

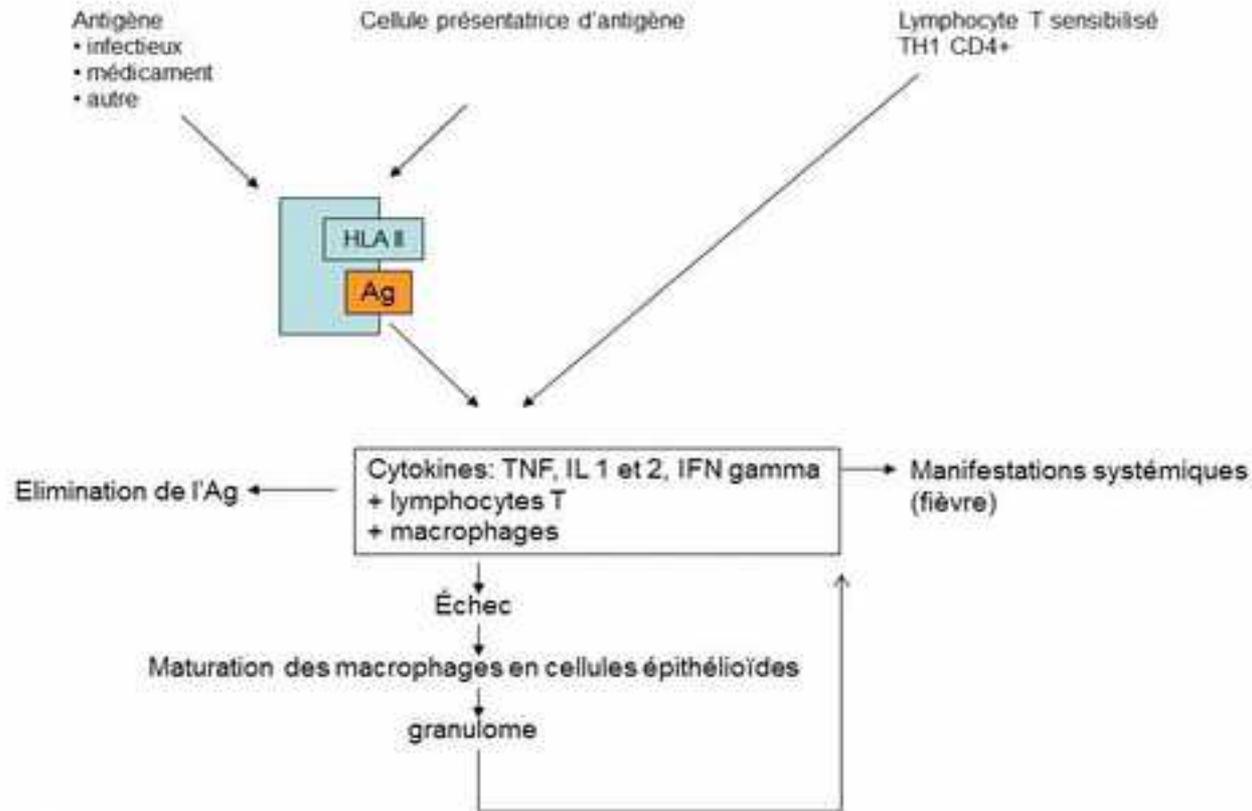
Granulomatoses hépatiques

Thierry CARMOI

Médecine Interne

Hôpital du Val de Grâce

Granulome = lésion histologique



Conséquences:

Fonction du nombre & localisation dans l'architecture intra-hépatique
TGF $\uparrow\downarrow$ \rightarrow fibroblastes \rightarrow cholestase
 \rightarrow fibrose pré-sinusoidale \rightarrow HTP
 \rightarrow fibrose \rightarrow cirrhose

A quelle occasion peut-on trouver du granulome sur une PBH?

1. Quelles sont les indications actuelles de la PBH dans lesquelles la présence d'un granulome est attendue/possible?
2. Dans quelle situation diagnostique la PBH à est-elle indiquée et susceptible de montrer un granulome?

Indications PBH 2013: tendance actuelle

Tableau 3. Indications de la biopsie hépatique – Tendance évolutive en France.

Causes	Étude 1997 portant sur 2 084 biopsies (%) [2]	Étude 2009 portant sur 8 741 biopsies (%) [16]	
Hépatite C ± VIH	54,1	24,6	- 55%
Hépatite B delta	5,8	15	+ 60%
Hémochromatose génétique	4,3	1,2	
Maladie alcoolique du foie	11,1	18,3	
Maladie cholestastique (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, cholestase chronique)	4,3	4	
Hépatite auto-immune	1	3,9	
Transplantation hépatique	3	10,7	
Divers	17,6	12,9	
Stéatopathie métabolique	non répertorié	9,4	

Cadranel. La ponction biopsie hépatique : évolution des indications. Hepato Gastro 2013

Indications PBH 2013: où trouver du granulome?

