

Granulomatoses systémiques

Objectifs Pédagogiques •

- Définir une granulomatose systémique
- -Intérêt de l'examen anatomopathologique
- -Classer les granulomatoses
- -Connaitre les étiologie

Introduction-définition

• Les granulomatoses systémiques regroupent un ensemble de pathologies définies par la présence de lésions histologiques caractéristiques « Granulome » liées au recrutement de macrophages et de lymphocytes. → Le granulome : est constitué d'amas de cellules bien circonscrits, faits de: • Cellules épithélioïdes (issues de la transformation de macrophages), et parfois fusionnées en cellules géantes multinucléées • Des lymphocytes et des leucocytes

♣ **Pathogénie:** Elles peuvent être déclenchées par un grand nombre de microorganismes pathogènes

• **Clinique:** Les GS représentent 4 % des causes de fièvre prolongée.

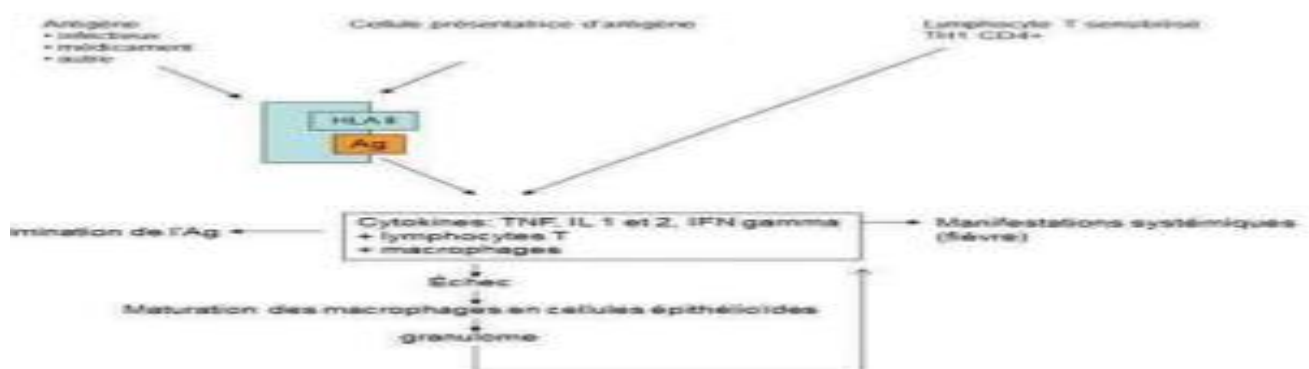
• **Evolutif:** La granulomatose est dite systémique lorsque le granulome touche plusieurs organes, ou lorsqu'elle s'accompagne de signes généraux et d'un syndrome inflammatoire.

• **Etiologique:**

• D'étiologies très diverses, , souvent difficile à déterminer avec certitude en début d'évolution , • Dgc etiologique doit reposer un faisceau d'éléments cliniques et paracliniques

. • **Traitement:** Etiologiqu

Physiopathologie



→ La Persistance dans les cellules phagocytaires et mise en place retardée d'une immunité spécifique (réponse adaptative), liée à:

- une **phagocytose insuffisante** (résistance de germes, corps étrangers non biodégradables, déficit enzymatique),
- une **anomalie des processus immunitaires** : maladies autoimmunes
- , • un **débordement** de la défense (arrivée permanente d'agents inflammatoire,
- ou **résistance** naturelle propre de certains germes : tuberculose, brucellose....) → Rôle central des cytokines proinflammatoires TNFα et IL12
- – Initiation d'une réponse à cellules T helper de type TH1 (INFγ)
- – Production par les macrophages de cytokines anti-inflammatoires
- (IL10, TGFβ)

Anatomopathologie

→ **Granulome**:

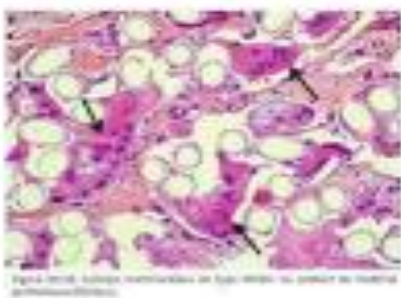
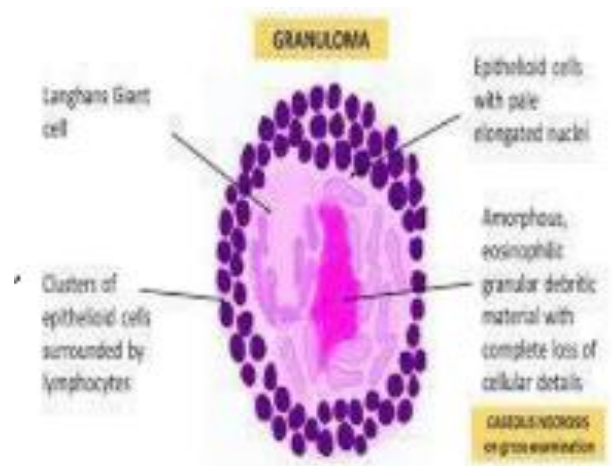
♣ **Agrégats de macrophage**

♣ **Répartition épithélioïde** : -Cellules de grande taille -Cytoplasme abondant -Agencement en palissade

