

Application cutanée de talc et sarcoïdose

À propos de deux cas

M. Vincent¹, C. Chemarin¹, S. Peyrol², F. Thivolet³, B. Champagnon⁴

Résumé

Introduction Nous rapportons deux cas de patients ayant développé une sarcoïdose avec adénopathies diffuses pour lesquels l'interrogatoire a mis en évidence des applications répétées de talc au niveau de zones cutanées irritées.

Cas clinique Une lecture attentive des prélèvements histologiques en microscopie optique a permis, sous lumière polarisée intense, l'observation d'une accumulation de particules biréfringentes au sein de vaisseaux au contact des zones granulomateuses. L'étude par microscopie électronique après microdissection des zones concernées a prouvé que les particules accumulées correspondaient à de la silice et des silicates pouvant provenir du talc appliqué.

Conclusion Le rôle d'un empoussièrément minéral dans la survenue d'une sarcoïdose est discuté. Certains cas pourraient être en rapport avec des applications cutanéomuqueuses de poudre minérale sur des plaies avec transport à distance de particules de silice et silicates responsables des réactions granulomateuses. À propos de ces deux observations nous discutons le fait que certaines sarcoïdoses pourraient être en rapport avec des empoussièrlements aériens ou cutanéomuqueux souvent sous-estimés sur un terrain génétique favorable.

Mots-clés : Sarcoïdose • Empoussièrément • Microscopie • Silicate • Talc.

¹ Service de pneumologie, Centre Hospitalier St Joseph et St Luc, 20, Lyon, France.

² Centre Commun d'Imagerie Laennec UFR RTH, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

³ Service d'Anatomopathologie, Hôpital Cardio-neurologique Louis Pradel, 28, Avenue Doyen Lépine, 69500 Bron, France.

⁴ LPCML, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France.

Organismes ayant aidé à la réalisation de l'étude : financement et soutien : Association Saint-Luc.

Tirés à part : M. Vincent
Service de pneumologie, Centre Hospitalier Saint-Joseph et Saint-Luc, 20, quai Claude Bernard, 69365 Lyon Cedex 07.
mvincent@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr

Réception version princeps à la Revue : 10.07.2003.

Retour aux auteurs pour révision : 22.10.2003.

Réception 1^{ère} version révisée : 08.01.2004.

Réception 2^e version révisée : 04.04.2004.

Acceptation définitive : 09.04.2004.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 811-4

Use of talc and sarcoidosis – Pathogenic role of cutaneous talc exposure in sarcoidosis

M. Vincent, C. Chemarin, S. Peyrol, F. Thivolet, B. Champagnon

Summary

Introduction We report on two patients with sarcoidosis with disseminated nodes, who used talc on irritated cutaneous areas.

Case report A histologic examination with intense polarised light showed up cristalline bi-refringent particles within vessels in contact with granulomatous areas. Microdissection followed by an electronic microscopy study and microanalysis was realised. In situ microanalysis allowed us to identify birefringent particles with a size of roughly 0.25µm as silica or silicate coming possibly from talc. We consequently studied a brand name talc. The diffraction spectrum showed that this product not only contained talc but also chlorite and quartz. Electron microscopy examination showed particles of all sizes even smaller than 0.25µm. These infra-microscopic particles, visible in a vessel only when agglomerated, could be invisible under optic microscopy (resolution: roughly 0.5µm) inside the granuloma even though they are responsible for it. Moreover, at this level of size of particles, they may escape mineralogic analyses which use methods involving the destruction of organic material, the mineral residue collecting on cellulose filter with a diameter generally of 0.45µm.

Conclusion Two recent epidemiologic studies confirm the possible role of mineral exposure in sarcoidosis. Some sarcoidosis could be caused by mineral overload on genetically predisposed patients. Some cases could be related to mineral powder application. Among different types of mineral exposure, applications of cosmetic products may induce disseminated granulomatous reaction on genetically predisposed patients. Such applications have to be considered in epidemiologic studies.

