

■ Revues générales

Infiltrats cutanés granulomateux : comment les différencier ?

RÉSUMÉ : Les maladies granulomateuses sont fréquentes en dermatologie et leurs étiologies multiples (infectieuses, inflammatoires, auto-immunes...). Les causes de granulomes sont notamment les plus nombreuses lorsque les lésions sont localisées au visage : pathologies localisées (infections d'inoculation, granulome silicotique) ou systémiques (sarcoïdose), de causes identifiables (mycobactériose) ou idiopathiques (lupus miliaire disséminé). Certaines maladies ont une présentation granulomateuse systématique alors que d'autres dermatoses peuvent se présenter de façon occasionnelle par des granulomes (lymphomes cutanés primitifs ou secondaires) ou au cours de leur évolution (rosacée granulomateuse).

Le caractère granulomateux des lésions n'est pas toujours cliniquement évident, et même si certains aspects sont évocateurs, le diagnostic requiert fréquemment une confrontation anatomoclinique.



**N. ORTonne¹, L. FARDET²,
S. INGEN-HOUSZ-ORO²**

¹ Département de Pathologie,
hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

² Service de Dermatologie,
hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

■ Qu'est-ce qu'un granulome ? Et quelques définitions...

Le terme de granulome désigne une lésion histologique. Au sens strict du terme, le **granulome inflammatoire polymorphe** est un infiltrat de cellules de l'immunité innée et acquise (polynucléaires, lymphocytes, histiocytes) traduisant la phase cellulaire des processus inflammatoires. Plus classiquement, le terme de "granulome" sous-entend une forme particulière de la phase cellulaire de l'inflammation au cours de laquelle les cellules histiocytaires (macrophages tissulaires) s'organisent pour former des amas (granulomes épithélioïdes). Cette situation survient en général lors des inflammations chroniques. Il existe une deuxième forme d'inflammation chronique riche en histiocytes, caractérisée par un infiltrat histiocytaire, que sont les granulomes d'organisation interstitielle ou palissadique.

D'un point de vue clinique, il n'y a pas d'aspect spécifique des granulomes,

qu'ils soient palissadiques ou épithélioïdes. Indépendamment de caractéristiques sémiologiques permettant une orientation étiologique particulière, le diagnostic de dermatose granulomateuse ne pourra qu'être suspecté cliniquement. Il s'agit de lésions à disposition volontiers annulaire, infiltrées, plus ou moins érythémateuses, parfois jaunes ou orangées (accumulation de lipides), d'évolution chronique.

>>> Les granulomes épithélioïdes se caractérisent par l'accumulation, sous forme de plages ou de nodules, d'histiocytes prenant une morphologie particulière, avec un cytoplasme éosinophile clair, abondant, et un noyau réniforme (**fig. 1A**). Cet aspect – et le fait que les cellules soient accolées les unes aux autres – fait qu'ils ressemblent à des cellules épithéliales, justifiant la terminologie "épithélioïde". De façon fréquente mais inconstante, les granulomes épithélioïdes s'associent à des histiocytes multinucléés, qui sont le fruit de la fusion syncytiale de plusieurs histiocytes, for-

Revue générale

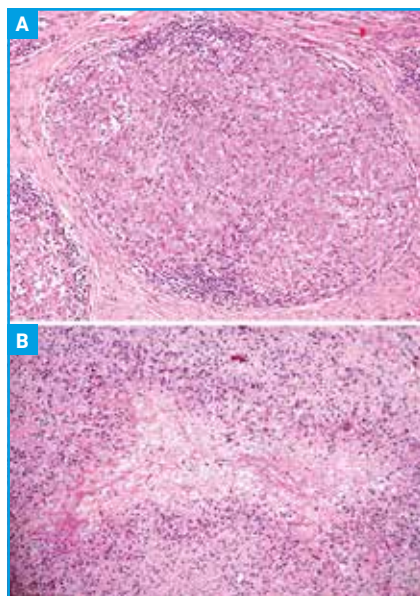


Fig. 1 : A: granulome épithélioïde et géantocellulaire, réalisant un amas d'histiocytes épithélioïdes entouré d'une fibrose et intriqué en périphérie avec quelques lymphocytes. B: granulome palissadique entourant une plaque de nécrobiose du collagène (HES, x 100).

mant alors une cellule géante. On parle ainsi de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires.

