

Faculté de Médecine Université Constantine 3

Service de Médecine Interne- CHU Dr Benbadis Constantine

Pr H.Benabderrahmane

Les Granulomatoses Systémiques

Objectifs du cours :

- Définir les granulomatoses systemiques
- Préciser l'intérêt des examens anatomo-pathologiques
- Classer les granulomatoses systemiques
- Reconnaitre les principales etiologies

Plan du cours :

- I Introduction Définition des granulomatoses
- II Rappel anatomopathologique
- III Physiopathologie
- IV Classification des granulomatoses
- V Démarche diagnostique
- VI Sarcoidose
- VII Conclusion
- VIII References

**Selon le Programme national d'enseignement de 6eme année Médecine
Année Universitaire 2023-2024**

Les Granulomatoses Systémiques

I-Definition

- Les granulomatoses systémiques représentent un groupe très hétérogène d'affections caractérisées par l'atteinte de plusieurs organes par des granulomes dit tuberculoïde.
- Les granulomatoses systémiques représentent 4 % des causes de fièvres prolongées

II-Rappel Anatomopathologique

- Toute pathologie dont la description lésionnelle anatomopathologique comporte une composante granulomateuse :c'est à dire une réaction inflammatoire macrophagique faite d'histiocytes épithélioïdes associés à des cellules histiocytaires géantes multinucléées (Figure1)
- Ces inflammations granulomateuses tuberculoïdes sont constituées d'un granulome épithélioïde et gigantho-cellulaire, entouré en périphérie d'une couronne lymphocytaire.

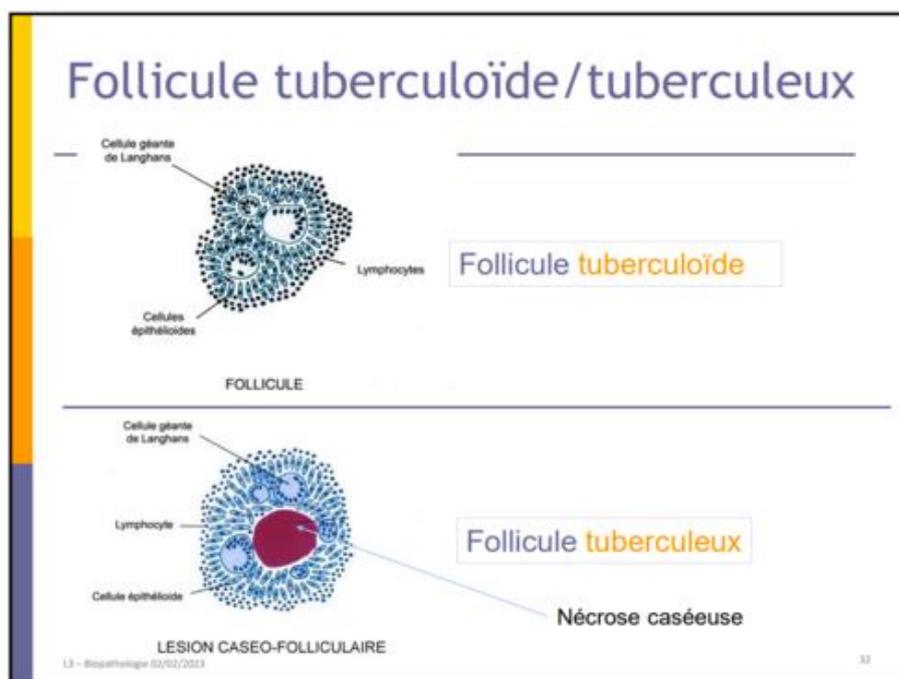


Figure1- Follicules (ou Granulomes) tuberculoïde et tuberculeux

III-Physiopathologie

► Les granulomes se forment en réponse à l'agression d'un organe, et ont pour objectif de limiter l'extension de l'agent responsable de l'agression au reste de l'organe et aux autres tissus. Ils constituent donc une réponse à une agression locale, avec limitation de l'inflammation aiguë mais persistance d'une inflammation chronique autour de l'agent responsable qui n'est que partiellement éliminé.

