



**HAL**  
open science

# Devenir des patients après découverte d'un granulome avec nécrose caseuse : une étude rétrospective observationnelle multicentrique (PECASGRA)

Chloé Deplaix

► **To cite this version:**

Chloé Deplaix. Devenir des patients après découverte d'un granulome avec nécrose caseuse : une étude rétrospective observationnelle multicentrique (PECASGRA). Pneumologie et système respiratoire. 2024. dumas-04741333

**HAL Id: dumas-04741333**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04741333v1>**

Submitted on 17 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**  
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE DE PNEUMOLOGIE

**DEVENIR DES PATIENTS APRES DECOUVERTE D'UN  
GRANULOME AVEC NECROSE CASEUSE : UNE ETUDE  
RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE MULTICENTRIQUE  
(PECASGRA)**

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2024  
Thèse numéro 2024-126

**Par Chloé DEPLAIX**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Docteur Youcef DOUADI

**Directeur de thèse :**

Madame le Professeur Claire Andrejak

---



# Remerciements

A mon Président de jury,

**Monsieur le Professeur Vincent Jounieaux**

Professeur des Universités au CHU d'Amiens

Chef du service de pneumologie au CHU d'Amiens

*Vous me faites le grand honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect. Je tiens à vous remercier particulièrement pour votre enseignement et votre bienveillance.*

A ma directrice de Thèse,

**Madame le Professeur Claire Andrejak**

Professeur des Universités au CHU d'Amiens

Responsable de la Fédération Hospitalo Universitaire RESPIRE

Secrétaire Générale du Conseil Scientifique de la Société de Pneumologie de Langue Française

Responsable du Groupe de Recherche et d'Enseignement en Pneumo-Infectiologie

Chevalier de l'ordre national du mérite

*Tu me fais l'honneur d'être ma directrice de thèse et tu as toute ma reconnaissance.*

*Ton parcours est inspirant et je suis ici grâce à toi. Merci de m'avoir donné très tôt la passion pour la pneumologie, qui est, et je te cite, en « en toute objectivité, la meilleure des spécialités ». Je me souviens, lorsque j'étais externe et que je venais voir tes consultations, tu me présentais déjà comme « une future pneumologue ». Ça y est, on y est presque.*

*Merci de te battre pour tes internes, merci pour ton soutien. Je suis fière d'avoir pu travailler dans ton service. Comme je te l'ai déjà dit, tu es vraiment la meilleure professeuse du monde, passionnante et passionnée, brillante et bienveillante et j'aurais toujours énormément d'admiration pour toi.*

Au membre du jury,

**Monsieur le Professeur Denis Chatelain**

Professeur des Universités au CHU d'Amiens dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Chef du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.*

Au membre du jury,

**Monsieur le Docteur Youcef Douadi**

Praticien hospitalier dans service de pneumologie du CH de Saint Quentin

*Tu me fais l'honneur d'être membre du jury de thèse et tu as toute ma reconnaissance. Je tiens à te remercier particulièrement pour ton enseignement, pour ton engagement auprès de nous tous, pour ton soutien, et pour ton éternelle bonne humeur.*

## **A tous ceux qui m'ont aidé dans l'écriture de cette thèse,**

Aux différents médecins qui m'ont transmis les données des patients inclus dans cette thèse, que je n'ai pas déjà cités,

- **Dr Hauteclocque**, Chef de service et praticien hospitalier au CH de Creil
  - **Dr Leleu**, Chef de service et praticien hospitalier au CH d'Abbeville
  - **Dr Ait Bachir**, Chef de service et praticien hospitalier au CH de Chauny
  - **Dr Ait Addi**, Praticien hospitalier au CH de Dax (et au plaisir de te revoir)
  - **Dr Belle**, Chef de service et praticien hospitalier au CH de Compiègne
  - **Dr Rohart**, Pneumologue à Saint Quentin
  - **Dr Marx**, Praticien hospitalier au CHU d'Anger
  - **Dr Lecerf**, Praticien hospitalier au CH de Beauvais
  - **Dr Barnier** : Praticien hospitalier au CHU de Brest
- Merci à tous pour votre aide précieuse

(et merci aussi à toutes vos secrétaires, qui font un travail colossal).

**A Madame Stéphanie Devaux**, sans qui cette thèse n'aurait pas été possible, merci pour ton aide et merci pour l'ensemble de ton travail dans les RCP.

**Au Docteur Charlotte Menigoz**, Chef de clinique au CHU de Nantes, ou devrais-je dire «Professeur ». Quelle joie d'avoir pu faire ta rencontre. Tu as toute ma reconnaissance pour ton aide dans ma thèse et pour tout ce que tu m'as transmis dans ce stage. Ravie de t'avoir vu « sublimer » en réalisant mes statistiques.

Tu es une belle personne, énergique, passionnée, toujours de bonne humeur et je t'admire pour ça. Je te remercie pour ta gentillesse à mon égard, bien que « ce ne soit pas un métier d'être gentil ». Tu as toute mon amitié. La bise à Régis et Titouan pour qui j'ai également beaucoup d'affection. Hâte de retourner voir un match de foot avec vous tous et Lola et des soirées dimanches Banyuls.



Je tiens également à exprimer ma reconnaissance :

### **Aux chefs du CHU d'Amiens, que je n'ai pas déjà cités,**

**Dr Damien Basille**, dit « la force tranquille », merci d'avoir toujours été là quand on avait besoin de toi, merci pour ton enseignement précieux, **au Dr Bénédicte Toublanc et au Dr Isabelle Mayeux**, j'ai adoré passer aux soins, Isabelle, encore désolée d'être arrivée pas très fraîche sur une de mes astreintes... **au Dr Lola Soriot, au Dr Lucie Hordequin, au Dr Mélanie Drubert, au Dr Claire Poulet et au Docteur Géraldine François**: A tous merci pour votre enseignement.

### **A l'équipe du CHU d'Amiens**

**A mes cointernes du love** : **Maxence** et **Safia**, qu'est-ce que je vous aime tous les deux, quels fous rires on a eu. Maxence t'es un mec brillant, drôle, en qui on peut avoir entièrement confiance. Ma belle **Safia**, tellement heureuse que tu poursuives l'aventure avec nous, en tant que pneumologue. Tu le mérites vraiment, tu es un excellent médecin. Je vous souhaite à tous les deux beaucoup de bonheur et de rire dans votre vie. Vous allez me manquer.

**A tous mes cointernes** : **Aurore**, notre princesse nationale, **Romain**, notre superman national (je suis sûre que tu es ravi que je te mette à côté d'Aurore), à **Lucas**, mon solide cointernes en tant de guerre, **Céline**, toujours vaillante, excepté face aux malaises vagues de tes patients (« il a fait un malaise donc j'ai fait un malaise » reste gravé dans ma mémoire), **Corentin**, mon éternel partenaire de rock en congrès, sache que tu seras toujours à mes pieds, à **Raphaëlle**, tu dis tout ce que tu penses et je t'adore pour ça, à **Camille**, ton amour pour les pringles et la poll dance, je suis déçue de ne pas avoir vu plus de démonstrations, à **Margaux**, et ta bonne humeur à toute épreuve, à **Jules**, un vrai p'tit amour ce mec, bien Poly comme il faut, à **Lucas Dilly**, à **Clarysse** ma quasi cousine, à **Sami**, toi aussi t'es un ptit amour. Merci à vous tous.

**Aussi aux cointernes gériatriques**, qui selon la légende auraient connu les dinosaures, j'ai nommé **Louis Danchin**, ton amour pour le vin, tes expressions perchées, je t'adore, à **Nicolas Storme**, dans le genre « force tranquille », tu es pas mal non plus, à **Julia** et ton dévouement pour la médecine (s'il te plaît les premières lignes sont à prendre au second degré Julia, second degré. 30ans c'est jeune, tout le monde le sait), aux belles **Kelly Vetel** et **Marie Mercier**, à la douceur incarnée : **Pauline**, merci pour toute aide et notamment sur mon début d'internat, à **Nour**, qu'est-ce qu'on a pu rigoler toutes les deux en garde et merci de ta confiance.

**A MAM**, mon grand frère par adoption. Merci pour ta bienveillance et ton amitié. Je te souhaite que du bonheur dans ta vie

**A Nouara** et **Christelle**, pour les petits potins du matin à l'accueil.

**A Madame Angélique Decarsin**, que je connais depuis le tout début de mes études en stage infirmier après la PACES, vous étiez quelque part un peu la « maman » de ce stage. J'ai eu la chance de vous retrouver par la suite avec grand plaisir tout au long de mon parcours. Je garde en moi précieusement les conseils que vous m'aviez donnés : J'espère pouvoir dire aujourd'hui que la communication, la relation avec l'équipe soignante est au cœur de ma pratique quotidienne. Je vous remercie et je suis très touchée que vous acceptiez de venir à ma thèse, c'est très symbolique pour moi.

## A l'équipe de St Quentin, ceux que je n'ai pas déjà cité

**Dr Charles Dayen, Dr Camille Garoute, Dr Rémi Suguenot, Dr Emmanuelle Lecuyer, Dr Isabelle Rault, Dr Houcine Bentayeb, Dr Julien Monconduit, Dr Charlotte Trouvé** : j'ai pris tellement de plaisir à passer dans votre service. Vous m'avez beaucoup aidée, beaucoup appris, et surtout le plus important vous m'avez redonné le goût dans mon métier. Merci infiniment.

## A l'équipe du CHU de Nantes,

**Au Professeur Blanc**, chef de service de pneumologie au CHU de Nantes, je vous remercie de m'avoir accueillie pendant 6 mois, et merci de me faire confiance pour une année supplémentaire. Je suis honorée de travailler dans votre service.

**Au Dr Stéphanie Dirou**, praticien hospitalier au CHU de Nantes, un immense merci pour ton accueil dans ce service, merci pour ton soutien et ta bienveillance à mon égard (particulièrement en ce jour où je dois imprimer ma thèse, tu m'as bien aidée). Tu es probablement la PH la plus classe que j'aie rencontrée. Hâte des soirées karaokés.

A mes cointernes de la team sud, **Anaëlle, Perrine et Skander**. Merci pour les fous rires, les soirées, l'entre-aide, un plaisir d'avoir travaillé, et pas travaillé avec vous. Il fait chaud au sud.

A **Céline Chaillou**, merci pour ton aide précieuse dans toutes mes démarches, je t'en suis vraiment reconnaissante. Tu étais là quand on avait besoin de toi. Merci.

A **Philippe Romenteau**, dit « le brestois ». T'es vraiment un chic type toi. J'ai adoré arpenter Nantes avec toi le samedi après-midi. Et merci de m'avoir fait rencontrer la femme de ma vie!! ;)

Au **Docteur Christine Sagand**, merci pour les conseils sur les granulomes et merci pour le prêt des images.

A l'équipe de l'USIP, **Dr Naila Benkalfate, Dr Hakim Alami, Dr Jean Morin, Dr Cédric Bretonnière**, et surtout **Dr Sandrine Jaffre**, j'ai été très touchée et honorée que tu me proposes un post de Docteur Junior au sein de ton service.

Aux différents chefs de Nantes que je n'ai pas cités avec qui j'ai eu l'occasion de travailler : **Dr Baptistine Bommelaer** (dit « BB », je suis sûre que tu aimerais St Jean de Luz), **Dr Antoine Moui** (et ton humour), **Dr Anne-Laure Chene** (et nos sueurs froides en garde, notre passion commune pour les granulomes), **Dr Arnaud Cavaillès, Dr Marie-Charlotte Luong, Dr Laurent Cellerin, Dr Charlotte Bry, Dr Delphine Horeau Langlard, Dr Isabelle Danner-Boucher** : Merci pour votre enseignement, j'ai énormément appris sur ce semestre, je suis ravie.

Aux internes nantais que j'ai pu rencontrer : **Irène** (et la clinique de l'essoufflé), **Antonin** (pour ton humour), **Cécile, Lucas**, (je vous l'ai déjà dit et je vous le répète, arrêtez de nous piquer l'échographe), **Julia** (pour nos échanges), **Ambre, Oscar et Valentin, Louis, Marine (dite, « la belle Marine »)** : merci pour votre accueil, vous êtes tous chouettes.

A mes colocos de l'internat de Nantes et particulièrement à **Albane**, l'âme de cet internat, bourguignonne égarée, neurologue de renom, adoratrice du bleu vif, amatrice de moutarde de qualité et de gâteaux nantais, sait porter un frigo mais se brise une cheville sur une marche de 7.4cm, tu es la personne la plus drôle que cette terre ait portée et grâce à toi j'ai gagné 5 ans d'espérance de vie (d'après une étude randomisée de qualité évoquée dans le magazine français Voici, chaque fou rire fait gagner 5 minutes d'espérance de vie).

et aussi à **Levana, Mathieu, Valentin, Victor, Jadou, Saadé, Vincent**

A **Franck**, l'homme qui prend soin des soignants.

### A mes amis,

**Au Dr Chloé Coppens** (enfin j'espère vu que tu passes ta thèse 3 jours avant moi). Cela fait dix ans (Dix ans ? Dix ans ! Eh oui dix ans...) que l'on se connaît avec Charlie, quel beau chemin nous avons parcouru ensemble. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi et sache que c'est entièrement réciproque. Merci pour ton soutien dans mes moments de doute. Tu es une amie précieuse, je te souhaite tout le bonheur du monde, et je sais que tu en as déjà pris le chemin.

**Au Dr Charlotte Florin**, ou devrais-je dire « la nantaise réussie ». Quel plaisir de te connaître et d'avoir pu te retrouver à Nantes ce semestre. Je te remercie pour tous les bons moments partagés ensemble, ta spontanéité et ta joie de vivre. Je suis tellement heureuse de voir à quel point tu es épanouie et radieuse aujourd'hui. Tu es également une amie très chère à mes yeux, je te souhaite plein de bonheur et de lumière dans ta vie.

**A Solène Gallas**, Soulène, ma meilleure amie. Nous avons passé l'ensemble nos études à tout faire à deux et te quitter pour l'internat a été vraiment difficile pour moi. Tout ce que je sais, c'est que lorsqu'on se retrouve, c'est comme si on s'était quittées la veille. Je suis si heureuse que tu aies trouvé ta voie à Marseille et que tu t'épanouisses dans ta spécialité. Tu es mon amie pour la vie, tu seras toujours la bienvenue chez moi et je serais toujours là pour toi. Je vous aime fort toi et Mathieu.

A mes amies d'enfance, **Matiti, Coco, Anna, Auxane, Florianne, Camille**, aux copines du club mickey, **Yona** et **Jeanne**, merci d'être dans ma vie.

A tous mes cointernes, collègues, amis que je n'ai pas cités, merci à vous.

A **Stéphanie**, à qui je dédicace les 10 premières pages, merci de m'avoir aidée à rester concentrée et en forme, merci pour nos échanges. ;)

## A ma famille,

Au **Dr Philippe Deplaix**, mon papa adoré. Tu nous as toujours poussées vers le haut toutes les trois, bien que cela ait dû passer par quatre années forcées de latin. J'ai grandi en t'admirant, et me voilà à te suivre dans tes traces. Merci d'attendre systématiquement que le train démarre avant de repartir. Merci de ne jamais nous laisser tomber. Je suis fière d'être ta fille, et je t'aime de tout mon cœur.

Au **Dr Catherine Deplaix**, ma mamounette chérie. Je t'aime tellement fort. Merci pour ton soutien indéfectible, merci pour les petites attentions glissées dans nos valises, merci de nous prendre dans tes bras, merci de t'être souciee pour nous, merci d'avoir pris soin de nous. Tu es tellement belle, tu rayannes. Merci de m'avoir appris à regarder la lumière. Je t'admire et je suis fière d'être ta fille.

A mes deux petites sœurs que j'aime d'amour, vous êtes toutes les deux adoptées mais je vous aime comme si on partageait le même sang. Askip on a quand même les mêmes yeux et le même sourire, c'est louche... **Clémentine** l'aventurière indépendante, surfeuse confirmée des vagues indonésiennes et **Noémie** mon bébé chat basque, photographe professionnelle de couchers de soleils landais ou luziens : nous empruntons toutes des voix différentes mais je crois que nous restons toutes les trois attachées à la mer. Je vous souhaite de vous épanouir et d'être heureuse sur le chemin que vous choisirez. Je vous aime fort.

