

# Sarcoïdose ou réaction granulomateuse à une surcharge métallique : à propos de trois cas

M. Catinon<sup>ab</sup>, C. Chemarin<sup>a</sup>, AS. Blanchet<sup>a</sup>, S. Vuillermoz<sup>a</sup>, C. Cavalin<sup>b</sup>, PA. Rosental<sup>b</sup>, S. Assaad<sup>a</sup>, L. Thiberville<sup>c</sup>, M. Vincent<sup>ab</sup>

<sup>a</sup> CH St Joseph et St Luc, 20 Quai Claude Bernard, Lyon 69007, France - <sup>b</sup> Centre d'études européennes de Sciences Po, 28, rue des Saints-Pères 75007 Paris - <sup>c</sup> CHU Hôpitaux de Rouen, 1 rue de Germon 76031 Rouen

CONGRES DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE (CPLF) 2014, MARSEILLE France, 31 janvier – 2 février

## I. Introduction

Une des causes de la sarcoïdose pourrait être un stimulus inorganique [1]. Silice et talc ont été incriminés mais les expositions à des métaux sont plus rares. Nous rapportons trois cas de granulomatoses liées à une surcharge en particules métalliques pour lesquels un interrogatoire approfondi et une analyse minéralogique font discuter le rôle de cette surcharge dans le développement de la pathologie.

## II. Matériel et méthodes

Pour les deux premiers cas, la mesure de l'empoissièrement pulmonaire est réalisée par une analyse numérique d'image "Image J" [2], à partir de clichés issus d'observations en microscopie optique suite à une étape de digestion/filtration du lavage broncho-alvéolaire (LBA) (cas n°1) et du tissu pulmonaire (cas n°2). Une analyse de 100 particules en microscopie électronique à transmission (MET) (JEOL JEM-1400) couplée à une microanalyse (MA) a permis l'établissement de diagrammes illustrant la composition de l'empoissièrement pulmonaire. La mesure de l'empoissièrement en microscopie optique, qui nécessite la destruction de la matière organique contenue dans l'échantillon, n'est pas applicable lors d'une étude in situ (cas n°3) où seule l'analyse en microscopie électronique est réalisée.

## III. Cas clinique n°1

### A. Cas clinique

M. L., (service du Pr Thiberville à Rouen) né en 1965, soudeur dans un chantier naval, présente un syndrome infiltratif à prédominance micro-nodulaire en 2007 et des adénopathies médiastino-hilaires calcifiées pour lesquelles le diagnostic est compatible avec une sarcoïdose. Devant l'aggravation des données radio-cliniques, alors qu'il est affecté à un nouveau poste avec notion d'exposition à l'aluminium, un lavage broncho-alvéolaire nous est adressé pour analyse minéralogique.

### B. Analyse minéralogique du LBA

L'analyse optique met en évidence un empoissièrement de  $356 \times 10^3$  particules par ml de LBA (moy geo, n=3). L'analyse en MET et MA montre de nombreux amas de particules sphériques typiques d'oxyde d'aluminium (Fig.1a) constituant plus de 70% des particules analysées (Fig.1b).

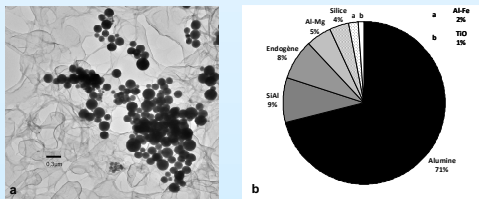


Figure 1 : a) Cliché MET (x30 000) du LBA de M. L. sur un amas de particules sphériques d'alumine, b) Diagramme de MA sur 100 particules.

## IV. Cas clinique n°2

### A. Cas clinique

M. P., né en 1967, a exercé une activité de brosse et polissage d'instruments de chirurgie sans port de masque de 1989 à 1996. En 1995, une lymphadénectomie cervicale gauche pour adénopathie a montré une inflammation réactionnelle non spécifique. En avril 2011, à l'occasion d'un épisode de toux, des micro-nodules pulmonaires sont découverts, dont le plus volumineux mesure 13 mm. Une fibroscopie s'avère négative. Le PET Scan montre une hyper-fixation modérée de deux nodules et une hyper-fixation des glandes salivaires dont la biopsie est négative. Devant l'apparition de l'excavation du nodule le plus volumineux, le patient subit une thoracoscopie en janvier 2013 avec exérèse de ce nodule. L'anatomopathologie le qualifie d'inflammatoire éphélioïde et giganto-cellulaire avec nécrose caséuse évoquant en premier lieu une tuberculose. La recherche de BK est cependant négative.

