

DERMATOLOGIE

Conférences Scientifiques^{MC}

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA

DIVISION DE DERMATOLOGIE,

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

Maladies histiocytaires

Partie I : Histiocytose langerhansienne

PAR MOUZA ALSUWAIDI, M.D. ET DENIS SASSEVILLE, FRCPC

Les histiocytoses sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par la prolifération des cellules de la lignée des monocytes-macrophages. Les histiocytes forment un groupe divers de cellules, parmi lesquelles les cellules précurseurs de la moelle osseuse CD34+ positives constituent les cellules souches, mais qui empruntent un certain nombre de voies ontologiques déroutantes pour devenir finalement des cellules morphologiquement reconnaissables dans la peau et d'autres tissus¹. Le terme « histiocyte » s'applique à deux groupes de cellules immunitaires : les macrophages, importantes cellules de reconnaissance de l'antigène, et les cellules dendritiques, les principales cellules présentatrices de l'antigène, chacune contribuant à un continuum immunocytologique.

Les cellules dendritiques jouent un rôle primordial dans l'histiocytose langerhansienne¹. La famille des cellules dendritiques comprend les cellules de Langerhans, les cellules indéterminées, les cellules interdigitées et les cellules dendritiques folliculaires. Les trois premiers types résident principalement dans le microenvironnement des lymphocytes T, tel que la peau et le paracortex des ganglions lymphatiques et agissent comme des cellules accessoires immunitaires pour les lymphocytes T². Les trois types de cellules expriment la protéine S-100. Seules les cellules de Langerhans contiennent des granules de Birbeck. Les cellules de Langerhans et les cellules indéterminées sont CD1a+ (tableau 1)². Le quatrième type de cellule dendritique, la cellule dendritique folliculaire, réside dans le microenvironnement des cellules B, tel que les follicules lymphoïdes centraux et périphériques et agissent comme des cellules accessoires immunitaires pour les cellules B. Ces cellules expriment R4/23, un marqueur spécifique des cellules dendritiques folliculaires². Étant donné leur origine médullaire prouvée ou présumée et leur différenciation histiocyttaire, tous les types de cellules dendritiques immunitaires, les monocytes et les macrophages peuvent exprimer CD45 (antigène commun des leukocytes), les antigènes majeurs d'histocompatibilité des classes I et II et divers antigènes associés aux histiocytes tels que CD4 (leu-3éT4) et CD14 (leu-M3)².

Les dendrocytes dermiques sont positifs à l'égard des antigènes MHC de classe II, ce qui indique qu'ils jouent un rôle dans la présentation de l'antigène. Un marqueur de surface important pour le dendrocyte dermique est le facteur XIIIa, une transglutaminase, de la coagulation sanguine. Le dendrocyte dermique est une cellule dendritique S-100 négative et facteur XIIIa positive dans le derme et l'hypoderme. Des études immunophénotypiques et des études fonctionnelles *in vitro* indiquent que les dendrocytes dermiques sont des cellules accessoires immunitaires dérivées de la moelle osseuse apparentées à d'autres histiocytes et probablement distinctes des fibroblastes².

Le groupe de rédaction de la Société histiocyttaire a reclassifié les histiocytoses en trois classes :

- Classe 1 : histiocytose langerhansienne
- Classe 2 : histiocytose des cellules autres que la cellule de Langerhans
- Classe 3 : histiocytose maligne

Le tableau 2, adapté de Arico et coll.³, présente un autre système de classification, principalement fondé sur la cellule d'origine. Dans ce numéro de *Dermatologie – Conférences scientifiques*, nous présentons un aperçu historique et clinique de l'histiocytose langerhansienne⁴. Nous examinons également ses manifestations cutanées et systémiques, ainsi que son traitement. Notre enquête sur les maladies histiocytaires se poursuivra dans le prochain numéro de *Dermatologie – Conférences scientifiques* avec la revue des histiocytoses des cellules autres que la cellule de Langerhans.

