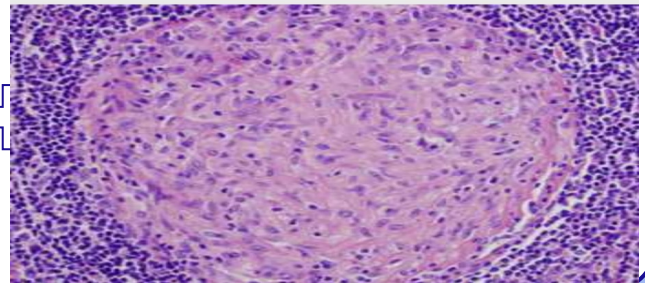


Les Granulomatoses systémiques

Dr- TANTO



Définition

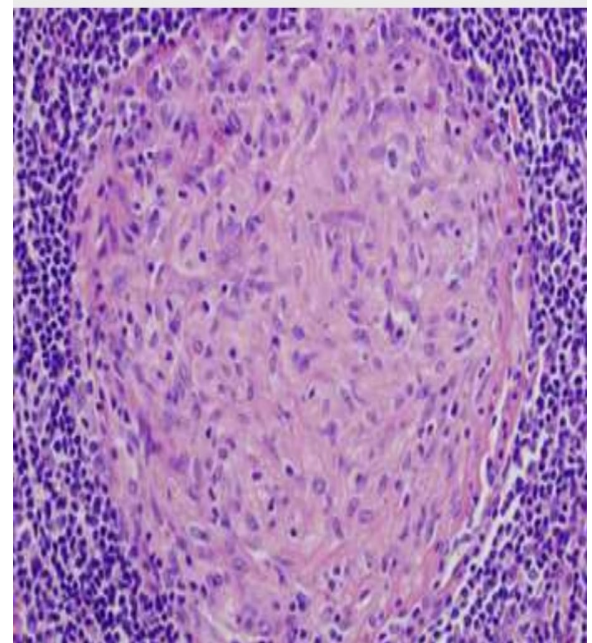
Les Granulomatoses représentent un ensemble d'affections définies **histologiquement** par la présence de granulome dit tuberculoïde : une réaction inflammatoire macrophagique faite :

- Cellules géantes
- Cellules épithélioïdes
- Une couronne lymphocytaire en

périphérie

Elles sont dites systémiques quand elles:

- Touchent plusieurs organes
- Ou si elles s'accompagnent de signes généraux et d'un syndrome inflammatoire



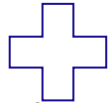
Intérêt de la question

Fréquence: Diversement appréciée

DC positif : Présentations cliniques atypiques
Confirmation histologique

Diagnostic étiologique : difficile car les causes sont multiples et variables d'un pays à un autre

Anatomopathologie

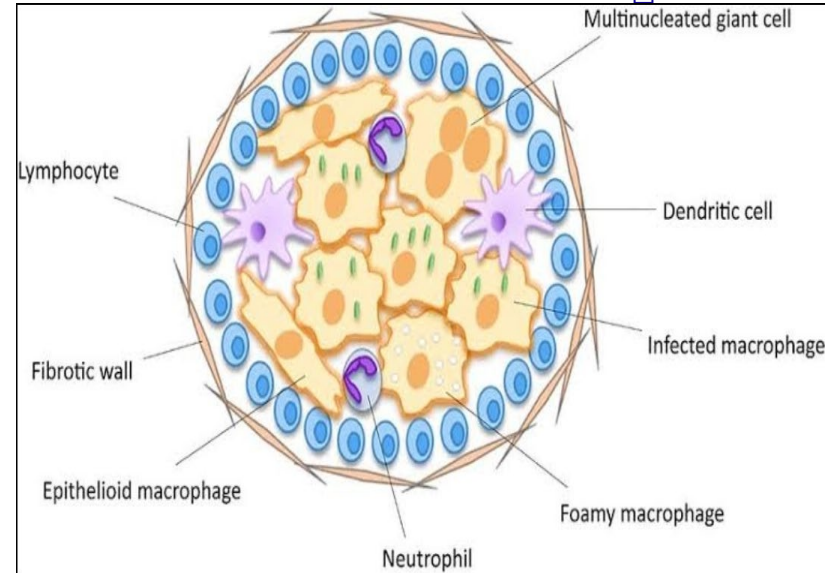


Le granulome est fait de:

Cellules épithélioïdes
Cellules géantes,
Couronne lymphocytaire.

