

GRANULOMATOSE SYSTEMIQUE

DR N LYAZIDI

SERVICE DE MEDECINE INTERNE CHU BENI MESSOUS

Définition

Les granulomatoses systémiques représentent un groupe très hétérogène d'affections caractérisée par l'atteinte de **plusieurs organes** par des **granulomes dit tuberculoïde**.

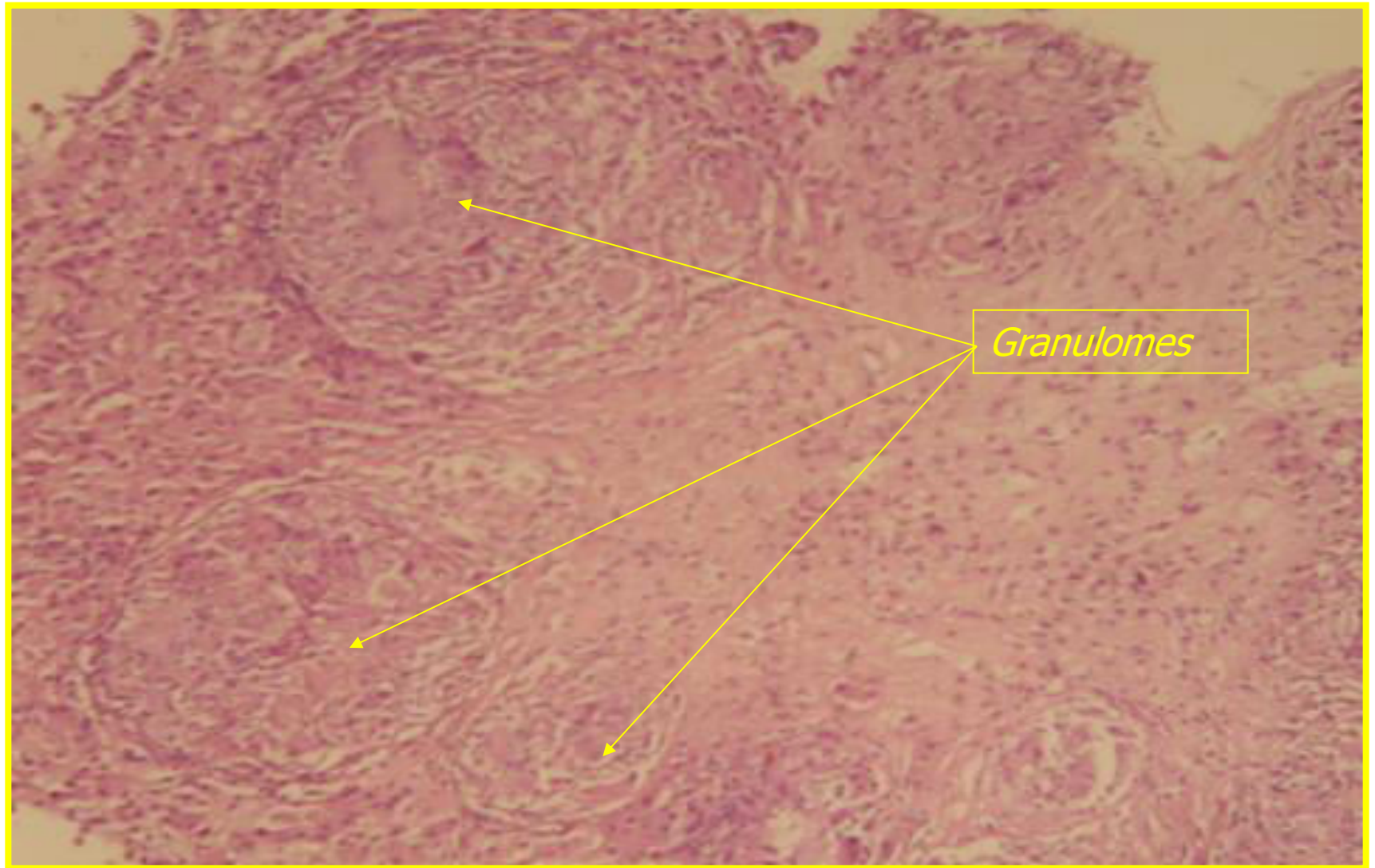
- C'est une **inflammation cellulaire nodulaire subaiguë** ou chronique comprenant deux types particuliers de macrophages tissulaires: **les cellules épithélioïdes et les cellules géantes**
- **La granulomatose est systémique** si elle concerne **plusieurs organes** ou si elle s'accompagne **de signes généraux et d'un syndrome inflammatoire**, elles représentent **4 % des causes de fièvres prolongées**