Revue historique

La première description de la maladie reconnue maintenant comme l'histiocytose langerhansienne (HL) ou histiocytose X remonte à 1865 lorsque le Dr Thomas Smith a publié le cas d'un enfant de 4,5 ans atteint d'impétigo et présentant trois grands trous dans la calotte crânienne. On pensait que

Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service
Rédacteur, *Dermatologie – Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD

Alain Brassard, MD

Judith Cameron, MD

Wayne D. Carey, MD

Ari Demirjian, MD

Anna Doellinger, MD

Odette Fournier-Blake, MD

Roy R. Forsey, MD

William Gerstein, MD

David Gratton, MD

Raynald Molinari, MD

Brenda Moroz, MD

Khue Huu Nguyen, MD

Elizabeth A. O'Brien, MD

Maria Rozenfeld, MD

Wendy R. Sissons, MD

Marie St-Jacques, MD

Beatrice Wang, MD

Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire de santé McGill

McGill University Health Centre

Centre universitaire de santé McGill

Division de dermatologie

Hôpital Royal Victoria

687, avenue Pine, Ouest

Bureau A 4.17

Montréal, Québec H3A 1A1

Tél. : (514) 842-1231, poste 34648

Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de *Dermatologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill

Tableau 1 : Immunohistochimie et ultrastructures des histiocytes ³⁵					
Marqueur	Mac-387	Facteur XIIIa	S-100	CD-1a	Granule ultrastructurelle de Birbeck
Cellule					
Macrophages dermiques	+	-	-	-	-
Dendrocytes dermiques	-	+	-	-	-
Cellules de Langerhans	-	-	+	+	+
Cellules autres que les cellules de Langerhans	-	-	+	+	-

ces défauts étaient congénitaux, mais un examen attentif des illustrations qui accompagnent le manuscrit suggère maintenant la présence de L'HL⁵.

En 1868, Paul Langerhans a publié son manuscrit de référence, dans lequel il décrivait une nouvelle cellule dendritique non pigmentaire dans l'épiderme, mise en évidence par une technique de coloration au chlorure d'or. Initialement, il considérait ces cellules comme des récepteurs intraépidermiques des signaux extracutanés du système nerveux, mais il corrigea son interprétation en 1882. Ces histiocytes uniques portent maintenant l'appellation éponyme de cellules de Langerhans⁵.

En 1981, Winkelmann suggéra de diviser l'histiocytose en « X » et « non X » ; cela représente probablement l'unique contribution importante des 20 dernières années à la compréhension de ces maladies. En 1986, Headington écrivit un article souvent cité intitulé « *obituary for the histiocyte* », soulignant qu'aucune cellule ne peut être identifiée comme un histiocyte et ainsi, l'utilisation de ce terme a causé une confusion et une entrave à la recherche. L'histiocytose langerhansienne remplace désormais la terminologie « histiocytose X », proposée par Lichtenstein en 1953, comprenant le granulome éosinophilique, la maladie d'Abt-Letterer-Siwe et la maladie de Hand-Schüller-Christian. Aujourd'hui, elle inclut également la maladie d'Hashimoto-Pritzker, l'histiocytose auto-involutive, l'histiocytose cutanée pure, la granulomatose des cellules de Langerhans, l'histiocytose de type 2 et la maladie au nom générique de réticuloendothéliose non lipidique⁶.

Incidence

L'incidence annuelle de l'histiocytose langerhansienne est de 4 à 5 cas par million, seulement 30 % des cas se déclarant à l'âge adulte⁷. Chez les enfants, l'HL peut se présenter de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans, avec un pic de fréquence de 1 à 4 ans. Sa prévalence est légèrement plus élevée chez les patients de sexe masculin⁸. La maladie peut être focale ou systémique et les localisations les plus fréquentes comprennent la moëlle osseuse, les poumons, le thymus, le foie, le système nerveux central, la peau et les ganglions lymphatiques. Des manifestations dermatologiques sont présentes dans jusqu'à 50 % des cas, mais ceux où la maladie est limitée à la peau sont peu fréquents. Lorsque la peau est le seul organe atteint, le patient est habituellement un enfant de sexe masculin âgé de moins d'un an⁸.

Tableau 2 : Classification des maladies histiocytaires³

MALADIES AYANT UN COMPORTEMENT BIOLOGIQUE VARIÉ
<p>Maladies liées aux cellules dendritiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histiocytose langerhansienne • Désordres secondaires des cellules dendritiques • Xanthogranulome juvénile et maladies associées • Histiocytomes isolés de divers phénotypes de cellules dendritiques <p>Maladies liées aux macrophages</p> <p>Syndromes hémophagocytaires</p> <p><i>Syndromes hémophagocytaires primaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Familiaux et sporadiques, causés fréquemment par des infections virales <p><i>Syndromes hémophagocytaires secondaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Associés à une infection • Associés à une tumeur maligne et d'autres désordres <p>Maladie de Rosai-Dorfman (histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive)</p> <p>Histiocytome isolé avec phénotype des macrophages</p> <p>Autres, p. ex. réticulohistiocytose multicentrique (souvent associée à l'arthrite) et histiocytome généralisé éruptif</p>
MALADIES MALIGNES
<p>Maladies malignes liées aux monocytes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucémies (classification FAB et classification FAB révisée) • Tumeur ou sarcome monocyttaire extramédullaire (équivalent monocyttaire du sarcome granulocyttaire) <p>Sarcome histiocyttaire lié aux cellules dendritiques-monocytes (localisé ou disséminé)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phénotype spécifique : cellule dendritique folliculaire, cellule dendritique interdigitée, etc.

