

FILE NAME: Brakes (BRK)

DATE: 1984

DOC#: BRK086

DOCUMENT DESCRIPTION: Journal Article - t dzōflăKŜŘ λyCŵŜyŎK øλúK 9yƎflăK
! ōăúŵI·Ŏú

CANADIAN ASBESTOS INFORMATION CENTRE
1180 SHEPPARD AVE. E. — STE 410
TORONTO, ONTARIO, CANADA M1S 2L3



CAIC
Code

6269
38
64
71
87

GUILLON, F., FOURET, P., VACHEROT, B., MIGNEE, C.,
CONSO, F. & TULLIEZ, M.:

A case of association of myeloproliferative syndrome
and pleural mesothelioma after an asbestos exposure (French)

(A propos d'un cas associant syndrome myéloprolifératif et
mésothéliome pleural après exposition à l'amiante)

ARCHIVES DES MALADIES PROFESSIONNELLES DE MEDECINE DU
TRAVAIL ET DE SECURITE SOCIALE, 1984; 45(2): 119-121.

ABSTRACT

Both hematopoietic disorder and pleural mesothelioma was found and confirmed at autopsy in a man who had worked in an automobile workshop for many years. Exposure to asbestos is assumed by the authors but search for asbestos bodies in the lung tissue had negative result. The authors consider asbestos to be the cause of this man's mesothelioma but not of the hematological abnormality which is they consider an accidental coincidence.

P.V. Pelnar.

TABEAU III — Etablissement de la courbe d'étalonnage

Concentrations des solutions injectées 10^{-3} g/ 10^{-3} l	$\bar{r} \frac{h}{H}$	Limites des valeurs de r pour P = 0,05
0,30	0,809 (6)	$\pm 0,056$
0,24	0,643 (6)	$\pm 0,056$
0,18	0,482 (6)	$\pm 0,051$
0,12	0,326 (6)	$\pm 0,031$
0,06	0,168 (6)	$\pm 0,019$
0,03	0,090 (6)	$\pm 0,011$

h = pic d'o. toluidine
H = pic de n. octanol
(6) 6 injections par concentration étudiée

DISCUSSION

Le mode de prélèvement de vapeurs de polluants décrit dans le cas particulier de l'o.toluidine nous semble applicable aux vapeurs d'autres substances organiques adsorbables sur gel de silice. C'est un procédé simple, souple, n'imposant pas un dosage immédiat après le prélèvement mais simplement une désorption. Cette désorption se fait dans une solution où le produit à doser demeure stable lorsque les conditions de sa bonne conservation sont respectées; solution que l'on

peut définir lorsque l'on possède une connaissance satisfaisante du produit.

La technique de dosage quant à elle pourrait être encore améliorée, en particulier par l'utilisation d'une colonne capillaire, ce que nous envisageons de faire. Sur un plan plus général il est évident que la seule détermination des quantités de vapeurs de polluant dans une atmosphère ne saurait suffire à apprécier le risque professionnel d'exposition, puisqu'elle n'envisage que la pénétration dans l'organisme par voie respiratoire, ignorant la pénétration percutanée. Cependant toute teneur importante de vapeurs de polluant dans l'atmosphère, indépendamment d'une inhalation envisageable, peut également suggérer la présence à l'air libre du produit émetteur donc des contacts percutanés possibles. Il faut signaler que, pour des produits à faible tension de vapeur liquide ou solide et particulièrement dangereux, l'application de certaines procédures voisines de celles utilisées pour rechercher des contaminations locales par radio-éléments, de surfaces et d'appareillages, sont actuellement préconisées et viennent compléter fort utilement les mesures de prévention et d'hygiène générale. La démarche que nous avons menée ne peut que préciser des possibilités d'imprégnation. Elle se complète actuellement par des travaux concernant la recherche de la substance et/ou de ses métabolites dans l'urine à l'aide de la chromatographie en couche mince et de la chromatographie en phase gazeuse.