A toute ma famille, **grand-père et mamie, Vava et Nande** qui nous regarde d'en haut, à **Suzy et Jean Mi, à Monique**, à mon parrain **Eric**, ma marraine **Tito**, tous mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, merci pour votre amour.

## SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| Remerciements .....   | 3  |
| Sigles.....   | 14 |
| Introduction.....   | 16 |
| 1 Tuberculose maladie .....   | 16 |
| 1.1 Epidémiologie .....   | 16 |
| 1.2 Signes cliniques et radiologiques .....   | 16 |
| 1.3 Diagnostic.....   | 19 |
| 1.4 Traitement.....   | 20 |
| 1.5 Physiopathologie.....   | 20 |
| 2 Granulome .....   | 22 |
| 2.1 Anatomico-pathologie.....   | 22 |
| 2.2 Diagnostic étiologique d'un granulome .....   | 23 |
| 2.3 Démarche diagnostique.....  | 25 |
| 2.4 Différentes étiologies et leurs caractéristiques anatomopathologies (hors BK) ..... | 28 |
| 2.4.1 Infections à NTM .....  | 28 |
| 2.4.2 Aspergillose.....   | 29 |
| 2.4.3 Nocardiose.....   | 31 |
| 2.4.4 Actynomycose .....  | 32 |
| 2.4.5 Cryptococcose.....  | 32 |
| 2.4.6 Histoplasmoses.....   | 33 |
| 2.4.7 Coccidioïmycose .....   | 33 |
| 2.4.8 Blastomycose.....   | 34 |
| 2.4.9 Sarcoidose .....  | 34 |
| 2.4.10 Pneumopathie d'hypersensibilité.....   | 34 |
| 2.4.11 Vasculites à ANCA .....  | 35 |
| 2.4.12 Autres .....   | 35 |
| 3 Objectifs de l'étude .....  | 36 |
| Matériel et méthodes .....  | 37 |
| 1 Objectifs .....   | 37 |
| 2 Design de l'étude .....   | 37 |
| 2 Patients et données .....   | 37 |
| 3 Analyse statistique .....   | 38 |
| 4 Cadre réglementaire .....   | 39 |
| Résultats .....   | 40 |

|     |                               |    |
|-----|-------------------------------|----|
| 1   | Patients .....                | 40 |
| 2   | Prise en charge .....         | 42 |
| 3   | Devenir des patients .....    | 46 |
| 3.1 | Comparaison des groupes ..... | 46 |
| 3.2 | Groupe traitement .....       | 47 |
| 3.3 | Groupe surveillance .....     | 47 |
|     | Discussion.....               | 48 |
|     | CONCLUSION .....              | 53 |
|     | Liste des tables .....        | 54 |
|     | Liste des figures .....       | 55 |
|     | Références.....               | 56 |

# Sigles

|             |   |
|-------------|---|
| <b>ABPA</b> | Aspergillose broncho pulmonaire allergique    |
| <b>ADA</b>  | Adénosine déaminase                           |
| <b>AEG</b>  | Altération de l'état général                  |
| <b>BAAR</b> | Bacille acido-alcool résistants               |
| <b>BCG</b>  | <i>Bronchocentric Granulomatosis</i>          |
| <b>BPCO</b> | Broncho-pneumopathie chronique obstructive    |
| <b>BK</b>   | Bacille de koch                               |
| <b>CH</b>   | Centre hospitalier                            |
| <b>CHU</b>  | Centre hospitalo-universitaire                |
| <b>CSS</b>  | <i>Churg Strauss Syndrome</i>                 |
| <b>ECBC</b> | Examen cyto bactériologique des crachats      |
| <b>ECD</b>  | <i>Erdheim-Chester Disease</i>                |
| <b>GEPA</b> | Granulomatose éosinophilique avec polyangéite |
| <b>GIP</b>  | <i>Giant cell Interstitial Pneumonia</i>      |
| <b>GPA</b>  | Granulomatose avec polyangéite                |
| <b>HE</b>   | Hématoxyline et éosine                        |
| <b>HSP</b>  | <i>Hypersensitivity Pneumonia</i>             |
| <b>ITL</b>  | Infection tuberculeuse latente                |
| <b>LIP</b>  | <i>Lymphocytic interstitial pneumonia</i>     |
| <b>LYG</b>  | <i>Lymphomatoid Granulomatosis</i>            |
| <b>MAC</b>  | <i>Mycobacterium avium complex</i>            |
| <b>NGS</b>  | <i>Next generation sequencing</i>             |
| <b>NSG</b>  | <i>Necrotizing Sarcoid Granulomatosis</i>     |
| <b>NTM</b>  | Mycobactéries non tuberculeuses               |
| <b>NK</b>   | <i>Cellules natural killer</i>                |
| <b>OMS</b>  | Organisation Mondiale de la Santé             |

|            |  |
|------------|--|
| <b>PCR</b> | <i>Polymerase chain reaction</i>           |
| <b>PHS</b> | Pneumopathie d'hypersensibilité            |
| <b>PNE</b> | Polynucléaires éosinophiles                |
| <b>PNN</b> | Polynucléaires neutrophiles                |
| <b>PO</b>  | Per os                                     |
| <b>SAS</b> | Syndrome d'apnée du sommeil                |
| <b>RCP</b> | Réunion de concertation pluridisciplinaire |



# Introduction

## 1 Tuberculose maladie

### 1.1 Epidémiologie

La tuberculose maladie est une pathologie infectieuse touchant principalement le système respiratoire. Elle est liée à la transmission interhumaine du Bacille de Koch, un bacille acido-alcoolo-résistant (BAAR) par voie aérienne, par inhalation de gouttelettes en suspension. Elle est favorisée par la dénutrition, des conditions socio-économiques défavorables, l'immunodépression et l'émigration de zones d'endémies.

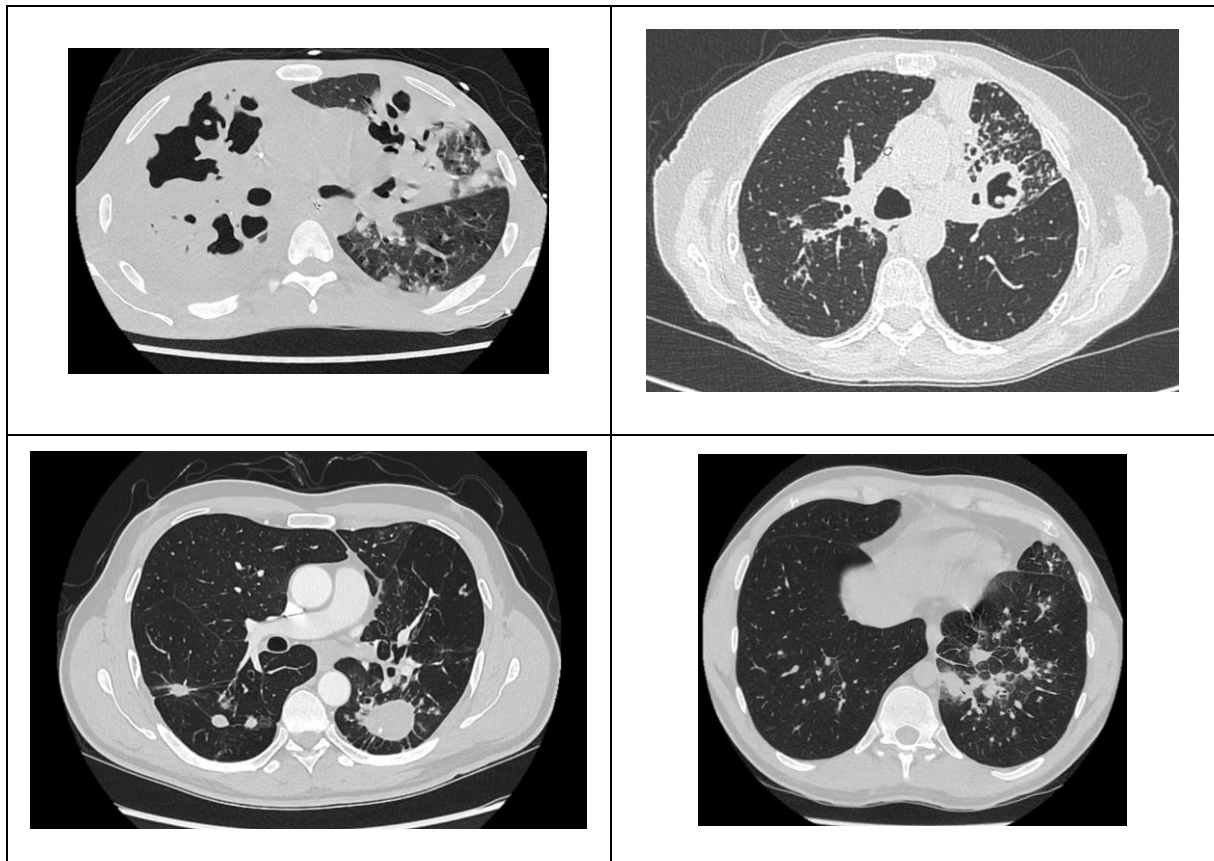
D'un point de vue historique, certaines études génomiques suggèrent que l'ancêtre commun aux différentes espèces de *Mycobacterium tuberculosis* remonterait à 3 millions d'années dans l'est de l'Afrique. Nos ancêtres hominidés sont également originaires de cette région. Ils auraient donc déjà pu être exposés au bacille et auraient déjà hypothétiquement souffert de la tuberculose. [1] Les preuves archéologiques et génétiques de de tuberculose maladie remontent quant à elles à 5000 ans sur des momies égyptiennes. [2] Les lésions mises en évidence sont des lésions compatibles avec un mal de Pott. Il n'y a en revanche pas de trace de tuberculose pulmonaire, les poumons étant souvent retirés par les embaumeurs. [3]

Selon l'OMS, l'incidence de la maladie en 2020 est de 9,9 millions de cas dans le monde, avec 1,5 millions de personnes décédées la même année. À l'échelle mondiale, la tuberculose est la 13ème cause de mortalité et la deuxième due à une maladie infectieuse, derrière la COVID-19.

En France en 2020, selon Santé Publique France, l'incidence est de 4606 cas soit 6,8 cas pour 100 000 habitants.

### 1.2 Signes cliniques et radiologiques

Cliniquement, les patients atteints présentent des symptômes non spécifiques avec une toux et des expectorations chroniques, des épisodes d'hémoptysie dans 10% des cas, une altération de l'état général et des sueurs nocturnes. [4]

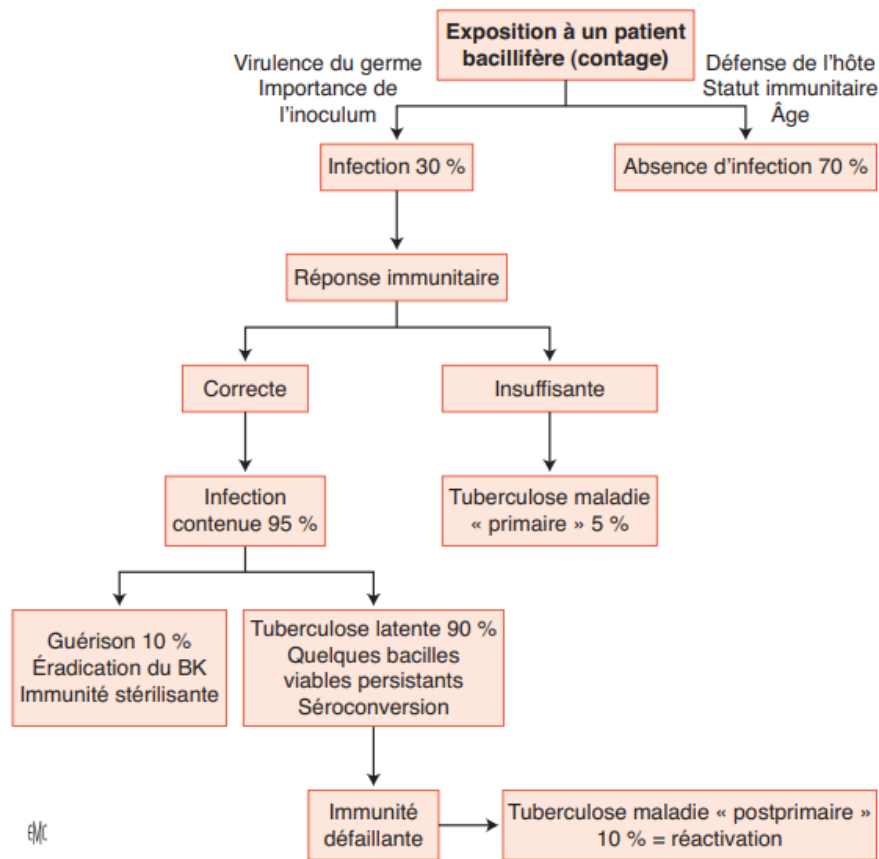


**Figure 1: Différents aspects scanographiques de tuberculose pulmonaire, remerciements au service de pneumologie de Nantes pour les images.**

De haut en bas de gauche à droite : 1 : Excavations bilatérales avec importantes destruction parenchymateuse à droite, 2 : Excavation lobe supérieur gauche et arbre en bourgeon bilatéral, 3 : Aspect mimant une pathologie cancéreuse avec masse lobaire inférieure gauche et nodules à droite, 4 : Aspect mimant une bronchopneumopathie à germe banal du lobe inférieur gauche

Sur le scanner thoracique, il peut y avoir des adénopathies médiastinales, paratrachéales, trachéobronchiques, sous carénares et hilaires[5]. Ces dernières sont souvent associées à des lésions parenchymateuses : Il peut s'agir d'excavations, de condensations mimant une pneumopathie aigue communautaire, d'infiltrats, d'atteinte bronchiolaire type « arbre en bourgeons » lorsqu'une zone de nécrose caséuse communique avec l'arbre bronchique. Plus

rarement la tuberculose peut également mimer une maladie cancéreuse par un aspect de masse ou nodules multiples évoquant des métastases [5] (voir figure 1).



**Figure 2: Histoire naturelle de la tuberculose après contact avec un sujet bacillifère, d’après Fockyee et al. [5]**

Lors de l’infection primaire de tuberculose maladie, les lésions parenchymateuses de type condensation et infiltrat se situent principalement dans les lobes les mieux ventilés, à savoir les lobes inférieurs et moyen (voir figure 2). Elles sont associées à des adénopathies médiastinales. Dans les formes de tuberculose maladie dites « post primaires », c’est-à-dire de réactivation après une infection tuberculeuse latente, les lésions de types nodules, condensations confluentes, excavations, arbres en bourgeons atteignent préférentiellement les zones pulmonaires apicales [5,6].

Il existe des formes pleurales, plus importantes dans l’infection primaire chez les patients VIH, les enfants et jeunes adultes [7]. Dans certains cas, la maladie se répand par voie hématogène, donne un aspect de miliaire au niveau parenchymateux et peut atteindre l’ensemble des organes : os, articulations, foie, rate, système nerveux central, tractus digestif, tractus urogénital. Les séquelles de tuberculose sont caractérisées par des lésions fibrosantes,

des atélectasies cicatricielles des emphysemes paracatriciels liés à la destruction parenchymateuse par l'infection, des broncheectasies [6].

### 1.3 Diagnostic

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire se fait sur les prélèvements respiratoires, qu'ils proviennent d'examens cyto bactériologiques des crachats (ECBC) à visée mycobactériologie, de tubages gastriques ou de prélèvements réalisés sous fibroscopie. Il est possible de poser le diagnostic à l'aide de l'examen direct au microscope lorsque le patient est très bacillifère. Il faut pour cela utiliser une coloration spécifique (Ziehl-Neelsen ou auramine-O) car les BAAR ne sont pas visualisables sur les colorations classiques de Gram.

Par la suite, le prélèvement respiratoire est mis en culture soit sur un milieu solide spécifique de type Löwenstein-jensen, soit en milieu liquide. *Mycobacterium tuberculosis* (BK) est une bactérie à croissance lente, les colonies sont donc visibles après 3 à 6 semaines de culture en milieu solide. La culture en milieu liquide diminue le délai diagnostique de 2 semaines mais est plus propice aux contaminations. La sensibilité de la culture est de 60 à 90% avec une spécificité de 100% [8].