LES CELLULES ÉPITHÉLIOÏDES : Grandes cellules à noyau clair,

LES CELLULES GÉANTES : plurinucléées, . Leurs noyaux et l'aspect du cytoplasme sont identiques à ceux des cellules épithélioïdes. Résultent de la Fusion de cellules épithélioïdes avec des macrophages



Anatomopathologie

Selon la population cellulaire on distingue plusieurs types de granulomes :

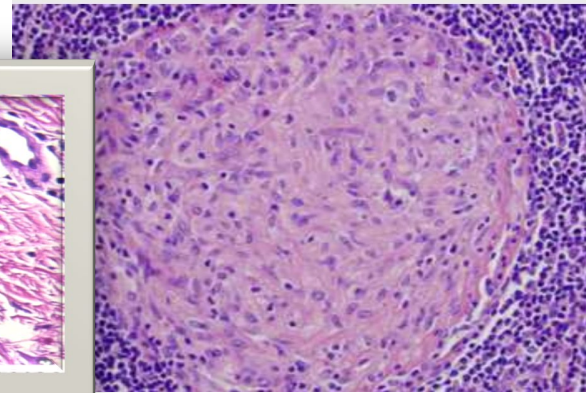
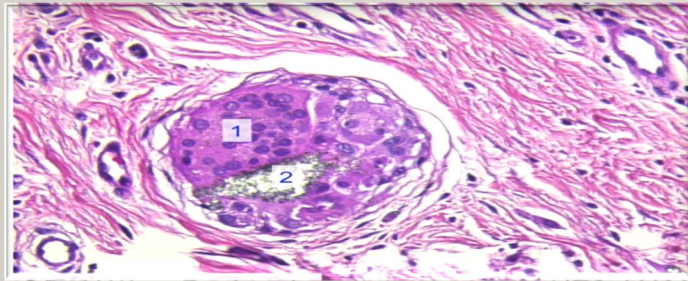
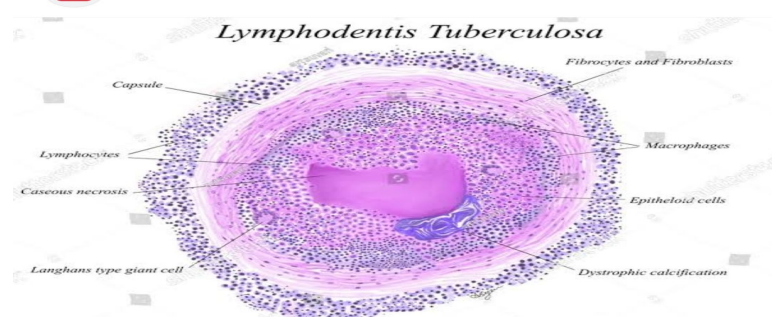
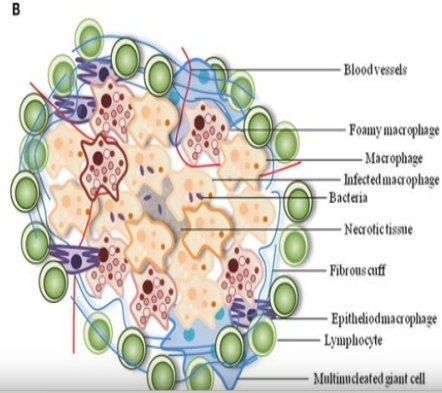
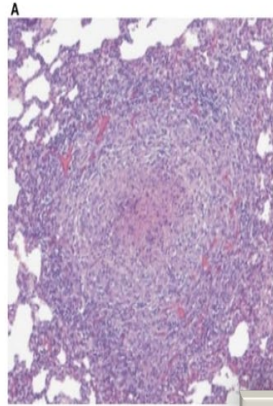
Granulome à prédominance histiocyttaire : Lèpre.

Granulome épithélioïdes et géantocellulaire : Tuberculose

Granulome lipophagique : Lipides.