CANADIAN ASBESTOS INFORMATION CENTRE
1130 SHERBROOKE ST. W. — STE. 410
MONTREAL, (QUEBEC), CANADA H3A 2M3

A propos d'un cas associant syndrome myéloprolifératif et mésothéliome pleural après exposition à l'amiante

F. GUILLON⁽¹⁾, P. FOURET⁽²⁾, B. VACHEROT⁽³⁾, C. MIGNÉE⁽⁴⁾, F. CONSO⁽³⁾, M. TULLIEZ⁽⁵⁾

OBSERVATION. — M. P..., Lucien, 73 ans, ne présente aucun antécédent médical. En 1979, à l'occasion d'une asthénie, on découvre une anémie, une hyperplaquettose ($19 \times 10^5/\text{mm}^3$), une hyperleucocytose ($21 \times 10^3/\text{mm}^3$); la biopsie médullaire est riche en éléments des trois lignées, sans trouble de maturation. Il n'y a pas d'adénopathie palpable ni de splénomégalie. Le carotype est normal. Le diagnostic de syndrome myéloprolifératif difficile à classer est posé. Un traitement par busulfan puis hydroxyurée entraîne une stabilisation jusqu'en décembre 82.

Le malade présente alors deux pathologies distinctes:

D'une part une rechute hématologique (hématies: $2,5 \text{ M}/\text{mm}^3$; Hb: $7 \text{ g}/100 \text{ ml}$. V.G.M.: $90 \mu\text{m}^3$; réticulocytes: $12 \times 10^3/\text{mm}^3$; leucocytes: $22 \times 10^3/\text{mm}^3$ dont 85 % de polynucléaires neutrophiles; plaquettes: $1,3 \text{ M}/\text{mm}^3$). La moelle osseuse est très richement cellulaire, avec une majorité de cellules granuleuses (70 %), sans excès de cellules jeunes (5 % de myéloblastes, 6 % de promyélocytes). Les mégacaryocytes sont nombreux ainsi que de volumineux amas de plaquettes. La

lignée érythroblastique est anormale: ponctuation basophile, corps de Joly, aspect feuilleté du cytoplasme des érythroblastes acidophiles. La coloration de Perl's révèle la présence de nombreux sidéroblastes en couronne (39 % des érythroblastes).



Fig. 1 et 2. — Radiographies du thorax. Épanchement pleural droit, important, cloisonné, refoulant le cœur sur la gauche. Aspect après ponction pleurale.

- (1) Service d'anatomie pathologique (Pr. Cl. Got) et chaire de médecine du travail, Paris VI (Pr. J. Proteau).
- (2) Service d'anatomie pathologique (Pr. Cl. Got).
- (3) Service de médecine interne (Pr. A. Nenna).
- (4) Service de médecine interne, (Pr. A. Nenna) et chaire de médecine du travail, Paris VI (Pr. J. Proteau).
- (5) Service d'hématologie, Hôpital R. Poincaré, Garches.

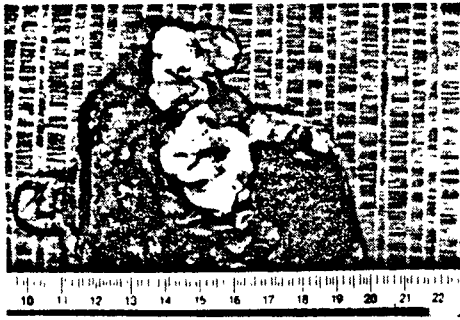


Fig. 3. — Aspect macroscopique de la tumeur lors de l'autopsie (plèvres diaphragmatiques).

opératoire et confirmé par l'autopsie. Le diagnostic histologique de ces tumeurs est souvent difficile du fait de leur grand polymorphisme. Les formes où la composante épithéliale prédomine doivent être distinguées d'une métastase d'un adénocarcinome, les formes purement mésenchymateuses d'un sarcome fibroblastique. L'étude en microscopie électronique des formes difficiles (purement épithéliales ou purement conjonctives), permet de faire le diagnostic en mettant en évidence sur les cellules tumorales des aspects évoquant leur origine mésothéliale⁶. Dans notre cas, l'observation en microscopie optique de zone à différenciation épithéliale dans une tumeur principalement fusiforme permet d'affirmer le diagnostic, l'étude en microscopie électronique ne faisant que la confirmer.