Aujourd'hui, le diagnostic est facilité et accéléré grâce aux tests PCR (polymerase chain reaction) qui permettent d'identifier la mycobactérie ainsi que son profil de résistance génotypique. Il est possible en première intention de détecter les résistances à la rifampicine grâce au gène *rpoB* ainsi qu'à l'isoniazide grâce aux gènes *katG* et *inhA* [9–13]. La sensibilité est supérieure à 95% sur les prélèvements respiratoires avec un examen direct positif et de 65 à 77% sur les prélèvements avec un direct négatif [8]. En cas de résistance, certains laboratoires proposent un complément par PCR pour détecter la résistance aux traitements de 2<sup>nd</sup> ligne et notamment les résistances aux fluoroquinolones, à l'éthambutol et à l'amikacine [14]. Les techniques de types NGS (Next generation sequencing) qui permettent un séquençage complet des résistances à l'ensemble des antibiotiques de seconde ligne sont actuellement trop coûteuses pour être utilisées en pratiques courante [14].

Dans certains cas, le diagnostic est fait fortuitement sur l'examen anatomo-pathologique de prélèvements histologiques. Il s'agit par exemple de cas de bilan de nodules, de masses, ou d'adénopathies faisant l'objet de biopsie. Encore une fois, les BAAR sont mis en évidence avec les colorations de Ziehl-Neelsen ou d'auramine-O [15].

Dans les formes pleurales, la culture du liquide est positive dans seulement 1/3 des cas. Il est possible de s'aider de la mesure de l'activité de l'adénosine déaminase (ADA), marqueur de tuberculose pleurale, principalement dans les exsudats lymphocytaires [4]. Il est possible de doser cette enzyme dans les péricardites et péritonites [7]. Le diagnostic des formes urogénitales et neuroméningée repose sur l'examen direct et la culture bactériologique des urines et du LCR respectivement. Il est également possible de s'aider de la biologie moléculaire avec les tests PCR [7]. Dans les formes extra thoraciques, la PCR a une sensibilité de 77% et une spécificité de 98% [8].

## **1.4 Traitement**

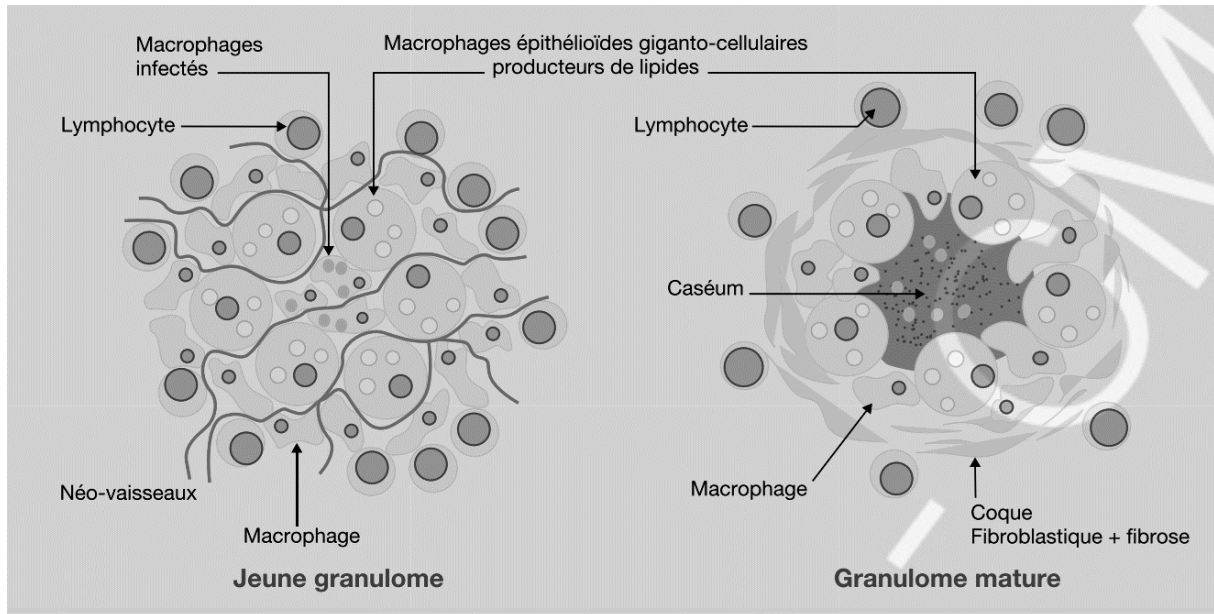
A ce jour, le traitement habituel de la tuberculose sensible est l'association d'une quadrithérapie par isoniazide rifampicine éthambutol et pyrazinamide pendant deux mois puis bithérapie par isoniazide rifampicine pendant 4 mois. Il s'agit donc d'un traitement long, avec un risque d'hépatite médicamenteuse avec le pyrazinamide et l'isoniazide principalement [16]. L'éthambutol est à risque de neuropathie optique toxique au niveau ophtalmologique et nécessite un suivi mensuel [17]. La rifampicine est un important inducteur enzymatique du cytochrome P450, et est donc à risque d'interactions notamment avec les anticoagulants oraux, les contraceptifs oraux, certains antirétroviraux, l'itraconazole, le verapamil, la digoxine, la ciclosporine [18]... Il colore également les sécrétions en orange bien que cet effet indésirable soit tout à fait bénin et même utilisé comme preuve d'une observance correcte.

## **1.5 Physiopathologie**

En premier lieu, la transmission est interhumaine, les sujets s'infectent par aérosolisation de gouttelettes contenant le bacille. Cette transmission est favorisée par la durée d'exposition des sujets à une personne infectée. Par la suite les bacilles parviennent au niveau des alvéoles, le foyer primaire, où ils sont phagocytés par les macrophages. Ils gagnent également le ganglion satellite, ce qui forme avec le foyer primaire, le complexe primaire [5,19].

La formation de granulomes est une réaction immunitaire permettant de limiter la prolifération des bacilles. C'est la primo infection tuberculose, généralement asymptomatique.

Les granulomes de la tuberculose sont des formations cellulaires de macrophages, polynucléaires neutrophiles, Cellules NK, lymphocytes T et B centrées le plus souvent par de la nécrose de macrophages infectés par le BK [15] (voir figure 3).



**Figure 3: Composition et évolution dynamique du granulome tuberculeux, d'après l'ECN Pilly 2023**

Dans 90% des cas, le système immunitaire parvient à limiter la prolifération de la mycobactérie, les bacilles restent quiescents. C'est l'infection tuberculeuse latente.

Cependant, l'évolution d'un patient à un autre est variable et peut aboutir à une tuberculose maladie.

Si le granulome a longtemps été considéré comme un élément protecteur de l'hôte face à la mycobactérie, des études plus récentes tendent à montrer que cette formation serait en faveur de la dissémination du BK, dans certains cas [20].

En premier lieu, le bacille phagocyté crée une immunosuppression locale. Il empêche le bon fonctionnement du macrophage, inhibe son apoptose, induit sa nécrose, favorisant sa dissémination. Il crée également une immunosuppression lymphocytaire locale en favorisant un profil TH2 immunomodulateur [21].

Les granulomes peuvent également se lyser, détruisant les structures environnantes jusqu'à former une cavité et faire évoluer l'infection vers une tuberculose maladie. Cette lyse est favorisée par un emballement du système immunitaire de l'hôte par le biais du recrutement

excessif de polynucléaire neutrophiles, de lymphocytes T CD4+ et par le biais de la production de métalloprotéinases et de cytokines pro inflammatoires. Le système immunitaire peut donc se retrouver à la fois inefficace contre le germe et délétère pour l'organisme.

Cette évolution est variable d'un sujet à l'autre, et également variable dans le temps chez un même sujet. Elle peut être favorisée, par la prise d'immunosuppresseurs, par des facteurs génétiques du sujet, son exposition au tabac, à la silice, aux biocarburants mais également par des coinfections avec le VIH par exemple [20]. Certaines études soulignent également le rôle du microbiote, à la fois pulmonaire, mais aussi intestinal. Par exemple, dans les modèles murins, une exposition préalable à une antibiothérapie crée une dysbiose intestinale, favorisant une charge plus importante en *M. tuberculosis* et une atteinte pulmonaire plus grave. Une transplantation fécale permettrait de restituer le microbiote intestinal et de réaugmenter le taux de TNF-alpha et de d'INF-gamma nécessaires à la lutte contre la mycobactérie. [22] Certaines études suggèrent également qu'une infection à *H. pylori* chez les patients présentant une infection tuberculeuse latente (ITL) protégerait de l'évolution vers une tuberculose maladie. [22]. Selon Amere et al.,[23] dans les pays avec une forte prévalence de tuberculose maladie (pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine), le tabac serait la cause de l'incidence de tuberculose de un cas sur 6, et participerait également à la mortalité d'un cas sur 7 patients. Le tabagisme serait associé à des lésions scanographiques plus importantes avec des lésions cavitaires et des atteintes bilatérales. Il s'agirait ici encore d'une altération du système immunitaire par diminution du taux d'INF-gamma [24].

La circonscription de la mycobactérie dépend donc d'un équilibre fragile entre l'immunité pro-inflammatoire et immunomodulatrice, de facteurs intrinsèques liés au patient et facteurs extrinsèques. L'évolution vers la tuberculose maladie est ainsi une rupture dans cet équilibre.

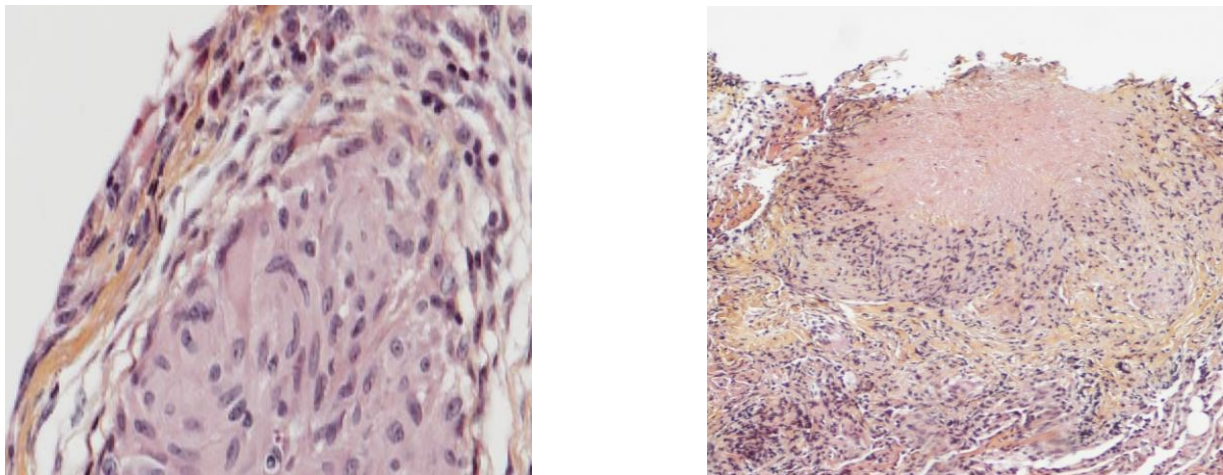
## **2 Granulome**

### **2.1 Anato-pathologie**

Le granulome est une collection organisée de cellules épithélioïdes mononuclées, les macrophages. Ce sont des cellules de grandes taille, agencées en palissade, dont le cytoplasme est abondant en éosinophile. Ils peuvent dans certains cas être centrés par de la nécrose (voir figure 4). Il peut exister dans certains cas une infiltration par des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (PNN et PNE), des plasmocytes, des fibroblastes, des cellules



géantes multi-nuclées. Ces dernières sont issues de la fusion de cellules épithélioïdes. Il existe notamment les cellules de Langhans, dont les noyaux se situent en périphérie de la cellule, en forme de fer à cheval. Elles sont mises en évidence dans des cas de tuberculose, de sarcoïdose ou lors d'infection fongique par exemple. Il existe aussi les cellules de Muller, dont les très nombreux noyaux sont disposés aléatoirement dans le cytoplasme. On les retrouve dans des granulomes réactionnels au corps étranger. Pour finir, les granulomes peuvent parfois être entourés de fibrose[19] [15]. Ces derniers éléments ne sont pas obligatoires pour l'appellation granulome.



**Figure 4: A gauche, granulome bien circonscrit, sans nécrose; à droite, granulome avec nécrose et bordure épithélioïde, en remerciant le Dr Christine Sagand, anatomopathologiste au CHU de Nantes**

## **2.2 Diagnostic étiologique d'un granulome**

Classiquement, la découverte de granulome, en particulier avec nécrose caséuse, est associée dans les mentalités avec le diagnostic de tuberculose. Il faut noter que le terme « caséux » est en fait un abus de langage, probablement plus utilisé par les cliniciens, qui correspond à l'aspect macroscopique des lésions. Ce terme n'a pas d'équivalent sur l'aspect observé au microscope [15].

Le granulome est aussi une réaction immunitaire face à d'autres germes ou antigènes d'élimination difficile, telles que les aspergillus, histoplasmoses, ou face à un corps étranger par exemple. Il peut survenir dans des contextes de maladies inflammatoires ou dans un contexte de néoplasie. De plus, la nécrose n'est pas un signe suffisamment spécifique de la maladie tuberculeuse.



En effet dans l'étude de Danila et al. [25], les granulomes centrés par de la nécrose sont associés dans 69% des cas seulement à de la tuberculose, dans 11% des cas à une cause fongique, 5% à une granulomatose avec polyangéite (GPA), dans moins de 3% à une sarcoïdose et 3% sont de cause inconnue.

Inversement, les cas de granulomes non nécrosants étaient associés dans 68% des cas à de la sarcoïdose, 12% des cas à de la tuberculose, 10% de cause non retrouvées et plus rarement à un cancer, des hémopathies, des pneumopathies d'hypersensibilité. Une des raisons possibles à la découverte de granulome sans nécrose dans les tuberculoses maladies est que le granulome est à un stade précoce de sa formation, il évoluerait dans un second temps vers la nécrose (voir tableau 1 et 2).

