



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 158/16

CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE DES DERMATITES GRANULOMATEUSES (A Propos de 72 Cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/06/2016

PAR

Mlle. EL FILALI EL KAMOUNI OUMAIMA

Née le 11 Juillet 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

GRANULOME- PEAU- ANATOMIE-PATHOLOGIQUE- TUBERCULOSE-
SARCOIDOSE - LEISHMANIOSE

JURY

M. EL HAOURI MOHAMED PRESIDENT
Professeur de Dermatologie

M. HARMOUCH TAOUFIQ..... RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Histologie embryologie cyto-génétique

Mme. BERRADY RHIZLANE } JUGES
Professeur Agrégé de Médecine Interne

M. GALOUJ SALIM..... }
Professeur Agrégé de Dermatologie

PLAN

PLAN	1
INTRODUCTION	10
MATERIELS ET METHODES	12
I. Buts de l'étude	13
II. Matériels	13
A. Patients	13
B. Données individuelles des patients	13
C. Fiche d'exploitation	15
III. Méthodes	19
A. Prise en charge macroscopique	19
B. Hématoxyline Eosine Safran	20
C. Analyse statistique	20
RESULTATS	21
ETUDE DESCRIPTIVE	22
I. Données épidémiologiques	23
A. Incidence annuelle	23
B. Répartition des malades selon l'âge	23
C. Répartition des malades selon le sexe	25
D. Répartition des malades en fonction du sexe et des groupes d'âges	25
E. Antécédents	26
II. Les manifestations dermatologiques	27
A. Les types de lésion	27
B. Le nombre des lésions	27
C. La distribution des lésions	28
1. L'atteinte cutanée	28
2. L'atteinte muqueuse	28
3. L'atteinte phanérienne	29
D. Le caractère douloureux des lésions	29
E. L'aspect à la vitropression	29
III. L'aspect histologique	30
A. Siège des granulomes	30
B. Aspect des granulomes	30
C. Les limites des granulomes	31
D. La constitution des granulomes	31
E. Les types de cellules géantes	32
F. La nécrose	32

G. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire	33
H. La disposition des lymphocytes.....	33
I. La distribution des autres éléments inflammatoires	34
J. La fibrose :	35
K. Les modifications épidermiques :	35
L. Les Diagnostics retenus :	35
ETUDE ANALYTIQUE.....	37
I. Données épidémiologiques	38
A. Distribution des différentes lésions selon l'âge	38
B. Distribution des différentes lésions selon le sexe	39
II. Les manifestations dermatologiques.....	41
A. Les types de lésion dans différents diagnostics	41
B. Le nombre de lésions en fonction du Diagnostic	42
C. La topographie des lésions.....	43
D. Le caractère douloureux des lésions selon le Diagnostic	45
III. L'aspect histologique.....	46
A. Siège du granulome en fonction du Diagnostic	46
B. Aspect des granulomes en fonction du Diagnostic	48
C. Limite des granulomes en fonction du Diagnostic	50
D. Éléments constitutifs des granulomes en fonction du Diagnostic	51
E. Les types de Cellules géantes en fonction du Diagnostic	52
F. La présence de nécrose en fonction du Diagnostic	53
G. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire en fonction du Diagnostic	54
H. Disposition des lymphocytes en fonction du Diagnostic	55
I. Présence de fibrose en fonction du Diagnostic	56
DISCUSSION.....	58
I. Historique	59
II. Rappel histologique.....	61
A. L'épiderme	61
1. Les kératinocytes	61
2. Les mélanocytes	62
3. Les cellules de Langerhans	62
4. Les cellules de Merckel	63
B. Le derme	63
C. L'hypoderme	64
D. Les annexes cutanées	64

1. Les glandes sudoripares	64
2. Le follicule pilo-sébacé	64
3. Les ongles	64
E. La vascularisation de la peau	65
F. L'Innervation de la peau	65
III. Physiopathologie	66
A. Dynamique de formation des granulomes	66
B. Diagnostic anatomopathologique – Les différents types de granulome	67
1. Population cellulaire	67
2. Les caractères du granulome	69
3. Les différents types de granulome	70
IV. Caracteres epidemiologiques.....	71
A. La prévalence et l'incidence	71
B. L'âge	73
C. Le sexe	74
V. Types de dermatites granulomateuses.....	76
VI. Les dermatites granulomateuses d'origine infectieuse.....	87
A. Tuberculose cutanée.....	87
1. Introduction	87
2. Epidémiologie	87
3. Microbiologie du Bacille de Koch.....	90
3.1. Agent pathogène	90
3.2. Mise en évidence du Bacille de Koch.....	91
4. Formes cliniques et histologie.....	93
4.1. Gomme tuberculeuse	96
4.2. Lupus vulgaire	97
4.3. Scrofuloderme	99
4.4. Le chancre tuberculeux	101
4.5. Tuberculose verruqueuse	101
4.6. Tuberculides	103
5. Traitement	104
5.1. Moyen	104
5.2. Indications	104
B. Mycobactéries atypiques	105
C. Leishmaniose cutanée	106
1. Introduction.....	106

2. Données épidémiologiques	106
3. Rappel parasitologique.....	109
3.1. L'agent pathogène	109
3.2. Les réservoirs	109
3.3. Le vecteur	110
3.4. Le Cycle du parasite	110
4. Formes de leishmaniose cutanée	111
4.1. Leishmaniose cutanée localisée.....	111
4.2. Leishmaniose cutanée diffuse	112
D. La lèpre	114
1. Introduction	114
2. Diagnostic clinique	114
2.1. La lèpre tuberculoïde	114
2.2. La lèpre lépromateuse.....	115
3. Diagnostic histologique	116
4. Traitement :	119
E. Autres types d'infection :	120
VII. Les dermatites granulomateuses d'origine non infectieuse	121
A. Sarcoïdose cutanée	123
1. Introduction	123
2. Epidémiologie	123
3. Diagnostic clinique :	124
3.1. Atteintes cutanées spécifiques	124
3.2. Atteintes cutanées non spécifiques	127
3.3. Associations classiques au cours de la sarcoïdose.....	127
3.4. La vitropression	128
3.5. La démoscopie	128
4. Diagnostic histologique	128
5. Traitement	131
B. Granulomes à corps étrangers	132
1. Généralités	132
2. Granulome à corps étranger exogène	132
2.1. Granulome silicotique	134
2.2. Paraffinomes et oléomes	135
3. Granulome à corps étranger endogène	136
C. Granulomes cutanés palissadiques.....	137

1. Généralités	137
2. Granulome annulaire	137
2.1. Aspects cliniques	137
2.2. Aspects histologiques	139
3. La nécrobiose lipéidique	139
3.1. Formes cliniques.....	139
3.2. Formes histologiques	140
4. Nodosités associées aux maladies rhumatismales	141
4.1. Nodules rhumatoïdes.....	141
4.2. Nodules rhumatismaux.....	141
4.3. Histologie.....	142
5. Dermatite granulomateuse interstitielle.....	142
5.1. Clinique.....	142
5.2. Histologie.....	143
D. Granulomes cutanés dans le cadre de pathologies tumorales.....	143
1. Généralités.....	143
2. Mycosis fongoïde granulomateux.....	144
2.1. Introduction.....	144
2.2. Clinique	144
2.3. Histologie	145
3. La chalazodermie des peaux lâches (granulomatous slack skin)	146
3.1. Introduction.....	146
3.2. Clinique	146
3.3. Histologie.....	147
E. Autres granulomes cutanés aseptiques.....	148
1. Lupus miliaire disséminé de la face	148
2. Dermatite granulomateuse péri-orale juvénile.....	149
3. Rosacée granulomateuse ou lupoïde	149
CONCLUSION.....	151
RESUMES.....	153
LISTE DE S Figures	160
LISTE DES Tableaux	163
REFERENCES	164

Abréviations

F	: féminin
M	: masculin
NSE	: niveau socio-économique
MS	: membre supérieur
MI	: membre inférieur
GEGC	: granulome épithélio-giganto-cellulaire
BBS	: Besnier-Boeck-Schauman
LT	: lymphocyte T
ATCDS	: antécédents
PCR	: polymérase chain reaction
IDR	: intra-dermo-réaction à la tuberculine
ADP	: adénopathie
EN	: érythème noueux
CBC	: carcinome basocellulaire
Mb	: membre
DC	: diagnostic
Sd	: syndrome
HES	: Hématoxyline Eosine Safran
CI	: contre indication
Anapath	: Anatomopathologie
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CL	: Cellule
DG	: Dermatite granulomateuse
GC	: granulomatose cutanée

IL2	: Interleukine 2
NK	: Natural killer
CG	: Cellules géantes
Epith	: épithéloïdes
BT	: borderline tuberculoid
BL	: borderline lepromatous
LL	: Lepromatous leprosy
No	: Number
OMS	: Organisation mondiale de Santé
Ag	: antigène
TC	: Tuberculose cutanée
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
LV	: lupus vulgaire
MT	: Mycobacterium tuberculosis
BK	: Bacille de Koch
IMC	: Immunité Cellulaire Spécifique
BAAR	: bacilles acido-alcool-résistants
LJ	: Lowenstein-Jensen
PNGD	: Palisaded Neutrophilic And Granulomatous Dermatitis
CO2	: dioxyde de carbone
ADN	: acide désoxyribonucléique
Kg	: Kilogramme
Mg	: milligrammes
F.	: Forme
L.	: Leishmania

GC	: Granulomatose cutanée
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PNE	: Polynucléaires éosinophiles
Plasm	: Plasmocytes
EIB	: Erythème induré de Bazin
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine
M	: Moyenne
H/F	: Homme/Femme
LP	: Lupus pernio
EN	: Erythème Noux
NC	: Nécrose Caséeuse
GSC	: granulome silicotique cutané
GCP	: Granulome cutané palissadique
DGI	: Dermatite granulomateuse Interstitielle
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
GA	: Granulome annulaire
NL	: nécrobiose lipoïdique
MF	: mycosis fongoïde
MFG	: mycosis fongoïde granulomateuse
CTCL	: lymphome cutané granulomateux à cellules T
GSS	: granulomatous slack skin
EORTC	: Organisation européenne pour la recherche et le traitement des Cancer
HD	: Maladie de Hodgkin
CD	: Cluster of Differentiation

INTRODUCTION

Les granulomatoses cutanées sont des dermatoses cliniquement et histologiquement hétérogènes, caractérisées à la biopsie cutanée par un infiltrat granulomateux. [1]

Les réactions granulomateuses de la peau se développent comme une réponse du système immunitaire à un antigène, dans lequel les macrophages et diverses cellules inflammatoires et immunitaires se rassemblent. Ils sont classés comme infectieux ou non-infectieux, sur la base de la présence ou de l'absence d'un agent pathogène infectieux. Il s'agit vraisemblablement d'un processus réactionnel granulomateux à différents stimuli : infectieux, inflammatoires, néoplasiques, métaboliques ou chimiques, ce qui explique la grande variété d'étiologies retrouvées face à des présentations cliniques et histologiques multiples. [1,2]

MATERIELS ET METHODES

I. Buts de l'étude :

Les buts de notre étude consistent en :

- L'analyse du profil épidémioclinique, et histologique des dermatites granulomateuses à travers une étude rétrospective, portant sur des prélèvements colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Fès de 2009 à 2016.
- De révéler l'intérêt du diagnostic positif et le rôle primordial que joue l'examen immuno-histochimique dans l'aide au Diagnostic étiologique.
- La discussion, à la lumière de la littérature, des nouvelles données épidémiologiques, physiopathologiques et histologiques concernant cette affection.

II. Matériels:

A. Patients :

Il a été inclus dans l'étude, 72 patients atteints d'une dermatite granulomateuse diagnostiquée par une étude anatomopathologique au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU HASSAN II de FES.

B. Données individuelles des patients :

Nous avons recueilli les données à partir des dossiers médicaux du service de Dermatologie et vénérologie du CHU HASSAN II de FES, et des malades externes.

Pour chaque patient ont été relevés les renseignements suivants :

1. **Epidémiologiques** : âge, sexe, l'origine, le niveau socio-économique, lieu d'habitat et profession.

2. **Cliniques:** antécédents personnels et familiaux, histoire d'apparition des lésions, caractère douloureux ou non, topographie, nombre, taille, aspect à la vitropression, présence et type de l'atteinte des muqueuses.
3. **Histologiques :** aspect de la couche cornée, structure de l'épiderme, présence de structures granulomateuses, siège des granulomes, aspect, limites et éléments constitutifs, types des cellules géantes, présence, disposition et type de nécrose, intensité et cellules constituant l'infiltrat inflammatoire : lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, polynucléaires, présence de fibrose, diagnostic retenu.

3. Aspect histologique :

Siège du granulome	<ul style="list-style-type: none"> - Dermique superficiel <input type="checkbox"/> - Dermique profond <input type="checkbox"/> - Hypodermique <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> Périannexiel <input type="checkbox"/> Périvasculaire <input type="checkbox"/>
Aspect des granulomes	<ul style="list-style-type: none"> -concentriques <input type="checkbox"/> - Palissadiques <input type="checkbox"/> - Non confluents <input type="checkbox"/> 	Non spécifique <input type="checkbox"/>
Taille des granulomes		
Limite des granulomes	Nette <input type="checkbox"/>	Mal limité <input type="checkbox"/>
Éléments constitutifs	Epithélioide <input type="checkbox"/>	Epithélio géantocellulaire <input type="checkbox"/>
Type des cellules géantes	Langhans <input type="checkbox"/>	Müler <input type="checkbox"/>
Nécrose	<ul style="list-style-type: none"> Oui <input type="checkbox"/> Siège : Centrale Périphérique Type : Caséreuse Fibrinoide Intensité :Discrète Importante 	Non <input type="checkbox"/>
Infiltrat lymphocytaire	Oui <input type="checkbox"/>	

périphérique	Discret <input type="checkbox"/> Intense <input type="checkbox"/> En couronne <input type="checkbox"/> Diffus <input type="checkbox"/>	Non (granulome nu) <input type="checkbox"/>
Autres éléments inflammatoire	Oui <input type="checkbox"/> PNN <input type="checkbox"/> Plasmocytes <input type="checkbox"/> Histiocyte <input type="checkbox"/> PNE <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Atteinte vasculaire	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Fibrose	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Modifications épidermiques	Oui <input type="checkbox"/> Atrophie épidermique <input type="checkbox"/> Hyperplasie <input type="checkbox"/> Ulcération <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Examens complémentaires sur fragment de biopsie	Coloration PAS	Examen bactériologique (coloration Zehl) (Non disponible) Examen mycologique Culture sur milieu spéciaux

Diagnostic retenu (après bilan étiologique) :

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| Tuberculose cutané | <input type="checkbox"/> |
| Leishmaniose | <input type="checkbox"/> |
| Siphilis | <input type="checkbox"/> |
| Lèpre tuberculoïde | <input type="checkbox"/> |
| Mycobactéries atypiques | <input type="checkbox"/> |
| Mycose profonde | <input type="checkbox"/> |
| Sarcoïdose | <input type="checkbox"/> |
| Granulome annulaire | <input type="checkbox"/> |
| Granulome à corps étranger | <input type="checkbox"/> |
| Maladie de crohn | <input type="checkbox"/> |
| Autre | <input type="checkbox"/> |

III. Méthodes

A. Prise en charge macroscopique :

La prise en charge macroscopique des prélèvements reçus au sein du service d'anatomie et de cytologie pathologiques dépend du type du prélèvement.

- Les biopsies :
 - Le nombre est compté et leur topographie est notée.
 - Leur diamètre est mesuré.
 - Enfin inclus en totalité sur leur face latérale pour que le bloc puisse être débité sur plusieurs niveaux de coupe étudiant toute la lésion.
- Les pièces d'exérèse :
 - D'abord, mesurer la pièce, la tumeur et les marges de sécurité.
 - Ensuite, La pièce est ouverte longitudinalement.
 - Pour la tumeur, on précise: Le siège, la couleur, la consistance, l'aspect (Bourgeonnant ou ulcéré), le remaniement hémorragique, l'extension par rapport aux limites de résection latérales et profondes.

Par la suite :

- encrer La limite de résection profonde.
- encrer les limites latérales de la même couleur si la pièce n'est pas orientée ou de deux couleurs si la pièce est orientée.
- Finalement, tous les prélèvements sont repérés sur un schéma.

B. Hématoxyline Eosine Safran :

- Les diagnostics de nos cas ont reposé sur l'étude histologique des biopsies ou des pièces opératoires.
- Les prélèvements sont d'abord fixés dans un fixateur (Formol à 10%).
- La fixation dépend de la taille du prélèvement 5-12 heures pour les biopsies et 24 heures pour les pièces opératoires.
- Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine, coupés grâce à un microtome en coupes fines de 4 microns d'épaisseur et étalés sur des lames de verres.
- Le tissu est coloré à l'aide de colorants basiques tels que l'hématoxyline qui colore les noyaux en bleu ou en noir, et de colorants acides teintant le cytoplasme en rose ou en rouge tel que l'éosine. Le safran colore les fibres conjonctives en jaune.
- La coupe ainsi colorée est protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

C. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel < SPSS 20 >. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et histologiques des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, nous avons réalisé une analyse épidémiologique des différents paramètres histologiques, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi2, test de Student) en fonction de la nature des variables à comparer. Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0.05.

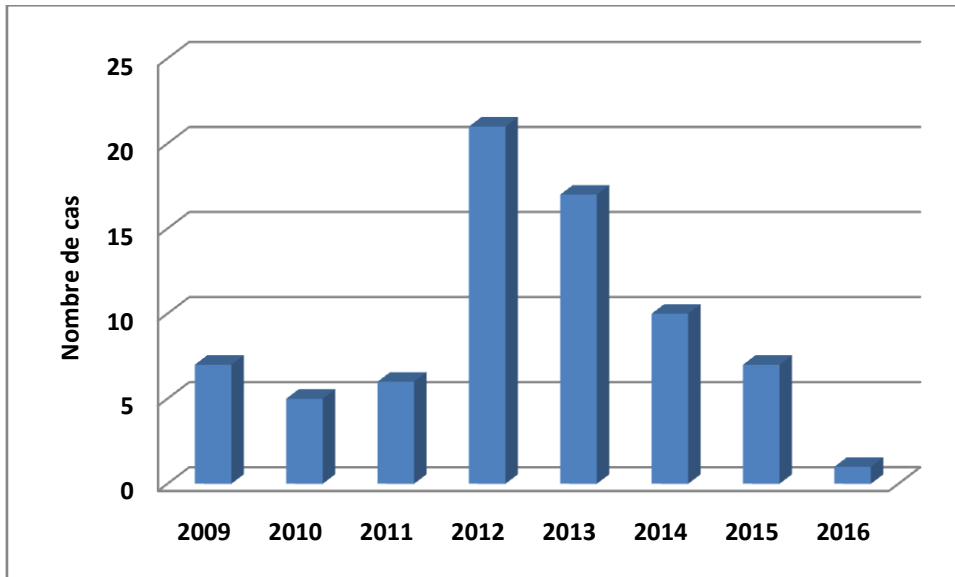
RESULTATS

ETUDE DESCRIPTIVE

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

A. Incidence annuelle :

Le nombre de cas annuel hospitalisé pour les dermatites granulomateuses cutanées dans notre service a connu une fluctuation avec un pic observé en 2014. Le nombre moyen annuel était de 9,25 cas/an.



Graphique 1 : Nombre de cas de Dermatites granulomateuse par année

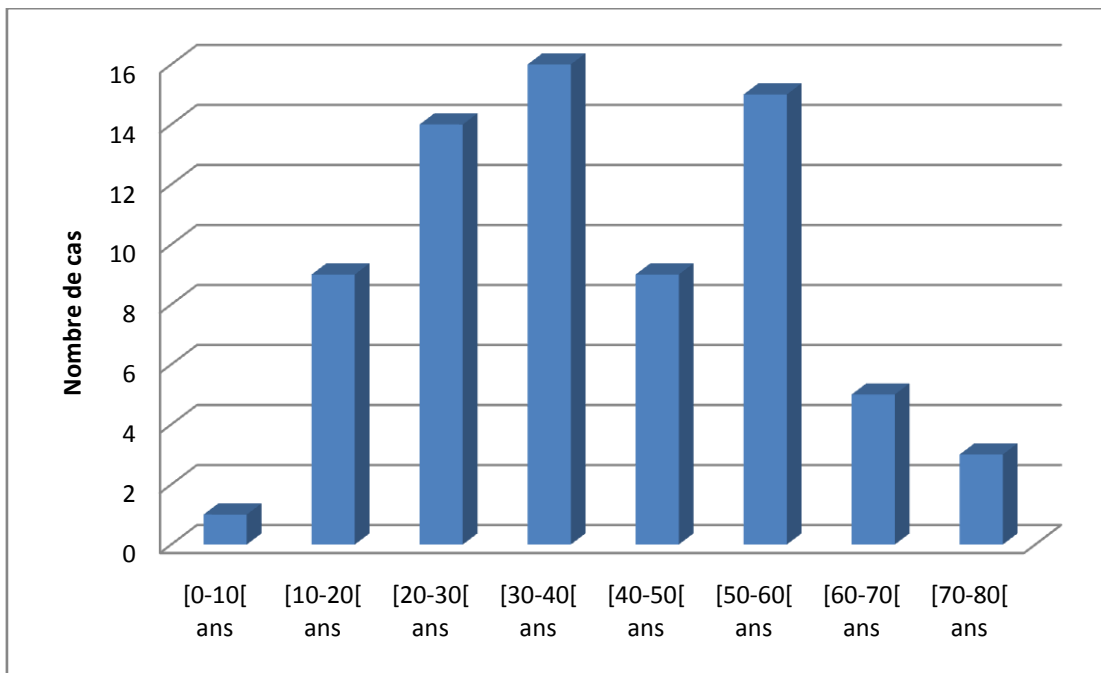
B. Répartition des malades selon l'âge :

Dans notre série l'âge de nos patients était compris entre 9 et 75 ans avec une moyenne de 38,5 ans et un écart-type de 16,12 ans.

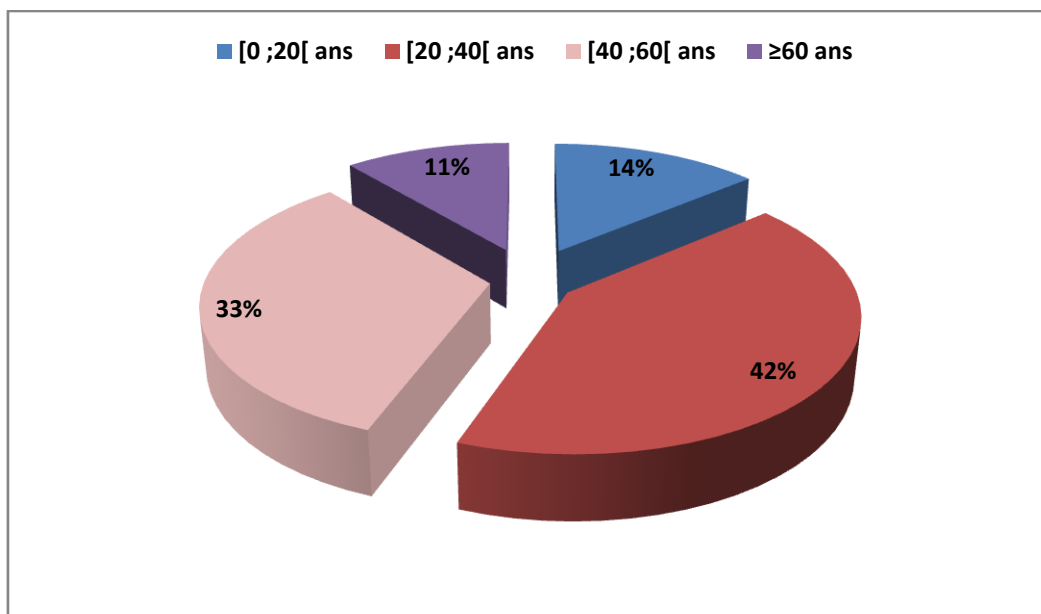
Un pic a été noté dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans.

Dans notre série 3 enfants ont été atteints âgés respectivement de 9, 10 et 15 ans.

La répartition selon les tranches d'âge est la suivante :



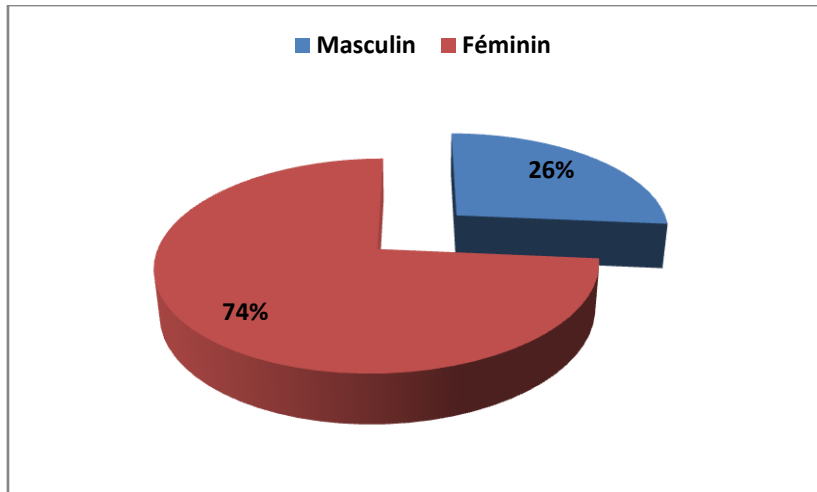
Graphique 2 : Répartition selon les tranches d'âge



Graphique 3 : Fréquence de chaque Tranche d'âge

C. Répartition des malades selon le sexe :

Notre série est caractérisée par une prédominance féminine : 53 femmes (73.6%) pour 19 hommes (26.4%), soit un sexe ratio de H/F= 1/2.78.

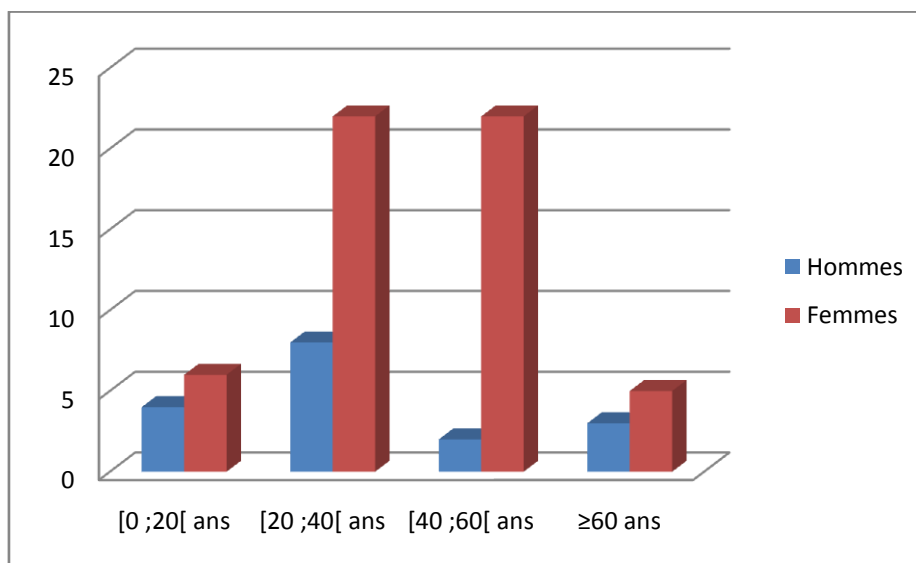


Graphique 4 : Répartition des malades selon le sexe

D. Répartition des malades en fonction du sexe et des groupes d'âges :

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âge fait apparaître :

- Un pic de fréquence entre 20–39 ans avec un pourcentage presque égal dans les groupes de moins de 20 ans et plus de 60 ans.
- Une prédominance féminine importante dans les groupes de 20 à 59 ans.



Graphique 5 : Répartition des malades selon l'âge et le sexe

E. Antécédents :

1. ATCDS personnels :

- Maladies de systèmes :

Un patient avait un ATCD personnel de gougrot –sjögren sous corticothérapie

- Affections granulomateuses :

Plusieurs patients avaient une notion de contagé tuberculeux.

- Affections néoplasiques :

Plusieurs patients avaient des antécédents de pathologies tumorales dont une patiente opérée pour néo du sein sous chimiothérapie, radiothérapie et traitement hormonal, et un patient opéré pour néo du larynx.

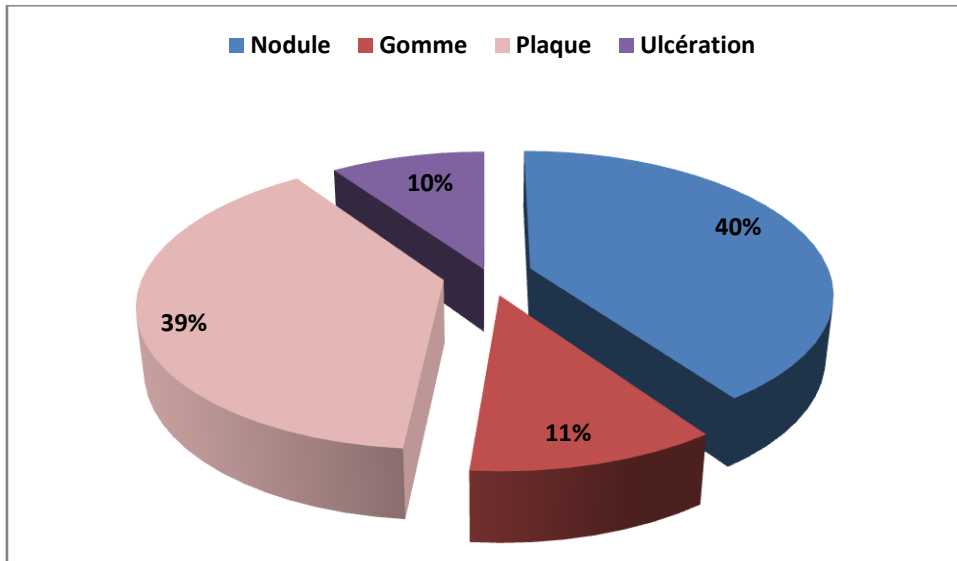
2. Cas familiaux :

Un de nos patients avait un antécédent familial de maladie de système

II. LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES :

A. Les types de lésion :

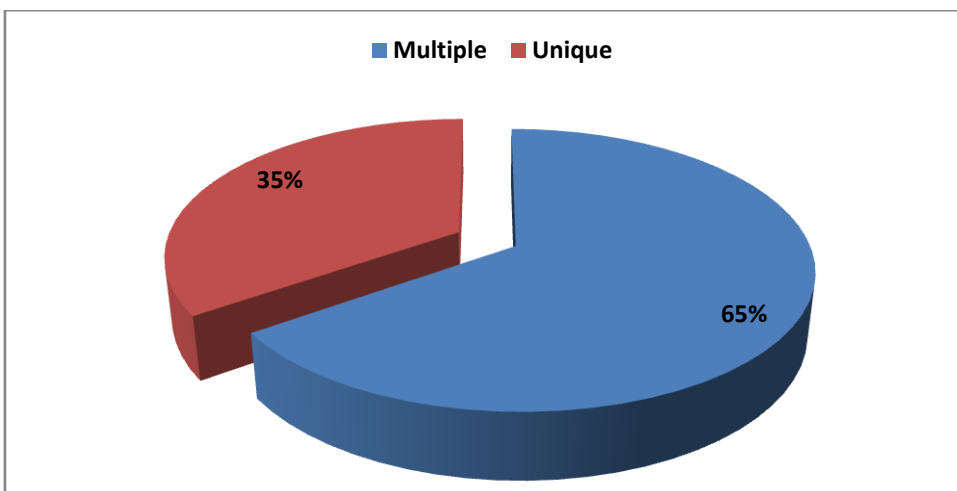
Les lésions dermatologiques retrouvées dans notre série étaient les nodules chez 29 cas (40.3%), les papules chez 28 cas (38.9%), les gomme ont été retrouvées chez 8 cas (11.1%) et les ulcérations chez 7 cas (9.7%).



Graphique 6 : Les types de lésions dermatologiques

B. Le nombre des lésions :

Les lésions dermatologiques étaient uniques chez 25 patients soit 34.7% et multiples chez 47 patients soit 65.3%.

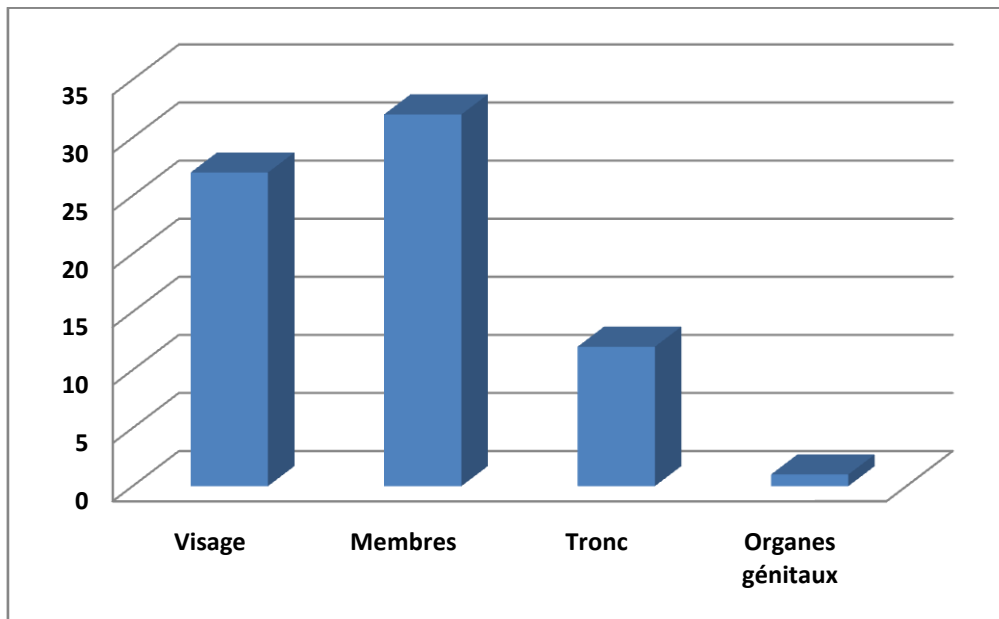


Graphique 7 : Le nombre de lésion dermatologiques

C. La distribution des lésions :

1. L'atteinte cutanée

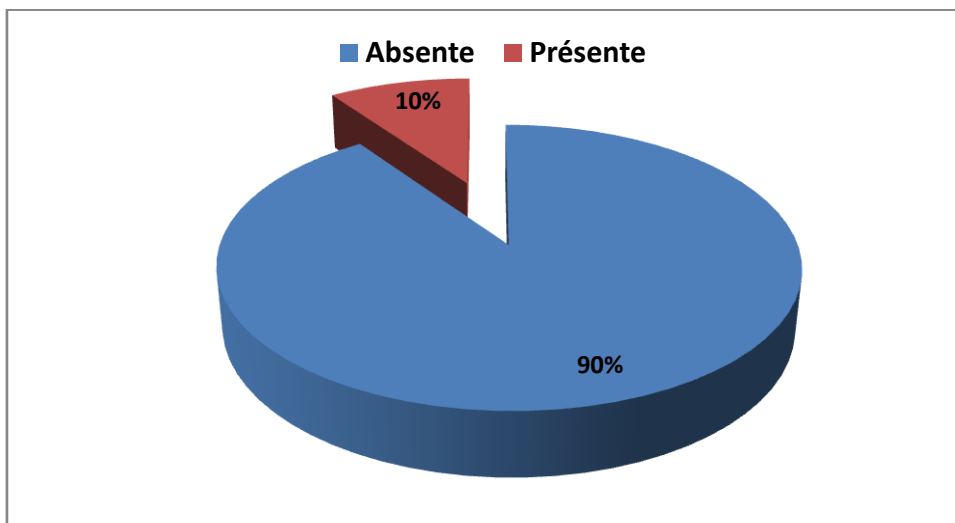
Les lésions cutanées prédominent au niveau des membres chez 32 cas (44.4%), une atteinte du visage a été notée dans 27 cas (37.5%), celle du tronc a été retrouvée dans 12 cas (16.7%) et celle des organes génitaux dans 1 cas.



Graphique 8 : Distribution des lésions dermatologies

2. L'atteinte muqueuse

Surtout la macrochéilite qui a été observée chez 7 de nos patients (9.7%)



Graphique 9 : L'atteinte muqueuse dans notre série

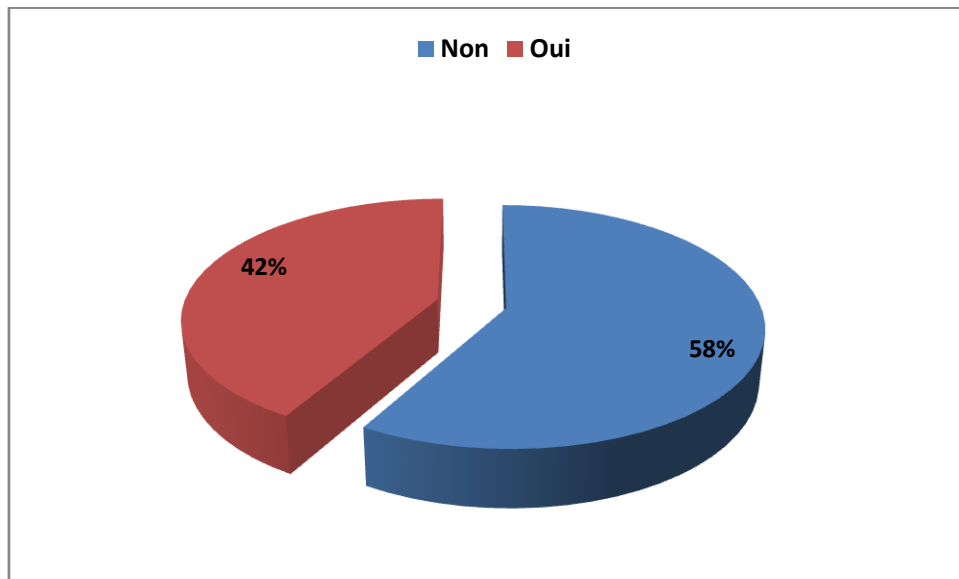
3. L'atteinte phanérienne

L'atteinte du cuir chevelu a été retrouvée chez 2 patients soit 2.7%.

Aucun cas d'atteinte unguéale n'a été retrouvé dans notre série.

D. Le caractère douloureux des lésions :

Les lésions étaient douloureuses chez 30 patients soit un taux de 42%.



Graphique 10 : Caractère douloureux des lésions

E. L'aspect à la vitropression :

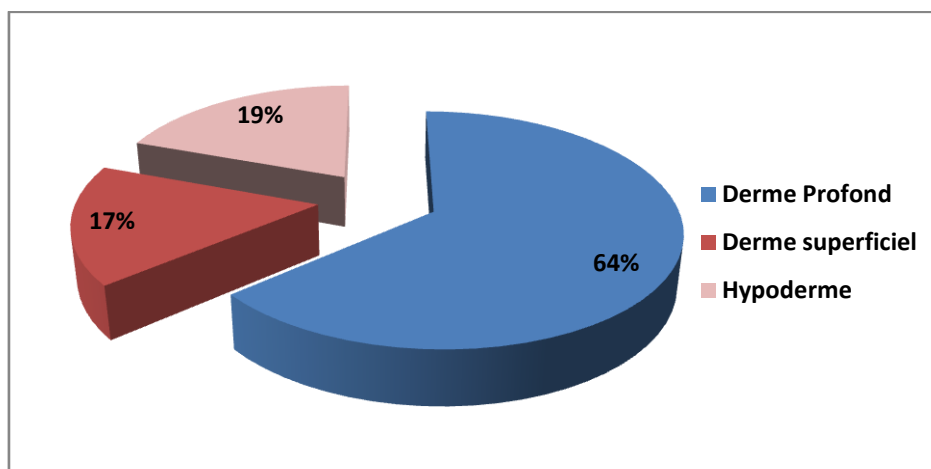
54 de nos patients parmi les 72 ont bénéficié d'une vitropression (75%) et l'aspect lupoïde a été retrouvé chez 8 malades (15%).

III. L'ASPECT HISTOLOGIQUE :

Tous nos malades ont bénéficié d'une biopsie cutanée revenant en faveur d'un granulome.

