

### كرة المنسجات

*F. MANSOURI, A. JAHID, N. MAHASSINI, I. EN-NIA, A. REGRAGUI, Z. BERNOUSSI, F. ZOUAIDIA, A. JELTHI, A. EL HACHIMI.*

**ملخص :** تطرق الباحثون إلى الدراسة الدقيقة لداء كثرة الخلايا النسيجية "histiocytoses" وذلك على ضوء الفحص الشامل للمراجع الطبية المتعلقة بهذه الظاهرة. ويمكن القول تنقسم إلى ثلاثة أقسام جلها يكمن في تكاثر الخلايا التفاعلية الناتجة عن الطفيليات، الجدام... والتي لها عواقب حميدة. وهذه الحالات شائعة عند المريض الذي تعدى سنه 18 سنة.

**Résumé :** Les auteurs font la mise au point sur les histiocytoses en se basant sur les données récentes de la littérature. Il s'agit d'une prolifération histiocytaire d'évolution variable et de pronostic différent. Elles sont classées en trois grands chapitres dont les histiocytoses réactionnelles sont les plus fréquentes chez l'adulte comme en témoigne les quelques cas démonstratifs rapportés .

**Mots-clés :** histiocytose.

**Abstract :** The authors review recent data concerning histiocytosis. It is about histiocytosis proliferation that has variable evolution and different prognosis. Three chapters are classified. The reactional histiocytosis are the most frequent to adults . Some reported demonstration cases testified it .

**Key-words :** histiocytosis.

## INTRODUCTION

Sous le nom d'histiocytose, sont regroupées toutes les multiplications des histiocytes qu'elles soient d'origine inflammatoire, tumorale ou métabolique. Les histiocytoses ont fait l'objet de nombreuses publications récentes visant à évaluer son pronostic et surtout à préciser les moyens de diagnostic obligatoires pour prouver son origine exacte. C'est d'abord l'immunohistochimie, la microscopie électronique et accessoirement la cytogénétique.

## CARACTERISTIQUES

Ces histiocytoses se caractérisent par quatre traits essentiels :

- Leur capacité de diffuser à travers tout l'organisme, leur confère les traits d'une maladie de système. Les organes les plus atteints sont le foie, la rate et surtout les ganglions. Les autres organes sont touchés de façon occasionnelle tels que le derme, le poumon, l'orbite, le nez, les articulations...

- Leur caractère phagocytaire : Cette notion était une découverte essentielle de *Metchnikoff* (1) qui avait décrit les cellules « mangeuses » de débris et de germes et les appela phagocytes. Cet auteur distinguait les microphages que sont les polynucléaires des macrophages que sont les histiocytes activés.

Ultérieurement fût acquise la notion du système phagocytaire diffus ou système réticulo-endothélial (SRE) par *Aschoff et Chevalier* (2), Actuellement les histiocytes appartiennent au système mononuclée phagocytaire qui est un système à part. Ce système diffère du système réticulo-endothélial d'Aschoff parce qu'il exclue les cellules endothéliales et les fibroblastes. Ces derniers sont capables de proliférer mais ils n'ont pas leur origine dans la moelle osseuse. Depuis 1975 *K Lennert* et collaborateur (3) pensent, que dans le ganglion existent de véritables histiocytes tels que les cellules à corps tingibles dans le centre clair germinatif, mais il y a aussi des cellules qui appartiennent au SRE, telle la cellule dendritique folliculaire et la cellule interdigitée dont l'origine histiocytaire est fortement suspectée. Ces deux types de cellules sont considérées comme des cellules accessoires de l'immunité et expriment le CD45, le CD4 et le CD14 (CD : clone de différenciation). C'est ainsi qu'il a été proposé d'inclure, histiocytes et cellules accessoires de l'immunité, dans un même système appelé « mononuclear phagocyte and irregular effector system ou M-PIRE » (4,5).

- La possibilité de voir les macrophages qui sont des histiocytes activés, (l'activation étant un phénomène normal bénéfique et salvateur pour l'organisme), acquérir un état d'hyperactivité qui est un phénomène pathologique. Cette hyperactivation pourrait être à l'origine d'une symptomatologie discrète pouvant céder spontanément, ou être grave, avec une évolution fatale. Cet état semble être induit par une hyperproduction de cytokines (6, 7).

- Une fonction encore partiellement connue du SRE et probablement importante, est celle qu'il exerce dans le métabolisme des lipides. En effet, les histiocytes ont la capacité de stocker les graisses faisant apparaître des cellules xanthélasmiées ou cellules de Touton ; tel est le cas dans les dyslipidoses (maladie de Gaucher et les autres) où les lipides sont accumulés dans le cytoplasme des histiocytes (8).