Les causes de granulomes sont donc nombreuses et la fréquence des étiologies varie selon le pays. Par exemple, aux Etats Unis, l'étiologie infectieuse la plus fréquente est fongique (avec l'histoplasmosse et la coccidiomycose), et non mycobactérienne. *Mycobacterium tuberculosis* est le germe le plus fréquemment retrouvé au niveau mondial et particulièrement dans les zones endémiques. Dans les zones non endémiques, les mycobactéries non tuberculeuses prennent également une place importante [26,27]

**Tableau 1: Etiologies retrouvées selon l'aspect nécrotique ou non des granulomes [15,26–30]**

| Granulomes avec nécrose  | Granulome sans nécrose                              |
|--|---|
| Infections (mycobactérienne, fongique, bactérienne, parasitaire) | Sarcoïdose  |
| Vascularite  | Pneumopathie d'hypersensibilité (dont Hot tub lung) |
| Pneumopathie d'inhalation  | Pneumoconiose                                       |
| Maladie auto immune  | Infections  |
| Granulomatose sarcoïdosique nécrosante                           | Vascularite   |
| Nodule rhumatoïde  |   |

**Tableau 2 : Etiologies infectieuses des granulomes [15,26–30]**

| Mycobactérie  | Champignon     | Parasite      | Bactérie     |
|---|----------------|---------------|--------------|
| Tuberculose maladie   | Histoplasmosse | Dirofilariose | Nocardiose   |
| Infection à mycobactérie atypique ( <i>MAC</i> , <i>M xenopi</i> ...) | Cryptococcose  |               | Actinomycose |
|   | Coccidiomycose |               | Tularémie    |
|   | Blastomycose   |               | Brucellose   |
|   | Aspergillose   |               | Bartonellose |
|   | Candidose      |               | Listériose   |
|   |                |               | Fièvre Q     |
|   |                |               | Yersiniose   |

### 2.3 Démarche diagnostique

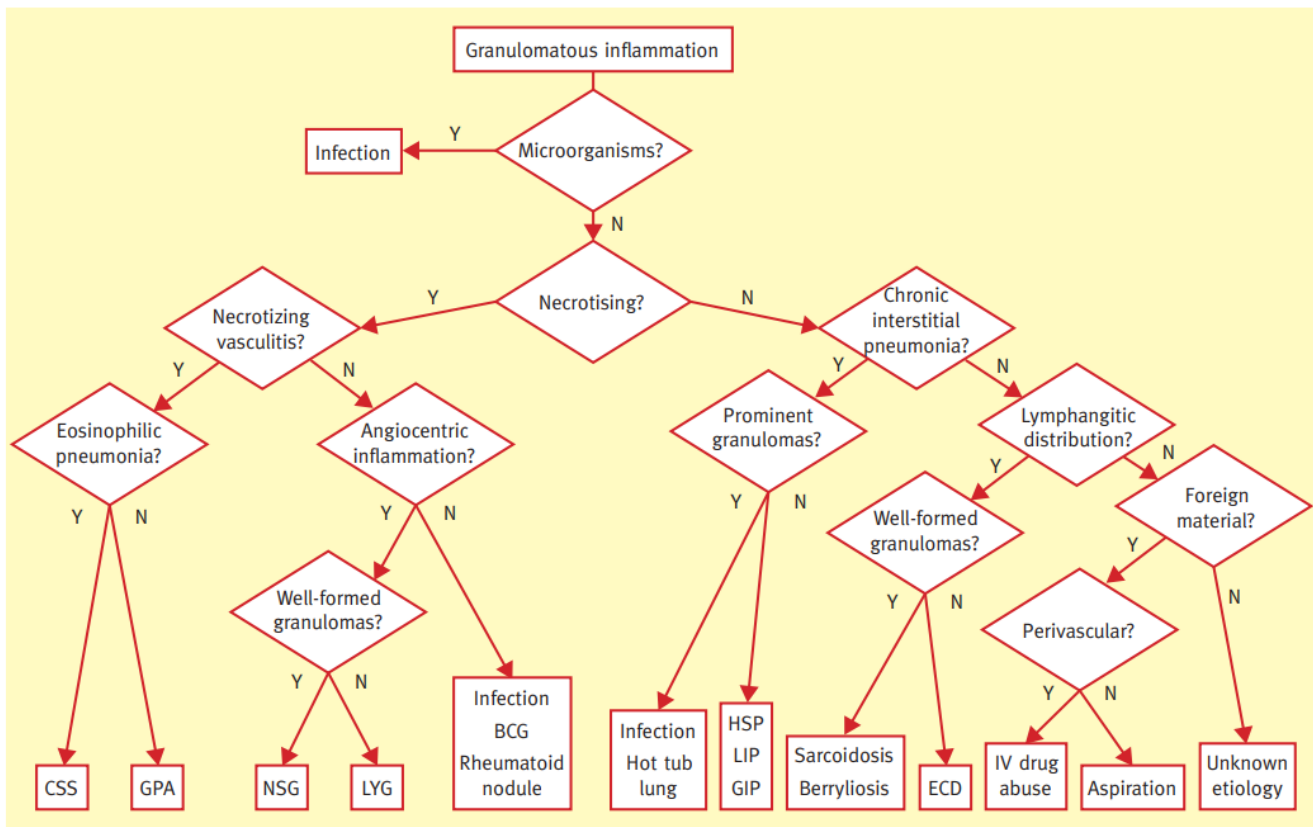
Le granulome est donc un réel défi diagnostique. Il s'aide des éléments histologiques décrits précédemment mais également du contexte clinique, de la biologie et des différentes imageries.

Sur le plan clinique, il faut rechercher les antécédents personnels et familiaux (et notamment maladies auto immunes) du patient, un contact tuberculeux, les voyages, les signes de tuberculose maladie (toux, expectorations, altération de l'état général (AEG)). Il faudra rechercher une exposition domestique ou professionnelle, des troubles de déglutition, des symptômes de reflux gastro-œsophagien, la fréquentation de spa, une toxicomanie IV ou inhalée. Il faudra rechercher des signes extrathoraciques de maladie pouvant orienter le diagnostic vers une maladie systémique de type vascularite ou sarcoïdose[15,26].

Sur le plan radiologique, au niveau thoracique, il faudra préciser le type de lésions (nodule, masse, excavation, infiltrat, épanchement pleural), sa dissémination et sa localisation (lymphatique, sous pleural, médiastinal)[5,6]. On pourra également s'aider de l'imagerie pour rechercher une atteinte extra thoracique si suspectée. Dans l'étude de *Oliveira et al.*, reprenant rétrospectivement l'aspect scanographique de 75 patients ayant bénéficié de prélèvements histologiques de granulome, l'aspect le plus retrouvé était celui d'un nodule unique [31]. Dans cette étude nord et sud-américaine l'aspect était principalement associé au diagnostic d'histoplasmose et de tuberculose. Il ne s'agit pas de l'aspect le plus commun de ces pathologies, mais les biopsies avaient probablement pour but d'éliminer une cause maligne, les biopsies étant rarement nécessaires lorsqu'une cause infectieuse est évidente.

Sur le plan biologique, il faut s'aider de tous les prélèvements infectieux (ECBC, LBA, aspirations bronchiques), d'outils diagnostiques tels que les PCR et sérologies et d'éléments d'orientation tels que les éosinophiles. Il est possible de compléter selon le contexte avec un bilan auto-immun avec les AAN, ECA, ANCA...

Sur le plan histologique, il est possible de s'aider de colorations telles que l'Hématoxyline-éosine (H&E) pour mettre en évidence des agents infectieux, notamment fongiques. Dans un second temps, si ce premier examen est négatif, il faut réaliser les colorations type Grocott Methenamine Silver (GMS) pour les champignons et le Ziehl-Neelsen (ZN) pour les mycobactéries. Il est possible de mettre en évidence du matériel inerte tel que des résidus alimentaires, des végétaux dans les corps étrangers ou des cristaux (talc, silice) dans les pneumoconioses. L'aspect du granulome (bien formé ou non), leur distribution (sous pleuraux, lymphatiques..), nécrosant ou non, orientent également le diagnostic [26]. L'étude de Mukhopadhyay et al. propose un algorithme afin d'orienter le praticien (voir figure 5) [30].



**Figure 1** Algorithm illustrating histologic approach to the diagnosis of granulomatous lung diseases. CSS: Churg Strauss Syndrome; GPA: Granulomatosis with Polyangiitis; NSG: Necrotizing Sarcoid Granulomatosis; LYG: Lymphomatoid Granulomatosis; BCG: Bronchocentric Granulomatosis; HSP: Hypersensitivity Pneumonia; LIP: Lymphocytic Interstitial Pneumonia; GIP: Giant cell Interstitial Pneumonia; ECD: Erdheim-Chester Disease.

**Figure 5: Algorithme illustrant l'approche histologique des diagnostics de granulomes pulmonaires , d'après Mukhopadhyay S et al.**

CSS: Churg Strauss Syndrome; GPA: Granulomatosis with Polyangiitis; NSG: Necrotizing Sarcoid Granulomatosis; LYG: Lymphomatoid Granulomatosis; BCG: Bronchocentric Granulomatosis; HSP: Hypersensitivity Pneumonia; LIP: Lymphocytic Interstitial Pneumonia; GIP: Giant cell Interstitial Pneumonia; ECD: Erdheim-Chester Disease ; Y : Yes ; N : No

Malgré tous ces éléments, l'étiologie n'est pas retrouvée dans un nombre non négligeable de cas. Aucune étiologie n'est retrouvée dans 10 à 48% des cas selon les études malgré les examens histologiques et les autres examens complémentaires (les prélèvements infectieux notamment) [25,27].

La question est donc de savoir quelle prise en charge envisager pour ces patients, en sachant qu'il est possible de méconnaître une pathologie infectieuse grave.

## 2.4 Différentes étiologies et leurs caractéristiques anatomopathologies (hors BK)

### 2.4.1 Infections à NTM

Les mycobactéries non tuberculeuses (NTM) regroupent plus de 190 espèces dont les plus répandues en pathologie humaine sont celles du groupe *Mycobacterium avium complex* (MAC) (avec entre autres *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimaera*), *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. malmoense*, *M. simiae*, celles du complexe *abcessus* (*M. abcessus*, *M. bolletti* et *M. massiliense*), *M. fortuitum*, *M. chelonae*.

Ce sont des germes environnementaux, ubiquitaires, retrouvés principalement dans les réseaux d'eau et dans les sols. Ils ont la particularité de résister naturellement au traitement de l'eau et de sécréter un biofilm, ce qui leur permet d'adhérer facilement aux canalisations. L'infection se fait donc par inhalation d'eau contaminée par le germe. Il n'y aurait pas de transmission interhumaine [32].

Sur le plan radiologique, l'infection peut mimer une tuberculose avec des formes fibro-cavitaires des sommets, des formes de bronchectasies associées à des nodules. Il existe aussi des formes de nodules multiples ou nodule unique. Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques et comparables de nouveau à la tuberculose maladie avec toux, expectorations, hémoptysie, fièvre, sueurs nocturnes, altération de l'état général. Il existe aussi des formes peu symptomatiques [33].

L'infection à mycobactérie atypique représente une réelle difficulté diagnostique. En effet, la mise en évidence de NTM sur des prélèvements respiratoires n'est pas forcément associé à une infection pulmonaire, étant donné que les NTM sont des germes opportunistes, contrairement au *M. tuberculosis*, pathogène strict de l'homme.

Il existe souvent un terrain prédisposant comme la BPCO, une dilatation des bronches, un antécédent de tuberculose maladie, une pneumoconiose, un asthme, une immunodépression (VIH, transplantation, traitement immunosuppresseur). Un autre profil de patient, celui du « Lady Windermere syndrome » se traduit par des femmes âgées souvent de plus de 60 ans, grandes minces, présentant régulièrement une malformation thoracique de type scoliose ou pectus excavatum [34,35].

Le diagnostic repose donc sur tableau clinico radiologique compatible, après avoir éliminé les diagnostics différentiels, et sur l'identification répétée du même germe sur les prélèvements respiratoires (deux expectorations positives à 15 jours d'intervalle ou une identification sur une aspiration bronchique ou LBA ou prélèvement histologique avec présence de granulome et mycobactérie). L'aspect histologique est préférentiellement celui de granulome avec nécrose [36,37].

La décision de traiter se fait régulièrement après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En effet, le traitement par antibiothérapie est long (1 an après négativation des cultures) et lourd avec au moins 3 antibiotiques, par exemple avec l'association d'éthambutol, de rifampicine et d'un macrolide (azithromycine ou clarithromycine) pour les germes du groupe MAC. Il est parfois décidé de ne pas traiter certaines infections vraies, dont les formes sont lentement évolutives et peu symptomatiques [36,37].

#### **2.4.2 Aspergillose**

L'aspergillus est un champignon ubiquitaire à l'origine d'un spectre large de pathologies pulmonaires, qui dépendent de l'exposition et du terrain du patient.

Chez les patients immunodéprimés (allogreffe de cellules souches, chimiothérapie d'induction des myélodysplasie...), il existe des formes invasives avec une atteinte pulmonaire et une dissémination systémique. Ce terrain n'est pas à l'origine de granulome histologique [26].

Il peut exister des réactions immunitaires excessives à l'origine d'ABPA, (aspergillose broncho-pulmonaire allergique). Il s'agit d'une maladie compliquant principalement l'asthme, la mucoviscidose ainsi que la BPCO. Elle est évoquée sur des asthmes difficiles à traiter ou devant une symptomatologie évocatrice avec l'expectoration de moules bronchiques. Le diagnostic est retenu sur un faisceau d'arguments, dont les critères ont évolué au cours du temps [38]. Histologiquement chez ces patients, il est possible de retrouver des impactions mucoïdes, une granulomatose broncho-centrée ainsi qu'une infiltration par des éosinophiles. Le traitement repose sur la prise prolongée de corticothérapie orale, ou de traitement anti fongique par un azolé.

**Tableau 3: Critères diagnostiques de l'ABPA, d'après le PNDS du Dr Chenivresse 2021 [39]**

| ISHAM modifiés 2020  | ASANO 2021  |
|--|---|
| <p><i>Conditions prédisposantes (obligatoire)</i></p> <p>Asthme, mucoviscidose, BPCO</p>   | <p><i>Critères (au moins 6 présents)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asthme ou antécédent d'asthme</li> <li>2. Eosinophilie sanguine &gt;0.5G/L</li> <li>3. IgE totales &gt;417 kUI/L</li> <li>4. Test cutané positif en lecture immédiate ou IgE spé &gt;0.35 kUA/L pour une moisissure filamenteuse</li> <li>5. Précipitine ou IgG spécifique contre une moisissure filamenteuse</li> <li>6. Culture positive d'un examen mycologique des expectorations ou d'un lavage bronchique</li> <li>7. Présence d'hyphes fongiques dans les moules bronchiques</li> <li>8. Bronchectasies centrales sur le scanner</li> <li>9. Présence ou antécédents de moules bronchiques au des bronches proximales, sur un scanner ou une endoscopie bronchique et/ ou expectorations de moules bronchiques</li> <li>10. Mucus hyperdense dans la lumière bronchique sur le scanner</li> </ol> |
| <p><i>Critères majeurs (tous doivent être présents)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. IgE spé &gt;0.35 kUA/l ou test cutané positif à <i>A. fumigatus</i> en lecture immédiate</li> <li>2. IgE totales &gt;500 kUI/l</li> </ol>                        |   |
| <p><i>Critères mineurs (au moins deux présents)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Précipitines anti <i>A. fumigatus</i> positives ou IgG &gt;27mgA/L</li> <li>2. Bronchectasies sur le scanner</li> <li>3. Eosinophilie sanguine &gt;0.5G/L</li> </ol> |   |

Enfin, chez les patients non immunodéprimés mais présentant une immunodépression locale sur une maladie respiratoire chronique ou des séquelles pulmonaires à type de cavité (sur une tuberculose guérie par exemple), il existe des formes chroniques : aspergillomes, aspergillose chronique cavitaires. Le diagnostic de cette dernière s'appuie sur un faisceau d'arguments avec mise en évidence du champignon sur les prélèvements respiratoires (direct, culture, PCR ou antigène galactomanane), sérologie aspergillaire positive, aspect compatible au scanner, évolution chronique de plus de 3 mois avec élimination des diagnostics différentiels. L'aspect au scanner est similaire à celui d'une tuberculose maladie avec des condensations avec des excavations en leur sein[40–42]. Si une biopsie est réalisée, l'aspect typique est celui d'un granulome nécrotique contenant des hyphes d'*aspergillus*. [26]

### 2.4.3 Nocardiose

*Nocardia* est un germe saprophyte, ubiquitaire que l'on retrouve dans les sols, l'eau et la matière organique en décomposition. L'infection à ce type de germes prédomine particulièrement chez les personnes immunodéprimées mais existe également chez l'immunocompétent, notamment dans les formes cutanées.

En effet, l'infection à *Nocardia* peut prendre différentes formes cliniques. La forme la plus courante est pulmonaire sur un terrain d'immunodépression ou de maladie respiratoire chronique, en particulier chez les patients recevant une corticothérapie orale ou inhalée. Des nodules, uniques ou multiples, des condensations, des épanchements pleuraux, des excavations (principalement chez le patient immunodéprimés) peuvent être retrouvés radiologiquement. Cliniquement, les symptômes sont aspécifiques avec fièvre, toux et dyspnée. La présentation est donc similaire à celle de la tuberculose, des MNT ou des aspergilloses.[43]

De plus, Il existe la forme cutanée, développée par inoculation direct sur une plaie existante (traumatisme, piqûre d'insecte). Enfin, la nocardiose peut-être disséminée avec notamment une atteinte du système nerveux central à type d'abcès.

Le diagnostic se fait sur l'examen direct avec mise en évidence de bacilles gram positif filamenteux ou sur la culture aérobie en milieu enrichi (demande spécifique à transmettre au laboratoire). La durée de culture est de 3 jours à 3 semaines. Il faut également s'aider de la PCR 16s. Le diagnostic se fait également à l'histologie avec mise en évidence de granulome avec des centres nécrotiques, avec PNN et histiocytes en périphérie. La bactérie fixe aux colorations de gram et grocott. [44]

Le traitement prend en compte le terrain, le degré d'atteinte et l'antibiogramme. Il peut s'agir d'une monothérapie dans les formes non graves pulmonaires et cutanées avec une antibiothérapie prolongée de 4 à 6 mois. Les formes graves ou disséminées nécessitent une thérapie multiple avec une durée prolongée à 12 mois. Les antibiotiques habituellement sensibles sont les céphalosporines de 3ème génération en intra-veineuse, les carbapénèmes, le cotrimoxazole, l'amikacine, le linézolide.