Diagnostic histologique

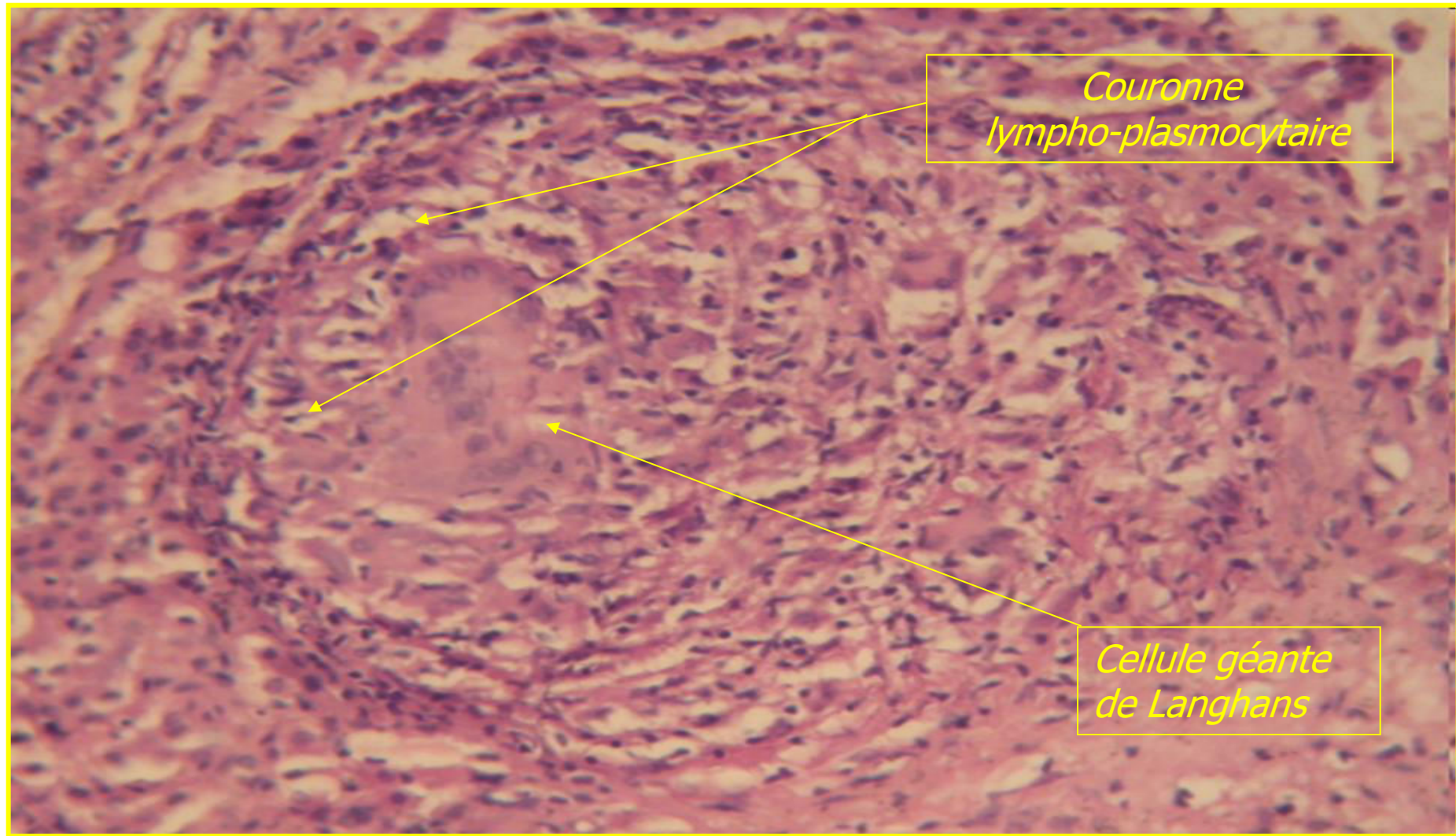
Toute pathologie dont la description lésionnelle **anatomo-pathologique** comporte une **composante granulomateuse** , c'est à dire une réaction inflammatoire macrophagique faite **d'histiocytes épithélioïdes + des cellules histiocytaires géantes multinucléées**

Ces inflammations **granulomateuses tuberculoïdes** sont constituées d'un **granulome épithélioïde et géantocellulaire**, entouré en périphérie d'une **couronne lymphocytaire**.

HISTOLOGIE



HISTOLOGIE



Physiopathologie

- Réaction macrophagique à un agent pathogène
 - Organique/non
 - Endogène/exogène
 - Connu/non
- Persistance dans les cellules phagocytaires et mise en place d'une immunité spécifique réponse adaptative
- Initiation d'une réponse Th1 (T helper)

Antigène :
• infectieux
• médicament
• autre

Cellule présentatrice d'antigène

Lymphocyte T sensibilisé
TH1 CD4⁺



Cytokines: TNF, IL1 et 2, IFN γ
+ lymphocytes T
+ macrophages

Manifestations systémiques
(fièvre)

Échec

Maturation des macrophages en cellules épithélioïdes

Granulome

Figure 1. Granulome hépatique: éléments physiopathogéniques. HLA : *human leucocyte antigen* ; TNF : *tumor necrosis factor* ; IL : *interleukine* ; Ag : *antigène*.