Tableau 2. Utilité de la PBH en pratique clinique pour atteinte parenchymateuse diffuse

Causes de la maladie du foie	Diagnostic	Évaluation de la fibrose/pronostic	Prise en charge
Hépatite B	-	+++	+++
Hépatite C	-		+++
Maladie alcoolique du foie	+/-		+
Hépatite alcoolique aiguë sévère	+++		++
Stéatose/stéato-hépatite	+++		+
Hémochromatose	+/-		+
Hépatite auto-immune en particulier séronégative	+++		+++
Cirrhose biliaire primitive/syndrôme de chevauchement	++		++
Cholangite sclérosante primitive	++		+
Maladie de Wilson	+++	+++	-
Déficit en α -1 antitrypsine	+	++	+
Atteinte médicamenteuse	+++	NA	+
Lésions infiltratives du foie	+++	NA	+
Suivi post-transplantation hépatique	+++	+++	+++

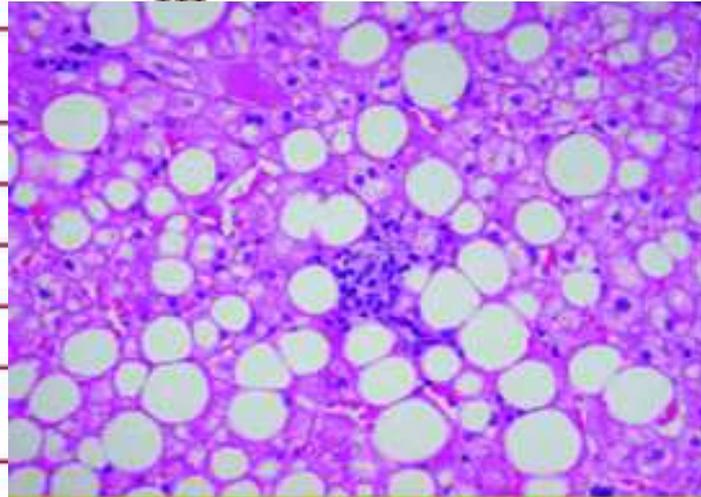


Figure 4 Un lipogranulome caractérisé par un agrégat de cellules inflammatoires mononucléées au voisinage d'une gouttelette lipidique

Indication Dg de la PBH = exploration d'anomalies biologiques hépatiques inexplicées

- ✓ Cholestase chronique → hépatopathies chroniques auto-immunes ?
- ✓ Cytolyse $> 2(3?) \times N$, $> 6 (12?)$ mois:
 - Stéatose et NASH = 70% cas* (lipogranulome)

PBH pour Dg & pronostic: fibrose → cirrhose?

- ✓ En contexte fébrile ... ou pas!

Cadranel. La ponction biopsie hépatique : évolution des indications. Hepato Gastro 2013

**Vital Durand. Elévation modérée persistante et inexplicée des transaminases. Rev Med Int 2013*

Le patient est-il fébrile?

- Patient apyrétique
 - Le granulome est un épiphénomène
 - Le granulome est la lésion principale
- Patient fébrile

Patient apyrétique, le granulome est un épiphénomène

- **CBP:** AC anti mitochondries de type M2 > 1/80°
Se 95% et Spe 97% → 5-10% séronégatives

Granulomes peu nombreux, au contact des voies biliaires lésées. Cholangite destructrice lymphocytaire. Si cytololyse: hépatite d'interface?

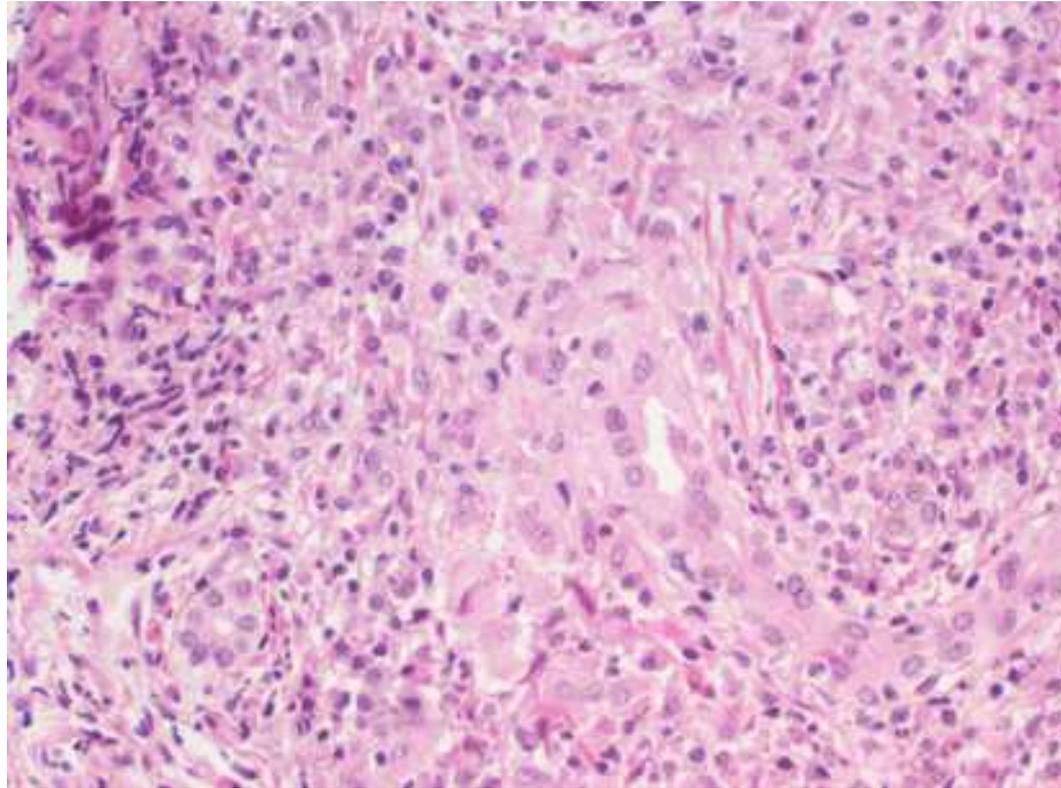
- **Cholangite sclérosante:** + rare, hommes, associée MICI