### Origine et aspect

Les histiocytes sont des cellules bien définies appartenant au système mononuclée phagocytaire décrit par *Van Furth* (8). Ils naissent dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche commune avec celle de la lignée granuleuse. Cette cellule souche dite monoblaste donnera le promonocyte dont la demi-vie dans le sang sera de 1 à 3 jours. Lorsque le monocyte traverse la barrière vasculaire et se fixe dans les tissus, il prend le nom d'histiocyte. Ce nom change en fonction de l'organe colonisé (voir tableau A). C'est une grande cellule au cytoplasme large et clair, à noyau arrondi ou réniforme avec un nucléole variable selon le degré d'activation. Ils développent une activité de phagocytose pour les débris cellulaires, les parasites, les germes et les corps étrangers. Ils prennent alors le nom de macrophage.

dans la moelle osseuse, la cellule souche, donne naissance au monoblaste, promonoblaste et monocyte. Ce dernier, lorsqu'il se trouve au niveau des tissus, prend le nom d'histiocyte. Il sera capable de devenir macrophage dès qu'il acquiert la capacité de phagocytose. Le nom de cet histiocyte varie selon le siège. Exemple : dans le foie, il s'appellera, cellule de Kupffer (voir tableau I).

### Fonctions

Normalement, Les macrophages sont des cellules phagocytaires professionnelles, c'est à dire chargées d'éliminer toute particule étrangère en l'englobant et en la digérant. C'est ainsi que le macrophage peut :

Tableau I

Lignée cellulaire	Histiocyte tissulaire
● moelle osseuse ↓	* tissu conjonctif → histiocyte
● cellule souche (MO) ↓	● foie → cellule de Kùpffer
● monoblaste (MO) ↓	● poumon → macrophage alvéolaire
● promonocyte (MO) ↓	● ganglion → macrophage libre et fixé
● monocyte (MO et tissus) ↓	● rate → macrophage libre et fixé
● histiocyte (MO et tissus) ↓	● MO → macrophage médullaire
● macrophage (MO et tissus)	● Séreuse → macrophage
	● Os → ostéoclaste
	● Système nerveux → microglie
	● Peau → cellule de Langerhans

- lyser certaines cellules tumorales  
- détruire des cellules allogéniques reconnues par les lymphocytes T.

- disposer des cellules endommagées vieilles ou mortes (exemple les macrophages des sinusoides de la rate qui sont très importants pour l'ingestion des érythrocytes âgées).

- information du système immunitaire lymphocytaire T et sa régulation.

Les macrophages sont aussi impliqués dans la réparation des blessures et dans l'élimination des débris tissulaires ainsi que le remplacement d'un tissu embryonnaire par un autre mature. L'activation des macrophages se fait par l'intermédiaire de l'interleukine 1. Les macrophages pourraient activer les lymphocytes T. Ces derniers, pour activer les macrophages produisent une boucle d'activation. Cette interaction macrophage-lymphocyte T sensible aux antigènes de l'organisme, constitue la base de l'immunité à médiation cellulaire. Les lymphocytes, par les lymphokines (IF et, GM-CSF) transforment les macrophages en cellules multinucléées in vitro.

Dans des conditions particulières, on peut passer d'un état d'activation normale à un état d'hyperactivation ou d'activation inappropriée des macrophages. Cette situation conduit au syndrome hémophagocytaire et serait dû aux cytokines. Ces dernières peuvent être activatrices et ceci par de nombreuses substances (voir tableau 2) (9).

Le taux sérique de ces cytokines permet de juger de la sévérité du pronostic du syndrome hémophagocytaire, mais aussi de déterminer le meilleur moment pour utiliser

Tableau II

Substances	Sécrété par les :	Effet clinique
Interféron gamma	lymphocytes T, NK	Fièvre, somnolence anémie, hémophagocytose, atteinte hépatique.
Interleukine 1	Les monocytes Les lymphocytes B Les lymphocytes NK.	Hyperlipémie, CIVD, Fièvre,
Interleukine 2	Lymphocytes T activés	
Interleukine 6	Monocytes, macrophages, lymphocytes T.	Inflammation.
Cachectine/tumor necrosis factor alpha(TNF )	Macrophages	Cytopénie, fièvre Atteinte hépatique
M-CSF ET GM-CSF	Lymphocytes T monocytes	Prolifération des éléments hématopoïétiques

le traitement le plus adapté. Ces cytokines peuvent être augmentées dans d'autres états pathologiques telles : les lymphomes, les leucémies, les infections intracellulaires (SIDA) et la lyse des cellules cérébrales. Parfois les cytokines ont une action suppressive sur l'activation de la boucle lymphocyte-macrophage. Les facteurs qui interviennent sont : l'interleukine 10 et 4. On pourrait, avoir un syndrome d'hyperactivation par déficit de cytokines, et donc par l'absence de l'action freinatrice de l'interleukine 10 et 4 (10).