CLASSIFICATION

Les granulomatoses systémiques sont classées en 3 groupes :

1- les granulomatoses infectieuses

2- les granulomatoses non infectieuses

secondaires des produits chimiques ou à des médicaments

3- les granulomatoses "primitives"

Granulomatoses infectieuses

- **les granulomatoses infectieuses dont la cause est bien établie :**
les plus importantes: les infections à mycobactéries (tuberculose, lèpre, mycobactérie atypique), les infections B (brucellose, tularémie, pasteurellose, listériose), les spirochètoses (syphilis, maladie de Lyme), les rickettsioses (fièvre), les chlamydias et certaines maladies virales (HIV, EBV, CMV, oreillons, rougeole...)
- **les granulomatoses dont l'origine infectieuse est de connaissance récente:** la maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*) ou la maladie de Whipple (*Tropheryma whippelii*).
- **les granulomatoses dont l'origine infectieuse est suspectée** mais non formellement établie : la maladie de Crohn, la cirrhose biliaire primitive, la sarcoïdose, la maladie de Kikuchi, les maladies auto-immunes, les vascularites.

les granulomatoses non infectieuses secondaires :

➤ à des produits chimiques :

béryllium, aluminium, mercure, silice, talc...

➤ à des médicaments impliqués essentiellement dans :

- Les granulomatoses hépatiques (INH, quinine, hydralazine, diltazem, carbamazépine, interféron, chlorpromazine...)

- Les granulomatoses rénales (betalactamines, rifampycine, AINS, paracétamol, spironolactone...)

les granulomatoses "primitives"

Elle réunissent:

- les angéites granulomateuses
- les lymphomes
- la lymphadénite angio-immunoblastique
- le granulome plasmocytaire
- l'histiocytose langerhansienne.

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Identification de la granulomatose

Diagnostic étiologique.

1-Circonstances de découverte :

- Dans un contexte clinique évocateur d'une affection définie afin d'étayer le diagnostic d'une maladie granulomateuse générale.
- Au cours de l'exploration d'anomalies hépatiques cliniques (ictère, hépatomégalie), érythème noueux) et/ou biologiques (cytolyse, cholestase anictérique, hypercalcémie).
- Au cours d'un bilan étiologique d'une fièvre prolongée. Syndrome inflammatoire inexpliqué
- Enfin la granulomatose peut être de découverte fortuite.

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 %) ou 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 cytolysse (30 %)
- une acidose hyperchlorhémique (néphrite interstitielle granulomateuse 10 %)
- une hypercalcémie avec hypercalciurie ou plus rarement une lymphomonocytose.

Confirmation diagnostique

Aucun test biologique n'est décisif , le diagnostic est anatomopathologique par une biopsie :

- Mise en évidence **du granulome** : C épithélioïdes + C géantes (fusion de C histiocytaire).

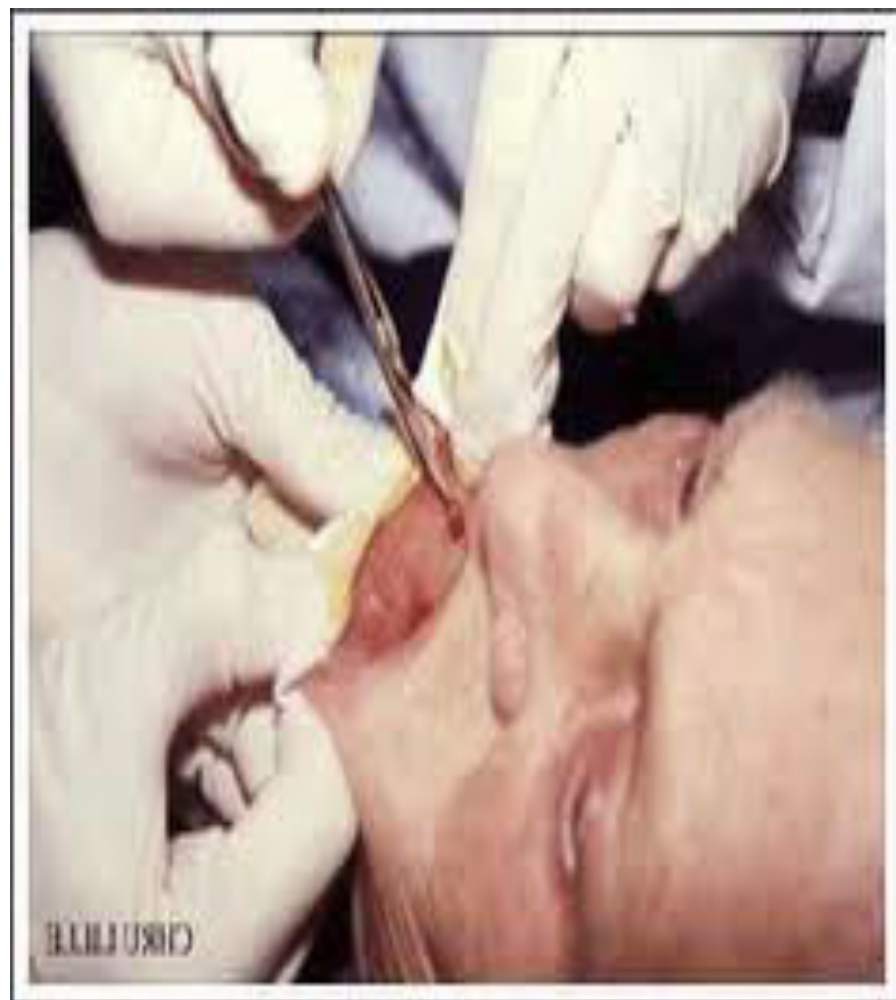
Le rôle du pathologiste est essentiel **dans l'enquête étiologique pour** guider au mieux les explorations:

- l'aspect des granulomes, leur topographie et la présence éventuelle d'autres lésions associées orientent vers une étiologie.
- Les colorations spéciales (PAS, Grocott et Ziehl) à la recherche d'un agent infectieux pathogène ,l'examen histologique en lumière polarisée à la recherche d'un corps étranger

Les principaux sites de biopsie

Biopsies de glandes salivaires

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



DEMARCHE ETIOLOGIQUE

Contexte:

- Contage tuberculeux
- Exposition (oiseaux, paille, ..)
- Troubles de la déglutition/reflux
- Spa
- Toxicomanie IV/inhalée
- ATCD: PR, Crohn
- Atteinte extra-thoracique: Wegener, Ch

Imagerie:

- Atteinte diffuse/localisée
- Atteinte sous-

Histologie:

- Recherche de pathogènes/éléments inertes (lumière polarisée)
- Nécrose ou pas
- Éléments clefs
- Cellules particulières: cellules géantes, PNE, PNN
- Inflammation chronique à distance du granulome
- Vascularite

Biologie:

- ECBC/Aspiration bronchique/LBA
- Eosinophilie
- Atteinte extra-thoracique (hématurie/protéinurie, ...)
- PCR, sérologies,
- ANCA, FR, anti-CCP, ECA, ...

Immunohistochimie

Interrogatoire

- l'origine géographique et l'habitus du patient (régime alimentaire, les loisirs, les voyages), les caractéristiques ethniques, socio-culturelles. le passé familial .
- Contages potentiels, ou exposition aux oiseaux, les pailles, toxicomanie IV ou inhalée, les habitudes sexuelles, le tabagisme...
- Contexte professionnel ,notion de prise médicamenteuses
- Antécédents pathologiques connus, PR, SPA, maladie chronique type vascularites
- Antécédents d'aphtes buccales récidivantes ,érythème noueux, ou uvéite

L'examen clinique complet

- Indispensable, et orienté par les signes d'appels, recherche :
- Une AEG, amaigrissement avec fièvre et douleur osseuse orientant vers une hémopathie maligne ou lymphome ?
- Une organomégalie à type hépatosplénomégalie, ADP périphériques
- Des lésions cutanéomuqueuses : vascularite à type d'érythème noueux, aphtes, purpura ou nodules dermo-hypodermiques, arthralgies ou arthrite.
- Examen cardiovasculaire + palpation des pouls (temporal) et auscultation des axes vasculaires
- Examen pleuropulmonaire, digestif et neurologique
- Examen ORL à la recherche d'une sinusite, otite récidivante ou otorrée

Le bilan de première intention :

- Bilan infectieux : Des recherches microbiologiques larges sur le tissu présentant le granulome et d'autres liquides biologiques selon la clinique sans oublier le VIH...hépatite B, C
- L'IDR à la tuberculine (5UI) **systematique**, imagerie pulmonaire et hépatique
- Eosinophilie NFS, hématurie, protéinurie des 24h.
- Bilan inflammatoire VS, CRP, EPP. Bilan phosphocalcique, enzyme de conversion.
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT ,GGT ,phosphatase alcaline.
- Bilan immunologique:ANCA +++ FR, anti CCP, FAN, Ac-mitochondries.
- Bilan morphologique: guidé par la clinique. TDM thoraco abdomino – pelvienne.