Granulome histiocyttaire et à polynucléaires : Angéite granulomateuse...

Granulome au cours des cancers : Lymphome de Hodgkin, Lymphome T, Carcinome lympho-épithélial du nasopharynx.



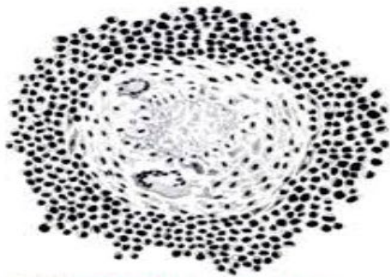


FIG. 9-12. Tuberculoid granuloma.
Tuberculoid

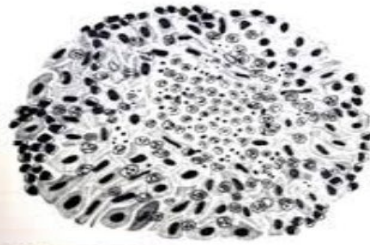


FIG. 9-13. Suppurative granuloma.
Suppurative

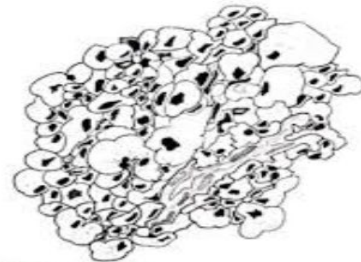


FIG. 9-17. Xanthogranuloma.
Xanthogranuloma



FIG. 9-18. Sarcoid granuloma.
Sarcoid

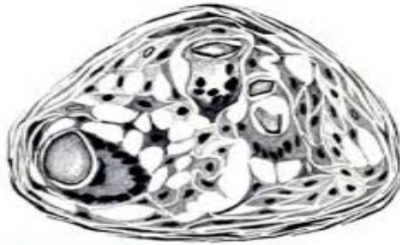


FIG. 9-19. Foreign body granuloma.
Foreign body



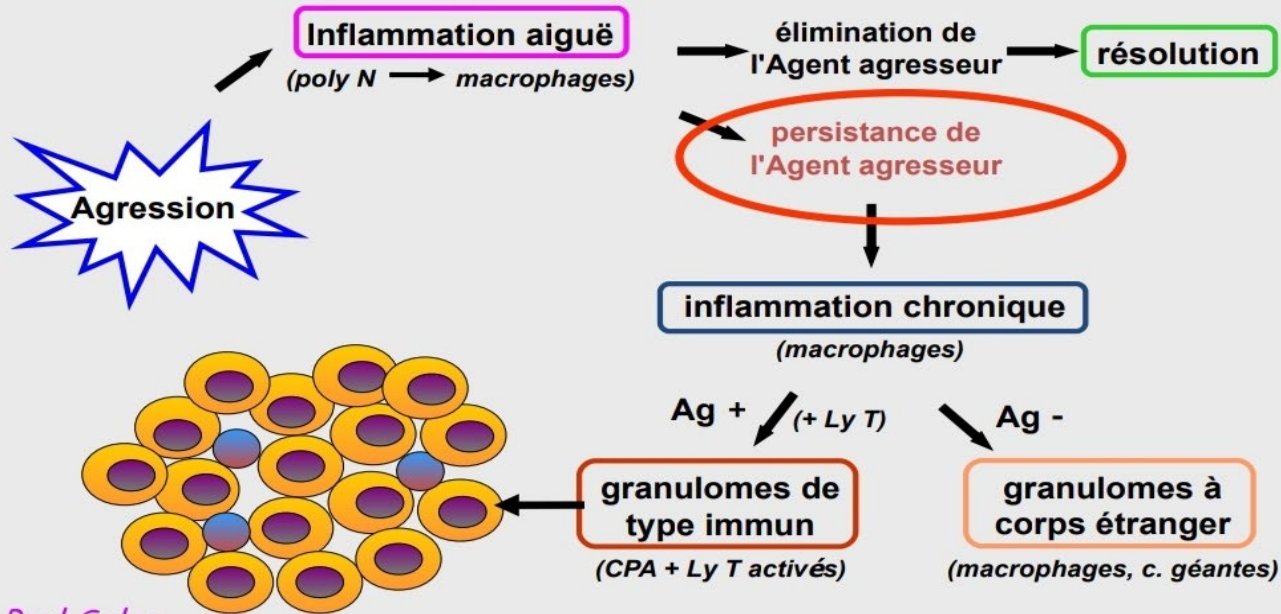
FIG. 9-24. Palisaded granuloma.
Palisaded *Diego Morales*

