

# **Les Granulomatoses Systémiques**

## **Objectifs du cours :**

- Définir les granulomatoses systemiques
- Preciser l'interet 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 giganto-cellulaire, entouré en périphérie d'une couronne lymphocytaire.

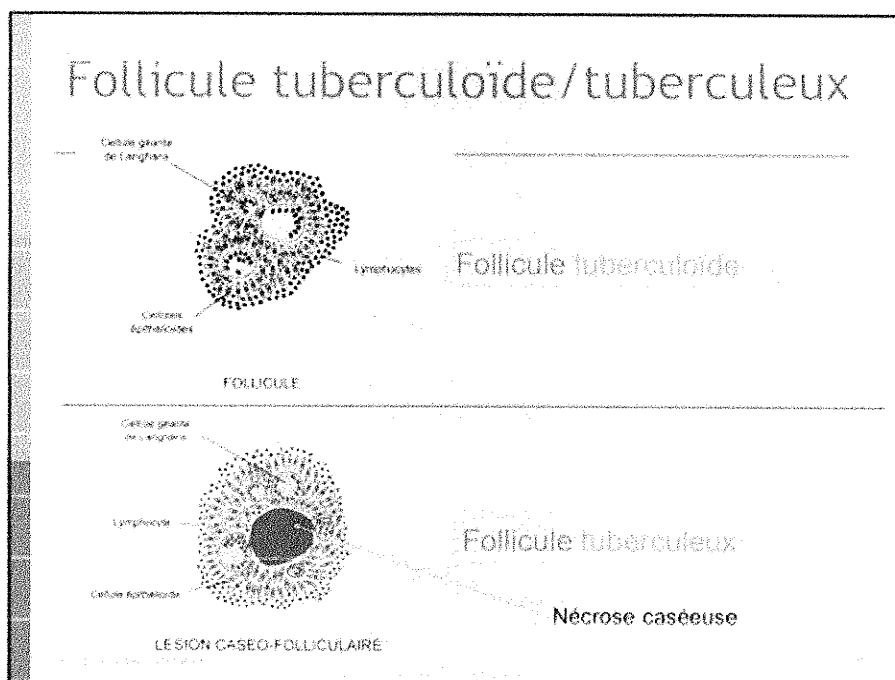


Figure1- Follicules (ou Granulomes) tuberculoïde et tuberculeux

### 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 dégradable 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<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> 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 langerhansienne etc..)

## 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 (± 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 etiological

- **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 **entérocolopathie 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, beryliose, 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 beryliose, la maladie de Hodgkin.**

## VI- LA SARCOIDOSE

Nous résumerons les elements 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 caséeux. 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


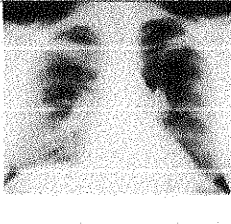


Il existe 4 stades radiologiques de l'atteinte pulmonaire

-stade 1 :adenopathies hilaires

-stade 2 :adenopathies hilaires et atteinte

parenchymateuse -stade 3 :atteinte parenchymateuse sans

adenopathies -stade 4 :signes de fibrose

| Stade 1<br>adp hilaires(s)  | Stade 2<br>adp hilaires(s) + atteinte<br>parenchymateuse                            | Stade 3<br>atteinte parenchymateuse sans<br>adp                                      | Stade 4<br>signes de fibrose  |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
| Résolution spontanée 80%  | Résolution spontanée 60%  | Résolution spontanée 20%   | Irréversible  |

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

- Elle est caractérisée au plan histologique par des granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséeuse 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-D1 $\alpha$ -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 sarcoidose ; elle peut être retrouvée dans d'autres affections pneumologiques non sarcoidosiques (silicose, beryllose..) 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 sarcoidose 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 sarcoidose (retrouvé dans d'autres affections notamment la tuberculose, la maladie de Hodgkin et dans certaines leucémies.)

- **Le diagnostic de sarcoidose** 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 sarcoidose ont une évolution spontanément favorable de leur maladie dans les 2 ans qui suivent le diagnostic.

