrouve des granulomes épithélioïdes typiques de la sarcoïdose, avec présence de particules brunes dans certains granulomes ;
- Une biopsie ganglionnaire qui retrouve des granulomes sarcoïdosiques ;
- Un LBA avec une prédominance lymphocytaire et un rapport CD4⁺/CD8⁺ augmenté à 5.8.

Un patch test au cobalt était positif à 72 heures. Les autres tests cutanés étaient positifs en lecture immédiate et retardée. Les IgE au cobalt n'ont pas été détectés. Le test de provocation spécifique au cobalt était négatif. Des tests de prolifération lymphocytaire au cobalt dans le sang et dans le LBA ont été réalisés et étaient négatifs. L'analyse au microscope électronique n'a pas identifié du cobalt dans les granulomes. Les particules brunes dans ceux-ci n'ont pas pu être identifiées.

Les auteurs concluent à la possibilité d'une étiologie commune entre l'asthme et la sarcoïdose dans le cas présenté.

En 1998, Werfel et al(32) rapportent le cas d'une femme de cinquante et un ans qui présente des pneumopathies récidivantes depuis plusieurs années. Dans un contexte de suspicion de récurrence de pneumopathie infectieuse et d'une infiltration douloureuse cutanée localisée sur une ancienne cicatrice, elle réalise une radiographie thoracique qui montre une infiltration interstitielle bilatérale des régions inférieures pulmonaires. Elle a travaillé pendant seize ans dans l'industrie nucléaire et a été exposée à des particules de meulage et à des fumées de soudage lorsqu'elle utilise du zirkaloy : alliage composé d'étain, de fer, de chrome et de zirconium.

Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

- Des biopsies cutanée et ganglionnaire qui retrouvent de nombreux granulomes épithélioïdes et cellules géantes. Des corps étrangers étaient présents uniquement sur la biopsie cutanée ;
- Une biopsie pulmonaire qui retrouve des granulomes à cellules épithélioïdes entre les alvéoles et des proliférations de l'épithélium alvéolaire.

Une analyse en microscopie électronique a été réalisée sur la biopsie pulmonaire et retrouve dans les granulomes du zirconium, du fer, du chrome et du silicium. Le béryllium n'a pas été retrouvé.

Les auteurs concluent à une granulomatose pulmonaire secondaire au zirconium, suggérant une susceptibilité génétique du fait de la rareté des atteintes pulmonaires.

En 2007, Cai et al(33) rapportent le cas d'une femme de cinquante ans qui décrit depuis trois ans une dyspnée, une toux, des expectorations et qui est non fumeuse. Elle est adressée pour un avis diagnostic dans un contexte d'opacités diffuses infiltratives associées à des symptômes respiratoires. Elle travaille depuis quinze ans et encore actuellement dans une usine de récupération de métaux, où elle a été exposée principalement à de la poussière d'aluminium mais aussi de fer, de zinc et de nickel. Il n'y a pas eu d'exposition au béryllium décrit. Elle rapporte un environnement de travail empoussiéré et ne pas porter de protection respiratoire.

Elle a réalisé les examens complémentaires suivants :

- Une tomodensitométrie qui montre du verre dépoli bilatéral, une zone de condensation, des broncheectasies de traction et des réticulations ;
- Des biopsies pulmonaires qui retrouvent des granulomes non nécrosants bien formés et composés de cellules géantes multinucléés à distribution bronchovasculaire. Le reste du parenchyme présente une inflammation

interstitielle chronique sans fibrose ni de rayon de miel. Dans certains granulomes se trouvaient des cellules de Langerhans ou des corps étrangers.

Les biopsies ont été analysées en complément par :

- Microscopie optique en lumière polarisée et ne contenaient pas de particules biréfringentes ou de corps étrangers dans les granulomes ;
- Microscopie électronique qui a retrouvé des particules brillantes rondes à irrégulières dans les granulomes, et pas en dehors de ceux-ci ;
- Spectrométrie à dispersion d'énergie qui a identifié ces particules comme étant composées d'aluminium et présentant le même profil spectrométrique que celui de la poussière à laquelle elle a été exposée.

L'analyse histologique et spectrométrique d'un autre cas de granulomatose non nécrosante et n'ayant pas d'exposition à l'aluminium a été réalisée, et ne retrouvait pas de pic d'aluminium sur le profil spectrométrique.

Les auteurs concluent à une granulomatose pulmonaire sarcoïdique secondaire à une exposition à la poussière d'aluminium.

4. EXPOSITION AUX METAUX ET A LA SILICE

En 2016, Catinon et al(34) rapportent le cas d'un homme de quarante-quatre ans qui décrit une toux. Il a travaillé de 1989 à 1996 à un poste de travail où il polissait et brossait des implants chirurgicaux sans protection respiratoire. Ces implants étaient composés d'acier inoxydable, d'alliages à base de cobalt-chrome ou de titane et d'oxyde de titane. Les symptômes respiratoires ont débuté cinq ans après la fin de l'exposition.

Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie qui montre des micronodules parenchymateux ;

- Une exérèse d'un nodule excavé qui retrouve des granulomes épithélioïdes avec des cellules géantes, avec nécrose caséuse. L'hypothèse de tuberculose a été écartée à la suite de cultures négatives, faisant donc évoquer une sarcoïdose ;
- Une biopsie pulmonaire qui retrouve des granulomes avec des cellules géantes multinucléées et des particules opaques (non retrouvés dans la biopsie ganglionnaire) accumulées autour des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Une analyse en microscopie électronique et par spectrométrie à dispersion d'énergie, en ciblant les particules dans les granulomes pulmonaires, retrouve différents types de particules que sont : des silicates (29%), de l'oxyde de titane (27%), de l'oxyde de fer (18%), de la silice (6%) et de l'acier (4%). Les particules opaques, qui avaient été retrouvées en microscopie optique, sont composées majoritairement d'oxyde de titane. Ces analyses ont été aussi réalisées dans le parenchyme sain, qui retrouvent : des silicates (42%), des oxydes de fer (19%), de l'acier (15%), de la silice (10%), de l'oxyde d'aluminium (6%) et de l'oxyde de titane (6%).

Ces résultats sont comparés à ceux de vingt-huit biopsies pulmonaires de sujets « non exposés » qui retrouvent : de la silice (7%), de l'oxyde de titane (3%), de l'oxyde d'aluminium (1%) et du titane (< 1%).

Il n'y a pas d'information concernant une potentielle exposition au béryllium.

Les auteurs concluent à un lien possible entre la granulomatose pulmonaire sarcoïdosique du cas et son exposition professionnelle, notamment aux poussières inorganiques.

En 2016, Fireman et al(35) décrivent une étude de cas israélienne qui a pour objectif de déterminer si les tests MELISA® (MEmory LymphocyteImmuno Stimulation

Assay) peuvent être utilisés pour déterminer une sensibilisation à des métaux et induire une granulomatose pulmonaire.

Elle est composée de treize sujets ayant le diagnostic de sarcoïdose, diagnostiqués après une évaluation clinique, radiologique et histologique. Deux des treize sujets qui avaient été inclus à la suite d'une rupture d'implant en silicone, ils ne seront pas décrits dans ce document. Tous sauf un ont eu une biopsie pulmonaire qui retrouvait des granulomes non caséux. Concernant le parcours professionnel, trois sont des prothésistes dentaires, deux travaillent dans le secteur militaire, deux sont soudeurs, un travaillait dans l'industrie métallurgique, un dans le secteur de l'aéronautique, une dans le secteur de la joaillerie et une comme institutrice. Pour chaque sujet, des tests MELISA® (utilisés habituellement dans le cadre de maladies non pulmonaires) à plusieurs éléments chimiques (métaux, métalloïdes) et un test de prolifération lymphocytaire au béryllium (BeLPT) ont été réalisés en fonction du parcours professionnel auto déclaré. Les biopsies pulmonaires ont été analysées en lumière polarisée et en microscopie électronique associée à une spectrométrie à dispersion d'énergie. Les résultats retrouvent :

- Un diagnostic de béryllose (BeLPT positifs) pour deux prothésistes dentaires ;
- Des tests MELISA® négatifs avec identification de multiples éléments en microscopie électronique pour le troisième prothésiste dentaire, un militaire et un soudeur ;
- Un test MELISA® positif au titane sans identification de cet élément dans la biopsie pour le travailleur dans la métallurgie ;
- Des tests MELISA® positifs au titane et au palladium sans identification de ces éléments dans la biopsie pour la travailleuse dans la joaillerie ;

- Un test MELISA® positif au mercure sans identification de cet élément dans la biopsie pour le travailleur dans l'aéronautique ;
- Des tests MELISA® positifs au titane et au plomb sans identification de ces éléments dans la biopsie pour le deuxième soudeur ;
- Des tests MELISA® positifs au titane et au béryllium sans identification de ces éléments dans la biopsie pour le deuxième militaire ;
- Des tests MELISA® positifs à la silice, au chrome et au nickel avec identification de ces éléments dans la biopsie pour l'institutrice.

Les auteurs concluent que les éléments les plus fréquents à l'origine d'une maladie granulomateuse (tels que l'aluminium, le baryum, le cobalt, le cuivre, l'or, le nickel, le titane et le zirconium) devraient être testés par un test de prolifération lymphocytaire largement applicable et sensible, tel que MELISA®, chez les patients atteints de sarcoïdose qui sont exposés à des métaux sur leur lieu de travail.