A. Siège des granulomes :

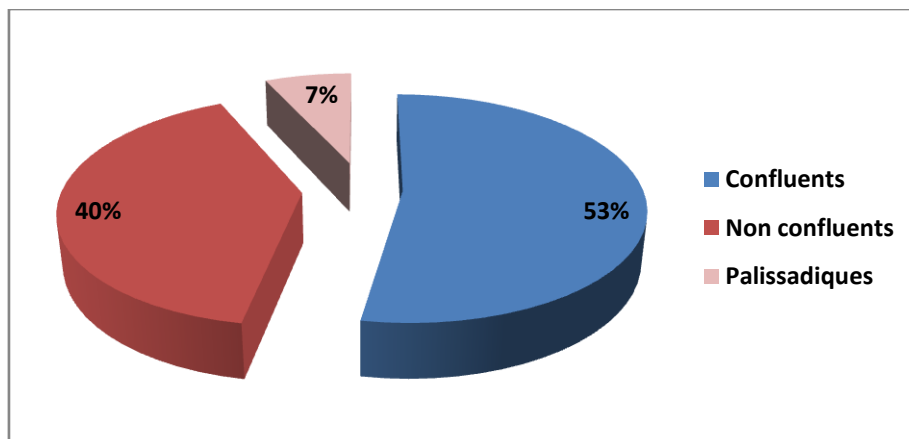
Les granulomes siégeaient préférentiellement au niveau du derme profond chez 46 patients soit 63.9%, 14 biopsies ont objectivé une localisation hypodermique soit 19.4% et 12 biopsies au niveau du derme superficiel (16.7%)



Graphique 11 : Siège du granulome

B. Aspect des granulomes :

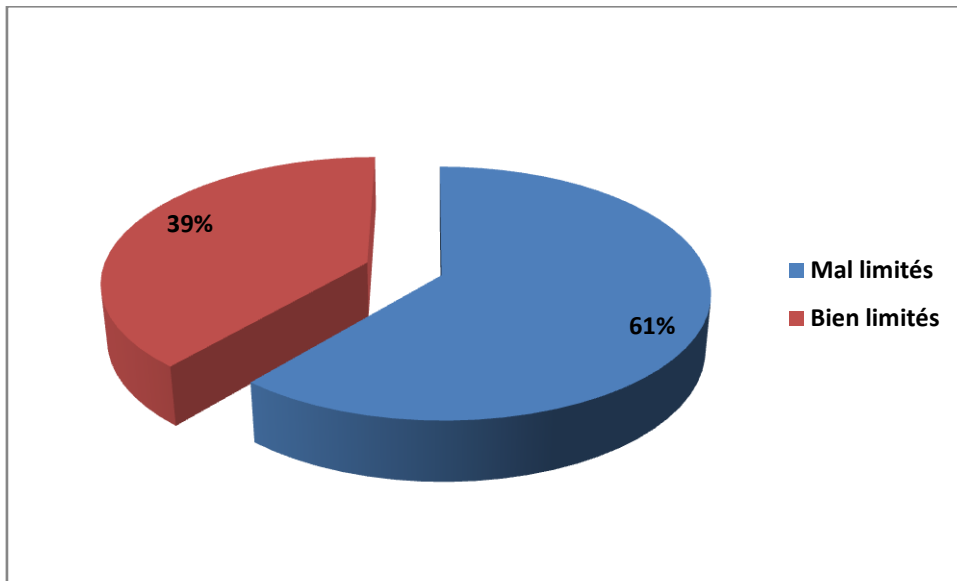
Les granulomes étaient confluents dans 38 biopsies (52.8%), palissadiques dans 5 biopsies (6.9%) et non confluents dans 29 biopsies soit 40.3%



Graphique 12 : Aspect des granulomes

C. Les limites des granulomes :

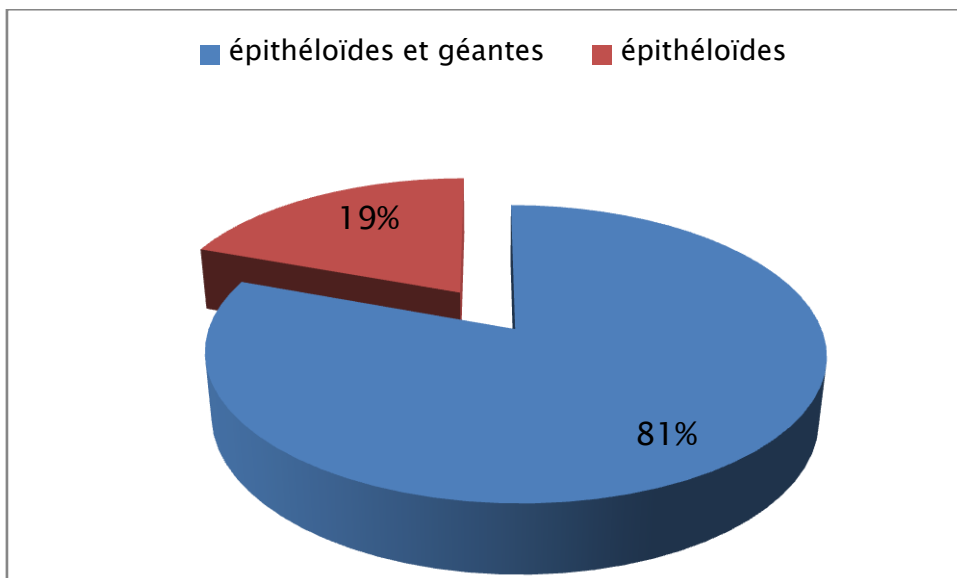
Les granulomes étaient bien limités dans 28 biopsies soit un taux de 38.9%.



Graphique 13 : Limites des granulomes

D. La constitution des granulomes :

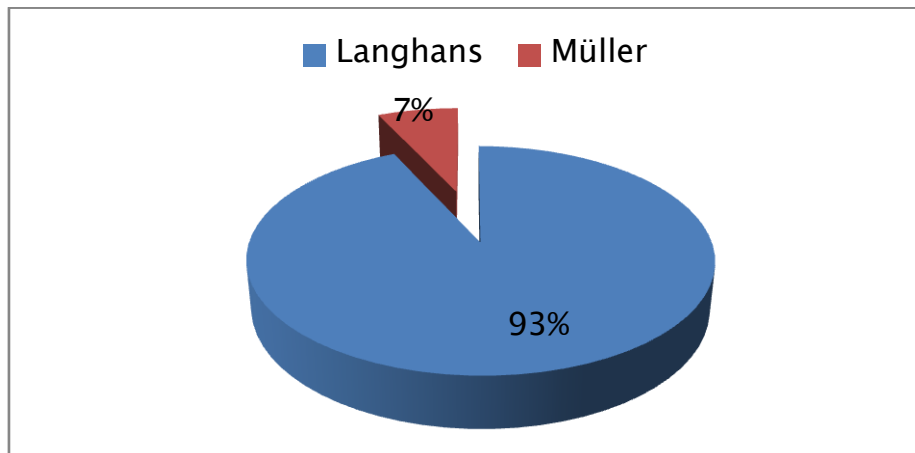
Les granulomes étaient épithéloïdes et géantes dans 58 biopsies (80.6%) et sans cellules géantes dans 14 biopsies (19.4%).



Graphique 14 : Constitution des granulomes

E. Les types de cellules géantes

Les cellules géantes types langhans prédominaient dans les biopsies examinées : 54 biopsies (93.1%), les cellules géantes type Müller étaient retrouvées dans 4 biopsies soit un taux de 6.9% de l'ensemble des granulomes épithéloïdes et giganto-cellulaires.

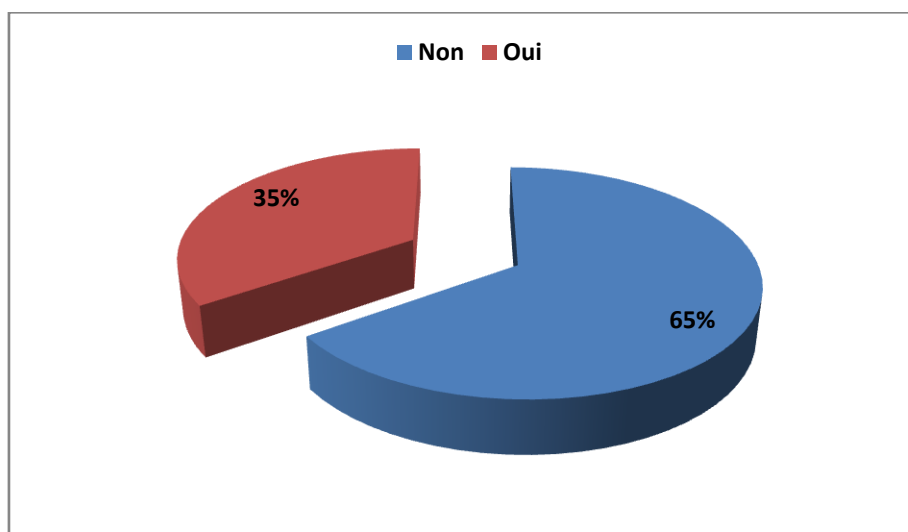


Graphique 15 : Types de cellules géantes

F. La nécrose

La nécrose était présente dans 25 biopsies soit un taux de 34.7%.

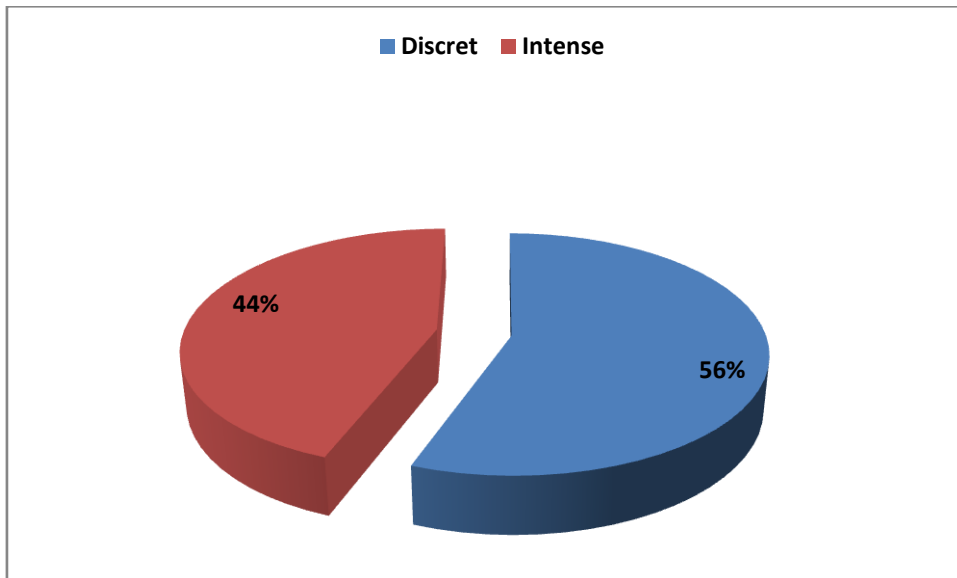
La nécrose caséuse était dominante et a été rencontrée dans 21 biopsies (84% des cas de nécrose)



Graphique 16 : Présence de nécrose

G. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire

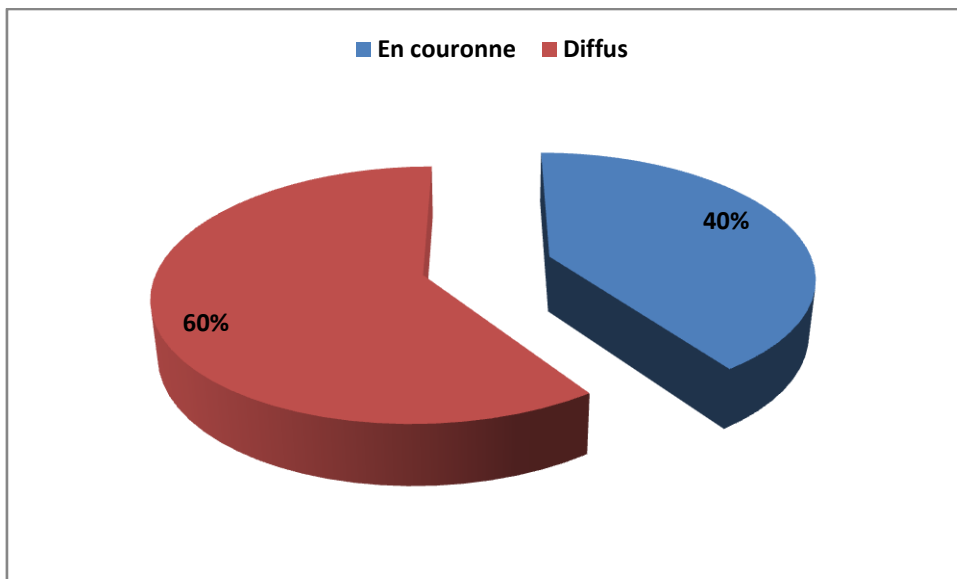
L'infiltrat inflammatoire était dense dans 32 biopsies (44.4%)



Graphique 17 : Intensité de l'infiltrat inflammatoire

H. La disposition des lymphocytes

Les lymphocytes étaient disposés en couronnes dans 29 biopsies soit un taux de 40.3% et diffus dans 43 biopsies soit un taux de 59.7% de l'ensemble des biopsies cutanées.

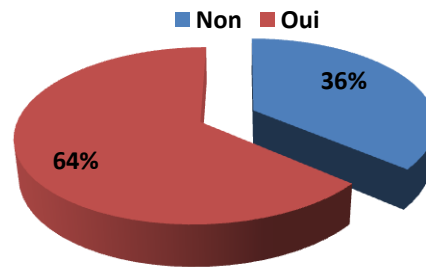


Graphique 18 : Disposition des lymphocytes

I. La distribution des autres éléments inflammatoires

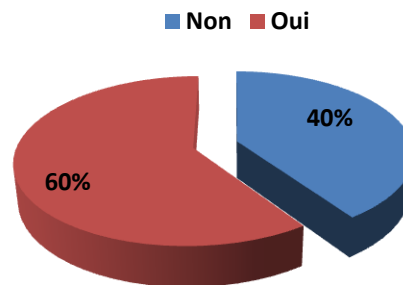
- Les plasmocytes étaient présents dans 43 biopsies. Soit un taux de 35.7%.

Graphique 19: Présence de plasmocytes



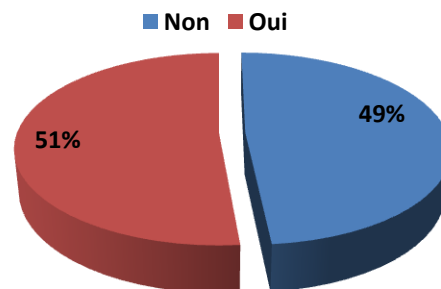
- Les Polynucléaires neutrophiles étaient présents dans 43 biopsies. Soit un taux de 59.7%.

Graphique 20: Présence de PNN



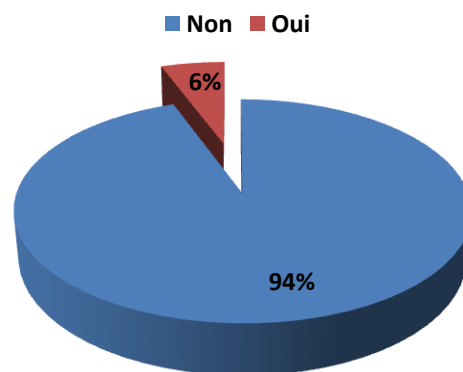
- Les histiocytes étaient présents dans 37 biopsies. Soit un taux de 51.4%.

Graphique 21: Présence d'histiocytes



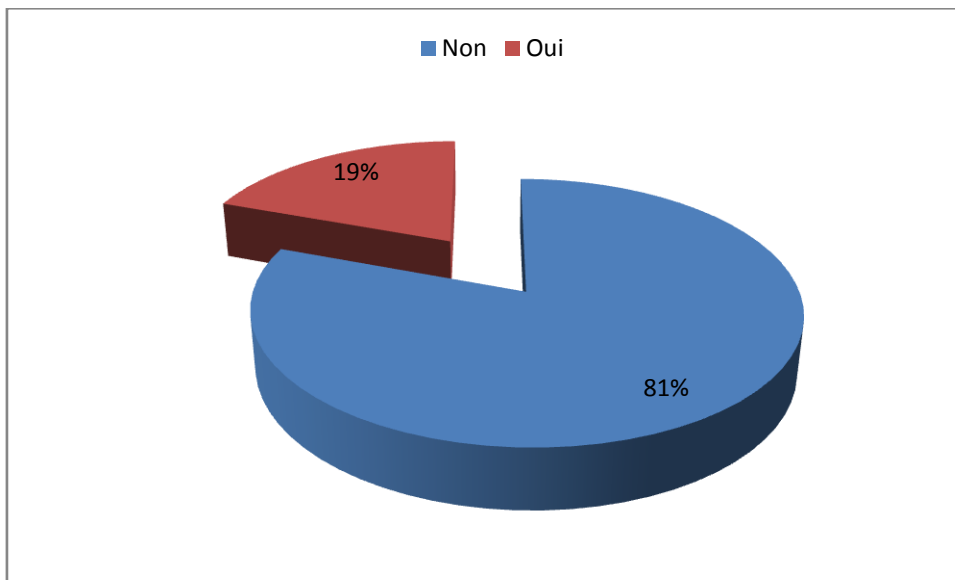
- Les polynucléaires éosinophiles n'étaient retrouvés que dans 4 biopsies. Soit 5.6% des biopsies cutanées.

Graphique 22: Présence de PNE



J. La fibrose :

La fibrose était présente dans 14 biopsies cutanées. Soit un taux de 19.4%.



Graphique 23 : Présence de fibrose

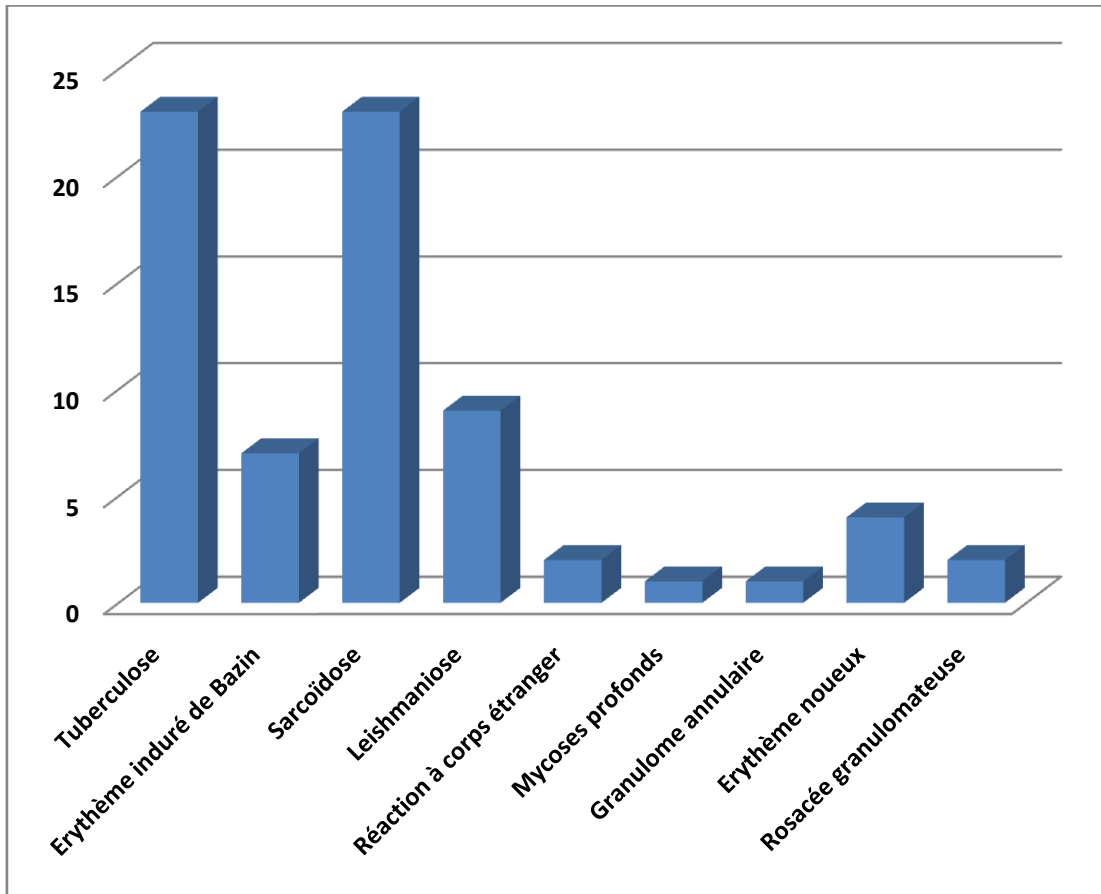
K. Les modifications épidermiques :

Les modifications épidermiques à type d'atrophie ou d'hyperplasie ont été rencontrées dans 36 biopsies. Soit 50 % de l'ensemble des biopsies cutanées.

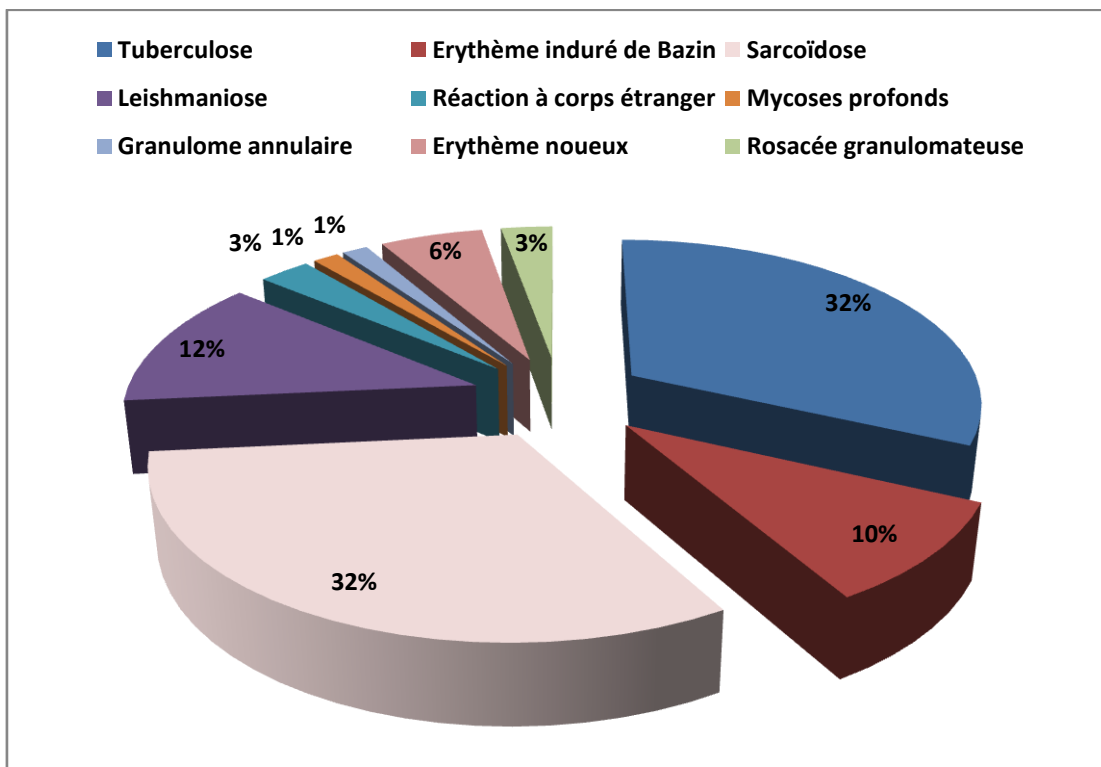
L. Les Diagnostics retenus :

On a réparti les différents diagnostics retenus en 2 catégories :

- **Origine infectieuse** : comprenant 23 cas de tuberculose cutanée (31.9%), 7 cas d'érythème induré de Bazin (9.7%), 9 cas de leishmaniose (12.5%), et un cas de mycoses profondes (1.4%).
- **Origine non infectieuse** : comprenant 23 cas de sarcoïdose (31.9%), 4 cas d'érythème noueux (5.6%), 2 cas respectivement de réaction à corps étranger et de rosacée granulomateuse (2.8%) et un cas de granulome annulaire (1.4%).



Graphique 24 : Distribution des diagnostics retenus



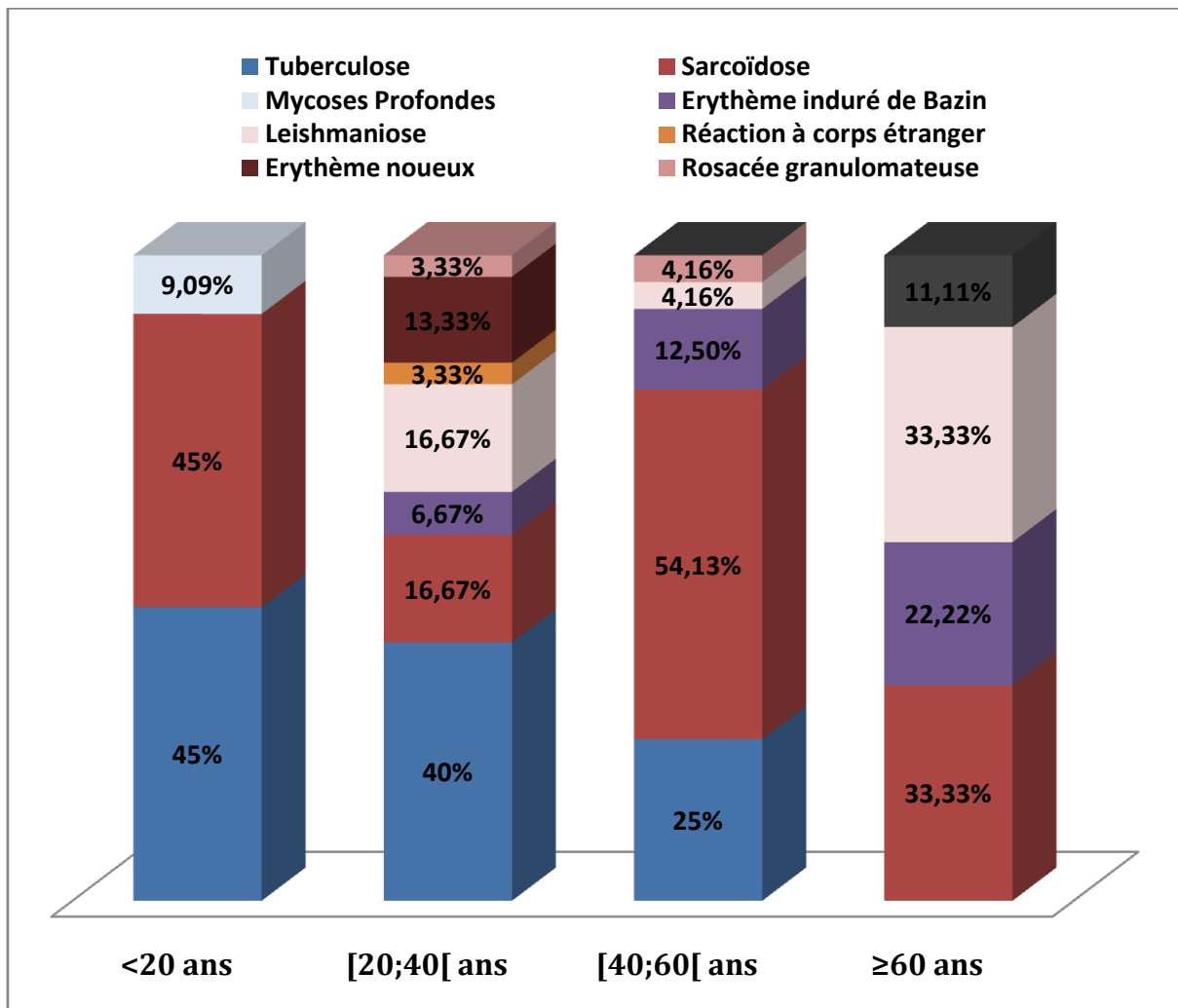
Graphique 25 : Diagnostics définitifs

ETUDE ANALYTIQUE

I. DONNES EPIDEMIOLOGIQUES

A. Distribution des différentes lésions selon l'âge :

- La tuberculose était prédominante parmi les lésions d'origine infectieuse chez les sujets âgés de moins de 60 ans, et absente dans la tranche d'âge de plus de 60 ans.
- La sarcoïdose a prédominé parmi les lésions d'origine non infectieuse et s'est étalée sur toutes les tranches d'âge.
- On note une divergence des étiologies des dermatites granulomateuses dans la tranche d'âge de 20 à 39 ans.

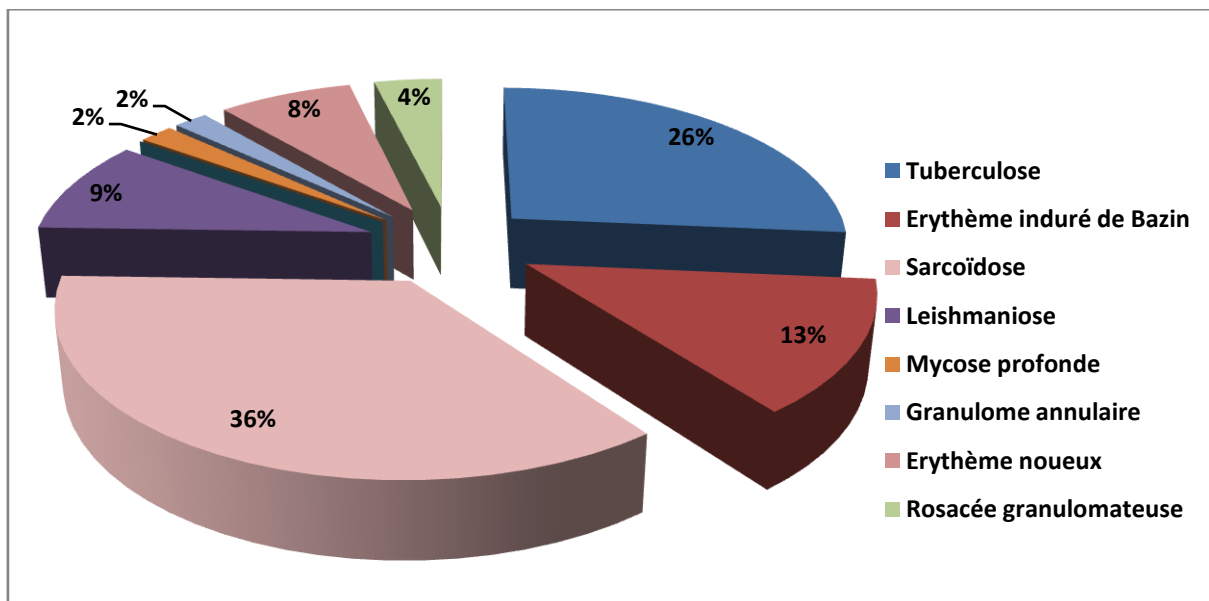


Graphique 26 : Fréquence des Diagnostics en fonction de l'âge

B. Distribution des différentes lésions selon le sexe :

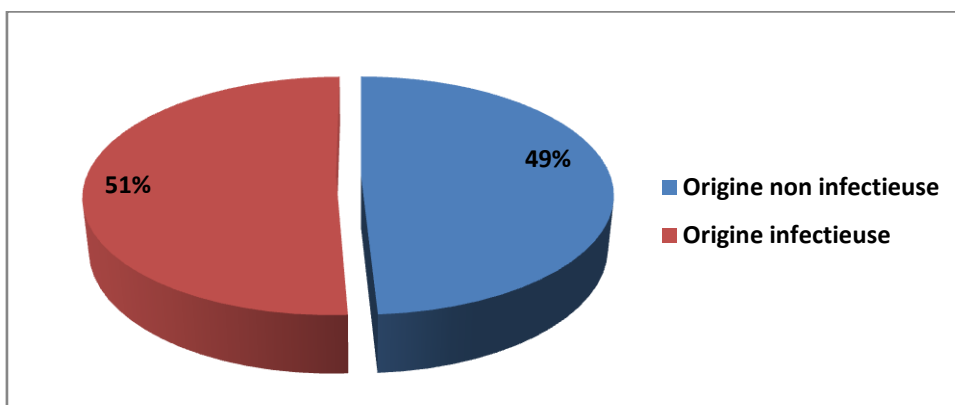
- **Chez les Femmes :**

- Dans la population de femmes, la sarcoïdose était prédominante dans 19 biopsies (35.8%), suivie de la tuberculose dans 14 biopsies (26.4%), puis l'érythème induré de Bazin avec 7 biopsies (13.2%), la leishmaniose a été retrouvée dans 5 cas (9.4%), l'érythème noueux : 4 cas (7.5%), les mycoses profondes et le granulome annulaire a été rencontré dans un cas chacun (1.9%).



Graphique 27 : Répartition des lésions chez les femmes

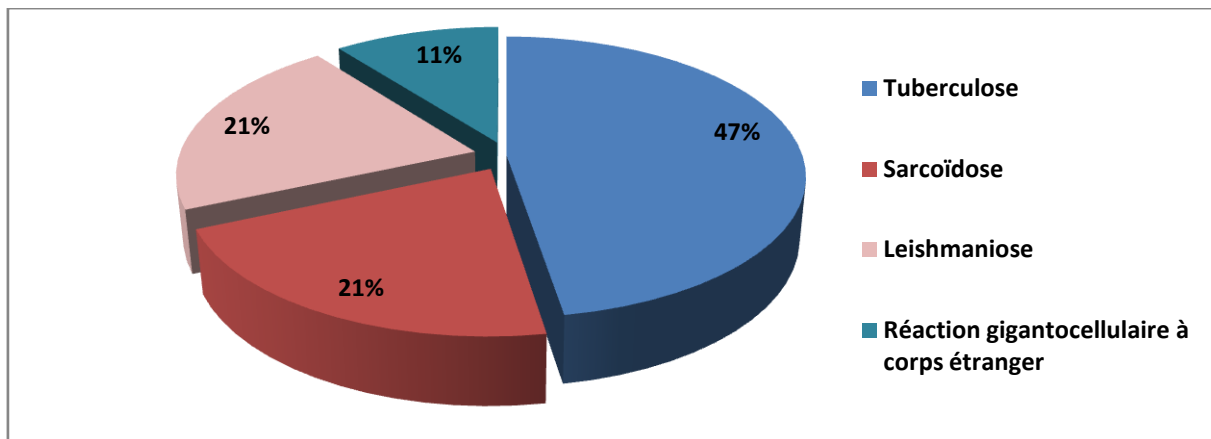
- Les lésions infectieuses et non infectieuses étaient réparties à parts égales approximativement, avec 27 cas de lésions infectieuses (50.9%)



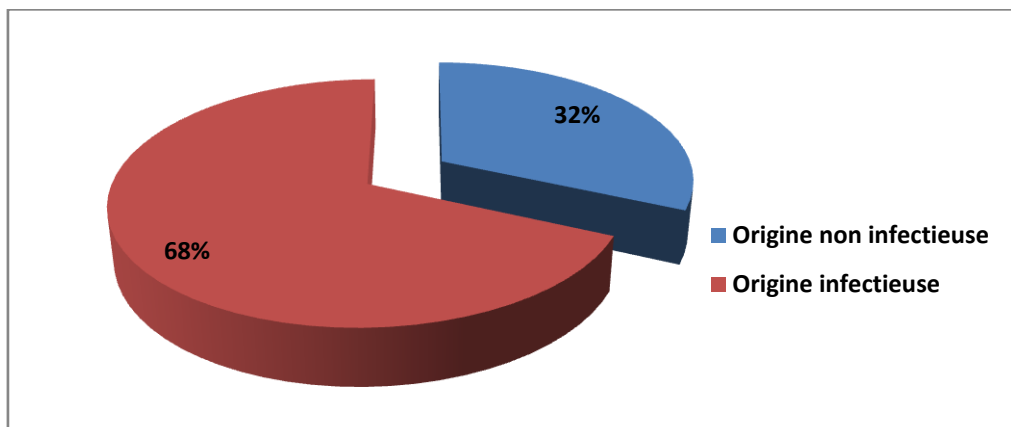
Graphique 28 : Répartition des Diagnostics chez les femmes

- **Chez les Hommes :**

- Dans la population d'hommes, la tuberculose était prédominante dans 9 biopsies (47.4%), suivie de la sarcoïdose et la leishmaniose qui ont été objectivées dans 4 biopsies chacune (21.1%), puis la réaction giganto-cellulaire à corps étranger qui a été rencontrée dans 2 biopsies cutanées soit 10.5%



Graphique 29 : Répartition des lésions chez les hommes



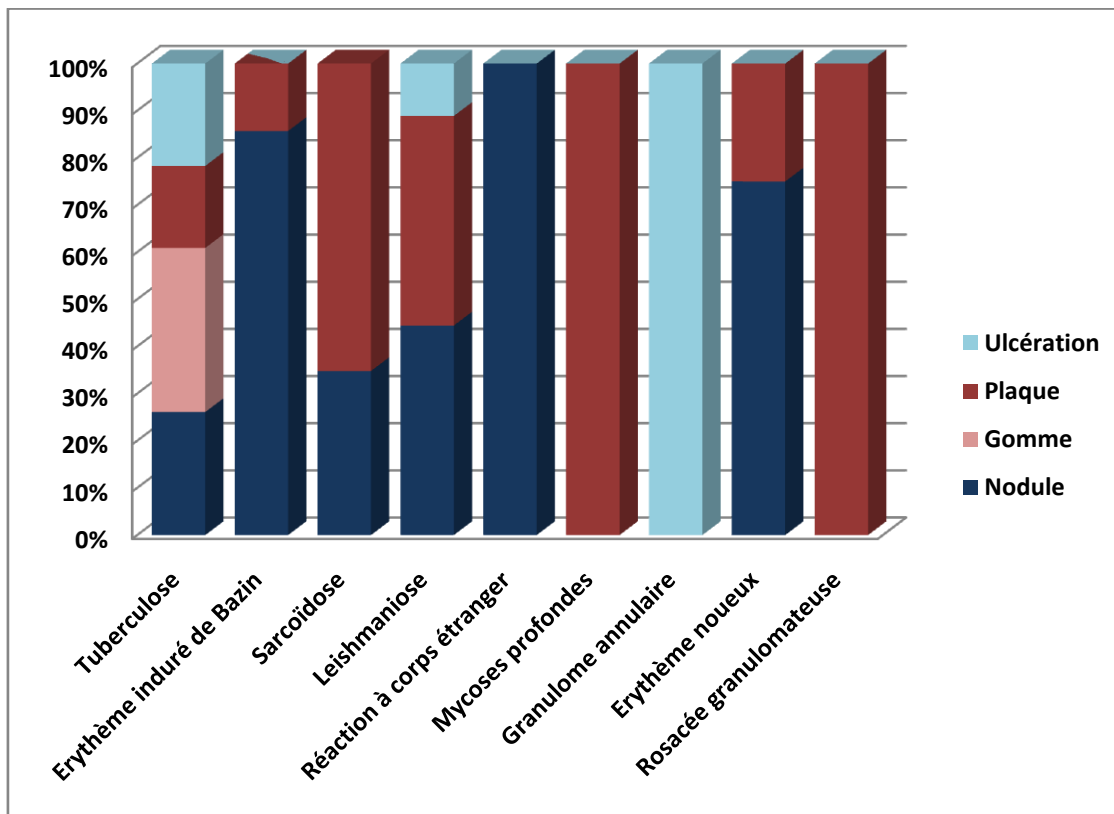
Graphique 30 : Répartition des Diagnostics chez les hommes

Selon le test exact de Fisher, il n'existe pas d'association entre le diagnostic et le sexe $p > 0.05$ mais on note une prédominance des étiologies d'ordre infectieux chez les hommes par rapport aux femmes.

II. LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES:

A. Les types de lésion dans différents diagnostics :

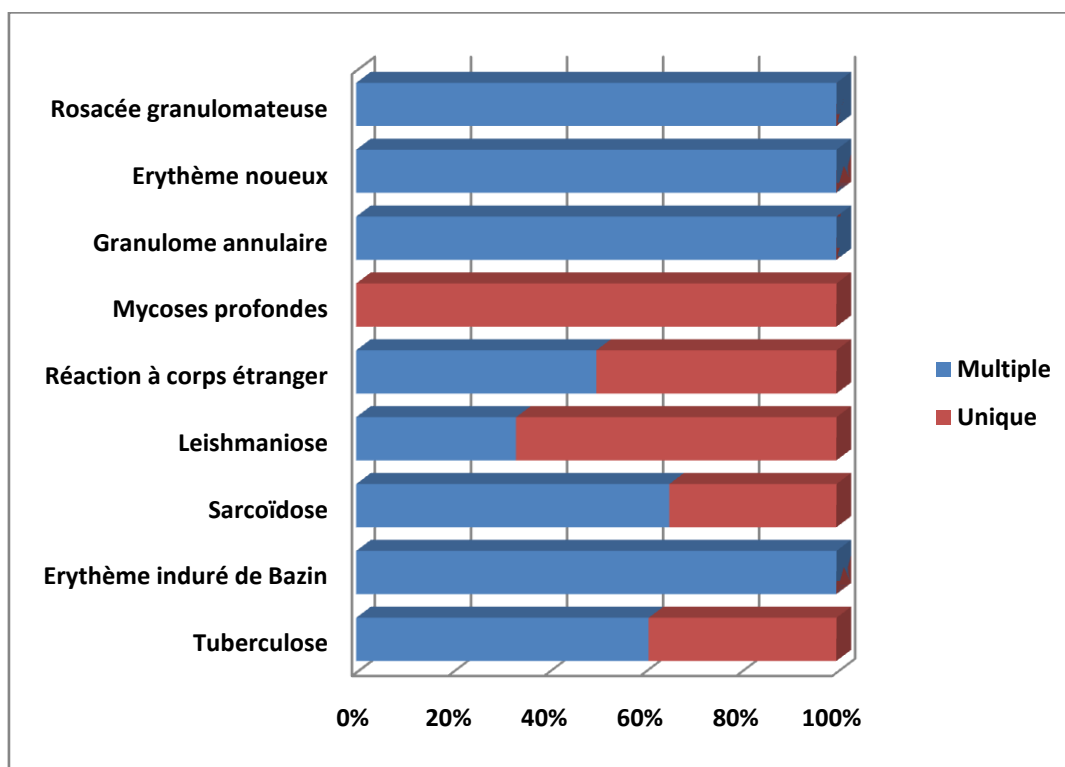
- Le nodule était la lésion dermatologique la plus souvent rencontrée avec 29 patients soit 40.3%.
- On note une diversité des lésions dermatologiques dans les biopsies des patients diagnostiqués porteurs de tuberculose cutanée.
- Les mycoses profondes et la rosacée granulomateuses se présentaient dermatologiquement le plus souvent sous forme de plaques ou de petites lésions papuleuses.
- Les ulcérations étaient le plus souvent rencontrées chez patients diagnostiqués porteurs de tuberculose cutanée, leishmaniose et granulome annulaire.
- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le type de lésion et le diagnostic ($p < 0.05$).



Graphique 31 : Répartition des Types de lésion dans chaque Diagnostic

B. Le nombre de lésions en fonction du Diagnostic :

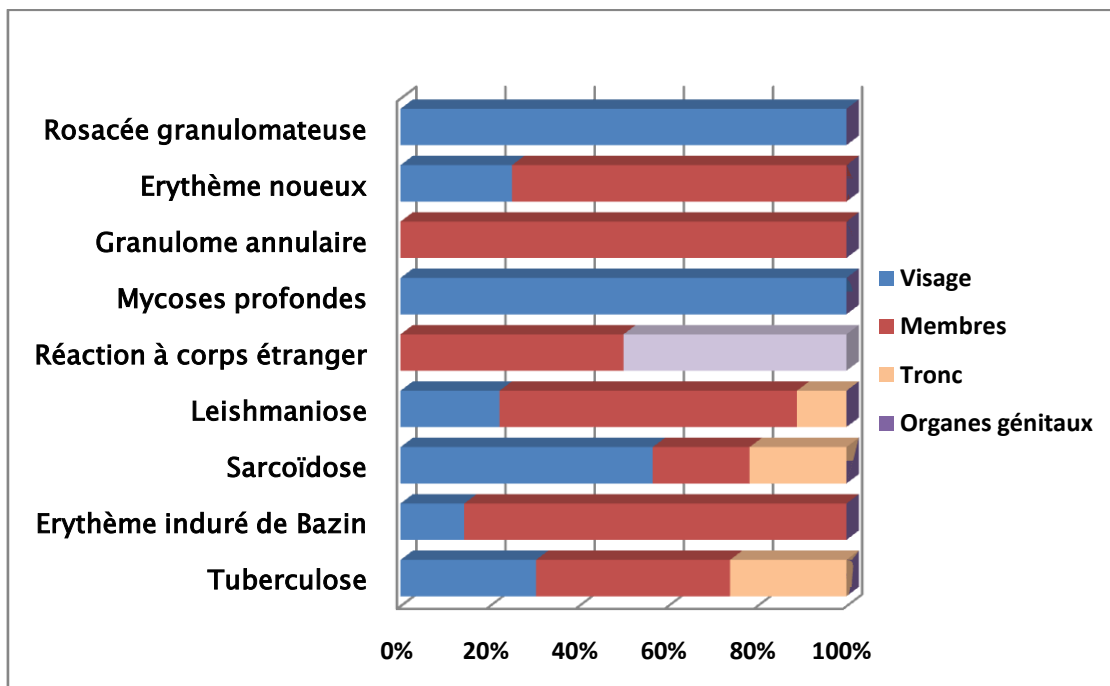
- Les lésions étaient multiples chez les patients diagnostiqués atteints de granulome annulaire, rosacée granulomateuse, erythème noueux et érythème induré de Bazin, et unique dans les mycoses profondes
- Dans la tuberculose cutanée, les lésions étaient multiples chez 14 patients (60.9%).
- Les lésions étaient uniques chez 6 patients atteints de tuberculose (66.6%) et chez 8 patients atteints de sarcoïdose cutanée (34.8% des malades atteints de sarcoïdose).
- Selon le test exact de Fisher, il n'existe pas d'association entre le diagnostic et le nombre de lésion ($p=0.08$)



Graphique 32 : Nombre de lésions en fonction du Diagnostic

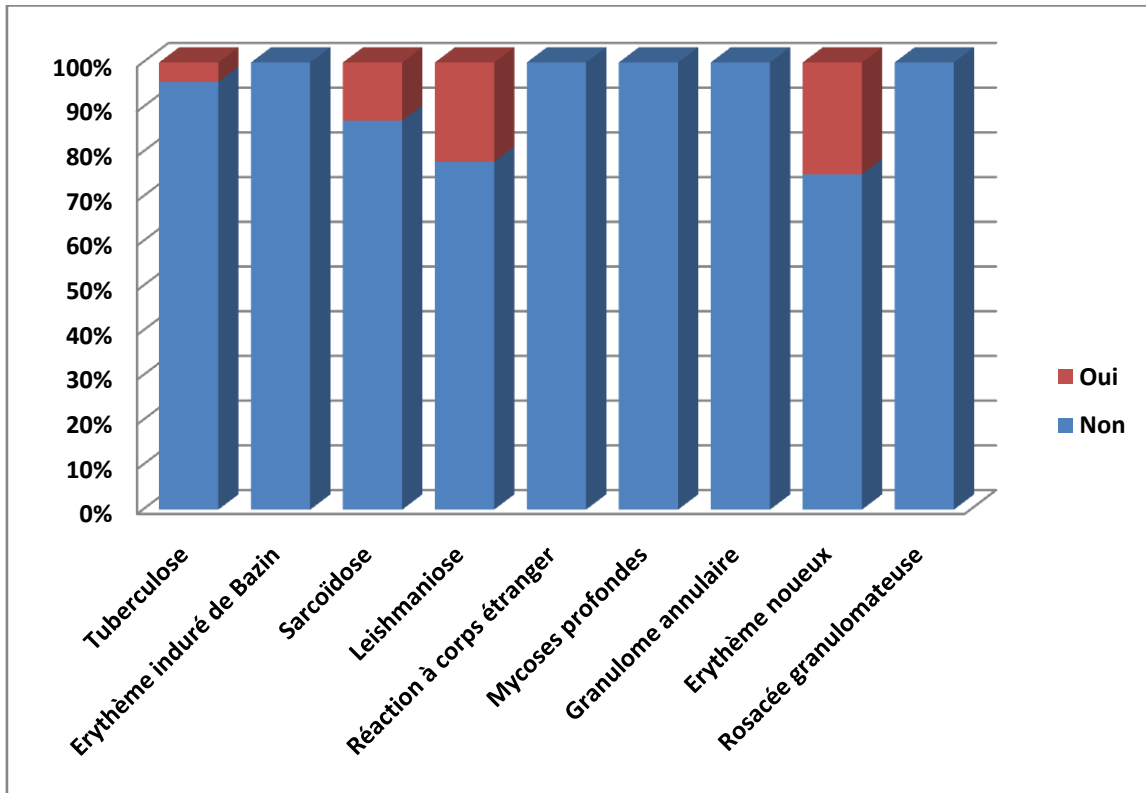
C. La topographie des lésions:

- Les lésions de rosacée granulomateuse et mycoses profondes étaient toutes retrouvées au niveau du visage
- 43.5% des lésions de tuberculose cutanée étaient retrouvées sur les membres, 30.4% sur le visage et 26.1% au niveau du tronc.
- Les lésions de sarcoïdose étaient majoritairement retrouvées au niveau du visage : 13 cas 56.5%, suivi des membres et du tronc dans 5 cas (21.7%).
- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le diagnostic et la topographie des lésions ($p < 0.05$)



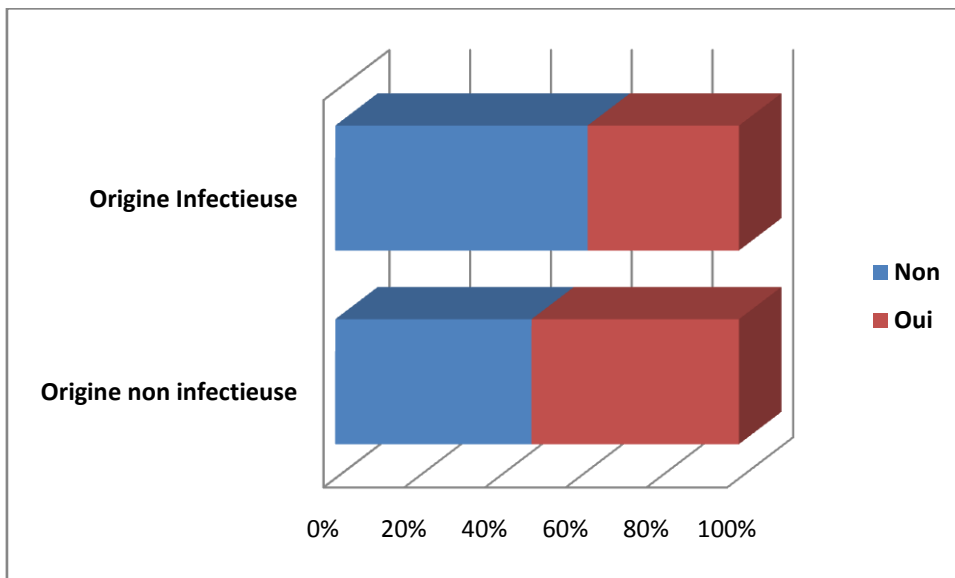
Graphique 33 : Topographie des lésions en fonction du Diagnostic

- L'atteinte muqueuse a été retrouvée dans 3 cas de sarcoïdose (13%), 2 cas de leishmaniose (22.2%) et un cas de tuberculose (4.3%) et 1 cas sur 4 d'érythème noueux (25%)



Graphique 34 : Atteinte muqueuse

- L'atteinte muqueuse a été le plus souvent retrouvée dans les lésions d'origines infectieuses.

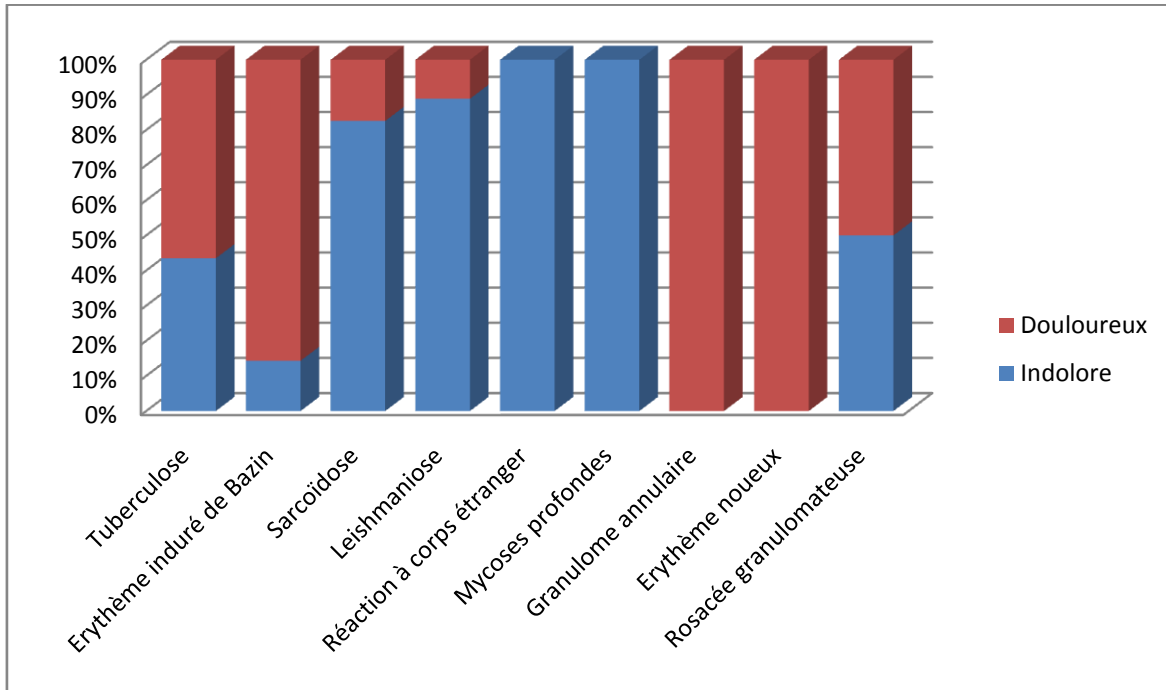


Graphique 35 : Atteinte muqueuse

P=0.74 (non significatif)

D. Le caractère douloureux des lésions selon le Diagnostic :

- Les lésions étaient douloureuses chez tous les patients atteints de granulome annulaire, érythème noueux et chez 50% des patients atteints de rosacée granulomateuse, 56.5% de tuberculose cutanée, 85.7% d'érythème induré de Bazin, 17.4% de sarcoïdose et 11.1% de leishmaniose.



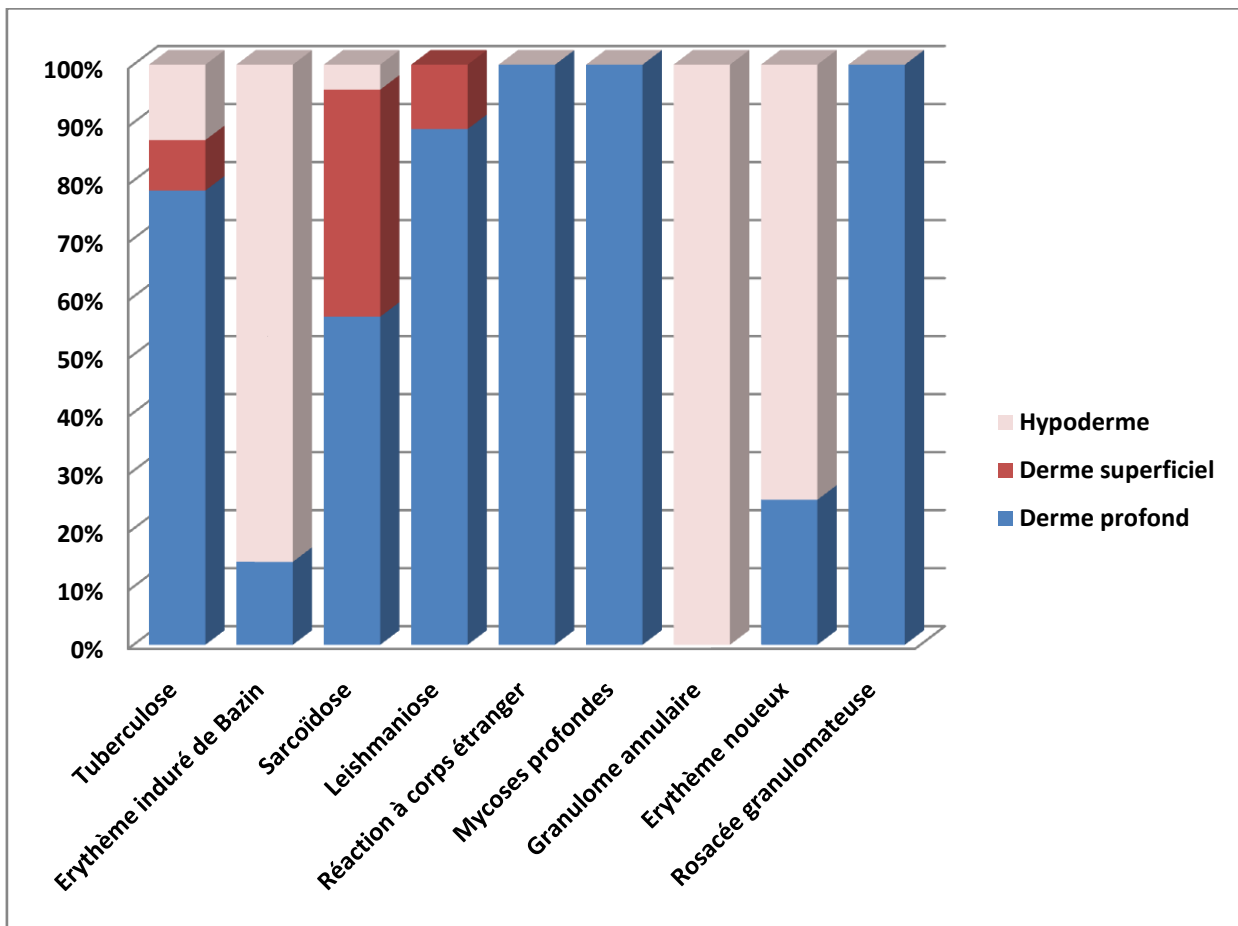
Graphique 36 : Caractère douloureux des lésions

P=0.001 (significatif)

III. L'ASPECT HISTOLOGIQUE:

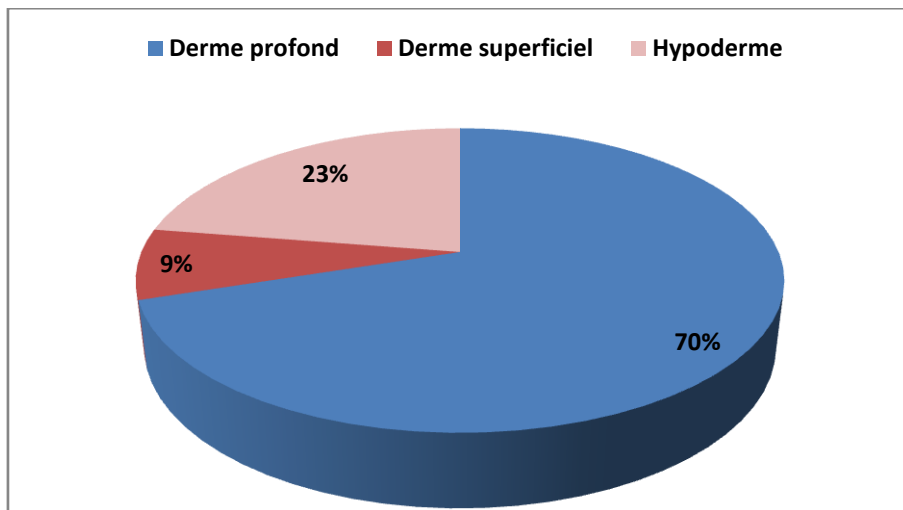
A. Siège du granulome en fonction du Diagnostic :

- Les granulomes siègent le plus souvent dans le derme profond : 18 cas de tuberculose (78.3%), 13 cas de sarcoïdose (56.5%), 8 cas de leishmaniose (88.9%), 2 cas de réaction à corps étranger (100%) de rosacée granulomateuse et de mycoses profondes.
- Les granulomes siègent dans l'hypoderme dans 6 cas d'érythème induré de Bazin (85.7%), et au niveau du derme superficiel dans 9 cas de sarcoïdose (39.1%).

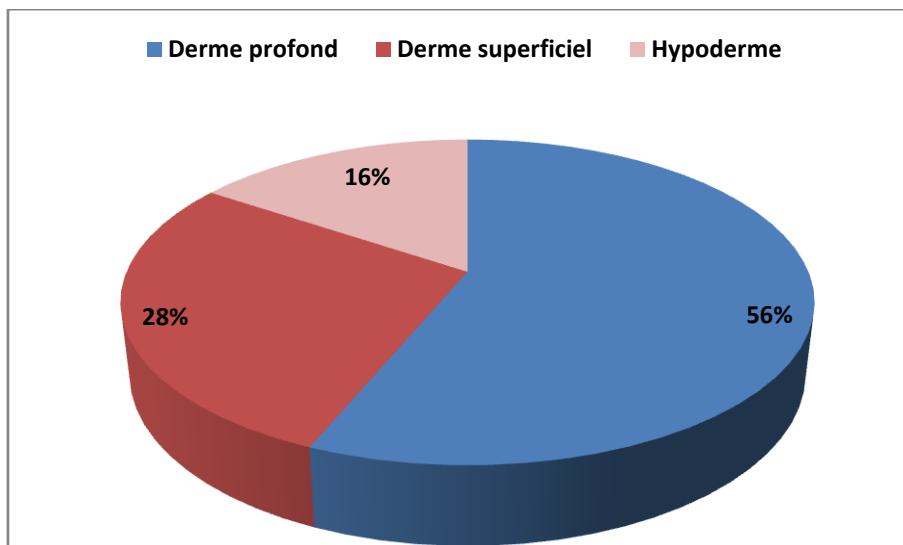


Graphique 37 : Siège du granulome

- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le diagnostic et le siège des granulomes ($p < 0.05$)

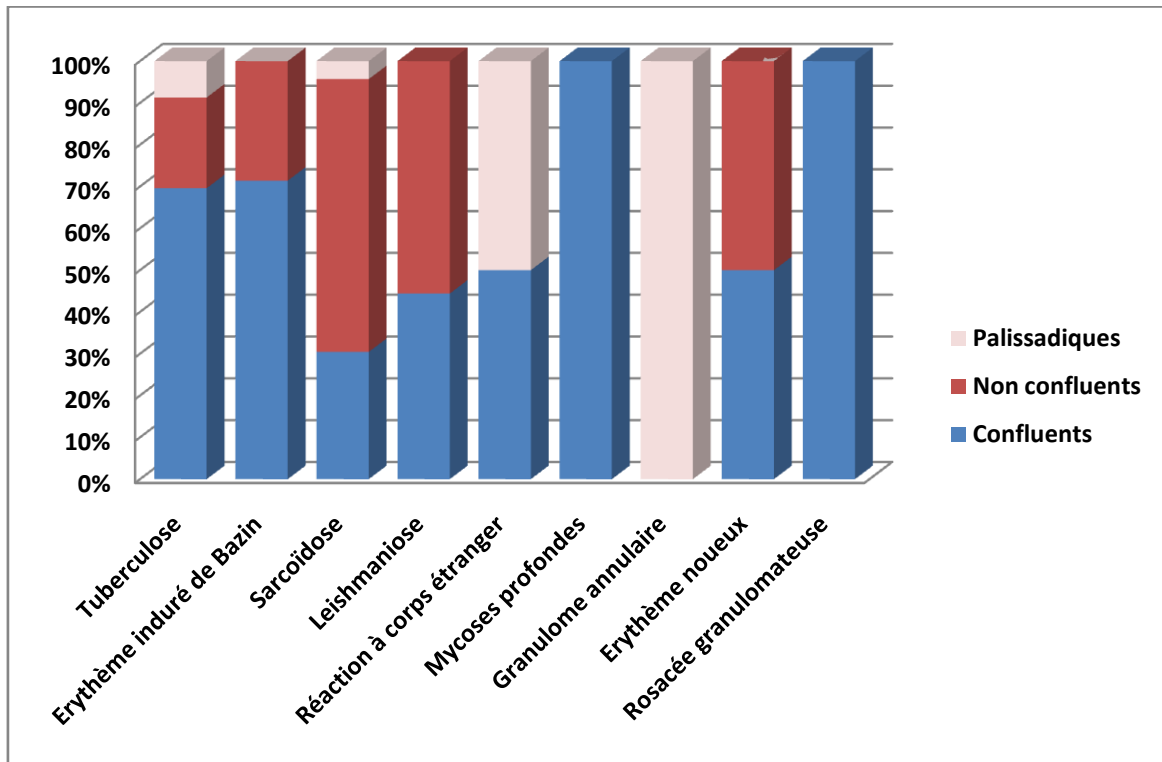


Graphique 38 : Siège des granulomes dans les pathologies infectieuses



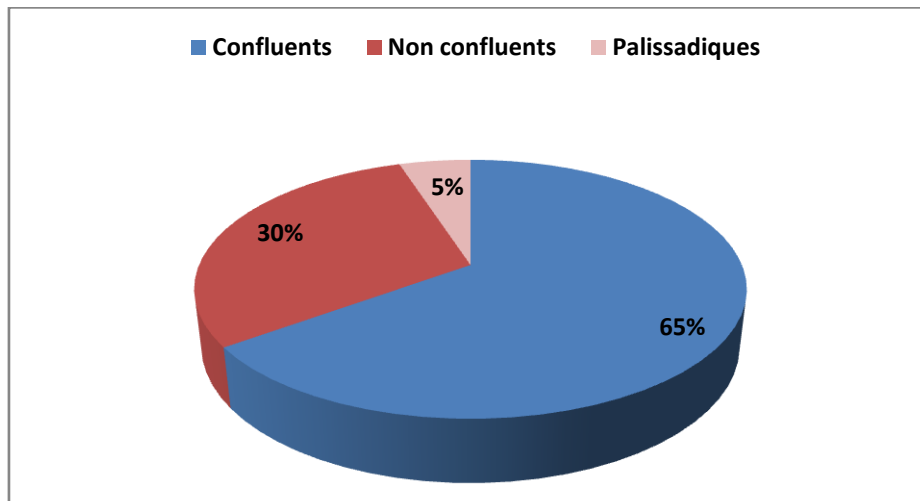
Graphique 39 : Siège des granulomes dans les pathologies non infectieuses

B. Aspect des granulomes en fonction du Diagnostic :

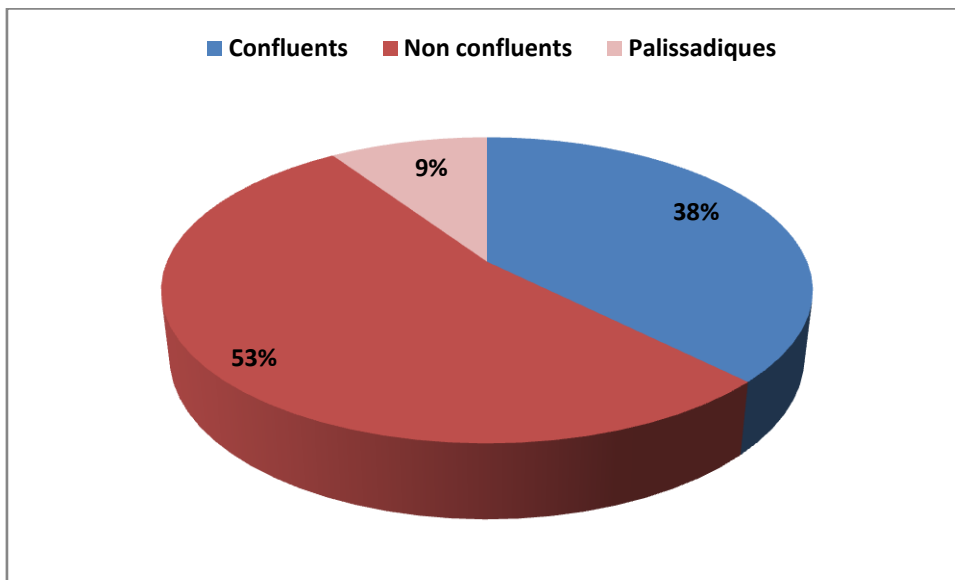


Graphique 40 : Aspect des granulomes en fonction du Diagnostic

- Les granulomes étaient le plus souvent confluents dans les pathologies infectieuses : 16 cas de tuberculose (69.6%), 5 cas d'érythème induré de Bazin (71.4%), 4 cas de leishmaniose (44.5%), et un cas de mycoses profondes (100%).
- La disposition des granulomes n'était pas confluyente dans les pathologies non infectieuses : non confluents dans 15 cas de sarcoïdose (65.2%), palissadiques dans 2 cas de réaction à corps étranger (50%) et un cas de granulome annulaire (100%)



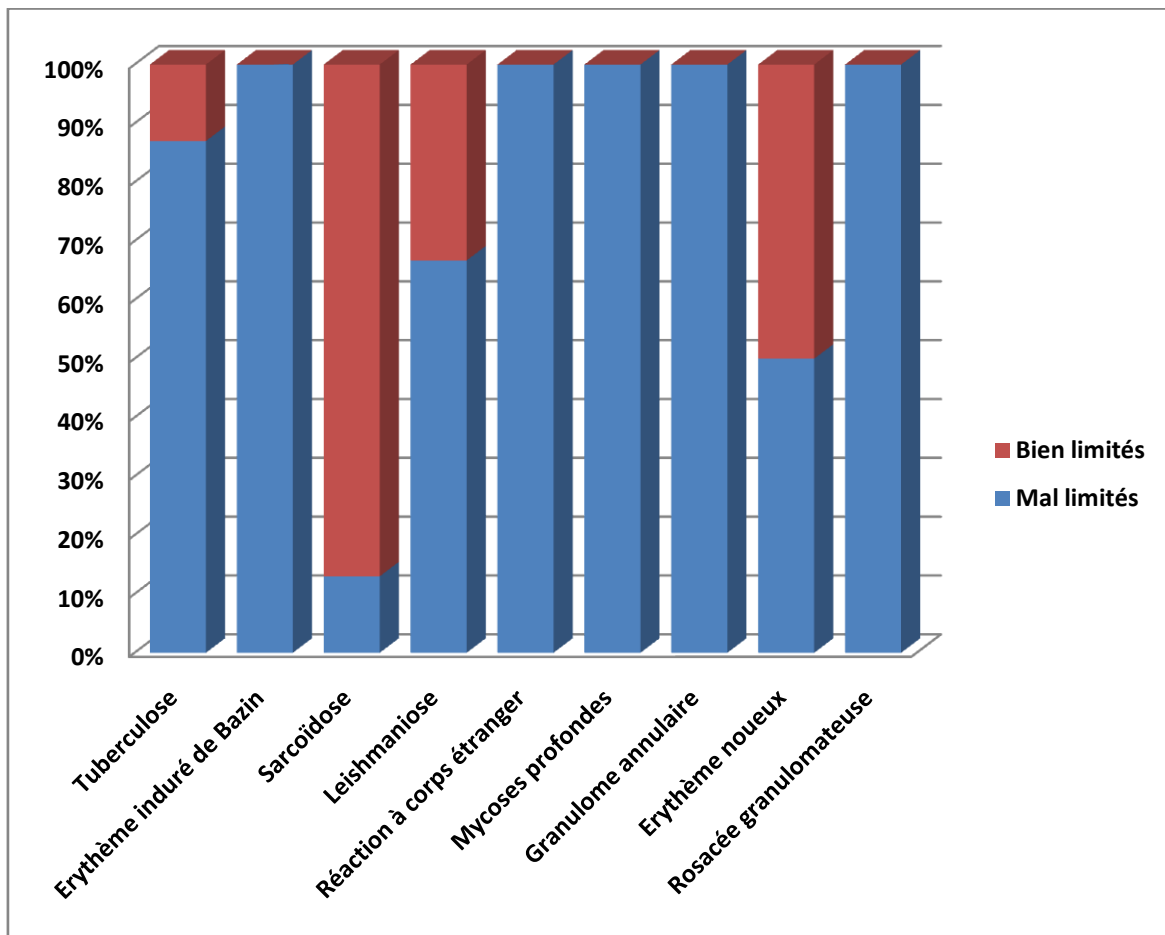
Graphique 41 : Aspect des granulomes dans les pathologies infectieuses



Graphique 42 : Aspect des granulomes dans les pathologies non infectieuses

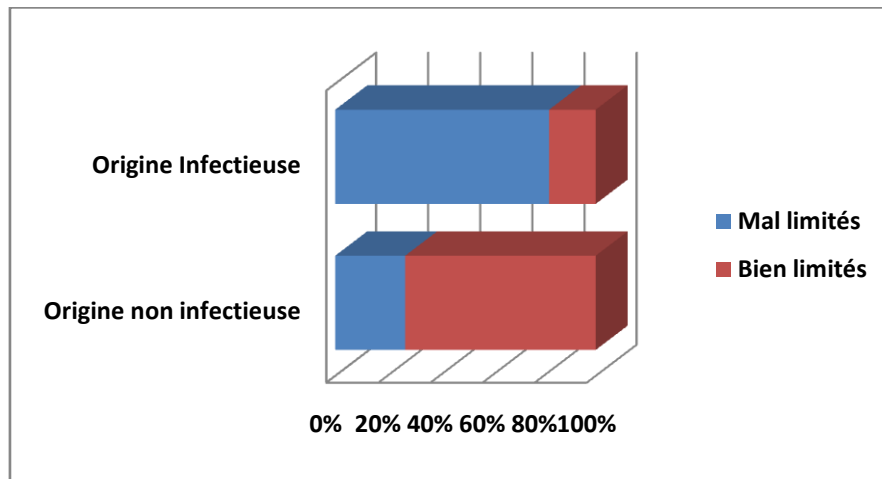
- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le diagnostic et l'aspect des granulomes ($p=0.05$)

C. Limite des granulomes en fonction du Diagnostic :



Graphique 43 : Limites des granulomes en fonction du Diagnostic

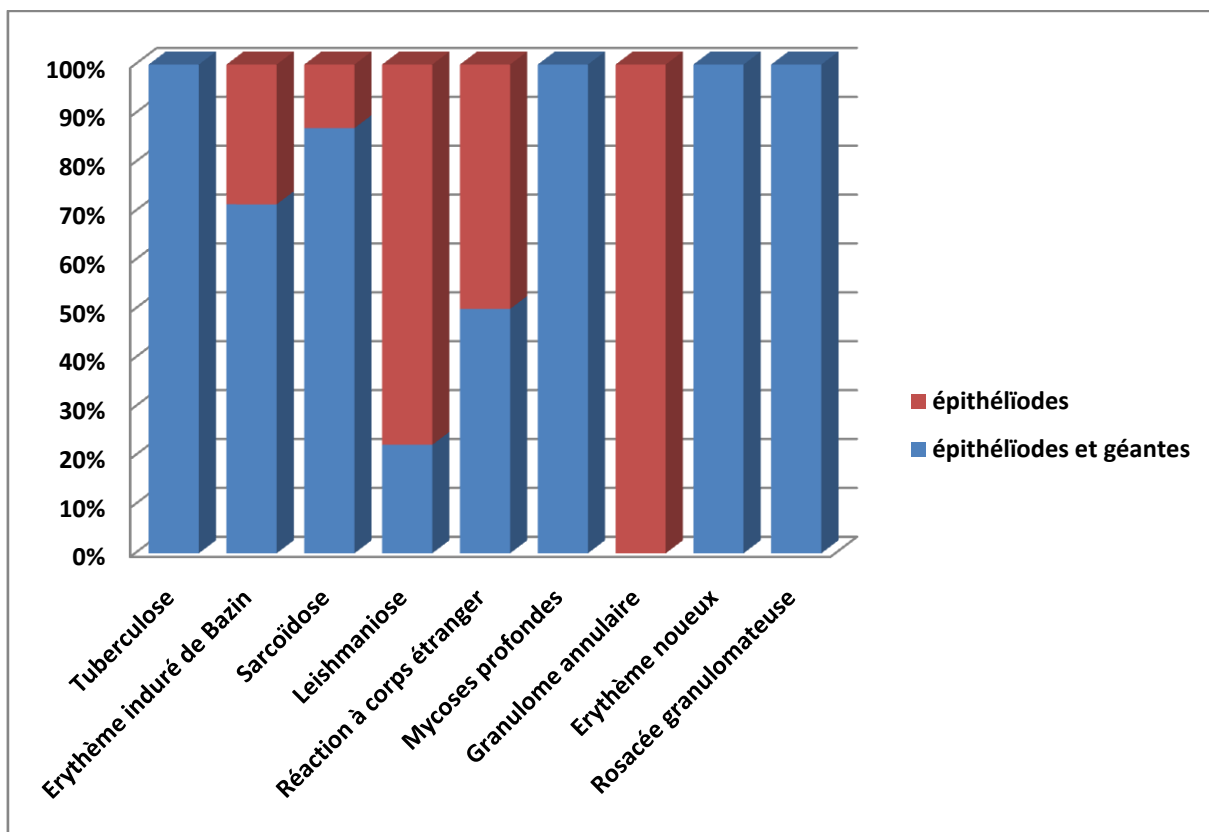
- Les granulomes sont le plus souvent mal limités dans les pathologies infectieuses : 20 cas de tuberculose (87.3%), 7 cas d'érythème induré de Bazin (100%), 6 cas de leishmaniose (66.6%), un cas de mycoses profondes (100%).
- Dans les pathologies non infectieuses : Les granulomes sont bien limités dans 20 cas de sarcoïdose (87%), 4 cas de réaction à corps étranger (100%) un cas de granulome annulaire et rosacée granulomateuse (100%).
- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le diagnostic et les limites des granulomes ($p < 0.05$).



Graphique 44 : Limites des granulomes

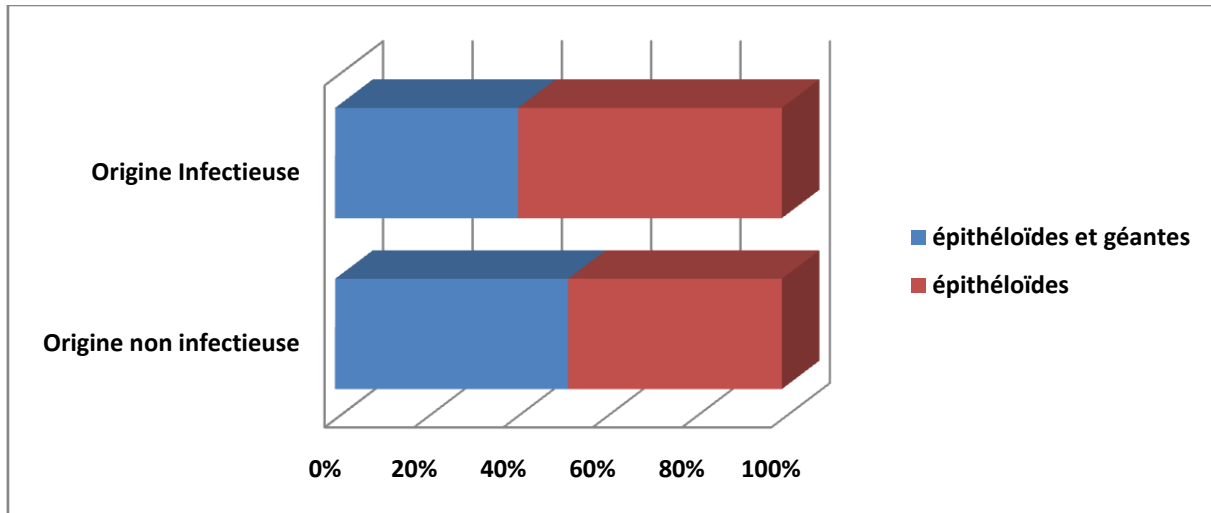
D. Éléments constitutifs des granulomes en fonction du Diagnostic :

Dans les pathologies infectieuses : Les granulomes étaient constitués de cellules épithélioïdes et géantes dans 23 cas de tuberculose (100%), 5 cas d'érythème induré de Bazin (71.4%), 2 cas de leishmaniose (22.2%), et un cas de mycoses profondes (100%).