Étiologie et pathogénèse

La cause et la pathogénèse de l'histiocytose langerhansienne demeurent obscures, mais l'on pense que la maladie est causée par un trouble de la régulation immunitaire. On observe des agrégats d'autres cellules immunologiquement actives dans les lésions, des anomalies du thymus, un nombre réduit de lymphocytes T suppresseurs (Cellules CD8+) et un nombre accru de cytokines (comprenant le facteur stimulant la formation et le développement des granulocytes-monocytes, l'interleukine-3, l'interleukine-8 et le facteur- α de nécrose des tumeurs). Ces anomalies indiquent une réponse physiologique exagérée des cellules de Langerhans à un antigène, tel qu'une infection non identifiée, ou une réponse appropriée à des signaux anormaux provenant d'autres cellules immunitaires, telles que les lymphocytes T.

Une carence en lymphocytes T suppresseurs peut altérer le processus immunitaire et causer la prolifération des macrophages. La preuve que l'histiocytose langerhansienne est monoclonale indique que la maladie pourrait également provenir d'un processus néoplasique. La prédisposition génétique et le caractère familial de la maladie ont été démontrés¹⁰. Un cas de jumeaux monozygotes atteints simultanément de HL a été signalé¹⁰.

Formes cliniques de l'HL

Bien que l'histiocytose langerhansienne soit une maladie unique, ses caractéristiques cliniques varient selon

une vaste gamme de tableaux cliniques. Cette variation a entraîné des descriptions séparées qui jusqu'à aujourd'hui portent encore le nom de leurs auteurs⁹.

Maladie de Letterer-Siwe (MLS)

La MLS est une variante multiviscérale aiguë, progressive et souvent mortelle de l'histiocytose langerhansienne qui touche habituellement le sujet très jeune. La MLS débute dans les 6 mois suivant la naissance dans un tiers des cas et avant l'âge de 2 ans dans la plupart des cas¹¹. Des manifestations cutanées sont présentes au départ dans la moitié des cas. La lésion initiale typique est une petite papule translucide de 1 à 2 mm de diamètre, légèrement surélevée, de couleur rose-jaune et siégeant généralement sur le thorax et sur le cuir chevelu. Les lésions deviennent parfois squameuses, pustuleuses, croûtées et même purpuriques. Sur le cuir chevelu, les lésions tendent à s'amalgamer et à ressembler à des lésions de dermatite séborrhéique. Les éruptions cutanées apparaissent par poussées successives¹¹. Dans la MLS, on peut également observer une ulcération des muqueuses, et une dystrophie des ongles a été rapportée. L'érythème, l'œdème du tissu péri-unguéal ressemblant à une paronychie chronique, conjointement à une hyperkératose sous-unguëale et une onycholyse sont les observations les plus fréquentes¹².

Maladie de Hand-Schüller-Christian (MHSC)

La MHSC est la forme multiviscérale chronique de la MLS. La MHSC touche principalement les enfants, occasionnellement les jeunes adultes et rarement les adultes plus âgés. Elle se déclare habituellement dans les 5 premières années de la vie et rarement dans les 6 premiers mois. La triade classique qui caractérise la MHSC comprend des lacunes osseuses (en particulier au niveau du crâne), l'exophtalmie et le diabète insipide, bien qu'il soit rare d'observer les trois anomalies chez le même patient^{11,13}.

Des lésions cutanées sont présentes dans un tiers des cas. Au stade initial, les lésions papuleuses ont les mêmes caractéristiques morphologiques que celles observées dans la MLS. Dans les phases plus tardives, les lésions cutanées sont moins nombreuses et sont groupées sur la partie médiane du thorax, du dos et dans les régions temporo-pariétales. Les muqueuses peuvent être touchées. On peut observer des infiltrats pulmonaires dans 20 % des cas, alors que l'hépatomégalie et la lymphadénopathie sont rares¹¹.