- Certaines atteintes de la sarcoidose 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 sarcoidose : 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 sarcoidose 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.

**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                     |  | Fénoprophène       |
| Autres                    | <i>Autres connectivites</i>                  | Ibuprofène         |
| Brucelloses               | Rhumatisme articulaire aigu                  | Diflunisal         |
| Rickettsioses             | Polyarthrite rhumatoïde                      | Floctafénine       |
| Actinomycose              | Lupus érythémateux disséminé                 | Glaféline          |
| Mélioïdose                | Sclérodémie systémique                       | Noramidopyrine     |
| Listériose                |  | Paracétamol        |
| Tularémie                 | <i>Hémopathies</i>                           | Furosémide         |
| Pasteurellose             | Maladie de Hodgkin                           | Spiro lactone      |
| Yersiniose                | Lymphomes malins non hodgkiniens             | Triamterène        |
| Infections à Chlamydia    | Histiocytose maligne ou lymphome anaplasique | Acide tiénilique   |
| Syphilis                  | Granulomatose lymphomatoïde de Liebow        | Bétanidine         |
| Typhoïde et salmonelloses | Granulome centrofacial                       | Phénindione        |
| Nocardiose                | Lymphadénopathie angio-immunoblastique       |                    |
| Borrelïoses               | Myélome                                      | Foie               |
| Donovanose                | Leucémie aiguë lymphoblastique               | Céphalexine        |
| Bartonelloses             |  | Isoniazide         |
| Maladie de Whipple        | <i>Cancers de sièges divers</i>              | Aspirine           |
|                           | <i>Divers</i>                                | Procainamide       |
| Mycotiques                | Sarcôïdose                                   | Quinidine          |
| Aspergillose              | Histiocytose langheransienne                 | Méthylidopa        |
| Histoplasmosé             | Granulomatose nécrosante sarcôïdosiqûe       | Hydralazine        |
| Cryptococcose             | Alvéolite allergique extrinsèque             | Diltiazem          |
| Coccidioidomycose         | 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              | Granulomatose septique familiale             | Métolazone         |
| Bilharziose               | Déficit immunitaire commun variable          | Nitrofurantoiné    |
| Distoplasmosé             | Malakoplakie                                 | Procarbazine       |
| Toxoplasmosé              | Granulome hyalinisant                        | Triazolam          |
| Leishmaniose viscérale    | Granulome plasmocytaire                      | Clofibrate         |
| Ascariïdose               | 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      |  | Fluoxéine          |
| Cytomégalo virus          |  | Diclofénac         |
| Virus Coxsackie           |  |                    |
| VHC                       |  |                    |

|                     | GRANULOMATOSE<br>DE WEGENER  | POLYANGEITE<br>MICROSCOPIQUE   |
|---------------------|--|--|
| Signes généraux     | Fièvre,<br>amaigrissement,<br>arthralgie,<br>myalgies<br>Purpura, livedo,<br>hyperleucocytose,<br>CRP élevée   | Fièvre,<br>amaigrissement,<br>arthralgie,<br>myalgies<br>Purpura, livedo,<br>hyperleucocytose,<br>CRP élevée |
| Signes rénaux       | GNRP AVEC IRA  | GNRP + IRA   |
| Signes extra rénaux | Sinusite, Ulcérations<br>nasales et<br>pharyngées, Otite<br>Uvéite, Kératite<br>Toux, dyspnée,<br>hémoptysies,<br>infiltrats ou nodules<br>pulmonaires | Douleurs<br>abdominales<br>Infiltrats<br>pulmonaires<br>Insuffisance<br>coronaire<br><br>IRénale isolée++    |
| Histologie rénale   | Glomérulo-néphrite<br>extra-capillaire avec<br>parfois granulomes<br>constitués de cellules<br>épithéliales et de<br>cellules géantes                  | GN extra-Cap avec<br>infiltrat périvasculaire<br>non granulomateux   |
| ANCA                | (+) dans 90% des cas<br>De type c-ANCA anti-<br>protéase3  | (+) dans 80% des cas<br>De type p-ANCA, anti-<br>myéloperoxydase   |