Graphique 45 : Éléments constitutifs des granulomes selon le Diagnostic

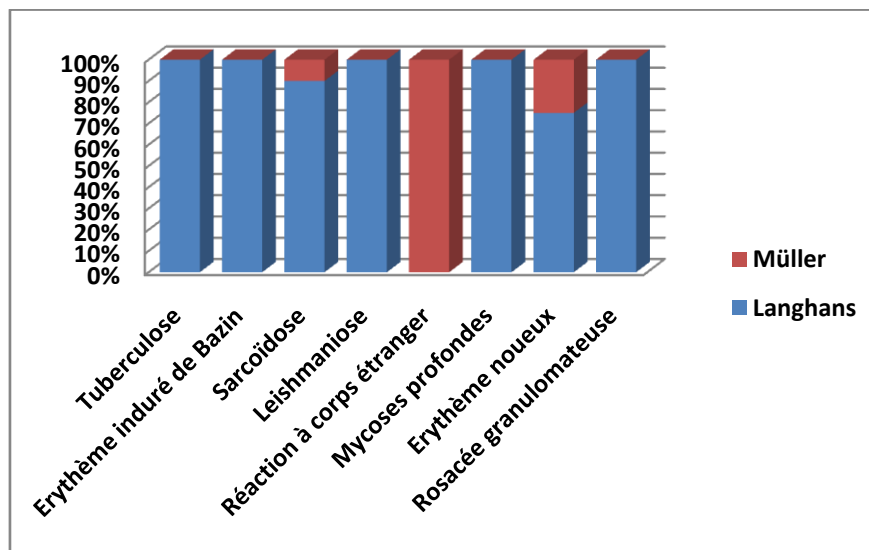
- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le diagnostic et la constitution des granulomes ($p < 0.05$)



Graphique 46 : Constitution des granulomes

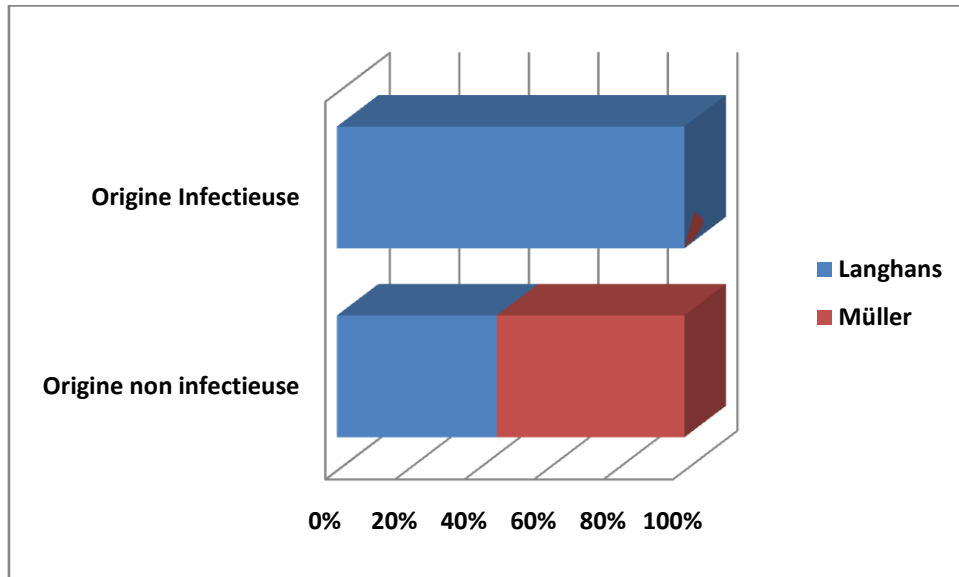
E. Les types de Cellules géantes en fonction du Diagnostic :

- La cellule géante la plus souvent retrouvée est la cellule de type Langhans.
- Les cellules géantes type Müller ont été retrouvées dans 4 cas de réactions à corps étranger (100%), 2 cas de sarcoïdose (10%) et un cas d'érythème noueux (25%).



Graphique 47: Cellules géantes en fonction des Diagnostics

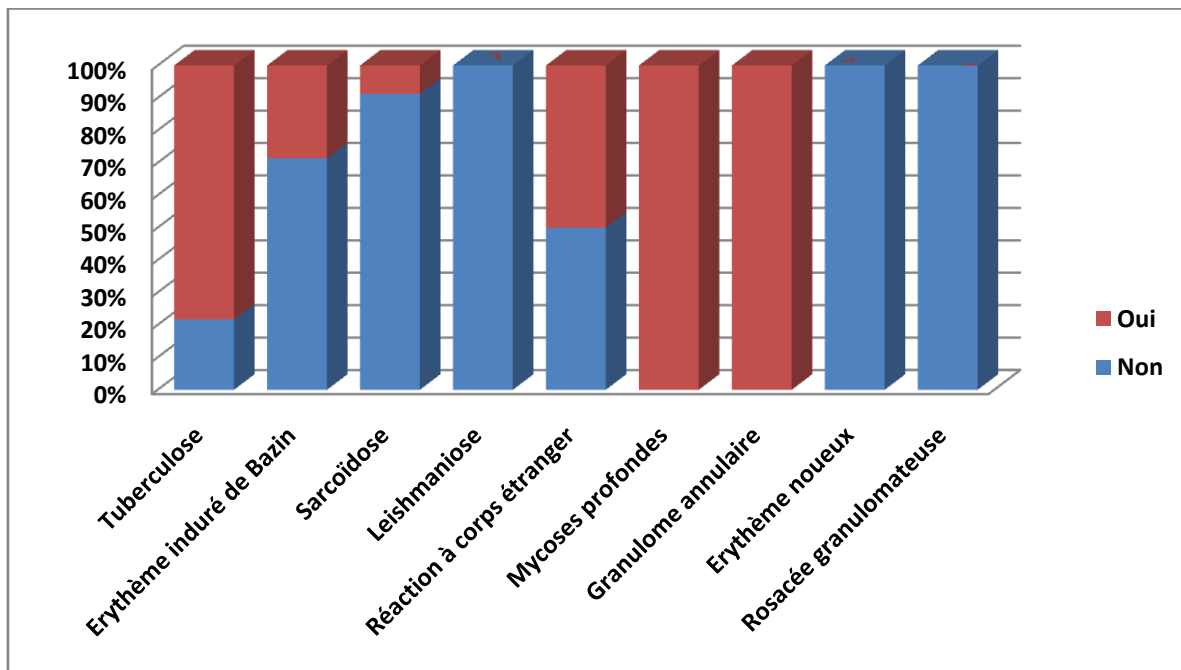
$P = 0.011$ (significatif)



Graphique 48 : Type de cellules géantes

- Toutes les cellules géantes qu'on a retrouvées étaient rencontrées chez des patients atteints de pathologies non infectieuses.

F. La présence de nécrose en fonction du Diagnostic :

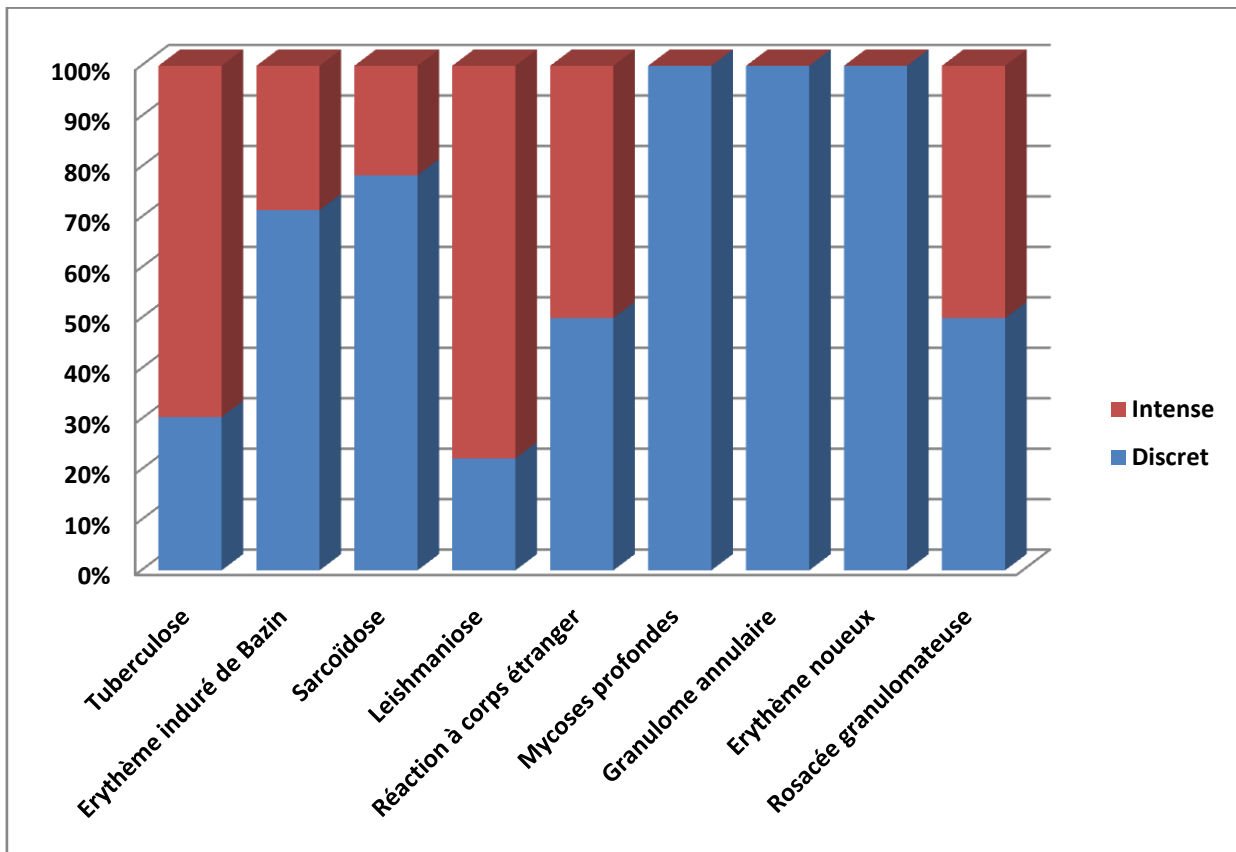


Graphique 49 : Présence de nécrose en fonction du Diagnostic

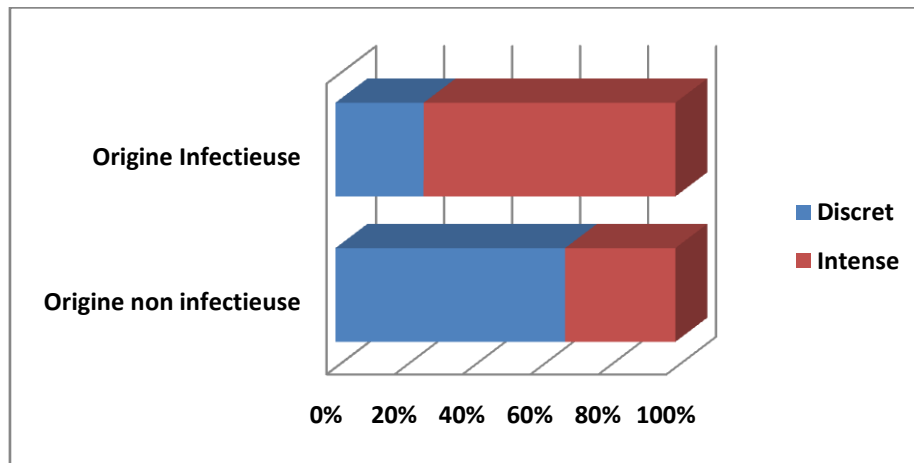
- La nécrose a été retrouvée dans 18 cas de tuberculose (78.3%), 2 cas d'érythème induré de Bazin (28.6%), 2 cas de réaction à corps étranger (50%), et tous les cas de mycoses profondes et granulome annulaire.
- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le diagnostic et la présence de nécrose ($p < 0.05$).

G. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire en fonction du Diagnostic :

La réaction inflammatoire était dense dans 69.6% des cas de tuberculose, 77.8% des cas de leishmaniose, 50% des cas de réaction à corps étranger et rosacée granulomateuse.



Graphique 50 : Intensité de l'infiltrat inflammatoire en fonction du Diagnostic

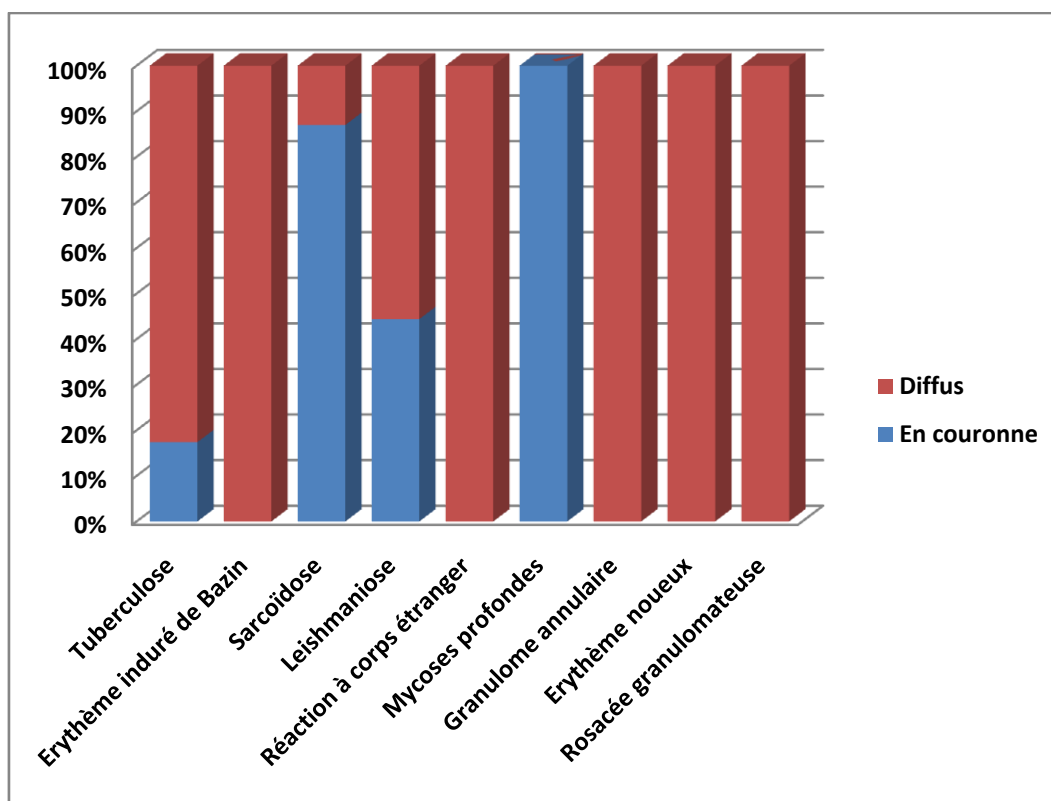


Graphique 51: Intensité de l'infiltrat inflammatoire

- L'intensité de l'infiltrat inflammatoire est plus prononcée dans les pathologies infectieuses. $P=0.009$ (significatif).

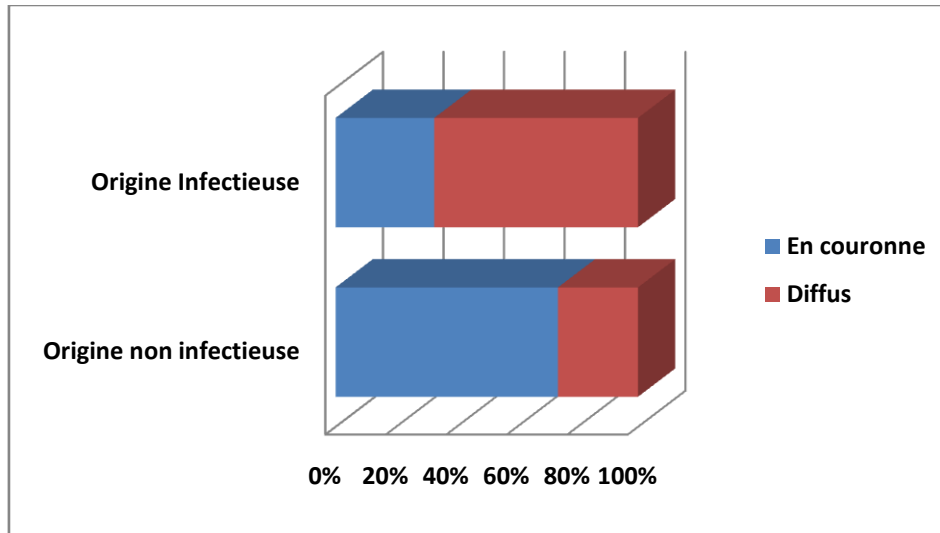
H. Disposition des lymphocytes en fonction du Diagnostic :

- La disposition en couronne des lymphocytes a été le plus souvent rencontrée dans sarcoïdose avec 20 cas (87%), la leishmaniose : 4 cas (44.4%), la tuberculose : 4 cas (17.4%) et un cas de mycose profonde (100%).



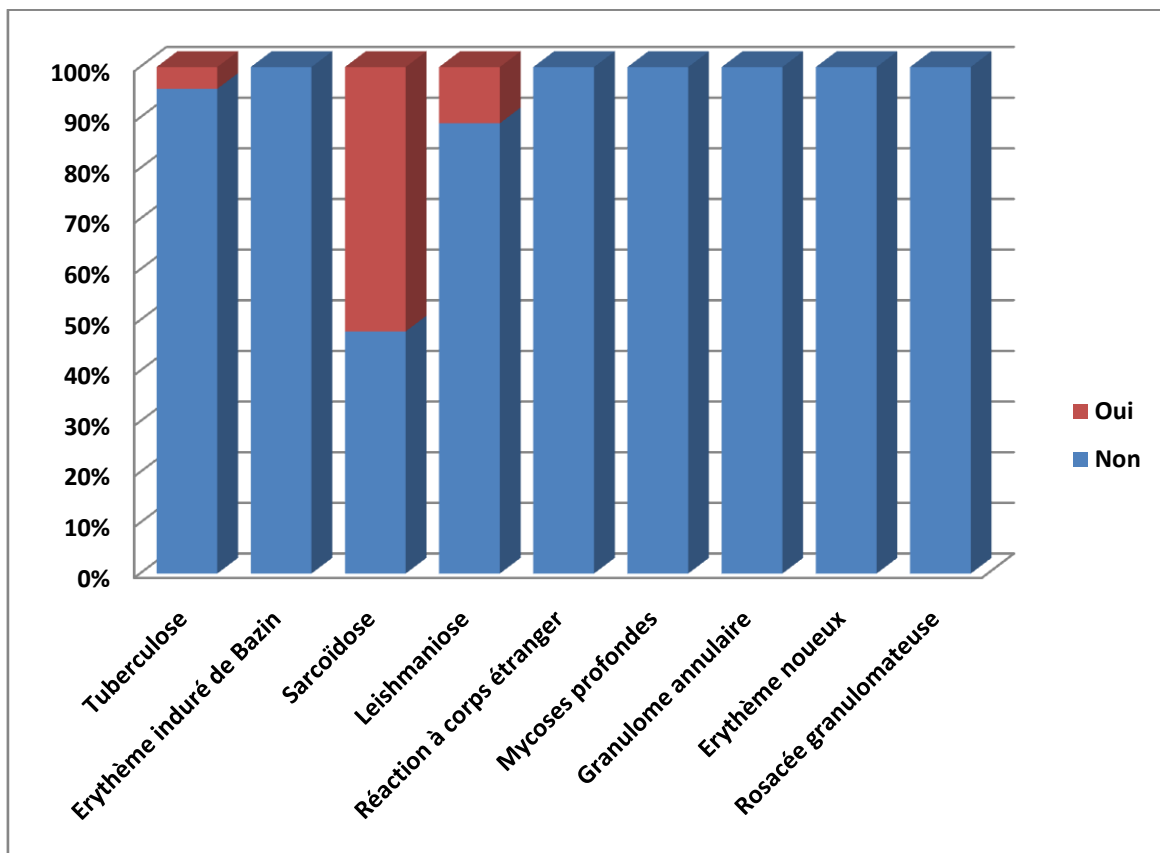
Graphique 52 : Disposition des lymphocytes

- La disposition des lymphocytes ne serait pas influencée par l'origine infectieuse ou non des lésions.



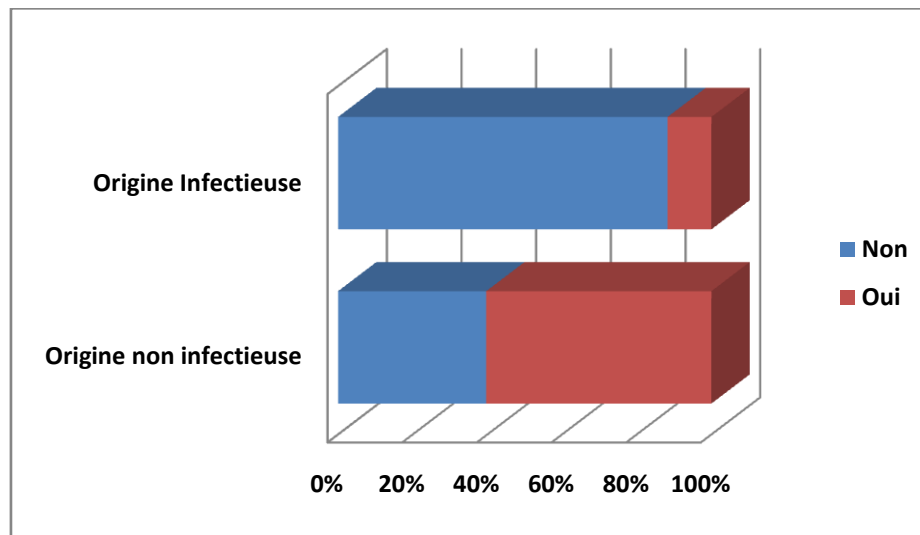
Graphique 53 : Disposition des lymphocytes

I. Présence de fibrose en fonction du Diagnostic :



Graphique 54 : Présence de fibrose en fonction du Diagnostic

- La fibrose a été retrouvée préférentiellement dans les lames de cas de sarcoïdose : 12 cas (52.5% de l'ensemble des cas de sarcoïdose), un cas de leishmaniose (11.1%) et un cas de tuberculose (4.3%).
- Selon le test exact de Fisher, il existe une association entre le diagnostic et la présence de fibrose ($p=0.03$)



Graphique 55 : Présence de fibrose en fonction du Diagnostic

DISCUSSION

I. Historique

Le terme " granulome " est dérivé du latin " granulum " se référant à une petite particule comparé au grain. Ce terme initialement utilisé pour représenter une croissance néoplasique du tissu de granulation, " granulome " implique actuellement une réaction tissulaire inflammatoire non néoplasique, [3]. Les Granulomes se forment en réponse à quelques antigènes insolubles, non ou lentement dégradables qui engendrent la transformation des histiocytes en des macrophages activés ou en cellules épithélioïdes et cellules géantes multinucléées. En se transformant, les histiocytes gagnent en plus de l'activité phagocytaire, une fonction sécrétoire, qui leur lègue la capacité de recruter des macrophages supplémentaires, et la médiation des fibroblastes et dépôt de collagène [4].

Nomenclature :

« Les neutrophiles en palissade et la dermatite granulomateuse » est à l'origine, un terme inventé par Paul Chu et ses collègues en 1994 [5] pour englober un schéma réactionnel cutané en liaison avec un nombre de maladies systémiques. Ces auteurs ont décrit des lésions cutanées diverses allant du placard érythémateux lisse aux papules crouteuses symétriques siégeant préférentiellement au niveau des coudes et des extrémités avec un spectre de données histologiques allant de la vascularite leucocytoclasique jusqu'aux infiltrats neutrophiles denses clairsemés de palissades d'histiocytes et petits granulomes autour de la fibrose cutanée. [5]

Des recherches antérieures pour cette entité comprenaient le granulome de Churg-Strauss, le granulome cutané extra-vasculaire nécrosant, les papules rhumatoïdes, et le granulome de Winkelmann.

En 1983, Winkelmann et Finan[6] ont effectué des travaux décrivant des cas de Churg–Strauss et leurs associations aux maladies systémiques, et en 1990, Finan [7].a suggéré que cette entité englobait ce qui était appelé « papule rhumatoïde » qui a été ensuite regroupée par Chu et ses collègues sous le nom de Neutrophiles en Palissade et Dermatites Granulmateuses (PNGD : PALISADED NEUTROPHILIC AND GRANULOMATOUS DERMATITIS). L’extension du spectre de nomenclature de cette maladie est une source de confusion à la fois des cliniciens et des lecteurs de la littérature scientifique.

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. [84]

A. L'épiderme :

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres et des canaux sudorifères.

Il est mis au contact du derme par un ensemble de structures désignées sous le nom de jonction dermo-épidermique.

1. Les kératinocytes:

Le kératinocyte est la cellule épidermique essentielle, il modifie sa morphologie suivant sa situation dans les couches de l'épiderme et son état de maturation. On distingue ainsi plusieurs couches au niveau de l'épiderme

- La couche basale ou germinative : cellules cubiques ou prismatiques, prolifèrent par division mitotique et assurent le renouvellement de l'épiderme.
- La couche à épines ou spinocellulaire : les cellules commencent à s'aplatir, mais leur noyau et organites cytoplasmiques sont intacts. Les épines observées en microscopie optique correspondent à des systèmes de jonction appelés : Desmosomes.

- La couche granuleuse : cellules très aplaties, les noyaux commencent à dégénérer et surtout commencent à apparaître les grains de kératohyaline.
- La couche de transition appelée également couche claire.
- La couche cornée est formée de kératinocytes ayant perdu leur noyau et leurs organites.

2. Les mélanocytes :

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale. Ils ont un aspect étoilé avec un corps volumineux, un noyau rond central et des prolongements cytoplasmiques. Les mélanocytes sont dépourvus de systèmes de jonction intercellulaire avec les cellules voisines, notamment les tonofilaments et les desmosomes. Par contre, on note la présence de filaments intermédiaires de vimentine et de mélanosomes.

Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. Ainsi, leur densité est de 2000/mm² pour la peau de la face et de 1000/mm² pour celle du corps. Par contre, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur s'expliquant par la qualité et la quantité de pigments mélaniques que ces cellules produisent.

En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunohistochimiques

3. Les cellules de Langerhans :

Ce sont des cellules dispersées entre les kératinocytes de la couche à épines de l'épiderme, pourvues de corps cellulaires peu colorés, riches en lysosomes, et contiennent des inclusions caractéristiques appelées « corps de Birbeck » qui sont des bourgeonnements de l'appareil de Golgi.

Ces cellules jouent un rôle de phagocytose, elles captent les antigènes à la surface de la peau et les présentent aux lymphocytes.

4. Les cellules de Merckel :

Ces cellules appartiennent au système neuroendocrinien diffus et sont situées dans la couche basale. Ressemblent morphologiquement aux cellules basales avec deux différences :

- Possèdent des granules neuro-endocrines arrondis entourés par une membrane.
- Des terminaisons nerveuses amyéliniques intraépithéliales viennent au contact de ces cellules.

Elles jouent un rôle sensoriel et neurosécrétoire.

B. Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif de soutien riche en vaisseaux sanguins. Il contient les glandes annexes de la peau, les follicules pileux, les corpuscules tactiles ainsi que des cellules dendritiques d'origine médullaire.

Il s'organise en deux couches :

- couche sous épithéliale appelée également derme papillaire: la plus superficielle : composée de tissu conjonctif lâche avec de fines fibres élastiques. La surface de la frontière avec l'épiderme est augmentée par la présence de petites expansions en forme de mamelons (papilles dermiques).
- couche réticulaire : la plus profonde : plus dense que la précédente avec des fibres de collagène en faisceaux et des fibres élastiques enchevêtrées en plexus.

C. L'hypoderme :

Il s'agit de tissu conjonctif lâche reliant la peau aux organes sous-jacents. Il contient des adipocytes plus ou moins nombreux (pannicule adipeux), des gros vaisseaux, des nerfs, des fibres de collagène parallèles à la surface.

D. Les annexes cutanées :

1. Les glandes sudoripares :

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples et contournées qui sécrètent la sueur. Leur portion sécrétrice est entourée de cellules myo-épithéliales, siège dans le derme profond. Leur canal excréteur gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal appelé trajet ou canal sudorifère. Ces glandes sont de deux types : Eccrines, réparties sur tout le tégument et apocrines localisées au niveau des régions axillaires et pubiennes et s'abouchant aux canaux pilaires.

2. Le follicule pilo-sébacé :

Le follicule pilo-sébacé comprend la tige pileuse, les enveloppes épithéliales qui lui donnent naissance et la glande sébacée annexée au poil.

Les glandes sébacées, sont des glandes exocrines, alvéolaires simples, sécrétant le sébum. Leur portion sécrétrice est formée d'une ou de plusieurs alvéoles dilatées en sacs. Leur canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil.

3. Les ongles :

Faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et issues par prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation.

E. La vascularisation de la peau :

Composée de 3 réseaux anastomotiques parallèles à la surface cutanée. Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques suivent le trajet du réseau veineux.

F. L'Innervation de la peau :

Le derme et l'hypoderme contiennent de très nombreux nerfs provenant du système nerveux autonome, et des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité, myélinisées ou amyéliniques.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

La formation du granulome est due à la difficulté de dégradation et de digestion d'une particule étrangère par un macrophage.

Cette particule étrangère non dégradée peut-être un agent infectieux ou un corps étranger...

Ainsi, après le processus de phagocytose, cet antigène va persister dans le cytoplasme du macrophage, sous forme de phagolysosomes.

A. Dynamique de formation des granulomes :

Initialement des monocytes/macrophages s'accumulent aux sites de formation des lésions. Après avoir phagocyté, la substance étrangère responsable de leur attraction, s'ils ne peuvent pas l'éliminer que partiellement ou très lentement, ils se transforment alors progressivement en cellules épithélioïdes. Parallèlement, des lymphocytes T infiltrent ces regroupements cellulaires et les interactions qui surviennent entre les deux types cellulaires aboutissent à la formation des granulomes ; elles stimulent la prolifération des monocytes, leur différenciation en cellules épithélioïdes et augmentent leur capacité fonctionnelle. Les monocytes/macrophages activent à leurs tours les lymphocytes T en stimulant leur prolifération locale et leur accumulation par le biais de la production de l'IL2.

Chez l'homme, bien qu'une telle dynamique ne puisse être démontrée, de nombreuses données suggèrent à l'évidence que les macrophages et les cellules T jouent un rôle clé dans la réponse granulomateuse.

Schématiquement, la formation du granulome va se dérouler en 3 étapes :

1ère étape :

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.

2ème étape :

Dans certains cas, l'agent microbien peut développer une résistance contre le pouvoir de 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.

3ème étape :

L'accumulation des lymphocytes, et des macrophages transformés en cellules épithélioïdes et cellules géantes, entraîne la formation du granulome.

B. Diagnostic anatomopathologique – Les différents types de granulome :

La population cellulaire d'un granulome renferme de nombreux éléments inflammatoires.

1. Population cellulaire :

Autour de la zone agressée, s'accumulent des cellules mononuclées, mêlées à quelques polynucléaires.

Ces cellules mononuclées proviennent de la moelle osseuse et sont apportées par le sang : monocytes et lymphocytes. Elles sont capables de se diviser localement et peuvent subir des métamorphoses : transformation du lymphocyte en immunoblaste, transformation du monocyte en histiocyte macrophage, en cellule épithélioïde et en cellule géante.

- Les cellules épithélioïdes [Figure 1] sont de grandes cellules, à noyau clair, allongé, à chromatine fine, pourvu d'un petit nucléole, et au large cytoplasme éosinophile.

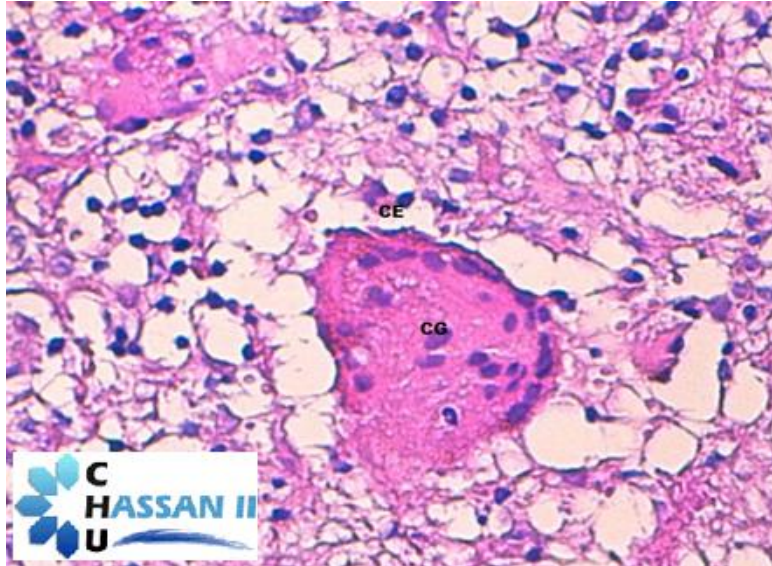


Figure1 : Aspect histologique d'une Cellule Epithéioide (CE) et d'une Cellule géante (CG), CHU HASSAN II : Lame N°1810 x20

- Les cellules géantes [Figure 1] sont de plasmodes plurinucléés, à limites cytoplasmiques nettes. Leurs noyaux et l'aspect du cytoplasme sont identiques à ceux des cellules épithélioïdes.

Les cellules épithélioïdes donnent naissance aux cellules géantes par fusion avec des macrophages.

Le nombre des noyaux est variable et leur disposition permet de distinguer :

- cellules géantes de type Langhans [Figure 2] : dont les noyaux se disposent en fer à cheval ou en couronne. (tuberculose, sarcoïdose...)

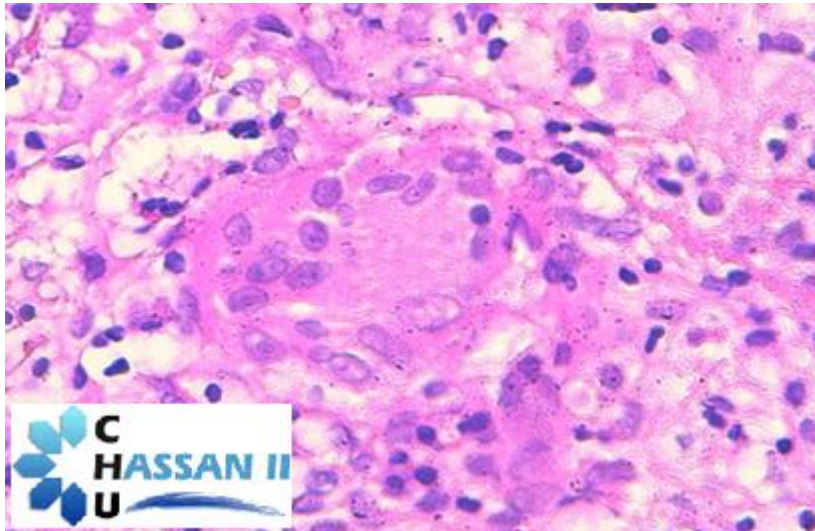


Figure 2 : Cellule géante de type Langhans dans un cas de sarcoidose, CHU HASSAN

II : Lame N°1810 x40

- cellules géantes de type Muller [Figure 3]: dont les noyaux se disposent au centre en formant des amas. (corps étranger).

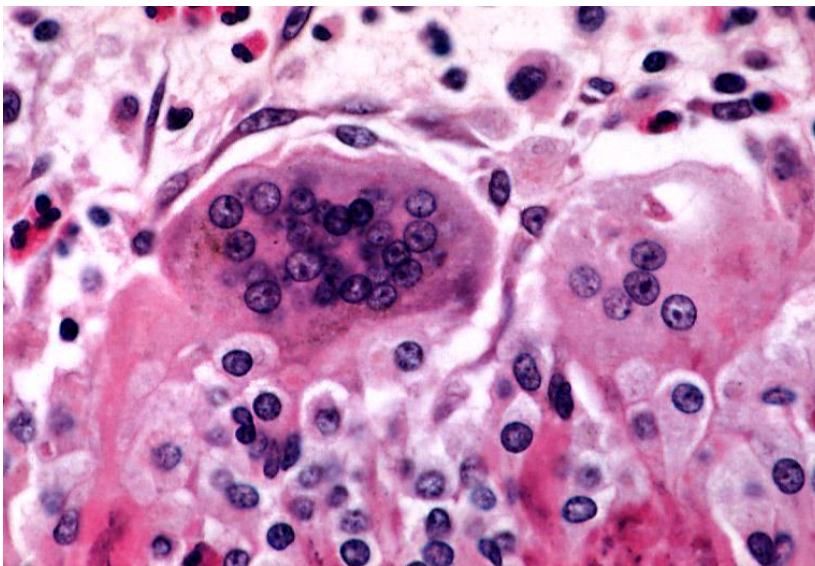


Figure 3 : Cellule géante de type Müller [79]

2. Les caractères du granulome :

La prédominance de plasmocytes et de lymphocytes dans le granulome est un élément d'orientation.

Cependant, la seule cellule dont la morphologie puisse varier est l'histiocyte qui selon l'agent étiologique, peut prendre plusieurs aspects : lipophage, sidérophage, mélanophage ...

Des macrophages de morphologie particulière caractéristique de certaines maladies sont décrites : la lèpre, la typhoïde, le rhinosclérome, la maladie de Whipple ...

3. Les différents types de granulome :

Ainsi selon la population cellulaire, différents type de granulome sont décrits :

- granulome à prédominance histiocytaire : nodule d'Aschoff au cours RAA, lèpre.
- granulome épithélioïde et giganto-cellulaire : tuberculose et lésions tuberculoïdes.
- granulome lipophagique : lipides.
- granulome histiocytaire et à polynucléaires : angéite granulomateuse...
- granulome au cours des cancers : lymphome de Hodgkin, lymphome T , carcinome lympho-épithélial du nasopharynx.

La découverte d'une lésion granulomatose sur préparations histologiques doit déclencher une enquête étiologique.

Certains granulomes sont dits spécifiques : la présence d'une nécrose caséuse, ou l'identification d'une mycose permettent d'évoquer une étiologie à cette granulomatose.

Dans d'autres situations, cette étape étiologique sera poursuivie par des explorations cliniques, radiologiques, bactériologiques, virologiques, immunologiques....

IV. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES

A. La prévalence et l'incidence :

La prévalence des dermatites granulomateuses varie selon l'origine géographique, la fréquence des différentes entités pathologiques (infectieuses ou non) différent selon l'ethnicité et la répartition géographique.

Dans notre série, le nombre annuel de cas était de 10.3, avec une nette prédominance de l'origine infectieuse, en particulier de la tuberculose cutanée avec 40 cas soit 55.6% de l'ensemble des cas recueillis pour notre étude, suivie par la sarcoïdose cutanée avec 23 patients soit 31.9%.

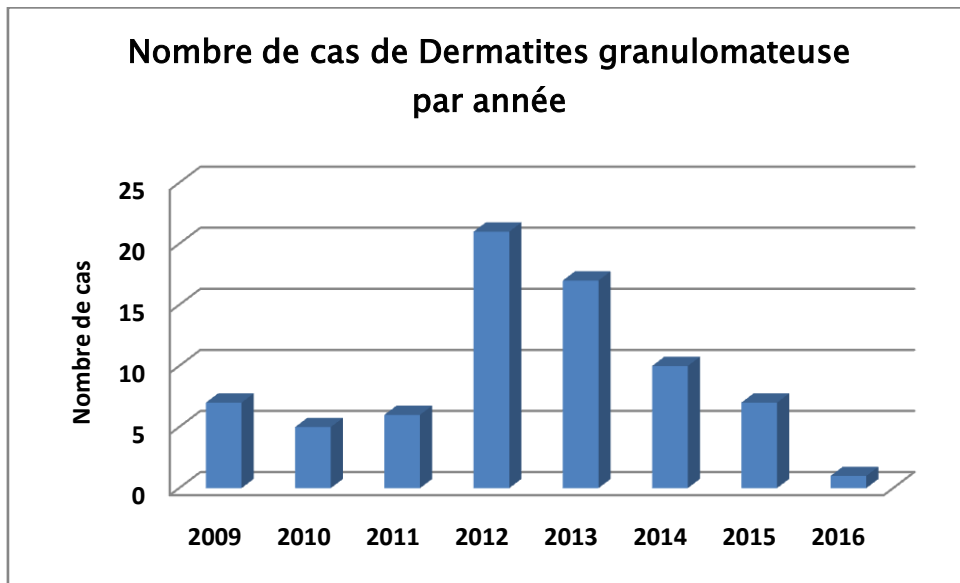
Dans les pays en développement, les cas de tuberculose cutanée sont toujours décrits par centaine. À Mumbai, en Inde, 291 cas sont rapportés en 10 années, entre 1991 et 2000 [8]. En Tunisie, à Sfax, 64 cas sont décrits en 20 ans, soit 0,6% des consultations en dermatologie [9].

La plus haute prévalence de sarcoïdose cutanée dans le monde était observée en scandinave : 50-60 cas/100000habitants [10]

Tableau1: Prévalence des dermatites granulomateuses dans les différentes séries
[11,12,13,14,15,16,17,18]

Série	Auteurs	Années	Nombre de cas	Nombre annuel de cas	Référence
Inde	S.Dhar and S.Dhar	1999- 2000	22	11	[11]
Népal	K.Gautam, R.Pai	2007- 2008	106	53	[12]
Inde	A.Bal, H.Mohan	1999- 2006	586	83.71	[13]
Pakistan	Q.Rubina, A.Riaz	2003- 2004	37	18.5	[14]
Turquie	M.Durdu, M.Baba	2006- 2008	94	47	[15]
Arabie- Saoudite	C.Bansal, M.Batra	2010- 2012	18	9	[16]
Inde	S.Chakrabarti, S.Pal	2009- 2013	186	37.2	[17]
Pakistan	M.Naved, S.Sadiq	2001- 2005	123	30.75	[18]
Notre etude		2009- 2016	72	9.25	

Le nombre de cas annuel hospitalisé pour les dermatites granulomateuses cutanées dans notre service a connu une fluctuation avec un taux variant entre 1 et 21 cas par an, le pic étant observé en 2012. Le nombre moyen annuel était de 9,25 cas/an.