Granulome éosinophilique (GE)

Le granulome éosinophilique est une forme localisée de HL. Il se manifeste entre l'âge de 5 ans et de 13 ans et est plus fréquent chez les patients de sexe masculin¹¹. Le granulome éosinophilique est une lésion rare qui proviendrait de l'hyperplasie réticulo-endothéliale des os et qui touche le plus souvent les enfants¹⁴. Les lésions cutanées sont rares. Le GE a été décrit pour la première fois par Lichtenstein et Jaff, et classé dans la catégorie de l'histiocytose X, ainsi que des maladies de Hand-Schüller-Christian et de Letter-Siwer. Ultérieurement, le GE a été classé par certains auteurs comme une maladie séparée caractérisée par une prolifération des histiocytes siégeant aux os sous la forme de granulomes isolés et parfois multifocaux. L'évolution de la maladie est habituellement bénigne et une guérison spontanée a été rapportée. Cependant, on trouve certaines descriptions de cas mortels dans les écrits scientifiques¹⁴.

Histiocytose congénitale auto-involutive (maladie d'Hashimoto-Pritzker)

L'histiocytose langerhansienne congénitale auto-involutive (HLCAI) est une maladie peu commune. Décrite pour la première fois par Hashimoto et Pritzker en 1973, cette entité est maintenant incluse dans le spectre de l'HL et jusqu'à présent, plus de 14 cas ont été rapportés¹⁵.

Les caractéristiques cliniques comprennent une éruption cutanée de nodules, de vésicules et de papules fermes et indolores de couleur rouge, violacée ou brunâtre disséminés sur le visage, le cuir chevelu, le tronc, les membres, la paume des mains et la plante des pieds. Récemment, on a signalé des patients présentant des lésions uniques qui répondent à ces critères. Dans certains cas de HLCAI, des lésions sur la muqueuse buccale peuvent être présentes¹⁵. Chez les patients atteints de HLCAI, l'extension systémique est légère ou nulle et les lésions cutanées sont souvent auto involutives au bout de 1 à 3 mois, et sont suivies occasionnellement de l'apparition de macules hypopigmentées ou hyperpigmentées résiduelles.

Atteinte systémique dans l'HL

L'histiocytose langerhansienne limitée à la peau est rare, mais a été rapportée⁷. La maladie est généralement caractérisée par une extension viscérale, touchant principalement les os, et moins fréquemment le foie, les ganglions lymphatiques et d'autres organes. Dans une cohorte de 314 patients atteints de HL prouvée histologiquement, l'HL multiviscérale a été identifiée chez 96 patients, des lésions osseuses isolées ont été observées chez 114 des 314 patients et les 104 patients restants étaient atteints de HL non osseuse univiscérale. Parmi les 87 patients présentant une atteinte pulmonaire isolée, seulement 3 étaient des non-fumeurs. L'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire dont la symptomatologie est le diabète insipide, a été observée chez 44 patients. L'atteinte des ganglions lymphatiques a été observée chez 21 patients et l'atteinte mucocutanée, chez 77 patients. Vingt-sept patients dans la cohorte souffraient de néoplasmes coexistants, dont 14 (4 % du total) présentaient des néoplasmes découverts au moment du diagnostic de HL ou après celui-ci¹⁷.

Atteinte osseuse

Dans l'ensemble, une atteinte osseuse a été observée chez 80 à 100 % des cas de diverses séries de patients souffrant de HL³. N'importe quel os peut être touché, mais dans plus de 50 % des cas, ce sont le crâne, la colonne vertébrale, le bassin, les côtes et les mandibules⁸. Une radiographie standard constitue l'approche de première ligne pour détecter les lésions osseuses. L'aspect des lésions à la radiographie dépend du stade de la maladie et de la région atteinte. Au stade initial, les lésions osseuses peuvent avoir l'aspect inquiétant d'une ostéolyse ponctuée avec une large zone de transition et une réaction périostée lamellaire⁸. À un stade ultérieur, les lésions ont une apparence plus bénigne avec des marges scléreuses bien définies, une zone étroite de transition et une réaction périostée mature ou absente.

Atteinte pulmonaire

Les lésions pulmonaires isolées sont rares. L'atteinte pulmonaire est habituellement la manifestation d'une HL

multiviscérale, que l'on a rapportée dans 42 % des cas. Cependant, elle n'est pas associée à un pronostic défavorable. Chez les enfants âgés de moins de 10 ans, elle peut régresser spontanément. L'atteinte pulmonaire chez l'adulte est caractérisée par des lésions granulomateuses qui envahissent et détruisent les voies aériennes distales, entraînant la formation de lésions kystiques caractéristiques. Chez les enfants plus âgés, les caractéristiques pulmonaires ressemblent d'avantage à celles notées chez les adultes, et évoluent vers une apparence multikystique^{1,8,18,19}.