→ Bili IRM: opérateur dépendant, VB proximales ++

Granulome rare, non centré sur canal biliaire

« Pathologies liées aux IgG4 »

Cirrhose biliaire primitive



Réaction granulomateuse épithélioïde dans un espace porte, centrée sur un canal biliaire interlobulaire en voie de destruction; d'autres cellules inflammatoires sont présentes en périphérie. HES, grandissement initial x 200.

(Collection professeur Brigitte Le Bail, laboratoire d'anatomopathologie, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux)

Patient apyrétique, Le granulome est la lésion principale (1)

Sarcoïdose:

Granulome hépatique: 50 à 80%

Atteinte hépatique 25/56 cas*

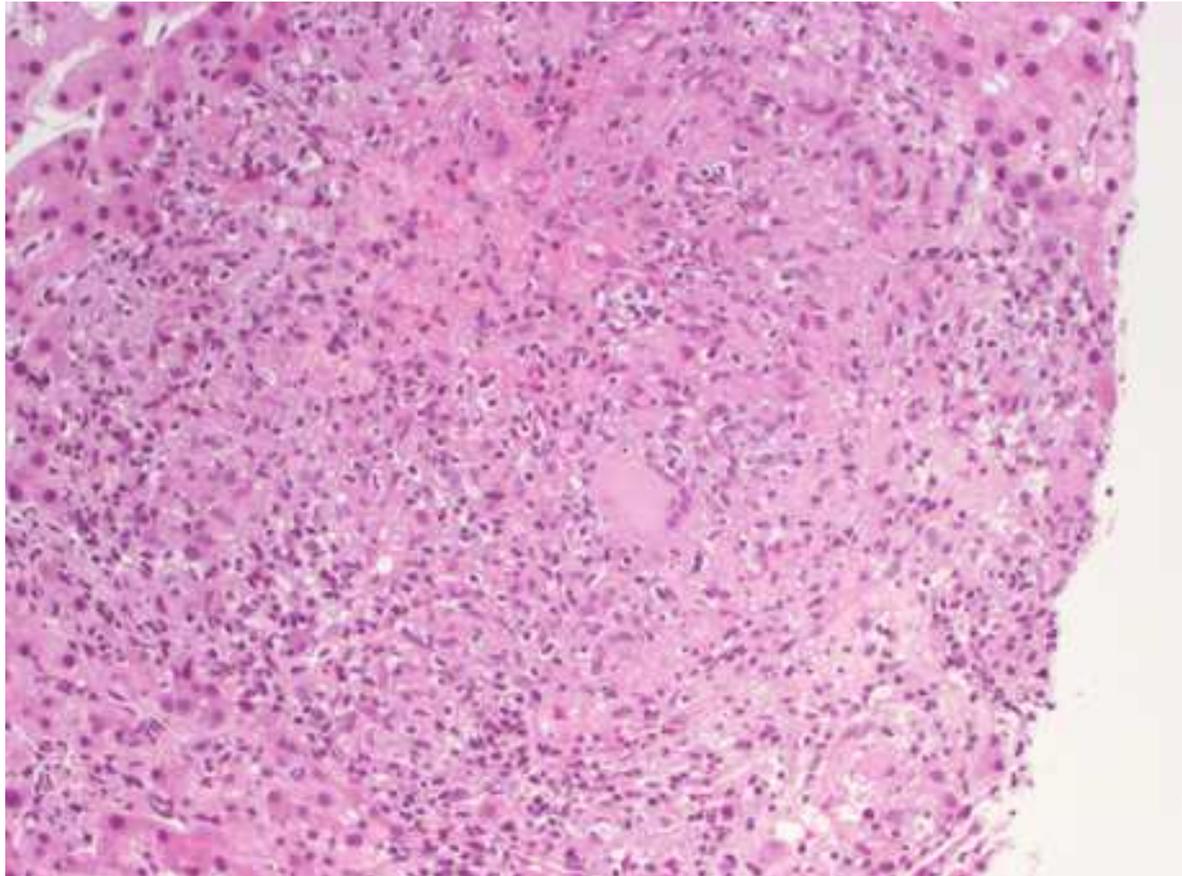
- Révélatrice 50%: hépatomégalie, SG – fièvre ++
- Satellite : 50%