♣ **Peut contenir** : de la nécrose, des PNN, PNE, des lymphocytes, des plasmocytes, des fibroblastes, des cellules géantes multi nucléés

♣ Parfois entouré de la fibrose

→ **02 types de cellules géantes** :



♣ **Cellules de Langhans** : noyaux en périphérie, en fer à cheval : TBC, Sarcoidose infection fongique....,

♣ **Cellules de Muller** : noyaux très nombreux disposés « au hasard » dans le cytoplasme : réaction à un corps étranger

Démarche diagnostic

1-Contexte clinique :

- **Signes généraux** : Fièvre prolongée inexpliquée : la fièvre (40 %), les myalgies (40 %),
- **Des anomalies pulmonaires** (10 à 40 %)

Classification des granulomatoses: 03 groupes

Groupe A : Les granulomatoses infectieuses: subdivisé en trois sous-groupes :	1-Les granulomatoses infectieuses dont la cause est bien établie : infections <u>à mycobactéries</u> (tuberculose, lèpre, mycobactérie atypique), <u>les infections bactériennes</u> (brucellose, tularémie, pasteurellose, listériose), <u>les spirochètoses</u> (syphilis, maladie de Lyme), les rickettsioses, les chlamydias et <u>certaines maladies virales</u> (HIV, EBV, CMV, oreillons, rougeole...) 2-Les granulomatoses infectieuses de connaissance récente comme la maladie des griffes du chat (<i>Bartonella henselae</i>) ou la maladie de Whipple (<i>Tropheryma whippelii</i>). 3-Les granulomatoses dont l'origine infectieuse est suspectée mais non formellement établie comme la maladie de Crohn, la cirrhose biliaire primitive, la sarcoidose, la maladie de Kikuchi, les maladies auto-immunes, les vascularites.
Groupe B : les Granulomatoses non infectieuses secondaires :	Produits chimiques: béryllium, zirconium, aluminium, mercure, silice... Médicaments (les granulomatoses hépatiques): (INH, quinine, hydralazine, diltazem, carbamazépine, interféron, chlorpromazine...) et rénales (bêta-lactamines, rifampicine, AINS, paracétamol, spironolactone...)
Groupe C : les granulomatoses "primitives"	Angéites granulomateuses, les lymphomes, lymphadénite angio-immunoblastique, la granulomatose lymphomatoïde, le granulome plasmocytaire, l'histiocytose langerhansienne.

- Les signes cutanés (20 %) ou oculaires (15 %)
- Les troubles digestifs (15 %) sont les plus fréquemment cités.
- Une organomégalie (30 %), anomalies hépatiques : cholestase intra-hépatique (50%), cytolysse (30%)
 - **Atteinte rénale** : une acidose hyperchlorhémique (néphrite interstitielle granulomateuse 10 %), voire une hypercalcémie avec hypercalciurie ou plus rarement une lymphomonocytose
- **Syndrome inflammatoire** persistant et inexpliqué, une hypergammaglobulinémie (50 %)

2-Confirmation diagnostique :

+++++ anatomopathologique, biopsie à vue ou dans le bleu...

- Le granulome avec présence de cellule épithélioïdes et de cellules géantes (fusion de cellules histiocytaires).
- Les caractéristiques de ce granulome permettent rarement d'orienter le diagnostic étiologique (sauf mise en évidence in situ de l'antigène : examen bactériologique).

- La présence d'une nécrose caséuse est évocatrice de tuberculose, mais également de nombreuses autres infections: brucellose, tularémie, bartonellose, granulomatose bronchocentrique, maladie de Crohn, maladie de Kikuchi.
- Site de biopsie Les biopsies seront pratiquées
- Au niveau de la localisations viscérales.
- A l'aveugle(probabiliste) si les données cliniques ou biologiques sont peu informatives : syndrome inflammatoire prolongé inexpliqué, les biopsies les plus rentables sont : } la biopsie de l'artère temporale chez les sujets âgés de plus de 65 ans } Chez les autres patients, la biopsie osseuse , les biopsies de glandes salivaires accessoires et la biopsie hépatique , (± laparoscopie).

Etiologies

- **Causes infectieuses :**
- **Bactéries :** brucellose, fièvre Q, listeria, yersiniose, syphilis, chlamydie, maladie de Whipple, maladie de Lyme....
- **Mycobactéries :** tuberculose, BCG, mycobactéries atypiques, lèpre • **Virus :** virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus, virus de l'hépatite C
- **Mycoses :** candidose, aspergillose,.....
- **Parasites :**
- – **protozoaires** (giardiase, toxoplasmose, leishmanioses)
- – **métazoaires** (schistosomoses, toxocarose, distomatose hépatique)

Sarcoïdose : L'érythème noueux +++

Maladie de crohn : Une aphtose ou des lésions granulomateuses endobuccales +++

Vascularites inflammatoires : maladie de Wegener, maladie de Horton..

Granulomatoses ganglionnaire : La lymphadénite nécrosante de Kikuchi

Médicaments : Allopurinol, sulfamides, pénicillines, fluoroquinolones, minocyclines, méthyldopa, quinine, phénylbutazone, hydralazine, ..

Hémopathies malignes Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens Hépatopathies chroniques: Cirrhose biliaire primitive, Cholangite sclérosante primitive, Hépatopathie alcoolique

Granulomatoses idiopathique