Le granulome épithélioïde est la forme la plus classique de réaction inflammatoire chronique induite par des bactéries intracellulaires dans l'organisme. C'est notamment la lésion élémentaire histologique la plus classique de la tuberculose. Mais d'autres affections non infectieuses peuvent se présenter sous cette forme. Ainsi, on distingue classiquement les granulomes épithélioïdes infectieux et non infectieux. Certains signes cliniques et histologiques sont importants pour s'orienter dans telle ou telle direction, même si ce n'est pas toujours facile et peut conduire à des errances diagnostiques.

>>> Les **granulomes interstitiels** sont également des infiltrats dermiques de cellules histocytaires mais, dans ce cas, les cellules sont plus dispersées, intriquées avec les faisceaux de collagène. Dans certains cas, elles se regroupent pour former des palissades. De façon schématique, on distingue deux types de

granulomes interstitiels/palissadiques, selon la présence de foyers de nécrose du collagène ("nécrobiose") (**fig. 1B**).

>>> Les **lésions xanthomateuses et xanthogranulomateuses** sont habituellement considérées comme des tumeurs, dont certaines appartiennent au groupe des histiocytoses dans les classifications en vigueur. Elles sont donc plutôt à considérer comme des diagnostics dif-

férentiels des dermatoses granulomateuses à proprement parler. Le caractère clonal des lésions xanthomateuses et xanthogranulomateuses n'est cependant pas clairement établi. Sur le plan histologique, ces dermatoses ont pour point commun l'accumulation d'histiocytes chargés en graisse, avec un cytoplasme clair, vacuolisé ou spumeux (microvacuoles), formant parfois des cellules géantes de type Touton (**fig. 2**).

