

# La granulomatose hépatique : aspects diagnostique et thérapeutique à propos de 2 observations

## Liver granulomatosis : Diagnosis and therapeutic aspects. A 2 cases report

Leye A<sup>1</sup>, Diop M M<sup>1,2</sup>, Leye M Y<sup>1</sup>, Ndiaye N<sup>1,2</sup>, Touré P S<sup>1,2</sup>, Kâ MM<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine Interne Centre Hospitalier National de Pikine,

Sis Ex Camp Militaire de Thiaroye - tél(221): 33 853 00 71/BP: 20630 Dakar (Sénégal).

<sup>2</sup>Université de Thiès - UFR des Sciences de la Santé Ex IO ème RIAOM - Tél (221): 33 951 11 64 IBP: 967 Thiès (Sénégal).

<sup>3</sup>Service de Médecine Interne- Clinique médicale I, Centre Hospitalier National Aristide Le Dantec

### RESUME

La présentation clinique d'une granulomatose hépatique est hétérogène et son étiologie souvent difficile à établir.

Nous rapportons les aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de deux cas de granulomatose hépatique.

Dans la première observation, il s'agissait d'une dame de 45 ans hospitalisée pour une fièvre prolongée d'origine inconnue. Elle présentait une altération de l'état général, une hépatomégalie et un ictère de type cholestatique. Dans ce premier cas, la ponction biopsie hépatique révélait une «hépatite granulomateuse active sans fibrose». Aucune étiologie infectieuse ou stigmate d'auto-immunité n'était retrouvée. Elle avait dans ses antécédents une tuberculose pulmonaire traitée 10 ans auparavant. Aussi l'hypothèse d'une récurrence à localisation hépatique justifiera un traitement antituberculeux d'épreuve. Cette antibiothérapie ayant entraîné une hépatite médicamenteuse.

Toutefois, une granulomatose d'origine sarcoïdienne était évoquée devant des adénopathies profondes, les atteintes hépatique, pulmonaire et oculaire. Ainsi, une corticothérapie sera instaurée entraînant une amélioration clinique et biologique. L'évolution sera globalement favorable en dehors d'un diabète cortico-induit équilibré par antidiabétique oral puis régime seul. Une polyarthrite rhumatoïde se révélera à l'arrêt de la corticothérapie. La patiente est actuellement sous Methotrexate, hydroxychloroquine et corticoïdes.

Dans notre deuxième observation, il s'agissait d'un homme de 72 ans, suivi pour une altération non fébrile de l'état général au long cours. Il avait comme antécédents une arthrose nécessitant 2 prothèses de hanche. Les explorations mettaient en évidence un syndrome inflammatoire, une cytolyse et une cholestase anictérique. Aucune lésion focale hépatique n'avait été retrouvée. Son tableau clinique n'était également pas expliqué par une hépatite B inactive. En effet les sérologies montraient une charge virale VHB < 20 UI/ml, soit < 1.3log avec absence d'Ag Hbs et présence d'Ac anti-Hbc totaux. Egalement les Ac anti-VHC et antirétroviraux étaient absents. La biopsie hépatique permettait de conclure à : «une hépatite chronique granulomateuse avec cholestase associée à des lésions d'hépatite active avec fibrose classée A 3F1 selon le score Métavir».

La recherche d'autre étiologie infectieuse ou inflammatoire restait infructueuse. Cependant, un traitement antituberculeux empirique entraînera une nette amélioration clinique avec normalisation des tests biologiques hépatiques.

Cette évolution sous traitement antibacillaire confortera, à posteriori le diagnostic de granulomatose hépatique d'origine tuberculeuse. Toutefois, un suivi de la fibrose hépatique et du devenir des granulomes s'impose.

**Conclusion :** la difficulté à établir l'étiologie d'une granulomatose hépatique conduit souvent à initier un traitement empirique.

**Mots clés :** Granulomatose-Hépatite-Cholestase-Tuberculose.

### ABSTRACT

Diagnosis of hepatic granulomatosis is often difficult to establish because of its heterogeneous presentations.

Our aim is to report it by illustration of two cases.