En deuxième intention :

Selon l'orientation diagnostique et les résultats des examens de 1^{ère} intention :

- Sérologies de la fièvre Q, brucellose, bilharziose, yersiniose, salmonellose.
- Dosage du quantifierons (suspicion de granulomatose tuberculeuse).
- PCR Whipple dans le sang et la salive .
- Dosage du lysozyme (muraminidase) plus spécifique (sarcoïdose/tuberculose).
- Dosage des ASCA et anti-transglutaminase.
- -Biopsie ostéo-médullaire.
- TEP scan, endoscopies bronchiques et digestives (++).
- Lavage broncho-alvéolaire + dosage du CD4 et CD8.

Bactéries	Virus	Parasites	Champignons
Mycobactéries Tuberculose Mycobactéries atypiques Lèpre Autres Syphilis Listériose Salmonellose Donovanose Brucellose Pasteurellose Yersiniose Nocardiose Bartonellose Tularémie Whipple	VIH VHB, VHC EBV CMV	Bilharziose Toxocarose Toxoplasmose Leishmaniose	Candidose Aspergillose Cryptococcose Histoplasmose

LA TUBERCULOSE :

- Les granulomes hépatiques sont présents chez plus de 90 % des patients ayant une miliaire tuberculeuse, 70 % de ceux ayant une tuberculose extra-pulmonaire et chez environ 25 % de ceux ayant une tuberculose pulmonaire isolée.
- La fièvre, les sueurs nocturnes et l'amaigrissement peuvent manquer, l'ictère est rare et les ALAT peuvent être élevées.
- Les granulomes typiquement caséeux ou non caséeux sont localisés soit dans les espaces portes, soit dans le lobule hépatique. La caseification est retrouvée sur 20 % des biopsies.
- La mise en évidence du BK est rare, sauf en cas de miliaire tuberculeuse.
- la PCR (polymérase Chain Reaction) est capable de détecter le BK avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 100 %.
- Les granulomes disparaissent en moyenne en 3 mois sous traitement antituberculeux

Granulomatoses toxiques et médicamenteuses :

-Une réaction granulomateuse peut être induite par un agent chimique, un traitement ou un corps étranger.

En fonction de la voie d'introduction de ce dernier dans l'organisme, **le poumon, le foie, le rein ou la peau** vont être préférentiellement concernés, mais une granulomatose systémique peut être observée avec un tableau clinique mimant la sarcoïdose.

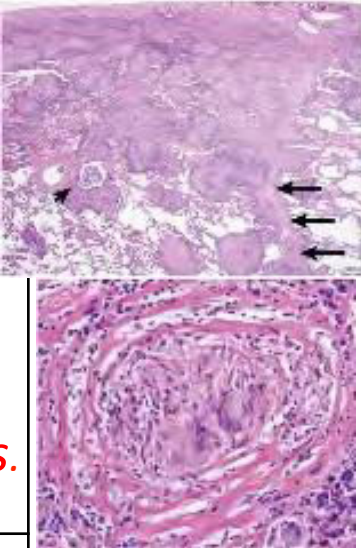
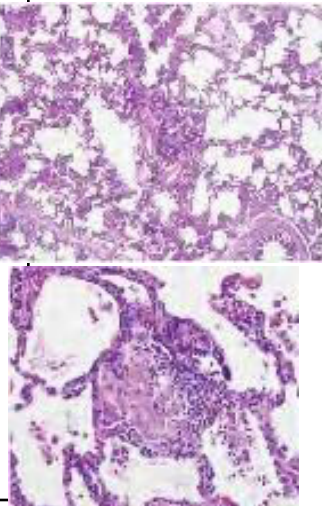
Dès lors, seules une analyse systématique des conditions d'environnement et des **activités professionnelles et de loisirs**, et la recherche de **médicaments ou de toxiques**, peuvent conduire à l'agent responsable.

Ces dernières années, **le béryllium** présent dans de nombreuses industries, **l'interféron-alpha**, **la BCG-thérapie** et **l'allopurinol** ont été les agents les plus fréquemment rapportés.

La sarcoïdose

- C'est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue, qui peut toucher plusieurs organes, c'est l'une des principales causes de granulomatoses pulmonaire et hépatiques .
- L'atteinte hépatique peut être totalement asymptomatique , parfois une simple perturbation biologique (cholestase anictérique) voire une cirrhose.
- Le diagnostic est suggéré par l'atteinte médiastinale au TLT, l'hypercalcémie, enzyme de conversion,
- L'élimination des autres causes de granulomatoses et la mise en évidence d'une atteinte systémique confirmée par une biopsie positive (peau, ganglions, arbre bronchique , PBH).