En 2020, Beijer et al(36) publient une étude cas-témoins monocentrique néerlandaise qui a pour objectif de caractériser l'exposition professionnelle et l'immunoréactivité aux métaux et à la silice dans un groupe de sujets avec diagnostic de sarcoïdose et un groupe de témoins. Un total de 256 sarcoïdoses a été inclus avec un diagnostic posé selon les critères de l'ATS/ERS, et un total de 73 témoins qui ont un diagnostic de syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Un questionnaire a été rempli par les sujets, tous les postes de travail ont été pris en compte avant le diagnostic de sarcoïdose ou avant le recrutement dans l'étude pour les témoins. Les postes de travail ont été classés dans des groupes dits « majeurs » regroupant des sous catégories dites « mineures ». Si un sujet avait plus d'un poste de travail dans le même groupe, un seul était pris en compte. A partir du questionnaire rempli par les sujets,

les expositions professionnelles à la silice, au nickel et au chrome ont été évaluées par la matrice emploi-exposition DOM-JEM et l'exposition aux métaux par la matrice emploi-exposition ALOHA + JEM. Quarante-cinq sujets sarcoïdose et trente témoins ont eu des tests sanguins de prolifération lymphocytaire à la silice, au béryllium, à l'aluminium et au zirconium. Les deux groupes étaient comparables concernant le genre et l'origine ethnique. Il y avait une augmentation significativement du nombre de fumeur dans le groupe témoin que dans le groupe sarcoïdose.

Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les cas et les témoins pour les catégories « majeures » professionnelles, ni pour les catégories « mineures » des groupes « majeures » qui regroupaient principalement des postes de travail exposant à la silice ou des métaux. De plus, il n'y avait pas non plus de différence significative pour les expositions à la silice, aux métaux, au chrome, au nickel ni pour l'exposition à la silice et/ou aux métaux.

Pour les tests de prolifération lymphocytaire, les échantillons sanguins de 33 sarcoïdoses (dont 26 exposés à la silice et/ou aux métaux) et 19 témoins (dont 3 exposés) ont été analysés. Quarante-cinq et demi % des sujets sarcoïdoses étaient sous immunosuppresseurs. Il est retrouvé une augmentation significative de l'immunoréactivité chez les sujets sarcoïdoses comparée aux témoins (sept sarcoïdoses contre zéro témoin). Quatre sur les sept sarcoïdoses avec une immunoréactivité ont une positivité au béryllium. Il n'y a pas de différence significative pour l'immunoréactivité entre le groupe « exposé » et le groupe « non exposé ».

Les auteurs concluent que ces résultats sont en faveur de l'hypothèse que certains antigènes pourraient être impliqués dans la pathogénicité d'un sous-groupe de patients atteints de sarcoïdose. De plus, les parcours professionnels n'étant pas

significativement différent entre les deux groupes, cela suggère qu'une exposition faible ou occasionnelle pourrait favoriser la survenue d'une sarcoïdose.

5. EXPOSITION AUX FIBRES MINÉRALES ARTIFICIELLES

En 2000, Drent et al(37) publient une cohorte rétrospective monocentrique de cinquante sujets ayant un diagnostic de sarcoïdose, qui ont consulté entre 1996 et 1999.

Les données des expositions professionnelles ont été récupérées dans les dossiers médicaux des sujets et réinterrogés spécifiquement sur l'exposition à des fibres de verre. Un total de 14 sujets rapporte un antécédent d'exposition aux fibres de verre ou à la laine de roche, et ils avaient été employés dans la même usine, et douze avaient une histologie dans leur dossier médical.

Les biopsies des 14 sujets ayant une exposition aux fibres de verre ou à la laine de roche ont été relues et retrouvaient des granulomes non nécrosants et non confluent. Certains granulomes étaient composés de cellules géantes multinucléées de type Langerhans ou à corps étrangers. Certaines des biopsies ont été analysées en microscopie électronique et par spectrométrie à dispersion d'énergie en ciblant les corps étrangers retrouvés dans les granulomes et les zones adjacentes sans granulomes.

Il est retrouvé dans la biopsie d'un sujet qui a été exposé à des fibres de verre des pics correspondant à du silicium, du magnésium et de l'aluminium (composant des fibres de verre) dans le granulome, mais pas en dehors de celui-ci. Dans la biopsie d'un sujet exposé à de la laine de roche il est retrouvé des pics de magnésium, d'aluminium, de silicium, du potassium, du calcium et du titane ; correspondant au spectre d'une fibre de laine de roche. Au total, sept biopsies ont été analysées et

retrouvées des éléments dans les granulomes qui sont des composants des fibres minérales artificielles.

Les auteurs concluent que l'exposition aux fibres minérales artificielles pourrait augmenter le risque de survenue d'une granulomatose pulmonaire sarcoïdique.

En 2007, Vahid et al(38) rapportent le cas d'un homme de vingt-trois ans qui décrit une toux sèche depuis quatre mois et un tabagisme estimé à 5 paquet-année. Il travaillait comme couvreur depuis un an et utilisait de la fibre de verre pour l'isolation, sans utilisation d'une protection respiratoire. L'information concernant une potentielle exposition au béryllium n'est pas décrite dans l'article. Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies médiastinales et des infiltrations parenchymateuses en aspect d'arbre en bourgeon ;
- Une biopsie ganglionnaire qui retrouve une infiltration lymphoplasmocytaire et des granulomes non caséux avec des cellules géantes, l'analyse en lumière polarisée a retrouvé des fibres biréfringentes compatibles avec des fibres de verre.

Les auteurs concluent à une granulomatose pulmonaire sarcoïdique secondaire à une exposition aux fibres de verre.

6. LES METIERS DE POMPIER ET SAUVETEUR

6.1. LES METIERS DE POMPIER ET SAUVETEUR AVANT L'EFFONDREMENT DU WORLD TRADE CENTER

En 1999, Prezant et al(39) rapportent une cohorte prospective américaine, suivi de 1985 à 1998, qui avait pour objectif d'évaluer l'incidence et la gravité de la sarcoïdose

chez les pompiers et le personnel de santé d'urgence employés par le service d'incendie de la ville de New York.

Les sujets (pompiers ou personnels de santé) ayant un diagnostic de sarcoïdose, confirmé par biopsie ou par test de Kveim retrouvant des granulomes non caséux, ont été identifiés :

- Au début du suivi (1985 pour les pompiers et 1995 pour le personnel de santé), par un questionnaire remis aux sujets pour connaître les cas diagnostiqués avant 1985 ou 1995 ;
- Après avoir été adressés à un pneumologue, à la suite de la présence de symptômes respiratoires ;
- Après la relecture systématique d'une radiographie thoracique anormale ;
- Après examen des demandes de congés maladie et de départ à la retraite ;
- Après s'être manifestés au près du service de santé suite à l'information de l'initiative de cette cohorte.

Un pompier et un personnel de santé ont refusé la réalisation d'une biopsie, ils ont été exclus de l'étude.

Un total de 25 pompiers et un personnel de santé d'urgence ont eu un diagnostic de sarcoïdose prouvé par histologie. Aucune affectation à une unité n'a pu être identifiée comme facteur commun pour les sujets sarcoïdose. Les pompiers ayant une sarcoïdose étaient presque répartis dans les unités dites de « moteur » et les unités dites « d'échelle ». Les pompiers ayant une sarcoïdose n'ont pas été exposés à du béryllium.

Pour les pompiers, les incidences annuelles au cours de cette étude (de 1985 à 1998) allaient de 0 à 43,6/100 000 et étaient en moyenne de 12,9/100 000. A la fin de l'étude

(1998), la prévalence pour les pompiers était de 222/100 000 et pour le personnel de santé était de 35/100 000.

Les auteurs concluent à des incidences annuelles et une prévalence plus élevée chez les pompiers que chez le personnel de santé d'urgence.

En 2012, Crawford et al(40) publient une revue systématique de la littérature concernant le métier de pompier et le risque de maladies professionnelles non cancéreuses. Deux articles sont rapportés concernant la sarcoïdose et le métier de pompier : le premier article(41) (qui n'a pas été inclus dans ce document) décrit un cluster de trois pompiers qui a été comparé à d'autres pompiers et des officiers de police. L'analyse identifie une association significativement augmentée entre être pompier et avoir une concentration élevée de néoptérine sanguine (OR 5.8; IC 95% [1.3-26.9]). Le deuxième article(39) est celui de Kern et al, qui est décrit dans le paragraphe précédent. Les auteurs concluent qu'aucune association entre le métier de pompier et la survenue d'une sarcoïdose ne peut être identifiée, bien qu'il existe quelques indications dans ce sens.

6.2. LES METIERS DE POMPIER ET SAUVETEUR APRES L'EFFONDREMENT DU WORLD TRADE CENTER

La caractérisation et l'analyse des poussières et fumées suite à l'effondrement du World Trade Center, ont retrouvé de multiples composants tels que des composés inorganiques (silice, amiante, fibre de verre, gypse...), des composés organiques notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques et autres hydrocarbures, des gaz (monoxyde de carbone, sous-produit combustion des incendies, gaz

d'échappement des véhicules de secours) et des métaux lourds. Mais il n'a pas été retrouvé de béryllium(42,43).

En 2007, Izbicki et al(44) publient une étude de cohorte prospective, suivi d'octobre 2001 à septembre 2006, qui a pour objectif principal de déterminer si l'incidence de sarcoïdose ou de granulomatose pulmonaire sarcoïdosique chez les sujets exposés à la poussière suite à l'effondrement de World Trade Center (WTC) est augmentée comparé à celle des quinze années précédentes.