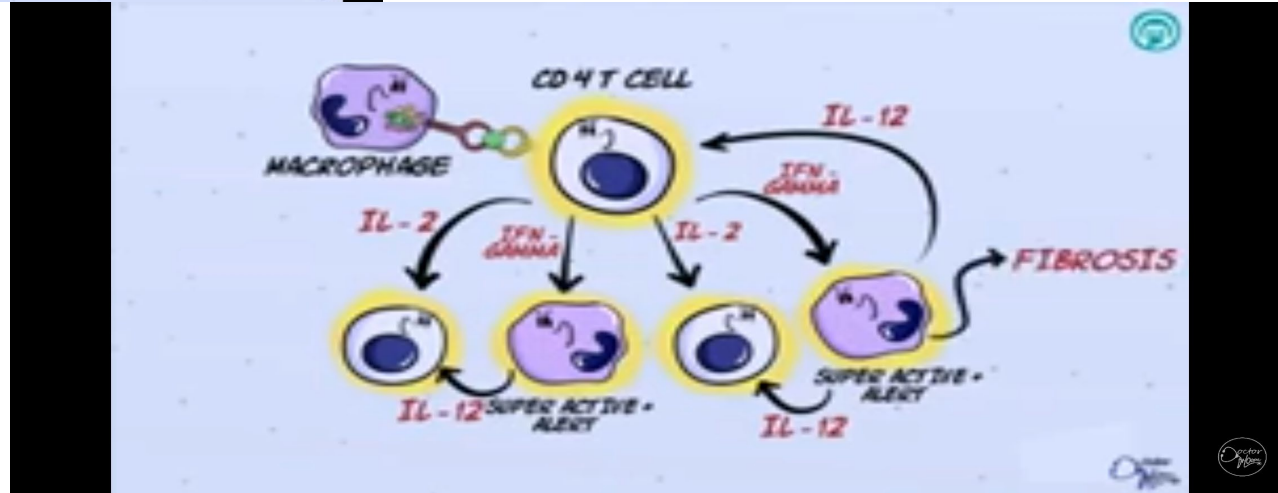
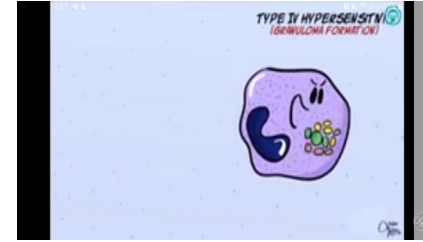
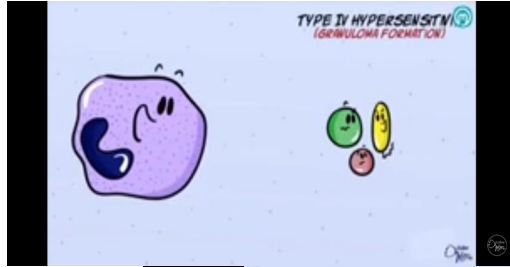
Physiopathologie

La formation du granulome est due à une Difficulté de dégradation et de digestion d'une particule étrangère (Ag) par un macrophage
l'Ag va alors persister dans le cytoplasme du macrophage, sous forme de phagolysosomes.

La formation du granulome va se dérouler en 3 étapes :

- 1^{ère} étape** : phagocytose de l'antigène par le macrophage, qui n'arrive pas à le dégrader. Ce macrophage va être activé.
- 2^{ème} étape** : le macrophage activé va sécréter des cytokines, et recruter les lymphocytes T et les macrophages
- 3^{ème} étape** : métamorphoses des lymphocytes et macrophages, et fusion des macrophages en cellules géantes, qui vont s'accumuler pour former le granulome.





TRANSFORMS

EPITHELOID CELL

GIANT CELL

LANGHANS

FOREIGN BODY

GRANULOMA

FIBROSIS

(REMEMBER ACTIVATED MACROPHAGE
INDUCES FIBROSIS???)