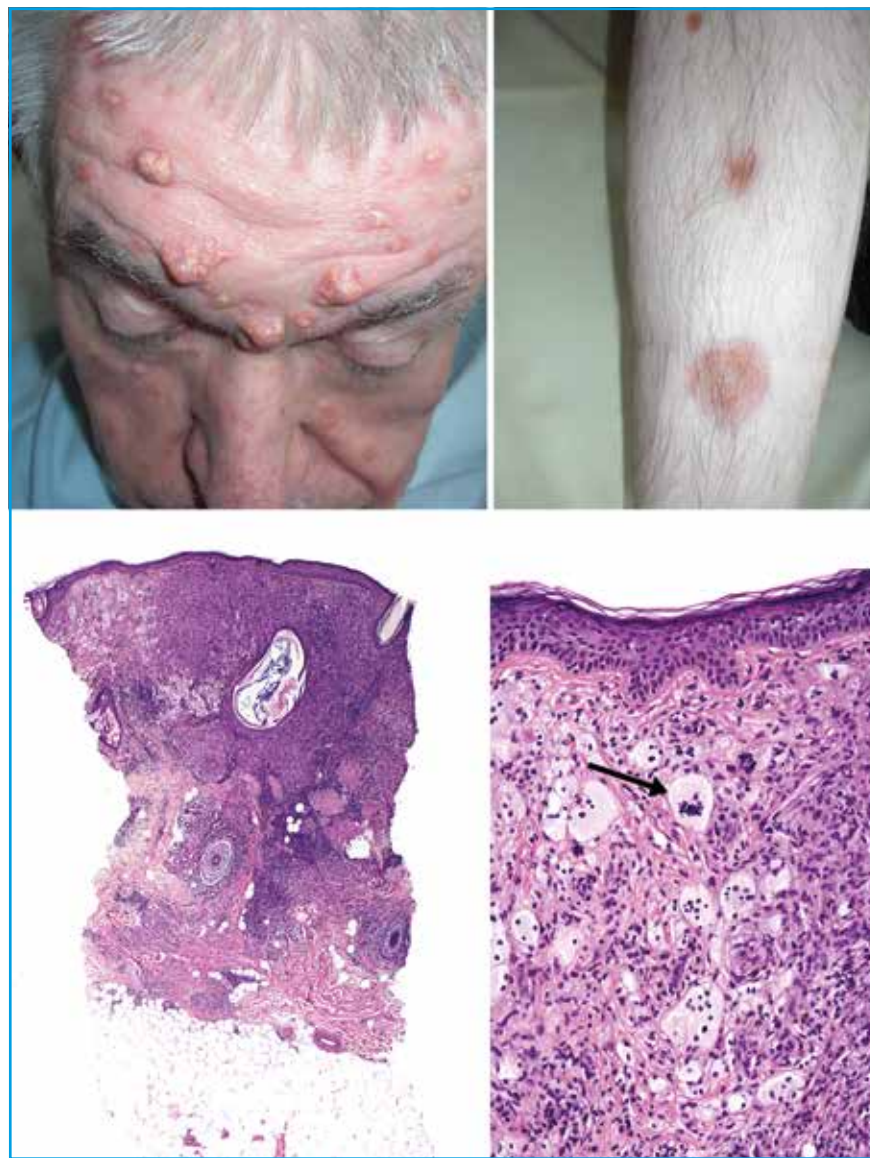


Fig. 2 : Multiples xanthogranulomes chez un patient ayant une dysglobulinémie monoclonale se traduisant par des infiltrats dermiques de cellules histocytaires chargées de graisse, formant parfois des cellules multinucléées de type Touton (**flèche**) (HES, x 25 et x 200).

Fig. 3 : Rosacée granulomateuse associant un œdème dermique, des capillaires dilatés télangiectasiques, un minime infiltrat lymphocytaire périvasculaire et, localement, un petit granulome épithélioïde dans le derme superficiel (HES, x 100 et x 200).

Orientation sémiologique (tableau I)

1. D'un point de vue clinique

>>> La **topographie des lésions** est un élément très important. En cas de granulomes épithélioïdes, la localisation faciale conduit à évoquer certaines étiologies infectieuses ou non infectieuses. Les dermatoses granulomateuses du visage sont parfois regroupées sous l'appellation de "granulomatoses oro-faciales".

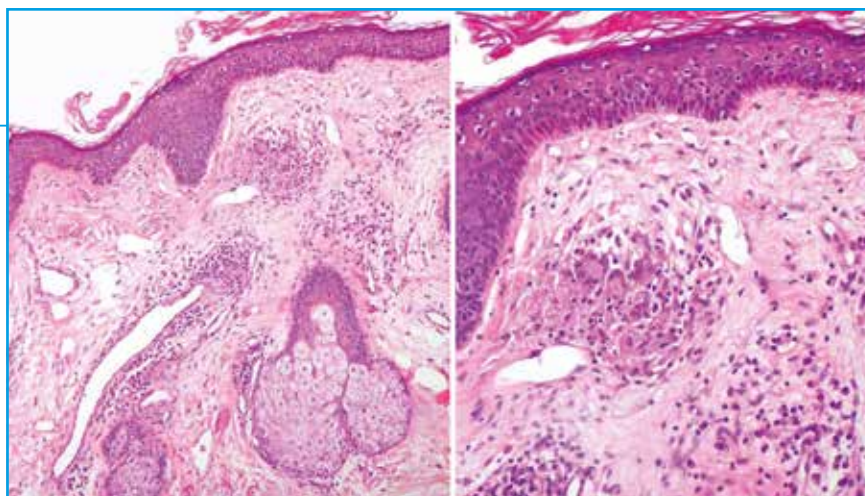
La rosacée peut évoluer vers le développement de petits granulomes cutanés. Généralement, les granulomes sont peu nombreux et de petite taille (**fig. 3**).

Le **lupus miliaire disséminé**, qui porte mal son nom puisqu'il n'a rien à voir avec le lupus (**fig. 4**), d'étiologie inconnue, se caractérise par le développement de lésions papuleuses sur le visage, plus rarement extra-faciales. L'histologie montre des granulomes épithélioïdes centrés par de la nécrose, très évocateurs d'une maladie infectieuse. La topographie péri-orificielle des lésions est donc ici un élément clé du diagnostic.