► On distingue différents types de granulomes selon qu'ils résultent d'un mécanisme immunitaire ou non, selon la nature de l'agent agresseur ou selon le type et l'agencement des cellules qui les composent :

- **macrophages d'aspect normal (peu activés) et cellules géantes**, constitués en granulome autour d'un agent peu ou pas dégradé et peu immunogène (type réaction à corps étranger) ;
- **granulomes résultant d'une réponse immunitaire** car constitués autour d'un agresseur organique dont les peptides immunogènes ont attiré et activé des lymphocytes T et des monocytes-macrophages activés (cellules épithélioïdes) (ceci constituant alors un granulome épithélioïde, également dit tuberculoïde du fait de la description initiale au cours de la tuberculose) ;
- **granulome dont la richesse en cellules de Langerhans** constitue la signature histologique de l'histiocytose Langerhansienne

► La formation du granulome est due à la difficulté de dégradation et de digestion d'une particule étrangère par un macrophage.

Ainsi, cet antigène va persister dans le cytoplasme du macrophage, sous forme de phagolysosomes.

Schématiquement, la formation du granulome se fait en 2 étapes :

Le macrophage présente aux lymphocytes T, les peptides antigéniques, grâce aux complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II, présents à la surface du macrophage. Si les récepteurs du lymphocyte T, reconnaissent, la liaison peptides antigéniques et complexes majeurs d'histocompatibilité, il en résulte une activation de la digestion de l'antigène.

1^{ère} étape :

Dans certains cas, l'agent peut résister à la destruction du macrophage, et va persister longtemps dans le cytoplasme. La sécrétion des cytokines par les macrophages activés et par les lymphocytes T est responsable du recrutement de macrophages et lymphocytes T.

2^{ème} étape :

L'accumulation des lymphocytes, et des macrophages transformés en cellules épithélioïdes et cellules géantes, entraîne la formation du granulome

IV-Classification des granulomatoses

Les granulomatoses systémiques sont classées en trois groupes (voir tableau)

▶ **les granulomatoses infectieuses**

▶ **les granulomatoses non infectieuses secondaires** (produits chimiques, médicaments)

▶ **les granulomatoses "primitives"**

(angéites granulomateuses, certaines connectivites, certaines hémopathies, sarcoidose, histiocytose langheransienne etc..)

Tableau : principales etiologies des granulomatoses

<i>Infections</i>	<i>Angéites granulomateuses</i>	<i>Médicaments</i>
Bactériennes	Maladie de Wegener	Rein
Mycobactéries	Maladie de Churg et Strauss	Ampicilline
Tuberculose	Maladie de Horton	Méticilline
Mycobactéries atypiques	Maladie de Takayasu	Rifampicine
BCG	Maladie de Buerger	Spiramycine
Lèpre		Fénoprofène
Autres	<i>Autres connectivites</i>	Ibuprofène
Brucellose	Rhumatisme articulaire aigu	Diflunisal
Rickettsioses	Polyarthrite rhumatoïde	Floctafénine
Actinomycose	Lupus érythémateux disséminé	Glafénine
Mélioidose	Sclérodémie systémique	Noramidopyrine
Listériose		Paracétamol
Tularémie	<i>Hémopathies</i>	Furosémide
Pasteurellose	Maladie de Hodgkin	Spironolactone
Yersiniose	Lymphomes malins non hodgkiniens	Triamtérène
Infections à Chlamydia	Histiocytose maligne ou lymphome anaplasique	Acide tiénilique
Syphilis	Granulomateuse lymphomatoïde de Liebow	Bétanidine
Typhoïde et salmonelloses	Granulome centrofacial	Phénindione
Nocardiose	Lymphadénopathie angio-immunoblastique	
Borrélioses	Myélome	Foie
Donovanose	Leucémie aiguë lymphoblastique	Céphalexine
Bartonelloses		Izoniazide
Maladie de Whipple	<i>Cancers de sièges divers</i>	Aspirine
	<i>Divers</i>	Procaïnamide
Mycotiques	Sarcoïdose	Quinidine
Aspergillose	Histiocytose langheransienne	Méthyldopa
Histoplasmose	Granulomateuse nécrosante sarcoïdosiq	Hydralazine
Cryptococcose	Alvéolite allergique extrinsèque	Diltiazem
Coccidioïdomycose	Maladie de Crohn	Carbamazépine
Blastomycose	Maladie cœliaque	Diphénylhydantoïne
Candidose	Court-circuit jéjuno-iléal	Chlorpromazine
Sporotrichose	Cirrhose biliaire primitive	Chlorpropamide
Torulose	Maladie de Weber-Christian	Diazépam
	Sapho	Halothane
Parasitaires	Granulomateuse septique familiale	Métolazone
Bilharziose	Déficit immunitaire commun variable	Nitrofurantoïne
Distoplasmose	Malakoplakie	Procarbazine
Toxoplasmose	Granulome hyalinisant	Triazolam
Leishmaniose viscérale	Granulome plasmocytaire	Clofibrate
Ascariديوse	Interventions chirurgicales	Estroprogestatifs
Amibiase		Éthicholanolone
Échinococcose alvéolaire	<i>Agents physiques ou chimiques</i>	Interféron Alpha
Larva migrans viscérale	Beryllium, Talc	
Strongyloïdose	Zirconium, Paraffine	Rein et/ou foie
Ankylostomose	Aluminium	Oxacilline
Lambliase	Thorotrast, Mercure	Oxyphenbutazone
Capillariose	Silicone, Silice	Pénicilline G
Cysticercose	Corps étrangers	Clofamétacine
Pneumocystose	Cuivre	Sulfamides
Paludisme	Radiations, Téflon	Allopurinol
		Cotrimoxazole
Virales		Thiazidiques
VIH		Phénylbutazone
Virus d'Epstein-Barr		Fluoxétine
CytomégaloVirus		Diclofénac
Virus Coxsackie		
VHC		