Key-words: Sarcoidosis • Dust Exposure • Microscopy • Silica • Talc.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 811-4
mvincent@ch-stjoseph-stluc-lyon.fr

Introduction

La sarcoïdose est une maladie systémique d'étiologie inconnue. Le concept de sarcoïdose, au sens où il est utilisé actuellement, a été avancé en 1917 par J. Schaumann qui a décrit l'unicité de la présence des granulomes épithélioïdes dans les différents organes touchés par la maladie. Le diagnostic est établi sur la base de faits clinico-radiologiques confortés par la mise en évidence de lésions histologiques à type de granulomes épithélioïdes non caséux. Différents agents environnementaux déclenchant tels que des agents infectieux ou des micro-particules organiques ou non organiques comme le talc, ont été mis en cause [1].

Nous étudions ici les cas de deux patients dont l'interrogatoire des patients a mis en évidence une exposition au talc. Une relecture des lames histologiques ainsi qu'une analyse par microscopie électronique sont mises en oeuvre afin de déterminer un empoussièrément anormal par voie transcutanée.

Observations

Cas 1

M. Ch., né le 7 janvier 1946, d'origine caucasienne, est adressé à la consultation en juin 1999 pour un bilan de polyadénopathies médiastinales et axillaires découvertes à l'occasion d'arthralgies au niveau des mains. Il s'agit d'un patient employé de chemin de fer. On ne note pas d'antécédent précis en dehors, en 1989, d'une dermite des creux inguinaux pour laquelle le patient s'est appliqué lui-même du talc pendant environ 6 mois avant de consulter en dermatologie, et, en 1999, une intervention sur le canal carpien. L'examen clinique est pauvre en dehors d'adénomégalies axillaires. Les manifestations articulaires sont peu importantes avec sensation d'enraidissement des mains au niveau des métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales avec un discret aspect d'œdème peu inflammatoire. L'examen thoracique est négatif et l'état général conservé. La radiographie pulmonaire (RxP) et la tomodensitométrie confirment de volumineuses adénopathies latéro-trachéales droites et sous-carénaïres sans atteinte parenchymateuse. Le bilan sanguin (numération formule, CRP, biologie hépatique, calcémie, facteur rhumatoïde) est négatif. Seul le taux d'anticorps anti-nucléaires est élevé à 1/640 avec anticorps anti-ENA positif faible. La fibroscopie bronchique ne retrouve pas d'anomalie, le Lavage Broncho Alvéolaire est hémorragique avec 20 000 leucocytes par ml dont 66 % de macrophages, 19 % de lymphocytes et 15 % de polynucléaires neutrophiles. Les prélèvements biopsiques et bactériologiques ne montrent pas d'anomalies. L'exploration fonctionnelle respiratoire est normale. L'IDR à 10 unités de tuberculine est positive à 10 mm. Une vidéo-médiastinoscopie permet de visualiser et de prélever de volumineuses adénopathies para-trachéales droites. Les prélèvements montrent un aspect d'adénite épithélioïde et giganto-cellulaire sous forme de volumineux granulomes confluents non nécrosants cernés par une mince couronne lymphocytaire (fig. 1a). Il n'est pas mis en évidence sur l'examen initial de structures polarisables. Les recherches de BK à l'examen direct et en culture sont négatives. Le diagnostic de sarcoïdose est retenu. Compte tenu de la gêne articulaire, le patient est traité par du Cortancyl[®] 20 (0,5 mg/kg/j) avec doses dégressives sur 40 jours. Ce traitement entraîne une régression de la gêne articulaire et une fonte des adénopathies. Les données cliniques du patient restent stables après trois ans de recul sans traitement.

Cas 2

M. G., né le 15 juillet 1971, d'origine caucasienne, magasinier dans un commerce de meuble, consulte en octobre 1999 pour une dyspnée d'effort associée à des arthralgies diffuses. L'examen clinique est pauvre en dehors d'un

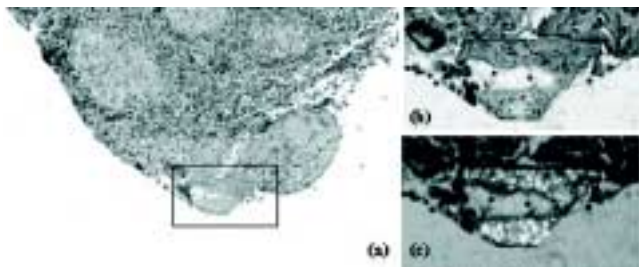


Fig. 1.