La population source de la cohorte correspond aux sujets suivis par le programme de surveillance et de traitement médical du WTC, c'est-à-dire les intervenants qui ont participé aux secours, à la récupération et au nettoyage. Les sujets recrutés devaient répondre à différents critères qui comprennent :

- Avoir travaillé en tant qu'intervenant le 11 septembre 2001 ;
- Avoir rempli diverses tâches spécifiques ;
- Avoir travaillé ou aidé sur un site connu pour être contaminé par la poussière du WTC ;
- Avoir travaillé en tant qu'intervenant à certaines dates et heures.

Après l'examen initial, ils étaient suivis tous les dix-huit mois afin de réaliser notamment des radiographies thoraciques.

L'identification des éventuels cas de sarcoïdose s'est faite lors de l'évaluation médicale avant l'embauche, qui comprenait une radiographie pulmonaire ou lors des évaluations du programme de surveillance et de traitement. Lorsqu'une sarcoïdose était suspectée, les radiographies thoraciques étaient relues indépendamment par deux radiologues, qui devaient conclure dans le même sens. Une tomodensitométrie était réalisée pour chaque cas suspecté et une biopsie réalisée. Les critères

d'inclusion étaient : avoir un diagnostic après le 11 septembre 2001 et avoir une biopsie qui retrouve des granulomes non caséeux sans retrouver de réaction à des corps étrangers.

L'analyse statistique de l'incidence a été stratifiée sur le fait que le diagnostic a été fait suite à des symptômes ou suite à une radiographie anormale.

Les résultats trouvent une incidence de 86/100.000 personnes pour les sujets exposés pendant les douze premiers mois après l'exposition à la poussière suite à l'effondrement. L'incidence moyenne de la deuxième à la cinquième année post-exposition est de 22/100.000. Alors que l'incidence quinze ans avant l'évènement du WTC était de 15/100.000. L'incidence a significativement augmenté au cours des cinq années après l'exposition comparé à l'incidence des quinze années précédentes (RR 2.36; IC 95% [1.17-4.78]).

Les auteurs concluent à une incidence augmentée de granulomatose pulmonaire sarcoïdique après la catastrophe du WTC, parmi les intervenants lors des secours.

En 2011, Crowley et al(45) publient une cohorte suivie du 16 juillet 2002 au 11 septembre 2007, qui a pour objectif principal d'étudier l'incidence des granulomatoses pulmonaires mimant une sarcoïdose.

La population source était la cohorte de sujets suivis par le programme de surveillance et de traitement médical du WTC, décrite dans le paragraphe précédent. Les cas de sarcoïdose étaient identifiés :

- Par auto déclaration lors de l'évaluation initiale ou pendant le suivi ;
- Après recherche dans la base de données du programme de surveillance des codes correspondant à la sarcoïdose, ou autres pathologies interstitielles ou alvéolaires ;

- Par déclaration de tout médecin qui suit les sujets du programme, du personnel administratif qui réceptionne les demandes des patients.

Tous les cas identifiés ont été évalués indépendamment par trois pneumologues, qui devaient tous être d'accord concernant l'inclusion ou non. Tous les cas devaient répondre aux critères suivants :

- Avoir une biopsie retrouvant un granulome épithélioïde non caséux sans réaction à un corps étranger ou un test de Kveim positif ;
- Avoir une imagerie compatible avec une sarcoïdose.

Un total de 38 sarcoïdoses a été identifié après le 11 septembre 2001 et 19.718 sujets sans diagnostic de sarcoïdose. L'incidence globale à six ans est de 192/100.000. Les différences d'incidence en fonction de l'âge, de l'ethnie, du genre, du métier et du tabagisme ne sont pas significatives. L'incidence la plus élevée (54/100.000) a été retrouvée pour l'intervalle du 11 septembre 2003 au 11 septembre 2004.

Les auteurs concluent à une possible augmentation de l'incidence de granulomatose pulmonaire sarcoïdosique chez les intervenants après l'effondrement du WTC.

En 2011, Jordan et al(46) publient une étude cas-témoin qui a pour objectif d'identifier les facteurs spécifiques associés au risque de sarcoïdose chez les personnes exposées après l'effondrement du WTC.

La population source était les personnes enregistrées dans un registre de santé spécifique, qui avaient été fortement exposées suite au 11 septembre. Ces personnes avaient été identifiées par les listes gouvernementales, les employeurs ou par auto déclaration. Plusieurs groupes d'éligibilité ont été identifiés :

- Les secouristes et bénévoles ;
- Les résidents du sud de Manhattan ;

- Les travailleurs de bureau du sud de Manhattan ;
- Les écoliers et le personnel scolaire de la zone et les passants lors de l'effondrement.

De septembre 2003 à novembre 2004, ils ont rempli un premier questionnaire, puis de 2006 et janvier 2008, un deuxième questionnaire (posant la question d'un diagnostic de sarcoïdose). Lorsqu'une sarcoïdose était déclarée, le sujet devait remplir en plus un questionnaire spécifique.

Les cas de sarcoïdose post-11 septembre ont été identifiés lorsque les sujets avaient déclaré avoir un diagnostic de sarcoïdose dans le deuxième questionnaire. Tous les cas devaient avoir une preuve histologique de granulomes non caséux, ce qui a été confirmé après vérification du dossier médical ou après discussion avec le médecin qui a fait le diagnostic.

Les témoins ont été identifiés quand ils ne rapportaient pas de diagnostic de sarcoïdose dans le deuxième questionnaire et ceux qui n'avaient pas d'antécédent de sarcoïdose après vérification du questionnaire spécifique et/ou du dossier médical.

Les critères d'exclusion étaient :

- D'avoir un diagnostic de sarcoïdose antérieur à novembre 2001 ;
- Ne pas avoir de confirmation histologique si suspicion de sarcoïdose ;
- Une sarcoïdose qui n'a pas été confirmée.

Un total de 43 sarcoïdoses post-11 septembre et 45.899 témoins sans antécédents de sarcoïdose, ont été inclus.

Une étude de cas-témoin niché a de plus été réalisée. L'appariement s'est fait en 4:1 (sauf pour une paire 1:1), en fonction du genre, de l'ethnie, du groupe d'éligibilité et l'âge.

Concernant l'évaluation de l'exposition, celle au nuage de poussières est définie par au moins l'un des critères suivants :

- Le fait d'avoir été dans le nuage le matin du 11 septembre et déclaré être dans le sud de Manhattan ;
- Ne pas pouvoir voir à plusieurs mètres suite à l'effondrement ;
- Rencontrer des difficultés à s'orienter à cause de la densité de la poussière ;
- Avoir dû trouver un endroit où s'abriter ;
- Être entièrement recouvert de poussière ou de débris ;
- Ne rien pouvoir entendre suite à l'effondrement.

Pour les secouristes et sauveteurs, d'autres éléments ont été récupérés :

- La durée sur place ($>$ ou \leq 55 jours) ;
- Le moment de l'arrivée : avant ou après le 12 septembre ;
- S'ils ont travaillé dans les débris du WTC ou des bâtiments environnants. Si oui, quelles tâches ils avaient effectuées :
 - La lutte contre le feu,
 - Le déblayage manuel,
 - De la soudure,
 - De la petite construction.

Lors de l'analyse statistique, celle multivariée a pris en compte toutes les variables de l'analyse bivariée avec un $p \leq 0.20$. Les deux groupes étaient comparables.

Le groupe de secouristes et bénévoles représente 44% (19 sujets) des cas de sarcoïdoses post-11 septembre, dont 8 sont arrivés le 11 septembre (tous sauf 1 ont été dans le nuage de poussière), 7 le 12 septembre, 1 le 13 septembre et 3 le 14 septembre. Quinze rapportent avoir travaillé dans les débris.

Pour l'étude cas-témoin, 28 cas ont été inclus (dont 11 faisant parti du groupe de secouristes et bénévoles) pour 108 témoins. Il est retrouvé un risque augmenté de survenue d'une sarcoïdose pour les sujets qui ont travaillé dans les débris (OR = 9.1; IC 95%, [1.1-74.0]). De plus lorsqu'ils ont travaillé dans les débris, pour les tâches spécifiques de lutte contre le feu (OR 11; IC 95% [1.3-96.1]) et le déblayage manuel (OR 8.8; IC 95% [1.1-71.6]) il est aussi retrouvé un risque augmenté de survenue d'une sarcoïdose.

Les auteurs concluent que le travail dans les débris du WTC est associé à un risque accru de sarcoïdose après le 11 septembre.

En 2017, Webber et al(47) publient une étude de cohorte qui a pour objectif principal d'estimer l'incidence du 12 septembre 2001 au 11 septembre 2015 des cas de sarcoïdose chez les pompiers et le personnel des services médicaux d'urgence après exposition aux poussières du WTC. Les objectifs secondaires sont de comparer cette incidence à celle d'une population non exposée et d'évaluer les niveaux d'exposition à la suite de l'effondrement du WTC.

La population source correspondait aux pompiers et personnel des services médicaux d'urgence, tous des hommes, employés par le service d'incendie de New York. Les critères d'inclusion étaient :

- Être arrivé sur le lieu entre le matin du 11 septembre et le 24 septembre 2001 ;
- Ne pas avoir de diagnostic de sarcoïdose avant le 11 septembre 2001 ;
- Avoir au moins dix-huit mois de service au sein de ce service ;
- Avoir rempli au moins une fois le questionnaire de santé après le 11 septembre 2001.

Un total de 14.589 pompiers et personnel des services médicaux d'urgence ont été inclus, cette cohorte sera appelée « cohorte FDNY ».