Fig. 4 : Lupus miliaire disséminé de la face. Papules érythémateuses parfois orangées dispersées sur le visage.

Tableau I : Étiologies des granulomes cutanés.
LP : lymphoprolifération.



	Granulomes constants	Granulomes occasionnels
GRANULOMES ÉPITHÉLIOÏDES	Dermatoses infectieuses (liste non exhaustive)	
	Mycobactériose atypique Tuberculose Lèpre tuberculoïde Maladie des griffes du chat Histioplasmose	Leishmaniose cutanée Syphilis
	Maladies inflammatoires	
	Sarcoïdose cutanée	Pyoderma superficiel Maladie de Crohn
	Dermatoses granulomateuses faciales	
	Lupus miliaire disséminé Macrochéilite de Miescher Granulomatose oro-faciale juvénile (FACE)	Rosacée ("lupoïde"/granulomateuse)
	Granulomes à corps étrangers exogènes (liste non exhaustive)	
	Produits de comblement Granulome silicotique Sels métalliques Tatouages	
	Granulomes à corps étrangers endogènes	
	Calcinose cutanée Tophus goutteux	Folliculite/kyste rompu
INTERSTITIELS/ PALISSADIQUES	Lymphomes T cutanés	
	MF granulomateux/chalazodermique LP T cutanée CD4+ à cellules petites et moyennes LP T cutanée CD30+	
	Avec nécrobiose du collagène	
	Granulome annulaire (forme classique) Nécrobiose lipoïdique Nodule rhumatoïde Xanthogranulome nécrobiotique	
	Sans nécrobiose du collagène	
	Granulome annulaire (forme interstitielle) Dermatite interstitielle granulomateuse	Scléromyxœdème

Revue générale



Fig. 5 : Nécrobiose lipéidique bilatérale se traduisant par des plaques bien délimitées à centre atrophique sur les faces antérieures des jambes.

Une étiologie particulière de granulomatoses faciales est la **macrochéilite de Miescher**. Dans cette situation, c'est l'aspect clinique qui est en général le plus typique, puisque les granulomes sont peu nombreux et souvent difficiles à mettre en évidence. L'histologie est en général effectuée pour confirmer le diagnostic clinique, la maladie se traduisant par un œdème chronique de la lèvre pouvant s'étendre aux joues, aux paupières et au front, voire atteindre l'ensemble de la face.

Des lésions infiltrées siégeant sur les zones des rides d'expression doivent faire évoquer la possibilité de granulomes sur produit de comblement.

D'autres topographies sont importantes à intégrer dans le raisonnement anatomo-

clinique, comme les faces antérieures des jambes pour la nécrobiose lipéidique (**fig. 5**) ou les faces d'extension des articulations pour les nodules rhumatoïdes, qui se développent chez les adultes atteints de polyarthrite séropositive ou chez les enfants atteints de maladie de Still.

>>> Le **nombre de lésions** est également un élément important. Une lésion localisée fera évoquer avant tout une pathologie d'inoculation infectieuse ou à corps étranger, surtout si elle est ulcérée et douloureuse.

>>> L'**aspect des lésions** est important. Le caractère annulaire d'une lésion granulomateuse interstitielle/palissadique avec ou sans nécrobiose est très évocateur d'un granulome annulaire (**fig. 6A**). La nécrobiose lipéidique se traduit classiquement par une (plus rarement plusieurs) plaque(s) polycyclique(s), à centre atrophique. Si cet aspect peut être considéré comme très évocateur, le diagnostic est en général proposé devant la triade plaque d'aspect atrophique/localisation à la face antérieure des jambes (tibias)/contexte de diabète.

Le caractère jaunâtre ou orangé d'une lésion chronique infiltrée oriente rapidement vers un **xanthome** ou un **xantho-granulome** puisque, dans la peau, les seules cellules pouvant stocker de la graisse sont les histiocytes. Certaines dermatoses granulomateuses comme la nécrobiose lipéidique peuvent occasionnellement se charger en graisse.