## CLASSIFICATION DES HISTIOCYTOSES

Plusieurs classifications ont été adoptées, nous utilisons celle qui a été proposée par un groupe de travail (histiocyte society) (10). Ces histiocytoses peuvent être séparées en trois groupes :

- *Les histiocytoses non langerhansienne*

les histiocytoses secondaires ou réactionnelle

les histiocytoses de surcharge

- *Les histiocytoses langerhansienne*

Les histiocytoses X, la maladie de Litterer Siwe, la maladie de Hand-Shüller Christian et le granulome éosinophile.

- *Les histiocytoses tumorales malignes.*

la leucémie monocyttaire et myélo-monocyttaire

Le sarcome histiocyttaire.

## COMMENTAIRES

Les histiocytoses sont surtout l'apanage de l'enfant. L'adulte est atteint de façon occasionnelle et l'histiocytose réactionnelle est la plus fréquente au delà de 16 ans.

Les 8 cas rapportés illustrent un cas typique des quelques histiocytoses couramment observées à l'hôpital Ibn Sina. (Tableau 3)

**Tableau III**

	SEXE	AGE	SERVICE	MOTIF	CLINIQUE ET PARA-CLINIQUE	ANAPATH
1	F	19	Dermato	abcès de la joue droite	non faite	Leishmaniose (photo 1)
2	M	23	Dermato	plaie	biopsie cutanée	Lèpre
3	F	19	Dermato	plaie	biopsie cutané	Tuberculose (photo 3)
4	M	26	CH A		colectomie	Typhoïde
5	M	17	Externe	adénopathie	exérèse du ganglion	Histoplasmose (photo 3)
6	M	17	UCV	abdomen aigu	opéré perforation	Rosai-Dorfman
7	M	27	CH.C	splénomégalias	splénectomie	Mie de Gaucher
8	m		MA et CHB	tumeur. Foie	non spécifique	Mie des histiocytes bleus

Si l'âge de survenue de la tuberculose, la lèpre, la leishmaniose et la typhoïde (cas n° 1, 2, 3, 4), est classique et même compatible avec la revue de la littérature, il l'est un peu moins pour la maladie de Gaucher (cas n°7) qui survient normalement très tôt; l'âge de nos malades est de 27 et 32 ans.

Quant à l'histoplasmose (cas n°5), elle est rare dans notre pays; ce cas était considéré comme tuberculose caséo-folliculaire. Ce n'est qu'après échec du traitement spécifique, que la recherche d'une étiologie mycosique fût précisée.

Le syndrome hémophagocytaire de Rosai-Dorfman (n°6) est observé fréquemment chez des patients jeunes de 30 à 36 ans. Notre patient était âgé de 17 ans. L'association d'un syndrome fébrile avec anémie; adéno et hépatosplénomégalie; fait suspecter l'affection. La biopsie ganglionnaire permet facilement le diagnostic; en montrant l'infiltration histiocytaire massive avec le caractère hémophagocytaire typique.

Enfin, le dernier cas (n°8) est d'un patient opéré pour suspicion d'une tumeur maligne du foie. En fait le prélèvement extemporané exclut la malignité. Le contrôle ultérieur confirme le caractère bénin: il s'agissait d'une pseudo-tumeur inflammatoire riche en histiocytes bleus.

Tous ces cas rapportés rentrent dans le cadre des histiocytoses non langerhansiennes, qui sont toutes des infections et infestations chroniques, caractérisées en particulier, par la persistance dans les lésions du parasite responsable, témoignant de sa résistance à la phagocytose; parmi lesquelles on peut citer: le paludisme, les leishmanioses, la toxoplasmose, les infections à mycobactéries y compris la tuberculose et la lèpre.