LYMPHOCYTES

(REMEMBER THE T-CELLS???)

EPITHELOID CELLS
INTERSPERSED
GIANT CELLS



Classification

Groupe A : Granulomatoses infectieuses

✓ Granulomatoses infectieuses de cause bien établie

- Infections à mycobactéries (Tuberculose, lèpre, mycobactérie atypique) +++
- Infections bactériennes (Brucellose, Tularémie, Pasteurellose, Listériose),
- Spirochètoses (Syphilis, Maladie de Lyme)
- Rickettsioses
- Chlamydias
- Certaines maladies virales (HIV, EBV, CMV, Oreillons, Rougeole...)
- Aspergillose

✓ Granulomatoses dont l'origine infectieuse est de connaissance récente

- Maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*)
- Maladie de Whipple (*Tropheryma whippelii*).

✓ Granulomatoses dont l'origine infectieuse suspectée mais non établie

- Maladie de Crohn
- Cirrhose biliaire primitive
- Sarcoidose
- Maladie de KIKUCHI :
- Maladies auto-immunes Vascularites.

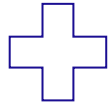
Groupe B : Granulomatoses non infectieuses secondaires :

- ✓ Produits chimiques : Béryllium, Zirconium, Aluminium, Mercure, Silice, Talc...
- ✓ Médicaments impliqués :
 - Granulomatoses hépatiques : INH, Quinine, Hydralazine, Diltiazem, Carbamazépine, Interféron, Chlorpromazine...
 - Granulomatoses rénales : Bêtalactamines, Rifampicine, AINS, Paracétamol, Spironolactone

Groupe C : Granulomatoses «primitives"»

- Dgc d'attente :
 - ✓ Angéites granulomateuses
 - ✓ Lymphomes
 - ✓ Lymphangite angio-immunoblastique
 - ✓ Granulomatose lymphomatoïde
 - ✓ Granulome plasmocytaire
 - ✓ Histiocytose langerhansienne

Diagnostic positif



1- Clinique :

Circonstances de découverte :

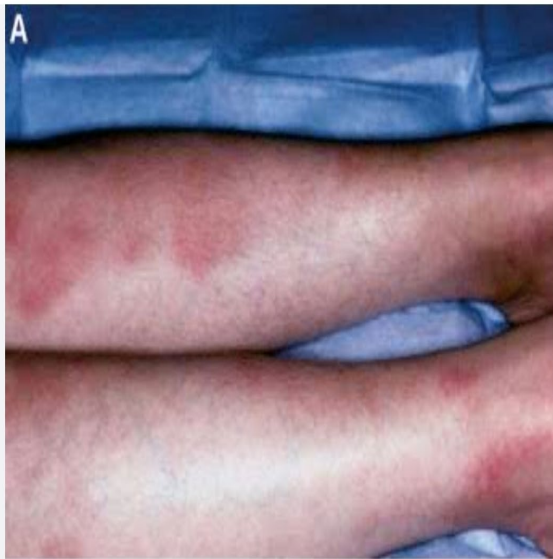
- * Fièvre prolongée
- * Syndrome inflammatoire chronique
- * Syndrome tumoral (Hepatosplénomégalie +ADP)
- * Oligo ou polyarthrite inexpliquée
- * Manifestations cutanées
- * Uvéite
- * Erythème noueux
- * Infiltrat pulmonaire
- * Cholestase anictérique ...

Diagnostic positif

REGROUPEMENTS NOSOLOGIQUES

- * Syndromes tumoraux
- * Syndromes systémiques
- * Arthro-cutané-viscéral (poumon, rein) +uvéite ou neuropathie périphérique et *
- * atteinte musculaire
- * Syndromes pulmonaires isolés :
 - * Pneumopathie interstitielle, miliaire, fibrose pulmonaire, alvéolite
- * Syndromes d'insuffisance endocrinienne
 - * Thyroïdite granulomateuse, hypophysites granulomateuses, insuffisance surrénalienne granulomateuse ; mastite granulomatose





Diagnostic positif

Biologie : Non spécifique

Syndromes inflammatoire biologique

Histologie :

Le Dgc est histologique par une Bx (granulome) :