B. L'âge :

Bien que les dermatites granulomateuses peuvent survenir à tout âge, mais la tranche d'âge qui a été la plus touchée dans notre série est celle des adultes jeunes comprise entre 20 et 40 ans.

En népal, la tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 30 et 40 ans suivie de la tranche de patient dont l'âge était compris entre 40 et 50 ans. [12]

En Inde, un pic de fréquence s'observait chez les patients dont l'âge était compris entre 10 et 20 ans, suivi de la tranche entre 20 et 30 ans. [17]

L'atteinte cutanée chez les enfants a été rapportée dans la totalité des articles avec un âge minimal variant de 4 à 13 ans entre les différentes séries rapportées, dans notre étude, la série a compté 3 enfants soit un taux de 4.2%.

Tableau 2 : intervalles et moyennes d'âge des dermatites granulomateuses telles que rapportés par les auteurs dans les différentes séries. [11,12,13,15,16,17,18]

Série	Période	Intervalle d'âge	Moyenne d'âge	Référence
Inde (S.Dhar and S.Dhar)	1999-2000	6-53 ans	31.18 ans	[11]
Népal(K.Gautam, R.Pai)	2007-2008	11-84 ans	47.5 ans	[12]
Inde(A.Bal, H.Mohan)	1999-2006	7-80 ans	43.5 ans	[13]
Turkie(M.Durdu, M.Baba)	2006-2008	4-75 ans	44 ans	[15]
Arabie-Saoudite(C.Bansal, M.Batra)	2010-2012	13-55 ans	27.38 ans	[16]
Inde(S.Chakrabarti, S.Pal)	2009-2013	4-77 ans	30.45 ans	[17]
Pakistan(M.Naved, S.Sadiq)	2001-2005	6-70 ans	29.25 ans	[18]
Notre etude	2009-2016	9-75 ns	38.5 ans	

C. Le sexe :

L'incidence en fonction du sexe varie en fonction des séries avec une prédominance masculine dans la majorité des études rapportées avec un sexe ratio (H/F) variant de 1.7 au népal[12]à 1.2 en Inde[11]

L'incidence prédominait chez les femmes dans quelques études dont celles effectuées en Turquie [15]et au Pakistan[18].

Dans notre étude, on note une nette prédominance féminine avec 73.6% de femmes (53/72).

Cette prédominance féminine était marquée aussi bien dans les pathologies infectieuses (67.5%) que dans les étiologies non infectieuses (81.3%).

Tableau 3 : Sexe ratio dans les différentes séries rapportées [11,12,13,15,16,17,18]

Série	Année	Sexe Ratio (H/F)	Référence
Inde (S.Dhar and S.Dhar)	1999-2000	1.2 (12/10)	[11]
Népal(K.Gautam, R.Pai)	2007-2008	1.7 (67/39)	[12]
Inde(A.Bal, H.Mohan)	1999-2006	1.5	[13]
Turkie(M.Durdu, M.Baba)	2006-2008	0.92 (46/50)	[15]
Arabie-Saoudite(C.Bansal, M.Batra)	2010-2012	1.5 (11/7)	[16]
Inde(S.Chakrabarti, S.Pal)	2009-2013	1.24 (103/83)	[17]
Pakistan(M.Naved, S.Sadiq)	2001-2005	0.73 (52/71)	[18]
Notre étude	2009-2016	0.35 (19/53)	

V. TYPES DE DERMATITES GRANULOMATEUSES

Les dermatites granulomateuses sont des dermatoses hétérogènes, constituant une traduction clinique de la présence d'un processus réactionnel granulomateux à différents stimuli: infectieux, inflammatoires, néoplasiques, métaboliques ou chimiques, ce qui explique la grande variété d'étiologies retrouvées face à des présentations cliniques multiples toutes caractérisées par la présence d'un infiltrat granulomateux à l'histologie. [1]

La biopsie cutanée est indispensable pour pouvoir porter le diagnostic de granulomatose cutanée, mais elle ne permet pas toujours d'en préciser l'étiologie.

La lésion histologique la plus caractéristique retrouvée est un granulome palissadique composé au centre de collagène dégénéré (nécrobiose), entouré d'une couronne histiocyto-lymphocytaire et macrophagique, ce qui correspond à l'aspect histologique du granulome annulaire, mais qui reste non spécifique. Les fibres élastiques peuvent être absentes, mais pas nécessairement, phagocytées par des cellules géantes réparties en périphérie du granulome.

Dans la forme interstitielle, l'infiltrat et la dégénérescence du collagène ne sont pas organisés d'une façon nodulaire, mais plus diffusément; les cellules macrophagiques sont interstitielles et entourent des fibres de collagène transformées en boules épaisses, homogénéisées.

L'histologie peut orienter sur une étiologie:

- en faveur d'une pathologie infectieuse : hyperplasie épidermique, ulcération, association de l'infiltrat granulomateux à des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, à des plasmocytes, présence d'une nécrose caséiforme. La topographie péri-annexielle et périnerveuse est en faveur d'une lèpre. La mise en évidence d'un agent pathogène est plus formelle,

mais plus rare du fait du caractère réactionnel de la dermatose: bacilles alcoolrésistants à la coloration de Ziehl en faveur d'une tuberculose, d'une mycobactériose atypique, d'une lèpre, visualisation de champignons.

- La présence de corps étrangers peut orienter vers une origine exogène, ou bien vers une sarcoïdose.
- L'association à un infiltrat lymphocytaire épidermotrope doit faire suspecter un mycosis fongoïde granulomateux et faire pratiquer des immunomarquages lymphocytaires et une recherche de monoclonalité T.[1]

Il est difficile de présenter une classification satisfaisante des différents types de réactions granulomateuses. Beaucoup de lésions décrites comme étant granulomateuses peuvent ne correspondre qu'aux changements non spécifiques entrant dans le cadre de réactions inflammatoire ou de processus de fibrose non spécifiques sans granulomes.

Cinq types histologiques de granulome doivent être recherchés se basant sur les éléments constitutifs et sur les différents changements pouvant être rencontrés dans le granulome :

1. tuberculoïde
2. sarcoïdose
3. Necrobiotic
4. suppurée
5. Corps étranger

La fréquence et la nature des différentes lésions granulomateuses varient en fonction de la localisation géographique.[18]

Tableau 4 : Répartition des lésions dans les différentes séries rapportées
[12,13,15,16,17,18]

Série	Auteurs	Années	Lésions d'origine infectieuse	Lésions d'origine non infectieuse	Référence
Népal	K.Gautam, R.Pai	2007-2008	74.5%	25.5%	[12]
Inde	A.Bal, H.Mohan	1999-2006	87.8%	12.2%	[13]
Pakistan	Q.Rubina, A.Riaz	2003-2004	81%	19%	[14]
Turquie	M.Durdu, M.Baba	2006-2008	78.7%	21.3%	[15]
Arabie- Saoudite	C.Bansal, M.Batra	2010-2012	88%	12%	[16]
Inde	S.Chakrabarti, S.Pal	2009-2013	88.71%	11.29%	[17]
Pakistan	M.Naved, S.Sadiq	2001-2005	94.3%	5.7%	[18]
Notre étude		2009-2016	55.6%	44.4%	

Dans les différentes études rapportées l'origine infectieuse des dermatites granulomateuses était largement prédominante variant de 70 à 90% de l'ensemble des cas,

Dans notre série l'origine infectieuse a été retrouvée dans 55,5% des biopsies cutanées ce qui concordait avec les données de la littérature.

L'étiologie la plus fréquemment rencontrée dans l'étude menée en Inde par l'équipe S.Chakrabarti et coll sur une période s'étendant de 2009 à 2013 est la lèpre avec un taux de 57.52% majoritairement dans sa forme tuberculoïde borderline

retrouvée chez 62cas sur 107, suivie de la tuberculose retrouvée chez 24.73% des cas dont le lupus vulgaire était la forme la plus fréquente présente chez 29 patients sur 46, puis la réaction granulomateuse à corps étranger 4.84, les mycoses profondes 3.76%, sarcoïdose 1.61%, leishmaniose 1.07% et le granulome annulaire à 4.84% des cas.

Diseases	Number (n)	Percentage (%)
Leprosy	n- 107	57.52
-Tuberculoid	14	
-BT	62	
-BB		
-BL	07	
-Lepromatous	10	
-Indeterminate	13	
-Histoid	01	
Tuberculosis	n- 46	24.73
-Lupus vulgaris	29	
-Scrofuloderma	11	
-TVC	06	
Foreign body granuloma	n- 9	4.84
-Epidermal cyst	06	
-Xanthoma	02	
-Rhinosporidiosis	01	
Fungal infection	n- 7	3.76
-Actinomycosis	03	
-Maduromycosis	02	
-Pseudallescheria boydii	02	1.61
Sarcoidosis	n- 3	1.07
Cutaneous Leishmaniasis	n- 2	4.84
Granuloma annulare	n- 9	1.07
Helminthiasis	n- 2	

Figure 4 : Répartition des lésions granulomateuses : S.Chakrabarti (Inde) [17]

Une étude prospective réalisée en Inde par l'équipe A.Bhatia et coll sur une population de 217 cas de dermatites granulomateuse a objectivé un taux de 42.4% de cas de lèpre, 4.6% de tuberculose cutanée, 1 cas de leishmaniose cutanée, 1 cas de sarcoïdose, 3 cas de granulomes à corps étranger.

Pattern	No. of cases
Epithelioid cell granulomas (77)	
Leprosy	
Tuberculoid	62
Midborderline	2
Cutaneous tuberculosis	
Lupus vulgaris	7
Tuberculosis verrucosa cutis	3
Secondary syphilis	2
Sarcoidosis	1
Histiocytic granulomas (20)	
Leprosy	
Borderline lepromatous	4
Lepromatous leprosy	14
Cutaneous leishmaniasis	1
<i>Cryptococcosis</i>	1
Epithelioid cell granulomas with polymorphous exudate (77)	
Subcutaneous cysticercosis	33
Scrofuloderma	38
Actinomycosis	3
Lymphatic filariasis	2
Rhinosporidiosis	1
Foreign body granulomas (3)	
<i>Enterobius</i> abscess	2
Foreign body granuloma	1
Fat necrosis with granulomas (9)	
Panniculitis	9

Figure 4 bis : Répartition des dermatites granulomateuses A.Bhatia (Inde) [19]

En Turquie, l'étude menée par Murat Durdu et coll sur une durée de 2ans (2006–2008) a mis en évidence que 78.7% des cas étaient d'origine infectieuse avec une nette prédominance de la leishmaniose cutanée présente chez 69.14% de l'ensemble de la population, suivie ds mycoses profondes, la lèpre puis la tuberculose cutanée. Les étiologies étaient non infectieuses chez 20 patients : 7 cas de granulome annulaire, 5 cas de sarcoïdose, 4 cas de réaction à corps étranger et nécrose lipidique chez 2 patients.

Skin diseases	No.	Lesion types (No.)	Cytologic findings	Cytologic diagnosis (No.)	Histologic diagnosis (No.)
Infectious	74			(49)	(49)
Cutaneous leishmaniasis	65	Nodule (31), plaque (9), papule (18), noduloulcerative (7)	Leishman-Donovan body ^{1,2}	Cutaneous leishmaniasis (37)	Granulomatous dermatitis (16), cutaneous leishmaniasis (21)
Botryomycosis	2	Noduloulcerative (2)	Balls of coccal or bacillary bacterial colonies ⁸	Granulomatous dermatitis (7)	Granulomatous dermatitis (5), cutaneous leishmaniasis (2)
Candidal granuloma	2	Plaque (2)	Pseudohyphae ⁹		
Aspergillosis	1	Abscess (1)	Septate hyphae w/ parallel walls, dichotomous branching at 45° angle, and <i>Aspergillus</i> heads ⁹	Granulomatous dermatitis (1)	Granulomatous dermatitis (1)
Blastomycosis	1	Plaque (1)	Budding spores ⁹	Blastomycosis (1)	Blastomycosis (1)
Mucormycosis	1	Nodule (1)	Broad, nonseptate, ribbon-like, often distorted hyphae w/ nonparallel walls ⁹	Mucormycosis (1)	Mucormycosis (1)
Leprosy	1	Nodule (1)	Acid-fast bacilli ¹⁰	Leprosy (1)	Leprosy (1)
Tuberculosis	1	Plaque (1)	Acid-fast bacilli ¹¹	Granulomatous dermatitis (1)	Granulomatous inflammation w/o caseation necrosis (1)
Noninfectious	20			(20)	(20)
Granuloma annulare	7	Papule (1), plaque (1)	Granulomas, Langhans-type giant cells, and mucin	Granuloma annulare (4), granulomatous dermatitis (3)	Granuloma annulare (7)
Sarcoidosis	5	Plaque (2), nodule (2), papule (1)	Granulomas and Langhans-type giant cells ¹²	Granulomatous dermatitis (5)	Sarcoidosis (5)
Foreign body type granuloma	4	Nodule (4)	Foreign body, foreign-body giant cell, granuloma ¹³	Foreign-body type granuloma (4)	Foreign-body type granuloma (4)
Juvenile xanthogranuloma	2	Nodule (1), noduloulcerative (1)	Foamy cells, Touton-type giant cells ⁷	Juvenile xanthogranuloma (2)	Juvenile xanthogranuloma (2)
Necrobiosis lipoidica	2	Plaque (2)	Granulomas, Langhans-type giant cells and necrobiosis	Necrobiosis lipoidica (2)	Necrobiosis lipoidica (2)
Total	94				

Figure 5 : Répartition des lésions granulomateuses M.Durdu (Turquie) [15]

Au Népal, une étude menée par K.Gautam et coll [12] sur une durée de 2 ans (2007–2008) a objectivé un taux de 59.43% des cas de lèpre, 20 cas/106 de réaction granulomateuse à corps étranger, suivi de la tuberculose cutanée avec 6cas, 4 cas de nécrobiose lipoïdique et 2 cas de sarcoïdose.

Au Pakistan, l'étude menée par M Naved et coll [18] sur une durée de 5 ans, sur une population de 123 lésions granulomateuses dermiques, on a noté une prédominance de type histologique tuberculoïde 92.7%, 3.3% de réaction granulomateuse à corps étranger et 1.6% de forme sarcoïdosique et suppurative respectivement, et 0.8% de nécrobiose lipoïdique.

<i>Type of granuloma</i>	<i>n (%)</i>
Tuberculoid	114 (92.7)
Foreign body	4 (3.3)
Sarcoidal	2 (1.6)
Suppurative	2 (1.6)
Necrobiotic	1 (0.8)

Figure 6 : Répartition des dermatites granulomateuses M.Naved (Pakistan) [18]

En Inde, l'étude menée par S.Dhar et coll [11] sur une période de 2 ans (Septembre 1999– Aout 2000) sur une population de 22 biopsies cutanée, a permis de distinguer 77.3% de type histologique tuberculoïde, 13.7% de forme sarcoïdosique et 9% de forme suppurative.

Cl. Diagnosis (No. of pt)	IIP Diagnosis	Granuloma		Epidermis
		Type	Location	
BT (6)	BT (5)	Epithelioids (5)	Upp. dermis (5)	Atrophic (3)
	BB (1)	Epithelioids/Foamy	Upp. dermis	Unremarkable
BL (1)	BL	Foamy	Upp. & middermis Grenz zone +	Atrophic
BT/BL (1)	BT	Epithelioids	Upp. dermis	Unremarkable
Histoid LL (1)	Histoid LL	Foamy	Upp. & middermis	Atrophic
LV (4)	LV (3)	Epith. caseation	Upp. dermis (2)	Atrophic (2)
			Upp. & midder (1)	Correnask able
DLE-Face (2)	Sarcoïdosis 1 LV (2)	Epithelioids (2) Caseation 1	Upp. & midder (1)	Atrophic
			Upp. dermis (1)	Acanthois (1)
TBVC (3)	TBVC (2) LV (1)	Epithelioid Caseation (1)	Upp. dermis (2)	Acanthosis (2)
			Middermis (1)	(Pseudoepitheliomatous).
Sarcoïdosis (2)	Sarcoïdosis (2)	Epithelioid	Upp. & middermis	Unremarkable (1) Atrophic (1)
Sporotrichosis (2)	Suspected (1) Confirmed (1)	Mixed	Middermis	Pseudoepitheliomatous.

N.B. Cl - Clinical, HP - Histopathology, No. - Number, Pt - Patient, Upp - Upper, Epith - Epithelioid

Figure 7 : Répartition des dermatites granulomateuses Dhar S, Dhar S (Inde) [11]

L'étude menée par l'équipe O. Rubina, A. Riaz au Pakistan sur une période de 2 ans (2003–2004) sur une population de 37 biopsies cutanée de lésions de dermatites granulomateuses a mis en évidence une nette prédominance des lésions d'origine infectieuse avec en tête de liste la léshmaniose cutanée retrouvée dans 56.7% des cas, suivie de la tuberculose dans 16.2%.

L'origine non infectieuse prédominante était la sarcoïdose dans 8.1% de l'ensemble des biopsies rapportées.

Lesions	No of Cases	% age
Cutaneous leishmaniasis	21	56.7
Lupus vulgaris	5	13.5
Scrofuloderma	1	2.7
Tuber.vericosa cutis	1	2.7
Sarcoïdosis	3	8.1
Syphlis	1	2.7
Deep mycosis	1	2.7
Ch.granulomat.inflam. (Non Specific)	2	5.4
Granuloma annulare	2	5.4

Figure 8 : Répartition des dermatites granulomateuses O. Rubina, A.Riaz (Pakistan)

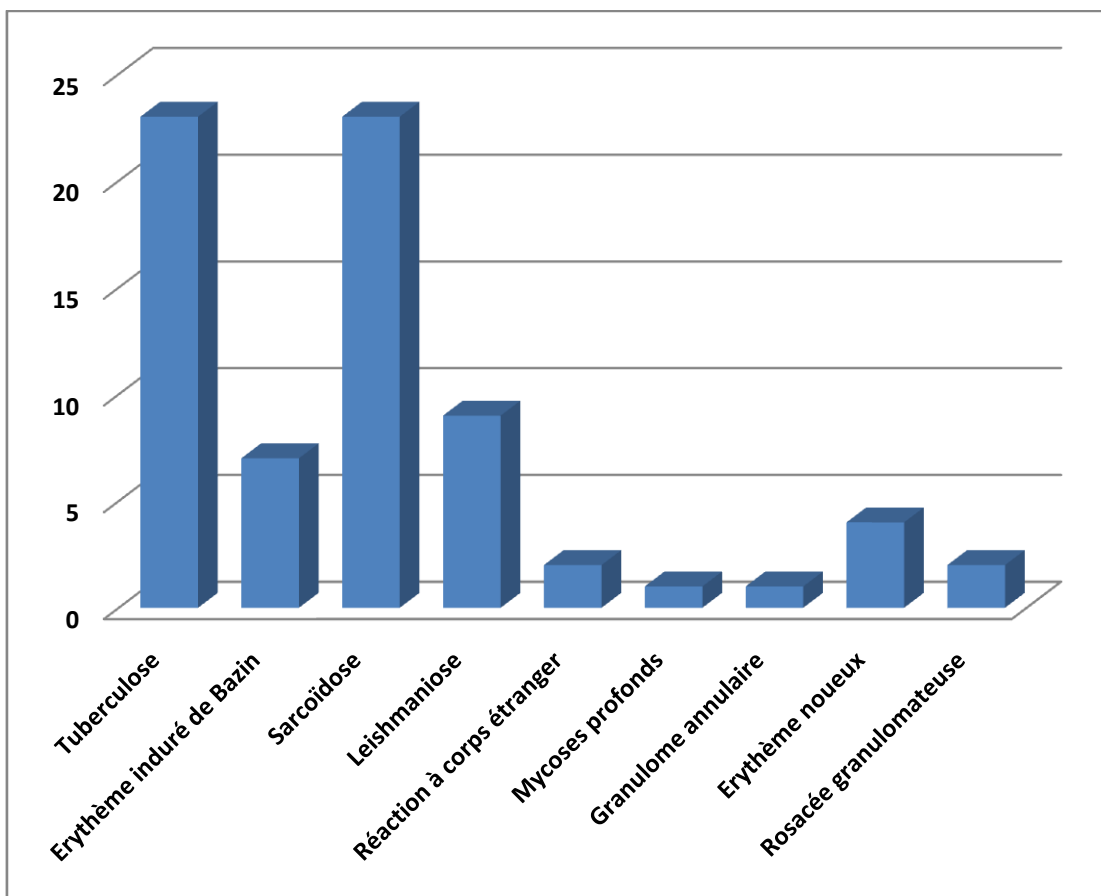
[14]

Tableau 5 :Diagnostiques définitifs retenus dans les différentes séries rapportées
[12,13,15,16,17,18]

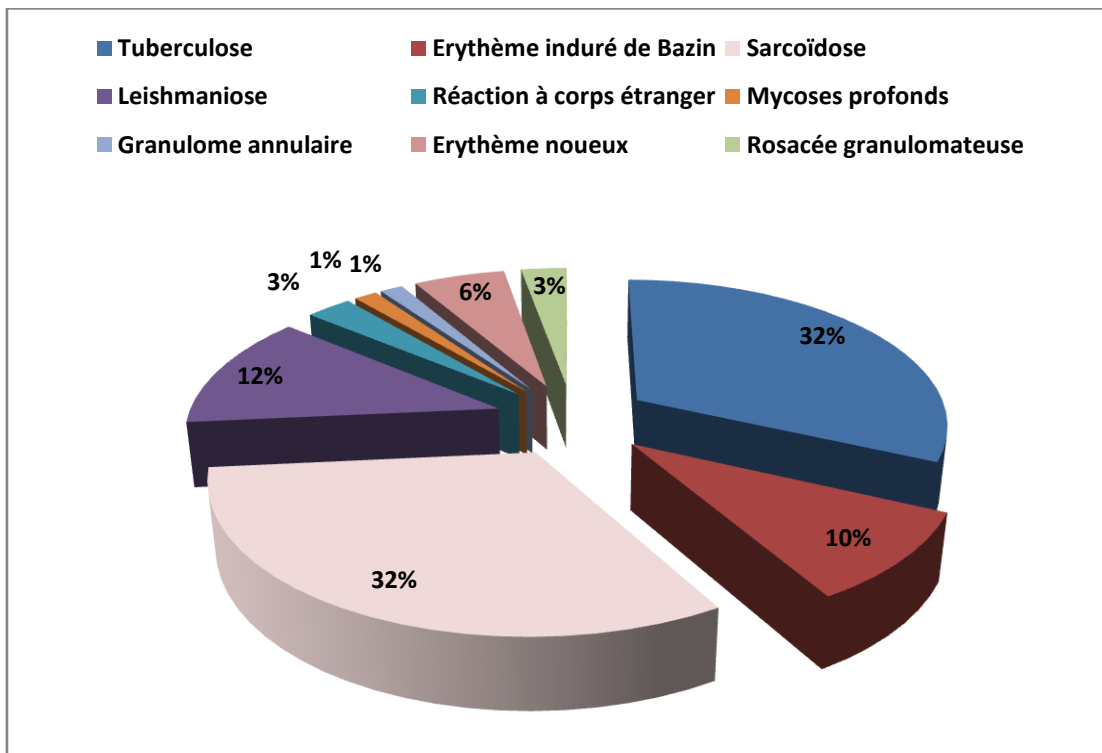
Série	Auteurs	Années	Lésions d'origine infectieuse	Lésions d'origine non infectieuse	Référence
Népal	K.Gautam, R.Pai	2007– 2008	1- Lèpre 2- Tuberculose	Granulome à corps étranger	[12]
Inde	A.Bal, H.Mohan	1999– 2006	1- Lèpre 2-Tuberculose	Sarcoïdose	[13]
Pakistan	Q.Rubina, A.Riaz	2003– 2004	1-Leishmaniose 2- Tuberculose	Sarcoïdose	[14]
Turquie	M.Durdu, M.Baba	2006– 2008	1- Leishmaniose 2- Mycoses	Granulome annulaire	[15]
Inde	S.Chakrabarti, S.Pal	2009– 2013	1- Lèpre 2- Tuberculose	Granulome à corps étranger	[17]
Pakistan	M.Naved, S.Sadiq	2001– 2005	1- Tuberculose 2- Leishmaniose	Granulome à corps étranger	[18]
Notre étude		2009– 2016	1-Tuberculose 2-Leishmaniose	Sarcoïdose	

- Les étiologies étaient variées dans les différentes séries avec prédominance de la lèpre et tuberculose dans le volet des étiologies infectieuses et de la sarcoïdose et granulome à corps étranger dans le volet des étiologies non infectieuses
- Dans notre série, plusieurs diagnostics ont été retenus dont 55.6% était d'origine infectieuse et 44.4% d'origine non infectieuse.

- **Origine infectieuse** : comprenant 23 cas de tuberculose cutanée (31.9%), 7cas d'érythème induré de Bazin (9.7%), 9 cas de leishmaniose (12.5%), et un cas de mycoses profondes (1.4%).
- **Origine non infectieuse** : comprenant 23 cas de sarcoïdose (31.9%), 4 cas d'érythème noueux (5.6%), 2 cas respectivement de réaction à corps étranger et de rosacée granulomateuse (5.6%) et un cas de granulome annulaire (1.4%).



Graphique 56 : Distribution des Diagnostics retenus dans notre étude



Graphique 57 : Fréquence des différentes pathologies infectieuses et non infectieuses dans notre étude

VI. LES DERMATITES GRANULOMATEUSES D'ORIGINE

INFECTIEUSE

A. Tuberculose cutanée

1. Introduction :

La tuberculose est une maladie infectieuse pouvant se localiser à tous les organes. Jusqu'à aujourd'hui, la tuberculose reste un véritable problème de santé publique : en 2012, l'organisation mondiale de santé (OMS) a rapporté 9.000.000 de nouveaux cas de tuberculose.

Si l'atteinte pulmonaire est facilement présente à l'esprit du fait de sa fréquence, la tuberculose cutanée peut se révéler difficile à reconnaître, d'une part, du fait d'une méconnaissance de cette dermatose, même dans les pays à forte endémicité tuberculeuse, d'autre part, la présentation clinique est variée, les critères histologiques peu spécifiques et la culture des mycobactéries parfois négative, ce qui représente un problème compte tenu de la recrudescence des tuberculoses multirésistantes.

[20,21]

2. Epidémiologie :

Au Maroc, où la tuberculose sévit toujours à l'état endémique, la tuberculose cutanée occupe la cinquième place parmi les tuberculoses extra-pulmonaires.

La tuberculose cutanée reste encore une affection fréquente au Maroc malgré le BCG obligatoire à la naissance et le programme de lutte anti-tuberculeuse. Elle atteint surtout le sujet jeune. Les gommes et les scrofulodermes représentent les formes cliniques les plus fréquentes dans notre contexte dont la fréquence traduirait un état immunitaire précaire.[22]

Tableau 4 :Caractéristiques de tuberculose cutanée dans les différentes séries rapportées [23,24,25,26,27]

ETUDE	PERIODE	LIMITE D'AGES	SEXE RATIO (H/F)	SOUS TYPES	REFERENCE
FES (S.Gallouj, T.Harmouch et col.)	2006-2009	8-70 ans (M=33.6 ans)	0.89	-Scrofuloderme 42% - Gommages 25% -Erythème induré de Bazin 14% -Lupus tuberculeux 9% -Tuberculose verruqueuse 3% -Tuberculose orificielle 3% -Chancre tuberculeux 3%	[23]
RABAT (A. Abdou, Y. Ouidane et col.)	1981-2011	4-100 ans (M=36 ans)	0.76	- Gomme et scrofuloderme 72.5% - Lupus tuberculeux 15.5% - Tuberculose végétante et verruqueuse 15.8% - Tuberculose péri-orificielle 5% -Chancre tuberculeux 5%	[24]
TUNISIE (R.Abdelmalek, A.Mebazaa)	1991-2011	4-9 ans (M=43.8ans)	0.38	- Scrofuloderme 65% - Gommages et abcès 16% - Lupus vulgaire 11.8%	[25]

et col.)				<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculides 4.8% - Erythème induré de Bazin 5% - Tuberculides papulo-nécrotiques 2% - Chancres 2% 	
France (P. Bilan, C. Sin et col.)	2011-2012	8-66 ans (M=44ans)	0.33	<ul style="list-style-type: none"> - Erythème induré de Bazin 46% - Scrofuloderme 23% - Gomme 7.6% - Tuberculose verruqueuse 7.6% - Ulcérations 15% 	[26]
CHINE (L.CHONG, K.KONG)	1983-1992	2-82 ans	2.3	<ul style="list-style-type: none"> - Lupus vulgaire 42.3% - Tuberculose verruqueuse 26.9% - Scrofuloderme 26.9% 	[27]
Notre série (31 patients tuberculeux)	2009-2016	9-64 ans	0.47	<ul style="list-style-type: none"> - Gomme et scrofulodermes 38% - Erythème induré de Bazin 22% - Ulcération 16% - Formes non spécifiques 24% 	

3. Microbiologie du Bacille de Koch

3.1. Agent pathogène :

L'agent responsable de la tuberculose cutanée est *Mycobacterium Tuberculosis*, encore appelé Bacille de Koch (BK), la transmission est interhumaine, sauf pour la variété bovine.

La paroi lipidique du BK contient de nombreux déterminants antigéniques qui jouent un rôle fondamental dans le déclenchement de la réponse immunitaire cellulaire. Après le contact initial, se développe l'immunité à médiation cellulaire spécifique du BK : Dans 10% des cas, peut se développer une tuberculose symptomatique : c'est la primo-infection tuberculeuse. Dans 90% des cas, la guérison définitive de tous les foyers permet l'état de guérison apparente où les sujets ne développent pas de tuberculose car ils sont immunisés. La réactivation de cette tuberculose à la suite d'une immunodépression aboutit à la tuberculose maladie. [20]

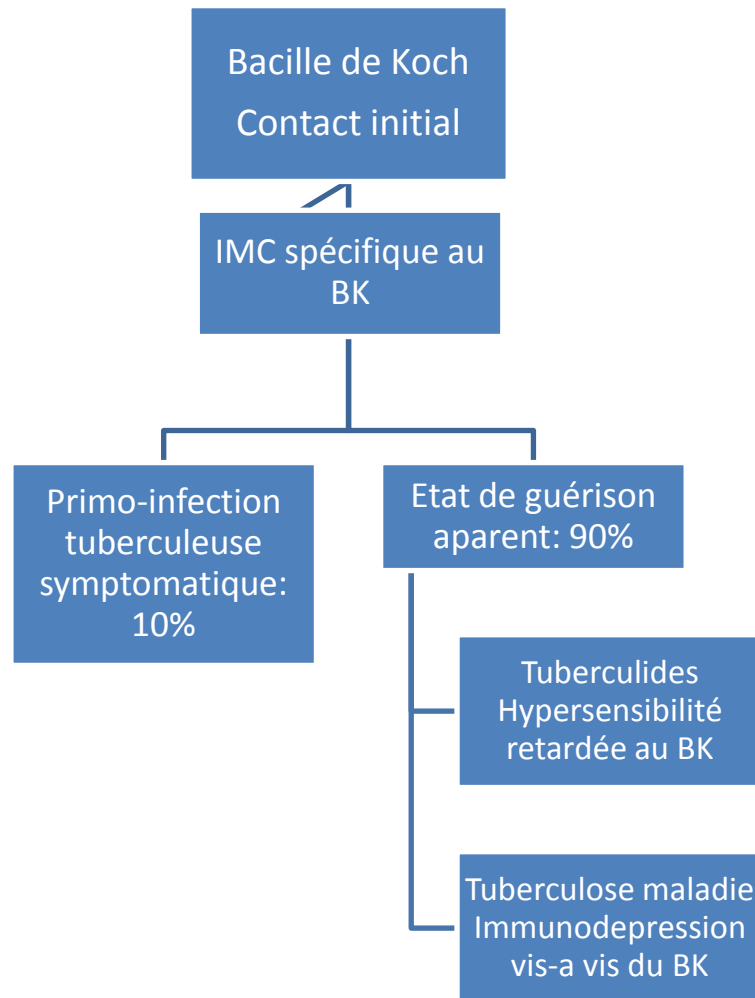


Figure 9 : Tuberculose cutanée et immunité cellulaire spécifique au BK [20]

3.2. Mise en évidence du Bacille de Koch

- **Preuves directes**

Les prélèvements (pus, fragment biopsique) destinés à l'examen bactériologique doivent être acheminés rapidement au laboratoire, l'examen direct sur simple frottis recherche des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) : cette technique rapide et accessible est cependant peu sensible dans les formes paucibacillaires et peu spécifique par rapport aux mycobactéries environnementales. Il est donc fondamental de réaliser la culture qui permet le diagnostic positif, le diagnostic d'espèce et la réalisation de l'antibiogramme.

Classiquement, la culture sur milieu de Lowenstein-Jensen nécessite un délai de 28 jours. Outre ces milieux solides, on peut utiliser des milieux liquides, selon la méthode Bactec qui quantifie le dioxyde de carbone CO₂ radioactif dans l'atmosphère du flacon. [20]

Ces dernières années ont été marquées par les techniques d'amplification génique (PCR), de nombreux auteurs ont utilisé la PCR dans la détection de l'ADN de *M. tuberculosis* dans des biopsies cutanées fixées en formol et enrobées en paraffine. Le taux de positivité de cette technique variait de 0,4 à 77 % des cas selon les séries. Cette variabilité serait due à la diversité des formes cliniques testées, au type de matériel biopsié (frais, congelé, inclus en paraffine) et à la nature de la PCR utilisée. [20,28]

Le Xpert est un test moléculaire rapide qui permet non seulement de détecter le BK mais aussi de déceler la résistance aux antituberculeux, en particulier à la Rifampicine. [20,29]

- **Preuves indirectes**

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'inoculation de tuberculine purifiée en intradermique à la face interne de l'avant-bras. Une réaction positive se traduit par l'apparition d'une papule érythémateuse dont le diamètre est corrélé à un contact ancien ou actuel avec le BK : un diamètre supérieur à 5 mm signifie qu'il existe une réaction spécifique à la tuberculine. **Figure 10**



Figure 10 : Papule érythémateuse de l'avant-bras témoignant d'une IDR positive [20]

4. Formes cliniques et histologie:

La tuberculose cutanée peut revêtir différents aspects anatomocliniques. Les formes cliniques les plus fréquentes sont le lupus tuberculeux (lupus vulgaris) et les scrofulodermes. Les différentes formes cliniques de cette maladie vont surtout dépendre du terrain, principalement de l'immunité du patient vis-à-vis du bacille de Koch, du mode d'inoculation à la peau et de la quantité de l'inoculum bactérien. **Tableau 5**

Le diagnostic microbiologique est facile dans les formes multibacillaires. Il est beaucoup plus difficile dans les formes paucibacillaires où il repose habituellement sur une association d'arguments épidémiologiques, cliniques et histologiques. C'est dans ces formes que l'amplification génique par PCR prend toute sa valeur potentielle. [30]

Tableau 7: Formes cliniques de tuberculose cutanée [31]

Lésion	Atteinte	Circonstance	Aspect	Examen	Histologie
Chancre tuberculeux	I	Inoculation locale	Ulcération indolore	Ziehl/culture + Mantoux +	Inflammation puis avec granulomes Caséum
Lupus tuberculeux	I/II	Extension directe vs lympho-hématogène Extension centrifuge,	placard serpigineux, jaune violacé, squameux, atrophie	Ziehl -, Mantoux + culture/PCR : ±	Hyperplasie épidermique, granulomes dermiques
Tuberculose verruqueuse	II	auto-inoculation Mains,	plaque kératosique, bords irréguliers, cicatrisation dystrophique	Ziehl/culture ± Mantoux +	Hyperkératose, acanthose, granulomes dermiques
Scrofuloderme	II	Extension d'un foyer de voisinage	Nodule érythématoviolacé, indolore mobile puis adhérent + suppuration	Ziehl/culture + Mantoux +	Bordure : granulomes avec caséum, Fibrose
Gommes	II	Dissémination hématogène	Nodules sous-cutanés fermes, Erythémato-violacés	Ziehl/culture + Mantoux +	Abcès avec caséum, fibrose granulomateuse
Miliaire	I, II	Dissémination hématogène massive	Papules diffuses, puis vésicules et croûtes	Ziehl/culture + Mantoux -	Destruction vasculaire, infiltrat inflammatoire

Tuberculose orificielle	II	Auto-inoculation à partir d'un foyer primaire	Nodules puis ulcérations douloureuses, abcès, fistules	Ziehl/culture + Mantoux +	Inflammation peu spécifique, rares granulomes
Érythème induré de Bazin	T	Au décours d'une tuberculose chronique	Nodules sous-cutanés froids, bleu-rouge, parfois ulcérés des membres inf	Ziehl/culture - Mantoux + PCR ±	Vasculite des vaisseaux hypodermiques avec panniculite
Érythème Noux	T	Au décours d'une Tuberculose	Noueurs douloureux	Ziehl/culture - Mantoux +	Hypodermite septale
T. papulonécrotique	T	Au décours d'une Tuberculose	Papules dermiques puis pustules nécrotiques avec cicatrices atrophiques varioliformes	Ziehl/culture - Mantoux + PCR ±	Vasculite leucocytoclasique, nécrose dermoépidermique
Lichen scrofulosorum	T	Associé à tuberculose ganglionnaire ou osseuse	Papules lichénoïdes groupées en placard, périfolliculaire, jaune ou rouge brun	Ziehl/culture - Mantoux +	Granulomes tuberculoïdes superficiels périfolliculaires

4.1. Gomme tuberculeuse :

Les gommages tuberculeuses se présentent sous l'aspect de nodules cutanés, qui se ramollissent progressivement, évoluant vers des abcès froids qui se fistulisent à la peau, puis des ulcères à bords décollés et violacés **Figure 11**

Elles mesurent plusieurs centimètres de diamètre, siègent le plus souvent sur les membres, mais peuvent également atteindre les fesses, le thorax ou l'abdomen.

L'intradermoréaction à la tuberculine est souvent positive, mais moins souvent que dans les autres formes de tuberculose cutanée. [30, 32]



Figure 11 : Multiples gommages tuberculeuses à la face antérieure des cuisses [32]

L'image histologique d'une gomme tuberculeuse est celle d'un granulome giganto-cellulaire avec nécrose caséuse centrale, situé dans le derme profond **Figure 12**. Le bacille tuberculeux est rarement retrouvé à l'examen direct de biopsie cutanée profonde ou sur le liquide de ponction de l'abcès. Par contre, la culture permet habituellement d'isoler l'agent pathogène.