La maladie hématologique: en octobre 1982, M. P... présente un tableau hématologique complexe associant un syndrome myéloprolifératif touchant les lignées granulées et plaquettaires et une atteinte de la lignée érythroblastique très particulière (anémie sidéroblastique avec une hémoglobine à 7 g et dans la moelle un pourcentage élevé de sidéroblastes en couronne). Cette association peu fréquente traduit probablement une atteinte de la cellule souche se manifestant comme une myéloprolifération pour deux lignées et comme une myélodysplasie pour la troisième.

Les liens entre les deux affections: si la responsabilité de l'amiante est maintenant bien établie pour ce qui concerne la genèse de certains cancers tels que les mésothéliomes ou les cancers bronchiques, pour d'autres la preuve d'un lien de causalité est difficile à faire,

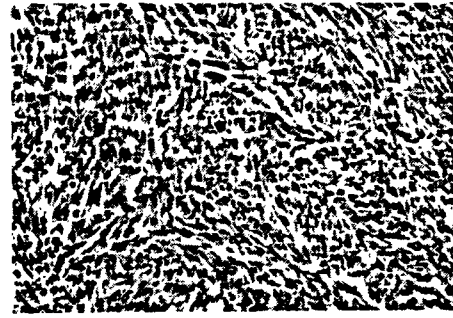


Fig. 4. — Aspect microscopique de la tumeur. Zone de prolifération fusiforme. H.E.S. Gros. 10 x 5.

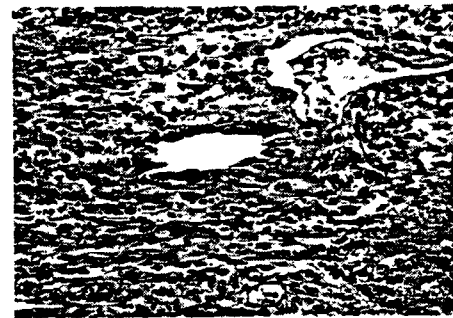


Fig. 5. — Aspect microscopique de la tumeur. Composante épithéliale. H.E.S. Gros. 20 x 5.

notamment pour les carcinomes du larynx, les cancers du tractus gastro-intestinal, ou du système réticulo-endothélial. Les cas d'association de syndrome myéloprolifératif et d'exposition à l'amiante sont exceptionnels (Gerber⁷ en cite deux cas) et semblent plus dus, comme c'est probablement le cas chez notre malade, à la coexistence de deux pathologies différentes qu'à l'existence de deux manifestations pathologiques dues au même processus ou au même agent pathogène.

(6) Suzuki Y. et al.: Ultrastructure of human malignant diffuse mesothelioma. *Am. J. pathol.*, 1976, 85, 241-262.

(7) Gerber M.A.: Asbestotic and neoplastic disorders of the hematopoietic apten. *Ann. J. clin. pathol.*, 1970, 53, 204-208.

TABLEAU III — Etablissement de la courbe d'étalonnage

Concentrations des solutions injectées 10^{-3} g/ 10^{-3} l	$\frac{r}{H}$	Limites des valeurs de r pour P = 0,05
0,30	0,809 (6)	$\pm 0,056$
0,24	0,643 (6)	$\pm 0,056$
0,18	0,482 (6)	$\pm 0,051$
0,12	0,326 (6)	$\pm 0,031$
0,06	0,168 (6)	$\pm 0,019$
0,03	0,090 (6)	$\pm 0,011$

h = pic d'o. toluidine
H = pic de n. octanol
(6) 6 injections par concentration étudiée

DISCUSSION

Le mode de prélèvement de vapeurs de polluants décrit dans le cas particulier de l'o. toluidine nous semble applicable aux vapeurs d'autres substances organiques adsorbables sur gel de silice. C'est un procédé simple, souple, n'imposant pas un dosage immédiat après le prélèvement mais simplement une désorption. Cette désorption se fait dans une solution où le produit à doser demeure stable lorsque les conditions de sa bonne conservation sont respectées; solution que l'on

peut définir lorsque l'on possède une connaissance satisfaisante du produit.