Atteinte médullaire

La métaplasie de la moelle osseuse n'est pas la cause de la pancytopenie observée fréquemment chez les patients présentant une forme de maladie disséminée. Les cellules de Langerhans, qui ne sont pas normalement des composantes de la moelle osseuse, peuvent être observées sur les prélèvements de moelle osseuse ou sur les coupes biopsiques prélevées au trocart³.

Atteinte des ganglions lymphatiques

À la consultation, les ganglions lymphatiques peuvent être tuméfiés chez moins de 10 % des patients atteints de HL, dans la forme disséminée ou localisée à la peau ou aux os. Les ganglions latéraux du cou sont le plus fréquemment atteints, et leur tuméfaction peut même être massive. Chez quelques patients, l'atteinte des ganglions lymphatiques est la principale caractéristique clinique et est parfois associée à une rechute³.

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est généralement considérée comme une manifestation de la forme disséminée de HL. Classiquement, on l'observe chez des patients âgés de moins de 1 an atteints de la maladie de Letterer-Siwe. Les patients souffrent habituellement d'hépatomégalie, leur taux d'enzymes hépatiques est anormal ou ils sont ictériques. L'ictère peut être due à une infiltration hépatique ou à la tuméfaction des ganglions lymphatiques causant la compression des canaux biliaires extrahépatiques. Le tableau pathologique varie de la cholestase légère à une infiltration périportale plus grave avec des lésions hépatocellulaires secondaires. L'atteinte des canaux biliaires peut évoluer en un tableau de type cholangite sclérosante, en une fibrose et finalement en une insuffisance hépatique. Les lésions du foie sont principalement périportales et ont été classées histologiquement en 4 phases différentes : proliférative, granulomateuse, xanthomateuse et fibreuse⁸.

Atteinte de la rate

Une splénomégalie est observée d'emblée chez environ 5 % des patients. Elle peut contribuer à la cytopénie lorsque la maladie est réfractaire. Bien que la splénectomie ne soit habituellement pas indiquée dans le cadre du traitement de l'HL, dans quelques cas sélectionnés, l'ablation d'une rate massivement hypertrophiée peut être recommandée pour réduire la nécessité de transfusions sanguines³.

Atteinte du système nerveux central

On observe une atteinte du système nerveux central (excluant le diabète insipide) dans environ 4 % des cas. On l'observe généralement en association avec la forme extensive de la maladie et avec des lésions osseuses multiples. Rarement présente au stade initial, elle apparaît généralement environ 5 ans après le diagnostic. Les tableaux typiques comprennent l'ataxie, la dysarthrie, le nystagmus et la paralysie des nerfs crâniens.

Atteinte des muqueuses

Dans une cohorte de 314 patients atteints de HL, 77 présentaient une atteinte cutanée et/ou des muqueuses¹⁷. Les muqueuses des organes génitaux ou les muqueuses buccales étaient les localisations les plus fréquentes. Soixante-trois de ces patients (82 %) présentaient des lésions d'autres organes, principalement les os (64 %), l'hypophyse (32 %), les poumons (25 %) et les ganglions lymphatiques (17 %). Des lésions des muqueuses étaient observées chez 21 % des patients présentant une atteinte cutanée isolée et chez 52 % présentant une atteinte multiviscérale¹⁷.

L'HL associée à la leucémie et au lymphome

La prévalence de l'HL et de tumeurs malignes chez le même patient est rare, mais plus fréquente qu'on ne le pensait antérieurement²⁰. Lorsque l'HL apparaît en concomitance avec la leucémie aiguë, il existe souvent un schéma temporel distinct : la leucémie myélogène aiguë succède généralement à l'HL, alors que la leucémie lymphocytaire aiguë la précède²⁰. L'apparition simultanée de la maladie de Hodgkin et du granulome éosinophilique est une coïncidence rare, mais documentée^{22,23}.

L'atteinte des voies génitales féminines dans l'HL

L'atteinte des voies génitales féminines est un tableau rare, seulement 12 cas étant signalés^{24,25}.