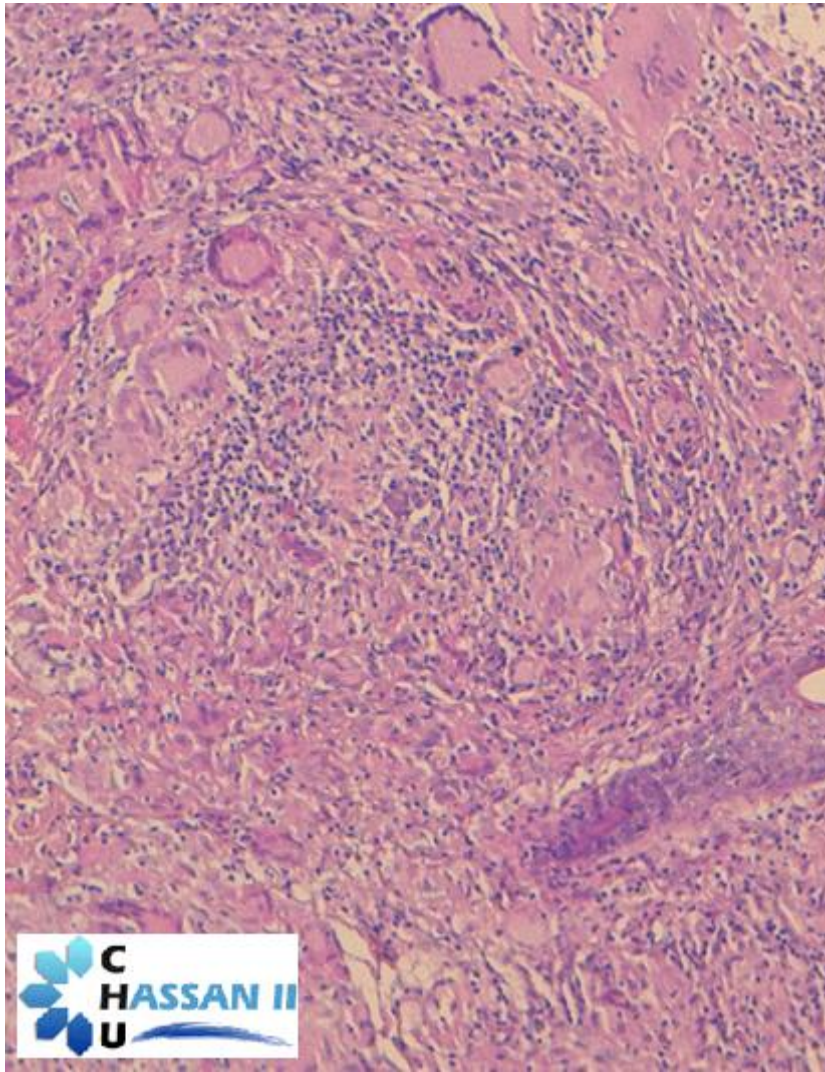


Figure 12 : Biopsie cutanée montrant un granulome gigantocellulaire avec nécrose caséuse du derme profond. CHU

4.2. Lupus vulgaire :

Il atteint deux fois sur trois la femme et se présente sous des aspects cliniques très variés, parfois trompeurs. Son siège de prédilection est le visage, en particulier le nez et les joues, plus rarement le tronc et les extrémités des membres. La lésion est souvent unique, les formes multiples sont rares. Quels que soient la forme clinique qu'il emprunte et son siège, la lésion élémentaire reste toujours le lupome qui est un micronodule dermique assez mou, brun jaunâtre à la vitropression (lupoïde) **Figure 13**. Le lupus tuberculeux ne s'accompagne habituellement pas de signes généraux. [33]



Figure 13 : Lupus vulgaire [34]

L'image histologique est faite de follicules épithélioïdes et géantocellulaires souvent confluents, situés dans les parties superficielles et moyennes, voire profondes du derme et parfois même dans l'hypoderme. La caséification est habituellement absente ou peu marquée [20]. La diminution ou la disparition du feutrage réticulinique au sein des plages épithélioïdes après imprégnation argentique est habituelle et permet d'éliminer une sarcoïdose.

L'épiderme en regard de ce granulome est souvent aminci, parfois ulcéré, plus rarement, il est épaissi ou papillomateux dans les formes hyperkératosiques.

Figure14

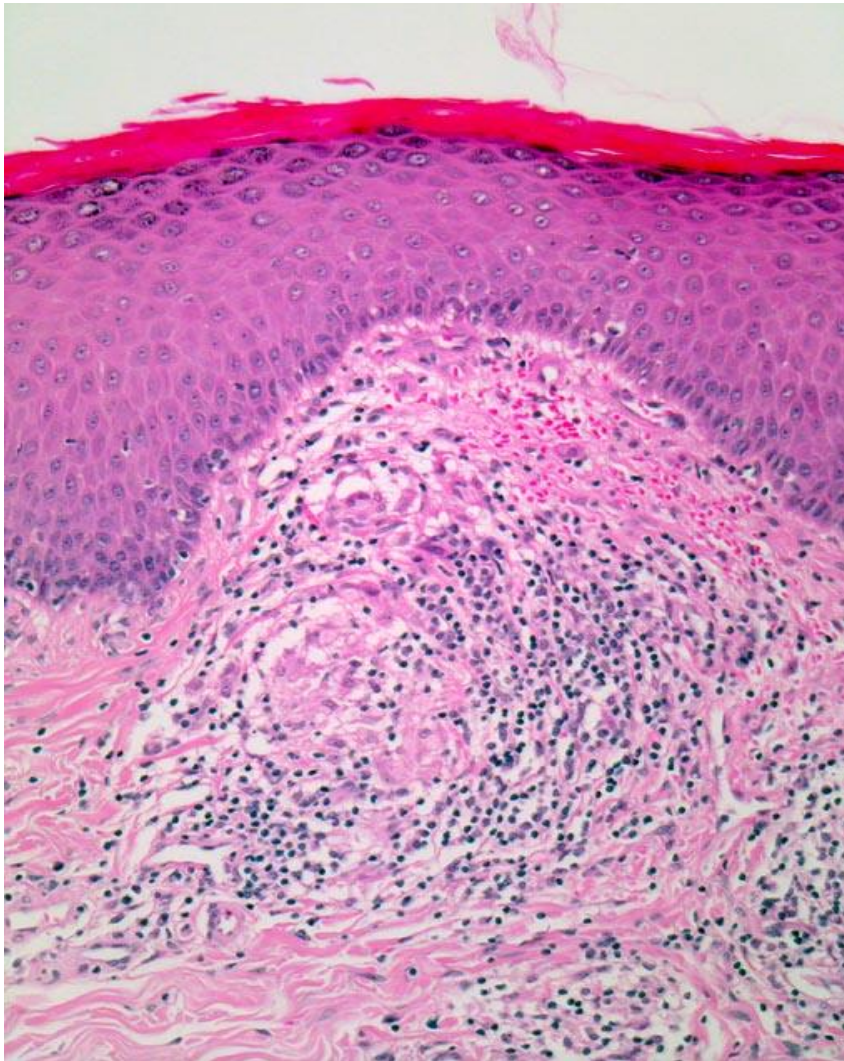


Figure 14 : Image histologique du lupus vulgaire [35]

4.3. Scrofuloderme

Il s'agit d'un abcès froid tuberculeux, satellite d'un foyer ganglionnaire ou ostéo-articulaire qui a fistulisé à la peau. Il y a initialement des nodules fermes sous cutanés mobiles qui se ramollissent. La peau se perfore secondairement avec formation d'ulcères déprimés à bords irréguliers sécrétant du pus sérogranuleux. Enfin, l'évolution se fait vers la formation de cicatrices en brides rétractiles ou chéloïdiennes. Les scrofulodermes surviennent chez des patients plus âgés, leur localisation préférentielle est le tronc et le cou, puis la région inguinale [33].**Figure15**



Figure 15 : Scrofuloderme de a cuisse chez un enfant de 10 ans [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et vénérologie]

L'examen histologique montre un granulome avec parfois nécrose caséuse et un tissu inflammatoire. C'est une forme clinique multi bacillaire, survenant chez des sujets à immunité faible ou modérée vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Des foyers viscéraux tuberculeux à distance doivent être recherchés car c'est la lésion cutanée tuberculeuse le plus souvent associée à une tuberculose disséminée.

[33]

4.4. Le chancre tuberculeux :

Le chancre d'inoculation tuberculeux est une localisation peu fréquente chez l'adulte, et le mode de transmission sexuel est rare [37]. Il apparaît chez des sujets non immunisés contre *M.tuberculosis* particulièrement chez les enfants et les nourrissons.

A l'histologie, on trouve autour de la zone nécrotique, un infiltrat inflammatoire non spécifique avec PNN (donc aspect d'inflammation commune) et présence de BAAR. L'évolution granulomateuse ne se fait qu'après l'atteinte ganglionnaire.

4.5. Tuberculose verruqueuse :

Elle résulte de la réinoculation du BK chez un sujet antérieurement sensibilisé et s'observe de façon prédominante chez les bouchers, les éleveurs de bétail, les vétérinaires.

Après une incubation variant de 2 à 6 semaines, les lésions cutanées apparaissent au site d'inoculation sous forme de nodules érythémateux ou violacés, le plus souvent uniques, indolores, pouvant secondairement devenir ulcéro-croûteux ou verruqueux. [38]**Figure 16**



Figure 16 : Tuberculose verruqueuse [34]

L'aspect histologique dépend du stade évolutif de la lésion. Dans les six premiers mois, il s'agit d'une réaction inflammatoire non spécifique à type d'infiltrat polymorphe non granulomateux, d'abcès, de vasculite ou d'ulcération. À un stade tardif, une réaction granulomateuse tuberculoïde et giganto-cellulaire sans nécrose caséuse, de siège dermo-hypodermique est observée dans 60% des cas. **Figure17**

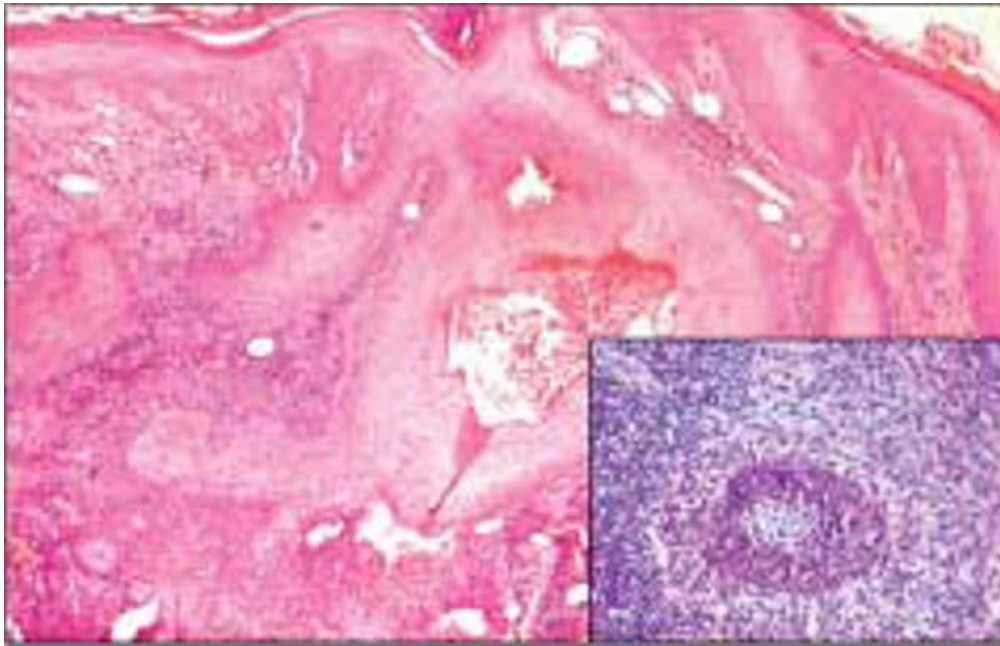


Figure17 : Epiderme hyperplasique siège de nombreux micro-abscesses. Derme superficiel et moyen: abondant infiltrat inflammatoire polymorphe dermique fait d'éléments lympho-plasmocytaires, d'histiocytes et de polynucléaires neutrophiles parfois disposé en abcès pseudo-granulomateux [38]

4.6. Tuberculides :

Les tuberculides sont des lésions abacillaires par réaction hyperimmune liées au relargage d'antigènes par un foyer tuberculeux souvent méconnu.

L'origine tuberculeuse est suggérée par la positivité de l'IDR à la tuberculine, il en existe plusieurs variétés. [20]

- ❖ **Tuberculids papulnécrotiques :** Elles sont définies par des papules érythémateuses dures, infiltrées ou des papulo-pustules, recouvertes de croûtes et des lésions nécrotiques qui évoluent spontanément en laissant une cicatrice déprimée.
- ❖ **Lichen scrofulosorum :** Il s'agit d'une forme très particulière de tuberculides qui atteint l'enfant ou l'adulte jeune.

❖ **Erythème induré de Bazin** : L'érythème induré de Bazin (EIB) est un syndrome anatomoclinique appartenant au cadre des vasculites nodulaires dont l'étiologie est régulièrement discutée. [39]

Il se présente sous forme d'une hypodermite nodulaire chronique des membres inférieurs, fistulisées ou non à la peau avec présence de granulome tuberculoïde à la biopsie, la positivité de l'IDR, après élimination d'une autre cause ce qui justifierait un traitement antibacillaire dont les résultats sont le plus souvent bons. [40]

5. Traitement :

5.1. Moyen :

Le traitement de la tuberculose cutanée fait appel à l'association de 3 ou 4 antituberculeux. Il comporte une période initiale de 2 mois (phase d'induction), où tous les antituberculeux sont combinés afin de rendre le patient moins contagieux et d'éviter la sélection de mutants résistants, puis une deuxième période (phase d'entretien) où 2 antibacillaires sont prescrits pendant 4 mois ou plus. [20]

5.2. Indications :

Les tuberculoses cutanées « vraies » relèvent toutes d'un traitement antibacillaire d'au moins 6 mois, voire plus si elles s'associent à des foyers viscéraux osseux et neuroméningés.

Dans le cas des tuberculides, le traitement reste discuté, même s'il est classiquement prescrit. Les BCGites peuvent être traitées par isoniazide 5mg/kg par jour seul pendant 6 mois, cependant, le risque de résistance dû à cette monothérapie justifie l'indication de la polychimiothérapie d'emblée.

B. Mycobactéries atypiques :

La tuberculose cutanée pourrait être causée par des mycobactéries atypiques telle le mycobactérium avium qui se disait être rare sauf chez les sujets immunodéprimés comme les personnes atteintes de VIH, mais ont eu lieu des rapports récents de sujets immunocompétents [41].

Le mycobacterium szulgai est une mycobactérie scotochromogène à croissance lente largement distribuée dans l'environnement rarement pathogène. Il peut provoquer une pneumopathie similaire à la tuberculose pulmonaire, et ces patients sont habituellement, mais pas toujours immunodéprimés. Le Mycobacterium szulgai peut atteindre la peau et causer des lésions ulcéreuses ou parfois des nodules Figure 19 Cependant, il n'a pas été précédemment rapporté des réactions de tuberculide. La mycobactérie est sensible aux agents antituberculeux classiques et parfois à la clarithromycine.[42]

Ce qui met en évidence la valeur de PCR sur des biopsies de la peau pour l'enquête sur les réactions de tuberculide, qui peut être induite par une grande variété des mycobactéries.



Figure 18: Lichen scrofulosorum cause par Mycobacterium Szulgai [42]

C. Leishmaniose cutanée :

1. Introduction

La leishmaniose cutanée correspond aux signes dermatologiques induits directement et indirectement par la présence de leishmanies dans les macrophages du derme. Ces protozoaires de la famille des kinetoplastidae sont transmis par la piqûre de petits diptères (Phlebotomus/Lutzomyia).[43]

La leishmanie été découverte par Cunningham en 1885 chez un malade atteint d'une leishmaniose cutanée, le « Bouton d'Orient ». La question des leishmanioses est complexez du fait de la diversité des symptômes cliniques, mais aussi de la vaste distribution géographique, qui conditionne les différences portant sur le réservoir animal et sur les vecteurs. [44,45]

2. Données épidémiologiques :

Alors qu'il y a cinq foyers dans la leishmaniose viscérale: indien, méditerranéen, chinois, américain, africain, la leishmaniose cutanée n'a que trois foyers : méditerranéen, américain, africain, et la leishmaniose cutanéomuqueuse un seul foyer, américain.



Figure 19 : Distribution des leishmanioses cutanées dans le monde en 2009 (OMS)

Les foyers d'endémie au Maroc documentés dans la littérature sont les suivants :

- Les foyers du Sud et de l'Est : Errachidia , Figuig , Guelmim , Jerada , Ouarzazate, Tata et Zagora.
- Les foyers du Centre : Azilal, Azemmour, Bouskoura , Benslimane, Beni Mellal, Daroua, Demnate, Kelaâ Sraghna , El Jadida , Safi et Settat.
- Les foyers du Centre Sud : Agadir, Chichaoua, Essaouira, Imintanout, Marrakech , Tiznit ,Taфраout et Taroudant. • Les foyers du Nord : Chaouen, Fès, Al Hoceima, Kenitra, Ksar Sghir, Ouazzane, Taounate, Taourirt et Taza.

[46,47]

Tableau 6 : Caractéristiques des cas de leishmaniose cutanée telles que rapportées dans les différentes séries [48,49,50]

ETUDE	PERIODE	MOYENNE D'AGE	SEXE RATIO	FORMES	REFERENCE
MEKNES (M.ErRami, S. Benjelloun, H. Lahlou et all)	2005-2011	8-53ans M= 35.6 ans	11	-F. ulcéro-croûteuse 25.1% -F.érythémato-croûteuse 18.4% - F. ulcérées 12.2% -F.érythémateuse 2.05% - F. érysipéloïdes 2.05% - F associées 10.2%	[48]
Tunisie (A. Masmoudi, N. Ayadi)	2007	4-78 ans (M=37,8 ans)	51% de femmes	-F.ulcéro-croûteuse 54.9% -F. lupoïde 15.7% -F.sporo-trichoïde 18.6% -Autres formes rares 25.5%	[49]
Algérie (H. Zait, B. Hamrioui)	1998-2007	1 mois- 90 ans	1.04	-LCS Leishmaniose Cutanée Sporadique 48,1 % -LCZ Leishmaniose Cutanée zoonotique 45,5 %	[50]
Notre étude (9cas de leishmaniose cutanée)	2009-2016	28-75 ans	1.25	-F.érythémateuse 33.3% - F. papuleuse 55.5% -F.ulcéro-bourgeonnante 11.1%	

3. Rappel parasitologique:

3.1. L'agent pathogène :

L'agent pathogène est un parasite du genre *Leishmania* (L). C'est un protozoaire flagellé appartenant à l'ordre des Kinétoplastidés et à la famille des Trypanosomatidés.

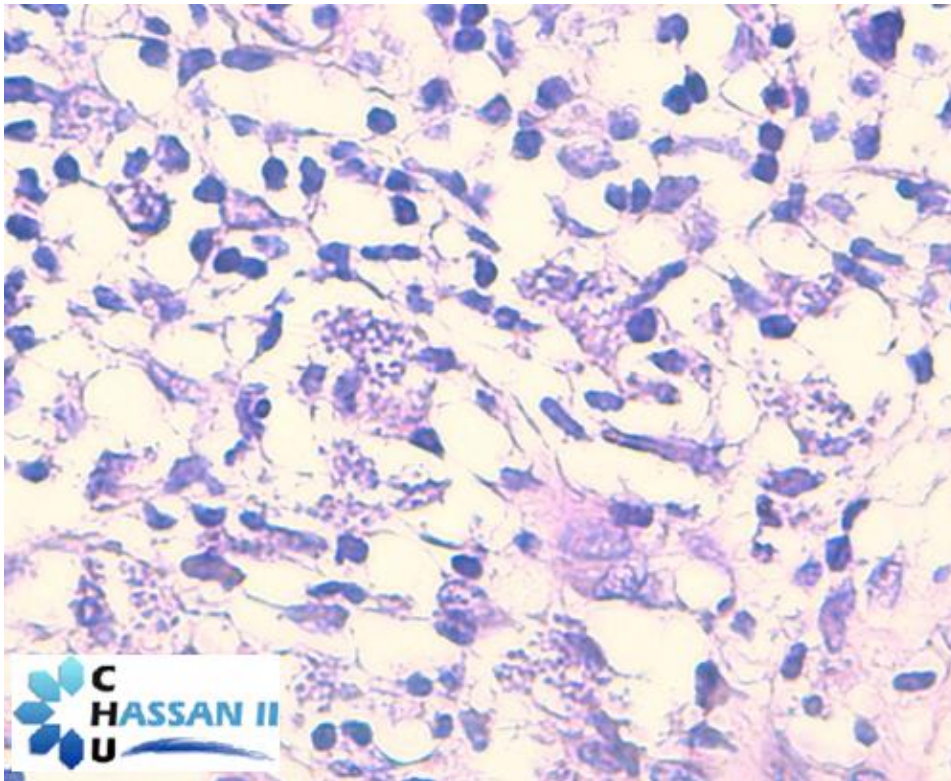


Figure 20 : Amastigotes de leishmanies dans les macrophages

[CHU HASSAN II : lame N°p584 x40]

3.2. Les réservoirs :

Les réservoirs sont essentiellement :

- Des mammifères domestiques ou sauvages
- L'homme constitue un hôte accidentel
- Ainsi, le réservoir de :
- *L. Tropica* : le chien et l'homme
- *L. Major* : les rongeurs
- *L. Infantum* : le chien et les canidés sauvages.

3.3. Le vecteur :

Au Maroc, les Phlébotomes sont le principal vecteur, appelés également, mouches des sables :

- Ce sont des insectes à activité nocturne (entre 22H et 3h du matin) et à une température dépassant 27°C. C'est pour cela qu'ils habitent les zones chaudes et humides
- Seule la femelle, hématophage, assure la transmission de la leishmaniose.
- La piqûre est douloureuse et ne laisse pas de cicatrice.

3.4. Le Cycle du parasite :

Au cours du cycle, on distingue deux stades évolutifs :

- **Le stade Promastigote :**

C'est le stade que présente le parasite dans le tube digestif du phlébotome et en culture. A ce stade le parasite est sous forme d'un Organisme allongé d'environ 10 à 25 μm de longueur avec un noyau approximativement central, un kinétoplaste en position antérieure et un flagelle libre qui s'échappe à l'extrémité antérieure.

- **Le stade amastigote :**

C'est le stade du parasite, à l'intérieur des Cellules du système des phagocytes mononucléés des mammifères. A ce stade le parasite est mis en évidence à l'examen direct sous forme de petit corpuscule ovalaire ou arrondi de 2 à 6 μm de diamètre avec noyau, un kinétoplaste et une ébauche de flagelle ne faisant pas saillie à l'extérieur.

4. Formes de leishmaniose cutanée :

Les formes cliniques de leishmaniose sont nombreuses. Le tropisme viscéral, cutané, muqueux est sous l'influence prédominante de facteurs parasitaires. *L. donovani* et *L. infantum* rendent compte de la très grande majorité de formes viscérales, *L. braziliensis* de la majorité des formes muqueuses.

La plupart des formes de leishmaniose cutanée s'intègrent dans un schéma polaire, l'atteinte cutanée clinique va ainsi de la forme « récidivante » à la forme «diffuse », en passant par la forme localisée. [43]

L. infantum induisant une incubation longue, les lésions dues à *L. infantum* apparaissent significativement plus tard dans l'année que celles dues à *L. major* (la moitié contre un quart après le 1^{er} décembre). Les lésions dues à *L. infantum* sont presque toujours uniques, le plus souvent nodulaires et touchent essentiellement le visage alors que les lésions à *L. major* sont souvent multiples, ulcérées et localisées aux membres. Schématiquement, la forme plus rare à *L. tropica* MON-8 (parfois nommée *L. killicki*) induit un profil clinique intermédiaire entre les deux précédentes.[51]

4.1. Leishmaniose cutanée localisée

L'incubation est de 1 à 3 mois. Les lésions peuvent être nodulaires pures (typiquement Jaunâtres a la vitropression car granulomateuses à l'histologie), ulcérées végétantes, croûteuses sèches, voire prendre un aspect de plaque erythémato-squameuse. La colonisation bactérienne peut rendre une ulcération purulente, la surinfection patente abute une couronne érythémateuse débordant la bordure infiltrée de l'ulcération, et rend chaude une lésion le plus souvent froide et indolore. À part quelques cas de leishmaniose cutanée post-kalaazar, l'infiltration est constante. En outre, l'évolution est lente, les limites sont nettes. [43]

Plusieurs formes peuvent être observées :

- La forme ulcéro-croûteuse : ulcération cractérisforme recouverte de croûtes épaisses, c'est la forme la plus prédominante.
- La forme ulcérée : ulcération plus ou moins profonde à bordure érythémateuse infiltrée.
- La forme végétante : prolifération papillomateuse pseudo-tumorale.
- La forme verruqueuse : plaques bien limitées, à surface papillomateuse hyperkératosique.
- La forme papuleuse : petites lésions érythémato-papuleuses infiltrées.
- La forme lipoïde.
- nécrotique
- linéaire
- sporotrichoïde

4.2. Leishmaniose cutanée diffuse

Cette forme très rare est due à *L. aethiopica* ou *L. amazonensis*. Une proportion faible des patients infectés par ces espèces évoluent vers cette forme (souvent après une phase de leishmaniose cutanée localisée classique). L'aspect clinique est très proche de la lèpre lépromateuse (polaire lépromateuse). Il y a de très nombreuses lésions non ulcérées, nodulaires ou en plaques, touchant souvent le visage, la face d'extension des membres, et pouvant couvrir tout le corps. Des atteintes osseuses ont été décrites. L'intradermo-réaction à la tuberculine est constamment négative. La densité parasitaire est élevée.

L'analyse histologique des biopsies cutanées montre des nappes de macrophages contenant de très nombreuses formes amastigotes. La prolifération

des lymphocytes T in vitro après stimulation par des antigènes leishmaniens est très faible ou nulle.

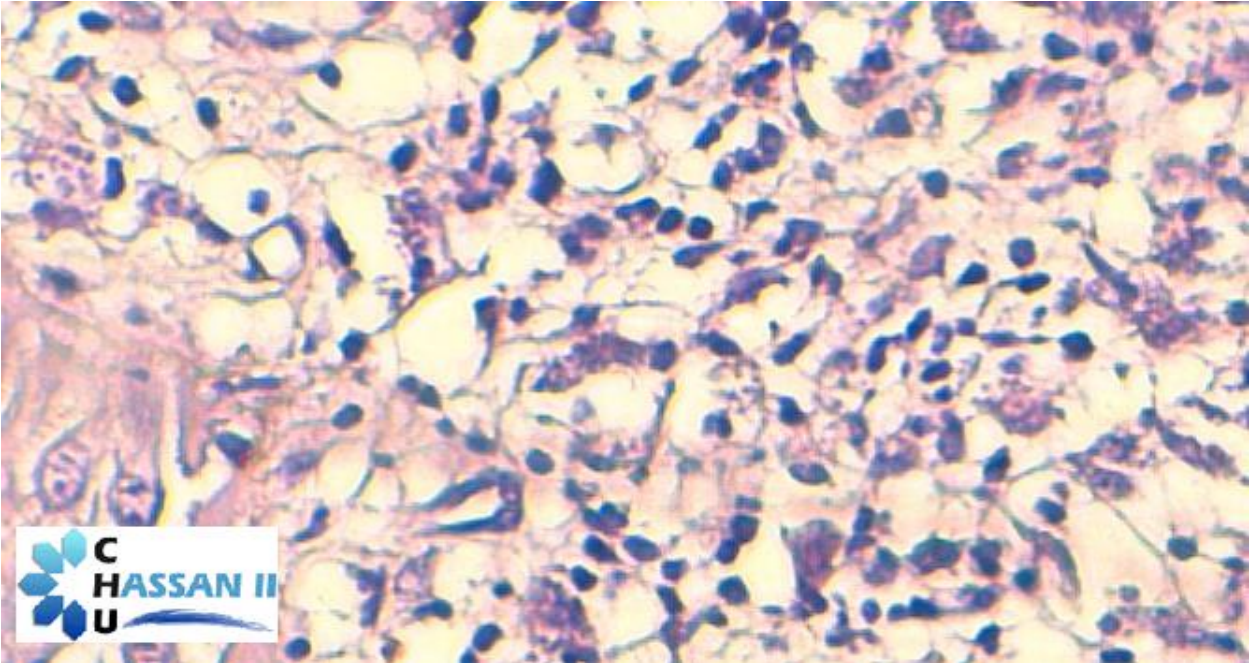


Figure 21 : Amastigotes de leishmanies dans les macrophages

[CHU HASSAN II : lame N°p147 x40]

L'évolution est chronique et le traitement n'entraîne généralement qu'une amélioration transitoire.[43]

D. La lèpre :

1. Introduction

La lèpre (ou maladie de Hansen) est une infection liée au *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) dont la prévalence a considérablement diminué depuis l'application des nouvelles stratégies anti-lépreuses préconisées depuis 1982 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [52].

2. Diagnostic clinique :

Le tropisme particulier de *M. leprae* pour la peau et les nerfs périphériques fait que la traduction clinique de la maladie est dans 90 % des cas dermatologique (avec ou sans signes neurologiques) et dans 10 % des cas purement neurologique.

Sur le plan cutané, schématiquement, on distingue deux grandes formes de maladie, la forme tuberculoïde et la forme lépromateuse qui ont des caractéristiques presque totalement opposées.

2.1. La lèpre tuberculoïde

La lèpre tuberculoïde associe de grandes lésions maculeuses parfois infiltrées, hypochromiques, à bords nets, peu nombreuses. Ces lésions tuberculoïdes sont toujours hypoesthésiques ou anesthésiques aux trois modes de sensibilité en particulier au toucher **Figure 22**. Cette anesthésie est un signe pathognomonique important à chercher pour éliminer d'autres diagnostics différentiels devant de telles dermatoses annulaires. À côté de ces signes cutanés, on peut trouver une atteinte nerveuse (forme cutanéo-névritique) : cette atteinte nerveuse se caractérise par une neuropathie avec hypertrophie nerveuse. L'anesthésie est distale et peut être soit localisée soit étendue en gant et en chaussette. L'atteinte motrice s'installe tardivement et peut entraîner des déformations, en particulier « en griffe ». [53]



Figure 22 : Lèpre tuberculoïde: lésion maculeuse hypochromique bien limitée anesthésique [52]

2.2. La lèpre lépromateuse

Les lésions sont nombreuses, de 20 à plus de 100 lésions. Elles peuvent également être maculeuses ou infiltrées, seul point commun avec les lésions tuberculoïdes. Les lésions maculeuses sont de petite taille, de 0,5 à 2 cm de diamètre, plus ou moins hypochromiques sur peau noire et de teinte érythémato-cuivrée sur peau claire. Les lésions infiltrées peuvent prendre l'aspect de papules ou de papulo-nodules (« lépromes ») de 1 à 2 cm ou, par confluence, l'aspect de placards souvent annulaires pouvant atteindre 5 à 10 cm de diamètre. **Figure 23**

Quelles soient maculeuses ou infiltrées, les lésions lépromateuses ne sont pas ou très peu hypoesthésiques.

Sur le plan neurologique, les signes de l'atteinte neurologique sont communs aux deux formes de la maladie. En pratique, sur le plan dermatologique, si l'existence d'une hypo ou d'une anesthésie des lésions permet (ou devrait

permettre) à elle seule de faire le diagnostic de lèpre tuberculoïde, son absence n'exclut pas la possibilité d'une lèpre mais dans une forme lépromateuse. [52]



Figure23 : Lèpre lépromateuse [34]

3. Diagnostic histologique

La réalisation d'une biopsie cutanée dans les tableaux purement cutanés ou cutané-nerveux s'impose (avant celle d'une biopsie nerveuse dans le deuxième cas de figure) car l'histologie peut avec la clinique suffire pour poser le diagnostic.

L'infiltrat tuberculoïde est un infiltrat nodulaire à disposition péri-annexielle, et surtout péri-nerveuse, fait de cellules histiocytaires à différenciation épithélioïdes, parfois de cellules géantes de type Langhans, et de nombreux lymphocytes souvent disposés en couronne **Figure 24**. Les filets nerveux cutanés sont infiltrés et parfois complètement détruits par l'infiltrat entraînant l'hypo ou l'anesthésie des lésions. La coloration spécifique de Zielh-Neelsen ou la coloration de Fite-Faraco ne montre pas ou alors que de rares BAAR. [52]

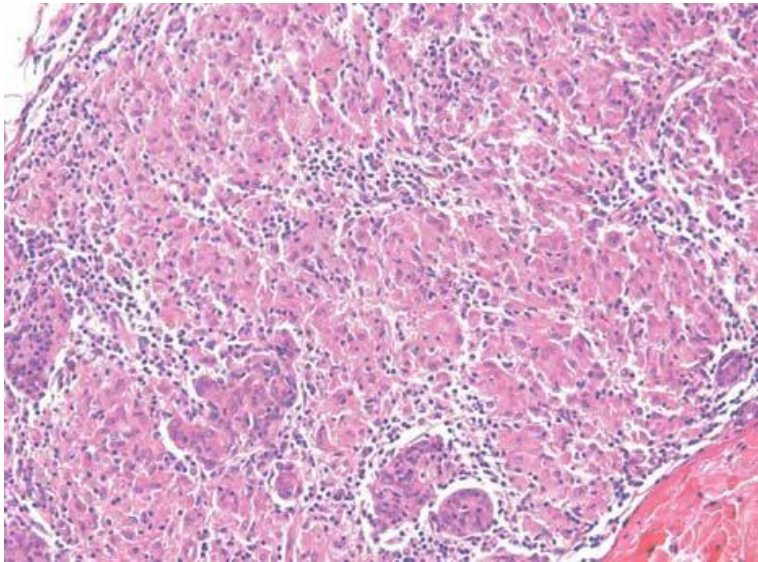


Figure 24 : Lèpre tuberculoïde : infiltrat granulomateux bien limité péri-annexiel avec cellules épithélioïdes et couronne lymphocytaire (x25)[52]

La fréquence de la présence de BH dans les biopsies de patient tuberculoïde est de l'ordre de 5-10 % des cas. Le tropisme nerveux de cet infiltrat épithélioïdes confirme ou doit faire évoquer le diagnostic de lèpre tuberculoïde et faire rechercher un trouble de la sensibilité au niveau des lésions cutanées.

L'infiltrat lépromateux généralement dense respecte le derme superficiel dont il est séparé par une bande claire dite « bande de Unna ». Il a une disposition péricapillaire, périannexielle et périnerveuse, mais il n'est pas destructeur (d'où l'absence habituelle de trouble de la sensibilité des lésions cutanées). Les filets nerveux sont simplement épaissis « en pelure d'oignon ». L'infiltrat est constitué avant tout d'histiocytes à cytoplasme spumeux ou « cellules de Virchow » et de rares lymphocytes. Les BH sont nombreux souvent regroupés en amas ou « globi » dans les histiocytes et les nerfs. Cet aspect d'infiltrat péri-nerveux constitué de macrophages spumeux doit faire évoquer le diagnostic. **Figure 25**

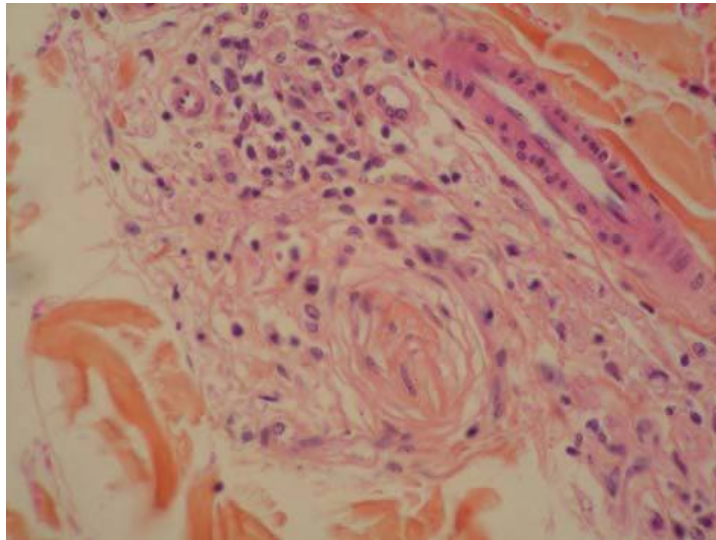


Figure 25 : Lèpre lépromateuse : infiltrat d’histiocytes spumeux avec rares lymphocytes à disposition péri-nerveuse (x25) [52]

Il impose la réalisation des colorations spécifiques de Zielh-Neelsen ou de Fite-Faraco qui en révélant la présence de BAAR confirmeront le diagnostic de lèpre lépromateuse. Il est à noter que la mise en évidence des BH sur coupes histologiques par la coloration de Zielh-Neelsen est parfois difficile et que les faux-négatifs ne sont pas rares. **Figure 26**

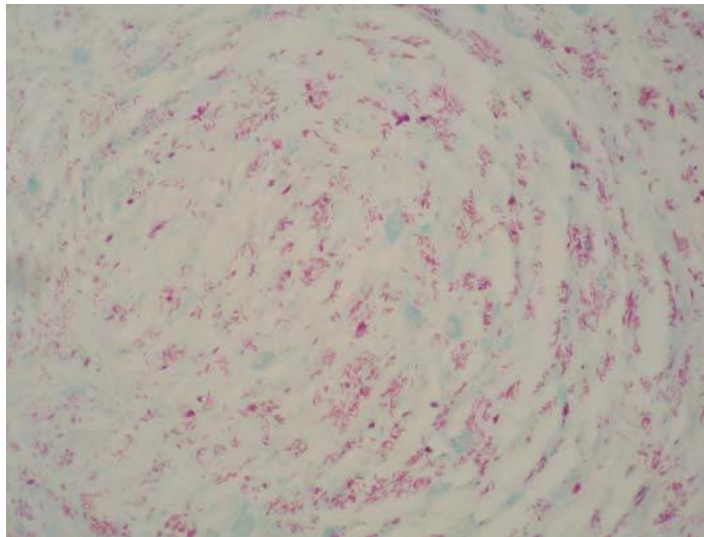


Figure 26 : Lèpre lépromateuse : présence de nombreux BAAR(bâtonnets rouge fuchsia) à la coloration de Zielh Neelsen (x25). [52]

La réalisation d'une biopsie nerveuse n'est jamais nécessaire dans les formes cutané-névritiques. Elle peut être discutée dans les formes nerveuses pures qui sont rares (moins de 10 % des cas) et à condition d'avoir une forte suspicion de lèpre car elle laisse souvent des séquelles (anesthésie, douleurs résiduelles, névrome). Elle doit être multi-fasciculaire car les lésions sont généralement focales. Elle peut montrer un infiltrat épithélioïdes tuberculoïde (15-40 % des cas) plus rarement un infiltrat virchowien lépromateux avec BAAR (0-10 % des cas). Dans environ la moitié des cas, la biopsie est soit non spécifique montrant un infiltrat inflammatoire modéré lymphocytaire et/ou une fibrose avec ou sans raréfaction des fibres nerveuses soit normale. La présence de bacille n'est observée que dans 15 à 35 % des cas [52].

4. Traitement :

Le schéma thérapeutique, recommandé en 1981 par l'OMS, est une poly-chimiothérapie associant la dapsonne, la rifampicine et la clofazimine pendant une durée de 6 à 12 mois selon les formes de la maladie. Un traitement minute pour les formes à lésion unique par rifampicine, ofloxacine et minocycline est recommandé depuis 1997. La standardisation du traitement antibiotique permet d'optimiser la prise en charge dans les régions endémiques, souvent peu accessibles médicalement. Il est nécessaire d'avoir aussi d'autres molécules actives comme l'ofloxacine, la minocycline, et la clarithromycine qui sont utilisées pour les cas dus à des souches résistantes. [54]

E. Autres types d'infection :

Beaucoup d'autres germes ont été rapportés: mycoses profondes (coccidioïdomycose), virus (VIH **Figure 27**, hépatite C, Epstein-Barr virus), bactéries (syphilis, brucellose), le rôle de la borréliose est discuté. Quelques rares cas de scabiose ont été rapportés. Des cas ont été décrits après vaccination contre le tétanos, l'hépatite B ou après le BCG. [1]



Figure 27 : Granulomatose cutanée disséminée chez un patient infecté par le VIH (étiquetée sarcoïdose cutanée avant la découverte de la séropositivité pour le VIH)[1]

VII. LES DERMATITES GRANULOMATEUSES D'ORIGINE NON INFECTIEUSE

Un granulome est une lésion inflammatoire proliférative chronique constituée de cellules mononuclées (lymphocytes et macrophages mononuclées) et, inconstamment et en nombre variable, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinuclées.

Il est souvent associé à des phénomènes de nécrose et de fibrose. La majorité des maladies granulomateuses, infectieuses ou non, ont une évolution destructrice et cicatricielle. Les granulomes infectieux et les granulomes allergiques dont l'antigène microbiologique est dument identifie sont traites en détail dans les chapitres 3 et 4 de cet ouvrage. Les granulomes cutanés non infectieux sont principalement les granulomes à corps étranger, la sarcoïdose et les nombreux aspects des granulomes dits palissadiques [55] **Tableau 7**

Tableau 9 : Granulomes cutanés non infectieux [55]

<p>Granulomes à corps étrangers</p>	<p>Exogènes</p> <p>Granulome silicotique</p> <p>Paraffinome-oléome</p> <p>Granulomes par sels métalliques</p> <p>Granulomes aux dispositifs médicaux implantables</p> <p>Autres causes : insectes, plantes, implants de collagène, tatouages, myosphéroulose, etc.</p> <p>Endogènes</p> <p>Poils, kératine, fibres élastiques, <i>Demodex</i>, etc.</p> <p>Cristaux de cholestérol, calcifications, tophus goutteux, etc.</p>
<p>Sarcoïdose (maladie de Besnier-Boeck-Schaumann)</p>	
<p>Autres granulomes cutanés aseptiques (pseudo-sarcoïdosi-ques ou pseudo-tuberculeux)</p>	<p>Lupus miliaire disséminé</p> <p>Rosacée lupoi-de (granulomateuse)</p> <p>Granulomatose orofaciale</p> <p>Granulomatoses des déficits immunitaires</p> <p>Maladie de Crohn</p> <p><i>Pyoderma gangrenosum</i> granulomateux</p>
<p>Granulomes palissadiques</p>	<p>Granulome annulaire</p> <p>Nécrobiose lipoi-dique</p> <p>Nodules rhumatismaux et rhumatoïdes</p> <p>Dermatite granulomateuse interstitielle</p>

A. Sarcoïdose cutanée :

1. Introduction :

La sarcoïdose est une affection systémique granulomateuse d'étiologie inconnue. Ses manifestations dermatologiques sont très polymorphes. Elles sont classiquement séparées en lésions spécifiques car formées de granulomes, d'évolution le plus souvent chronique, et en lésions non spécifiques, principalement l'érythème noueux d'évolution aiguë. [56]

2. Epidémiologie :

La prévalence de la sarcoïdose varie selon l'origine géographique, la race et le sexe.