La technique de dosage quant à elle pourrait être encore améliorée, en particulier par l'utilisation d'une colonne capillaire, ce que nous envisageons de faire. Sur un plan plus général il est évident que la seule détermination des quantités de vapeurs de polluant dans une atmosphère ne saurait suffire à apprécier le risque professionnel d'exposition, puisqu'elle n'envisage que la pénétration dans l'organisme par voie respiratoire, ignorant la pénétration percutanée. Cependant toute teneur importante de vapeurs de polluant dans l'atmosphère, indépendamment d'une inhalation envisageable, peut également suggérer la présence à l'air libre du produit émetteur donc des contacts percutanés possibles. Il faut signaler que, pour des produits à faible tension de vapeur liquide ou solide et particulièrement dangereux, l'application de certaines procédures voisines de celles utilisées pour rechercher des contaminations locales par radio-éléments, de surfaces et d'appareillages, sont actuellement préconisées et viennent compléter fort utilement les mesures de prévention et d'hygiène générale. La démarche que nous avons menée ne peut que préciser des possibilités d'imprégnation. Elle se complète actuellement par des travaux concernant la recherche de la substance et/ou de ses métabolites dans l'urine à l'aide de la chromatographie en couche mince et de la chromatographie en phase gazeuse.

A propos d'un cas associant syndrome myéloprolifératif et mésothéliome pleural après exposition à l'amiante

F. GUILLON⁽¹⁾, P. FOURET⁽²⁾, B. VACHEROT⁽³⁾, C. MIGNÉE⁽⁴⁾, F. CONSO⁽³⁾, M. TULLIEZ⁽⁵⁾

OBSERVATION. — M. P.... Lucien, 73 ans, ne présente aucun antécédent médical. En 1979, à l'occasion d'une asthénie, on découvre une anémie, une hyperplaquettose ($19 \times 10^3/\text{mm}^3$), une hyperleucocytose ($21 \times 10^3/\text{mm}^3$); la biopsie médullaire est riche en éléments des trois lignées, sans trouble de maturation. Il n'y a pas d'adénopathie palpable ni de splénomégalie. Le carotype est normal. Le diagnostic de syndrome myéloprolifératif difficile à classer est posé. Un traitement par busulfan puis hydroxyurée entraîne une stabilisation jusqu'en décembre 82.

Le malade présente alors deux pathologies distinctes:

D'une part une rechute hématologique (hématies: $2,5 \text{ M}/\text{mm}^3$; Hb: $7 \text{ g}/100 \text{ ml}$. V.G.M.: 90 mm^3 ; réticulocytes: $12 \times 10^3/\text{mm}^3$; leucocytes: $22 \times 10^3/\text{mm}^3$ dont 85% de polynucléaires neutrophiles; plaquettes: $1,3 \text{ M}/\text{mm}^3$). La moelle osseuse est très richement cellulaire, avec une majorité de cellules granuleuses (70%), sans excès de cellules jeunes (5% de myéloblastes, 6% de promyélocytes). Les mégacaryocytes sont nombreux ainsi que de volumineux amas de plaquettes. La

lignée érythroblastique est anormale: ponctuation basophile, corps de Joly, aspect feuilleté du cytoplasme des érythroblastes acidophiles. La coloration de Perl révèle la présence de nombreux sidéroblastes en couronne (39% des érythroblastes).

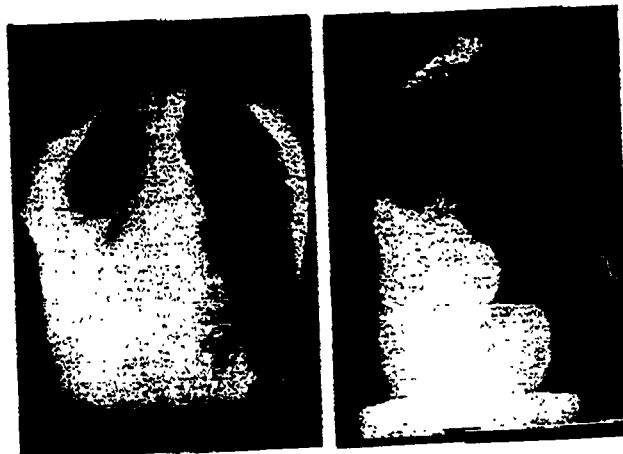


Fig. 1 et 2. — Radiographies du thorax. Epanchement pleural droit, important, cloisonné, refoulant le cœur sur la gauche. Aspect après ponction pleurale.