It concerned first, a 45-year-old lady admitted for a prolonged fever of unknown origin with change of the general state and signs of bile retention. Indication of hepatic biopsy leads to diagnosis of "active hepatitis with granulomatosis and without fibrosis". No evidence of infection nor autoimmune disease were found but she has 10 years ago a pulmonary tuberculosis which was cured. So, we were afraid about recurrence with hepatic localization. This justify antibiotic against tuberculosis which unfortunately leads to culminant hepatitis. However, appearance of deep abdominal nodules during evolution suggested also sarcoidosis and corticosteroid therapy making clinical and biological improvement except diabetes treated by oral route and diet counseling. Among our patient, arthritis rheumatoid show itself when corticosteroids were stopped. After remission, low doses of corticosteroid were reintroduced with Methotrexate and hydroxychloroquin.

The second observation concerned a 72-year-old man. He presented degenerative osteoarthritis which leads to dual prosthesis of the hips some years ago. He was, since, followed for a long-term change of the general state without fever. Biological examinations highlighted inflammatory syndrome with cytotoxicity and bile retention. No hepatic lesion was found on him despite a known hepatitis B. Indeed, viral load of hepatitis B virus was at 20 UI/ml (1.3 log) with presence of anti-Hbc antibodies. Hepatitis C and HIV infection were absents and hepatic biopsy revealed "Active hepatic granulomatosis with signs of bile retention and fibrosis at A3F1 according to Metavir".

All research concerning infectious or inflammatory etiology was fruitless. However, empirical treatment against tuberculosis leads to real improvement and biological hepatic tests were so normal. This consolidated diagnosis of granulomatosis of tubercular origin which however, needs follow-up.

**In conclusion :** Establishment of hepatic granulomatosis could be so difficult leading to most often empirical treatment of tuberculosis.

**Mots-clés :** Granulomatosis-Hepatitis-bile retention-Tuberculosis.

## Introduction

Les hépatopathies en Afrique sont généralement d'origine virale évoluant fatalement vers une cirrhose puis carcinome hépatocellulaire [1]. Cependant, une tuberculose voire granulomateuse hépatique peuvent survenir. Toutefois ces étiologies restent toujours difficiles à établir. La granulomateuse hépatique étant une constatation histo-pathologique de présentation clinique hétérogène. Et l'histologie ne permet pas toujours de déterminer l'affection responsable. En effet, la présence de granulomes dans le foie peut être d'origine hépatique comme extra digestive [2,3].

Nous rapportons le parcours diagnostique et la difficulté liée aux aspects thérapeutique et évolutif de 2 cas de granulomateuse hépatique chez des patients d'origine sénégalaise.

## Observation 1

Le 24 Janvier 2006 Mme O B âgée de 40ans, sénégalaise femme au foyer mère de 3 enfants était admise une première fois dans une structure privée pour altération de l'état général. Elle avait un passé d'avortements répétés et de tuberculose pulmonaire. On relevait aussi dans ses antécédents une polyarthrite non étiquetée, traitée par corticothérapie orale. Son hospitalisation était motivée par une fièvre alléguée nocturne avec des frissons sans sueurs et une toux produisant des expectorations blanchâtres. L'examen montrait une hépatomégalie homogène lisse sensible sans splénomégalie, œdème ou reflux spontané des veines jugulaires.

Les explorations montraient une anémie hypochrome microcytaire à 7,6 g/dl et une thrombocytose à 527.100 éléments/mm<sup>3</sup>. Le bilan hépatique ne montrait ni cytolysse ni cholestase. La bilirubinémie était discrètement élevée à 17 mg/l aux dépens de la forme directe. La vitesse de sédimentation était accélérée et la CRP élevée à 48mg/L. La crase sanguine et le taux d'alphafoetoprotéine étaient normaux. La recherche de BAAR dans les crachats était négative. L'échographie abdominale montrait une hépatomégalie homogène sans dilatation des veines sus-hépatiques ni signe d'hypertension portale. La ponction biopsie hépatique (PBH) du 26/01/2006 révélait une « hépatite granulomateuse active sans fibrose ». Ainsi, devant l'hypothèse d'une récurrence de la tuberculose avec localisation hépatique, un traitement antituberculeux était initié. L'évolution

sera alors marquée par une accentuation de l'hépatomégalie ; un ictère fébrile à 38°8 C et un syndrome de condensation pulmonaire droit. La patiente était alors transférée le 20/02/2006 au service de Médecine Interne de l'hôpital Aristide Le Dantec (HALD).