2. Sous le microscope : des informations capitales

Les données histologiques sont au cœur du raisonnement anatomo-clinique permettant d'orienter le diagnostic.

Devant des granulomes épithélioïdes, la première chose à faire est de chercher des signes orientant vers une infection :
– la nécrose développée au centre des granulomes épithélioïdes est généralement un signe en faveur d'une infection,

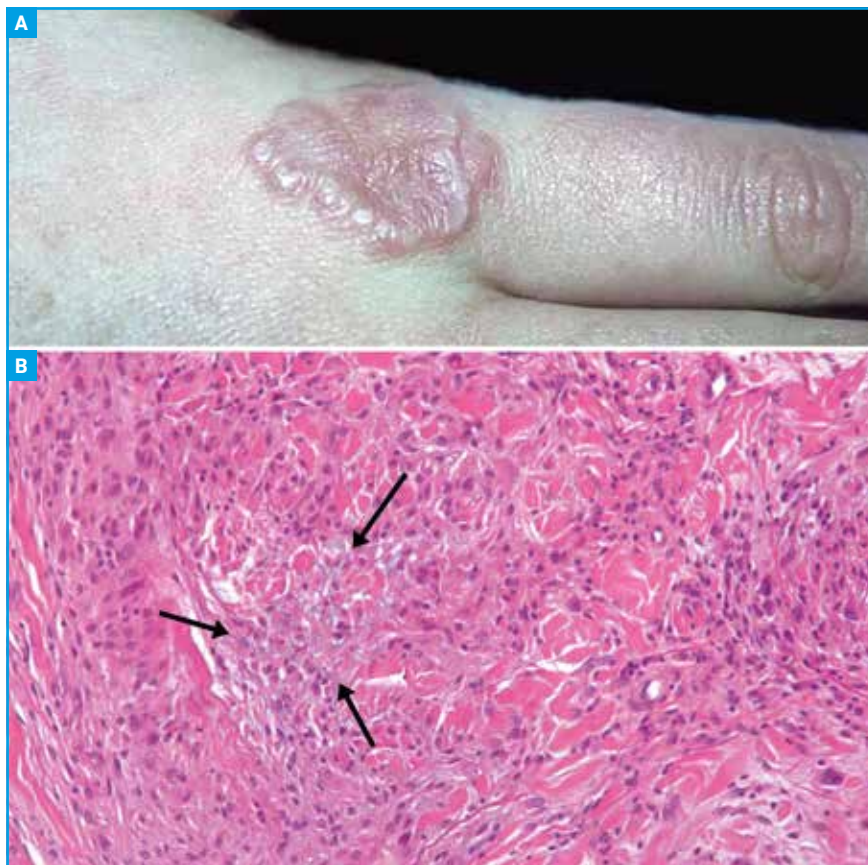


Fig. 6 : **A :** lésion annulaire à bordure papuleuse sur le dos de la main droite. **B :** infiltrat dermique d'histiocytes mononucléés dispersés entre les faisceaux de collagène avec un foyer de nécrose du collagène (flèches), qui apparaît fragmenté et dissocié par des plages de mucine (HES, x 200).

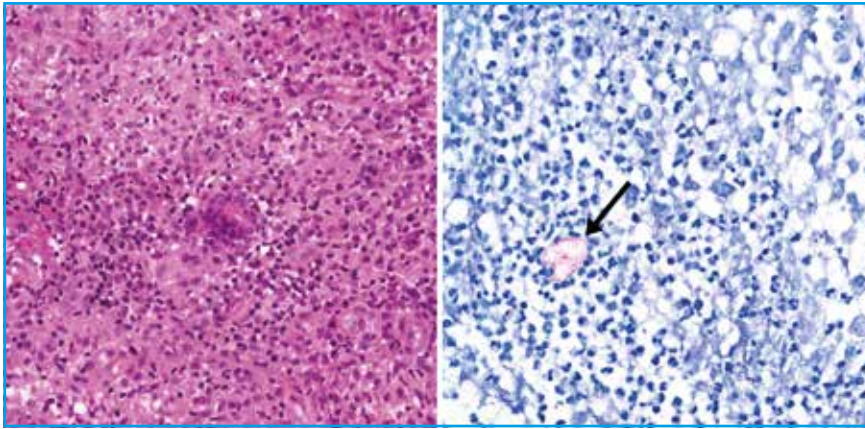


Fig. 7 : Mycobactériose atypique formant une nappe granulomateuse riche en histiocytes épithélioïdes et renfermant des amas de bacilles acido-alcoolo-résistants (HES, x 200 et coloration de Ziehl-Neelsen, x 400).