- (1) Service d'anatomie pathologique (Pr. Cl. Got) et chaire de médecine du travail, Paris VI (Pr. J. Proteau).
- (2) Service d'anatomie pathologique (Pr. Cl. Got).
- (3) Service de médecine interne (Pr. A. Nenna).
- (4) Service de médecine interne, (Pr. A. Nenna) et chaire de médecine du travail, Paris VI (Pr. J. Proteau).
- (5) Service d'hématologie, Hôpital R. Poincaré, Garches.

Cette rechute régresse après traitement par l'hydroxyurée.

D'autre part, une atteinte pleurale qui est visible sur les clichés thoraciques de face et de profil; ceux-ci montrent l'existence d'un épanchement pleural droit important, cloisonné, inhomogène, qui refoule le cœur vers la gauche (fig. 1 et 2). Après une ponction évacuatrice, les incidences standards sont complétées par des incidences obliques et en décubitus latéral droit et gauche à rayon horizontal sur lesquels l'épanchement persiste, abondant, cloisonné en avant et latéralement. Ils montrent également la présence d'une opacité parenchymateuse lobaire inférieure sous-jacente à l'épanchement pleural. Le liquide pleural est séro-hématique; il s'agit d'un liquide exsudatif, riche en hématies, de formule lymphocytaire. Les cultures et la recherche de B.K. sont négatives. L'étude anatomo-pathologique retrouve un liquide richement fibrineux contenant des cellules inflammatoires et des cellules mésothéliales dont la plupart présentent des signes dystrophiques. On n'observe aucune cellule néoplasique. La biopsie pleurale ne fournit aucun élément d'orientation (remaniements inflammatoires non spécifiques et absence d'élément de nature tumorale). La fibroscopie bronchique est négative (aspect inflammatoire non spécifique, absence d'élément tumoral et de corps ferrugineux sur les différents prélèvements et le liquide d'aspiration). Le taux de l'acide hyaluronique du liquide pleural est de 28 mg/l, alors que les chiffres considérés comme pathologiques par le laboratoire sont de 50 à 100 mg/l.

Devant ce tableau d'épanchement pleural droit persistant, malgré l'absence d'élément de diagnostic positif, chez un travailleur de 73 ans ayant été au contact de l'amiante, une décortication pleurale est réalisée au Centre chirurgical du Val d'Or (Pr. P. Verdoux). Le chirurgien rencontre une plèvre pariétale épaissie dont la partie inférieure est occupée par une masse volumineuse multi-mamelonnée. Des bourgeons multiples tapissent tout l'intérieur de la cavité pleurale. L'étude histologique du prélèvement chirurgical (Pr. G. de Brux), montre l'image d'un mésothéliome malin. Si en quelques points existent des éléments cellulaires un peu cubiques formant quelques structures rubulaires peu nombreuses, le plus souvent existent des éléments cellulaires fusiformes de type mésoenchymateux, agencés en faisceaux enroulés sur eux-mêmes. La tumeur infiltre en profondeur le tissu pariétal. L'étude conclut à l'existence d'un mésothéliome malin au caractère histologique essentiellement fusiforme.