Cholestase 52% (2.5N) cytolypse 32%(1.7N)

- Atteinte médiastino pulm: 80% (symptomatique 5%)
- Uvéite 32%

* Elloumi. Sarcoïdose et atteinte hépatique : étude de 25 cas. Rev Med Int 2012

Sarcoïdose



Volumineux granulome épithélioïde et géantocellulaire (cellules de Langhans) non nécrosant, cerclé de lymphocytes, et situé dans un espace porte. HES, grandissement initial x 100.

(Collection Professeur Brigitte Le Bail, laboratoire d'antomopathologie, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux)

Sarcoïdose hépatique: évolution

- Corticoïdes et IS: (partiellement) inefficaces?
3 tiers: réponse totale/partielle/absence
- HTP < 5%, spécifique ou secondaire
- Cirrhose: 1 – 8% cas, pfs au Dg

*Kennedy. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2006*

Patient apyrétique, Le granulome est la lésion principale (2)

Bilharziose

Etiologie la plus fréquente des granulomatoses hépatiques dans le monde

Toutes les espèces peuvent induire des granulomes hépatiques

Schistosomose hépato-digestive à *Schistosoma mansoni*.

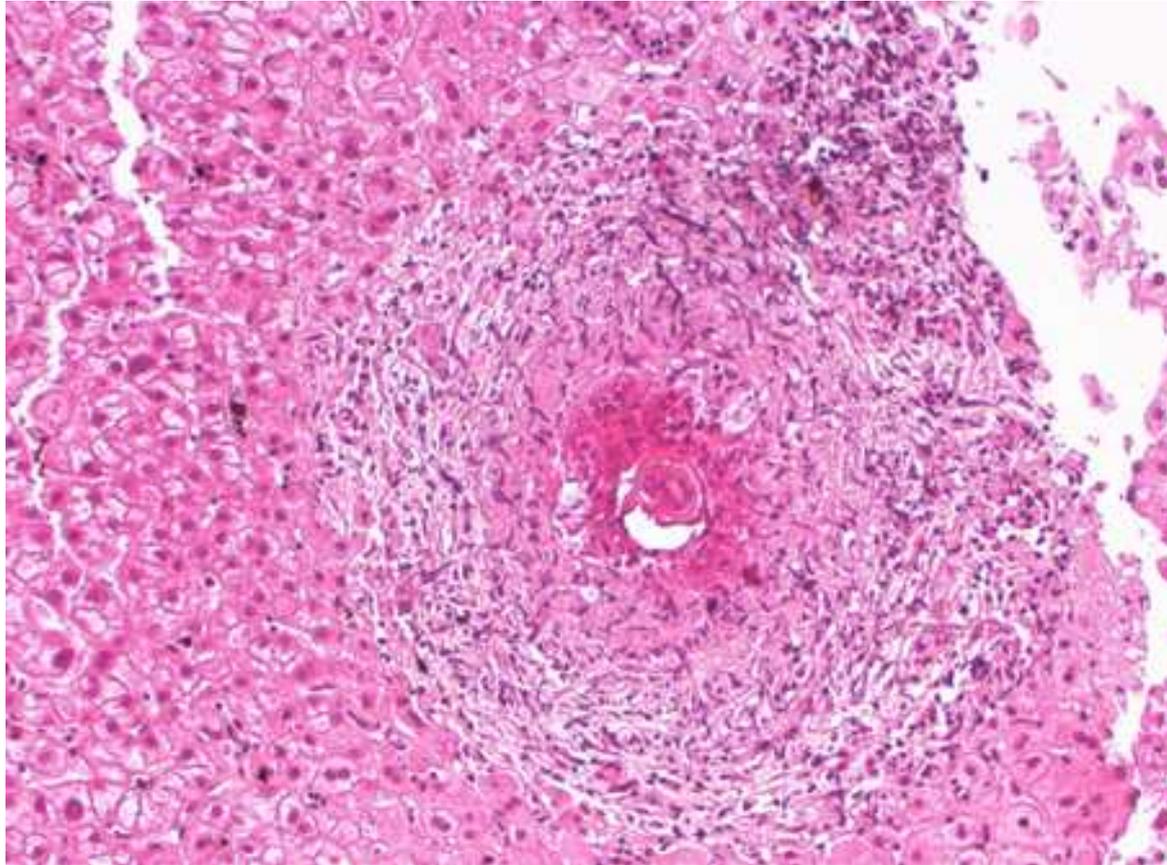
Granulome = embolisation des œufs dans les veinules portes → fibrose portale.