Lors de cette 2ème admission, on ne retrouvait pas de foyer infectieux ORL ou dentaire. L'examen ophtalmologique révélait une uvéite antérieure bilatérale sans anomalie rétinienne. Les explorations montraient la persistance de l'anémie à 7.5 g/dl microcytaire avec un syndrome inflammatoire biologique plus important. Le taux de prothrombine était de 71%, la créatininémie à 17mg/l avec un taux d'urée sanguin à 0.42 g/l, la glycémie à 0.88 g/l, le taux d'acide urique à 61mg/l, la calcémie à 104 mg/l, la phosphorémie à 21mg/l et la protidémie à 76g/l. La bilirubinémie totale était de 58mg/l avec une fraction conjuguée à 21mg/l et les PAL à 3051 UI/L. Les transaminases étaient élevées avec les ASAT à 84 UI/L et les ALAT à 55 UI/L, les GT à 567UI/L. La goutte épaisse était négative, l'examen des crachats ne retrouvait toujours pas de bacille de koch ni levures ou filaments mycéliens. Cependant, le lavage broncho-alvéolaire permettait une culture significative avec une numération supérieure à 103 bactéries/ml sans BAAR. Et les germes identifiés étaient *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) ; *Alcaligenes xyloxydans* et *Citrobacter freundii*. L'hémoculture et l'uroculture étaient négatives. La sérologie des hépatites virales B et C et celle des tréponématoses était négative. L'immunologie montrait l'absence d'Auto-anticorps anti DNA natif, d'Anticorps anti-phospholipides et d'Anticorps anti cardiolipines. La vidéo-endoscopie bronchique avec biopsies était en faveur d'une bronchopathie suppurée sans lésion histologique.

L'échographie abdominale montrait une hépatomégalie homogène ; des adénopathies profondes et un thrombus de la veine cave inférieure L'échocardiographie-Doppler était normale.

Une antibiothérapie à base d'amoxicilline et métronidazole et des sels de quinine à visée antipaludique sera alors mise en place. Une corticothérapie à base de Prednisone 60mg /j sera débutée avec une anticoagulation à base d'antivitamine K. Aussi le traitement antituberculeux sera poursuivi.

Au bout de 16 jours de traitement l'état général s'était amélioré avec apyrexie et régression de l'ictère malgré la persistance de l'hépatomégalie. La biologie montrait aussi la disparition de la cholestase. Toutefois, une hépatite liée aux antituberculeux était évoquée devant une cytolyse à 10 N. Le traitement était alors réadapté avec l'arrêt de l'INH, le maintien de l'éthambutol et de la pyrazinamide associée à la prednisone à la même dose. Ainsi au bout de quelques jours l'examen clinique était normal, la cytolyse était passée de 10N à 6N, l'anémie était corrigée et la crase sanguine normale. La radiographie du thorax était normale. L'échographie abdominale de contrôle aussi montrait la disparition de l'hépatomégalie et des adénopathies profondes. La patiente avec développé un diabète probablement cortico-induit traité par voie orale. La corticothérapie était progressivement diminuée jusqu'à une prise quotidienne de 5 mg. La glycémie était redevenue normale permettant même un arrêt des antidiabétiques oraux.

A l'arrêt de la corticothérapie, la patiente avait développé une polyarthrite rhumatoïde entraînant la reprise de la prednisone à une posologie de 5 mg/j. le traitement associé sera de l'hydroxychloroquine 400mg /j et du Methotrexate 7,5 mg par semaine depuis Octobre 2010 avec un suivi régulier.