Sarcoïdose	<p>Granulomes non nécrotiques, bien formés (plèvre, septas interlobulaires, paroi des bronchioles = distribution lymphatique). Parfois fibrose lamellaire concentrique.</p> <p><i>Absence de granulome dans les espaces aériens, abs de pneumonie organisée, abs d'inflammation à distance des granulomes.</i></p>	
PHS	<p>Triade:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- Inflammation interstitielle chronique prédominante (bronchioles ++). -- Granulomes épars et mal formés, cellules géantes seules au sein de l'interstitium. -- Foyers de pneumonie organisée 	

GRANULOMATOSES HÉPATIQUES

Causes rares (5^{ème} partie)

Maladies digestives	MIC 1) Maladie coeliaque Maladie de Whipple
Lymphomes	Lymphome hépatique ou diffus Maladie de Hodgkin
Vasculites, connectivites	Maladie de Horton Maladie de Wegener Maladie de Churg et Strauss Lupus érythémateux disséminé
Granulomatoses systémiques	Granulomatose systémique chronique 2) Déficit commun variable

1) Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, surtout la maladie de Crohn
 2) Chez l'enfant, autour de 8 ans, récurrente

La cirrhose biliaire primitive

- L'orientation diagnostique repose généralement sur l'existence d'un **prurit, d'une cholestase chronique** et la présence d'anticorps **anti-mitochondries de type M2** > **1/80°** Sensibilité à 95% et Spécificité à 97%, les formes séronégatives représentent 5-10%.
- Les **granulomes sont retrouvés chez 25 %** des patients ayant une CBP. Leur localisation est typiquement portale **autour** des **canaux biliaires** et dans le lobule hépatique.
- Il existe une relation inverse entre le nombre de granulomes et le stade de la maladie. Ces **granulomes** sont en effet **absents au stade de cirrhose**.

la Cholangite sclérosante:

- Rare, touche surtout **les hommes**, associée **aux MICI** dans la **moitié** des cas essentiellement **la rectocolite hémorragique**.
- Les granulomes sont retrouvés dans 7% des cas, ne sont pas centrés par un canal biliaire et sont disséminés dans le parenchyme,
- il peut exister des anticorps anti-cytoplasme de type **p-ANCA** qui ne sont pas spécifiques, intérêt de **la Bili-IRM**: opérateur dépendant, qui met en évidence une atteinte **des voies biliaires extra-hépatiques de gros calibre**.

Les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif MICI

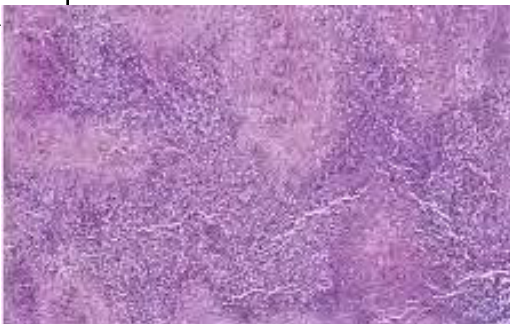
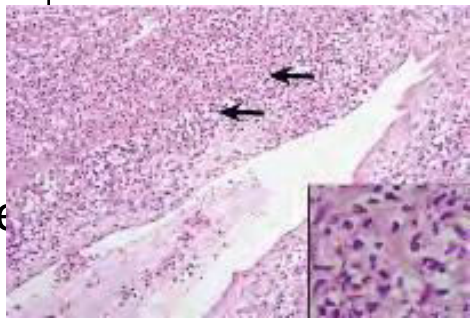
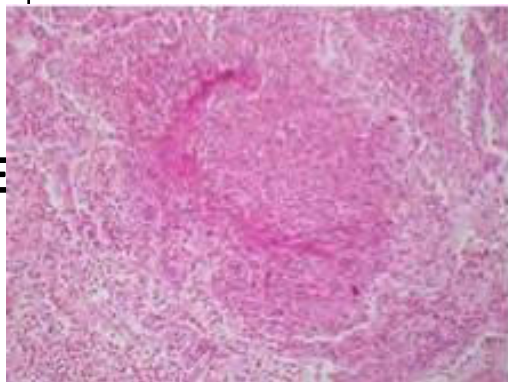
- Elles sont retrouvés dans 1.8% des cas de granulomatoses hépatiques, la maladie cœliaque rarement en cause
- Des aphtes sont présents dans 10 à 40 % des cas des entérocolopathies inflammatoires et en particulier dans la maladie de Crohn et peuvent précéder les signes digestifs de plusieurs années. Ils sont isolés ou associés à un gonflement des lèvres et des joues, une hypertrophie des gencives et des muqueuses avec fissuration des lèvres.