#### 2.4.4 Actinomycose

L'actinomycose est une infection rare, avec une incidence de 1/500 000 habitants, probablement sous diagnostiquée, dont la bactérie responsable est commensale au niveau dentaire, digestif, et génital féminin. Il s'agit d'une bactérie anaérobie à croissance lente. L'aspect clinique le plus fréquent est oro-cervicofaciale mais il existe également des atteintes pulmonaires dans 20 % des cas. L'infection pulmonaire à ce type de germe touche principalement des hommes dans les suites d'une inhalation de liquide salivaire gastrique ou de soins dentaires. Radiologiquement, il existe des opacités alvéolaires, secondairement nécrotiques, des empyèmes et des nodules. De nouveau, l'aspect peut mimer l'aspect retrouvé lors de mycobactériose, de néoplasie ou lors d'infections fongiques.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de germes sur un site habituellement stérile. Souvent, il est réalisé sur l'examen histologique après biopsies pulmonaires dans un contexte de bilan de nodule par exemple. L'examen direct retrouve des bacilles Gram positifs filamenteux aux colorations de type Gram et Gomori Grocott. Cependant, le diagnostic est difficile car ce sont des bactéries anaérobies strictes. Les prélèvements doivent être rapidement acheminés au laboratoire et mis en culture sur des milieux riches en CO<sub>2</sub>, anaérobies. Par ailleurs, les prélèvements sont facilement négativés par la prise d'antibiotique. La culture se positive entre 5 jours et quatre semaines.

Le traitement repose sur une antibiothérapie par pénicilline G par voie intraveineuse à forte dose pendant 2 à 6 semaines suivie par un relais per os par amoxicilline ou pénicilline V pendant 6 à 12 mois [43].

#### 2.4.5 Cryptococcose

Il s'agit d'une infection liée à l'inhalation de levures encapsulées, *Cryptococcus neoformans*, retrouvées dans les sols, les bois, les déjections aviaires. L'infection peut être localisée au niveau pulmonaire ou disséminée, avec une atteinte cérébrale à type de méningite, en particulier chez le patient immunodéprimé. L'atteinte pulmonaire peut être asymptomatique, elle peut également donner des symptômes non spécifiques (toux, expectorations). L'atteinte scanographique est celle d'un ou plusieurs nodules périphériques, pouvant mimer un aspect de néoplasie. Chez l'immunodéprimé, il existe des nodules, des excavations, des masses, des aspects de miliaire. Le diagnostic se fait sur la culture des prélèvements respiratoires, parfois

sur la mise en évidence de la levure sur le prélèvement histologique avec la coloration HE. Le granulome est plutôt une réaction de l'immunocompétent, il est non nécrosant, composé de nombreuses cellules géantes multinucléées avec un aspect en halo [26,44].

#### **2.4.6 Histoplasmosse**

L'*Histoplasma capsulatum* est un champignon dimorphique environnemental, principalement retrouvé aux Etats Unis, en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est, dans des sols contaminés par des déjections d'oiseaux et de chauve-souris. L'infection prédomine chez les patients immunodéprimés et prend plusieurs formes. Il existe l'histoplasmosse primitive aigue avec des syndromes non spécifiques pseudo-grippaux et une éventuelle pneumopathie. Il existe également l'histoplasmosse chronique cavitaire dont l'aspect peut mimer celui d'une tuberculose, tant au niveau des symptômes (AEG, fièvre, sueurs nocturnes) que de l'aspect radiologique. Enfin, il existe une forme disséminée progressive avec un syndrome micronodulaire au scanner, associé à une lymphadénopathie, une hépato-splénomégalie, une atteinte de la moelle osseuse.

Le diagnostic se fait sur la mise en évidence du germe à la culture, ou grâce à la recherche d'antigène sur les prélèvements respiratoires. Il est possible lors de prélèvements histologiques d'observer des granulomes avec larges centres nécrotiques, ainsi que des levures de 1 à 5 µm, parfois bourgeonnants [26].

Les formes modérées de l'histoplasmosse ne nécessitent pas forcément de traitement. Les formes sévères nécessitent un traitement par amphotéricine B liposomale relayée par itraconazole pendant plusieurs mois [45].

#### **2.4.7 Coccidioïmycose**

La coccidioïmycose est une infection fongique dimorphique liée à l'inhalation de *Coccidioides immitis* ou *posadasii*. Il s'agit d'un germe environnemental retrouvé dans les sols, particulièrement endémique dans le sud-ouest des Etats-Unis et en Amérique centrale. Les patients concernés par l'infection sont principalement immunodéprimés, ils peuvent être asymptomatiques ou développer des pneumopathies aiguës ou chroniques, des nodules, des excavations. Les formes peuvent être également localisées ou disséminées avec des cas de

méningite. Les granulomes mis en évidence en histologie sont nécrosants avec la présence des champignons sous forme de sphérule [26,46].

#### **2.4.8 Blastomycose**

*Blastomyces dermatitidis* est également un champignon dimorphique endémique des Etats-Unis et du Canada. Il est retrouvé dans les zones humides, à proximité des lacs et des rivières. La moitié des personnes exposées au germe sont asymptomatiques. Certains patients vont développer une forme de blastomycose aiguë mimant une pneumopathie aiguë communautaire. D'autres développent des formes pouvant mimer un cancer avec des aspects de nodules ou de masses au scanner, ainsi que des aspects de tuberculose maladie avec des excavations. Il existe également dans certains cas une atteinte cutanée et ostéo articulaire. La forme histologique est celle d'un granulome avec mise en évidence de levure avec un bourgeonnement unique à base large. Le traitement repose sur l'itraconazole dans les formes modérées et sur l'amphotéricine B liposomale dans les formes sévères [26,30,47].

#### **2.4.9 Sarcoïdose**

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire systémique d'étiologie inconnue qui peut atteindre le poumon ainsi que d'autres organes.

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, qui se fait sur un faisceau d'arguments. L'atteinte pulmonaire est celle de lymphadénopathies bilatérales et symétriques dans les premiers stades. Il existe aussi des nodules de quelques millimètres de disposition péri lymphatique, prédominant au niveau des axes bronchovasculaires, des septa interlobulaires et au niveau sous pleural. Il existe dans certains cas une atteinte fibrosante avec des réticulations, des bronchectasies par traction et du rayon de miel. L'examen anatomopathologique est celui d'un granulome non nécrosant bien circonscrit, composé de lymphocytes TCD4+ en son sein et de lymphocyte TCD4+ au pourtour [15,26]. Le traitement par corticothérapie n'est pas systématique, il dépend du degré des symptômes respiratoires ainsi que de l'atteinte éventuelle d'autres organes. Dans 50% des cas, les patients peuvent guérir sans traitement, spontanément [48].

#### **2.4.10 Pneumopathie d'hypersensibilité**

La pneumopathie d'hypersensibilité est une pneumopathie interstitielle diffuse résultant d'un mécanisme immuno-allergique de médiation humorale et cellulaire, dans les suites d'une

exposition prolongée à un antigène. Il s'agit le plus souvent d'un antigène organique comme les antigènes issus des oiseaux dans les maladies des éleveurs d'oiseaux et ou des moisissures chez les poumons fermiers [49]. Quelques cas décrivent d'ailleurs des formes frontières entre l'ABPA et la PHS, qui ont des mécanismes communs [50]. Il existe également une forme de PHS liée aux mycobactéries atypiques, « le hot tub lung syndrome » [37].

Histologiquement, il existe une inflammation péribronchiolaire avec la présence de lymphocytes et de PNN. Il existe également des granulomes sans nécrose, de petite taille et mal organisés, pouvant comprimer les bronchioles distales [15,26].

L'atteinte bronchiolaire explique l'aspect retrouvé au scanner avec une perfusion dite en mosaïque et des lobules clairs « trappés ». Les formes avancées se compliquent de fibrose avec l'existence de bronchectasies de traction et de rayon de miel [51].

#### **2.4.11 Vascularites à ANCA**

Les vascularites concernées par une atteinte granulomateuse sont les vascularites à ANCA. La granulomatose avec polyangéite (GPA) atteint principalement les voies aériennes supérieures et inférieures, avec au scanner des aspects de nodules souvent multiples, plus ou moins excavés. L'atteinte ORL se traduit par une rhinite croûteuse. Il existe également une atteinte rénale avec une glomérulonéphrite nécrosante. Les granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite se traduisent cliniquement par un asthme éosinophilique, une rhinite allergique, une polypose nasale, une mono ou polynévrite et une glomérulonéphrite de manière moins fréquente. Dans les deux cas, l'histologie peut mettre en évidence des granulomes avec nécrose [15,26].

#### **2.4.12 Autres**

Parmi les différentes causes de granulome non citées précédemment on retiendra également : les corps étrangers par inhalation, l'utilisation de drogues intraveineuse, notamment par dépôt de talc, l'excipient, dans les capillaires pulmonaires, les nodules rhumatoïdes, la pneumopathie interstitielle lymphocytaire et le cancer [15,26].

### 3 Objectifs de l'étude

Régulièrement, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), des dossiers de patients sont présentés pour une suspicion de mycobactériose. Cette suspicion est basée sur la mise en évidence sur un prélèvement histologique (nodules pulmonaires, plèvre ou adénopathie...) d'un granulome (+/- avec nécrose).

Cependant, les prélèvements réalisés ne sont pas toujours adressés pour analyse microbiologique. Dans d'autres cas, les prélèvements microbiologiques reviennent négatifs. Le diagnostic de tuberculose ou d'infection à mycobactérie non tuberculeuse n'est donc pas certain.

La prise en charge est difficile puisque normalement, si le diagnostic retenu est celui de tuberculose, un traitement antibiotique doit être démarré alors que s'il s'agit d'une infection à mycobactérie non tuberculeuse, seule une surveillance est proposée, notamment s'il n'y a plus de cible thérapeutique.

Comme l'a souligné l'introduction précédente, de nombreux autres diagnostics différentiels existent et sans preuve microbiologique la prise en charge est complexe, et mal codifiée. Plusieurs choix s'offrent aux cliniciens : traitement par quadri ou penta-thérapie pour une suspicion de mycobactériose ou surveillance. La quadrithérapie permet de couvrir une tuberculose maladie tandis que la pentathérapie permet à la fois de couvrir une tuberculose maladie ainsi qu'une autre mycobactérie ou aspergillose par l'ajout respectivement d'un macrolide ou d'un azolé.

Nous avons choisi de nous intéresser à l'ensemble des patients présentant ces caractéristiques, discutés en RCP nationale, afin d'évaluer le type de prise en charge, les facteurs associés aux choix faits en RCP et le devenir des patients selon la prise en charge choisie. Le but de cette étude, est d'améliorer la prise en charge, actuellement non codifiée de ces patients.

# Matériel et méthodes

## 1 Objectifs

L'objectif principal était d'évaluer le nombre de patients traités en cas de découverte d'un granulome sans preuve microbiologique.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs prédictifs de la mise en place d'un traitement et d'évaluer le devenir des patients

Le critère de jugement principal était la proposition d'un traitement antibiotique. Les critères secondaires étaient l'aggravation clinique et radiologique au cours du suivi, la tolérance du traitement si ce dernier était proposé, le diagnostic définitif retenu. L'aggravation clinique était définie par une majoration ou l'apparition d'une altération de l'état général (fièvre, amaigrissement, anorexie), d'une toux ou d'une dyspnée. L'aggravation radiologique était définie par une majoration en nombre ou en taille des lésions. Au contraire, l'amélioration scanographique était définie par une disparition de la lésion cible, par une diminution en taille ou en nombre des lésions, par une diminution en épaisseur des parois en cas d'excavation.

## 2 Design de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique.

Etaient inclus les patients dont le dossier avait été discuté en RCP mycobactérie au CHU d'Amiens entre janvier 2015 et janvier 2023 pour suspicion de tuberculose maladie, devant la présence d'un granulome sans preuve microbiologique d'infection à mycobactérie.

Les critères de non-inclusion étaient les patients s'opposant à l'utilisation de leurs données personnelles.

## 2 Patients et données

Un screening des patients a été réalisé à partir de la liste des dossiers discutés en RCP. Il a ensuite été proposé aux médecins ayant présenté ces dossiers de participer à cette étude. Enfin, en cas d'accord de participation des centres, un courrier d'information a été envoyé aux patients afin de s'assurer de la non-opposition de ces derniers.

Ont été secondairement exclus, les patients s'opposant à l'utilisation de leurs données et ceux dont les données n'étaient pas exploitables.

Les données récupérées étaient l'âge du patient, ses antécédents, les facteurs d'immunodépression potentiels, l'aspect radiologique des lésions (nodules et masses, aspect de micronodules avec dilatation des bronches, excavation, syndrome interstitiel, atteinte pleurale, atteinte péricardique, adénopathies), leur évolution, les données de l'examen clinique (asthénie, amaigrissement, anorexie, toux et expectorations, sueurs nocturnes, fièvre et frissons), les données des examens paracliniques réalisés (résultats des prélèvements fibroscopiques et genexperts, bactériologie sur biopsies, résultats anatomopathologiques, éventuellement sérologies aspergillaires).

En cas de découverte d'un granulome sur une pièce opératoire, la notion de persistance ou de disparition d'une lésion cible était relevée. A noter que la notion d'immunodépression était recherchée (immunodépression au moment du diagnostic ou devant être mise en place dans un futur proche)

Il avait été également recueilli l'existence ou non d'un résultat microbiologique disponible. Enfin, était recherchée la prise en charge proposée, classée en 2 groupes : abstention et surveillance ou traitement antibiotique. En ce qui concerne le suivi, l'évolution clinique et radiologique, la date des dernières nouvelles et le statut à ce moment-là étaient récupérés (décès ou non, rechute, échec de prise en charge). En cas de traitement, la survenue de toxicité, leur type et leur grade étaient recueillis.

Les données sources étaient les comptes-rendus de RCP mycobactérie et les dossiers médicaux informatisés.

### **3 Analyse statistique**

Une analyse descriptive de la cohorte a été effectuée, présentant les données qualitatives en nombre et pourcentage et quantitatives en moyenne, médiane, écarts types et extrêmes.

Afin de rechercher les facteurs prédictifs de la mise en place d'une antibiothérapie, nous avons effectué une analyse univariée descriptive a en utilisant les tests de  $\chi^2$  et le test exact de fisher. Afin de pouvoir comparer l'âge des patients à la décision ou non de traitement, le test

de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé. Le nombre de patients avec décision de traitement n'était pas suffisamment important pour pouvoir réaliser une régression logistique. ( $n < 20$ ).

L'analyse des critères secondaires en fonction du traitement reçu a également nécessité les tests de Fischer ou de  $\chi^2$ .

Les tests statistiques étaient bilatéraux. Les p valeurs étaient considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance ont été calculés à 95%. Les statistiques ont été faites à l'aide du logiciel de statistique p value.

## **4 Cadre réglementaire**

Cette étude rétrospective n'impliquait pas la personne humaine et n'entraîne donc pas dans le cadre de la loi Jardé car l'ensemble des données à collecter pour les besoins de cette recherche provenaient de données déjà collectées dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients. Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU Amiens-Picardie, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Une déclaration de conformité à une méthodologie de référence a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) enregistrée sous le n° PI2024\_843\_0084. Son enregistrement a été réalisé sur le site <http://clinicaltrials.gov/>. Les patients ont tous reçu une lettre d'information et nous avons recueilli la non-opposition.