## Observation 2

Mr D M 72ans, commerçant sénégalais est hospitalisé pour une altération non fébrile de l'état général. Le Tableau évoluait depuis 5 mois associant un prurit diffus et une toux produisant des crachats jaunâtres. Il avait dans ses antécédents une hypertension artérielle équilibrée par régime seul et une prise de médicaments variés dont une phytothérapie. Egalement, son anamnèse montrait une notion de contagion à la tuberculose et deux prothèses de hanche pour coxarthrose. Mr M n'était pas connu tabagique, alcoolique ou diabétique. Les explorations retrouvaient une cytolyse avec ASAT à 112UI/L, ALAT à 78UI/L et une cholestase anictérique avec PAL à 735 UI/L. Le taux de bilirubine était augmenté aux dépens de la forme conjuguée. La CRP était élevée à 27,38 mg/L. Le dosage des Ag CA 125 et carcino-embryonnaire était normal de même que le taux de PSA. Le scanner abdominal montrait un foie de taille et de densité normale. La PBH révélait une histologie d'hépatite chronique granulomateuse avec cholestase. Elle montrait

aussi des lésions d'hépatite active associée à une fibrose classée A 3F1 selon le score Métavir. Et cet aspect suggérait fortement une origine infectieuse tuberculeuse ou tuberculoïde.

Le patient était alors adressé au service de Médecine Interne du CHUN de Pikine pour prise en charge d'une granulomatoses hépatique. Et à l'admission, il présentait une altération non fébrile de l'état général avec sensibilité de l'hypochondre droit.

Les explorations montraient alors une légère anémie à 11.3g/L normochrome normocytaire sans autre anomalie, un taux de prothrombine à 98%, un taux d'urée à 0.42 g/L avec créatinine à 11 mg/L, une glycémie à 0.96 g/L. L'ionogramme sanguin était normal et le taux de CRP était à 21.8 mg/L avec VS à 55 mm à la 1<sup>e</sup> heure et la fibrinémie à 7.66 g/L. Le taux de LDH était à 343 UI/L, les ASAT à 98UI/L, les ALAT à 60.5UI/L, le taux d'alphafoetoprotéine à 1.15UI/L.

Le taux de Cholestérol total était à 2.51g/L et les triglycérides à 0.96g/L. La recherche de BAAR dans les crachats, l'IDR à la tuberculine et l'ECBU étaient négatives. Les sérologies virales montraient une absence d'Ag HbS mais des Ac anti-Hbc totaux positifs ; avec une charge virale plasmatique VHB inférieure à 20 UI/ml soit <1,3 log. La recherche des AC anti VHC était négative. Egalement, celle d'AC dirigés contre le VIH était négative. La radiographie du thorax de face était normale. Un prélèvement biopsique hépatique de 20 mm de plus grand axe montrait 27 espaces portes dont plusieurs étaient fibreux, comportant aussi des granulomes histiocytaires et géantocellulaires parfois cernés de petits lymphocytes. On observait aussi de la nécrose parcellaire péri-portale et un infiltrat inflammatoire chronique occupant tous les espaces portes. Le lobule montrait des zones de nécrose hépatocytaire. Les travées hépatocytaires étaient régulières sans atypie cyto-nucléaire décelée. On ne notait pas de surcharge stéatosique ou hémossidérinique mais quelques foyers de cholestase des canalicules biliaires.

Un traitement antituberculeux à base de Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide et Ethambutol était initié, associé à du Paracétamol 2g par jour. On notait alors une nette amélioration clinique avec disparition de l'asthénie, stabilité pondérale à 69 kg et un examen physique sans particularités. Et à biologie le taux de transaminases était devenu normal.

Le patient est actuellement sous traitement antituberculeux avec un suivi régulier.

### Commentaires

Les granulomatoses hépatiques représentent 3 à 10% de toutes les PBH réalisées [2,4]. Il s'agit d'une pathologie à prédominance féminine, qu'on peut retrouver à tout âge. [4,5].

Concernant leurs étiologies, elles sont variées et de répartition différente selon la zone géographique. Les causes auto-immunes prédominant dans les pays développés et l'origine infectieuse dans les pays en voie de développement [4].

Ainsi, pour chacun de nos patients, une pathologie infectieuse a été recherchée en priorité. Une tuberculose à localisation hépatique a été suspectée chez notre premier malade.

Egalement, les infections virales C et B peuvent représenter 7,5% des causes de granulomatose hépatique ; à un taux égal à la sarcoïdose [5]. Ainsi chez notre 2e patient devant une hépatite B inactive, une origine post hépatitique B de la GH a été recherchée sans succès.