La plus haute prévalence dans le monde était observée en scandinavie : 50-60 cas/100000habitants [82].

Bien que La sarcoïdose peut survenir à n'importe quel âge mais il est plus fréquente chez l'adulte jeune entre 20 et 45 ans. Un second pic chez la femme aux alentours de la ménopause a été observé. [83]

Chez l'enfant la sarcoïdose est plus rare que chez l'adulte.

Tableau 8 : Caractéristiques épidémiologiques des cas de sarcoïdose cutanées telles que rapportées dans les différentes séries [57,58,59,60,61]

Etude	Période	Incidence annuelle	Moyenne d'âge	Sexe (F/H)	Ratio	Référence
Tunisie (S.Ben Jenjet, R.Benmously et col)	Juillet 2008	-	M=45,5 ans	4.6		[57]
Afrique du Sud (Witold K. Jacyk, et col)	1986-1997	-	20-62 ans	5		[58]
Inde (Vikram K.M, Nand et col)	1999-2004	4.6	31-78 ans (M=44,3 ans)	1.87		[59]
Taiwan (Wu, J.Y.-Y. Le)	2002-2010	4.6	26-84 ans (M=54.3 ans)	5.16		[60]
NIGERIA (Olumide et al.)	1978-1987		14-73 ans	1.1		[61]
Notre série (23 cas de sarcoïdose)	2009-2015	3.83	16-70 ans	4.75		

3. Diagnostic clinique :

Les manifestations cutanées de la sarcoïdose sont présentes dans environ 25% des cas (9 à 37 %) et sont très polymorphes. Différentes présentations coexistent parfois chez le même patient. Elles sont classiquement séparées en lésions histologiquement spécifiques et non spécifiques. [56,62]

3.1. Atteintes cutanées spécifiques

Les sarcoïdes à petits nodules, apparaissant parfois de façon éruptive, sont de petites élevures, isolées ou multiples, arrondies de 1 à 3 mm, bien limitées, fermes, lisses, rouge rose ou livides, jaunâtres à la vitro pression. Elles siègent à la face, au

thorax, aux épaules, évoluent de façon chronique, par poussées, s'affaissant en laissant une cicatrice avec télangiectasies.[55]Figure 28



Figure 28 : Sarcoïdes à petits nodules du visage [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et Vénérologie]

Les sarcoïdes à gros nodules, les plus fréquentes, se distinguent des précédentes par leur taille, de 5 à 10 mm, également lisses, fermes, de coloration violacée ou rouge brunâtre, avec la même infiltration lipoïde à la vitro pression; elles s'affaissent en laissant une cicatrice télangiectasique. Elles atteignent la face, les épaules, les bras, rarement les membres inférieurs. [55] **Figure 29**



Figure 29 : Forme macro-nodulaire [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et Vénérologie]

Les nodules dermo-hypodermiques (sarcoïdes de Darier-Roussy) sont surmontés d'un épiderme de coloration normale. Ils sont indolores, non adhérents au plan superficiel et profonds. Ils sont localisés le plus souvent sur le tronc et les extrémités. Ils se différencient facilement de l'érythème noueux. [56]

Les lésions en plaques sont érythématoviolacées, avec souvent une bordure serpentineuse. Elles siègent sur le visage et sur le dos des mains ou des doigts, les hanches.



Figure 30 : Sarcoidose en plaque siégeant au niveau du cou [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et Vénérologie]

Le lupus pernio **Figure 31** est un placard violacé de consistance pâteuse ou dure, localisé sur le nez et les extrémités simulant des engelures. Sur le visage, il peut s'étendre sur les deux joues en ailes de papillon ou sur les lobes des oreilles.[56]



Figure 31 : Le lupus pernio [34]

3.2. Atteintes cutanées non spécifiques

L'érythème noueux associé aux adénopathies hilaires médiastinales bilatérales et aux poly arthralgies définit le syndrome de Löfgren.¹ C'est la forme la plus caractéristique de sarcoïdose aiguë.[55]

Les manifestations cutanées secondaires à l'hypercalcémie sont exceptionnelles au cours de la sarcoïdose. Les anomalies unguéales à type d'hippocratisme digital traduisent l'atteinte pulmonaire.

Dans moins de 5 % des cas, des nodules sarcoïdiens peuvent apparaître sur des cicatrices anciennes, parfaitement quiescentes (« scar-sarcoïdosis »). Les cicatrices augmentent alors de volume, deviennent érythémateuses et pseudo-chéloïdiennes. Ces localisations cicatricielles précèdent ou accompagnent une sarcoïdose systémique, mais peuvent être l'unique manifestation de la maladie. [63]

3.3. Associations classiques au cours de la sarcoïdose

- **Syndrome de Löfgren** : érythème noueux, fièvre, uvéite, polyarthralgies, adénopathies médiastinales.

- **Syndrome d'Heerfordt** : fièvre, hypertrophie parotidienne, uvéite, paralysie faciale périphérique.
- **Syndrome de Mikulicz** : hypertrophie des glandes lacrymales, sous-mandibulaires, sublinguales, parotidiennes. [56]

3.4. La vitropression :

La vitropression fait disparaître l'érythème et fait apparaître des grains jaunâtres, couleur gelée de coing qui correspondent aux infiltrats granulomateux.

Dans notre série, 54 de nos patients parmi les 72 ont bénéficié d'une vitropression (75%) et l'aspect lupoïde a été retrouvé chez 8 malades (15%).

3.5. La dérmoscopie:

La dérmoscopie est un examen non invasif permettant la visualisation des structures pigmentées et vasculaires non visibles à l'œil nu. Bien qu'elle est surtout utilisée dans le diagnostic des tumeurs cutanées, mais dans ces dernières années la dérmoscopie a aussi gagnée un intérêt comme aide dans le diagnostic clinique des pathologies cutanées inflammatoires et infectieuses .

En matière de sarcoïdose cutanée, la dérmoscopie permet de visualiser des vaisseaux linéaires, des structures globulaires translucides de couleur orange qui peuvent correspondre histologiquement aux granulomes, avec parfois présence des zones blanchâtres semblables à une cicatrice, mais ces manifestations ne sont pas spécifiques, elles peuvent se voir également dans le lupus vulgaire et la leishmaniose cutanée.

[80,81]

4. Diagnostic histologique :

La structure histologique épithélioïdes est un point commun pour l'ensemble des lésions cutanées et viscérales de la sarcoïdose.

Chaque lésion est constituée de petits nodules de cellules histiocytaires épithélioïdes, associées à un certain nombre de cellules géantes multinucléées.

Ces nodules sont arrondis, bien limités, pouvant être dermiques **Figure 32, 33** et parfois hypodermiques, séparés les uns des autres par du tissu conjonctif, entourés d'une étroite couronne lymphocytaire. Il n'y a jamais de nécrose au centre des nodules épithélioïdes. [56] **Figure 34.35**

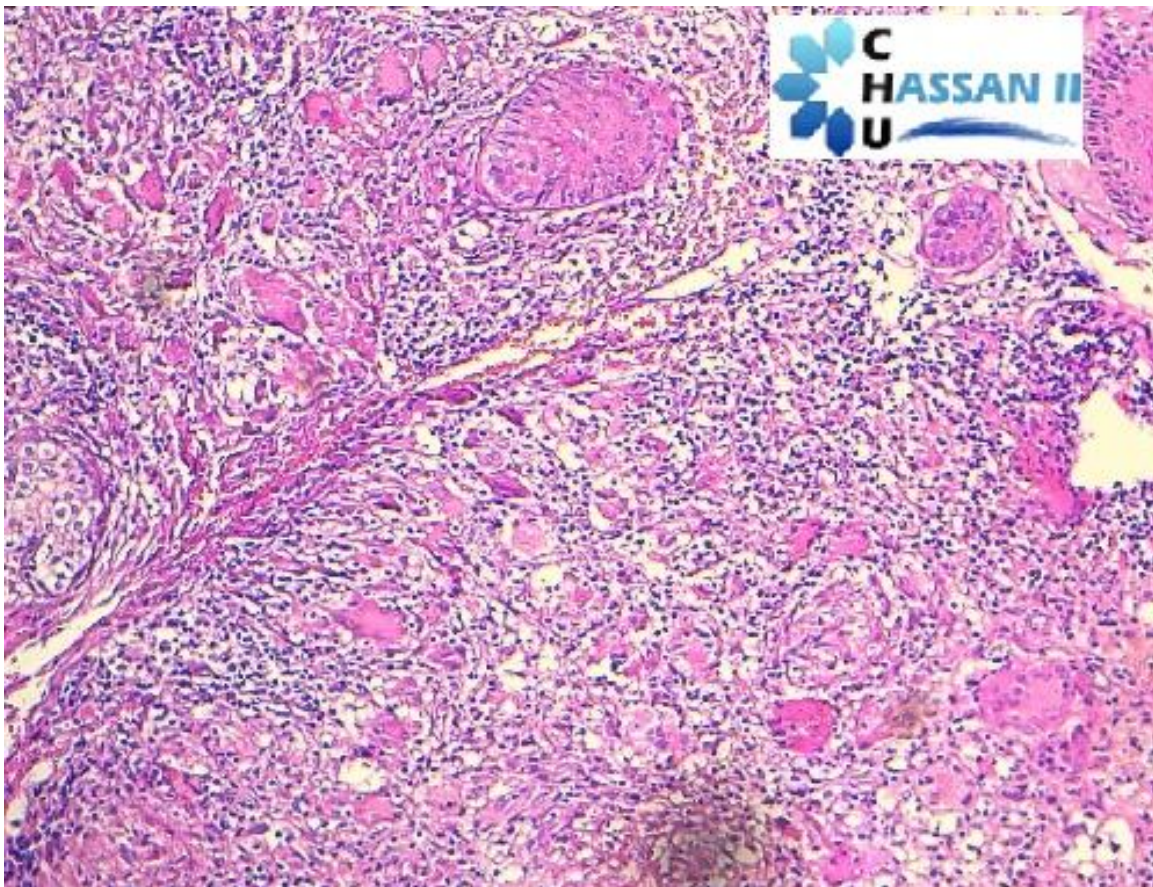


Figure 32 : Granulomes sarcoïdosiques [CHU Hassan II, lame N°B1 810 x10]

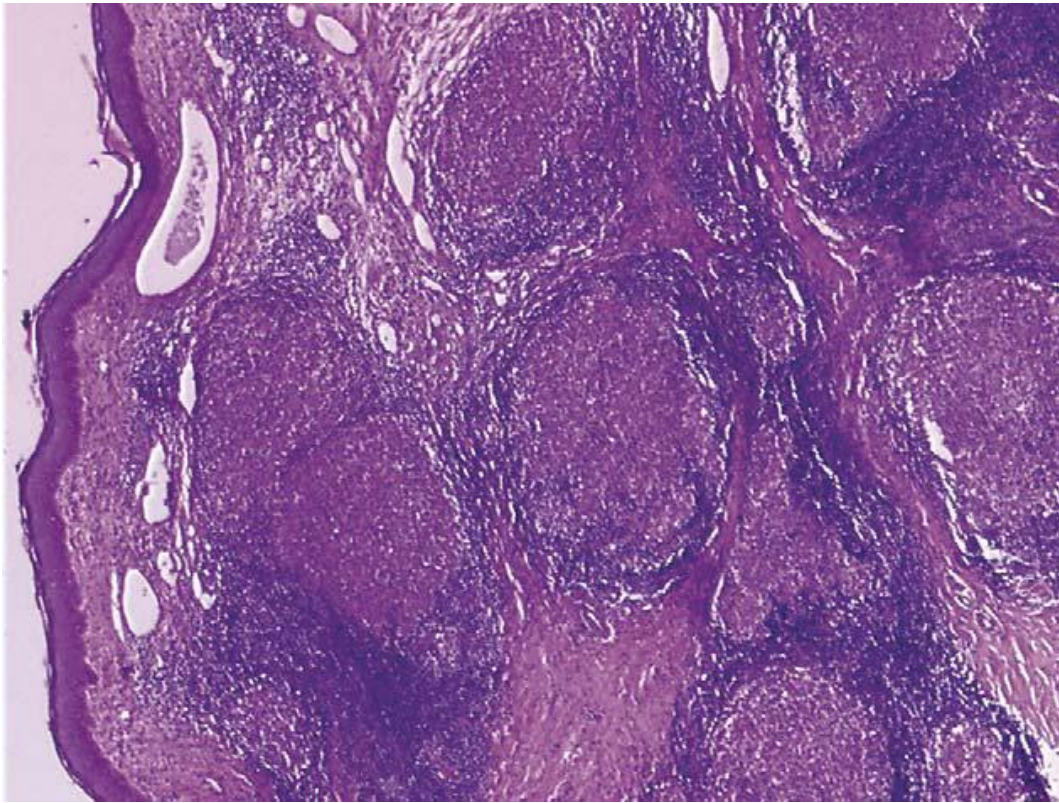


Figure 33 : Granulomes sarcoïdosiqes typiques bien limités
auniveau du derme. [56]

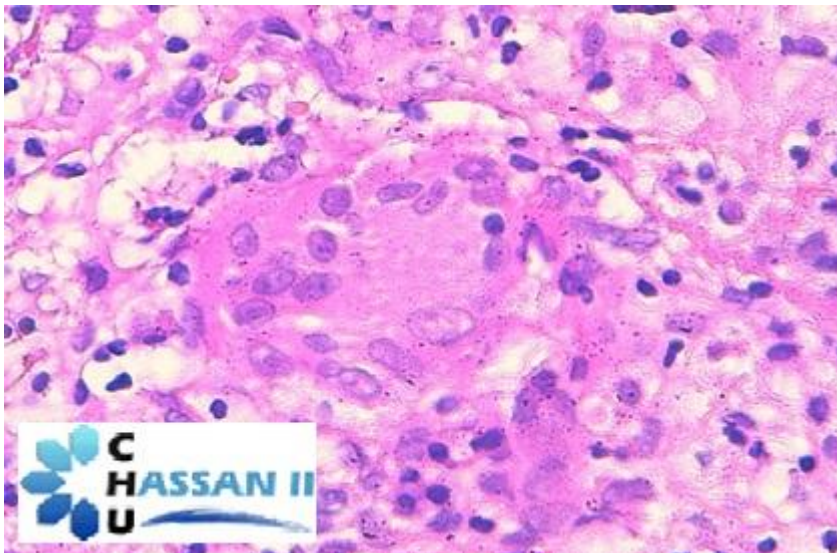


Figure 34 : Présence de cellules géantes et multinucléées au sein du granulome
sarcoïdosiqes. [CHU Hassan II, lame N°B1810 x40]

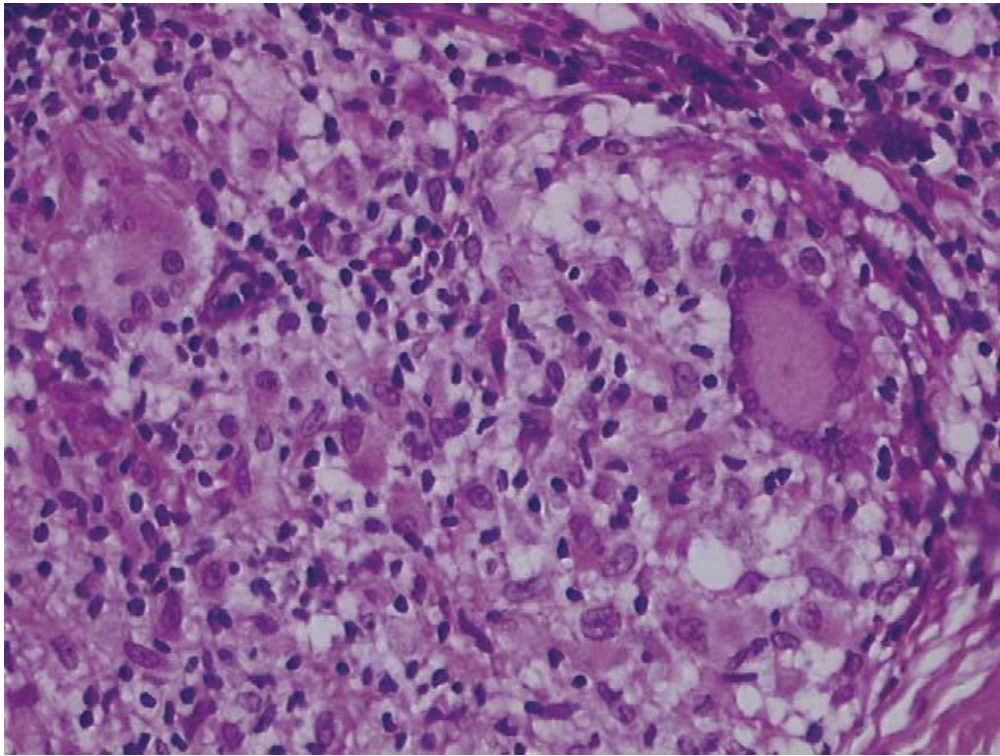


Figure 35 : Présence de cellules géantes et multinucléées au sein du granulome. [56]

5. Traitement :

Le traitement de référence des formes graves ou étendues est la corticothérapie orale qui diminue de façon non spécifique la réaction granulomateuse en inhibant un large panel de cytokines. Elle est programmée pour une durée de 18 mois à 2 ans. D'autres traitements systémiques sont utilisés en cas d'intolérance ou de contre-indication à la corticothérapie générale ou dans les rares formes réfractaires de la maladie. Citons parmi ceux-ci : les antipaludéens de synthèse utilisés isolément dans les localisations cutanées, les immunosuppresseurs (méthotrexate et azathioprine) [55]

B. Granulomes à corps étrangers

1. Généralités :

L'introduction d'un corps étranger dans la peau peut entraîner plusieurs types de réaction, dont certains ont une traduction histopathologique bien définie.[55]

Un granulome à corps étranger est une lésion chronique constituée de manière prépondérante par des cellules de la lignée des monocytes et des macrophages. La fonction de phagocytose y est habituellement bien développée. Cette réaction peut être induite par diverses macrostructures de nature xénobiotique, des microparticules exogènes cristallines ou amorphes, ainsi que par quelques structures d'origine endogène. [64]

Tableau 11 : Etiologies des granulomes à corps étranger [64]

Xénobiotique inorganique	Xénobiotique organique	Endogène
Matériel de suture	Trichomes, épines végétales et fragments de bois	Cristaux de cholestérol, d'urate
Talc	Coton	Calcinose
Silice	Épines animales	Cornéocytes
Métaux	Chitine (Demodex, tique..)	Poil inclus
Tatouages	Micro-organisme enkysté (helminthe,...)	Pilomatricome
Silicone	Mycoses semi-profondes granulomateuses	Matériel élastosique
Huiles		Hématies dégradées
Paraffine		
Carbone		
Substances de comblement de rides		

2. Granulome à corps étranger exogène :

De tels granulomes, généralement de type xénique, se constituent autour de corps étrangers ayant pénétré accidentellement dans la peau : échardes de bois, matériel de suture, débris de caoutchouc, implants divers [55] **Figure 36, Figure 37**



Figure 36 : Granulomes sur épines de cactus [55]

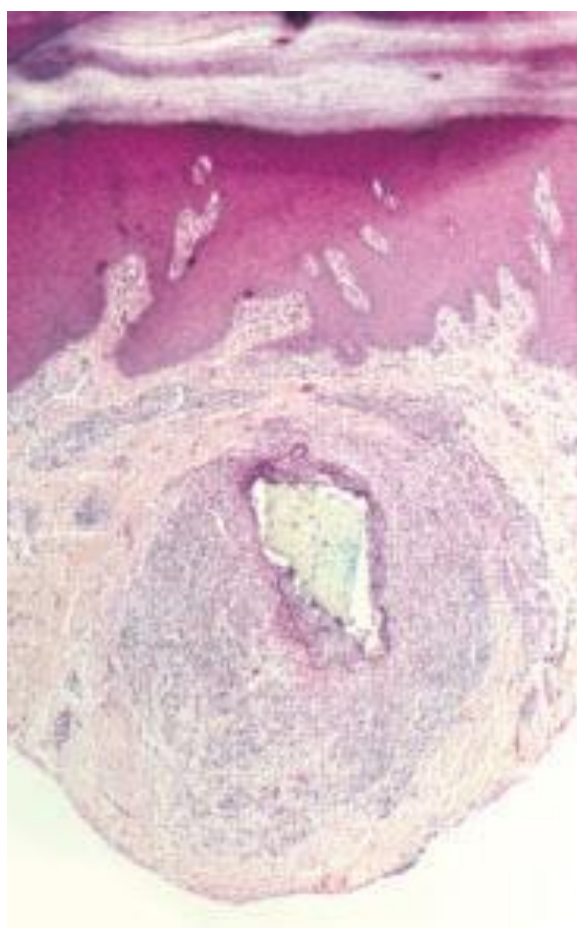


Figure 37 : Histologie d'un granulome à corps étranger autour d'une écharde végétale. [55]

2.1. Granulome silicotique :

Le granulome silicotique cutané (GSC) correspond à un papulo-nodule localisé sur une cicatrice ancienne (2 à 37 ans) avec à l'histologie un granulome épithélioïdes, sans nécrose caséuse, contenant des corps biréfringents en lumière polarisée. [65]

Du point de vue clinique, le granulome silicotique survient dans deux conditions principales :

- Au décours d'une plaie cutanée accidentelle ou opératoire,
- Lors de la phase initiale ou des rechutes d'une sarcoïdose.[55]

La décision de biopsie en cas de suspicion de granulome sur produit de comblement non résorbable doit être prise avec précautions et ne pas utiliser de fils résorbables. [66]

Du point de vue histologique, c'est un granulome constitué de nodules de cellules épithélioïdes, confluents ou séparés par des cloisons conjonctives ; les lymphocytes à la périphérie des nodules épithélioïdes sont peu abondantes ; les cellules géantes, de type xénique ou de type Langhans, contiennent généralement les particules siliceuses brillantes, pseudo cristallines, très nettement biréfringentes en lumière polarisée. En l'absence de la mise en évidence de ces inclusions minérales, il n'est pas possible de distinguer un granulome silicotique d'une sarcoïdose nodulaire. En pratique, devant tout granulome sur cicatrice d'apparition tardive, même s'il y a une abondance d'inclusions de silice, il est conseillé de faire un bilan de sarcoïdose, même s'il n'y a pas d'autres signes d'appel clinique. [55]

2.2. Paraffinomes et oléomes :

Le paraffinome est un granulome inflammatoire chronique formé suite à l'injection sous cutanée de paraffine. Il résulte de la dispersion et la persistance de paraffine au niveau cutané. Ses conséquences cliniques sont la formation de placards inflammatoires et/ou de nodules inextirpables. [67]

Du point de vue histologique, il s'agit d'un granulome à évolution fibreuse pauvre en cellules épithélioïdes, contenant des cavités à contenu graisseux pouvant avoir des dimensions très variables.

Dans le granulome, les cellules prédominantes sont les macrophages, les fibrocytes et les cellules géantes de type xénique ou de type Touton. En cas de localisation hypodermique, le diagnostic différentiel se pose avec les granulomes lipophagiques secondaires à une panniculite ou une cytoatonecrose.

On peut aussi observer de tels granulomes après utilisation d'huiles de silicone en chirurgie esthétique des seins ou des joues. [55] **Figure 38**



Figure 38 : Granulomes après injection de silicone.[55]

À un stade tardif, l'utilisation de corticoïdes locaux permet une amélioration clinique mais le plus souvent seule l'excision chirurgicale permet la guérison. En cas d'injection accidentelle, l'évaluation médicale rapide du risque infectieux et de l'indication chirurgicale est recommandée. [67]

3. Granulome à corps étranger endogène :

La pénétration dans le derme du contenu d'un follicule pilo-sébacé ou d'un kyste annexiel (folliculaire ou sudoral) peut entraîner la formation d'un granulome à corps étranger secondaire à la résorption des débris de poils, de kératine, de cristaux de cholestérol ou d'acide urique, de sébum ou de parasites saprophyte de la peau (*Demodex folliculorum*). Il est courant de voir de tels granulomes xéniques endogènes consécutifs à la rupture de kystes épidermoïdes ou à des folliculites chroniques. Ces granulomes ont tous la particularité de débiter par une phase inflammatoire aiguë et d'évoluer vers la formation d'une cicatrice fibreuse terminale.

Ces granulomes se résorbent souvent spontanément et ne nécessitent une excision chirurgicale qu'en cas de persistance prolongée.

Certains peuvent être à leur tour le témoignage d'une maladie générale ou d'une évolution particulière : ainsi la survenue de granulomes élastophagiques cutanés peut conférer une évolution cicatricielle à une sarcoïdose, aggraver le pronostic d'une élastorrhexie systématisée, annoncer la survenue d'une maladie de Horton.[55]

C. Granulomes cutanés palissadiques

1. Généralités :

Ils correspondent à des réactions inflammatoires granulomateuses nodulaires se disposant de façon palissadique autour de foyers d'altération du tissu conjonctif dermo-hypodermique (granulomes nécrobiotiques). Quatre affections correspondent à cette définition histologique : le granulome annulaire, la nécrobiose lipoïdique, les nodules rhumatismaux ou rhumatoïdes et la dermatite granulomateuse interstitielle.[55]

2. Granulome annulaire :

Le granulome annulaire (GA) est une dermatose inflammatoire bénigne, d'étiologie inconnue.

Son incidence est estimée de 0,1 à 0,4 % des consultations chez le dermatologue. Il touche généralement l'adulte jeune avant l'âge de 30 ans, de sexe féminin, cependant des cas pédiatriques ont été rapportés [1]. Sa pathogénie n'est pas bien élucidée, plusieurs facteurs prédisposant ont été incriminés, tels que la tuberculose, les infections virales, le déficit immunitaire héréditaire ou acquis notamment au stade sida. La survenue du GA au cours des affections malignes, essentiellement les lymphomes, ou après traumatismes a été également rapporté.

Le GA a été décrit pour la première fois par Fox en 1895. [68]

2.1. Aspects cliniques :

Dans sa forme typique, le granulome annulaire est constitué de papules fermes, bien délimitées, intradermiques, recouvertes d'un épiderme lisse, de couleur normale ou rosée, peu inflammatoires, groupées en anneaux qui s'élargissent de façon centrifuge. Ces lésions siègent habituellement sur les faces dorsales et latérales des doigts, sur le dos des mains et des pieds, sur

les saillies articulaires des membres, sur les oreilles, dans la nuque. Il n'y a ni douleur, ni prurit. Ces formes typiques sont fréquentes chez l'enfant et l'adolescent.

Les formes cliniques sont nombreuses :

- Formes en grandes plaques pigmentées, à tendance quelquefois atrophiante, souvent assimilées à des nécrobioses lipoïdiques maculeuses disséminées ;
- Formes profondes sous-cutanées, nodulaires ou pseudotumorales.
- Formes miliaires disséminées uniquement reconnaissables à l'examen histologique; certains éléments peuvent prendre un aspect ombiliqué et comporter une élimination trans-épidermique du matériel nécrobiotique dermique (granulome annulaire perforant) ;
- Formes éruptives survenant dans le contexte d'infection par le VIH ou de lymphomes;
- Formes photosensibles apparaissant aux parties découvertes, souvent plus granulomateuses que nécrobiotiques. Un aspect particulier est réalisé par le granulome actinique d'O'Brien; il s'agit de lésions annulaires érythémateuses, infiltrées, d'aspect circiné et lentement migrateur se déplaçant sur les régions photoexposées de la face et du cou et comportant des images d'élastophagie à l'examen histologique. L'appartenance du granulome d'O'Brien au groupe des granulomes annulaires est controversée. [55]

2.2. Aspects histologiques :

Les lésions prédominent dans la moitié supérieure du derme et elles ont un caractère focal.

Chaque lésion est caractérisée par la juxtaposition de petits foyers, à contours irréguliers, de dégénérescence incomplète du conjonctif dermique; il devient granuleux et basophile et des dépôts de fibrine et de mucopolysaccharides acides apparaissent dans les interstices des fibres de collagène altérées. Sauf dans les formes élastophagiques, les fibres élastiques sont conservées là où les fibres de collagène sont apparemment détruites, ceci expliquant la résolution possible des lésions sans séquelles cicatricielles.

L'infiltrat granulomateux se dispose autour des foyers de dégénérescence et autour des vaisseaux sanguins. Il est surtout constitué de lymphocytes, de fibrocytes et de macrophages ; ce n'est que dans un quart des cas qu'il est typiquement de morphologie palissadique avec participation de cellules de Langhans et de cellules épithélioïdes. Il n'y a pas de lésions vasculaires. [55]

3. La nécrobiose lipoïdique :

La nécrobiose lipoïdique (ou maladie d'Oppenheim-Urbach) est une dermatose granulomateuse rare. Elle est rapportée chez 0,3 à 1,2 % des diabétiques, avec une prédominance féminine et un âge de début dans la troisième ou quatrième décennie. Son association au diabète est communément admise mais controversée : l'association entre NL et diabète variant de 11 à 65 %. [69]

3.1. Formes cliniques

Elle prédomine dans le sexe féminin et son aspect clinique habituel est celui de la dermite sclérodermiforme atrophiante des régions pré-tibiales. Elle débute par

des lésions nodulaires bilatérales, qui s'étendent et confluent en plaques ovalaires allongées dans l'axe de la jambe. À la phase d'état, après plusieurs années de progression, la région pré-tibiale est occupée par une (rarement plusieurs) plaque scléroatrophique à bords nets, surélevés, rouges et télangiectasiques, de contours polycycliques; le centre de la plaque est lisse, d'aspect cicatriciel, souvent jaunâtre en raison de la surcharge graisseuse des lésions. À la longue, la plaque s'indure de plus en plus et devient adhérente aux plans ostéopériostés sous-jacents, les bords restant actifs. Les formes d'évolution prolongée peuvent s'ulcérer et se surinfecter ; dans ce cas, les bords rouge violacé et fermes conservent un aspect caractéristique permettant le diagnostic.

Les lésions peuvent aussi siéger sur les chevilles, sur le dos des pieds, plus rarement sur le visage et les membres supérieurs voire la verge. La forme annulaire pseudosarcoïdique et alopeciante de la face et du cuir chevelu n'a jamais été observée en association au diabète. Il s'agit probablement de granulomes actiniques d'O'Brien ou d'authentiques sarcoïdoses cutanées à forme nécrobiotique.[55]

3.2. Formes histologiques :

Architecture générale de la lésion. Elle est diffuse à tout le derme et s'étend généralement à l'hypoderme; l'épiderme est toujours atrophique.

Les foyers d'altération du tissu conjonctif sont mal limités et il s'agit d'une nécrose hyaline des fibres de collagène et des fibres élastiques avec des dépôts lipidiques secondaires responsables de l'aspect scléro-atrophique et xanthochromique des lésions.

L'infiltrat granulomateux alterne avec les foyers de nécrose et se dispose en palissade autour de ces foyers dans le derme et dans l'hypoderme.

L'infiltrat comporte des lymphocytes, des fibrocytes, des histiocytes, des plasmocytes et des cellules épithélioïdes et géantes. Les lésions vasculaires sont fréquentes et importantes dans les foyers de nécrose et en dehors de ces foyers (hyalinose des parois des capillaires et des veinules, fibrose sous-intimale et endothéliale oblitérant les vaisseaux sanguins de petit calibre) surtout en cas de diabète (microangiopathie diabétique). Dans la granulomatose de Miescher, il n'y a pas de nécrose, mais seulement un infiltrat granulomateux diffus du derme, riche en cellules géantes de type xénique ou de type Langhans avec des signes d'élastophagie.[55]

4. Nodosités associées aux maladies rhumatismales

4.1. Nodules rhumatoïdes

Ils surviennent principalement chez les adultes avec une polyarthrite rhumatoïde séropositive et des signes d'activité de la maladie, plus rarement dans l'enfance, principalement lors de la maladie de Still.

Ce sont des nodules dermo-hypodermiques indolores localisés aux faces d'extension des grandes articulations; des lésions identiques peuvent aussi se former dans les poumons, dans les méninges ou sur les valvules cardiaques. En dehors de la polyarthrite rhumatoïde, on peut en observer dans le lupus érythémateux systémique.[55]

4.2. Nodules rhumatismaux

Ce sont des symptômes cutanés caractéristiques des fièvres rhumatismales avec atteinte cardiaque grave ; avec la diminution de fréquence des cas de rhumatisme articulaire aigu lors des dernières décennies, ces lésions sont devenues exceptionnelles.

Il s'agit de petits nodules fermes apparaissant en face des articulations et des tendons des extrémités et ayant tendance à disparaître spontanément quand la maladie rhumatismale s'améliore. Le traitement est par conséquent celui de la maladie rhumatismale.

4.3. Histologie

Elle est identique dans les deux formes étiologiques.

Le nodule rhumatismal est primitivement de siège hypodermique avec extension secondaire éventuelle au derme profond et aux fascias.

Il y a généralement un foyer bien circonscrit, rond ou à contours polycycliques, de nécrose fibrinoïde très fortement colorable au PAS.

C'est un granulome palissadique typique entourant les foyers de nécrose dans les lésions récentes, surtout celles qui accompagnent le rhumatisme articulaire aigu ; les lymphocytes sont abondants et des polynucléaires peuvent être présents. Dans les lésions anciennes de la polyarthrite rhumatoïde, on observe fréquemment une fibrose, une néogenèse capillaire de caractère cicatriciel et quelquefois des calcifications.[55]

5. Dermatite granulomateuse interstitielle

5.1. Clinique

Elle se présente classiquement sous la forme de cordons douloureux et tendus des régions axillothoraciques, associés à une polyarthrite rhumatoïde. La présentation clinique peut cependant être différente, sous la forme de plaques rouges annulaires et indurées des extrémités ou de papules des membres, de la face et du cou, quelquefois ombiliquées ou nécrotiques.

5.2. Histologie

L'aspect histologique de la forme classique est retrouvé dans les lésions de présentations cliniques excessivement diverses. On observe de petits foyers de nécrose de fibres de collagène, quelquefois d'une fibre isolée, entourés selon l'âge de la lésion soit de polynucléaires neutrophiles à la phase précoce, soit d'histiocytes formant des rosettes ou des palissades régulières autour de la zone nécrotique.[55]

D. Granulomes cutanés dans le cadre de pathologies tumorales

1. Généralités

L'apparition de lésions granulomateuses mimant la sarcoïdose est un phénomène bien connu dans le lymphome malin et est le plus souvent observé chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin.

La formation de granulomes a été rapportée dans une grande variété de lymphomes cutanés primaires, tels que le syndrome de Sezary, lymphome cutané anaplasique à larges cellules T, lymphome T sous-cutané panniculitis-like, lymphome B primaire, la mycosis fongoïde (MF) granulomateuse est la forme la plus commune de lymphome cutané granulomateux à cellules T (CTCL). En revanche, la chalazodermie (granulomatous slack skin GSS) est une forme très rare de lymphomes cutanés granulomateux à cellules T, et à ce jour seulement environ 50 cas ont été rapportés dans la littérature. [70,71]

Dans la classification de lymphomes cutanés présentée par l'Organisation Mondiale de Santé- Organisation européenne pour la recherche et le traitement des Cancer (OMS - EORTC), la maladie granulomateuse des peaux lâche GSS est considérée comme un sous-type distinct de la Mycosis fongoïde MF avec des caractéristiques cliniques et histologiques particulières.

Les caractéristiques clinico-pathologiques et l'évolution des lymphomes cutanés granulomateux à cellules T CTCLs sont encore mal élucidés.

La formation de granulomes peut être très étendue, et faire en sorte que le diagnostic histologique du lymphome soit retardé, et que les résultats soient initialement diagnostiqués à tort comme étant une dermatite granulomateuse. [72]

2. Mycosis fongoïde granulomateux

2.1. Introduction

La formation de granulomes en concomitance avec divers lymphomes malins et d'autres pathologies a été décrite.

Jusqu'à présent, l'étiologie, la pathogenèse et la signification de ce rare phénomène n'a pas été clarifié. Moins de 50 cas de mycosis fongoïde granulomateux ont été rapportés. La première description a été donnée par Ackerman et Flaxman, par la suite d'autres cas d'association de granulomes sarcoïdoïde avec des lymphomes malins ont été rapportés.[73]

2.2. Clinique

Cette variante de mycosis fongoïde se traduit cliniquement soit par une plaque infiltrée chalazodermique, pouvant atteindre une grande taille, soit par des nodules.



Figure 39: Nodule rétro-auriculaire de mycosis fongoïde granulomateux [73]

Dans la classification de l'EORTC, elle est classée dans le groupe des lymphomes à pronostic encore incertain, à cause du petit nombre de cas publiés.

2.3. Histologie

Histologiquement, la plaque chalazodermique se traduit par un infiltrat cellulaire polymorphe occupant toute la hauteur du derme. Il comporte des petits lymphocytes mêlés à des plasmocytes, des éosinophiles et des macrophages. Une élastophagie s'observe dans les macrophages. En surface, on note un infiltrat lymphocytaire épidermotrope composé de petits lymphocytes atypiques. Certaines formes de MF granulomateux peuvent prendre l'aspect de granulomes épithélioïdes pseudo-sarcoïdiques ou de granulome annulaire.[74]

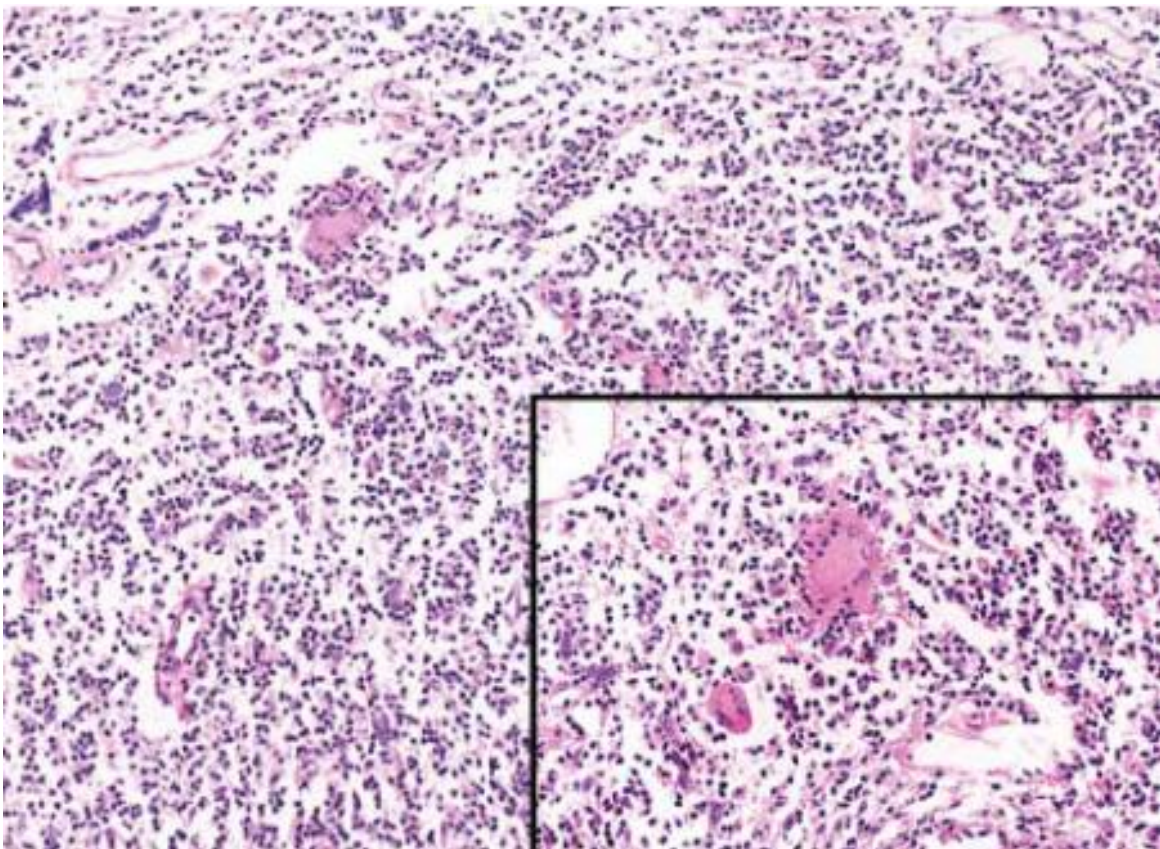


Figure 40 : mycosis fongoïde granulomateux montrant des cellules géantes multinucléées dispersés (HES , X20) . Notez la disparité des cellules géantes multinucléées avec phagocytose des petits lymphocytes (HES , X100) .[75]

3. La chalazodermie des peaux lâches (granulomatous slack skin)

3.1. Introduction

Il s'agit d'une granulomatose cutanée rare caractéristique de l'évolution de masses érythémateuses de peau lâche, particulièrement au niveau des plis (creux axillaire, région inguinale), et histologiquement, elle se caractérise par une perte de fibres élastiques avec une granulomatose infiltrées de lymphocytes T. Cette maladie est souvent associée ou précédée par des tumeurs malignes lymphoprolifératives, en particulier le mycosis fongoïde (MF) et la maladie de Hodgkin (HD).