La maladie de Whipple :

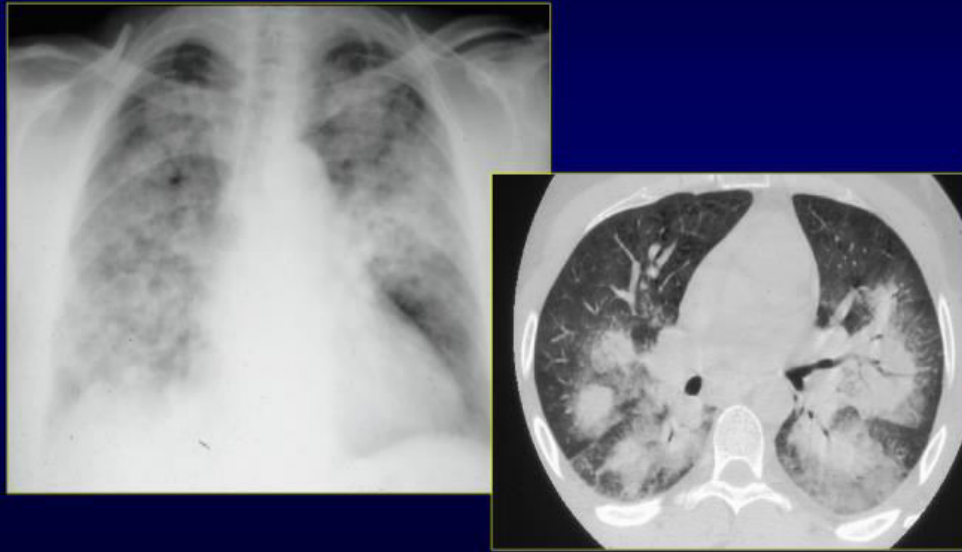
- Tableau clinique polymorphe, il s'agit le plus souvent d'une granulomatose diffuse du tube digestive, qui peut se révéler par une granulomatose hépatique, avec des granulomes épithéloïdes non nécrotiques, pouvant contenir des fragments bacillaires visibles en microscopie électronique,
- Elle doit être évoquée chez un patient présentant une polyarthrite et une stéatorrhée
- le diagnostic est accessible par les PCR sur la salive et les selles
- une coloration par le PAS doit également être réalisée sur le fragment hépatique.

Vascularites et granulomatose :

- L'atteinte granulomateuse essentiellement pulmonaire et hépatique est fréquente et le plus souvent asymptomatique au cours des vascularites systémiques
- Dans **la maladie de Horton**, les lésions granulomateuses sont fréquentes et peuvent être circonscrites par un anneau de fibrine
- Dans **la maladie de Wegener**: vascularite nécrosante avec des granulomes suppuratifs riches en PNN, irréguliers avec une pneumonie organisée à la périphérie des zones de nécrose
- Dans **la maladie de Churg et Strauss**, il s'agit d'une vascularite nécrosante à PNE, avec des granulomes à PNE touchant les espaces alvéolaires.

<p>Wegener</p>	<p>Granulomes suppuratifs (PNN) irréguliers, nécrose « sale », basophile.</p> <p>Absence d'organisme</p> <p>Vascularite nécrosante (PNN, histiocytes).</p> <p>Nécrose de collagène/ pneumonie organisée à la périphérie des zones de nécrose</p>	 
<p>Churg et Strauss</p>	<p>Triade:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- Granulomes nécrotiques (bronchioles) à PNE -- Vascularite nécrosante à PNE. -- Infiltrat des espaces alvéolaires à PNE 	

Artérite des vaisseaux de petit calibre: capillarite
pulmonaire avec hémorragie alvéolaire