Dans notre 1ère observation, la tuberculose et la sarcoïdose ne pouvaient pas être écartées formellement. A noter que la découverte de granulomes est généralement fortuite, hormis les cas de recherche spécifique [6].

Dans notre première observation, les antécédents de polyarthrite et d'avortement orientaient vers un processus auto-immun. Le passé de tuberculose pulmonaire faisait penser à une possibilité de récurrence ou à un granulome lié à la prise de certains antituberculeux [7]. D'autre part, la phytothérapie a été incriminée comme cause de granulomatose hépatique en Chine [8].

A noter qu'il n'existe pas de signes cliniques spécifiques pouvant orienter vers une granulomatose hépatique bien que certains symptômes soient souvent retrouvés tel qu'une fièvre au long cours [7].

Concernant, les aspects biologiques, nos deux patients présentaient une perturbation des tests biologiques hépatiques (TBH) ainsi qu'un syndrome inflammatoire. Le taux de bilirubine total était augmenté aux dépens de la forme conjuguée et il était noté une cytolysse ainsi qu'une cholestase. L'IDR à la tuberculine était négative dans les 2 observations.

Dans le 1er cas, on notait une cytolysse évoquant une hépatite médicamenteuse. Le granulomatose hépatique représenterait l'aspect le plus spécifique des cytolyses chroniques en Afrique [9].

Cependant, dans la série française de MARTIN-BLONDEL [4] tous les patients présentaient des perturbations des TBH.

Toutefois comme chez nos deux patients, le diagnostic de granulomatose repose obligatoirement sur la confirmation anatomopathologique. Ainsi, les granulomes de la première observation siégeaient en intra-lobulaire et ne présentaient pas de nécrose caséuse. Et, il n'y était retrouvé ni cellules géantes ni fibrose ou BAAR.

Dans la 2e observation, les granulomes siégeaient dans les espaces portes et comportaient des cellules géantes avec nécrose parcellaire péri-portale et infiltrat inflammatoire chronique.

On y relevait également des zones de nécrose hépatocytaire, une fibrose portale et quelques foyers de cholestase. Toutefois, les caractères histologiques permettent rarement d'orienter le diagnostic étiologique, sauf mise en évidence in situ de l'antigène [10]. Cependant, certains indices histologiques peuvent aider à réduire le champ et proposer une séquence plus rationnelle d'examen complémentaires [11,12]. De ce fait, la sarcoïdose est plus probable en cas de granulomes non-caséux confinés dans les espaces portes avec important infiltrat cellulaire inflammatoire et présence de nombreuses cellules géantes. Et, la tuberculose est plus plausible si les granulomes sont peu nombreux avec de rares cellules géantes, peu de réticuline entourés d'un léger infiltrat cellulaire inflammatoire chronique [13].

Ainsi, la localisation et l'absence de cellules géantes dans les granulomes de la 1ère observation orienteraient vers une tuberculose. Toutefois, dans cette même observation l'absence de nécrose caséuse orienterait vers une sarcoïdose.

A noter que le recours à la PCR et à des biopsies pulmonaire, ganglionnaire ou médullaire peut établir le diagnostic étiologique et évaluer l'étendue de la maladie granulomateuse [6, 10]. Une hépatite granulomateuse peut donc poser des problèmes diagnostiques dans 2 types de situation. En effet, le granulome peut être trouvé dans le cadre d'une maladie extra-hépatique connue. La démarche visera surtout dans ce cas à éliminer un processus surajouté, notamment infectieux. D'un autre côté, le granulome peut être révélé par l'exploration d'anomalies hépatiques. Dans ce cas, l'objectif principal sera de porter le diagnostic de la maladie causale sous-jacente. [14] Nos 2 observations entraient dans ce dernier cadre.

A noter que la découverte histologique d'une hépatite granulomateuse confirme parfois un diagnostic hésitant de sarcoïdose voire tuberculose [5].