Hépatomégalie avec HTP pré-sinusoidale

Diagnostic sérologique...



Bilharziose



Granulome à cellules épithélioïdes et à cellules géantes à corps étrangers, organisé autour d'un oeuf de schistosome dans un espace porte. Noter l'évolution fibrosante, la richesse en **éosinophiles** de l'infiltrat inflammatoire en périphérie du granulome, le pigment malarique dans les sinusoides.HES, grandissement initial x 100.

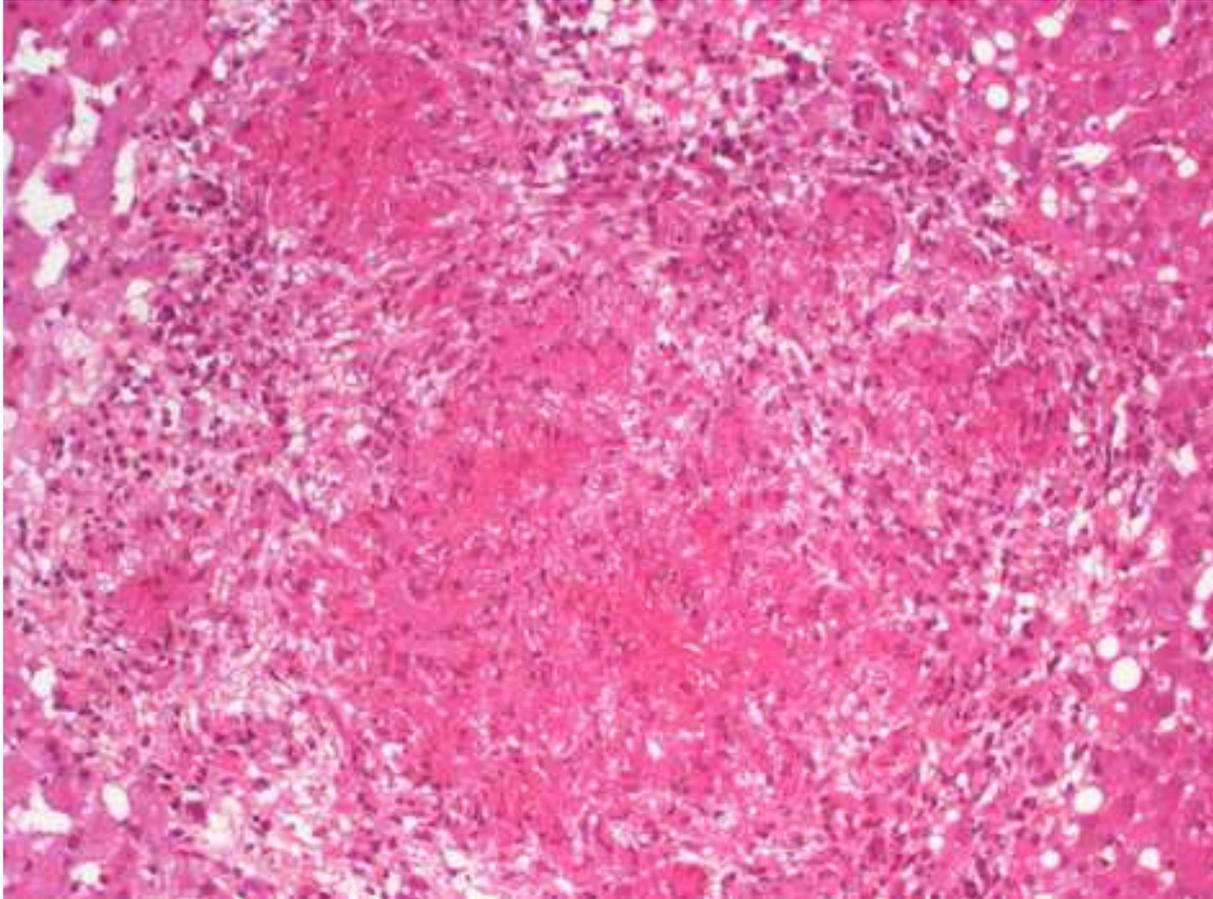
(Collection Professeur Brigitte Le Bail, laboratoire d'anatomopathologie, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux)

Patient fébrile (et immunocompétent)

- **Tuberculose**: # 30 % des hépatites granulomateuses d'origine infectieuse en France.
 - PBH si forme hématopoïétique: T°, hépato-splénomégalie et cytopénies. On rapproche des ces manifestations les formes cholestatiques fébriles au décours d'une vaccination ou d'une BCG thérapie pour cancer de vessie.
 - Nécrose caséuse < 10%, PCR Se 86%, Spe 100%, VPP 100%, VPN 90%
- **Brucellose**: synd sudoro-algique, granulome 50% des cas

Gousseff. Les granulomatoses systémiques d'origine infectieuse. Rev Med Int 2008

Tuberculose



Granulomes irréguliers et confluents, à centre nécrotique caséux, cerclé par des cellules épithélioïdes, de rares cellules géantes, et un infiltrat inflammatoire mononucléé. HES, grandissement initial x 100.