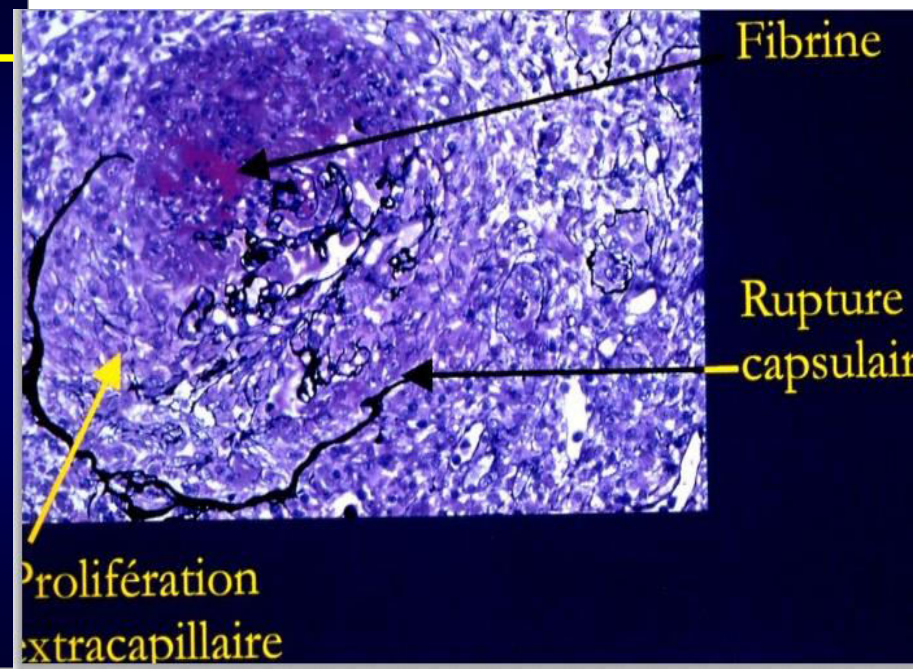
WEGENER'S GRANULOMATOSIS



GRANULOMATOSE DE WEGENER

Signes rénaux

- ☐ Hématurie
- ☐ Protéinurie
- ☐ Insuffisance rénale
- ☐ Histologie
 - ☐ Glomérulonéphrite aiguë
 - ☐ Extracapillaire pauci-immune



Le déficit immunitaire commun variable (DICV) :

- C'est le plus fréquent des déficits immunitaires primitifs de l'adulte caractérisé par **une hypogammaglobulinémie**, il est responsable **d'infections bactériennes à répétition** et/ou de **manifestations auto-immunes** et/ou d'une **lymphoprolifération** (hyperplasie folliculaire lymphoïde ou granulomatose.
- La granulomatose au cours du DICV peut en imposer pour **une sarcoïdose, atypique** par la présence **d'une hypogammaglobulinémie**.
- **Les localisations tissulaires du granulome** sont variables ,souvent **multiples** chez un même individu, le plus souvent **pulmonaires, lymphoïdes, spléniques, hépatiques et cutanées**.
- fréquence accrue des manifestations auto-immunes, en particulier des **cytopénies auto-immunes. une lymphopénie globale et les lymphocytes T** prolifèrent peu en réponse aux mitogènes et aux antigènes.

Causes néoplasiques :

- Un **cancer ou un lymphome occulte** peut ne comporter qu'un contingent cellulaire minime noyé dans une masse granulomateuse réactionnelle floride, ce qui impose d'« épuiser » le bloc d'inclusion.
- Le matériel tissulaire biopsié doit en outre faire l'objet d'une congélation.
- **Le phénotypage immunochimique** de la population cellulaire visible en microscopie optique est souvent nécessaire, de même que la recherche d'un **clone lymphocytaire T ou B par biologie moléculaire**.
- Les tumeurs qui peuvent être observés sont : **la maladie de Hodgkin , lymphomes non Hodgkiniens, les carcinomes et le cancer de la vessie.**

Les granulomatoses idiopathiques :

- L'étiologie d'une granulomatose reste parfois mystérieuse. Une telle éventualité est rencontrée dans 5 à 50% des granulomatoses hépatiques et 13% des granulomatoses de la moelle osseuse.
- L'association d'une fièvre et d'un syndrome inflammatoire, la persistance des manifestations et la négativité de toutes les recherches étiologiques avaient fait proposer l'individualisation d'un tableau de « **granulomatose systémique idiopathique** ».
- la granulomatose peut parfois persister indéfiniment sans faire la preuve de sa cause

Maladies inflammatoires systémiques

- Sarcoidose
 - Connectivites, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde (granulomatose interstitielle diffuse avec arthrite)
 - Colites inflammatoires, hépatites auto-immunes
-

Néoplasies

- Lymphomes:
 - cutanés: lymphomes T de type mycosis fongoïde (granulomateux)
 - systémiques: hodgkiniens, non hodgkiniens
 - Syndromes myélodysplasiques
 - Tumeurs solides: poumon, sein, col de l'utérus, prostate
-

Métaboliques

Diabète, dyslipidémie, dysthyroïdie

Toxiques

- Médicamenteux: antihypertenseurs, hypolipémiants...
 - Immunothérapie et facteurs de croissance: interféron α , G-CSF, inhibiteurs du TNF α
-

Déficits immunitaires

- Congénitaux, déficit immunitaire commun variable ou sévère, syndrome de Wiskott-Aldrich, granulomatose cutanée chronique
 - Acquis, iatrogènes
-

Idiopathique, diagnostic d'attente

Conclusion

Les granulomatoses constituent un groupe hétérogènes dont le diagnostic étiologique demeure un challenge pour le praticien

- Leur prise en charge doit répondre à une première ligne d'investigations permettant d'éliminer les causes les plus fréquentes avant d'envisager les causes les plus rares par des explorations ciblées
- La longueur impressionnante de la liste des causes ne doit pas faire oublier que la tuberculose et la sarcoïdose doivent être évoquées en premier lieu.
- Les granulomatoses restant d'étiologie indéterminée représente encore 10- 30 % de l'ensemble des granulomatoses, leur pronostic semble favorable , mais nécessite une surveillance régulière afin de ne pas méconnaître une pathologie sous-jacente méconnue initialement.