Toutefois, 36% des hépatites granulomateuses restent inexplicables malgré des explorations approfondies [2,15]. Ainsi, les rendements diagnostiques de la biopsie hépatique pour les granulomes de patients atteints de fièvre d'origine inconnue sont estimés à moins de 17% [5]

Concernant le traitement, l'intensité des signes généraux peut conduire le praticien à proposer un traitement d'épreuve. Et, dans la pratique ce traitement est à base d'antituberculeux, d'anti-inflammatoires stéroïdiens, d'immunomodulateurs voire d'immunosuppresseurs. Ces pratiques sont souvent influencées par la région géographique d'exercice du médecin, le terrain et l'anamnèse du patient. L'attitude thérapeutique dominante était un traitement d'épreuve antituberculeux de première ligne. Celle-ci étant à évaluer au bout de quatre semaines. Et, en cas d'échec

une corticothérapie est proposée à base de prednisone à la dose quotidienne de 1 mg/kg [15]. Cependant, l'évolution clinique et biologique favorable sous corticothérapie n'est pas corrélée à une amélioration histologique. En effet, une cirrhose ou une HTP peuvent apparaître ou évoluer sous corticoïdes [4].

Les autres moyens thérapeutiques comme le méthotrexate ou l'hydroxychloroquine n'ont pas été utilisés chez nos patients.

Toutefois, aucune molécule n'a mis en évidence une efficacité anti-granulomateuse nettement supérieure à une autre. La granulomatose qui a fait l'objet du plus grand nombre d'essais thérapeutiques étant la sarcoïdose [16].

### Conclusion :

Etablir une étiologie spécifique de granulomatose hépatique n'est pas toujours possible. Ceci rend complexe sa prise en charge qui est souvent empirique. Et l'évolution sous ce traitement peut conforter une suspicion diagnostic.

### RÉFÉRENCES

1. Perret JL, Moussavou-Kombila JB, Delaporte E. Antigène HBs et Anticorps anti-VHC dans les hépatopathies chroniques compliquées au Gabon. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 ; 26(2) : 131-5
2. Lamps LW. Hepatic granulomas, with an emphasis on infectious causes; *Adv Anat Pathol*. 2008 Nov; 15(6) : 309-18.
3. Cherky S, Cotte E, Boibieux A. Tuberculose hépatique, Un cas à forme pseudo-tumorale *Gastroentérol Clin Biol*. 2006, 30(11) 1317-1320]
4. Martin-Blondel G., Camara B., Selves J. Et Coll. Étiologies et évolution des hépatites granulomateuses : étude rétrospective de 21 cas consécutifs. *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 97-106.
5. Spyros P, Dourakisa, Saramadoua R. et coll. Hepatic granulomas: a 6 years experience in a single center in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19(2) :101-104.
6. Mills P R, Russell R I. Diagnostic of hepatic granulomas : a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1983; Volume 76: 393-397.
7. Bhardwaj S S, Saxena R, Kwo P Y. Granulomatous liver disease *Current Gastroenterology Reports* 2009, 11:42-49.
8. Mifuji R, Iwasa M, Tanaka Y Et Coll. "Green Juice"-Associated Granulomatous Hepatitis *AJG - Vol. 98, No. 10, 2003.*
9. Debonne J M, Guisset M, Klotz F.

- Le syndrome de cytolysse hépatique chronique en Afrique noire *Médecine d'Afrique Noire* : 1992, 39(10).
10. Drebber U, Kasper H U, Ratering J. et coll. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis a study of 442 cases *Liver international* 2008 Jul ; 28(6) : 828-34.
11. De Ledinghen V. Faut-il faire une ponction-biopsie hépatique au cours des cytolyses chroniques dites « inexplicables » ? *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 :724-727.
12. Scheuer P J. Hepatic granulomas *British Medical Journal* Volume 285 25 September 1982.
13. Hugues M, Fox H. A histological analysis of granulomatous hepatitis. *J. clin. Path* 1972 ; 25:817-820.
14. Geri G, Cacoub P. Granulomatose hépatique *Rev Med Interne* 2011 Sep ; 32 (9) : 560-6.
15. Agard C, Pottier P, Hamidou M. et coll. Traitement d'épreuve d'une hépatite granulomateuse symptomatique de cause indéterminée : enquête de pratique au sein de la Société nationale française de médecine interne. *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 276-284.
16. Valeyre D, Soler P, Tazi A. et coll. Sarcoïdose. Paris: Flammarion Médecine-Science; 2000.