La maladie est une affection bénigne, une réaction hôte inhabituelle ou un précurseur de lymphome malin ou un indolent lymphome cutané T en elle-même, la définition étant encore une controverse .[76]

3.2. Clinique

Cliniquement, la maladie se caractérise par l'apparition de plaques érythémateuses ou violacées indolores, avec surface atrophique, parfois avec desquamation. Elle affecte généralement les régions axillaires et inguinales. La maladie peut être retrouvée dans les ganglions lymphatiques et la rate, et peut infiltrer plus rarement la muqueuse bronchique. La taille des plaques augmente lentement et progressivement en quelques années. L'ulcération peut parfois se voir. Cette pathologie peut affecter tous les âges et sexes avec une prédominance masculine. La durée moyenne d'apparition de la maladie est variable.[77]



Figure 41 : Lésion axillaire de la chalazodermie [78].

3.3. Histologie

Histologiquement, la maladie granulomateuse des peaux lâches présente un infiltrat lymphocytaire situés principalement dans le derme papillaire, avec la présence de cellules géantes multinucléées et / ou granulomes non caséux. Une constatation caractéristique de cette entité est la présence de fibres élastiques phagocytées des cellules géantes. La réduction ou l'absence de fibres élastiques peuvent être mises en évidence par coloration orcéine. Les résultats histologiques atteignent parfois toute l'étendue du derme, même l'extension du tissu cellulaire sous-cutané.

Les études immuno-histochimiques affirment que l'infiltration lymphocytaire a une prédominance de cellules CD4 +, CD45RO + et CD30 + et qu'il ya une perte de marqueurs de cellules T tels que CD3, CD5 et CD7.[77]

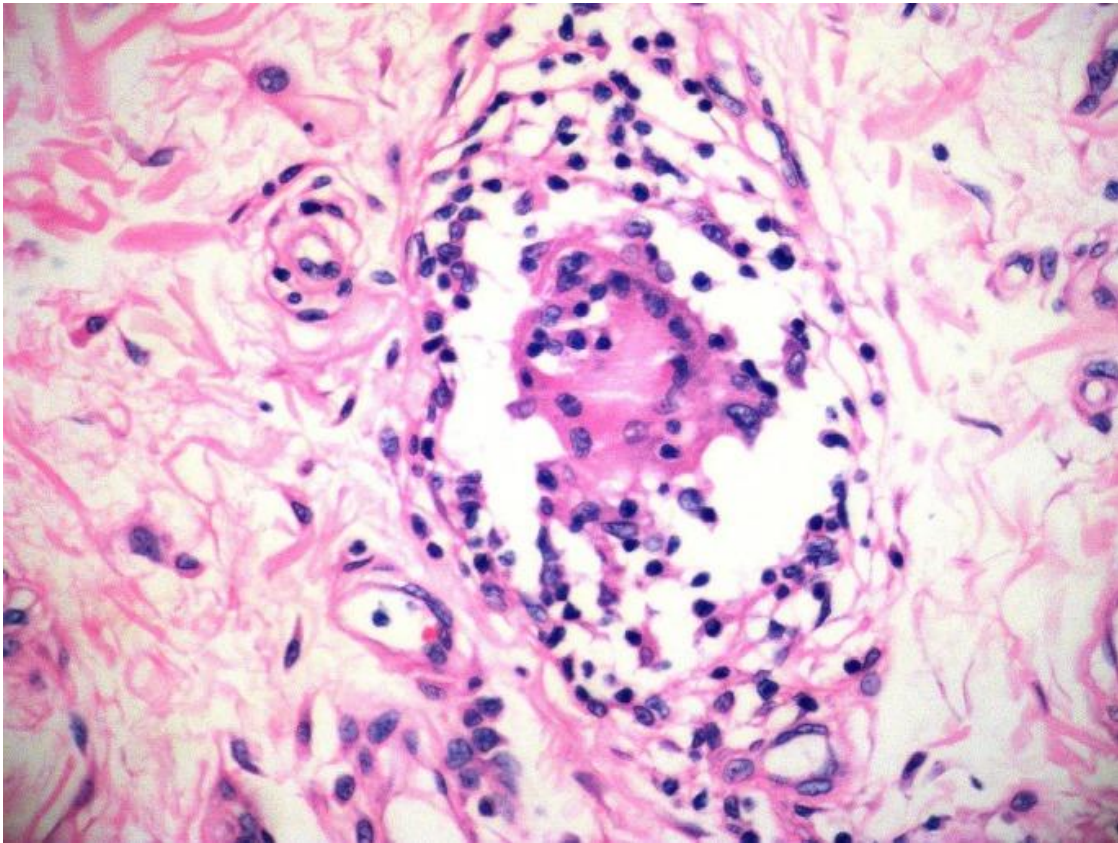


Figure 42 :Infiltration granulomateuse de la chalazodermie (HES X100) [77]

E. Autres granulomes cutanés aseptiques

1. Lupus miliaire disséminé de la face

Il s'agit de lésions papuleuses, facultativement nécrotiques souvent miliaires (lupus miliaire disséminé ou lupuïde miliaire ou tuberculides miliaires de la face) apparaissant sur la face, y compris les paupières et la lèvre supérieure, avec parfois une topographie de dermite péri-orale. Les lésions sont très lupuïdes à la vitropression et ont une structure granulomateuse à l'examen microscopique.

Le derme est occupé par un volumineux granulome lympho-épithélioïde et géantocellulaire généralement centré par une vaste plage de nécrose caséuse, le tout en imposant pour un follicule tuberculeux caséifié.

Il est important d'examiner tout granulome tuberculoïde de la face en coupes histologiques sériées: en effet, telle lésion, paraissant franchement

sarcoïdique ou tuberculeuse sur un premier plan de coupe, prendra quelques centaines de microns plus loin l'aspect plus banal d'un granulome de résorption d'une folliculite, d'un petit kyste pileux ou d'acariens saprophytes du genre Demodex issus d'un follicule rompu. [85]

2. Dermatite granulomateuse péri-orale juvénile

La dermatite granulomateuse péri-orale juvénile ou de la face, survenant surtout chez les enfants à peau noire, a beaucoup de parenté avec le lupus miliaire disséminé de la face; les lésions papuleuses très monomorphes prédominent autour de la bouche, sur les paupières et les oreilles, mais ne sont pas nécrotiques à l'examen histologique et guérissent spontanément en quelques mois ou années. [86]

3. Rosacée granulomateuse ou lupoïde

La rosacée est une dermatose faciale chronique de nature inflammatoire caractérisée par des poussées d'exacerbation et de rémission. Le diagnostic de rosacée repose sur des critères cliniques précis ; l'atteinte centro-faciale survenant entre 30 et 50 ans est caractéristique. La maladie touche plus volontiers la femme et les sujets de phototype clair, en particulier originaires du nord de l'Europe.

Cette forme est caractérisée par la présence sur les joues et les régions péri-orificielles de papules souvent jaunâtres et/ou brunâtres, fermes, laissant des cicatrices inesthétiques Fig. 44. Il est à noter que ces granulomes sont assez banals en matière de rosacée puisqu'on retrouve souvent sur les coupes histologiques ce type de granulome autour de débris de Demodex [87]



Figure 43 :Forme granulomateuse de la rosacée[87]

La rosacée purement granulomateuse ou rosacée lupoïde est à rapprocher du lupus miliaris disseminatus faciei (ou tuberculide micro-papuleuse, tuberculide rosacéiforme de Lewandowski, acnitis, acne agminata) bien que ceci ne soit pas accepté par tous les auteurs. [88,89]

CONCLUSION

Les granulomatoses cutanées (GC) sont des dermatoses cliniquement et histologiquement hétérogènes, caractérisées à la biopsie cutanée par un infiltrat granulomateux. Même si la biopsie est utile pour poser le diagnostic de GC, elle n'apporte que rarement des éléments étiologiques. La principale cause est la sarcoïdose cutanée et la tuberculose cutanée dans notre contexte, mais de nombreuses étiologies peuvent être retrouvées, car ces dermatoses correspondent vraisemblablement à un processus réactionnel cutané granulomateux à différents stimuli : infectieux, inflammatoires, néoplasiques, métaboliques ou chimiques.

Leur dénominateur commun est la présence d'un infiltrat inflammatoire granulomateux dont la localisation est variable, dermique et/ou hypodermique. Le terme de granulomateux désigne un infiltrat majoritairement composé de macrophages groupés en nodules ou plages plus ou moins bien limitées, ayant une architecture nodulaire, palissadique ou interstitielle. Ils ont les caractères de cellules épithélioïdes mono ou multinucléées ou de cellules à corps étrangers. Celles-ci peuvent phagocyter des particules étrangères, des fibres élastiques, ou contenir des lipides, alors responsables d'un aspect spumeux.

Plusieurs entités correspondent à la définition de granulomatose cutanée disséminée, leur différenciation étant basée sur l'aspect histologique. Il faut souligner l'absence fréquente de parallélisme entre l'aspect clinique et le type histologique, ce qui engendre une certaine confusion de terminologie. Plusieurs dénominations désignent dans la littérature des dermatoses d'aspect clinique et d'étiologies assez similaires: granulomatose cutanée disséminée (GCD), granulome annulaire disséminé (GAD) ou généralisé (GAG), sarcoïdose cutanée isolée (SCI), dermatite granulomateuse interstitielle (DGI), dermatite granulomateuse palissadique et neutrophilique (DGPN).

RESUMES

Résumé

Les dermatoses granulomateuses sont des affections cutanées fréquentes d'étiologies multiples, représentées essentiellement par la tuberculose et la sarcoïdose.

L'examen anatomopathologique reste la méthode clé du diagnostic positif, cependant le diagnostic étiologique constitue, le plus souvent, un défi pour les pathologistes.

Il y'a un manque de données chez la population marocaine atteinte de cette maladie. Ce qui nous a incité à effectuer cette étude rétrospective des patients atteints de dermatites granulomateuses confirmée par l'histologie, recrutés au service de dermatologie du CHU du Fès entre janvier 2009 et Janvier 2016.

72 patients avec une nette prédominance féminine (73.6%), sexe ratio H/F = 1/2,78, ont été colligés. Le nombre de cas incidents annuellement des dermatites granulomateuses était estimé à 9.25 cas/an. L'âge moyen était de 38.5 ans (âges extrêmes 9 et 75 ans). Il existait un pic de fréquence entre 20-40 ans. L'atteinte infantile était de 4.17 % (âges extrêmes 9 et 15 ans).

Les lésions dermatologiques retrouvées dans notre série étaient les nodules chez 29 cas (40.3%), les papules chez 28 cas (38.9%), les gommages ont été retrouvées chez 8 cas (11.1%) et les ulcérations chez 7 cas (9.7%).

Les lésions cutanées prédominent au niveau des membres chez 32 cas (44.4%), une atteinte du visage a été notée dans 27 cas (37.5%), celle du tronc a été retrouvée dans 12 cas (16.7%) et celle des organes génitaux dans 1 cas.

L'atteinte muqueuse était retrouvée dans 9.7 %, l'atteinte du cuir chevelu a été retrouvée chez 2 patients soit 2.7%.Aucun cas d'atteinte unguéale n'a été retrouvé dans notre série.

L'étiologie la plus fréquente était la tuberculose et la sarcoïdose cutanées qui ont été retrouvées chez 31.9% des cas chacune, suivi de la leishmaniose (12.5%). L'érythème induré de Bazin a représenté 9.7% des cas, l'érythème noueux 5.6 %, 2 cas respectivement de réaction à corps étranger et de rosacée granulomateuse (2.8%) et un cas de granulome annulaire (1.4%) et de mycoses profondes 1.4%.

Dans la sarcoïdose, les granulomes étaient dermiques, siégeant dans 43.5% des cas au niveau du derme superficiel. Ils étaient prédominés par les granulomes épithélioïdes bien limités et non confluents dans 86.95% des cas ($p < 0,05$), et entourés par une couronne lymphocytaires dans 92,3% des cas ($p < 0,001$). Ce qui est concordant avec la littérature.

Le granulome épithélioïde pur a été observé aussi dans 77.79 % des cas de leishmaniose, et dans les deux cas du granulome à corps étranger et annulaire inclus.

80.6 % des granulomes étaient épithélioïdes et gigantomacrophagaires, observés dans tous les cas de tuberculose, d'érythème induré de Bazin, de la rosacée granulomateuse et de l'érythème noueux.

Les autres éléments inflammatoires étaient dominés par les cellules histiocytaires et plasmocytaires dans la leishmaniose, et par les polynucléaires neutrophiles dans l'érythème induré de Bazin et l'érythème noueux ($p : 0,03$), ce qui est concordait avec la littérature.

La nécrose n'était présente que dans 34.7 % des cas, dominée par la nécrose caséuse dans 84 % des cas, observée dans 93,3% des cas de tuberculose ($p=0,009$).

Les modifications épidermiques sont rencontrées dans tous les cas de leishmaniose et de rosacée, et dans 46,9 % de tuberculose. Elles sont beaucoup plus rares dans les autres étiologies ($p : 0,03$).

Abstract

Granulomatous dermatoses are common skin disorders of multiple etiologies, represented mainly by tuberculosis and sarcoidosis.

Pathological examination is the key method of positive diagnosis, however, the etiological diagnosis is, most often a challenge for pathologists.

There's a lack of data in the Moroccan population affected with this disease. This prompted us to perform this retrospective study of patients with granulomatous dermatitis confirmed by histology, recruited in the dermatology department of the University Hospital Fez between January 2009 and January 2016.

72 patients:53 women and 19 men (sex ratio M / F = 1/2.78) were collected. The average annual number of cases of granulomatous dermatitis was estimated at 9.25 cases /year. The mean age was 38.5 years (extremes age: 9 –75 years). There was a peak frequency between 20–40 years. Childhood disease was 4.17% (extreme age: 9– 15 years).

Dermatological lesions found in our series were nodules in 29 cases (40.3%), papules in 28 cases (38.9%), gums were found in 8 cases (11.1%) and ulcers in 7 cases (9.7%).

Skin lesions predominate in the limbs in 32 cases (44.4%), facial involvement was noted in 27 cases (37.5%), the trunk was found in 12 cases (16.7%) and of the genital organs 1 case.

Achieving mucosa was found in 9.7%, reaching the scalp was found in 2 patients (2.7%). No Breach nail was found in our series.

The most common etiology was tuberculosis and cutaneous sarcoidosis found in 31.9% of cases each, followed by leishmaniasis (12.5%). Erythema induratum represented 9.7% of cases, erythema nodosum 5.6%, 2 cases of foreign body

reaction and granulomatous rosacea, respectively (2.8%) and one case of annular granuloma (1.4%) and deep mycoses 1.4%.

In sarcoidosis, the granulomas were dermal, sitting in 43.5% of cases in the superficial dermis. They were predominated by the well-defined and not confluent epithelioid granulomas in 86.95% of cases ($p < 0.05$), and surrounded by a crown lymphocyte in 92.3% of cases ($p < 0.001$), which is consistent with the literature.

Pure epithelioid granuloma was also observed in 77.79% of cases of leishmaniasis, and in both cases the foreign body annular granuloma.

80.6% were epithelioid granulomas and giant cell, observed in all cases of tuberculosis, indurated erythema of Bazin, the granulomatous rosacea and erythema nodosum.

The other inflammatory cells were dominated by histiocytic cells and plasma cell in leishmaniasis, and neutrophils in erythema induratum and erythema nodosum ($p: 0.03$), which is consistent with the literature.

The necrosis was present in 34.7% of cases, dominated by necrotizing granulomas in 84% of cases observed in 93.3% of cases of tuberculosis ($p = 0.009$).

Epidermal changes are encountered in all the cases of leishmaniasis and rosacea, and in 46.9% of tuberculosis. They are much more rare in other etiologies ($p: 0.03$).

ملخص

الأمراض الجلدية الحبيبية هي اضطرابات جلدية شائعة ذات مسببات متعددة، وتمثل معظمها السل والساركويد. و يعتبر الفحص المرضي الوسيلة الأساسية للتشخيص الإيجابي، ومع ذلك، غالبا ما يشكل تحديا هو تشخيص المسبب للمرض.

يذكر أننا نعاني من نقص حاد في البيانات في عدد السكان المغاربة المتضررين من هذا المرض. ما دفعنا إلى انجاز هذه الدراسة الاستيعادية للمرضى المصابين فيقسم الأمراض الجلدية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال الفترة الممتدة بين يناير 2009 و يناير 2016.

تم تشخيص 72 مريضا موزعين الى 53 امرأة و 19 رجلا.

ويقدر عدد الحالات المسجلة بالتهاب الجلد الحبيبي سنويا ب 9.25 حالة في السنة. وكان متوسط العمر الأكثر إصابة 38.5 سنة (تتراوح أعمارهم بين 9 و 75 سنة). والشريحة العمرية الأكثر إصابة بين 20-40 سنة. كما تم ايجاد ثلاثة حالات لأطفال يبلغون من العمر 9، 12 و 15 سنة

المظاهر السريرية التي لوحظت هي كالتالي: العقيدات في 29 حالة (40.3%)، الحطاطات في 28 حالة (38.9%)، العقيدات الكبيرة في 8 حالات (11.1%) والقرحة في 7 حالات (9.7%).

و كانت إصابة الأطراف هي الأكثر شيوعا، ب 32 حالة اي 44.4%، متبوعة بالوجه ب 27 حالة (37.5%) ثم البطن ب 12 حالة (16.7%) و أخيرا الأعضاء التناسلية في حالة واحدة..

إصابة المخاطية لوحظت في 9.7% من الحالات و قدر عدد إصابات فروة الرأس ب 2.7% من مجموع الحالات بينما لم تسجل اية حالة للإصابة على مستوى الأظافر

كان المسببات الأكثر شيوعا السل والساركويد الجلدي الذي تم العثور عليها في 31.9% من الحالات لكل واحد منهما، يليها داء الليشمانيات (12.5%). الحمامي الجاسية تمثل 9.7% من الحالات، الحمامي العقدية 5.6% و 2 حالات رد فعل لجسم غريب والوردية حبيبية، على التوالي (2.8%)، وحالة واحدة من الحلقي الحبيبي (1.4%) والداء الفطري العميق (1.4%).

في الساركويد، كانت الحبيبية الجلدية في 43.5% من الحالات في الأدمة السطحية في 86.95% من الحالات.

في غالب الأحيان كانت الحبيبات شبيهة بالظهارية محدودة و غير متشابكة و محاطة بتاج لمفاوي في 92.3% من الحالات ما توافق مع نتائج الأبحاث السابقة.

و قد لوحظ الحبيب الجلدي الشبيه بالظهارية وحيدا في 77.79% من حالات الليشمانيات و في كلتي حالتها رد فعل لجسم غريب والوردية حبيبية

كانت 80.6% من الحبيبات مكونة من خلايا شبيهة بالظهارية وخلايا عملاقة، و قد لوحظت في جميع حالات السل، حمامي المتورمة من بازين، والحبيبي الوردية والحمامي العقدي .

أما في ما يخص الخلايا الالتهابية الأخرى، فقد سيطرت المنسجات وخلايا البلازما في داء الليشمانيات، والعدلات في الجاسية الحمامية والحمامية العقدي. ما توافق مع نتائج الأبحاث السابقة.

كان النخر موجودا في 34.7% من الحالات، التي يسيطر عليها الحبيبية الناخر في 84% من الحالات التي لوحظت في 93.3% من حالات السل..

ووجهت تغيرات البشرة في جميع حالات داء الليشمانيات والوردية، وفي 46.9% من السل. فهي نادرة جدا في المسببات الأخرى.

LISTE DES Figures

- Figure 1** : Aspect histologique d'une Cellule Epithéioide (CE) et d'une Cellule géante (CG), CHU HASSAN II : Lame N°1810 x20
- Figure 2** : Cellule géante de type Langhans dans un cas de sarcoidose, CHU HASSAN II : Lame N°1810 x40
- Figure 3** : Cellule géante de type Müller [79]
- Figure 4** : Répartition des lésions granulomateuses : S.Chakrabarti (Inde) [17]
- Figure 4 bis** : Répartition des dermatites granulomateuses A.Bhatia (Inde) [19]
- Figure 5** : Répartition des lésions granulomateuses M.Durdu (Turquie) [15]
- Figure 6** : Répartition des dermatites granulomateuses M.Naved (Pakistan) [18]
- Figure 7** : Répartition des dermatites granulomateuses Dhar S, Dhar S (Inde) [11]
- Figure 8** : Répartition des dermatites granulomateuses O. Rubina, A.Riaz (Pakistan) [14]
- Figure 9** : Tuberculose cutanée et immunité cellulaire spécifique au BK [20]
- Figure 10** : Papule érythémateuse de l'avant-bras témoignant d'une IDR positive [20]
- Figure 11** : Multiples gommages tuberculeuses à la face antérieure des cuisses [32]
- Figure 12** : Biopsie cutanée montrant un granulome gigantocellulaire avec nécrose caséuse du derme profond. CHU
- Figure 13** : Lupus vulgaire [34]
- Figure 14** : Image histologique du lupus vulgaire [35]
- Figure 15** : Scrofuloderme de la cuisse chez un enfant de 10 ans [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et vénéréologie]
- Figure 16** : Tuberculose verruqueuse [34]
- Figure 17** : Epiderme hyperplasique siège de nombreux micro-abcès. Derme superficiel et moyen: abondant infiltrat inflammatoire polymorphe

dermique fait d'éléments lymphoplasmocytaires, d'histiocytes et de polynucléaires neutrophiles parfois disposé en abcès pseudogranulomateux[38]

Figure 18: Lichen scrofulosorum cause par *Mycobacterium Szulgai* [42]

Figure 19 : Distribution des leishmanioses cutanées dans le monde en 2009 (OMS)

Figure 20 : Amastigotes de leishmanies dans les macrophages

[CHU HASSAN II : lame N°p584 x40]

Figure 21 : Amastigotes de leishmanies dans les macrophages [CHU HASSAN II : lame N°p147 x40]

Figure 22 : Lèpre tuberculoïde: lésion maculeusehypochromique bien limitée anesthésique [52]

Figure23 : Lèpre lépromateuse [34]

Figure 24 :Lèpre tuberculoïde : infiltrat granulomateuxbien limité péri-annexiel avec cellules épithélioïdeset couronne lymphocytaire (x25)[52]

Figure 25 : Lèpre lépromateuse : infiltrat d'histiocytes spumeuxavec rares lymphocytes à disposition péri-nerveuse (x25) [52]

Figure 26 : Lèpre lépromateuse : présence de nombreux BAAR(bâtonnets rouge fuchsia) à la coloration de Zielh Neelsen (x25). [52]

Figure 27: Granulomatose cutanée disséminée chez un patient infecté par le VIH (étiquetée sarcoïdose cutanée avant la découverte de la séropositivité pour le VIH) [1]

Figure 28 : Sarcoïdes à petits nodules du visage [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et Vénérologie]

Figure 29 : Forme macro-nodulaire [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et Vénérologie]

Figure 30 : Sarcoidose en plaque siégeant au niveau du cou [CHU HASSAN II : Service de Dermatologie et Vénérologie]

Figure 31 : Le lupus pernio [34]

Figure 32: Granulomes sarcoïdosiques [CHU Hassan II, lame N°B1810 x10]

Figure 33 : Granulomes sarcoïdosiques typiques bien limités au niveau du derme. [56]

Figure 34 : Présence de cellules géantes et multinucléées au sein du granulome sarcoïdosi que. [CHU Hassan II, lame N°B1810 x40]

Figure 35 : Présence de cellules géantes et multinucléées au sein du granulome. [56]

Figure 36 : Granulomes sur épines de cactus [55]

Figure 37 : Histologie d'un granulome à corps étranger autour d'une échardevégétale. [55]

Figure 38 : Granulomes après injection de silicone.[55]

Figure 39:Nodule rétro-auriculaire de mycosis fongoide granulomateux[73]

Figure 40 : mycosis fongoïde granulomateux montrant des cellules géantes multinucléées dispersés et l'absence de formation de granulomes (HES , X20) . Notez la disparité des cellules géantes multinucléées avec phagocytose des petits lymphocytes (HES, X100).[75]

Figure 41: Lésion axillaire de la maladie granulomateuse des peux lâches [78].

Figure 42: Infiltration granulomateuse de la maladie des peaux lâches (HES X100) [77]

Figure 43 : Forme granulomateuse de la rosacée [87]

LISTE DES Tableaux

Tableau1: Prévalence des dermatites granulomateuses dans les différentes séries

[11,12,13,14,15,16,17,18]

Tableau 2 : intervalles et moyennes d'âge des dermatites granulomateuses telles que rapportés par les auteurs dans les différentes séries.

[11,12,13,15,16,17,18]

Tableau 3 : Sexe ratio dans les différentes séries rapportées.

[11,12,13,15,16,17,18]

Tableau 4 :Répartition des lésions dans les différentes séries rapportées

[12,13,15,16,17,18]

Tableau 5 :Diagnostiques définitifs retenus dans les différentes séries rapportées

[12,13,15,16,17,18]

Tableau 6 : Caractéristiques de tuberculose cutanée dans les différentes séries rapportées [23,24,25,26,27]

Tableau 7: Formes cliniques de tuberculose cutanée [31]

Tableau 8 : Caractéristiques des cas de leishmaniose cutanée telles que rapportées dans les différentes séries.[48,49,50]

Tableau 9 : Granulomes cutanés non infectieux [55]

Tableau 10 : Caractéristiques épidémiologiques des cas de sarcoïdose cutanées telles que rapportées dans les différentes séries [57,58,59,60,61]

Tableau11 : Etiologies des granulomes à corps étranger [64]

REFERENCES

- [1] A. Lapointe, E. Laffitte, Granulomatoses cutanées disséminées, Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 900-6
- [2] E. Balestreire, L. Izikson, C. Joseph , Noninfectious granulomatous diseases of the Skin and their Associated Systemic Diseases, Am J Clin Dermatol. 2010
- [3] Pinkus, H., Mehregan, A.H., 1981. A guide to dermatohistopathology, 3rd ed. Appleton-Century-Crofts, Publishers, Inc., New York, pp.223.
- [4] Furth RV, Waarde DV, Thompson J, Gossman AE. The regulation of participation of mononuclear phagocytes in inflammatory responses. In: Bayer-Symposium VI: Experimental models of chronic inflammatory diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1977:302-26
- [5] Paul Chu, M. Kari Connolly, Philip E, The Histopathologic Spectrum of Palisaded Neutrophilic and Granulomatous Dermatitis in Patients With Collagen Vascular Disease, 1994
- [6] Finan MC, Winkelmann RK., The Cutaneous Extravascular Necrotizing Granuloma (Churg-Strauss Granuloma) and Systemic Disease: A Review of 27 Cases.
- [7] Finan MC. Rheumatoid papule, cutaneous extravascular necrotizing granuloma, and Churg-Strauss granuloma: are they the same entity? J Am Acad Dermatol. 1990;22:142-143
- [8] JERAJANI H, SHINDE S & DHURAT R – A study of cutaneous tuberculosis in Mumbai, India. Ann Dermatol Vénéréol, 2002, 129 , 1S539
- [9] MASMOUDI A, TURKI H, BOUDAYA S, MSEDDE M, BOUASSIDA S & ZAHAF A – Cutaneous tuberculosis in southern Tunisia (64 cases). Ann Dermatol Vénéréol, 2002, 129 , 1S541

- [10] H.Adele, S.Miguel Sarcoidosis: A comprehensive review and update for the dermatologist part I. Cutaneous disease, J Am Aca Dermatol, may 2012; 66: 699.e1–699.e18.
- [11] Dhar S, Dhar S. Histopathological features of granulomatous skin diseases: an analysis of 22 skin biopsies. Indian J Dermatol 2002;47:88–90.
- [12] K.Gautam, R.Pai, Granulomatous lesions of the skin, Journal of Pathology of Nepal (2011) Vol. 1, 81 –86
- [13] Bal A, Mohan H, Dhama GP. Infectious granulomatous dermatitis: a clinicopathological study. Indian J Dermatol 2006;51:217–20.
- [14] Q.Rubina, A.Riaz ,Chronic Granulomatous Inflammatory Disorders of Skin at a Tertiary Care Hospital in Islamabad, International Journal of Pathology; 2004; 2(1):31–34
- [15] M.Durdu, M.Baba, More experiences with the Tzanck smear test: Cytologic findings in cutaneous granulomatous Disorders, J A M A CAD D ERMATOL SEPTEMBER 2009, 441–450
- [16] C.Bansal, M.Batra, Facial granulomatous dermatoses: A clinico-pathological study, Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery (2013) 17, 55–61
- [17] S.Chakrabarti, S.Pal, Clinico-Pathological Study of Cutaneous Granulomatous Lesions- a 5 yr Experience in a Tertiary Care Hospital in India, Original Article | Iran J Pathol. 2016; 11(1): 54 – 60
- [18] M.Naved, S.Sadiq, Morphological study of different granulomatous lesions of the skin, Journal of Pakistan Association of Dermatologists 2008; 18: 21–28.
- [19] A.Bhatia, N.Singh, Diagnosing Granulomatous Inflammation of the Skin, Acta Cytologica, Volume 43, Number 5/September–October 1999

- [20] H.Benchikhi, S.Chiheb, Tuberculose cutanée EMC, ELSEVIER MASSON 2015
- [21] D. Maalouf, M. Halabi-Tawil, E. Bourrat, Facteurs de risque et caractéristiques cliniques et microbiologiques de la tuberculose cutanées, 2015
- [22] K.Zouhair, L.Moutaoui, H.Benchikhi, H.Lakhdar, Tuberculose cutanée: une pathologie encore d'actualité au Maroc, Annales Dermatologie Venereologie 2007
- [23] S.Gallouj, T.Harmouch et col.Tuberculose cutanée:trente-six observations auMaroc CUTANEOUS TUBERCULOSIS: A36-CASE SERIES FROM MOROCCO, Médecine tropicale, 2011, vol. 71, no1, pp. 58-60
- [24] A. Abdou, Y. Ouidane, et col, Tuberculose cutanée : étude épidémioclinique de 193 cas au service de dermatologie Ibn-Sina de Rabat, Annales de Dermatologie et de VénérologieVolume 138, Issue 12, Supplement, December 2011, Pages A231-A232
- [25] R.Abdelmalek, A.Mebazaa, et col, Cutaneous tuberculosis in Tunisia, MEDMAL-3427; 2013, No.of Pages5
- [26] P. Bilan, C.Sin et col, Cutaneous tuberculosis and Erythema induratum: A Retrospective study of 13 cases in France, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2015)
- [27] L.CHONG, K.KONG, CUTANEOUS TUBERCULOSIS IN HONG KONG: A 10-YEAR RETROSPECTIVE STUDY, International Journal of Dermatology, Vol, 34, No, 1, January 1995
- [28] D. Baccouche, M. Trimeche, S. Ziadi, Notre expérience de la PCR dans la détection des bacilles de la tuberculose dans les biopsies cutanées incluses en paraffine, Ann Dermatol Venereol 2006
- [29] Global tuberculosis report 2013 World Organisation Health (WHO)

- [30] F. Tigoulet, V. Fournier, E. Caumes, Formes cliniques de la tuberculose cutanée, Manuscrit n°2472/DT 4 "Dermatologie tropicale" 2003
- [31] D. Lipsker, tuberculose et mycobactérioses atypiques, Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles, 2009
- [32] C. BACHMEYER, W. AMMOURI, P. MOGUELET, Abscès tuberculeux métastatiques, annales dermatologie et vénérologie 2007
- [33] N. Fekih, B. Fazaa a, N. Kerkeni, Tuberculous lupus, Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 409-412
- [34] J Richard, J Robertson, H Wakelin, A colour handbook of dermatology, 2010
- [35] http://anabile.webethan.org/spip.php?page=printarticle&id_article=1715&lang=fr
- [36] Scrofuloderma: A misleading lesion A. Labit, T. Thubert, P. Blanc
- [37] A. Labita, T. Thubertb, P. Blanc, Chancre d'inoculation tuberculeux : localisation exceptionnelle, annales dermatologie vénérologie 2005
- [38] N. GHARIANI, L. BOUSSOFARA, M. DENGUEZLI, Lésion verruqueuse du dos de la main, annales de Dermatologie et Vénérologie 2006
- [39] N. Guerouaza,b, H. Benhibaa,b, B. Hassama L'érythème induré de Bazin : localisation atypique, ADF 2013
- [40] FZ. Nasreddine, S. Chiheb, H. Benchikhi, Érythème induré de Bazin: efficacité des antibacillaires, JDP 2014
- [41] H.KOMATSU, A.TERUNUMA, N.TABATA, Mycobacterium avium infection of the skin associated with lichen scrofulosorum: report of three cases, British Journal of Dermatology 1999

- [42] L. ROSS H. CHONG, T. COLLYNS, Lichen scrofulosorum caused by *Mycobacterium szulgai*: a new cause of a tuberculide reaction, *British Journal of Dermatology* 2007 156, pp575-612
- [43] Buffet P. Leishmaniose cutanée. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-395-A-15, 2008.
- [44] Ben Ismail R, Ben Rachid M.S. Epidémiologie des leishmanioses en Tunisie. *Maladies Tropicales Transmissibles* 1989 :73-80.
- [45] Aubry P. Leishmanioses, Actualités 2014. Cour pour le diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan Indien.
- [46] Rapport annuel 2007 du bulletin épidémiologique. Programme de lutte contre les leishmanioses.
- [47] M. Rhajaoui. Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique. *Pathol Biol (Paris)* (2009).
- [48] M. Er-Rami, S. Benjelloun , H. LahlouA et all . La leishmaniose cutanée à l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès (Maroc): à propos de 49 cas diagnostiqués entre 2005 et 2011. *Pathologie biologie*. In Press Corrected Proof.
- [49] A. Masmoudi, N. Ayadi, S. Boudaya et al. Polymorphisme clinique de la leishmaniose cutanée du centre et sud tunisien. *Bull Soc Pathol Exot*, 2007, Vol : 100, 1 : 36-40.
- [50] H. Zait, B. Hamrioui .Leishmanioses cutanées en Algérie. Bilan de 386 cas diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007. *Rev Francoph Lab*, 2009, 412 : 33-39.

- [51] P.BUFFET Leishmaniose cutanée : peut-on déterminer l'espèce infectante sur la seule clinique? Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, 515-517
- [52] Beatrice Flageul, Le diagnostic de la lepre, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2011
- [53] H. Chaabane, I. Chami, L. Ayedi, Chronic borderline tuberculoid leprosy, annales de dermatologie et vénérologie 2014
- [54] F. Reibel, E. Cambau, A. Aubry, History and current treatment of leprosy, Journal des Anti-infectieux 2015
- [55] B. Crickx, Granulomes cutanés non infectieux, Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles, 2009 p566
- [56] V. Descamps, F. Bouscarat, E. Marinho, Cutaneous sarcoidosis, EMC-Dermatologie Cosmétologie 2 2005
- [57] Ben Jennet S, Benmously R, Chaâbane S, Fennich S, Marrak H, Mouhamed Z, Mokhtar I. Cutaneous sarcoidosis through a hospital series of 28 cases. Tunis Med. 2008 May; 86(5):447-50.
- [58] Witold K. Jacyk, MD. Cutaneous sarcoidosis in black South Africans. International Journal of Dermatology 1999; 38: 841-845.
- [59] Vikram K.M, Nand LS, Ramesh CS, Vikas CS. Cutaneous sarcoidosis: Clinical profile of 23 Indian patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol. January-February 2007 ; vol 73, Issue1.
- [60] Wu, J.Y.-Y. Lee. Cutaneous sarcoidosis in southern Taiwan: clinicopathologic study of a series with high proportions of lesions confined to the face and angioliupoid variant. JEADV 2013, 27, 499-505.

- [61] Olumide et al. Cutaneous sarcoidosis in Nigeria. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1222–1224.
- [62] M. Moudatir, M. Benzakour, W. Bouissar, Sarcoïdose cutanée, *La Revue de médecine interne* 36S 2015
- [63] P. Mulliez¹, Y. Baclet², C. Lefebvre, Sarcoïdose et/ou granulome à corps étranger , *Rev Mal Respir* 2007
- [64] G.-E. Piérard, C. Flagothier, P. Quatresooz, C. Piérard-ranchimont, Foreign body granulomas of exogenous and endogenous origin, *EMC-Dermatologie Cosmétologie* 2, 2005 170–176
- [65] G. Do-Pham, O. Vérola, P. Perri , B. Flageul, Granulome silicotique et sarcoïdose, *JDP Journées Dermatologiques de Paris* 2011
- [66] M. Naouri, Réactivation d'un granulome silicotique par un granulome sur fil résorbable, explorés par échographie cutanée haute resolution
- [67] S. Topin¹, S. Michalak Provost , P. Harry, C. Le Clec'h, Une complication inattendue après une injection accidentelle d'un vaccin vétérinaire, *JDP Journal Dermatologiques de Paris* 2014
- [68] H. Boudhir, J. Bouhllab, Granulome annulaire généralisé, *Presse Med* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.02.017>.
- [69] L. Charbit, A. Valois, Nécrobiose lipoiidique, *Presse Med*. 2014; 43: 622–623
- [70] Balus L, Manente L, Remotti D, Grammatico P, Bellocchi M. Granulomatous slack skin: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 1996; 18(2):199–206
- [71] Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology*. 2003; 206(4):393–397

- [72] W.Kempf; S.Ostheeren-Michaelis; M.Paulli, Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin : A Multicenter Study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2008
- [73] M Fischer, J.Wohlrab, H.Audring, Granulomatous mycosis fungoides. Report of two cases and review of the literature, JEADV (2000) 14, 196-202
- [74] J. WECHSLER, Mycosis fongoïde, Histopathologie cutanée, Ann Dermatol Venereol 2004;131:849-52
- [75] W.Kempf, S.Ostheeren-Michaelis, M.Paulli, Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin, ARCH DERMATOL/ VOL 144 (NO. 12), DEC 2008 WWW.ARCHDERMATOL.COM 1609
- [76] A. Shah, A. Safaya, Granulomatous slack skin disease: a review, in comparison with mycosis fungoides, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology^a 2012 European Academy of Dermatology and Venereology
- [77] Karen O Goldsztajn, Beatriz Moritz Trope, and Marcia Ramos-e-Silva, Granulomatous slack skin. Histopathology diagnosis preceding clinical manifestations by 12 years, J Dermatol Case ReD 2012 Dec 31: 6(4): 108-112.
- [78] Diepgen TL, Yihune G et al. Dermatology Online Atlas. Published online at: [http:// www.dermis.net/doia/](http://www.dermis.net/doia/)
- [79] <http://www.histology.be/atlas/HG/general/right/HG-Con-CEtr.htm>
- [80] Pellicano et al. Dermoscopy of Cutaneous Sarcoidosis. Dermatology 2010;221:51-54.
- [81] Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, Ruocco E, Hofmann- Wellenhof R, Soyer HP: Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. Arch Dermatol 2004; 140: 1485-1489.

- [82] Adele H et al. Sarcoidosis : A comprehensive review and update for the dermatologist, part I. Cutaneous disease, J Am Acad Dermatol, may 2012; 66: 699.e1–699.e18.
- [83] Joachim MQ, Antje P, Gernot Z. Pathogenesis of sarcoidosis. Presse Med. 2012; 41: e275–e287.
- [84] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- [85] Skowron F. et coll., Dermatology, 2000, 201, 287
- [86] Frieden I. et coll., arch. Dermatol., 1989, 125, 369.
- [87] J.-L. Schmutz, Signes cliniques de la rosacée, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2014) 141, S151–S157
- [88] Cribier B. La rosacée. Paris; Masson: juin 2002.
- [89] Van de Scheur MR, Van der Waal RIF, Starink TM. Lupus miliaris disseminatus faciei: a distinctive rosacea-like syndrome and not a granulomatous form of rosacea. Dermatology 2003;206:120–3.