Les dossiers médicaux des cas de sarcoïdose ont tous été vérifiés par les médecins du service d'incendie de New York. Il y avait trois catégories de sarcoïdose : ceux prouvés par biopsie (retrouvant des granulomes non caséux), ceux sans histologie, et ceux présentant une atteinte isolée d'un organe autre que thoracique (par exemple atteinte oculaire).

La cohorte « non exposée » était composée de 700.000 résidents du comté d'Olmsted (Minnesota), de 2002 à 2013. Cette cohorte a été définie comme la population de référence et sera appelée « cohorte REP » (pour Rochester Epidemiology Project). Afin de déterminer l'incidence de référence, les données médicales de cette cohorte ont identifiées les cas de sarcoïdoses qui étaient confirmés par un médecin lorsqu'ils avaient une histologie et/ou une imagerie thoracique évoquant une sarcoïdose et une présentation clinique compatible. Il y avait trois catégories de sarcoïdose : celle prouvée par biopsie (retrouvant des granulomes non caséux), celle sans histologie, et celle présentant une atteinte isolée d'un organe autre que thoracique (par exemple atteinte oculaire).

Dans la cohorte FDNY il a été identifié 68 cas de sarcoïdose, tous (sauf un) avait une atteinte intrathoracique. L'incidence la plus élevée de diagnostic de sarcoïdose est survenue 7 à 9 ans après le 11 septembre, c'est-à-dire sur la période de 2008 à 2010. L'incidence de la sarcoïdose, ajustée à l'âge, était significativement plus élevée dans la cohorte FDNY (25.5 pour 100.000) comparée à la cohorte REP (10.2 pour 100.000). Le ratio d'incidence standardisé (RIS) montre que la cohorte FDNY a un nombre de sarcoïdose supérieur au nombre attendu (68 cas dans la cohorte FDNY contre 24 cas dans la cohorte REP, RIS à 2.8; IC 95% [2.2-3.6]). Du fait du risque de biais de

détection dans la cohorte FDNY, une analyse de sensibilité a été réalisée en sélectionnant uniquement les cas symptomatiques au moment du diagnostic et retrouve un RIS à 2.2. (IC 95% [1.5-3.0]).

Les auteurs concluent à un excès de sarcoïdose après le 11 septembre 2001 chez les pompiers et personnel médical des urgences.

En 2017, Hena et al(48) publient une cohorte qui a pour objectif principal de suivre l'évolution clinique des sarcoïdoses diagnostiquées après l'exposition suite à l'effondrement du WTC, sur la période de 2015 à 2016. L'objectif secondaire était de déterminer s'il existait une sensibilisation au béryllium. Les résultats concernant l'évolution clinique ne seront pas rapportés dans ce document.

Cette cohorte était composée de pompiers. En 2015, 74 avaient un diagnostic de sarcoïdose, après leur exposition sur le site du WTC. Toutes les radiographies thoraciques étaient normales avant l'exposition. Soixante-cinq pompiers avaient une preuve histologique de granulomes non caséux et 9 avaient une présentation clinique ou une imagerie compatible avec une sarcoïdose. Cinquante-neuf ont été recrutés pour le suivi. Lors du suivi, aucun des sujets suivis n'avait de sensibilisation au béryllium (test de prolifération lymphocytaire au béryllium).

7. LES METIERS DU BATIMENT TRAVAUX PUBLICS

En 2012, Kawano-Dourado et al(49) rapportent le cas d'un homme de vingt-deux ans, non-fumeur, qui décrit une dyspnée d'effort et une toux depuis trois mois.

Depuis un an, il travaille comme ouvrier dans la construction de tunnels souterrains à Sao Paulo. Le creusement du tunnel implique l'application de béton projeté sur les parois. Il rapporte être exposé à de la poussière malgré la ventilation mécanique

installée. Le long du tunnel, des pelleteuses équipées de marteaux retiraient les rochers. Il n'y a pas eu d'explosif utilisé. En plus de la poussière, il a été exposé à des particules et à des fumées émises par les moteurs diesel des machines utilisées (chariots élévateurs, grues, bobcats et pelleteuses). Il n'a pas utilisé de protection respiratoire. Une radiographie thoracique avait été réalisée un an avant les symptômes et était sans particularité.

Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie qui montre des adénomégalies médiastinales et des nodules à distribution péribronchovasculaire prédominant dans les régions supérieures et moyennes des poumons ;
- Une biopsie ganglionnaire qui retrouve des granulomes épithélioïdes confluents non caséux.

L'analyse de la biopsie en lumière polarisée ne retrouve pas de particules biréfringentes. Les auteurs concluent à une sarcoïdose pulmonaire d'origine professionnelle.

En 2018, Catinon et al(50) publient une étude cas-témoin qui compare les lavages broncho-alvéolaires de vingt cas sarcoïdose et vingt témoins sains.

Les cas ont été recrutés dans quatre centres et devaient répondre aux critères suivants : être âgé entre 20 et 50 ans et avoir une suspicion de sarcoïdose (granulome(s) retrouvé(s) sur une biopsie). Les témoins ont été recrutés dans un seul centre. L'appariement s'est fait en fonction de l'âge, du genre et du statut tabagique.

Les expositions à la poussière ont été évaluées à l'aide d'un questionnaire qui interrogeait sur les postes de travail, les tâches, le secteur de travail mais aussi les

expositions non professionnelles, la durée d'exposition cumulée et l'utilisation de protection collective ou individuelle.

Les LBA ont été analysés :

- En microscopie optique pour rechercher des particules opaques et en lumière polarisée pour les particules biréfringentes, dans et en dehors des granulomes : la relecture a retrouvé treize biopsies de cas avec des particules biréfringentes mais qu'un seul dans les granulomes ;
- En microscopie électronique et spectrométrie par dispersion d'énergie.

Les deux groupes n'étaient pas comparables concernant l'origine ethnique : le nombre de sujets d'origine caucasienne était plus important dans le groupe témoin.

Les résultats ne retrouvent pas de différence significative concernant la charge particulaire dans les LBA entre les deux groupes, cependant il existe une charge particulaire en acier significativement plus élevée chez les sarcoïdoses que chez les témoins. En analyse multivariée en ajustant sur l'âge, le genre et le statut tabagique, la différence de charge particulaire n'est pas significative. Il n'y avait pas de différence significative non plus pour le niveau d'empoussièrement global estimé, mais était significativement augmenté concernant le titane pour le groupe de sarcoïdose comparé aux témoins. Un sous-score concernant l'activité de construction (passée ou actuelle) retrouve une augmentation significative du groupe sarcoïdose comparée aux témoins.

Les auteurs concluent que ces résultats suggèrent que le domaine de la construction pourrait être un facteur de risque de sarcoïdose.

En 2019, Beijer et al(51) rapportent le cas d'un homme de quarante-neuf ans qui décrivait une asthénie et une dyspnée progressive. Il est adressé dans un service

spécialisé dans les pneumopathies interstitielles diffuses, dans un contexte de silicose, pour un avis diagnostic.

Il a travaillé pendant trente ans comme plâtrier. Son parcours professionnel a été revu par un hygiéniste du travail, qui confirme l'exposition professionnelle aux poussières de construction, incluant de la silice cristalline et de la silice amorphe. Les examens complémentaires suivants ont été réalisés :

- Une tomодensitométrie qui montre des adénomégalias hilaires bilatérales et médiastinales, des nodules sous-pleuraux, des condensations, des bronchiectasies et des lésions fibrosantes ;
- Une biopsie pulmonaire qui retrouve une infiltration inflammatoire de la plèvre, un granulome non nécrosant comprenant des cellules géantes multinucléées avec une hyalinisation.

La biopsie a été observée à la lumière polarisée et retrouve des particules biréfringentes. Une analyse complémentaire au microscope électronique et au spectromètre à dispersion d'énergie a été réalisée et révèle la présence d'aluminium, du silicium et du titane (éléments qui sont présents dans la composition du ciment). Des tests de prolifération lymphocytaire pour le béryllium, l'aluminium, le titane et la silice ont montré une sensibilisation uniquement à la silice. Le diagnostic retenu a été une sarcoïdose.

Les auteurs concluent que l'absence de nodules silicotiques et la présence de granulomes non caséeux dans la biopsie, associé à un résultat scanographique compatible avec une sarcoïdose, permet l'orientation du diagnostic vers une sarcoïdose.

En 2020, Hayashi et al(52) rapportent le cas d'un homme de cinquante et un ans d'origine asiatique, asymptomatique et qui a un tabagisme actif estimé à 30 paquet-année. Lors d'un examen de routine, une radiographie thoracique montre des images nodulaires rapidement progressives.

Il occupe un poste d'ingénieur civil et travaille depuis dix ans dans le domaine de la construction souterraine, où il est exposé à du soudage, du découpage et du forage de béton armé et de métaux. Il n'y a pas d'exposition actuelle ou passée au béryllium.

Les examens suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie qui montre des nodules centro-lobulaires et péri lobulaires mais aussi des épaissements des septas dans les zones inférieures et moyennes des poumons ;
- Un LBA qui ne retrouve pas alvéolite ni une augmentation des lymphocytes avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ à 0.7
- Une biopsie pulmonaire trans-bronchique qui retrouve des granulomes non nécrosants et des cellules géantes multinucléées avec des dépôts de poussière ;
- Une biopsie pulmonaire chirurgicale qui retrouve des nodules silicotiques avec des dépôts de poussière (correspondant à de la silice et du dépôt ferrique) entourés de fibrose et de macrophages chargés en hémossidérine ; et de nombreux granulomes non nécrosants le long des trajets lymphatiques.