V Demarche Diagnostique

a-Identification d'une granulomatose

▪Signes cliniques:

- Une fièvre prolongée inexpliquée : 40 %
- des myalgies 40 %
- Des troubles respiratoires 10 à 40 %
- une organo-mégalie 30 %
- les signes cutanés (Erythème noueux 20 %)
- Les signes oculaires (15 %)
- des troubles digestifs (15 %) sont les plus fréquemment cités
- L'acronyme **PADHOC** (poumons, adénopathies, arthrite, digestif, hépatique, œil, cutané)
-

▪Signes biologiques

- Syndrome inflammatoire inexpliqué
- une hypergammaglobulinémie (50 %)
- une cholestase intra-hépatique (50 %)
- une cytolyse (30 %)
- une acidose hyperchlorhémique (néphrite interstitielle granulomateuse 10 %)
- voire une hypercalcémie avec hypercalciurie ou plus rarement une lymphomonocytose.

▪Confirmation diagnostique

Aucun test biologique n'est décisif, le diagnostic de granulomatose repose obligatoirement sur la confirmation anatomo-pathologique par une biopsie avec mise en évidence du granulome avec présence de cellule épithélioïdes et de cellules géantes

La présence d'une nécrose caséuse est évocatrice de tuberculose.

Les biopsies pouvant être réalisées sont les suivantes :

- Biopsies de glandes salivaires
- Biopsie hépatique (\pm laparoscopie). positive dans 87 % des cas
- Biopsie de l'artère temporale

- la ponction biopsie osseuse (PBO) dans 68 % ; les granulomatoses les plus rencontrées sur la PBO sont les infections intra-cellulaires , les lymphomes malins les médicaments , la sarcoïdose
- Biopsie cutanée

b-Diagnostic étiologique

► Demarche etiologique

- Valeur de l'interrogatoire

- Les conditions socio-économiques
- Tabagisme
- Le Contexte professionnel etc

- Examens complémentaires

- Bilan infectieux : sans oublier le VIH
- Bilan immunologique: recherche des ANCA
- Bilan radiologique et endoscopique: Telethorax, TDM thoracique, abdomino-pelvien, TEP scan, endoscopies bronchiques et digestives
Lavage broncho-alveolaire

- Signes cliniques évocateurs

- **L'atteinte oculaire**, isolée ou associée à une granulomatose pulmonaire ou articulaire doit faire envisager en priorité le diagnostic de **sarcoïdose** (présence de granulations jaunâtres sur la conjonctive) mais également de certaines **vascularites inflammatoires ou de lymphomes malins** ;
- **L'érythème noueux** peut être observé dans n'importe quelle granulomatose avec néanmoins une priorité pour la **sarcoïdose**, les **infections à germe intracellulaire ou les entérocopathies inflammatoires** ; dans tous les cas l'érythème noueux confère à la granulomatose une signification pronostique favorable.
- Une granulomatose pulmonaire sera examinée différemment selon qu'il existe des adénopathies associée, une atteinte rénale ou ORL et ANCA positifs ou des désordres neurologiques (maladie de Liebow).
- **Une glande hypophyse volumineuse avec diabète insipide** orientera les recherches vers la **sarcoïdose, l'histiocytose, la maladie de Horton ou les lymphomes malins**.
- Une **aphtose** ou des **lésions granulomateuses endobuccales** sont très évocatrices d'une entérocopathie inflammatoires et en particulier d'une **maladie de Crohn**.