Histopathologie

L'histopathologie de l'HL est généralement uniforme, quelle que soit la gravité clinique, mais est influencée dans une certaine mesure par la localisation de la lésion et encore davantage par son ancienneté. La lésion typique de l'HL est formée d'amas de cellules de langerhans pathologiques, de cellules indéterminées, de cellules interdigitées et de macrophages, et est accompagnée de lymphocytes T et d'un nombre variable d'histiocytes géants multinucléés et de granulocytes éosinophiles. Les granulocytes et les plasmocytes, lorsqu'ils sont présents, sont considérés comme réactifs²⁶.

L'élément clé pour diagnostiquer l'HL est l'identification de la cellule Langerhans dans la région appropriée. La cellule a un noyau distinct plié ou lobé ayant souvent la forme d'un rein. Les nucléoles ne sont pas nombreux et le cytoplasme légèrement éosinophilique n'est pas remarquable. Étant donné que l'aspect de cette cellule à la microscopie optique n'est pas unique, d'autres méthodes doivent être utilisées pour l'identifier²⁶. Pour établir un diagnostic définitif, la lésion doit

avoir une morphologie caractéristique et certains histiocytes lésionnels doivent exprimer un certain nombre de marqueurs, notamment l'antigène CD1 a, la protéine S-100 et les granules de Birbeck, et ne pas exprimer les marqueurs du facteur XIIIa.

Selon la Société histiocyttaire, un tableau typique sur le plan clinique et en microscopie optique conduit à un diagnostic présumé qui est confirmé par la coloration typique de la protéine S-100 ou PNA (peanut agglutinin). Un diagnostic définitif nécessite une coloration positive pour CD1a ou la mise en évidence des granules de Birbeck en microscopie électronique²⁶⁻²⁸.

Trois types de réactions histiologiques ont été décrits dans l'HL : proliférative, granulomateuse et xanthomateuse. Cependant, seulement les deux premières sont fréquemment observées. En général, la réaction proliférative – avec son infiltrat presque exclusivement histiocyttaire – est typique de l'HL aiguë disséminée, alors que la réaction granulomateuse est une caractéristique de l'HL chronique focale ou multifocale (comme la dénomination « granulome éosinophilique » l'indique). On observe une réaction xanthomateuse dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, mais également dans d'autres organes, en particulier les méninges et les os, mais les lésions xanthomateuses de la peau sont réellement rares.

La réaction histiologique présente dans la peau dépend du type de lésion cutanée. Étant donné que plus d'un type de lésion cutanée est occasionnellement présent, différents types de réactions histiologiques peuvent être observées chez le même patient. La réaction proliférative est observée en présence de pétéchies, de papules hémorragiques et non hémorragiques et d'éruptions squameuses et croûteuses. La réaction granulomateuse est observée le plus souvent en présence de plaques et de nodules infiltrés dans les régions génitale et axillaire et sur le cuir chevelu, ainsi que dans les lésions du tissu mou et des os. Dans l'HL maligne, par définition on note une atypie cytologique manifeste avec de grands histiocytes polymorphes et des mitoses²⁶.

Traitement

L'HL localisée n'est pas une maladie mortelle et on observe habituellement sa guérison spontanée après un laps de temps variable. Le traitement local comprend des corticostéroïdes topiques et intralésionnels et la caryolysine (moutarde à l'azote) topique²⁹⁻³¹. La radiothérapie locale peut être utile pour les lésions osseuses et du tissu mou de l'HL⁵. Une approche conservatrice est recommandée pour le traitement des lésions osseuses isolées indolores, sans risque de fracture ou de malformation. L'HL systémique et multifocale est traitée avec une chimiothérapie par voie générale, le plus fréquemment la vinblastine. Chez les patients présentant une atteinte osseuse et extraosseuse, il est nécessaire d'adopter une approche thérapeutique plus intégrée qui associe la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie^{3,17}. Dans une cohorte de 106 patients atteints d'une forme disséminée de HL, certains auteurs ont utilisé une polychimiothérapie seule et ont signalé des taux de réponse complète de 86 % et des

taux de rechute variant de 12 % chez ceux présentant une atteinte osseuse multifocale à 42 % chez ceux présentant une dysfonction organique lors du diagnostic¹⁷. Conter suggère la greffe de moelle osseuse pour traiter l'histiocytose langerhansienne réfractaire³². L'administration d'étoposide et d'un traitement d'entretien avec l'IFN-alpha peut prévenir les rechutes chez les patients atteints de la forme disséminée de la maladie^{33,34}.