# Résultats

## 1 Patients

Parmi les 984 patients présentés en RCP entre janvier 2015 et janvier 2023, 37 patients, d'âge médian 57 ans, (Sex ratio 1) avaient été présentés pour « granulome » et 35 ont pu être inclus. Les patients étaient issus du CHU d'Amiens (n=7), de la clinique de l'Europe à Amiens (n= 4), du CH de St Quentin (n=4) du cabinet du Dr Rohart (n=2 patients), du CH de Chauny (n=5), du CH de Creil (n=4), du CH de Beauvais (n=2) , du CHU de Brest (n=1), du CHU d'Angers (n=1), du CH de Dax (n=1), du CH de Compiègne (n=1), du CH d'Abbeville (n= 2), de la clinique Saint Côme, Compiègne (n=1).

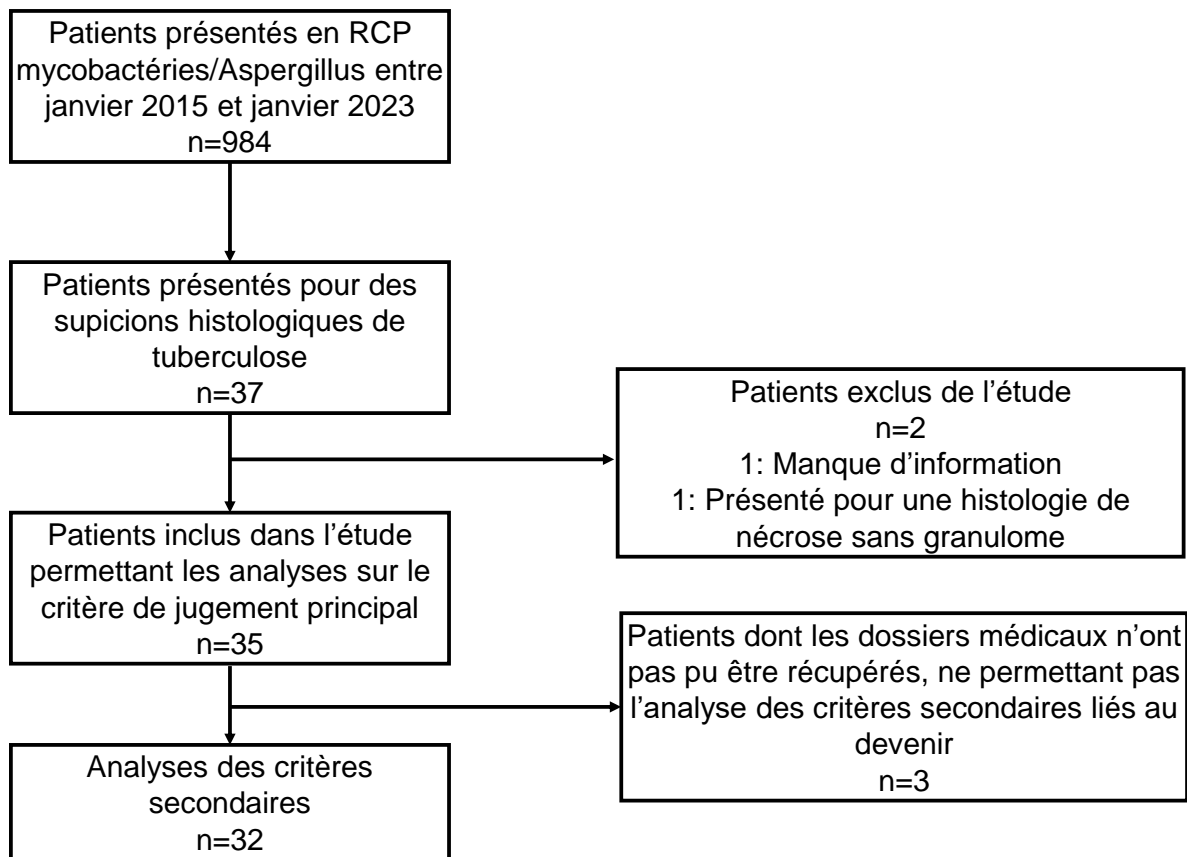


Figure 6: Flow chart

Le tableau 4 présente les caractéristiques des patients inclus.

**Tableau 4: Descriptif de la population**

| Variables                                      |                    |
|--|--------------------|
| Âge (médiane et écart type)                    | 57,0 [43,0 ; 64,5] |
| Femmes, n (%)                                  | 17 (49,0%)         |
| Originaire d'une zone d'endémie, n (%)         | 6 (17,0%)          |
| Antécédent de tuberculose, n (%)               | 4 (11,0%)          |
| Diabète, n (%)                                 | 4 (11,0%)          |
| BPCO, n (%)                                    | 11 (31,0%)         |
| Insuffisant rénal chronique, n (%)             | 2 (5,7%)           |
| Antécédent de chirurgie thoracique, n (%)      | 2 (5,7%)           |
| Dilatation des bronches et micronodules, n (%) | 4 (11,0%)          |
| Immunodépression, n (%)                        | 9 (26,0%)          |
| Atteinte ganglionnaire, n (%)                  | 15 (43,0%)         |
| Excavation au scanner, n (%)                   | 5 (14,0%)          |
| Syndrome interstitiel, n (%)                   | 4 (11,0%)          |
| Nodule/Masse, n (%)                            | 18 (51,0%)         |
| Atteinte pleurale, n (%)                       | 5 (14,0%)          |
| Atteinte péricardique, n (%)                   | 1 (2,9%)           |
| Altération de l'état général, n (%)            | 8 (24,0%)          |
| Sueurs nocturnes, n (%)                        | 3 (8,6%)           |
| Toux/ Expectorations, n (%)                    | 6 (17,0%)          |
| Granulome avec nécrose, n (%)                  | 30 (88,0%)         |
| Granulome sans nécrose, n (%)                  | 4 (12,0%)          |
| Bactériologie avant <sup>1</sup> , n (%)       | 20 (65,0%)         |
| Genexpert                                      | 17 (48%)           |
| Envoi biopsie/prélèvement en culture, n (%)    | 25 (71,0%)         |

Sur le plan scanographique, étaient retrouvés principalement masse et nodules (51% des cas), puis des adénopathies (43% des cas). Les prélèvements retrouvaient majoritairement du granulome avec de la nécrose. Chez 20 patients soit 65% des cas, des prélèvements

bactériologiques (principalement des prélèvements par fibroscopie) étaient réalisés avant les prélèvements histologiques et chez 13 patients, soit 37% des cas avaient des prélèvements bactériologiques après les prélèvements histologiques. Huit patients ont eu des prélèvements avant et après, dix patients n'ont pas eu de prélèvement par fibroscopie (il s'agissait pour la plupart de bilan d'adénopathies ou de nodules). Sur les dix patients n'ayant pas eu de prélèvement par fibroscopie, trois des cas n'ont pas n'ont pas bénéficié de culture bactériologique sur les biopsies. Ainsi, trois patients seulement n'ont eu aucun prélèvement microbiologique. Le fait de réaliser une microbiologie avant n'a pas eu d'influence sur la décision (55% étaient traités,  $p=0.32$ ). Les prélèvements (résection pulmonaire, prélèvement pleural, biopsie ganglionnaire) avaient été envoyés par le praticien (chirurgien ou pneumologue) en culture dans 71% des cas ( $n=25$ ). Dans les 10 cas où le prélèvement n'avait pas été envoyé en culture, sept étaient des bilans de nodule.

Les diagnostics différentiels de la tuberculose évoqués au moment de la RCP étaient les infections à mycobactéries non tuberculeuses dans 40% des cas ( $n=14$ ), l'aspergillose chronique dans 28% des cas ( $n=10$ ), la sarcoïdose dans 8% des cas ( $n=3$ ), la néoplasie dans 11% de cas ( $n=4$ ), la polyarthrite rhumatoïde dans 1 cas et la bartonellose dans 1 cas. Plusieurs diagnostics différentiels pouvaient être évoqués de manière concomitante notamment les infections à mycobactéries atypiques et l'aspergillose chez 5 patients soit dans 14% des cas.

## **2 Prise en charge**

Sur les 35 patients, un traitement a été proposé pour 17 patients soit dans 49% des cas. Il a été proposé une quadrithérapie chez neuf patients et une pentathérapie chez 8 patients (quadrithérapie antituberculeuse associée à un macrolide).

Dans cette étude, il apparaît un effet période, avec plus de patients traités dans la période 2015-2021 (14/23 soit 61% versus 3/12 soit 25%,  $p=0,044$ ) (tableau 5). Il n'y avait pas de différence significative sur les caractéristiques des patients avant 2021 et après 2021, hormis une tendance à avoir plus de patients avec une altération générale après 2021 (45% des patients contre 13% des patients avant 2021,  $p=0.08$ , voir tableau 6) Cela semble confirmer un changement des pratiques au cours du temps.

**Tableau 5: Influence des différentes variables sur la décision de traitement en RCP**

| Variables  | n         | Décision de traitement<br>(n=17) | P            |
|--|-----------|----------------------------------|--------------|
| Origine d'une zone d'endémie   | 6         | 4 (66,6%)                        | 0,4          |
| Femmes   | 17        | 9 (52,9%)                        | 0,62         |
| Age < 40 ans   | 7         | 5 (71%)                          | 0,23         |
| BPCO   | 11        | 3 (27,2%)                        | 0,088        |
| ATCD BK <sup>1</sup>   | 4         | 1 (25%)                          | *            |
| Immunodépression   | 9         | 6 (66,6%)                        | 0,26         |
| Traitement immunosuppresseur   | 6         | 5 (83,3%)                        | *            |
| Pathologie inflammatoire   | 5         | 3 (60%)                          | *            |
| AEG  | 8         | 5 (62,5%)                        | 0,69         |
| Sueur nocturne   | 3         | 3 (100%)                         | *            |
| Fièvre/frissons  | 3         | 2 (66,6%)                        | *            |
| Atteinte extra thoracique  | 3         | 3 (100%)                         | *            |
| Granulome sans nécrose   | 4         | 3 (75%)                          | *            |
| Granulome avec nécrose   | 30        | 13 (43,3%)                       | 0,32         |
| Dilatation des bronches et micronodules                              | 4         | 1 (25%)                          | *            |
| Nodule/Masse   | 18        | 10 (59%)                         | 0,39         |
| Atteinte ganglionnaire   | 15        | 8 (47%)                          | 0,63         |
| Excavation   | 5         | 1 (20%)                          | *            |
| Atteinte pleurale  | 5         | 3 (60%)                          | *            |
| Syndrome interstitiel  | 4         | 1 (25%)                          | *            |
| Majoration des lésions scanographiques                               | 16        | 7 (43,7%)                        | 0,6          |
| <b>Persistance d'une lésion cible après prélèvement histologique</b> | <b>23</b> | <b>15 (65,2%)</b>                | <b>0,026</b> |
| <b>Dossier discuté après 2021</b>                                    | <b>12</b> | <b>3 (25%)</b>                   | <b>0,044</b> |

\* Nombre de patients insuffisant pour des statistiques.

Par ailleurs, la persistance d'une lésion cible sur le scanner post chirurgie apparaissait comme un facteur associé à une décision de traitement plus fréquente : En effet, 65% des cas avec persistance d'une lésion cible ont été traités contre 20% des cas sans lésion cible. (p=0,026).

**Tableau 6: Caractéristique des patients avant et après 2021**

| Variabiles   | n  | Avant 2021<br>N=1 | Après 2021<br>(n=12) | p    |
|--|----|-------------------|----------------------|------|
| Origine d'une zone d'endémie   | 6  | 4 (17%)           | 2 (16,7%)            | 1    |
| BPCO   | 11 | 6 (26%)           | 5 (42%)              | 0,45 |
| ATCD BK <sup>1</sup>   | 4  | 3 (13%)           | 1 (8,3%)             | *    |
| Immunodépression   | 9  | 5 (22%)           | 4 (33%)              | 0,69 |
| Traitement immunosuppresseur   | 6  | 4 (17%)           | 2 (17%)              | *    |
| Pathologie inflammatoire   | 5  | 3 (13%)           | 2 (17%)              | *    |
| AEG  | 8  | 3 (13%)           | 5 (45%)              | 0,08 |
| Sueur nocturne   | 3  | 2 (9%)            | 1 (8,3%)             | *    |
| Fièvre/frissons  | 3  | 2 (9%)            | 1 (9,1%)             | *    |
| Atteinte extra thoracique  | 3  | 1 (4,3%)          | 2 (17%)              | *    |
| Granulome avec nécrose   | 30 | 18 (82%)          | 12 (100%)            | 0,27 |
| Dilatation des bronches et micronodules                              | 4  | 3 (13%)           | 1 (8,3%)             | *    |
| Nodule/Masse   | 18 | 12 (52%)          | 6 (50%)              | 0,9  |
| Atteinte ganglionnaire   | 15 | 10 (43%)          | 5 (42%)              | 0,92 |
| Excavation   | 5  | 3 (13%)           | 2 (17%)              | *    |
| Atteinte pleurale  | 5  | 2 (8,7%)          | 3 (25%)              | *    |
| Syndrome interstitiel  | 4  | 1 (4,3%)          | 3 (25%)              | *    |
| Majoration des lésions scanographiques                               | 16 | 10 (43%)          | 6 (50%)              | 0,71 |
| <i>Persistance d'une lésion cible après prélèvement histologique</i> | 23 | 17 (77%)          | 6 (55%)              | 0,24 |

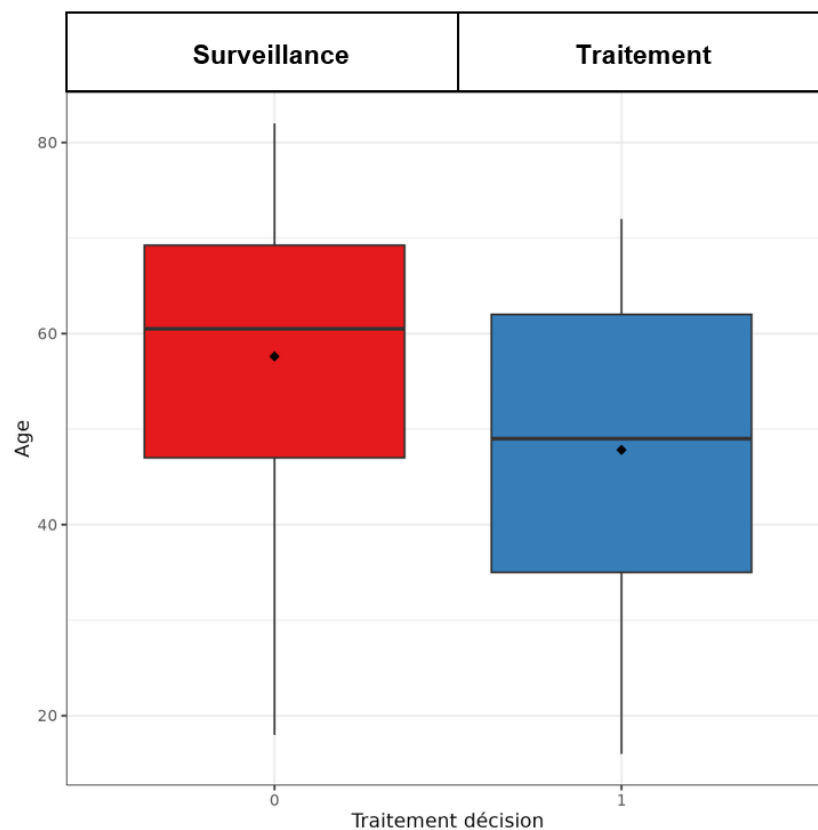
\* Nombre de patient insuffisant pour des statistiques.

Il existait une tendance bien que non significative à traiter les patients sous immunosuppresseurs : (5/6 patients traités soit 83,3%). Ce n'était pas le cas pour les patients considérés comme immunodéprimés par les médecins en charge des patients, avec entre autres, comme facteurs d'immunodépression, exogénose et diabète (66%,  $p=0.26$ ).

Les patients traités semblaient également plus jeunes, sans que ce résultat soit significatif. L'âge médian était de 60,5 ans chez les patients surveillés contre 49 ans chez les patients avec décision de traitement ( $p=0,095$ ), (voir figure 8). En revanche, un âge inférieur à 40ans n'était pas associé à une décision de traitement de manière significative ( $p= 0.23$ ).

Les patients BPCO semblaient avoir été traités moins fréquemment que les autres :(27% vs 58%, respectivement  $p= 0,088$ ).