Une analyse en microscopie électrique de cette dernière biopsie a retrouvé des particules contenant de l'aluminium, du fer, du titane et de la silice.

Les auteurs concluent à une pneumoconiose se présentant sous la forme d'une granulomatose pulmonaire sarcoïdique.

En 2021, Pointel et al(53) rapporte le cas d'un homme de soixante-deux ans qui a consulté dans un contexte de toux, d'expectorations et de dyspnée progressive depuis un an. Il a une consommation tabagique sevrée estimée à 3 paquet-année. Il a travaillé pendant trente ans dans la maçonnerie et la démolition de bâtiment, ce qui l'a entre autres exposé à la poussière de silice. Il n'est pas décrit dans l'article s'il aurait pu être exposé au béryllium.

Les examens suivants ont été réalisés :

- Une tomodensitométrie qui retrouve des infiltrats diffus micronodulaires et nodulaires de distribution lymphatique (péribroncho-vasculaire, sous pleuraux et scissuraux) associés à des adénopathies non calcifiées médiastinales ;
- Une biopsie bronchique et une ponction ganglionnaire qui ne retrouvent pas de granulomes, mais en lumière polarisée une particule biréfringente était retrouvée dans la ponction ;
- Une biopsie pulmonaire chirurgicale qui retrouve : des noyaux fibro-hyalins et des granulomes épithélioïdes gigantocellulaires sans nécrose caséuse.
- Un LBA qui retrouve une alvéolite lymphocytaire avec un rapport $CD4^+/CD8^+ > 4$;

Des examens supplémentaires ont été réalisés :

- Une étude minéralogique du LBA qui retrouve une charge particulaire normale ;
- Une analyse en microscope électronique puis par spectrométrie de la particule biréfringente qui l'a identifié comme étant une particule de silice.

Les auteurs concluent aux diagnostics de silicose et de sarcoïdose, ce qui peut faire évoquer un lien entre silice et sarcoïdose.

DISCUSSION

Tout d'abord, il convient de souligner les nombreux biais présents dans les études incluses. La plupart sont à faible niveau de preuve scientifique (niveaux 3 et 4 de la grille ANAES) selon la gradation de la HAS.

L'évaluation des expositions professionnelles est très limitée pour la grande majorité pour les raisons suivantes :

- Le parcours professionnel n'est pas pris en compte dans son entièreté ;
- Les expositions, les emplois, le secteur d'activité sont souvent auto-déclarés par questionnaire ;
- Le regroupement en grande catégorie d'exposition ne permet pas d'identifier une étiologie précise ;
- Les co-expositions parfois nombreuses au sein d'un même emploi, d'une entreprise ne sont pas prises en compte.

Ajouté à cela, le niveau d'exposition n'est souvent pas évalué : par l'utilisation de matrice emploi-exposition ou par la réalisation de mesure faite sur le lieu de travail.

Concernant la pathologie en elle-même, il existe un possible risque de sous diagnostic des sarcoïdoses du fait de l'absence de symptômes(3), mais aussi un risque d'erreur diagnostic. Etant un diagnostic d'élimination, chaque suspicion de sarcoïdose devrait éliminer les étiologies possibles de granulomatoses pulmonaires. Cependant l'exposition au béryllium n'est pas toujours recherchée dans le parcours professionnel ou n'est pas écartée par la réalisation de tests de prolifération lymphocytaire. Il existe une possible erreur diagnostic pour des sarcoïdoses qui seraient en fait des bérylloses(54).

De plus, les facteurs de confusion ne sont pas toujours pris en compte, que ce soit lors de l'appariement ou lors de l'analyse statistique.

En outre, la revue de la littérature présentée dans ce document comprend aussi des biais. Il existe un biais de publication important car les équations de recherche ont été réalisées uniquement dans la base de données MEDLINE pour les langues anglaise et française ainsi que la très grande majorité des études incluses concluaient à un lien ou un possible lien entre l'exposition professionnelle et la granulomatose pulmonaire sarcoïdique. Pour limiter ce biais il aurait fallu rechercher dans d'autres bases de données mais aussi dans la littérature grise. Ajouté à cela, un grand nombre de références n'a pas pu être récupéré dans leur intégralité, ce qui a probablement diminué le nombre d'études incluses au total.

En se basant sur les critères de causalité de Bradford Hill(55), plusieurs remarques peuvent être faites.

Les études en population générale (15–19) retrouvent des résultats d'association statistique parfois forte mais souvent avec des intervalles de confiance larges, de plus certains résultats sont contradictoires.

Pour les études concernant une exposition à la silice, les études cas-témoins et de cohorte(20,23) rapportent une association positive entre sarcoïdose et exposition à la silice alors que deux autres sont non significatives(17,27). Deux études montrent une relation dose effet(23,27). Les études de cas identifient des particules soit dans une biopsie(21,22,26), soit dans le lavage broncho-alvéolaire(25). Mais il semble difficile de pouvoir conclure à un lien de causalité car la présence de particules de silice correspond à un marqueur d'exposition. De même que le test positif aux

nanoparticules(26), qui correspond uniquement à une sensibilisation. La distinction d'une granulomatose pulmonaire sarcoïdique et une silicose peut s'avérer difficile, ou être associées(51–53).

Concernant l'exposition aux métaux, plusieurs études de cas(28,29,33) suggèrent un lien entre l'exposition aux poussières de métaux et la sarcoïdose. Les autres n'arrivent pas à identifier les particules(31), d'autres retrouvent plusieurs particules mais n'ont pas testé l'immunoréactivité à celles-ci(32) ou la recherche de particules n'a pas été ciblée sur les granulomes(30). Un lien entre l'exposition aux poussières inorganiques et la sarcoïdose est suggéré par un rapport de cas(34) et par une étude cas-témoin(17).

Les études en rapport avec l'exposition aux fibres minérales artificielles rapportent un lien de causalité très limité car il n'y a pas de calcul d'incidence, tous les résultats ne sont pas montrés(37) et il n'y a pas eu d'analyse plus poussée que l'analyse en lumière polarisée(38).

Concernant le métier de pompier, il est retrouvé une incidence augmentée de granulomatose sarcoïdique dans ce corps de métier(39), d'autant plus après l'exposition post-11 septembre. L'augmentation du risque de sarcoïdose est observée chez tous les intervenants post-11 septembre(44–47). La composition de la poussière post-11 septembre est complexe et regroupe différents types de particules, cependant l'exposition au béryllium n'est pas incriminée dans la survenue de la granulomatose(42,43,48).

Concernant les métiers dans le domaine du bâtiment-travaux publics, deux études suggèrent une proportion de travailleur dans le domaine de la construction plus importante chez les sujets avec un diagnostic de sarcoïdose(18,50).

Cependant malgré les biais présents, tous les articles inclus ont été revus par des paires. De plus, ce travail permettra d'avoir une base de données qu'il conviendra de mettre à jour avec la littérature scientifique, afin de pouvoir au mieux guider les consultations dans les centres de pathologies professionnelles ou bien pour les médecins spécialistes qui rencontrent des sarcoïdoses.

Dans la littérature scientifique, il est retrouvé des arguments en faveur d'une réaction immunitaire de type Th1(56) comme hypothèse physiopathologie des granulomes sarcoïdiques. L'antigène responsable de cette réaction pourrait se retrouver à l'intérieur de celui-ci et induire une réaction immunitaire inflammatoire persistante et expliquer la progression de la maladie. Cependant certaines formes cliniques de sarcoïdose régressent spontanément, sans pouvoir déterminer quels facteurs pourraient prédire l'évolution de la pathologie(6).

Suite à cette hypothèse, le lien de causalité entre la particule/l'antigène suspecté(e) aurait été plus élevé si ces trois conditions étaient réunies :

- Un antécédent d'exposition professionnelle retrouvé à l'interrogatoire voir après mesure sur lieu de travail ;
- La particule/l'antigène est retrouvé(e) dans les granulomes ;
- Un test de prolifération lymphocytaire qui serait positif pour cette particule/antigène.

En effet, la correspondance entre l'identification des expositions professionnelles et les tests de prolifération lymphocytaire semble moyenne(36), de même pour la correspondance entre l'étude minéralogique et les tests de prolifération lymphocytaire(35).

CONCLUSION

Cette revue de la littérature ne nous permet pas de conclure à un lien de causalité entre une ou des expositions professionnelles et la survenue d'une granulomatose pulmonaire sarcoïdique.

Cependant, la béryllose étant une étiologie connue de granulomatose pulmonaire sarcoïdique, il semble qu'elle soit sous-diagnostiquée probablement dû à des erreurs de diagnostic. Il convient donc de rechercher systématiquement un antécédent d'exposition au béryllium et/ou au mieux de réaliser un test de prolifération lymphocytaire au béryllium quand cela est possible.