Il existe toute une série d'affections caractérisée par un déficit immunitaire patent ou latent, dans lesquelles la prolifération histiocytaire bien que secondaire, apparaît morphologiquement prépondérante et conduit à les classer peut être à tort dans le cadre des histiocytoses, elles sont assez rares, intéressant essentiellement l'enfant parmi lesquelles on peut citer:

Déficits immunitaires congénitaux mixtes  
Réticulose familiale  
Histiocytose lipochromique familiale

## SYNDROME D'ACTIVATION HISTIOCYTAIRE

- *Lympho-histiocytose familiale*
- *Lympho-histiocytose viro-induite*
- *Maladie de Chediak-Higashi*
- *Histiocytose sinusale cytophagique*
- *Actinoréticulose*

Quant aux histiocytoses de surcharge ou dystrophiques, elles sont définies par l'accumulation d'une substance normale ou anormale dans le cytoplasme des cellules du système des phagocytes mononucléés.

Leur classification nécessite de prendre en compte aussi bien la nature du produit lipidique accumulé que le caractère génétique ou non de la maladie sous-jacente.

Nézelof et Barbey ont proposé de séparer les histiocytoses endogènes des histiocytoses exogènes:

*H. exogènes:*

Le stockage d'un matériel exogène est à l'origine de thésaurismose résorptive liée à l'administration prolongée de substances non dégradables (huiles, polyvinyl pyrrolidone...).

*H. endogènes:*

- *Maladie de Gaucher*: caractérisée par l'accumulation de glucosyl céramide (le plus observé chez l'adulte, (cas n°2)).

- *Maladie de Niemann-Pick*: il s'agit d'une infiltration des téguments et du système nerveux central par des cellules spumeuses à surcharge phospholipidique constituées de sphingomyéline et de cholestérol.

- **Gangliosidoses** : ce sont des affections qui se caractérisent par l'accumulation de ganglioside surtout dans le système nerveux central.

- **Maladie de Farber**: les lésions dans cette affection sont constituées par une association en proportion irrégulière, de granulome à disposition plus ou moins palissadique, de cellules macrophagiques spumeuses contenant un glucolipide fortement acide périodique schiff et de sclérose.

- **Syndrome des histiocytes bleus** : caractérisé par la présence de grandes cellules colorées en bleu vif (histiocytes ou cellules phagocytées) sur les colorations hématologiques (cas n°8).

Pour **DIEBOLD**, la prolifération histiocyttaire au niveau du ganglion sera de localisation sinusale dans les cas où les cellules sont dispersées. Par contre elles sont de situation parenchymateuses lorsque les histiocytes sont en inflexion épithélioïde et giganto-cellulaire (14).

Les histiocytoses langerhansiennes, par contre sont celles qui naissent à partir des cellules dites de Langerhans pourvues de granules de Birebeck et des cellules dites interdigitées.

L'aspect morphologique est aspécifique, ces cellules sont reconnues essentiellement par leur phénotype.

- cathepsine E+ accessoirement
- cathepsine D+ si la cellule est activée

Par contre les cellules de Langerhans contiennent les granules de Birebeck en fermeture éclair en microscopie électronique et par leur expression de CD1a, CD4, CD15 ; CD54 et CD48 si elles sont activées.

Ces deux types cellulaires peuvent parfois exprimer les marqueurs histiocytaires CD11, CD14 et CD68.

Ces histiocytoses langerhansiennes anciennement appelées histiocytoses X étaient toujours considérées comme des histiocytoses réactionnelles. Actuellement, elles sont parfois à caractère monoclonal et donc néoplasiques (12). Quant aux histiocytoses dendritiques, exceptionnelles mais connues, les histiocytes se retrouvent dans le centre clair germinatif sous forme de cellules hyperplasiques, comme dans le cas de la maladie de Castelman. Ces cellules dendritiques ont des activités encore mal connues. Elles produisent de l'interleukine 6 (7).

Enfin les histiocytoses malignes, sont toutes des proliférations malignes de l'une des différentes cellules du système mononuclée phagocytaire. On distingue :

### LES LEUCÉMIES MONOCYTAIRES

Elles peuvent être aiguës, elles expriment une diffusion de cellules malignes dans le sang, comme elles peuvent être chroniques et elles sont toujours incluses dans les myélodysplasies.

**TABLEAU IV**

<b>LEUCÉMIE AIGUË (LA)</b>
LA de type M5a 80% de monoblastes le reste sont des monocytes
LA de type M5b 20% de promonocytes le reste sont des monocytes
LA de type M4 20% de blastes immatures le reste est polymorphe fait de cellules myéloblastiques avec différenciation granulocytaire ou monocyttaire

**LA : leucémie aiguë ; M5a: monoblastes ; M5b : promonocytes ; M4 : blastes immatures.**

Il existe certains anticorps pour distinguer la LA de type M4 de la LA type M5 comme le CD14 et surtout le CD68.