classiquement présente dans les **infections à mycobactéries atypiques (fig. 7)** ;

- le caractère très polymorphe de l'infiltrat accompagnateur, en particulier la présence de plasmocytes et de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, surtout s'il y a formation de petits amas de neutrophiles d'aspect suppuré ou de plages de nécrose éosinophiles dans le cadre du phénomène de Splendore-Hoeppli ;
- le caractère très inflammatoire avec réaction tissulaire secondaire est également un signe évocateur : néoangiogenèse, œdème, hyperplasie/nécrose épidermique et développement d'une fibrose anarchique ;
- bien sûr, il faut chercher à identifier des agents pathogènes *in situ*. Cette recherche peu sensible n'a de valeur que positive mais offre une grande spécificité. Certains pathogènes sont reconnaissables à leur aspect morphologique sur coupe HES, comme les corps de Leishman ou certains parasites. D'autres requièrent des techniques spéciales qui seront effectuées systématiquement. La recherche de tréponèmes dans le cadre d'une syphilis granulomateuse (situation rare) sera effectuée selon le contexte.

La recherche d'un **corps étranger** doit être systématique. Certains peuvent être identifiés sur la coloration standard, en lumière ordinaire ou polarisée et filtrée, d'autres requièrent une coloration spéciale. Les petites particules réfringentes des **granulomes silicotiques** sont classiquement identifiées par la microscopie optique en lumière polarisée. La présence d'une tige pilaire n'est pas intrinsèquement un corps étranger, mais la conséquence est la même d'un point de vue lésionnel. Cette image oriente vers une folliculite ou la résorption d'un kyste (pilonidal, dermoïde). D'autres **granulomes "à corps étrangers" endogènes** peuvent se développer, dans le cadre de calcinose cutanées ou de tophus goutteux.

Le caractère périnerveux et péricuticulaire doit conduire à suspecter une **lèpre** (tuberculoïde), même si cet élément n'est pas spécifique.



Fig. 8 : Panel de gauche : différents exemples de sarcoïdose cutanée, avec des papules érythémateuses (sarcoïdes) parfois confluentes sur l'abdomen, le cou et l'épaule. Panel de droite : aspect histologique typique de sarcoïdose cutanée. Granulomes épithélioïdes arrondis, confluentes, occupant le derme dans le cadre d'une lésion cutanée de sarcoïdose (HES, x 25 et x 100).