La localisation de la lésion, l'origine géographique du patient n'apparaissent pas comme des facteurs influençant la prise en charge (traitement ou surveillance). Le nombre trop faible de patients avec du granulome sans nécrose ( $n=4$ ) ne permet pas de conclure sur ce facteur de risque.



**Figure 7: Âge des patients en fonction de la décision de traitement (à gauche : patients avec décision de surveillance ; à droite, patients avec décision de traitement)**

### 3 Devenir des patients

#### 3.1 Comparaison des groupes

Sur les 17 patients chez qui il a été décidé d'un traitement en RCP, 2 patients ont finalement refusé cette prise en charge et n'en ont donc finalement pas bénéficié. Les patients ont donc été évalués pour les critères de jugement secondaires selon le traitement reçu et non sur la décision RCP. Par ailleurs, plusieurs patients ont été perdus de vue. Les analyses secondaires ont été réalisées chez 31 patients. La durée médiane de suivi était de 2 ans [1,00 ; 2,25]

Un diagnostic de certitude a été retenu chez 3 patients avec deux cas de tuberculose maladie, (culture positive), qui avaient bénéficié après la RCP d'une quadrithérapie et un diagnostic de carcinome pulmonaire à petites cellules, chez une patiente chez qui il avait été décidé de ne pas introduire d'antibiothérapie en RCP.

Il n'y a eu qu'un seul décès au cours de cette étude dans le bras surveillance. En ce qui concerne les réévaluations cliniques et scanographiques, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. Il persistait des symptômes cliniques chez 14% des patients traités contre 29% des patients surveillés ( $p=0,41$ ). Il existait une amélioration scanographique chez 62% des patients traités contre 50% des patients surveillés ( $p=0,53$ ).

**Tableau 7: Comparatif des deux groupes**

| Variables                      | Traitement               |                  | n  | P    |
|--------------------------------|--------------------------|------------------|----|------|
|                                | Surveillance<br>(n = 18) | reçu<br>(n = 13) |    |      |
| Décès, n                       | 1 (5,6%)                 | 0 (0%)           | 1  | -    |
| Persistance symptômes, n       | 5 (29%)                  | 2 (14%)          | 7  | *    |
| Amélioration scanographique, n | 8 (50%)                  | 8 (62%)          | 16 | 0,53 |

\* Nombre de patients insuffisant pour des statistiques.

## 3.2 Groupe traitement

Dans le groupe traitement, 4 patients (31% des patients traités), ont eu des effets indésirables. Deux d'entre eux étaient sous quadrithérapie, les deux autres sous pentathérapie. Les effets indésirables décrits étaient principalement digestifs à type de nausées, douleurs abdominales diffuses. Ils étaient rapidement réversibles après ajustement du traitement et à la fin de la thérapie. Cependant, ces effets indésirables ont mené à un arrêt précoce au bout de 7 mois dans un cas de pentathérapie (contre 12 mois minimum dans un cas de MNT). Les effets indésirables ainsi que le manque d'argument pour une tuberculose maladie avaient mené à l'arrêt précoce d'une quadrithérapie à 3 mois (contre 6 mois attendus).

La durée médiane de traitement était de 7 mois, avec un interquartile de 6 à 12 mois.

Lorsque le traitement avait été introduit, il n'y avait pas eu d'amélioration clinico-radiologique chez 4 patients, soit dans 31% des cas. Cependant, il ne s'agissait pas d'échec de prise en charge mais de patients non symptomatiques initialement avec des lésions scanographiques stables dans le suivi.

## 3.3 Groupe surveillance

Chez les patients surveillés, sur les données de suivi, il n'y avait pas eu de diagnostic de tuberculose dans un second temps.

Onze patients, soit 65% étaient stables sur le plan clinico-radiologique. Six patients soit 35% présentaient une aggravation clinique ou radiologique. Un patient avait finalement un diagnostic de carcinome à petites cellules. Deux patients ont présenté une dégradation scanographique avec l'apparition de micronodules ainsi que l'apparition de nodules. Sur les dernières nouvelles de juin 2024, un de ces patients devait bénéficier d'une fibroscopie bronchique, l'autre d'un TEP scanner puisque une étiologie cancéreuse était également évoquée. Deux autres patients ont présenté une dégradation clinique, avec une diminution de leur VEMS respectif, l'apparition de sibilants et d'une dyspnée, en lien avec leur antécédent de BPCO. Un de ces deux patients est décédé, il avait bénéficié au cours de sa dernière hospitalisation d'un ECBC qui était revenu négatif.



# Discussion

Dans cette étude, nous cherchions à évaluer la prise en charge classiquement proposée chez un malade avec une maladie granulomateuse sans microbiologie positive et les facteurs prédictifs de la mise en place d'un traitement antibiotique. En effet, lorsqu'un prélèvement histologique retrouve du granulome avec de la nécrose, le premier diagnostic évoqué est généralement une mycobactériose. De manière significative les patients étaient plus traités s'il persistait une lésion cible après le prélèvement histologique : avec 65,2% de traitement dans ce cas, contre 49% dans la population globale. Les pratiques médicales semblent également avoir changé puisque les patients étaient plus traités avant 2021 :( 70% versus 25% après 2021).

De manière non significative la présence d'un traitement immunosuppresseur serait associé à l'introduction de traitement tandis que l'antécédent de BPCO serait plus souvent associé à une surveillance. Ces résultats sont non significatifs, possiblement en lien avec un manque de puissance. De manière non significative, les patients avec décision de traitement semblent plus jeunes.

Lors du suivi, il n'y avait pas de différence clinique et scanographique entre les deux groupes. Sur les 13 patients ayant reçu un traitement, deux ont finalement arrêté précocement la thérapie sur des effets indésirables principalement digestifs. Quatre patients soit 31% sont restés stables sur le plan clinico-radiologiques et les autres se sont améliorés. Dans le groupe surveillance, un décès est à noter et 35% des patients ont évolué défavorablement sur le plan clinique ou radiologique avec notamment réapparition de nodules et micronodules chez deux patients.

La force de cette étude est qu'elle était multicentrique, les patients étaient à la fois issus de CHU, de CH ou de cliniques privées. En revanche, il existait une constante avec plusieurs membres de la RCP présentes à chacune d'entre elles, et ce, sur l'ensemble de la période. Il existe de ce fait un réel biais de sélection. D'autre part, beaucoup de dossiers de granulome avec nécrose ne sont pas discutés en RCP nationale. Ils ont potentiellement été discutés en RCP locale, et seuls les dossiers les plus complexes ont été présentés en RCP nationale. C'est pourquoi, cette étude manquait de puissance avec 32 patients uniquement sur une période de 8 ans et sur un total de 984 dossiers discutés. Avec un nombre de patients plus important il est possible que les variables « âge inférieur à 40 ans », « traitement immunosuppresseur » et

« antécédent de BPCO » aient pu avoir une influence significative sur le critère de jugement principal.

Les cas de mise en évidence de granulome sans microbiologie certaine sont a priori relativement fréquents en pneumologie, même si aucune donnée chiffrée n'est disponible. Il serait intéressant de colliger de manière systématique les cas de granulome avec nécrose caséuse et d'évaluer la prise en charge et le diagnostic définitif retenu afin d'améliorer nos pratiques individuelles.

Cette étude a permis de connaître le devenir des patients présentés en RCP et donc d'évaluer l'impact de la décision qui a été prise sur le devenir du patient. Il n'y a malheureusement peu de moyens en dehors de ce type d'étude pour améliorer nos pratiques, une étude interventionnelle apparaissant compliquée à mettre en place, compte tenu de la diversité des situations.

La durée de suivi des patients est globalement longue permettant d'évaluer à court et moyen terme le devenir de ces patients (durée médiane de suivi de 2 ans).

Il est intéressant de noter que la BPCO était un facteur semblant associé plus à une abstention thérapeutique et une surveillance. Cela peut s'expliquer par le fait que cette pathologie chronique est associée à de nombreux diagnostics potentiels infectieux (mycobactérie atypique, aspergillose principalement) ou non (cancer bronchique). En effet, dans l'étude d'Andrejak et al. sur la population danoise, la BPCO était associée à un risque 16 fois plus important de développer une infection à mycobactérie atypique [52]. De plus sur cette population, les cas certains d'infection à mycobactéries atypiques étaient associées dans 37% à une BPCO [53]. Dans l'étude française Maitre et al., sur les 2022 cas incidents d'aspergillose chronique cavitaires hospitalisés en 2018, 44% était également atteint de BPCO. La faible proportion d'introduction de traitement est probablement en lien avec le fait que tuberculose n'est pas le 1<sup>er</sup> diagnostic à évoquer, contrairement aux mycobactérioses non tuberculeuses et aux aspergilloses. Le diagnostic de ces dernières doit toujours être discuté compte tenu du caractère non pathogène strict de ces 2 agents. La variable « âge » semble également influencer la décision. Selon les données issues de déclaration obligatoire de Santé publique France en 2022, l'âge médian de tuberculose maladie était de 41 ans et 63% des cas avaient moins de 44 ans. En effet, la tuberculose est de transmission interhumaine et concerne principalement les sujets actifs jeunes, régulièrement migrants de zone d'endémie. Un jeune âge serait donc plus en faveur d'une tuberculose que d'une mycobactériose atypique.

Si le fait de prendre un traitement immunosuppresseur semblait avoir une influence sur le choix de prise en charge, ce n'est pas le cas des patients notés comme immunodéprimés. Pour rappel, cette catégorie comprenait l'exogénose chronique, le diabète principalement comme facteur d'immunodépression. Cependant, il s'agit de facteurs peu immunodépresseurs et qui n'ont donc probablement pas été pris en compte pour la décision de prise en charge. Dans la littérature, la majoration du risque de tuberculose maladie chez les patients sous immunosuppresseurs a largement été démontré [54–57]. La présentation clinique est également de plus mauvais pronostic avec volontiers des aspects de miliaires ou de tuberculoses disséminées, ainsi qu'un risque accru de mortalité [58].

Chez les patients traités, il n'y a pas eu d'amélioration clinico radiologique dans 31% des cas, en sachant que ces patients étaient simplement stables sans amélioration radiologique au cours du suivi. Ce résultat est à prendre en compte dans les décisions de traitement, d'autant plus que l'antibiothérapie est prolongée et à risque d'effets indésirables. En ce sens, le traitement avait été interrompu précocement chez deux patients ayant présenté des effets indésirables digestifs.

Sur un autre plan, il faut garder en tête que la nécrose dans les granulomes n'est pas associée systématiquement à une cause infectieuse. Inversement toutes les causes infectieuses ne sont pas associées à un granulome avec nécrose [15,25,26]. Dans notre étude, 4 patients n'avaient pas de nécrose dans leur granulome et 3 d'entre eux ont effectivement bénéficié d'un traitement. Ce critère n'a donc pas influencé les praticiens, lorsque le reste du tableau clinico-radiologique pouvait concorder avec une cause infectieuse.

Dans 1/3 des cas, le prélèvement n'avait pas été envoyé en culture par le praticien ou chirurgien en particulier sur des bilans de nodule. Pour rappel, la présentation la plus fréquente dans notre étude était celle d'un nodule, c'est également le cas de l'étude de *Oliveira et al.*, chez qui rétrospectivement, le nodule pulmonaire était l'aspect scanographique le plus retrouvé chez des patients ayant bénéficié d'un prélèvement histologique de granulome[31].

De même, nous pourrions améliorer nos pratiques actuelles en systématisant la culture sur ce genre de prélèvement en particulier lorsqu'un diagnostic de néoplasie n'a pas été certifié sur un examen extemporané. Dans la pratique, après discussion avec les chirurgiens, cela n'est pas toujours possible pour des questions organisationnelles. Selon les centres, les prélèvements chirurgicaux sont envoyés en un seul bloc en anatomopathologie et secondairement en

bactériologie. Les prélèvements qui sont réalisés en fin de journée ne peuvent pas toujours être envoyés à l'état frais et nécessitent d'être fixés dans du formol pour conservation avant d'être envoyés en anatomopathologie pour être techniqué le lendemain.

Finalement ; au vu de ces résultats et de ceux de la littérature, plusieurs diagnostics peuvent et doivent être évoqués. En premier lieu, en cas de nodule ou de masse, une néoplasie doit être éliminée. Les nodules doivent être surveillés régulièrement selon les protocoles d'oncologie thoracique [59].

Si la microbiologie est non faite ou négative, il faudrait si possible réitérer les prélèvements. Il peut se discuter la réalisation de biologie moléculaire sur la pièce envoyée en anatomopathologie pour rechercher d'éventuels arguments pour une tuberculose (PCR *M. tuberculosis*, voir ARN16s).

Sur des atteintes parenchymateuses (excavations, nodules, masses, destruction parenchymateuse), il faut en plus d'une éventuelle néoplasie excavée, évoquer une tuberculose, une MNT, une aspergillose, une infection à germe à croissance lente avec la nocardiose et l'actinomycose. Si le diagnostic n'est pas retrouvé, l'histoplasmosse est à éliminer chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne. Il est également possible de rechercher une cryptococcose, même chez les patients immunocompétents. La blastomycose et coccidiomycose concernent peu nos patients en France, (endémiques aux Etats unis).

En cas de nodule simple, multiple ou excavé, il peut y avoir un intérêt à rechercher une maladie systémique de type vascularite à ANCA ou polyarthrite rhumatoïde.

En cas de bilan d'adénopathies, en dehors des causes tumorales, des mycobactérioses, il faut éliminer une tularémie en particulier face à des adénopathies nécrotiques, chez les patients chasseurs ou aimant se balader en forêt[60], ainsi qu'une bartonellose s'il existe un contact avec les chats. La sarcoïdose est un diagnostic d'exclusion.

Pour ce qui est de la prise en charge thérapeutique, une surveillance simple clinique et scanographique semble être possible dans les cas où il n'existe plus de lésion cible, (notamment en cas de nodules pris en charge par résection chirurgicale), et idéalement en l'absence d'arguments pour une tuberculose (PCR *M. tuberculosis* négative). Il pourrait même se discuter la réalisation d'un quantiféron, même si ce dernier test, lorsqu'il est positif, ne permet pas de séparer l'infection tuberculeuse latente d'une tuberculose maladie. C'est probablement sa valeur prédictive négative qui pourrait être intéressante[61]. S'il existe une dégradation clinico-

radiologique secondaire, les prélèvements sont à réitérer et notamment les prélèvements fibroscopiques. Un traitement serait dans ce cas à réenvisager.

Dans les cas d'immunodépression, (VIH positif, traitement immunosuppresseur) avec un tableau compatible avec une tuberculose, une quadrithérapie devrait être fortement envisagée au vu du risque pour le patient.

Par ailleurs, la décision d'une introduction de traitement en cas de persistance de lésion cible sans facteur d'immunodépression important doit se discuter au cas par cas avec l'ensemble des éléments du dossier en RCP (locale ou nationale). En effet, notre étude ne permet pas d'apporter plus d'éléments de réponse face à cette situation. Une étude de cohorte multicentrique observationnelle pourrait permettre d'apporter des éléments supplémentaires et affiner nos résultats.

# CONCLUSION

Au total, la découverte de granulome est associée à de nombreux diagnostics.

Un traitement probabiliste de tuberculose sur granulome histologique a été le plus souvent proposé lorsqu'il existait un tableau clinique et scanographique compatible associé à une situation à risque : persistance d'une lésion cible, patient sous traitement immunosuppresseur ou devant en bénéficier. Les patients suivis pour des BPCO étaient moins traités pour une tuberculose. Les diagnostics différentiels (notamment aspergillose, MNT, nocardiose) étant très fréquents chez ces patients.

Dans tous les cas, en l'absence de preuve microbiologique, la balance bénéfique/risque doit être réalisée de manière systématique compte tenu d'un côté d'un traitement lourd et long et de l'autre du risque de laisser évoluer une tuberculose pulmonaire.