Sur le plan cytogénétique, la leucémie aiguë peut s'accompagner d'une anomalie du chromosome 11 ou d'une translocation t(8,16).

### LES HISTIOCYTOSES MALIGNES

Il s'agit de l'infiltration pluriviscérale par des cellules malignes ayant un phénotype d'histiocytes. C'est la prolifération tumorale maligne des histiocytes vrais faisant apparaître une hépato-splénomégalie, une polyadénopathie, une infiltration de la moelle osseuse, de la peau et d'autres tissus. Il s'agit d'une véritable maladie maligne de système mononuclée phagocytaire.

L'aspect morphologique est aspécifique sauf pour la malignité. L'origine sera déterminée par le phénotype, en effet, les histiocytes sont :

Pan B, Pan T négatives (ce ne sont pas des cellules lymphocytaires) sauf le CD4 (55)

Elles sont CD68 + et expriment inconstamment le CD11b, CD11c, CD14.

Elles sont aussi HLA DR et souvent CD45 positif.

Elles sont négatives pour les marqueurs accessoires de l'immunité (cellules interdigitées et cellules dendritiques) DRC et protéine S100 négatives. Quant au CD30, il est négatif dans les histiocytoses et positif pour le lymphome anaplasique à grandes cellules.

### CONCLUSION

*Le système mononuclée phagocytaire ou la nouvelle*

nomination « mononuclear phagocyte and irregular effector system » présente la possibilité de s'accumuler et de proliférer réalisant les histiocytoses. Ces dernières sont, en général réactionnelles banales ou spécifiques, mais plus rarement cette prolifération peut être incon-

trôlée aboutissant aux sarcomes histiocytaires surtout l'apanage de l'enfant. Le phénotype pourra les identifier. Quant aux histiocytoses de Langerhans, qu'elles soient bénignes ou malignes, leur diagnostic est facilité par la microscopie électronique qui met en évidence les granules de Birbeck.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- **E. Metchnikoff**. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris, Masson, 1982.
- 2- **L. Aschoff**. Das reticulo-endothéliale system. Ergbn Inn Med Kinderheilk, 1924, 26 :1.
- 3- **K. Lennert, Ac Feller, HJ Radum**. Malignant histiocytosis/histiocytic sarcoma and related neoplasms, recent advances in RES. Research 1984, 24: 1-16.
- 4- **BA. Woda; J. Sullivan**. Reactive histiocytic disorders. Am J clin pathol 1993, 99: 459-63
- 5- **A. Albert; Z. Azoui; J. Buisine et al. Macrophage activation syndrome**. Nouv.Rev. Fr. Hematolo 1992; 34: 435-41
- 6- **JF.Emile ; N.Brousse. Histiocytose** : données physio-pathologiques récentes. Rev Med interne 1996 ; 17( 11 ) : 891-2
- 7- **M. Malone**, The histiocytosis of childhood. Histopathology 1991; 19: 105-19.
- 8- **R. Van Furth**. Developpement and distribution of mononuclear phagocytes in inflammation : basic principales and clinical correlates » Ed. by JI Gallin; IM Goldstein and Snyderman. 1 vol. nd Ed. Raven Press lid.New York 1992
- 9- **M.NEJJAR**, Le syndrome hémophagocytaire (Etude bibliographique et discussion d'une observation), *Thèse* N°212, 1998.
- 10- **C. Veyssier-Belot ,V.Callot**, Histiocytoses . Rev Med interne 1996 ;17 (11 ) : 911- 23
- 11- **M.Amraoui ; S. Balafrej et coll** Cause inhabituelle de perforation colique. L'histiocytose hémophagocytaire . J. Chir ( Paris )1994 ;131(3) :158-9
- 12- **J. Diebold, J. Auduin, A. Le Tourneau**. Les histiocytoses réactionnelles des ganglions lymphatiques. Rev. Fr. Labo 1991; 221: 71-6.
- 13- **RC YU, C. Chu, L. Buluwella, AC. Chu**. Clonal proliferation of Langerhans cells in langerhans cell histiocytosis. Lancet 1994; 343; 767-8
- 14- **J. Diebold; T Molina, C. Bigorgne et coll**. Hyperplasie et prolifération histiocytaire ganglionnaires. Ann. Pathol, 1995, n° 4, p: 238-251.
- 15- **C.Nezlof**, Nouvelle definition de l'histiocytose maligne chez l'enfant Arch Fr Pediatr 1990 ; 47( 10 ) :697-9