Revue générale

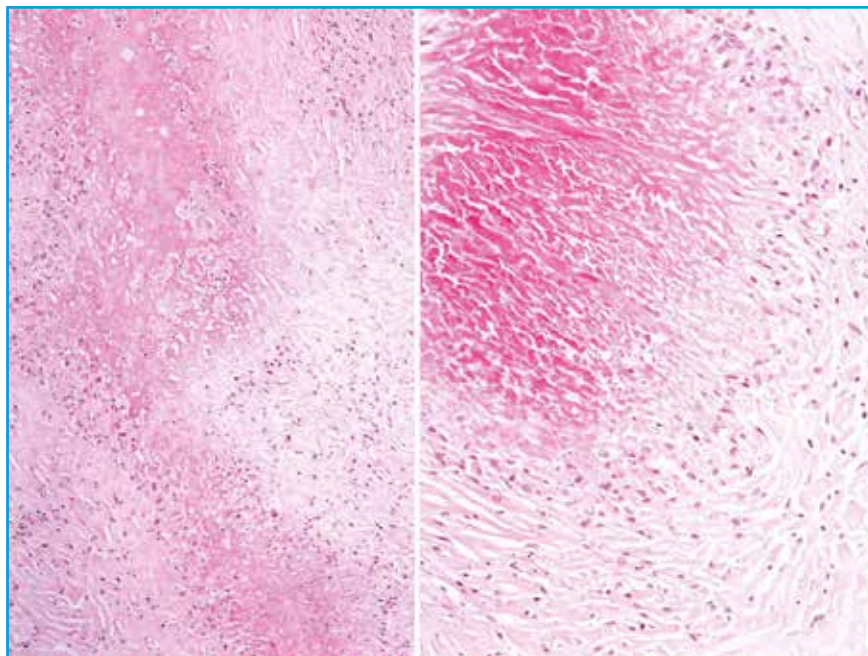


Fig. 9 : Nodule rhumatoïde réalisant un infiltrat histiocyttaire palissadique développé autour de plages de nécrobiose du collagène (HES, x 100 et x 200).

Les granulomes de la **sarcoïdose** sont particuliers, en général arrondis, confluents et entourés d'une petite couronne lymphocytaire avec une fibrose plus ou moins marquée, sans signe infectieux si les lésions ne sont pas excoriées (**fig. 8**).

Devant des granulomes non épithélioïdes, interstitiels ou palissadiques, il faut également savoir chercher des signes infectieux ou un corps étranger, car certaines dermatoses infectieuses ou d'inoculation peuvent exceptionnellement prendre des aspects de ce type. Le principal élément à chercher est la nécrobiose du collagène. Ce terme désigne un processus de dégradation des fibres de collagène qui apparaissent fragmentées, dissociées et éventuellement hyperéosinophiles, en rapport avec leur dégradation. Cette dégradation du collagène laisse apparaître des plages de substance fondamentale résiduelle, simulant par l'abondance naturelle en muco-polysaccharides des dépôts de "mucine".

Dans la forme classique de **granulome annulaire**, la nécrobiose n'est pas au

premier plan (**fig. 6B, flèches**), et parfois absente (forme interstitielle), au contraire du **nodule rhumatoïde**, où elle est plus marquée (**fig. 9**). La mise en évidence d'images d'élastophagie doit faire évoquer un granulome élastophagique (dit de O'Brien, **fig. 10**), mais cet élément n'est pas absolument spécifique. L'individualisation du granulome élastophagique comme entité à part entière ou son intégration dans le groupe des granulomes annulaires sont débattues. Il en est de même pour

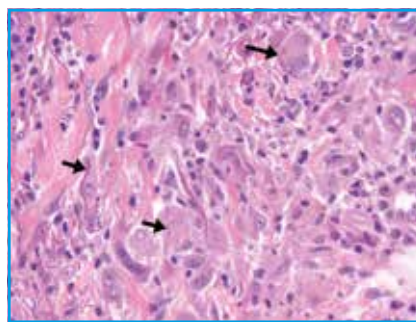


Fig. 10 : Granulome interstitiel montrant des histiocytes phagocytant des fibres d'élastine dermique (**flèches**, HES, x 400).

la **dermatite interstitielle granulomateuse**. Cette entité est essentiellement définie sur le plan histologique et des tableaux apparentés ont été décrits sous des appellations diverses dans la littérature, incluant la "dermatite palissadique neutrophilique et granulomateuse" ou les "papules rhumatoïdes", ou encore l'"éruption médicamenteuse granulomateuse interstitielle". Les lésions cliniques et les pathologies associées sont en effet très nombreuses.

Le développement d'une infiltration cutanée "en corde" serait cliniquement évocateur, mais des lésions à type de papules, nodules et plaques parfois annulaires sur les faces d'extension des membres ont été décrites. Les pathologies associées sont diverses, essentiellement des maladies auto-immunes : lupus érythémateux et connectivites, polyarthrites, vascularites granulomateuses. La forme médicamenteuse a été rapportée au décours de traitements divers (inhibiteurs calciques, de l'enzyme de conversion, antihistaminiques, bêtabloquants, antidépresseurs).