# Liste des tables

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1: Etiologies retrouvées selon l'aspect nécrotique ou non des granulomes [15,26–30]</b> ..... | 24 |
| <b>Tableau 2 : Etiologies infectieuses des granulomes [15,26–30]</b> .....                               | 25 |
| <b>Tableau 3: Critères diagnostiques de l'ABPA, d'après le PNDS du Dr Chenivresse 2021 [39]</b> .....    | 30 |
| <b>Tableau 4: Descriptif de la population</b> .....  | 41 |
| <b>Tableau 5: Influence des différentes variables sur la décision de traitement en RCP</b> .....         | 43 |
| <b>Tableau 6: Caractéristique des patients avant et après 2021</b> .....                                 | 44 |
| <b>Tableau 7: Comparatif des deux groupes</b> .....  | 46 |

# Liste des figures

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 1: Différents aspects scanographiques de tuberculose pulmonaire, remerciements au service de pneumologie de Nantes pour les images. ....</b>  | <b>17</b> |
| <b>Figure 2: Histoire naturelle de la tuberculose après contact avec un sujet bacillifère, d'après Fockyee et al. [5] .....</b>   | <b>18</b> |
| <b>Figure 3: Composition et évolution dynamique du granulome tuberculeux, d'après l'ECN Pilly 2023.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>Figure 4: A gauche, granulome bien circonscrit, sans nécrose; à droite, granulome avec nécrose et bordure épithélioïde, en remerciant le Dr Christine Sagand, anatomopathologiste au CHU de Nantes .....</b> | <b>23</b> |
| <b>Figure 5: Algorithme illustrant l'approche histologique des diagnostics de granulomes pulmonaires , d'après Mukhopadhyay S et al. ....</b>   | <b>27</b> |
| <b>Figure 6: Flow chart .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>Figure 8: Âge des patients en fonction de la décision de traitement (à gauche : patients avec décision de surveillance ; à droite, patients avec décision de traitement .....</b>                            | <b>45</b> |



## Références

- [1] Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B, Marmiesse M, et al. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005;1:e5. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0010005>.
- [2] Crubézy E, Ludes B, Poveda J-D, Clayton J, Crouau-Roy B, Montagnon D. Identification of *Mycobacterium* DNA in an Egyptian Pott's disease of 5400 years old. *Comptes Rendus Académie Sci - Ser III - Sci Vie* 1998;321:941–51. [https://doi.org/10.1016/S0764-4469\(99\)80009-2](https://doi.org/10.1016/S0764-4469(99)80009-2).
- [3] Ziskind B, Halioua B. La tuberculose en ancienne Égypte. *Rev Mal Respir* 2007;24:1277–83. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)78506-6](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)78506-6).
- [4] Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med* 2010;21:419–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.03.011>.
- [5] Fockyee C, Beigelman C, Daou S, Soussan M, Brauner M, Bouvry D, et al. Imagerie de la tuberculose pulmonaire. *Feuill Radiol* 2015;55:206–30. <https://doi.org/10.1016/j.frad.2015.06.004>.
- [6] Delouche A, Reymond E, Huet N, Arbib F, Camara B, Lantuejoul S, et al. Diagnostic étiologique d'une condensation pulmonaire chronique : apport de l'imagerie. *Feuill Radiol* 2016;56:151–79. <https://doi.org/10.1016/j.frad.2016.01.007>.
- [7] Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens J-P. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir* 2012;29:566–78. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.05.021>.
- [8] Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin* 2016;72:320–5. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2016.06.003>.
- [9] Aono A, Murase Y, Minegishi M, Ohtawa S, Yano M, Chikamatsu K, et al. Clinical evaluation of the cobas® MTB-RIF/INH reagent and the cobas® 6800 for the detection of isoniazid and rifampicin resistance. *Tuberculosis* 2022;134:102199. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102199>.
- [10] Buckwalter SP, Connelly BJ, Louison LK, Kolesch JM, Herring SA, Woodliff ED, et al. Description, validation, and review of a decade of experience with a laboratory-developed PCR test for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Tuberc Mycobact Dis* 2022;29:100340. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100340>.
- [11] Sawatpanich A, Petsong S, Tumwasorn S, Rotcheewaphan S. Diagnostic performance of the Anyplex MTB/NTM real-time PCR in detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and nontuberculous mycobacteria from pulmonary and extrapulmonary specimens. *Heliyon* 2022;8:e11935. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11935>.
- [12] Wang M-G, Xue M, Wu S-Q, Zhang M-M, Wang Y, Liu Q, et al. Abbott RealTime MTB and MTB RIF/INH assays for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin/isoniazid resistance. *Infect Genet Evol* 2019;71:54–9. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.03.012>.

- [13] Hofmann-Thiel S, Plesnik S, Mihalic M, Heiß-Neumann M, Avsar K, Beutler M, et al. Clinical Evaluation of BD MAX MDR-TB Assay for Direct Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex and Resistance Markers. *J Mol Diagn* 2020;22:1280–6. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.06.013>.
- [14] Hodille E, Genestet C, Berland J-L, Hoffmann J, Dumitrescu O. Le diagnostic par biologie moléculaire de la tuberculose, un progrès majeur au Nord comme au Sud. *Médecine Mal Infect Form* 2022;1:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.11.010>.
- [15] Rosen Y. Pathology of Granulomatous Pulmonary Diseases. *Arch Pathol Lab Med* 2022;146:233–51. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0543-RA>.
- [16] An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy n.d. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1666ST>.
- [17] Orssaud C, Nguyen DT, Rouzaud C, Pavie J, Pinot J, Lortholary O, et al. Dépistage et prévention des neuropathies optiques toxiques aux anti-mycobactériens : proposition de recommandations. *J Fr Ophtalmol* 2022;45:495–503. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.08.016>.
- [18] Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on Rifampin and Rifabutin Drug Interactions. *Am J Med Sci* 2008;335:126–36. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31814a586a>.
- [19] Pagán AJ, Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annu Rev Immunol* 2018;36:639–65. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100022>.
- [20] Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, Bisson GP. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2018;27:170077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2017>.
- [21] Kassegne L, Bourgarit A, Fraisse P. Les réactions paradoxales au cours du traitement de la tuberculose (hors infection par le VIH). *Rev Mal Respir* 2020;37:399–411. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.03.006>.
- [22] Héry-Arnaud G. Microbiote et tuberculose. *Rev Francoph Lab* 2020;2020:40–6. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30356-7](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30356-7).
- [23] Amere G, Nayak P, Salindri A, Narayan KMV, Magee M. Contribution of Smoking to Tuberculosis Incidence and Mortality in High Tuberculosis Burden Countries. *Am J Epidemiol* 2018;187. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy081>.
- [24] Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MÁ, Maldonado J, Molina I, González-Díaz Y, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. *PLOS ONE* 2017;12:e0182998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182998>.
- [25] Danila E, Zurauskas E. Diagnostic Value of Epithelioid Cell Granulomas in Bronchoscopic Biopsies. *Intern Med* 2008;47:2121–6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.1452>.
- [26] Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous Lung Disease: An Approach to the Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:667–90. <https://doi.org/10.5858/134.5.667>.

- [27] Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT, Dempsey OJ, Popper HH, Mani H, et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J Clin Pathol* 2012;65:51–7. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200336>.
- [28] Cheung OY, Muhm JR, Helmers RA, Aubry M-C, Tazelaar HD, Khoor A, et al. Surgical pathology of granulomatous interstitial pneumonia. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:127–38. <https://doi.org/10.1053/adpa.2003.50018>.
- [29] Hutton Klein JR, Tazelaar HD, Leslie KO, Colby TV. One Hundred Consecutive Granulomas in a Pulmonary Pathology Consultation Practice. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1456. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181ef9fa0>.
- [30] Mukhopadhyay S, Aubry M-C. Pulmonary granulomas: differential diagnosis, histologic features and algorithmic approach. *Diagn Histopathol* 2013;19:288–97. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2013.06.008>.
- [31] de Oliveira CV, Horvat N, Testagrossa L de A, Romão D dos S, Rassi MB, Lee HJ. Etiological profile and main imaging findings in patients with granulomatous diseases who underwent lung biopsy. *Eur J Radiol Open* 2021;8:100325. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100325>.
- [32] Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: The top ten essentials. *Respir Med* 2014;108:417–25. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.014>.
- [33] Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TG, Chen C, McCabe D, Hurst R, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Clin Med* 2024;24:100017. <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100017>.
- [34] Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus Excavatum and Scoliosis: Thoracic Anomalies Associated with Pulmonary Disease Caused by Mycobacterium avium Complex. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:914–6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.4.914>.
- [35] Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. Mycobacterium avium-intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. *Chest* 1999;115:1033–40. <https://doi.org/10.1378/chest.115.4.1033>.
- [36] Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration* 2016;91:386–402. <https://doi.org/10.1159/000445906>.
- [37] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020;56:2000535. <https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020>.
- [38] Roboubi A, Audousset C, Fréalle É, Brun A-L, Laurent F, Vitte J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: A multidisciplinary review. *J Med Mycol* 2023;33:101392. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2023.101392>.
- [39] Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (hors mucoviscidose). Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3289862/fr/aspergillose-broncho-pulmonaire-allergique-hors-mucoviscidose](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289862/fr/aspergillose-broncho-pulmonaire-allergique-hors-mucoviscidose) (accessed August 26, 2024).

- [40] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:45–68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>.
- [41] Huang S-F, Huang C-C, Chou K-T, Chan Y-J, Yang Y-Y, Wang F-D. Chronic Pulmonary Aspergillosis: Disease Severity Using Image Analysis and Correlation with Systemic Proinflammation and Predictors of Clinical Outcome. *J Fungi Basel Switz* 2021;7:842. <https://doi.org/10.3390/jof7100842>.
- [42] Miller WT. Aspergillosis: A disease with many faces. *Semin Roentgenol* 1996;31:52–66. [https://doi.org/10.1016/S0037-198X\(96\)80040-X](https://doi.org/10.1016/S0037-198X(96)80040-X).
- [43] Eschapasse E, Hussenet C, Bergeron A, Lebeaux D. Infections respiratoires à bactéries à croissance lente : *Nocardia*, *Actinomyces*, *Rhodococcus*. *Rev Mal Respir* 2017;34:661–71. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.02.004>.
- [44] Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol* 2019;57:133–50. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy086>.
- [45] Barros N, Wheat JL, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: A Clinical Update. *J Fungi* 2023;9:236. <https://doi.org/10.3390/jof9020236>.
- [46] Johnson L, Gaab EM, Sanchez J, Bui PQ, Nobile CJ, Hoyer KK, et al. Valley Fever: Danger Lurking in a Dust Cloud. *Microbes Infect Inst Pasteur* 2014;16:591–600. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.06.011>.
- [47] Linder KA, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycosis: A Review of Mycological and Clinical Aspects. *J Fungi* 2023;9:117. <https://doi.org/10.3390/jof9010117>.
- [48] Li Y, Liang Z, Zheng Y, Qiao J, Wang P. Pulmonary sarcoidosis: from clinical features to pathology- narrative review. *Ann Palliat Med* 2021;10:3438444–3433444. <https://doi.org/10.21037/apm-21-344>.
- [49] Dalphin J-C. L'atteinte bronchique dans la pneumopathie d'hypersensibilité. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:331–4. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2008.03.001>.
- [50] Duprez M, Soumagne T, Maitre J, Reboux G, Dalphin J-C. L'association inhabituelle de deux maladies pulmonaires immunoallergiques : un cas de pneumopathie d'hypersensibilité associée à une aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Rev Mal Respir* 2020;37:80–5. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.11.642>.
- [51] Marinescu D-C, Raghu G, Remy-Jardin M, Travis WD, Adegunsoye A, Beasley MB, et al. Integration and Application of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. *CHEST* 2022;162:614–29. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.013>.
- [52] Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256–62. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201772>.
- [53] Andréjak C, Thomsen VØ, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al. Nontuberculous Pulmonary Mycobacteriosis in Denmark: Incidence and Prognostic Factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:514–21. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0778OC>.

- [54] Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7:e012567. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012567>.
- [55] Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185–206. <https://doi.org/10.1183/09031936.00028510>.
- [56] Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2004;4:1523–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00545.x>.
- [57] Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017;50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00157-2017>.
- [58] Skogberg K, Ruutu P, Tukiainen P, Valtonen V. Effect of Immunosuppressive Therapy on the Clinical Presentation and Outcome of Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1993;17:1012–7. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.6.1012>.
- [59] Nodules solides : algorithmme – AURA n.d. <https://referentiels-aristot.com/369-gestion-des-nodules-thoraciques/371-nodules-solides-algorithmme/> (accessed September 13, 2024).
- [60] Tissot N, Noureddine S, Guion-Dusserre M, Soumagne T. Bilan d'adénopathies médiastinales : ne pas méconnaître une tularémie ! *Rev Mal Respir* 2021;38:204–9. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.11.013>.
- [61] Meyssonier V, Guihot A, Chevet K, Veziris N, Assoumou L, Bourgarit A, et al. Performance of Quantiferon® for the diagnosis TB. *Médecine Mal Infect* 2012;42:579–84. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.08.003>.



DEVENIR DES PATIENTS APRES DECOUVERTE D'UN GRANULOME AVEC NECROSE CASEUSE :  
UNE ETUDE RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE MULTICENTRIQUE  
(PECASGRA)

**Introduction** : Les granulomes histologiques sont associés à de nombreux diagnostics, dont la tuberculose. Il s'agit d'un réel défi diagnostique, et la décision d'une sanction thérapeutique est lourde de sens puisque prolongée dans le temps avec un risque d'effets indésirables.

**Méthodes** : Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique incluant les patients ayant bénéficié d'un prélèvement histologique de granulome, sans preuve microbiologique, discutés en RCP pour suspicion de mycobactériose. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la proportion des patients traités par une quadri ou penta thérapie. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les facteurs prédictifs de la décision thérapeutique et le devenir des patients en fonction de la prise en charge.

**Résultats** : De 2015 à 2023, 35 patients ont été inclus. Parmi eux, 17 ont été traités. Les facteurs associés à la mise sous traitement étaient la persistance d'une lésion cible après le prélèvement histologique ( $p=0,026$ ), ainsi qu'une présentation en RCP avant 2021 ( $p=0,044$ ). La présence d'un traitement immunosuppresseur ( $p=0,09$ ), le jeune âge, étaient des facteurs plutôt en faveur du traitement, et la présence d'une BPCO plutôt associée à une surveillance ( $p=0,09$ ).

Chez les patients traités, 1/3 étaient stables, 2/3 se sont améliorés, deux patients ont arrêté précocement leur thérapie sur des effets indésirables. Dans le groupe surveillé, un tiers s'est aggravé sur le plan radio-clinique.

**Conclusion** : La découverte d'un granulome avec nécrose doit faire réaliser bilan étiologique complet. L'introduction d'un traitement se fait au cas par cas en tenant compte de la balance bénéfique/risque.

**Mots clés** : Granulome, Tuberculose maladie, Histologie, antibiotique, antituberculeux, Infections à mycobactéries non tuberculeuses

PATIENT OUTCOMES AFTER THE DISCOVERY OF GRANULOMA WITH CASEOUS NECROSIS: A  
RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY  
(PECASGRA)

**Introduction**: Histological granulomas are associated with many diagnoses, including tuberculosis. This is a real diagnostic challenge, and the decision to impose a therapeutic sanction is significant because it is a very long treatment with high risk of adverse effects.

**Methods**: This was a retrospective multicenter study including patients who have been diagnosed a granuloma, without microbiological evidence, discussed in a mycobacteria consortium to decide management. The main objective of this study was to assess the proportion of patients treated with four or five drug regimens. The secondary objectives were to evaluate the predictive factors of the therapeutic decision and the outcome of patients according to the treatment decision.

**Results**: From 2015 to 2023, 35 patients were included. Of these, 17 were treated. Factors associated with initiation of treatment were the persistence of a target lesion after histological sampling ( $p=0.026$ ), as well as presentation in the consortium before 2021 ( $p=0.044$ ). The presence of immunosuppressive therapy ( $p=0.09$ ), young age, were factors more in favor of treatment, and the presence of COPD was more associated with surveillance ( $p=0.09$ ).

Among treated patients, 1/3 were stable, 2/3 improved, two patients stopped their therapy early because of adverse effects. In the abstention group, 1/3 worsened radiologically and/or-clinically.

**Conclusion**: The discovery of a granuloma with necrosis should require a complete etiological assessment. The introduction of a treatment is done on a case-by-case basis and should take into account the benefit/risk balance.

**Keywords**: Granuloma, tuberculosis, Histology, antibiotics, antitubercular, Nontuberculous Mycobacterium Infections