

CLINIQUE

LES HÉPATITES GRANULOMATEUSES A ÉOSINOPHILES

A propos de trois observations.

Par C. PENALBA (*), C. MARCHE (**), G. CHARMOT (*), J. P. COULAUD (*)
& A. G. SAIMOT (*) (***)

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent 3 cas d'hépatite granulomateuse à éosinophile observés sur un total de 325 ponctions-biopsies du foie. Ils concernent trois patients atteints de bilharziose urinaire et qui venaient d'être traités par l'oltipraz. Ces atteintes hépatiques s'inscrivent sans doute dans le cadre des réactions éosinophiliques qui peuvent succéder au traitement d'une schistosomose.

Mots-clés : HÉPATITE GRANULOMATEUSE, ÉOSINOPHILIE, BILHARZIOSE.

SUMMARY

Eosinophilic granulomatous hepatitis. Three cases.

The authors report three cases of eosinophilic granulomatous hepatitis observed among 325 liver puncture biopsies. The patients had urinary bilharziosis and had just been treated with oltipraz. These cases were probably due to eosinophilic reactions which sometimes follow treatment of schistosomiasis.

Key-words : GRANULOMATOUS HEPATITIS, EOSINOPHIL, SCHISTOSOMIASIS.

Les granulomatoses hépatiques à éosinophiles sont peu fréquentes. Sur une série de 325 ponctions-biopsies hépatiques (PBF) effectuées de janvier 1978 à juillet 1983, dans le Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale du Professeur COULAUD (Hôpital Claude-Bernard), nous n'avons retrouvé une telle lésion que dans trois cas, que nous rapportons ci-dessous.

OBSERVATION n° 1.

M. M..., Mauritanien, 30 ans, est hospitalisé le 28 novembre 1981 pour des adénopathies médiastinales tuberculeuses. Par ailleurs, des œufs de *S. haematobium* sont trouvés dans les urines et le patient reçoit le 3 décembre 2 g d'oltipraz. Une PBF

(*) Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale, Pr COULAUD, Hôpital Claude-Bernard Paris.

(**) Service d'Anatomo-Pathologie, Dr MARCHE, Hôpital Claude-Bernard, Paris.

(***) Séance du 8 octobre 1986.

est faite le 22 décembre : il s'agit d'un volumineux fragment, avec une lobulation hépatique conservée. Les hépatocytes ont une structure normale, sans surcharge pigmentaire ni stéatosique. Les sinusoides sont normaux. Dans les lobules, l'examen des coupes en série retrouve de rares petites formations nodulaires, faites d'éléments mononucléés parfois centrés par une sorte de masse plasmodiale. D'autres nodules sont constitués par un amas d'histiocytes d'aspect épithélioïde cerné par une fine bande de collagène. Au sein de ces nodules, on ne retrouve pas de nécrose caséuse.

L'essentiel des lésions siège au niveau des espaces portes. Le mésenchyme est épaissi par une réaction inflammatoire cellulaire très dense comportant des cellules mononucléés et surtout un très grand nombre de polynucléaires éosinophiles. A ce niveau, on retrouve également quelques histiocytes chargés de pigments brunâtres. Les veines ne sont pas thrombosées. Les éléments artériels des espaces portes sont normaux, sans nécrose fibrinoïde de la paroi, ni modification péri-artérielle de type PAN. Les canaux biliaires sont parfois normaux, mais aussi parfois pathologiques : ils ont alors un épithélioma atrophique ou au contraire ballonisé et une lumière comblée par un amas amorphe éosinophile englobant en périphérie plusieurs noyaux.

Il s'agit donc de lésions hépatiques constituées par quelques granulomes polymorphes dont certains sont histiocytaires et par une portite intense avec éosinophilie. La coloration par le PAS ne montre pas de reliquat parasitaire au sein des granulomes.

L'éosinophilie sanguine, à 400/ μ l le 30 novembre, atteindra 1 400 le 18 décembre et 1 600 le 5 janvier.

OBSERVATION n° 2.

D. S..., Malien, 29 ans est hospitalisé le 15 mars 1982. Le bilan parasitaire montre des œufs de *S. haematobium* dans les urines, de *S. mansoni* et de *Necator americanus* dans les selles. L'éosinophilie sanguine est de 450/ μ l. Deux grammes d'oltipraz sont administrés le 18 mars. Une PBF est faite le 5 avril à la recherche de lésions tuberculeuses : la lobulation hépatique est conservée, il n'y a pas de lésion de cytolysse, ni de surcharge stéatosique, les hépatocytes sont normaux. On remarque dans les lobules et dans les espaces portes une réaction inflammatoire, tantôt sous forme de petits infiltrats, tantôt sous forme d'un nodule de taille variable. Ces nodules n'ont pas d'aspect tuberculoïde, ils sont constitués par des éléments cellulaires polymorphes, avec un très grand nombre de polynucléaires éosinophiles. On ne voit pas de résidu parasitaire. Les histiocytes contiennent un pigment brunâtre.

Quant à l'éosinophilie sanguine, elle est devenue importante avec 7 600/ μ l le 5 avril, 6 600 le 21 avril et 2 200 le 21 avril.

Le patient est réhospitalisé le 28 août, pour un ulcus duodénal. L'éosinophilie est tombée à 210/ μ l. Une PBF de contrôle est normale, à part une discrète fibrose périportale. On ne trouve plus d'infiltrats à éosinophiles.

OBSERVATION n° 3.

D. M..., Malien, 23 ans est hospitalisé le 2 mars 1982 pour des douleurs dorsales hautes irradiées en ceinture, et qui seront rapidement rattachées à un mal de Pott. L'éosinophilie est à 200/ μ l et le bilan parasitaire ne montre qu'une bilharziose à *S. haematobium*, ce qui conduit le 7 mars à la prescription de 2 g d'oltipraz. Une PBF est pratiquée le 23 mars : le fragment est volumineux. Il est constitué par un tissu hépatique dont la lobulation est régulière. L'examen des coupes en série montre trois sortes de lésions : au niveau d'un espace porte, à l'intérieur d'un vaisseau, il existe une structure ovale, bordé par une membrane réfringente, dont l'intérieur semble embryonné. Cette structure est compatible avec un œuf de bilharzie. Il existe de plus, trois formations nodulaires de taille variable, l'une périphérique, les autres situées à la partie médiane du prélèvement, constituées par des

éléments histiocytaires d'aspect épithélioïde et contenant plusieurs cellules géantes, et entourées par des éléments cellulaires mononucléés. Le nodule le plus périphérique est dissocié par de la fibrose et comporte en son centre, quelques polynucléaires éosinophiles. La lésion majeure est l'existence de foyers inflammatoires, vaguement nodulaires, mais mal limités, se continuant dans le parenchyme par une infiltration diffuse et sinusôïde, c'est une réaction inflammatoire constituée presque uniquement de polynucléaires éosinophiles. La coloration de Ziehl sur le prélèvement hépatique est négative, la culture aussi.

L'éosinophilie sanguine est peu modifiée : 450/ μ l le 18 mars et 750 le 19 avril.

DISCUSSION

Ces 3 patients, africains de l'ouest, étaient hospitalisés pour une présomption de tuberculose, deux fois prouvée (n^{os} 1 et 3) et la PBF a été faite dans le cadre de cette suspicion. Leurs bilharzioses urinaires, asymptomatiques, ont été traitées par une prise unique d'oltipraz qui faisait alors l'objet d'essais cliniques et dont la caractéristique était d'agir lentement sur les schistosomes adultes ; en effet ceux-ci chez l'animal sont tués vers le 15^e-20^e jour après le traitement.

Sur le total de 325 PBF faites de janvier 1978 à juillet 1983, 25 concernaient des patients atteints de bilharziose urinaire. Une hépatite granulomateuse à éosinophile n'a été observée que dans les 3 cas ci-dessus, plus précisément chez les 3 seuls malades qui venaient de recevoir un traitement par l'oltipraz. Un délai correspondant à peu près à l'apparition du pic de l'éosinophilie sanguine réactionnelle a séparé l'administration du schistosomicide et la PBF.

En effet, dans des observations non publiées, nous avons remarqué que le traitement par l'oltipraz entraînait une augmentation de l'éosinophilie, qui débutait à partir du 10-15^e jour et atteignait son maximum vers le 25^e jour. On observait d'ailleurs à cet égard des répondeurs « faibles » et « forts », l'intensité de la réaction éosinophilique n'étant pas corrélée avec l'ovurie. Ces réponses faibles et fortes qui s'observent aussi au cours de la phase d'invasion pourraient être génétiquement déterminées comme chez l'animal de laboratoire (5).

Quoi qu'il en soit, le traitement antibilharzien paraît être en cause dans la genèse des hépatites rapportées, résumées dans le tableau I, et qui étaient sans traduction clinique.

Au cours des parasitoses, trois types d'hépatites granulomateuses à éosinophiles ont été rapportés :

— tout d'abord un infiltrat éosinophile des espaces portes et des sinusôïdes, associé à des granulomes histiocytaires giganto-cellulaires sans nécrose, avec de très nombreux polynucléaires éosinophiles,

— ensuite un infiltrat des espaces portes par des éosinophiles,

— enfin des abcès nécrosants à éosinophiles (1).

Dans nos observations, nous retrouvons les deux premiers types de lésion.

De façon habituelle, devant une hépatite granulomateuse à éosinophiles, il faut envisager 3 étiologies :

— tout d'abord, une parasitose avec en premier lieu un syndrome de

TABEAU I
Les aspects histologiques du foie des trois patients.

Histologie du foie	Aspect de l'hépatite à éosinophiles	Lésions associées
Patients		
1	Infiltrats, denses, portaux, avec un très grand nombre de polynucléaires éosinophiles	Granulomes polymorphes Histiocytes avec du pigment brunâtre
2	Petits infiltrats Nodules de taille variable dans les espaces portes et le parenchyme, riches en polynucléaires éosinophiles	Histiocytes avec du pigment brunâtre
3	Infiltrats majeurs, diffus, d'aspect vaguement nodulaire, avec cellules géantes, très riches en éosinophiles	Granulome épithélioïde centré par un oeuf de schistosome Granulomes épithélioïdes avec cellules éosinophiles au centre

larva migrans viscéral mais aussi une ascaridiose, une distomatose et une bilharziose,

— ensuite, une réaction médicamenteuse, un certain nombre de médicaments ont été incriminés, le plus fréquent d'entre eux étant l'halotane (2, 3),

— enfin, celle-ci peut s'inscrire dans le cadre d'un syndrome d'hyper-éosinophilie, avec une infiltration à éosinophile d'un ou plusieurs viscères, une éosinophilie sanguine élevée. Il peut s'agir de leucémie à éosinophiles, d'artérites granulomateuses pulmonaires de Churg et Strauss, d'endocardite pariétale fibroblastique avec éosinophilie de Loeffler, de gastro-entérite à éosinophiles, ou bien de syndrome d'hyper-éosinophilie essentielle (4).

Les trois observations rapportées s'inscrivent dans le cadre d'une réponse au traitement d'une parasitose.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOGOMOLETZ (W.). — Hépatite granulomateuse à éosinophiles. A propos d'un cas de toxocarose. *Ann. Anat. Pathol.*, 1977, 22, 75-79.
2. EUGÈNE (C.), PATRIARCHE (C.), BERGUE (A.) & QUEVAUVILLIERS (J.). — Hépatite active auto-immune : responsabilité vraisemblable de l'acide tiénilique. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 9, 1885-1887.
3. KLION (F. M.), SCHAFFNER (F.) & POPPER (H.). — Hepatitis after exposure to Halothane. *Ann. Interne. Med.*, 1969, 71, 467-477.
4. ROBERT (F.), OMURA (E.) & DURANT (J.). — Mucosal Eosinophilis Gastroenteritis with systemic involvement. *Am. J. Med.*, 1977, 62, 139-143.
5. WAKELIN (D.) & DONACHIE (A. M.). — Genetic control of eosinophilia. *Clin. Exp. Immuno.*, 1983, 51, 239-246.