En post-opératoire, l'état général s'aggrave et le malade décède en mars 1983. A l'autopsie, la face diaphragmatique du lobe inférieur du poumon droit est bordée d'une épaisse coque blanchâtre (fig. 3); le tissu, homogène et ferme à la coupe, dépourvu de cavité, apparaît franchement tumoral. Il envahit la partie superficielle du poumon sous-jacent sous forme de plusieurs nodules bien limités. On retrouve également une métastase surrénalienne droite de petite taille. L'examen histologique de la plèvre montre l'existence d'une prolifération à prédominance mésoenchymateuse constituée de cellules fusiformes aux atypies nombreuses (fig. 4). Il existe quelques aspects storiformes, des plages d'imbibition oedémateuse et des zones de nécrose souvent étendues. La composante épithéliale est difficile à mettre en évidence car réduite à de rares formations rubulaires et à quelques petits massifs qui s'isolent du fond sarcomateux (fig. 5). Le bleu alcian à pH 1 ou 2,5, ainsi que la recherche de corps asbestosiques par le perls, se sont avérés négatifs même au niveau des lobes inférieurs. La métastase surrénalienne droite est confirmée. La moelle hématopoïétique est anormalement riche, l'hyperplasie porte sur les trois lignées, mais prédomine sur les mégacaryocytes et les granulocytes. Il existe une nette myélofibrose réticulaire avec des engainements mono et paucicellulaires. La numération des corps ferrugineux effectuée par le laboratoire d'études des particules inhalées (Mme A. Gaudichet) ne montre pas de rétention pulmonaire élevée (200 CA/g de tissu sec, pour une valeur de référence de 1 000). L'observation en microscopie électronique* retrouve un aspect de cellules de type fibrosarco-

mateux dont certaines présentent des signes discrets de différenciation épithéliale (contact direct en deux cellules adjacentes, ébauche de jonction intracellulaire).

DISCUSSION

La discussion de ce cas permet de mettre en évidence la difficulté du diagnostic de mésothéliome pleural, de préciser la nature de l'affection hématologique présentée par notre malade et de s'interroger sur les liens qui pourraient relier ces deux affections.

Le diagnostic des mésothéliomes pleuraux malins nécessite de multiples investigations. En effet, devant un tableau d'épanchement pleural persistant, la relative faible incidence des mésothéliomes fait rechercher d'abord une cause infectieuse ou une tumeur maligne d'une autre origine. C'est la négativité de ces recherches qui ont fait suspecter le diagnostic. Mais les éléments en faveur d'un mésothéliome sont rares; l'étude cytologique est négative comme c'est le cas assez souvent (Elmes et coll. estiment à 0,4% le nombre de cas où la cytologie permet un diagnostic)¹. Le taux d'acide hyaluronique est bas mais son augmentation est un signe inconstant (Boersma)². Les corps ferrugineux, qui pourraient authentifier l'exposition à l'amiante, ne sont pas retrouvés dans le lavage bronchique³.

L'enquête professionnelle, toujours importante, a permis dans notre cas de retrouver une notion d'exposition professionnelle à l'amiante de M. P..., sellier de 1926 à 1971 dans différentes petites entreprises de construction automobiles. Malgré l'absence de données chiffrées concernant l'atmosphère de travail, on peut penser que l'exposition a été relativement faible comme tendrait à le montrer la teneur en corps asbestosiques du tissu pulmonaire. Mais des cas de mésothéliome pleural survenant après exposition faible (parfois indirecte par continuité de poste de travail comme dans notre cas) ne paraissent pas exceptionnels comme le montre Chen⁴ qui publie un cas survenu pour une exposition ayant mené à une densité de 168 CA/5 g de tissu sec. D'autre part, la durée séparant le début de l'exposition du diagnostic correspond aux données de la littérature (40 ± 15 ans)⁵. Le diagnostic sera porté après décortication par l'étude histologique de la pièce

(1) Elmes P.C. and Simpson M.J.C.: The clinical aspects of mesothelioma. *Q.J. med.*, 1976, 45, 427-449.

(2) Boersma A. et al.: Diffuse mesothelioma: biochemical stage in the diagnostic, detection and measurement of hyaluronic acid in the pleural fluid. In *Biological effect of asbestosis*. P. Bogovski édit, 1973, p. 65-67.

(3) Bignon J. et coll.: Mise en évidence des corps ferrugineux par micro-filtration de l'expectoration. *Nouv. press. méd.* 1973, 2, 1697-1700.