(Collection Professeur Brigitte Le Bail, laboratoire d'anatomopathologie, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux)

Autres granulomatoses hépatiques infectieuses

- Fièvre Q: sérologie et PCR sur biopsie
- Bartonellose: sérologie
- Whipple: PCR / biopsie ou sérum/salive, VPP 95%
- Yersiniose: ... croisement sérologique/brucellose
- CMV: hépatite cholestatique fébrile + synd mononucléosique
- *Toxocara canis*: larva migrans viscérale, toux dyspnée, éosinophilie, hépatalgie, cholestase: sérologie: 2% (urbain) à 45% (rural) sujets séropositifs/pop générale...
- *Fasciola hepatica*: sérologie Se 95%, croise/shistosomiase

Gousseff. Les granulomatoses systémiques d'origine infectieuse. Rev Med Int 2008

Patient fébrile (et VIH)

- **Mycobactéries** typiques ou atypiques
 - Cholangite parasitaire à
 - * **microsporidies**
spores/selles: difficiles, petite taille 1-5 μ , /biopsies digestives
 - * **cryptosporidies**
oocystes/selles/biopsie
- Tt = restauration immunitaire

Indications PBH 2013

Tableau 2. Utilité de la PBH en pratique clinique pour atteinte parenchymateuse diffuse

Causes de la maladie du foie	Diagnostic	Évaluation de la fibrose/pronostic	Prise en charge
Hépatite B	-	+++	+++
Hépatite C	-	+++ (marqueurs non invasifs de fibrose)	+++
Maladie alcoolique du foie	+/-	+++	+
Hépatite alcoolique aiguë sévère	+++	NA	++
Stéatose/stéato-hépatite	+++	+++	+
Hémochromatose	+/-	+++	+
Hépatite auto-immune en particulier séronégative	+++	+++	+++
Cirrhose biliaire primitive/ syndrome de chevauchement	++	+++	++
Cholangite sclérosante primitive	++	+/0	+
Maladie de Wilson	+++	+++	-
Déficit en α -1 antitrypsine	+	++	+
Atteinte médicamenteuse	+++	NA	+
Lésions infiltratives du foie	+++	NA	+
Suivi post-transplantation hépatique	+++	+++	+++

NA : non applicable

Granulomatose hépatique iatrogène

2 à 8% des observations

- Allopurinol: hépatite cholestatique
- BCG thérapie intra vésicale
- Pseudo sarcoïdosiq: interféron, étanercept
- Rituximab, cyclophosphamide
- Phytothérapie...

Vital Durand. Rev Med interne 2008

Cas clinique (1)

Homme 31 ans, caucasien, AEG et dyspnée fébrile

110/50 mmHg, 82 bpm, souffle IAo

CRP 80mg/l, GB Nx, PAL 164 U/L (30 - 145), ALAT 99 U/L (<60), BNP élevé

ETT/ETO: IAo grade 4+ sans végétation

8 hémocultures prolongées négatives

Indication chir: IAo « post endocardite non documentée » → remplacement valvulaire Ao . Valve native avec fibrose nodulaire et calcifications, culture stérile

Surveillance:

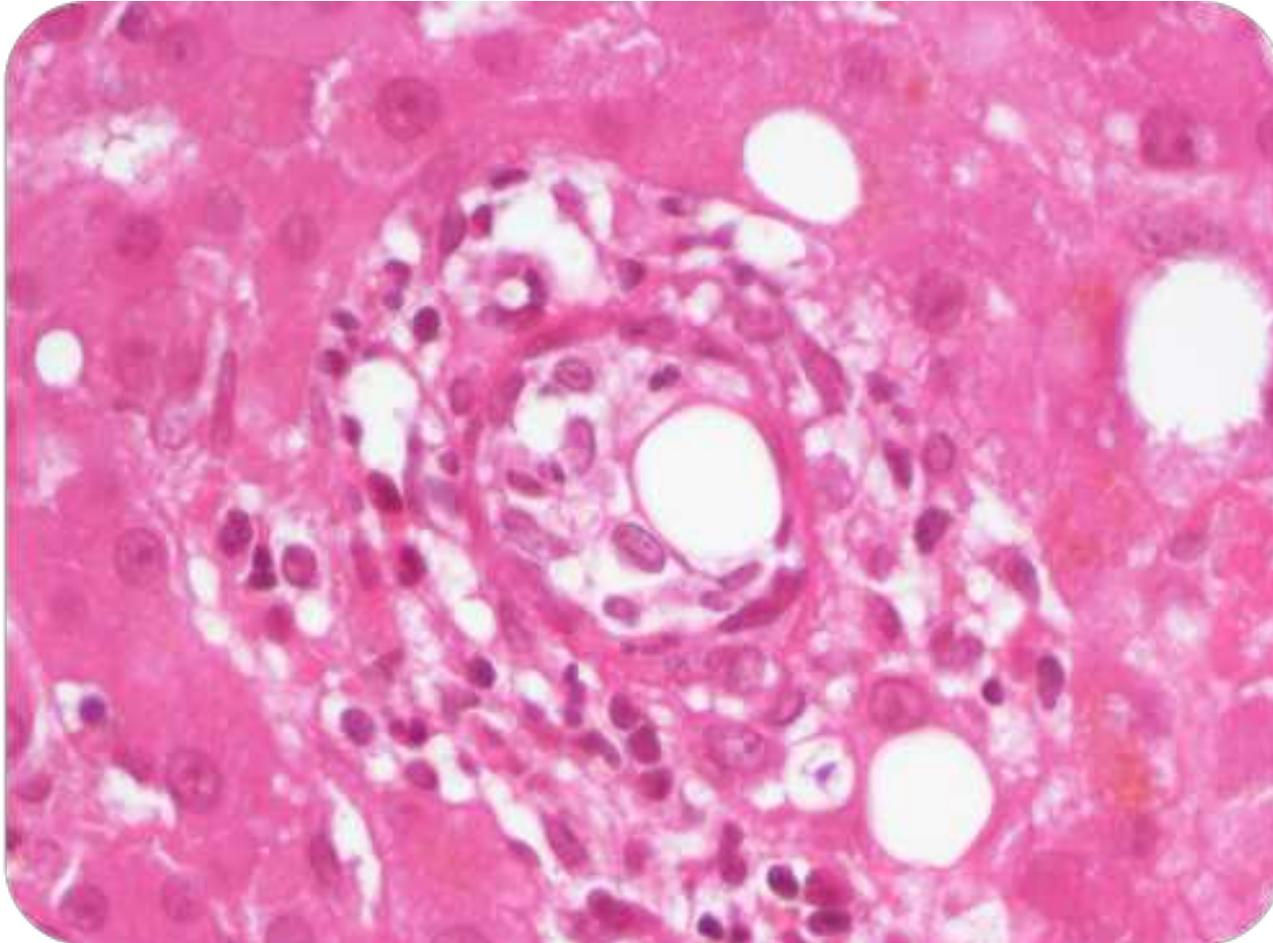
ETO IAo modérée sur bioprothèse: récurrence?

Aggravation bio hépatique (PAL + ALAT) x 2N, CRP 20mg/l

Microbio: négative

→ PBH

Granulome à anneau de fibrine



Aspect particulier de granulome à anneau fibrineux ("fibrin ring granuloma"), et à centre lipidique.
HES, grandissement initial x400.

(Collection Professeur Brigitte Le Bail, laboratoire d'anatomopathologie, hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux)

Cas clinique (2)

Homme 31 ans, caucasien, AEG et dyspnée fébrile

110/50 mmHg, 82 bpm, souffle IAo

CRP 80mg/l, GB Nx, PAL 164 U/L (30 - 145), ALAT 99 U/L (<60), BNP élevé

ETT/ETO: IAo grade 4+ sans végétation

8 hémocultures prolongées négatives

Indication chir: IAo « post endocardite non documentée » → remplacement valvulaire
Ao . Valve native avec fibrose nodulaire et calcifications, culture stérile

Surveillance:

ETO IAo modérée sur bioprothèse: récurrence?

Aggravation bio hépatique (PAL + ALAT) x 2N, CRP 20mg/l

Microbio: négative

→ PBH

Sérologie *Coxiella* +: IgG phase I 1.200, IgG phase II 400

[Possibilité de PCR sur valve native]

→ Endocardite à fièvre Q

Granulome à anneau de fibrine

Infections

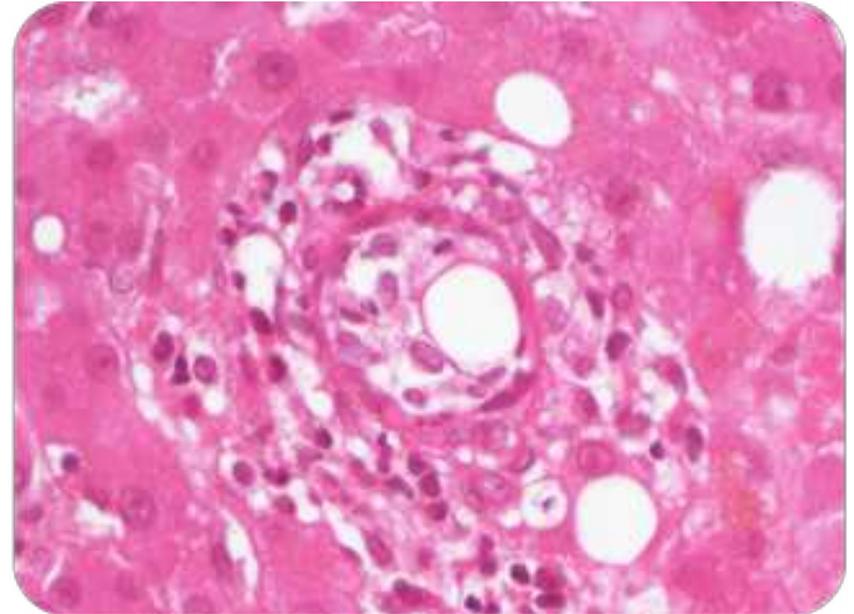
Fièvre Q, staphylocoques
Cytomégalovirus, Epstein Barr, VHC
Leishmaniose, toxoplasmose