- * Nécrose caséuse est évocatrice de TBC.
- * Sites biopsies :
(Poumon, Foie, MO, Artère Temporale, TD, BGSA)



DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Données cliniques :

Interrogatoire+++

- * Conditions socio-économiques
 - * Profession
 - * Habitudes sexuelles (VIH)
 - * Voyages même anciens
 - * Contages potentiels
 - * Chirurgie
 - * Prise médicamenteuse récente
 - * Comorbidités
 - * Infections suppurées récidivantes
 - * Prurit d'aggravation progressive
- 



DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Examen physique complet détaillé :

- * Aphtose buccale : Entérocolopathies
- * Atteinte oculaire isolée ou associée à une granulomatose : sarcoïdose +++, Lymphomes, vascularites ...
- * Dermatite neutrophilique : Entérocolopathies
- * Erythème noueux : sarcoïdose +++

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Biologiques :

FNS Créatinine

EPP CRP VS

Hypergammaglobulinémie

Bilan hépatique

TSH ; Calcémie ; LDH ; Glycémie,

Bilan immunologique: FAN, FR, ANCA

Bilan infectieux complet + VIH, VHB ET C

IDR systématique, Quantiferon

une acidose hyperchlorhémique (néphrite
interstitielle granulomateuse 10 %)

une hypercalcémie avec hypercalciurie
l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Examen morphologique :

Radio thorax

TDM THORAX, ABDOMINO – PELVIEN,

TEP scan

ENDOSCOPIES BRONCHIQUES et

DIGESTIVES (++)

Lavage broncho-**alvéolaire**

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Infections : 1^{ère} cause à rechercher :

- * TBC
- * Rickettsioses, PAYS MEDITERRANEEN+++
- * Brucellose
- * Dgc suspecté devant :

Fièvre

Syndrome inflammatoire

Séjours en zone d'endémie

Contact avec animaux

Moyens

Culture sur milieux divers

Sérologies

Colorations spéciales

PCR

Rarement sur histologie sauf :

Granulome entouré d'un anneau de fibrine
et centré par une vacuole lipidique : Fièvre Q

Nécrose caséuse : TBC et exclut la BBS

Brucellose , histiocytose ; coccidiomycose

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Produits physiques et chimiques

- * Diagnostic évoqué si notion exposition
- * Béryllium (en 1^{ère} place car utilisation large en industrie)
Granulomatose disséminée aux 2 champs pulmonaires++++
Présence de Béryllium (tissus, urines)
- * Zirconium (déodorant) = pulmonaire
- * Talc = pulmonaire
- * Silicone = pulmonaire

Médicaments

Dgc : Introduction récente d'un nouveau Mdt

Régression de la granulomatose à l'arrêt du Mdt

Organes touchés

Foie : Cholestase intra-hépatique et cytolyse modérée

Rein: Néphrite interstitielle IRA voire IRC

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Maladie de systèmes :

ANGEITES GRANULOMATEUSES

Maladie de Wegener

Maladie de Churg et Strauss

Maladie de Horton

Maladie de Takayasu

Maladie de Buerger

AUTRES CONNECTIVITES

Rhumatisme articulaire aigu

Polyarthrite rhumatoïde

Lupus érythémateux systémique

Sclérodermie systémique

Granulomatoses néoplasiques

:Tumeurs solides : Kc sein, estomac, thyroïde, ovaire et les tumeurs germinales

HEMOPATHIES: Lymphomes L H et LNH :

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Causes diverses

Histiocytose

**Déficit immunitaire primitif ou
secondaire**

Maladie de Crohn

Maladie de Whipple

Maladie cœliaque

Cirrhose biliaire primitive

Granulomatose septique familiale

Granulomatoses idiopathiques

granulomatoses hépatiques et des
granulomatoses de la moelle osseuse.

Quand les investigations répétées sont
négatives

TRT d'épreuve (antituberculeux d'épreuve
est préférable à une corticothérapie
prescrite de première intention)

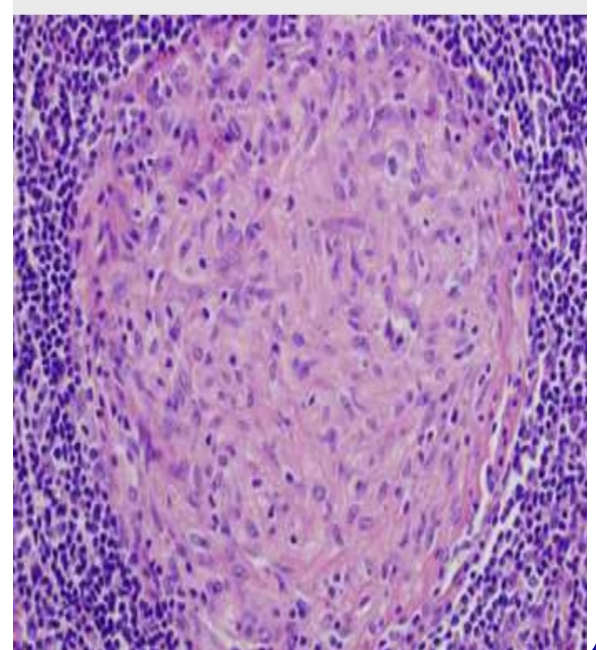


Sarcoïdose

Définition



La sarcoïdose ou BBS (maladie de Besnier-Boeck-schoumann) :
est une maladie granulomateuse systémique,
de cause inconnue
caractérisée par la formation de granulomes
immunitaires dans les organes atteints avec une
prédilection pour le **poumon** et le **système
lymphatique**



Manifestations cliniques

Manifestations générales : fièvre prolongée ; asthénie

Manifestation respiratoire : adénopathies médiastinales ; infiltrations pulmonaires ; alvéolaire lymphocytaire

syndrome de Löfgren: ADP hilaires médiastinales bilatérales ; polyarthralgies et érythème noueux

Localisation ganglionnaire : périphérique et/ou profondes.

Manifestations ostéoarticulaire : polyarthralgies ; arthrites ; ostéite

Manifestations hépatospléniques : syndrome de cholestase ; SPM nodulaire

Manifestations cliniques

Manifestations cutanées : érythème noueux ; sarcoïdose cutanées , lulus pernio

Manifestations oculaires : uveite antérieure ; postérieures ou panuveite

Syndrome de Heerfordt : uvéite (Iridocyclite bilatérale), fièvre, parotidite bilatérale, neuropathie périphérique (VII++, VI), hypercellularité du LCR,

Syndrome de Mickulicz : syndrome sec oculaire, augmentation du volume des glandes lacrymales

Manifestations neuromusculaires : céphalées ; hydrocéphalie ; méningite aseptique ; convulsions ; atteinte médullaire ; atteinte des paires crâniennes ; myosite

Manifestations cliniques



Manifestations cardiaques : Les 3 tuniques du cœur peuvent être touchée (lésions granulomateuses et ou de fibrose), L'atteinte myocardique prédomine.

ECG : BAV ; troubles de rythmes

Manifestations des glandes exocrines : parotidomégalie ; sd sec

manifestations ORL : Lupus pernio ; sinusite chronique ; dysphonie

Manifestations rénales : Une néphropathie interstitielle granulomateuse
autres manifestations : digestive ; urogénitale ; mammaire ; endocrinienne (diabète insipide)



Examens complémentaires



Anergie tuberculinique
une lymphopénie
Une
hypergammaglobulinémie
polyclonale

Une cholestase, une discrète
élévation des transaminases.
L'hypercalciurie ;
hypercalcémie
le dosage sérique de l'ECA

Rx thorax

| | |
|---------|---|
| Stade 0 | Aspect normal |
| Stade 1 | Adénopathies |
| Stade 2 | Adénopathies +infiltrat pulmonaire |
| Stade 3 | infiltrat pulmonaire |
| Stade 4 | infiltrat pulmonaire + fibrose pulmonaire |

LBA : Hypercellularité modérée, faite à >50% de lymphocytes T CD4 avec $CD4/CD8 > 3.5$.
Anapath : granulome épithélioïdes et géantocellulaire

Diagnostic positif

- 1- Présentation épidémiologique, clinique, radiologique (radiographie ± tomodensitométrie) et biologique (y compris l'examen cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire), évocatrice ou compatible = éléments d'orientation
- 2- Mise en évidence des lésions épithélioïdes et granulomateuses sans nécrose caséuse au sein d'une localisation significative = élément de certitude anatomopathologique
- 3- **Exclusion de toute autre maladie granulomateuse**

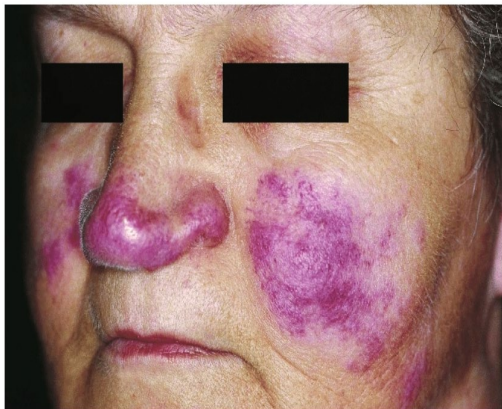


Figure 1. Sarcoides à petits nodules

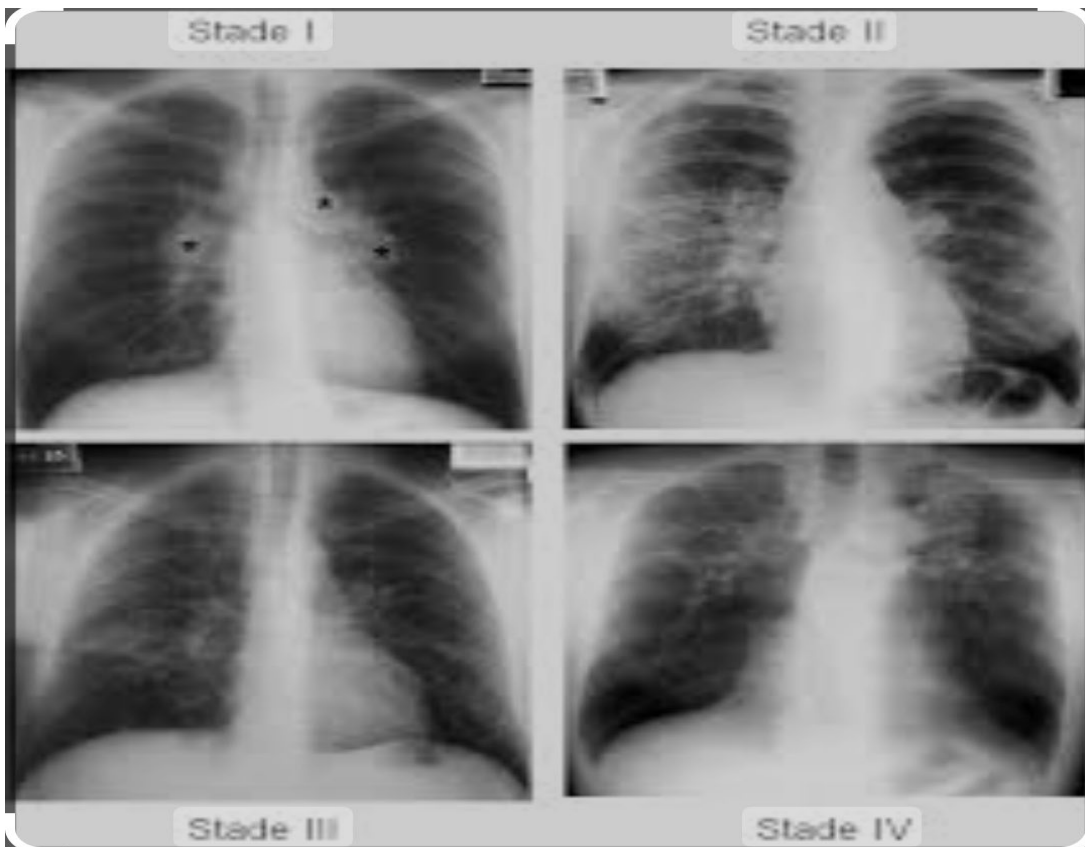


Figure 3. Sarcoidose cutanée : forme angiolupoïde.



Figure 5. Sarcoidose cutanée : forme anélusoïde (A, B)









✓ Capsular surface of the spleen showing presence of nodules, some which