(4) Chen W.J. et al.: Malignant mesothelioma with minimal asbestos exposure. *Human pathology*, 1978, 9, 3, 253-258.

(5) Champeix J.: Pathologie de l'amiante. *Arch. mal. prof.*, 1976, 37, 9, 595-628.

* Sc. 18 microscopie électronique des complexes moléculaires normaux et pathologiques, Institut biomédical des Cordeliers, Paris.



Fig. 3. — Aspect macroscopique de la tumeur lors de l'autopsie (plèvres diaphragmatiques).

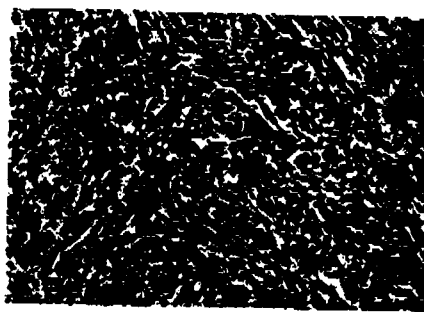


Fig. 4. — Aspect microscopique de la tumeur. Zone de prolifération fusiforme. H.E.S. Gros. 10 x 5.

opératoire et confirmé par l'autopsie. Le diagnostic histologique de ces tumeurs est souvent difficile du fait de leur grand polymorphisme. Les formes où la composante épithéliale prédomine doivent être distinguées d'une métastase d'un adénocarcinome, les formes purement mésenchymateuses d'un sarcome fibroblastique. L'étude en microscopie électronique des formes difficiles (purement épithéliales ou purement conjonctives), permet de faire le diagnostic en mettant en évidence sur les cellules tumorales des aspects évoquant leur origine mésothéliale⁶. Dans notre cas, l'observation en microscopie optique de zone à différenciation épithéliale dans une tumeur principalement fusiforme permet d'affirmer le diagnostic, l'étude en microscopie électronique ne faisant que la confirmer.

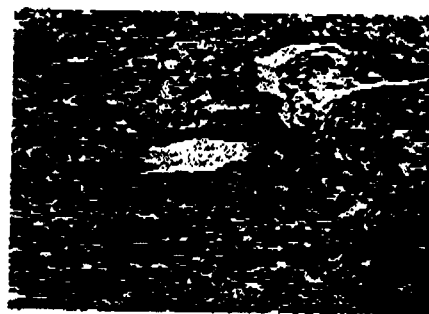


Fig. 5. — Aspect microscopique de la tumeur. Composante épithéliale. H.E.S. Gros. 20 x 5.

La maladie hématologique: en octobre 1982, M. P... présente un tableau hématologique complexe associant un syndrome myéloprolifératif touchant les lignées granulueuses et plaquettaires et une atteinte de la lignée érythroblastique très particulière (anémie sidéroblastique avec une hémoglobine à 7 g et dans la moelle un pourcentage élevé de sidéroblastes en couronne). Cette association peu fréquente traduit probablement une atteinte de la cellule souche se manifestant comme une myéloprolifération pour deux lignées et comme une myélodysplasie pour la troisième.

Les liens entre les deux affections: si la responsabilité de l'amiante est maintenant bien établie pour ce qui concerne la genèse de certains cancers tels que les mésothéliomes ou les cancers bronchiques, pour d'autres la preuve d'un lien de causalité est difficile à faire,

notamment pour les carcinomes du larynx, les cancers du tractus gastro-intestinal, ou du système réticulo-endothélial. Les cas d'association de syndrome myéloprolifératif et d'exposition à l'amiante sont exceptionnels (Gerber⁷ en cite deux cas) et semblent plus dus, comme c'est probablement le cas chez notre malade, à la coexistence de deux pathologies différentes qu'à l'existence de deux manifestations pathologiques dues au même processus ou au même agent pathogène.

(6) Suzuki Y. et al.: Ultrastructure of human malignant diffuse mesothelioma, *Am. J. pathol.*, 1976, 85, 241-262.

(7) Gerber M.A.: Asbestos and neoplastic disorders of the hematopoietic system. *Ann. J. clin. pathol.*, 1970, 53, 204-208.