Conclusion

Avec l'avènement de la microscopie électronique et les progrès effectués dans l'immunoloration pour les marqueurs cellulaires, il a été possible d'identifier la cellule de Langerhans comme une cellule défectueuse dans diverses maladies apparemment non apparentées qui sont maintenant regroupées sous la dénomination « histiocytose langerhansienne ». Ces maladies peuvent avoir une évolution bénigne, prolongée ou parfois, auto-involutive, alors que d'autres formes peuvent être véritablement tumorales et être associées à un pronostic sombre. Une meilleure compréhension de la pathogenèse de ces entités a également conduit à l'élaboration de stratégies thérapeutiques plus efficaces.

Références

- Schmitz L, Favara BE. Langerhans cell histiocytosis-nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:222-246.
- Wood GS, Haber RS. Novel histiocytoses considered in the context of histiocyte subset differentiation. *Arch Dermatol* 1992;129:210-214.
- Arico M, Clementi R, Caselli D, Danesino C. Histiocytic disorders. *Hematol J* 2003;4:171-179.
- Chu AC. The confusing state of the histiocytoses. *Br J Dermatol* 2002;143:475-476.
- Coppes-Zantinga A, Edeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;116:3-9.
- Esterly NB, Maurer HS, Gonzalez-Crussi F. Histiocytosis X: A seven-year experience at the Children's Hospital. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:481-496.
- Singh A, Prieto VG, Czelusta A, McClain KL, Duvic M. Adult Langerhans cell histiocytosis limited to the skin. *Dermatology* 2003;207:157-161.
- Kilborn TN, Teh J, Goodman TR. Paediatric manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a review of the clinical and radiological findings. *Clin Radiol* 2003;58:269-278.
- Leonidas JC, Guelfguat M, Valderrama E. Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 2003;361(9365):1293-1295.
- Katz AM, Rosenthal D, Jakubovic HR, et al. Langerhans cell histiocytosis in monozygotic twins. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:32-36.
- Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: A review. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:383-404.
- Alsina M M, Zamora E, Ferrando J, et al. Nail changes in histiocytosis X. *Arch Dermatol* 1991;127:1741.
- Taieb A, de Mascarel A, Surlève-Bazeille JE, et al. Solitary Langerhans cell histiocytoma. *Arch Dermatol* 1986;122:1033-1037.
- Bass RM. Eosinophilic granuloma in the head and neck. *J Otolaryngol* 1980;9(3):250-255.
- Larralde M, Rositto A, Giardelli M, Gatti CF, Santos Munoz A. Congenital self-healing histiocytosis (Hashimoto-Pritzker). *Int J Dermatol* 1999; 38:693-696.
- Chevrel J, Barba G, Legrain-Lifermann V, et al. Histiocytose auto-involutive de Hashimoto-Pritzker. *Arch Pediatr* 2000; 7(6):629-632.
- Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Cancer* 1999;85(10):2278-2288.
- Saudar KM, Gosselin MV. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2003;123:1673-1683.
- Soler P, Valeyre D. L'histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte. *Rev Med Interne* 2003;24:230-236.

20. Chiles LR, Christian MM, McCoy DK, et al. Langerhans cell histiocytosis in a child while in remission for acute lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S233-S234.
21. Klemke CD, Dippel E, Gelien CC, et al. Atypical generalized eruptive histiocytosis associated with acute monocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S233-S236.
22. Ferrari A, Fabietti P, Vascaccia G, et al. Langerhans cell histiocytosis arising after Hodgkin's disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:585-588.
23. Nauman R, Beuthien-Baumann B, Fischer R, et al. Simultaneous occurrence of Hodgkin's lymphoma and eosinophilic granuloma: a potential pitfall in positron emission tomography imaging. *Clin Lymphoma* 2002;3:121-124.
24. Montero AJ, Diaz-Montero CM, Malpica A, et al. Langerhans cell histiocytosis of the female genital tract: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:381-388.
25. Thomas R, Barnhill D, Bibro M, et al. Histiocytosis-X in gynecology: A case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1986;67:46S-49S.
26. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BL Jr. *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 8th ed; 1997.
27. Arico M, Girschikofsky M, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Europ J Cancer* 2002;39:2341-2348.
28. Bank MI, Rengtved P, Carstensen H, Pettersen BL. Langerhans cell histiocytosis: an evaluation of histopathological parameters, demonstration of proliferation by Ki-67 and mitotic bodies. *APMS* 2003;111(2):300-308.
29. Berman B, Chang DL, Schupack JL. Histiocytosis X: treatment with topical nitrogen mustard. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:23-29.
30. Zachariae H. Histiocytosis X in two infants - treated with topical nitrogen mustard. *Br J Dermatol* 1979;100:433-438.
31. Treat JR, Suchin KR, James WD. Topical nitrogen mustard ointment with occlusion for Langerhans cell histiocytosis of the scalp. *J Dermatol Treat* 2003;14:46-47.
32. Conter V, Reciputo A, Arrigo C, et al. Bone marrow transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis. *Hematologica* 1996; 81(5):468-471.
33. Culic S, Jakobson A, Culic V, et al. Etoposide as the basic and interferon-alpha as the maintenance therapy for Langerhans cell histiocytosis: a RTC. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18(4):291-294.
34. Tsele E, Thomas M, Chu AC. Treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with etoposide. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:61-64.
35. Rodriguez E. Histiocytoses: un concept en évolution. *Nouv Dermatol* 2002;21:199-202.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