Le médecin du travail devra rechercher, notifier dans le dossier médical santé travail et informer tous salariés qui seraient exposés au béryllium.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls: Number 4 in the Series « Pathology for the clinician » Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. 30 sept 2017;26(145):170012.
2. Rosen Y. Pathology of Granulomatous Pulmonary Diseases. Arch Pathol Lab Med. 27 avr 2021;146(2):233-51.
3. Valeyre D, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet PY, Soussan M, et al. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. Semin Respir Crit Care Med. juin 2014;35(3):336-51.
4. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J. 1 oct 1999;14(4):735-7.
5. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 15 avr 2020;201(8):e26-51.
6. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Lancet Lond Engl. 29 mars 2014;383(9923):1155-67.
7. Rossman MD. Chronic beryllium disease: diagnosis and management. Environ Health Perspect. oct 1996;104(Suppl 5):945-7.
8. Mayer AS, Hamzeh N, Maier LA. Sarcoidosis and chronic beryllium disease: similarities and differences. Semin Respir Crit Care Med. juin 2014;35(3):316-29.
9. Exposition à la silice cristalline : des risques élevés pour la santé des travailleurs [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/exposition-%C3%A0-la-silice-cristalline-des-risques-%C3%A9lev%C3%A9s-pour-la-sant%C3%A9-des-travailleurs>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 mars 2021;372:n71.
11. Feary J, Suojalehto H, Cullinan P, éditeurs. Occupational and Environmental Lung Disease ERS monograph [Internet]. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2020 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.erm8920>
12. Parkes' Occupational Lung Disorders 4th edition - Anthony Newman Taylor, Paul Cullinan, Paul Blanc, Anthony Pickering [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/parkes-occupational-lung-disorders-9781482240702.html>

13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 5 déc 2016;5(1):210.
14. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). ACCESS Research Group. *J Clin Epidemiol.* déc 1999;52(12):1173-86.
15. 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.* 15 déc 2004;170(12):1324-30.
16. Barnard J, Rose C, Newman L, Canner M, Martyny J, McCammon C, et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med.* mars 2005;47(3):226-34.
17. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, Coon SW, Major ML, Maliarik MJ, et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest.* mai 2003;123(5):1527-35.
18. De Ridder J, Ronsmans S, Vanderschueren S, Wuyts W, Yserbyt J. Clinical characteristics of sarcoidosis patients in Belgium. *Acta Clin Belg.* avr 2022;77(2):247-54.
19. Ronsmans S, De Ridder J, Vandebroek E, Keirsbilck S, Nemery B, Hoet PHM, et al. Associations between occupational and environmental exposures and organ involvement in sarcoidosis: a retrospective case-case analysis. *Respir Res.* 9 août 2021;22(1):224.
20. Rafnsson V, Ingimarsson O, Hjalmarsson I, Gunnarsdottir H. Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis. *Occup Environ Med.* oct 1998;55(10):657-60.
21. Checchi L, Nucci MC, Gatti AM, Mattia D, Violante FS. Sarcoidosis in a dental surgeon: a case report. *J Med Case Reports.* 10 août 2010;4:259.
22. Bourlier D, O'Connell C, Montani D, Savale L, Seferian A, Parent F, et al. A rare case of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension in a patient exposed to silica. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* mars 2016;25(139):93-6.
23. Vihlborg P, Bryngelsson IL, 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.* 20 juill 2017;7(7):e016839.
24. Üzmezoğlu B, Şimşek C, Gülgösteren S, Gebeşoğlu B, Sarı G, Çelik D. Sarcoidosis in iron-steel industry: mini case series. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 2017;34(4):365-72.
25. Bacha S, Sghaier A, Habibech S, Cheikhrouhou S, Racil H, Chaouch N, et al. Chronic arthritis revealing sarcoidosis in a patient exposed to silica. *Tunis Med.* janv 2018;96(1):72-5.

26. Ronsmans S, Verbeken EK, Adams E, Keirsbilck S, Yserbyt J, Wuyts WA, et al. Granulomatous lung disease in two workers making light bulbs. *Am J Ind Med.* oct 2019;62(10):908-13.
27. Graff P, Larsson J, Bryngelsson IL, Wiebert P, Vihlborg P. Sarcoidosis and silica dust exposure among men in Sweden: a case–control study. *BMJ Open.* 1 sept 2020;10(9):e038926.
28. Redline S, Barna BP, Tomashefski JF, Abraham JL. Granulomatous disease associated with pulmonary deposition of titanium. *Br J Ind Med.* oct 1986;43(10):652-6.
29. De Vuyst P, Dumortier P, Schandené L, Estenne M, Verhest A, Yernault JC. Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminum dusts. *Am Rev Respir Dis.* févr 1987;135(2):493-7.
30. Rizzato G, Fraioli P, Sabbioni E, Pietra R, Barberis M. The differential diagnosis of hard metal lung disease. *Sci Total Environ.* 30 juin 1994;150(1-3):77-83.
31. Satoh-Kamachi A, Munakata M, Kusaka Y, Amishima M, Furuya K, Takahashi T, et al. A case of sarcoidosis that developed three years after the onset of hard metal asthma. *Am J Ind Med.* avr 1998;33(4):379-83.
32. Werfel U, Schneider J, Rödelsperger K, Kotter J, Popp W, Woitowitz HJ, et al. Sarcoid granulomatosis after zirconium exposure with multiple organ involvement. *Eur Respir J.* sept 1998;12(3):750.
33. Cai H rong, Cao M, Meng F qing, Wei J yi. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by aluminum dust: report of a case and literature review. *Chin Med J (Engl).* sept 2007;120(17):1556-60.
34. Catinon M, Chemarin C, Roux E, Cavalin C, Rosental PA, Thivolet-Bejui F, et al. Polishing surgical metal pieces, granulomatosis and mineralogical analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 1 août 2016;33(2):166-70.
35. Fireman E, Shai AB, Alcalay Y, Ophir N, Kivity S, Stejskal V. Identification of metal sensitization in sarcoid-like metal-exposed patients by the MELISA® lymphocyte proliferation test - a pilot study. *J Occup Med Toxicol Lond Engl.* 2016;11:18.
36. Beijer E, Meek B, Bossuyt X, Peters S, Vermeulen RCH, Kromhout H, et al. Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients. *Respir Res.* 8 juin 2020;21(1):141.
37. Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ, Lamers RJ, Bast A, Wouters EF. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med.* août 2000;94(8):815-20.
38. Respiratory Disease and Fiberglass Exposure: Report of a Cas...: Clinical Pulmonary Medicine [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: https://journals.lww.com/clinpulm/Abstract/2007/09000/Respiratory_Disease_and_Fiberglass_Exposure_.7.aspx

39. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest*. nov 1999;116(5):1183-93.
40. Crawford JO, Graveling RA. Non-cancer occupational health risks in firefighters. *Occup Med Oxf Engl*. oct 2012;62(7):485-95.
41. Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, Varone JC. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis*. oct 1993;148(4 Pt 1):974-80.
42. Lioy PJ, Weisel CP, Millette JR, Eisenreich S, Vallero D, Offenberg J, et al. Characterization of the dust/smoke aerosol that settled east of the World Trade Center (WTC) in lower Manhattan after the collapse of the WTC 11 September 2001. *Environ Health Perspect*. juill 2002;110(7):703-14.
43. McGee JK, Chen LC, Cohen MD, Chee GR, Prophete CM, Haykal-Coates N, et al. Chemical analysis of World Trade Center fine particulate matter for use in toxicologic assessment. *Environ Health Perspect*. juin 2003;111(7):972-80.
44. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center « sarcoid-like » granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. mai 2007;131(5):1414-23.
45. 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*. mars 2011;54(3):175-84.
46. Jordan HT, Stellman SD, Prezant D, Teirstein A, Osahan SS, Cone JE. Sarcoidosis diagnosed after September 11, 2001, among adults exposed to the World Trade Center disaster. *J Occup Environ Med*. sept 2011;53(9):966-74.
47. Webber MP, Yip J, Zeig-Owens R, Moir W, Ungprasert P, Crowson CS, et al. Post-9/11 sarcoidosis in WTC-exposed firefighters and emergency medical service workers. *Respir Med*. nov 2017;132:232-7.
48. Hena KM, Yip J, Jaber N, Goldfarb D, Fullam K, Cleven K, et al. Clinical Course of Sarcoidosis in World Trade Center-Exposed Firefighters. *Chest*. janv 2018;153(1):114-23.
49. Kawano-Dourado LB, Carvalho CRR, Santos UP, Canzian M, Coletta ENA, Pereira C a. C, et al. Tunnel excavation triggering pulmonary sarcoidosis. *Am J Ind Med*. avr 2012;55(4):390-4.
50. Catinon M, Cavalin C, Chemarin C, Rio S, Roux E, Pecquet M, et al. Sarcoidosis, inorganic dust exposure and content of bronchoalveolar lavage fluid: the MINASARC pilot study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. 2018;35(4):327-32.

51. Beijer E, Meek B, Kromhout H, van Es HW, Seldenrijk K, Drent M, et al. Sarcoidosis in a patient clinically diagnosed with silicosis; is silica associated sarcoidosis a new phenotype? *Respir Med Case Rep.* 2019;28:100906.
52. Hayashi F, Kido T, Sakamoto N, Zaizen Y, Ozasa M, Yokoyama M, et al. Pneumoconiosis with a Sarcoid-Like Reaction Other than Beryllium Exposure: A Case Report and Literature Review. *Med Kaunas Lith.* 22 nov 2020;56(11):E630.
53. Pointel S, Gay P, Forest F, Tiffet O, Trouillon T, Froudarakis M, et al. [Silica causes difficulties]. *Rev Mal Respir.* sept 2021;38(7):768-72.
54. Fireman E, Haimsky E, Noiderfer M, Priel I, Lerman Y. Misdiagnosis of sarcoidosis in patients with chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* juin 2003;20(2):144-8.
55. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* mai 1965;58(5):295-300.
56. Bäumer I, Zissel G, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Th1/Th2 cell distribution in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* févr 1997;16(2):171-7.

ANNEXES

ANNEXE 1

Tableau 1 : liste non exhaustive des étiologies de granulomatoses pulmonaires

Pathologies infectieuses	
Mycobactérie	Tuberculose et autres mycobactéries
Infection fongique	<i>Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus</i>
Pneumopathies d'inhalation	
Autres	Syphilis, lèpre, maladie des griffes du chat, infections parasitaires
Pathologies non infectieuses	
Inflammatoire	Sarcoïdose Granulomatose sarcoïdosique nécrosante Granulomatose bronchocentrique Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Lié à une exposition/toxine	Pneumopathie d'hypersensibilité Médicaments Béryllose Talc Métaux (aluminium, zirconium) Réaction à un corps étranger
Vascularite	Granulomatose avec polyangéite Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
Pathologies auto-immunes	Nodule rhumatoïde
Cancer	Granulomatose lymphomatoïde Autres lésions malignes pulmonaires
Autres	Histiocytose langerhansienne Pneumopathie interstitielle lymphocytaire

ANNEXE 2

Tableau 2 : équations de recherche utilisées dans la base de données PubMed®

("Sarcoidosis"[Mesh]) AND ("occupational exposure*"[TIAB] OR "occupational exposure*"[MeSH] OR "occupational illness*"[TIAB] OR "occupational medicine"[MeSH] OR "occupational medicine"[TIAB] OR "industrial medicine"[TIAB] OR "Air Pollutants, Occupational"[Mesh] OR "occupational Air Pollutant*"[TIAB] OR "Occupations"[Mesh]) NOT ("Berylliosis"[Mesh])

("Sarcoid-like granulomatous disease*"[TIAB]) AND ("occupational exposure*"[TIAB] OR "occupational exposure*"[MeSH] OR "occupational illness*"[TIAB] OR "occupational medicine"[MeSH] OR "occupational medicine"[TIAB] OR "industrial medicine"[TIAB] OR "Air Pollutants, Occupational"[Mesh] OR "occupational Air Pollutant*"[TIAB] OR "Occupations"[Mesh]) NOT ("Berylliosis"[Mesh])

("granulomatous disease*"[TIAB]) AND ("occupational exposure*"[TIAB] OR "occupational exposure*"[MeSH] OR "occupational illness*"[TIAB] OR "occupational medicine"[MeSH] OR "occupational medicine"[TIAB] OR "industrial medicine"[TIAB] OR "Air Pollutants, Occupational"[Mesh] OR "occupational Air Pollutant*"[TIAB] OR "Occupations"[Mesh]) NOT ("Berylliosis"[Mesh])

ANNEXE 3

Tableau 3 : synthèse des études inclus

Auteurs, année, pays	Exposition	Type d'étude	Population ou description du cas	Résultats	Commentaires
Newman et al, 2004 Etats-Unis(15)	Multiples Par questionnaire	Cas- témoins	Population générale : 706 sarcoïdoses 706 témoins	Exposition à des odeurs de moisi sur le lieu de travail, OR 1.62; IC 95% [1.24-2.11] Exposition aux insecticides sur le lieu de travail, OR 1.61; IC 95% [1.13-2.28] Emploi dans l'élevage d'oiseaux, OR 3.73; IC 95% [1.10-12.59] Emploi en tant qu'enseignant dans le secondaire ou au lycée, OR 1.80; IC 95% [1.14-2.83] Emploi dans la construction automobile, OR 13.38; IC 95% [1.48-120.98] Exposition à des rayonnements, OR 2.28; IC 95% [1.17-4.47] Emploi dans l'égrenage de coton, OR 4.98; IC 95% [1.19-20.89] Emploi en tant que « data processor », dactylographe, programmeur informatique, OR 0.77; IC 95% [0.60-0.97] Exposition professionnelle à l'or, OR 0.26; IC 95% [0.08-0.85] Exposition au soudage, OR 0.40; IC 95% [0.16-0.96]	Appariement sur l'âge, l'origine ethnique, le genre Pas d'information si le statut tabagique a été pris en compte dans l'analyse multivariée TPL négatif pour ceux avec ATCD d'exposition au béryllium
Barnard et al, 2005 Etats Unis(16)	Multiples Par questionnaire	Cas- témoins	Population générale : 704 sarcoïdoses 704 témoins	Emplois dans les commerces de détails de matériaux de construction, la quincaillerie, de fournitures de jardin et des mobil-homes, OR 3.20; IC 95% [1.12-11.17] Industries exposants aux poussières organiques, ce qui comprenait le travail dans une industrie qui	Appariement sur l'âge, l'origine ethnique, le genre

				<p>expose à des matières premières végétales sous forme d'aérosol ou des matières manufacturées, OR 2.57; IC 95% [1.35-5.16]</p> <p>Emplois dans les établissements d'enseignement primaire et secondaire (OR 1.43; IC 95% [1.03-2.00])</p> <p>Educateur, OR 1.42; IC 95% [1.02-1.99]</p> <p>Emplois dans le service à la personne, OR 0.48; IC 95% [0.29-0.78]</p> <p>Emplois dans l'énergie électrique, OR 0.50; IC 95% [0.44-0.87]</p> <p>Emplois dans les services sociaux et de réhabilitation, OR 0.62; IC 95% [0.29-0.78]</p> <p>Emplois dans une structure d'accueil pour les gardes d'enfants, OR 0.65; IC 95% [0.45-0.93]</p> <p>Poste de travail de garde d'enfants, OR 0.65; IC 95% [0.42-0.99]</p> <p>Agents administratifs, OR 0.65; IC 95% [0.42-1.00]</p> <p>Emplois avec exposition aux poussières métalliques et/ou des fumées de métaux, OR 0.69; IC 95% [0.48-0.98]</p>	<p>Pas d'information sur prise en compte statut tabagique</p> <p>TPL négatif pour ceux avec ATCD d'exposition au béryllium</p>
<p>Kucera et al, 2003 Etats Unis(17)</p>	<p>Multiples Par questionnaire</p>	<p>Cas- témoins</p>	<p>Fratries afro-américaines : 303 sarcoïdoses 619 frères/sœurs sans sarcoïdose</p>	<p>Avoir un poste de travail habituellement dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'éducation, OR 2.18; IC 95% [1.07-4.44] - L'usinage de métaux, OR 7.47; IC 95% [1.19-47.06] <p>Avoir déjà travaillé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comme métallurgiste, OR 2.05; IC 95% [1.14-3.70] - Dans les services de transport, OR 12.71; IC 95% [1.32-122.56] <p>Avoir un poste de travail habituellement dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les services commerciaux, OR 0.35; IC 95% [0.14-0.86] 	<p>Appariement en fratrie</p> <p>Analyse multivariée (âge, genre)</p> <p>Pas d'information sur prise en compte statut tabagique</p> <p>8 cas avec exposition béryllium (pas de tests complémentaires réalisés)</p>

				<ul style="list-style-type: none"> - Les commerces de détail, OR 0.49; IC 95% [0.27-0.88] - Le sous-groupe des commerces de détail dans les magasins de marchandises diverses, OR 0.24; IC 95% [0.07-0.84] <p>Une forte humidité sur le lieu de travail pendant plus d'un an, OR 1.51; IC 95% [1.13-2.02] Un dégât des eaux pendant plus d'un an, OR 1.50; IC 95% [1.11-2.03] Avoir vu de la moisissure pendant plus d'un an, OR 1.46; IC 95% [1.08-1.99] Avoir senti une odeur de moisi pendant plus d'un an, OR 1.78; IC 95% [1.32-2.40] Exposition au titane, OR 3.15; IC 95% [1.02-9.68] Exposition aux poussières végétales, OR 1.82; IC 95% [1.01-3.27]</p>	
De Ridder et al, 2020 Belgique(18)	multiples Dans les dossiers médicaux	Cohorte	Population générale : 234 sarcoïdoses identifiées	<p>Le domaine de la construction : X2 = 48.65 (14% cohorte vs 5% général) Le secteur de la chimie : X2 = 13.19 (6% vs 1%) L'industrie de transformation des métaux : X2 = 4.18 (6% vs 3.5%)</p>	<p>Pas de prise en compte de l'âge, du genre, de l'origine ethnique, du tabac tabagique</p> <p>Pas d'information sur exposition au béryllium</p>
Ronsmans et al, 2021 Belgique(19)	multiples Evaluation par deux médecins à l'aide des dossiers médicaux	Cas-cas	Population générale : 238 sarcoïdoses identifiées	<p>Atteinte pulmonaire isolée et exposition aux poussières inorganiques, OR 2.11; IC 95% [1.11-4.17] Atteinte pulmonaire isolée (sans adénopathie médiastinale) et le contact avec du bétail, OR 0.23; IC [0.07-0.71]</p>	<p>Analyse multivariée ajusté sur l'âge, le genre et les co-expositions</p> <p>Pas de prise en compte du statut tabagique</p> <p>Pas de prise en compte exposition au béryllium</p>

Rafnsson et al, 1998 Islande(20)	Silice cristalline et silice amorphe Registre salariés usine de diatomée et de chargement	Cas-témoins	Population générale : 8 sarcoïdoses 70 témoins	Exposition silice et sarcoïdose, OR 13.2; IC 95% [1.0-140.9]	Pas de prise en compte de l'âge, du genre, de l'origine ethnique et du statut tabagique Pas de prise en compte exposition au béryllium
Checchi et al, 2010 Italie(21)	Poussières inorganiques (dont silicates)	Cas rapporté	Homme Chirurgien-dentiste	ME : poussières inorganiques dans granulomes	Pas d'information sur exposition béryllium
Bourlier et al, 2015 France(22)	Silice cristalline	Cas rapporté	Homme Dentiste	ME : fragments de silice dans biopsie	Pas d'exposition au béryllium
Vihlborg et al, 2017 Suède(27)	Silice alvéolaire Estimé sur mesure exposition individuelle	Cohorte	Salariés fonderie de fer	Excès de risque comparé à la population générale, SIR 1.41; IC 95% [0.56-2.89] Groupe d'exposition > 0.048 mg/m ³ , SIR 3.94; IC 95% [1.07-10.08]	Analyse stratifiée sur l'âge et le genre Pas de prise en compte statut tabagique Pas d'information sur exposition béryllium
Üzmezoğlu et al, 2017 Turquie(24)	Silice cristalline	Cas rapporté	4 hommes Industrie métallurgie	Biopsie d'un cas : nodules silicotiques	Pas d'information sur exposition béryllium
Bacha et al, 2018 Tunisie(25)	Silice cristalline	Cas rapporté	Homme Mineur	ME : fragments silice dans le LBA	Pas d'information sur exposition béryllium
Ronsmans et al, 2019 Belgique(26)	Silice cristalline Silice amorphe Mesure au poste de travail	Cas rapportés	2 hommes Production de lampes à halogénures métalliques	MO : particules biréfringentes TPL positif : nanoparticules silice	Pas d'exposition au béryllium
Graff et al, 2020 Suède(27)	Silice cristalline Registre suédois des	Cas-témoins	Population générale 3663 sarcoïdoses 736 témoins	Exposition dans les 5 ans avant le diagnostic : OR 1.27; IC 95% [1.13-1.43]	Appariement sur l'âge et genre

	emplois et utilisation MEE			Durée d'exposition entre 2 et 6 ans, OR 1.33; IC 95% [1.07-1.65] Durée d'exposition entre 6 et 11 ans, OR 1.29; IC 95% [1.02-1.55]	Pas de prise en compte statut tabagique Pas d'information sur exposition béryllium
Redline et al, 1986 Etats Unis(28)	Métaux	Cas rapporté	Homme Entreprise fusion d'aluminium	MO : particules biréfringentes dans granulome ME : alliages métalliques (dont titane) TPL positif : chlorure de titane	Pas de particules de béryllium
De Vuyst et al, 1987 Belgique(29)	Métaux	Cas rapporté	Homme Chimiste	MO : particules noires granulomes ME : LBA et biopsie, métaux dont aluminium dans granulomes TPL positif : chlorure d'aluminium	Pas d'exposition au béryllium
Rizzato et al, 1994 Italie(30)	Métaux lourds	Cas rapporté	Homme Métallurgie	Activation neutronique : tungstène, cobalt et tantale	Pas d'information sur exposition béryllium
Satoh-Kamachi et al, 1998 Japon(31)	Cobalt Tungstène	Cas rapporté	Homme Usine de métaux lourds	MO : particules brunes dans granulomes	Pas d'information sur exposition béryllium
Werfel et al, 1998 Allemagne(32)	Zirkaloy	Cas rapporté	Femme Industrie nucléaire	ME : zirconium, fer, chrome, silicium dans granulomes	Pas de béryllium
Cai et al, 2007 Chine(33)	Métaux Silice	Cas rapporté	Femme Usine de récupération de métaux	MO : particules biréfringentes ME : particules composées d'aluminium	Pas d'exposition au béryllium
Catinon et al, 2016 France(34)	Métaux Silice Silicates	Cas rapporté	Homme Polissage d'implants	MO : particules opaques ME : métaux en proportion différente dans le parenchyme sain et les granulomes	Pas d'information sur exposition béryllium
Fireman et al, 2016 Israël(35)	Multiplés	Cas rapportés	13 sujets	Discordance particules retrouvés en ME et positivité LPT	2 bérylloses
Beijer et al, 2020 Pays Bas(36)	Métaux Silice	Cas-témoins	Population générale : 256 sarcoïdoses 73 témoins	Pas de différence sur le parcours professionnel, ni pour exposition à la silice, métaux, chrome, nickel TPL positifs pour les cas	Sensibilisation béryllium pour certains cas

	Par questionnaire et utilisation MEE				
Drent et al, 2000 Pays Bas(37)	Fibres de verre Laine de roche Par questionnaire	Cohorte	Population générale 14 sarcoïdoses	ME : fibres de verre, fibre de laine de roche dans granulomes	Pas d'information sur exposition béryllium
Vahid et al, 2007 Etats Unis(38)	Fibre de verre	Cas rapporté	Homme Couvreur	MO : particules biréfringentes	Pas d'information sur exposition béryllium
Prezant et al, 1999 Etats Unis(39)	Pompiers Personnel médical d'urgence	Cohorte	FDNY 25 sarcoïdoses identifiés	Incidence pompier : 0 à 43,6/100 000 Prévalence pompier : 222/100 000 Prévalence personnel médical : 35/100 000	Pas d'information sur exposition béryllium
Crawford et al, 2012 Etats Unis(40)	Pompiers	Revue de la littérature		2 articles en faveur d'une association	
Izbicki et al, 2007 Etats Unis(44)	Post-11 septembre	Cohorte	Population suivie post-11/9	Augmentation incidence post-11/9, RR 2.36; IC 95% [1.17-4.78]	Pas de béryllium dans poussière post-11/9
Crowley et al, 2011 Etats Unis(45)	Post-11 septembre	Cohorte	Population suivie post-11/9	Incidence globale à six ans : 192/100.000 Incidence la plus élevée : 54/100.000	Pas de béryllium dans poussière post-11/9
Jordan et al, 2011 Etats Unis(46)	Post-11 septembre	Cas-témoin	Population suivie post-11/9 28 sarcoïdoses 108 témoins	Travailler dans les débris, OR = 9.1; IC 95%, [1.1-74.0] Lutte contre le feu, OR 11; IC 95% [1.3-96.1] Déblayage manuel, OR 8.8; IC 95% [1.1-71.6]	Appariement sur l'âge, le genre et l'origine ethnique Pas d'information sur le statut tabagique Pas de béryllium dans poussière post-11/9
Webber et al, 2017 Etats Unis(47)	Post-11 septembre	Cohorte	Pompiers et personnel des services médicaux	Incidence : 25.5/100.000 RIS à 2.8; IC 95% [2.2-3.6]	Pas de béryllium dans poussière post-11/9

			d'urgence exposé post-11/9		
Hena et al, 2917 Etats Unis(48)	Post-11 septembre	Cohorte	Pompiers et personnel des services médicaux d'urgence exposé post-11/9	TPL négatif au béryllium	
Kawano-Dourado, 2012 Brésil(49)	Poussière Gaz d'échappement	Cas rapporté	Homme Construction de tunnels souterrains		Pas d'information sur exposition béryllium
Catinon et al, 2018 France(50)	Multiples Par questionnaire	Cas-témoins	Population générale 20 sarcoïdoses 20 témoins	Charge particulaire LBA non significatif Sur-représentation groupe « construction » dans le groupe sarcoïdose	Analyse multivariée sur l'âge, le genre et le statut tabagique Pas d'information sur exposition béryllium
Beijer et al, 2019 Belgique(51)	Poussière de construction	Cas rapporté	Homme Plâtrier	MO : particules biréfringentes ME : aluminium, silicium, titane (ciment) TPL positif à la silice	Pas d'information sur exposition béryllium
Hayashi et al, 2020 Japon(52)	Béton armé Métaux	Cas rapporté	Homme Ingénieur construction	MO : dépôts de poussières, nodules silicotiques ME : aluminium, fer, titane et silice	Pas d'exposition au béryllium
Pointel et al, 2021 France(53)	Poussière	Cas rapporté	Homme Maçon, démolition	MO : particules biréfringentes, noyaux fibro-hyalins ME : particules de silice	Pas d'information sur exposition béryllium

AUTEURE : Nom : DUGENETAY
Date de soutenance : 27 octobre 2022

Prénom : Joannie

Titre de la thèse : Granulomatose pulmonaire sarcoïdique et exposition professionnelle : revue systématique de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + FST/option : DES médecine et santé au travail

Mots-clés : sarcoïdose, granulomatose, exposition professionnelle, revue de la littérature

Introduction : La sarcoïdose est une granulomatose pulmonaire systémique d'étiologie inconnue. L'interrogation concernant une potentielle origine professionnelle est grandissante. L'objectif est de faire l'état des lieux de la littérature scientifique concernant les granulomatoses pulmonaires sarcoïdiques et les potentielles expositions professionnelles.

Méthode : Il s'agit d'une revue systématique de la littérature qui a été réalisée selon les recommandations PRISMA 2020.

Résultats : Deux-cent-vingt-deux références ont été identifiées et un total de trente-six études a été inclus. Cinq étudient les multiples expositions dans la population générale, huit rapportent une exposition à silice, cinq rapportent une exposition aux métaux, quatre rapportent une coexposition silice-métaux, deux rapportent une exposition aux fibres minérales artificielles, sept concernent le métier de pompier et sauveteur et cinq concernent le métier dans le bâtiment travaux publics. La majorité de ces études sont à faible niveau de preuve scientifique.

Conclusion : La littérature scientifique actuelle ne nous permet pas de conclure à un lien de causalité entre exposition professionnelle et sarcoïdose.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Annie SOBASZEK

**Asseseurs : Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE
Madame la Docteure Lidwine WEMEAU-STERVINOU**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Sébastien HULO