(a) Photographie couleur des coupes histologiques d'une biopsie d'un ganglion médiastinal coloré par HES de M. Ch. (x 100). On note l'aspect de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires. On identifie un canal lymphatique à l'extrémité du ganglion. (b) Détail (x 500) (c) Détail – Photographie couleur en lumière polarisée analysée (x 500). On observe la présence de particules biréfringentes au sein du canal lymphatique pénétrant le ganglion.

nodule sous-cutané au niveau de l'avant-bras droit. La RxP montre un lymphome hilare bilatéral. Le bilan tomodensitométrique confirme de nombreuses adénopathies en région sous et rétro-carénaïres et hilaires droites sans atteinte parenchymateuse. Une fibroscopie bronchique permet d'observer une muqueuse hyperhémée avec éperons un peu inflammatoires et de réaliser une biopsie montrant un aspect de bronchite sub-aiguë non spécifique sans granulome. L'exploration fonctionnelle respiratoire est normale. Le bilan biologique est non contributif. Finalement une biopsie du nodule sous-cutané de l'avant-bras est réalisée : il est noté une réaction granulomateuse avec la présence de nombreux nodules de taille variable souvent confluent. Ces granulomes sont constitués de cellules d'aspect épithélioïde mêlées à quelques cellules géantes et en périphérie quelques éléments lymphocytaires (fig. 2a et 2b). Il n'existe pas de nécrose de type caséux. Il n'a pas été observé de corps étrangers biréfringents hormis un seul en périphérie d'un des fragments au sein de cellules géantes d'aspect macrophagique. L'aspect histologique est celui d'un granulome inflammatoire de type sarcoïdique. Le patient est traité par une cure de corticoïdes débutant à 0,5 mg/kg/j avec décroissance sur 6 semaines et fonte des adénopathies. Il consulte pour un deuxième avis dans le cadre de la persistance de dyspnée. Le bilan permettra d'étiqueter la dyspnée comme une dyspnée alors que la tomodensitométrie ne montre pas de reprise évolutive des adénopathies. L'interrogatoire met par contre en évidence que ce patient se rase régulièrement les aisselles avant de se pulvériser du micro-talc Sanex®.

Résultats

Les lames histologiques sont examinées en lumière polarisée sous intensité lumineuse maximale. Lorsqu'une zone de surcharge minérale est identifiée, une microdissection est réalisée pour une étude en microscopie électronique et microanalyse.

Dans les deux cas, l'examen au microscope optique en lumière polarisée des lames histologiques met en évidence la présence de particules biréfringentes. Dans le premier cas, on identifie au bord du ganglion, une zone de surcharge minérale interprétée comme étant un canal lymphatique. Située à l'extrémité inférieure du ganglion, elle contient des particules biréfringentes dont la taille est de l'ordre de 1 σ m (fig. 1b et 1c). Dans le second cas, l'analyse optique montre la présence de petites particules biréfringentes situées dans une zone fibrino-cruorique, de topographie dermique, mélangées à des hématies et donnant un aspect de nébuleuse (fig. 2b et 2c).

Ces zones sont repérées dans le bloc de paraffine pour une analyse en microscopie électronique et microanalyse. Dans les deux cas, les particules analysées sont constituées en majorité de silice et silicates : 92 % pour M. Ch. et 86 % pour M. G. Pour le premier patient, ce sont en majorité des silicates d'aluminium (chlorites) tandis que pour le second, la silice est majoritaire. Les particules observées ont, dans la plupart des cas, des tailles inférieures à 1 σ m, certaines mesurent 0,25 σ m de diamètre.

Une étude de talcs est donc entreprise afin d'évaluer le degré d'impuretés des talcs utilisés par les patients. Le talc employé par M. Ch. (1^{er} cas), acheté plusieurs années auparavant en grande surface, n'a pu être identifié précisément. Nous avons donc étudié un talc du commerce : Cadum®. L'analyse par diffraction X montre que ce produit ne contient pas uniquement du talc (silicate de magnésium) mais également des chlorites (silicate d'aluminium) et du quartz SiO₂ (silice cristalline). L'examen par microscopie électronique montre des particules de toute taille dont les formes (« plaquettes ») sont relativement similaires mais les tailles très variables. Il faut noter qu'il est difficile de déterminer la nature des particules de très petite taille (inférieure au micron). Cependant les particules supérieures à 15 σ m sont très majoritairement du talc.

L'analyse des particules contenues dans le déodorant Sanex® (2^e cas), montre la présence de nombreuses particules de silicate d'aluminium, d'alumine et de talc, ce dernier

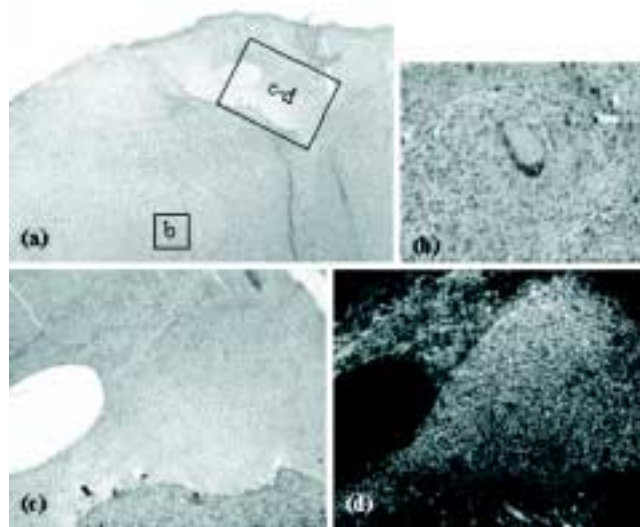


Fig. 2.

(a) Photographie couleur des coupes histologiques d'une biopsie d'un nodule sous-cutané colorées par HES de M. G. (x 50). (b) Détail d'une cellule géante au sein d'un granulome (x 300). (c) Détail d'une zone fibrino-cruorique de topographie dermique (x 200) (d) Photographie couleur en lumière polarisée analysée (x 200). On distingue la présence d'un nuage de particules biréfringentes.

étant minoritaire. Leur taille est inférieure à 0,250 μm , l'analyse étant difficile du fait de l'agrégation des différentes particules.

Discussion

Une lecture attentive des prélèvements histologiques de ces deux patients en microscopie optique a permis, sous lumière polarisée intense, l'observation d'une accumulation de particules biréfringentes au sein de vaisseaux au contact des zones granulomateuses. Nous avons mis en évidence des empoussièrtements par un nuage de particules cristallines, soit de silice soit de silicates, dont la petite taille demande un examen des lames histologiques attentif et minutieux sous peine de passer inaperçues.

Les zones de surcharge minérale observées peuvent correspondre à des amas de particules de silice et de silicate d'aluminium, couramment associées au talc. La conférence de consensus entre les sociétés américaines et européennes de Pneumologie et l'Association mondiale contre les maladies granulomateuses et la Sarcoidose a reconnu en 1999 le talc comme un agent étiologique possible de cette dernière maladie [1]. En fait le talc (silicate de magnésium) peut être associé à d'autres minéraux selon le gisement dont il est extrait. Ainsi la pureté de celui-ci n'est jamais totale et le minerai peut ne représenter que la moitié des minéraux contenu dans la poudre [2]. En France il est souvent contaminé par de la chlorite (silicate d'aluminium) et de la silice (*cf.* le site WEB de la société Luzenac, www.luzenac.com).

Il est possible que des mécanismes de filtration et de sélection entrent en jeu lors d'application cutanée sur des zones excoriées. Les plus petites particules, préférentiellement silice ou chlorite, pourraient être sélectionnées. Ceci expliquerait la faible proportion de particules de talc observées au sein des prélèvements biopsiques des patients. À partir d'inhalation il est admis que les particules de 10 à 0,01 μm peuvent se déposer au niveau alvéolaire [3]. Leur toxicité est d'autant plus importante que leur diamètre est petit. Or nous avons pu identifier des particules biréfringentes dont la taille est de l'ordre de 0,25 μm . Ces particules infra-microscopiques pourraient être invisibles en microscopie optique dans le granulome tout en étant responsables de celui-ci. Par ailleurs, à ce niveau de taille, elles peuvent échapper aux analyses minéralogiques qui utilisent des méthodes de destruction de la matière organique avec recueil du résidu minéral sur des filtres de diamètre de pores 0,45 μm [4].

Plusieurs hypothèses peuvent être émises quant aux mécanismes de passage des particules minérales dans l'organisme. Après inhalation, elles peuvent être prises en charge par les macrophages avant passage dans l'interstitium, les vaisseaux lymphatiques ou la bronchiole avant élimination par le tapis muco-ciliaire. Un passage direct des particules à travers la membrane alvéolo-capillaire puis diffusion san-

guine ou lymphatique est possible. Des passages par voies cutanéomuqueuses sont possibles : marcher pieds nus sur des terres argileuses entraîne une pénétration de particules minérales au niveau du système lymphatique [5] et peut être responsable d'éléphantiasis par encombrement et fibrose ganglionnaire. Il est possible que la pénétration de minéraux puisse se faire à l'occasion de blessures : une application de rouge à lèvres avec présence de silice a entraîné une réaction granulomateuse [6]. Il a été mis en évidence que des applications de talc au niveau du périnée, pouvaient entraîner sa présence au niveau des ovaires [7]. Le passage du talc a été également étudié après symphyse pleurale dans certains pneumothorax ou dans les pleurésies malignes. Les plus petites particules peuvent être absorbées par voie systémique. Un tel passage systémique a été observé chez des rats et des lapins [8, 9] mais également chez l'homme [10].

Remerciements

Nous remercions l'Association Saint-Luc qui a permis ces travaux. Nous remercions également Albert Perrat du Centre de Microscopie Electronique Appliquée à la Biologie et à la Géologie de l'Université Claude Bernard Lyon 1, pour sa collaboration lors de la préparation des échantillons de talc commerciaux.

Références

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Dubois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizatto G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP : Statement on Sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1999 ; 16 : 149-73.
- Perret J, Moreau P : Mineralogy of talc deposits. *NATO ASI series* 1990 ; G21 : 147-58.
- McClellan RO : Particle interactions with the respiratory tract. *In*: Gehr P, Heyder J. *Particle-lung interactions*. M Dekker, New York Basel 2000 : 3-63.
- Dumortier P, De Vuyst P, Yernault JC : Non-fibrous inorganic particles in human bronchoalveolar lavage fluids. *Scanning Microscopy* 1989 ; 3 : 1207-18.
- Price EW, McHardy WJ, Pooley FD : Endemic elephantiasis in the lower legs as a health hazards of barefooted agriculturalists in cameroon, West Africa. *Ann Occup Hyg* 1981 ; 24 : 1-8.
- Lighthelm AJ, Butow KW, Weber A : Silica granuloma of a lymph node. *J Oral Maxillofac Surg* 1988 ; 17 : 352-3.
- Heller DS, Westhoff C, Gordon RE, Katz N : The relationship between perineal cosmetic talc usage and ovarian tal particle burden. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1507-10.
- Werebe EC, Pazetti R, Milanez De Campos JR : Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999 ; 115 : 190-3.
- Kennedy L, Harley RA, Sahn SA, Strange C : Talc slurry pleurodesis, pleural fluid and histologic analysis. *Chest* 1995 ; 107 : 1707-12.
- Campos Milanez JR, Werebee EC, Vargas FS : Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1987 ; 349 : 251-2.