L'histiocytose langerhansienne. Diagnostic, histoire naturelle, traitement et issue de la maladie.

HOWARTH DM, GILCHRIST GS, MULLAN BP ET COLL.
MAYO CLINIC, ROCHESTER, MINNESOTA.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX : L'objectif de cette analyse descriptive d'une grande cohorte de patients atteints d'histiocytose langerhansienne (HL) était de mieux comprendre l'histoire naturelle, le traitement et l'issue de cette maladie.

MÉTHODOLOGIE : Trois cent quatorze patients à la Clinique Mayo atteints de HL histologiquement prouvée ont été classés dans les catégories de patients présentant une atteinte multiviscérale et de patients présentant une atteinte univiscérale. Les caractéristiques cliniques, le traitement et les résultats ont été déterminés d'après les notes sur des cas concrets et la correspondance du registre des tumeurs. Le traitement comprenait la chimiothérapie, la radiothérapie et l'excision chirurgicale. Les paramètres étaient la survie sans maladie, la maladie active ou la mort. La durée moyenne du suivi était de 4 ans (gamme, 1 mois à 47,5 ans).

RÉSULTATS : L'âge des patients variait de 2 mois à 83 ans. Parmi les 314 patients, on a enregistré 28 décès. Quarante-et-seize patients étaient atteints de HL multiviscérale et chez 25 d'entre eux, la maladie était toujours active après le traitement. Des lésions osseuses isolées ont été observées chez 114 des 314 patients et 111 (97 %) d'entre eux ont survécu sans maladie après le traitement. Les localisations les plus fréquentes de l'atteinte osseuse étaient le crâne et le fémur proximal. Parmi les 87 patients présentant une atteinte pulmonaire isolée, seulement 3 étaient des non-fumeurs. Après le traitement avec des corticostéroïdes (\pm cyclophosphamide ou busulfan), 74 patients ont survécu sans maladie, mais 10 patients sont décédés. Une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, caractérisée par le diabète insipide, a été observée chez 44 patients. Après le traitement, 30 de ces patients ont survécu sans maladie, mais ils ont tous dû suivre une hormonothérapie substitutive à long terme avec l'acétate de desmopressine. Vingt et un patients présentaient une atteinte des ganglions lymphatiques et 77 patients, une atteinte mucocutanée.

CONCLUSIONS : Chez les patients présentant des lésions osseuses isolées, le pronostic est le plus favorable comparativement aux patients présentant une atteinte d'autres organes. Par opposition, chez 20 % des patients présentant une atteinte multiviscérale, la maladie est évolutive malgré le traitement. L'identification d'indicateurs pronostiques pour permettre un traitement approprié et une surveillance à long terme sont recommandées.

Cancer 1999;85:2278-90.

Réunions scientifiques à venir

31 mars au 4 avril 2004

24^e réunion annuelle de l'American Society for Laser Medicine and Surgery

Dallas, Texas

RENSEIGNEMENTS : Tél. : 715-845-9283

Fax : 715-848-2493

Courriel : information@as/ms.org

16 au 18 avril 2004

Atlantic Dermatological Conference

Boston, Massachusetts

RENSEIGNEMENTS : Tél. : 847-240-1477

Fax : 847-330-1090

Courriel : dcarlson@aad.org

29 avril au 1 mai 2004

65^e réunion annuelle de la Society of Investigative Dermatology

Providence, Rhode Island

RENSEIGNEMENTS : Tél. : 216-579-9300

Fax : 216-579-9333

Courriel : sid@sidnet.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

© 2004 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. *Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.