### B. Analyse minéralogique de la biopsie pulmonaire

L'analyse optique met en évidence quelques particules biréfringentes et un empoissièrement de  $354 \times 10^6$  particules par g de poumon sec (moy geo, n=3) se situant dans le quatrième quartile de notre population de référence (28 sujets issus de l'institut médico-légal de Lyon), soit un empoissièrement que l'on peut juger important. L'analyse en MET montre la présence de particules de fer-chrome (Fig.3a) en proportions anormalement élevées (Fig.3b).

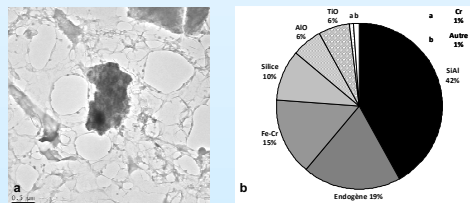


Figure 3 : a) Cliché MET (x30 000) sur une particule de Fer-Chrome issue de la biopsie pulmonaire de M. P., b) Diagramme de MA sur 100 particules.

## V. Cas clinique n°3

### A. Cas clinique

Mme M., née en 1946, est hospitalisée en service de médecine interne au CH St Joseph et St Luc pour bilan d'adénomégalies diffuses sus et sous diaphragmatiques en 2010. On retient comme antécédents une sarcoïdose ancienne et stable sans traitement avec pneumonie chronique du lobe moyen connue depuis 1970. Le PET Scan réalisé en 2010 met en évidence une fixation intense avec SUV Max de 6 faisant évoquer un lymphome au niveau abdominal. La biopsie ganglionnaire montre une inflammation ganglionnaire éphélioïde et giganto-cellulaire sans nécrose, évoquant en premier lieu une sarcoïdose. Devant la présence de macrophages chargés d'inclusion PAS+, une réaction à substance exogène est évoquée. La reprise de l'interrogatoire met en évidence une activité en hobby de ponçage et d'abrasion de meubles plusieurs heures par semaine depuis 30 ans. L'observation en lumière polarisée des coupes microscopiques de ganglion met en évidence la présence de particules biréfringentes.

### B. Analyse minéralogique in situ de la biopsie ganglionnaire

L'analyse optique met en évidence de nombreuses particules opaques inférieures à  $1 \mu\text{m}$  ainsi que quelques particules anisotropes de plus grande taille. L'analyse en MET et MA montre la présence de particules d'acier (Fig.2a) en proportion anormalement élevée (Fig.2b).

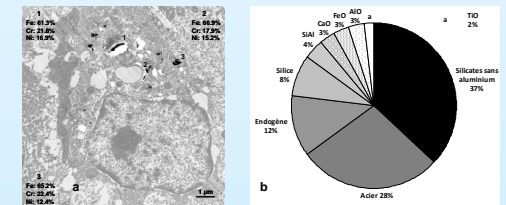


Figure 2 : a) Cliché MET (x12 000) sur la coupe de biopsie ganglionnaire de Mme M avec mise en évidence de particules d'acier, b) Diagramme de MA sur 100 particules.

## VI. Discussion

Le cas n°1, qui présente une proportion anormalement élevée de particules d'oxyde d'aluminium dans le LBA, rappelle celui décrit par De Vuyst en 1987 d'une granulomatoses pulmonaire d'allure sarcoïdiforme induite par des poussières d'aluminium [3]. L'analyse optique montre un taux d'empoissièrement supérieur, sans significativité statistique, à une moyenne géométrique obtenue sur 6 témoins porteurs de maladie infiltrative non liée à un empoissièrement avec une étiologie connue (1 BOOP, 2 séquelles de varicelle, 1 pneumopathie à la bléomycine, 1 tuberculose, 1 cas de micronodules métastatiques). Les nanoparticules d'oxyde d'aluminium ne sont pas visibles en microscopie optique.

Les cas 2 et 3 possèdent des taux anormaux de particules d'acier. En 1996, Doorn décrit des réactions granulomateuses tissulaires au contact de prothèses métalliques en acier et évoque la présence de particules d'usure de débris métalliques [4]. Il est légitime d'évoquer le rôle de la surcharge en particules d'acier dans le processus granulomateux.

Le risque lié aux particules inorganiques est sous-estimé et sous-évalué dans les enquêtes santé et travail actuelles [5]. Un nouveau questionnaire est en cours d'élaboration dans le cadre du projet "SILICOSIS" (ERC Advanced Grant Project) dirigé par Paul-André Rosental (Centre d'étude européennes - SciencesPo Paris) qui est partenaire du projet MINASARC mené avec le Groupe Sarcoïdose de la SPLF.

## VII. Conclusions

- La quantification des particules non fibreuses en microscopie optique par analyse numérique d'image est une première étape utile mais non suffisante pour l'identification d'une surcharge minérale.
- L'analyse en MET associée à une MA permet d'observer des particules inframicroscopiques sur filtre et/ou in situ et d'en déterminer la nature.
- L'analyse minéralogique doit être corrélée avec un interrogatoire d'exposition environnemental et professionnel "vie entière".