- **Une dermatite neutrophilique** (syndrome de Sweet, pyoderma gangrenosum, pustulose sous-cornée de Sneddon Wilkinson) dans un contexte de granulomatose est également évocatrice d'une **entérocologie inflammatoire**, de même que des **abcès aseptiques** multiples de la rate, du foie ou du cerveau

-Signes biologiques évocateurs

- Le lavage broncho-alvéolaire est utile s'il révèle **une alvéolite à CD4+** qui n'a néanmoins pas l'exclusivité de la sarcoïdose (résultats identiques dans la tuberculose, béryliose, asbestose, maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive) ou **d'alvéolite à CD8+** (alvéolite allergique, SIDA, silicose, histiocytose langerhansienne, pneumopathie à la cordarone, lupus érythémateux disséminé, maladie de Wegener (actuellement nommée granulomatose avec polyangeite (GPA)) et même sarcoïdose (3.8 % des cas).
- Les mêmes réserves concernent l'élévation de **l'enzyme de conversion de l'angiotensine** qui concerne trop d'affections pour être utilisée comme un test d'orientation de la sarcoïdose. En revanche, son intérêt dans l'appréciation de l'activité de la sarcoïdose est admis par tous les auteurs.
- Le dosage du **lysozyme** (muraminidase) semble plus spécifique. Elle ne serait élevée que dans la sarcoïdose et dans la tuberculose et pourrait à ce titre être davantage utilisée que l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Sa valeur comme critère d'évolutivité de la sarcoïdose est également communément admise.
- Enfin, certains marqueurs biologiques d'activité des macrophages sont prometteurs comme le **TNF alpha, l'interleukine 1 b.** **L'hypercalcémie**, secondaire à la production de calcitriol par les macrophages en réponse à l'interféron gamma, retrouvée dans la sarcoïdose manque également de spécificité et ne serait être considérée comme un argument en faveur de la **sarcoïdose**. Elle a été retrouvée dans **la tuberculose, la lèpre, la silicose, les coccidioidomycose, histoplasmoses, la béryliose, la maladie de Hodgkin.**

VI- LA SARCOIDOSE

Nous résumerons les éléments cliniques, biologiques et histologiques de la sarcoïdose en quelques points essentiels.

Ces points permettront de l'évoquer lors de la suspicion d'un diagnostic de granulomatose :

-La sarcoïdose est une affection multisystémique d'étiologie indéterminée avec une incidence de 3 à 10 pour 100 000 et caractérisée par la présence de granulomes épithélioïdes non caséux. Cette affection est hétérogène par son épidémiologie, sa présentation clinique et son devenir évolutif

-L'atteinte médiastino-pulmonaire s'observe chez environ 90% des patients et est très utile au diagnostic avec parfois toux, dyspnée

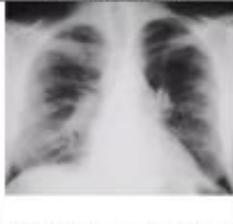
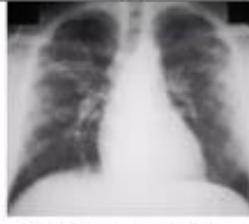
Il existe 4 stades radiologiques de l'atteinte pulmonaire

-stade 1 : adenopathies hilaires

-stade 2 : adenopathies hilaires et atteinte parenchymateuse

-stade 3 : atteinte parenchymateuse sans adenopathies

-stade 4 : signes de fibrose

Stade 1 adp hilare(s)	Stade 2 adp hilare(s) + atteinte parenchymateuse	Stade 3 atteinte parenchymateuse sans adp	Stade 4 signes de fibrose
			
Résolution spontanée 80%	Résolution spontanée 60%	Résolution spontanée 20%	Irréversible

- Les localisations extra-thoraciques sont polymorphes. Les atteintes oculaires (uvéite...), cutanées (lupus pernio, sarcoides cutanées...), ganglionnaires périphériques et hépatiques sont les plus fréquentes. Les autres sont plus rares : cœur (atteinte myocardique et péricardique, atteinte septum interventriculaire (bloc auriculo-ventriculaire), cardiomyopathie restrictive...), rein (néphrocalcinose...), neurologiques (atteintes méningées, encéphaliques, des nerfs crâniens, nerfs périphériques et musculaires), ORL (sinusite, parotidite...)

- Elle est caractérisée au plan histologique par des granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse dans les organes atteints.

- Les perturbations du métabolisme phosphocalcique sont les anomalies les plus fréquentes ; elles sont la conséquence d'une hyperexpression de la 25-hydroxyvitamine-D 1α -hydroxylase par les macrophages alvéolaires et ceux constituant les granulomes. Elles se manifestent par une hypercalcémie ou une hypercalciurie pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, une

nécrose tubulaire aiguë, ou bien favoriser la survenue de lithiases oxalocalciques voire des lésions de néphrocalcinose.

-Enzyme de conversion élevée dans 60% des cas en moyenne elle n'est pas spécifique de la sarcoïdose ; elle peut être retrouvée dans d'autres affections pneumologiques non sarcoïdiques (silicose, béryllose..) ou non pneumologiques (lepre, maladie de Gaucher, hyperthyroïdie, insuffisance rénale, cholestase..)

- On retrouve une anergie à l'IDR à la tuberculine : élément paraclinique intéressant pour le diagnostic différentiel avec une autre granulomatose qui est la tuberculose.

- **Le syndrome de Löfgren** associe un érythème noueux généralement fébrile ou des arthrites des chevilles et des adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales ; son évolution est dans 90% des cas spontanément favorable.

- **Le syndrome de Heerfordt** est une manifestation rare de la sarcoïdose associant dans sa forme classique une uvéite, parotidomégalie, paralysie faciale et fièvre

- **Le syndrome de Mikulicz** est défini par l'hypertrophie simultanée des glandes salivaires et lacrymales. Ce syndrome n'est pas spécifique de la sarcoïdose (retrouvé dans d'autres affections notamment la tuberculose, la maladie de Hodgkin et dans certaines leucémies.)

-**Le diagnostic de sarcoïdose** repose sur un tableau clinique compatible, la mise en évidence de granulomes à l'histologie, et l'élimination des autres granulomatoses.

- La moitié des patients atteints de sarcoïdose ont une évolution spontanément favorable de leur maladie dans les 2 ans qui suivent le diagnostic.

- Certaines atteintes de la sarcoïdose peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'organe atteint (poumon, œil, foie, rein) ou le pronostic vital (poumon, cœur, système nerveux central).

- La fibrose pulmonaire est le principal risque évolutif de la sarcoïdose : elle peut entraîner une insuffisance respiratoire chronique, s'associer à une hypertension pulmonaire et se compliquer d'infection aspergillaire chronique.

-Le traitement de référence de la sarcoïdose est la corticothérapie mais d'autres traitements peuvent être efficaces : antipaludéens de synthèse, immunosuppresseurs, biothérapies .

VII CONCLUSION

Les granulomatoses constituent un groupe hétérogène dont le diagnostic étiologique est assez difficile pour le clinicien

Les présentations cliniques sont polymorphes et rendent nécessaire une démarche diagnostique bien codifiée

Les examens anatomopathologiques sont la base de confirmation du diagnostic de granulomatoses systémiques.

VIII References

- 1- Papo, T., & Piette, J. C. (2000). Granulomatoses systémiques. *Khan MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC. Maladies et syndromes systémiques, 47, 1189-1206.*
- 2-Papo T, Piette JC. Granulomatoses systémiques. In: Godeau P, Herson S, Piette JC, editors. *Traité de médecine. Vol. 1. Paris: Flammarion Médecine–Sciences; 2004. p. 228–30.*
- 3-Papo, T. (2005). Granulomatoses systémiques. Mise en perspective. *La Revue de médecine interne, (26), S11.*
- 4-Gousseff, M., Mechaï, F., Lecuit, M., & Lortholary, O. (2008). Les granulomatoses systémiques d'origine infectieuse. *La Revue de médecine interne, 29(1), 15-27.*
- 5- Gousseff, M., & Lortholary, O. (2008). Orientation étiologique des granulomatoses systémiques, vers une nouvelle ère: quelle place pour notre vieille IDR?. *La Revue de médecine interne, 8(29), 683-684.*