Le **xanthogranulome nécrobiotique** est une entité très rare. Cette dermatose se développe généralement chez des malades ayant une dysglobulinémie monoclonale. Classiquement, elle se traduit par une plaque jaunâtre à centre atrophique sur la tempe. L'histologie montre un granulome palissadique entourant des plages de nécrobiose avec, dans les formes typiques, des dépôts lipidiques sous formes de cristaux et des histiocytes bizarres, à noyaux irréguliers, hyperchromatiques et parfois multiples.

Le **scléromyxœdème** est plus à considérer comme un diagnostic différentiel de granulome interstitiel. Cette dermatose peut être cutanée pure ou associée à une atteinte systémique. Comme le xanthogranulome nécrobiotique, elle se développe en général dans le contexte d'une dysglobulinémie monoclonale. Elle se traduit par un infiltrat dermique interstitiel de fibroblastes et histiocytes asso-

cié à une mucinose dermique discrète. L'infiltrat est plus ou moins riche en cellules fibroblastiques et histiocytaires mais, dans certains cas, l'aspect histologique est très proche de ce que l'on peut voir dans le granulome annulaire, alors que la présentation clinique est plutôt celle de papules dispersées plus ou moins confluentes avec épaissement cutané, sans disposition annulaire.

■ Conclusion

Les dermatoses granulomateuses ont de multiples étiologies et se caractérisent par un très grand polymorphisme clinique. La topographie (étiologies particulières sur la face) et l'aspect des lésions sont des éléments clés pour le diagnostic qui requièrent une confrontation anatomoclinique. La mise en évidence de granulomes épithélioïdes doit toujours faire suspecter une cause infectieuse, qui sera parfois – mais pas toujours – étayée par l'analyse histopathologique. Les causes sont plus nombreuses que pour les granulomes d'architecture palissadique ou interstitielle, mais ces derniers sont plus volontiers associés à une pathologie sous-jacente (diabète, dysglobulinémie monoclonale, maladie auto-immune).

BIBLIOGRAPHIE

1. HAIMOVIC A, SANCHEZ M, JUDSON MA *et al.* Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:699.e1-18.
2. ROCAS D, KANITAKIS J. Lupus miliaris disseminatus faciei: report of a new case

and brief literature review. *Dermatol Online J*, 2013;19:4.

3. PIETTE EW, ROSENBACH M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:457-465.
4. COUTINHO I, PEREIRA N, GOUVELA M *et al.* Interstitial Granulomatous Dermatitis: A Clinicopathological Study. *Am J Dermatopathol*, 2015;37:614-619.

POINTS FORTS

- Les maladies granulomateuses sont fréquentes en dermatologie et leurs étiologies multiples (infectieuses, inflammatoires, auto-immunes...). Leur reconnaissance repose sur l'histologie, puisque l'aspect clinique des granulomes est très variable et peu spécifique.
- Certaines dermatoses histologiquement granulomateuses sont facilement reconnues cliniquement du fait de certaines particularités, de l'anamnèse ou de l'existence d'autres lésions ou signes généraux.
- Les granulomes épithélioïdes sont constitués d'amas d'histiocytes épithélioïdes parfois associés à des cellules multinucléées.
- Les granulomes épithélioïdes peuvent être le témoin d'une infection, d'une sarcoïdose ou d'autres dermatoses non infectieuses, en particulier sur le visage (rosacée granulomateuse, macrochéilite de Miescher, granulomateuse oro-faciale...).
- Les granulomes interstitiels et palissadiques se caractérisent par des infiltrats d'histiocytes distribués entre les faisceaux de collagène et parfois alignés en palissades. Ils sont associés ou non à une nécrose particulière du collagène ("nécrobiose").
- Les étiologies des granulomes interstitiels sont moins nombreuses, mais ces lésions incitent à chercher une pathologie chronique sous-jacente : granulome annulaire, dermatite interstitielle granulomateuse (lupus et autres connectivites ou polyarthrite rhumatoïde [PR], nécrobiose lipoïdique [diabète], nodule rhumatoïde [PR], scléromyxœdème [dysglobulinémie monoclonale]).

5. RONGIOLETTI F, MERLO G, CARLI C *et al.* Histopathologic characteristics of scleromyxedema: A study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1194-1200.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.