Maladies générales

Artérite à cellules géantes
Lupus érythémateux disséminé
Maladie de Hodgkin

Médicaments

Hypersensibilité à l'allopurinol



Etiologies des granulomes à anneau de fibrine (modifié d'après Geraint James D, Scheuer PJ. Granulomatoses hépatiques. In : Hépatologie clinique. 2ème ed., Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2002)

Principales causes de granulomatose hépatique

Agents infectieux

Bactéries : brucellose, fièvre Q

mycobactéries (tuberculose, BCG, mycobactéries atypiques, lèpre)

Virus : virus d'Epstein Barr, cytomégalovirus, virus de l'hépatite C

Levures : candidose, aspergillose

Parasites : protozoaires (giardiase, toxoplasmose, leishmaniose)

métazoaires (schistosomoses, toxocarose, distomatose hépatique)

Maladies systémiques

Sarcoïdose, DICV

Médicaments

Allopurinol, fénofibrate, étanercept, cyclophosphamide, rituximab

Hémopathies malignes : lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

Hépatopathies chroniques

Cirrhose biliaire primitive +++

Cholangite sclérosante primitive

Cirrhose virale C

Hépatopathie alcoolique

Granulomatoses « idiopathiques »

(Modifié d'après Valla C. Rev Med Interne 2005)

1° intention

Recherche de prise de traitement
Sérologies VHB VHC
TDM TAP – Bili IRM
Calcémie ECA
AC anti-mitochondries
PCR BK sur PBH

Sarcoïdose
CBP - CSP
Tuberculose
Médicaments
VHC (VHB)

2° intention

Sérologies fièvre Q
Bartonellose
Brucellose
Bilharziose
Yersiniose
PCR Whipple sang et salive
ANCA
Ac anti transglutaminases

Diagnostic

Bon état général:
Surveillance

Etat général altéré:
BOM – TEP scanner

Granulomatoses hépatiques sans diagnostic

- Indications PBH: cholestase/cytolyse inexpliquée
- 11% (série hépatologique*) à 15% des granulomes hépatiques n'ont pas de cause identifiée
- Evolution favorable, AUDC ?

**Gaya. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. J Clin Pathol. 2003
Martin-Blondel. Étiologies et évolution des hépatites granulomateuses :
étude rétrospective de 21 cas consécutifs. Rev Med Int 2010*

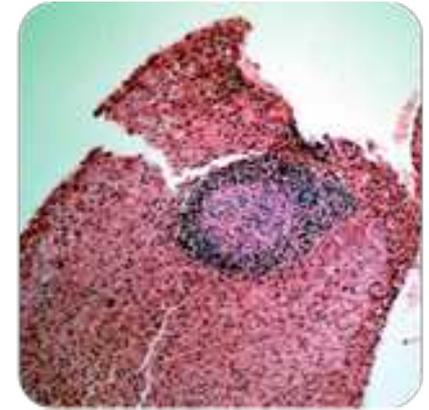
Conclusions: plusieurs situations sont individualisables

Dans une démarche intégrée dans un contexte épidémiologique et clinique:

1. le granulome hépatique est trouvé dans le cadre d'une maladie granulomateuse extra-hépatique connue et dans ce cas la démarche visera surtout à éliminer un processus surajouté, en particulier infectieux
2. le granulome hépatique est découvert au cours de l'exploration d'anomalies hépatiques « isolées »: la démarche diagnostique aura alors pour objectif principal de porter le diagnostic de la maladie causale sous-jacente (et d'évaluer la fibrose)

Dans une démarche « histologique », PBH faite pour « x »:

1. Granulome spécifique: schistosomoses, tuberculose avec nécrose caséuse, CBP ou sarcoïdose, anneau de fibrine = OK
2. Granulome aspécifique: rechercher des s. extra-hépatiques permettant d'orienter l'enquête et, en présence d'une granulomatose hépatique apparemment isolée, centrer les recherches sur les causes les plus fréquentes. La coopération étroite entre le clinicien et l'anatomopathologiste est la clé de la réussite.



L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt